

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

①1 N° de publication : **2 617 482**
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **88 08819**

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 417/14, 401/12, 401/14; A 61 K
 31/44 // (C 07 D 417/14, 205:08, 213:69, 277:40,
 417/14, 205:08, 213:81, 213:76, 277:40, 401/12,
 205:08, 213:69, 401/14, 205:08, 213:69, 213:76).

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 30 juin 1988.

③0 Priorité : US, 1^{er} juillet 1987, n° 70.286.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
 demande : BOPI « Brevets » n° 1 du 6 janvier 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
 rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *E.R. SQUIBB & SONS, INC., Société
 constituée sous les lois de l'Etat de Delaware.* — US

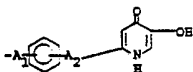
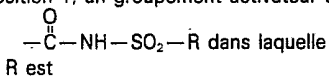
⑦2 Inventeur(s) : Hermann Breuer ; Uwe Dietmar Treuner.

⑦3 Titulaire(s) :

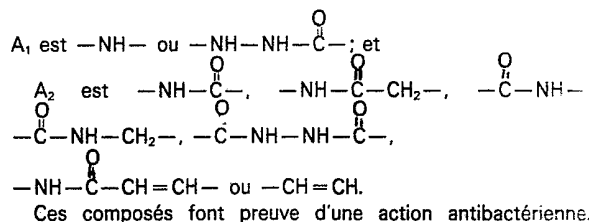
⑦4 Mandataire(s) : Cabinet William J. Rezac.

⑤4 2-Oxo-1-[[sulfonyl substitué]amino]-carbonylazétidines à action thérapeutique.

⑤7 2-azétidinones ayant un substituant 3-acylamine et, en
 position 1, un groupement activateur de formule



ou



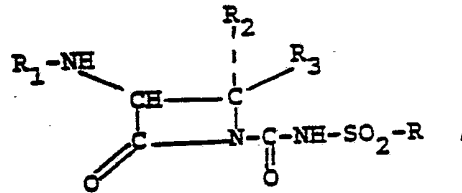
FR 2 617 482 - A1

2-OXO-1-[[SULFONYL SUBSTITUE)AMINO]-CARBONYL]
AZETIDINES A ACTION THERAPEUTIQUE

Les composés de formule

I

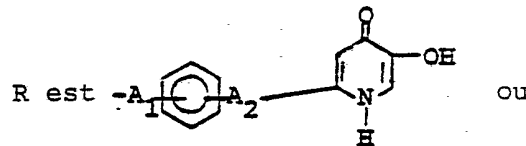
5



10

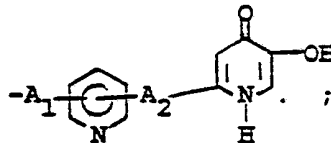
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, font preuve d'une action antibactérienne. Dans la formule I, et dans l'ensemble de la description, les symboles ont les définitions ci-dessous.

15



ou

20

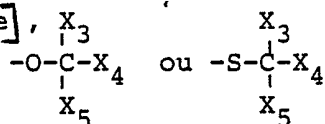


25

R_1 est un radical acyle dérivant d'un acide carboxylique;

R_2 et R_3 sont identiques ou différents et sont chacun l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, phényle, ou phényle substitué, ou un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons (ci-après désigné par R_x), ou bien l'un de R_2 et R_3 est l'hydrogène et l'autre est un radical azide, halométhyle, dihalométhyle, trihalométhyle, alcoxy-carbonyle, 2-phényléthényle, 2-phényléthynyle, carboxyle, $-CH_2X_1$ [où X_1 est un radical azide, amine ($-NH_2$), hydroxy, carboxyle, alcoxy-carbonyle, alcanoylamine, phénylcarbonylamine, (phényl substitué)carbonylamine, alkylsulfonyloxy, phénylsulfonyloxy, (phényl substitué)sulfonyloxy,

phényle, phényle substitué, cyano, $-A-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NX}_6\text{X}_7$, $-\text{S}-\text{X}_2$, ou $-\text{O}-\text{X}_2$ (où A, X_2 , X_6 et X_7 sont tels que définis ci-après), $-\text{S}-\text{X}_2$ ou $-\text{O}-\text{X}_2$ [où X_2 est un radical alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, phénylalkyle, (phényl substitué) alkyle, alcanoyle, phénylalkanoyle, (phényl substitué)-alcanoyle, phénylcarbonyle, (phényl substitué)-carbonyle, ou hétéroarylcarbonyle],



- 10 [où l'un de X_3 et X_4 est l'hydrogène et l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien X_3 et X_4 forment, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un radical cycloalkyle; et X_5 est un radical formyle, alcanoyle, phénylcarbonyle, (phényl substitué)carbonyle, phénylalkylcarbonyle, (phényl substitué)alkylcarbonyle, carboxyle, alkoxy-carbonyle, amino-
- 15 carbonyle ($\text{NH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), (amino substitué)-carbonyle, ou cyano ($-\text{C}\equiv\text{N}$)] , ou $-A-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NX}_6\text{X}_7$ [où A est $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-$, ou $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$,
- 20 m est égal à 0, 1 ou 2, et X_6 et X_7 sont identiques ou différents, et sont chacun l'hydrogène ou un radical alkyle, phényle ou phényle substitué, ou bien X_6 est l'hydrogène et X_7 est un groupement amine, amine substitué, alcanoyl-amine ou alcoxy, ou bien X_6 et X_7 forment, avec l'atome
- 25 d'azote auquel ils sont fixés, un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons];

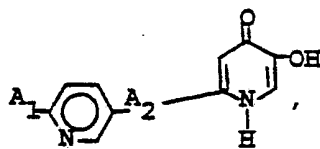
A_1 est $-\text{NH}-$ ou $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$; et

30 A_2 est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-$,

$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$.

- Les symboles précédents (A_1 et A_2 par exemple) sont utilisés pour représenter des groupements d'atomes multiples. Ces groupements sont insérés dans les formules
- 35 développées qui sont représentées ici dans l'ordre dans lequel ils se présentent (c'est-à-dire de gauche à droite).

Par exemple, si R est

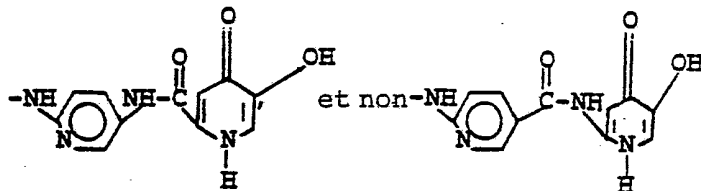


5

A₁ est -NH- et A₂ est -NH-C(=O)-, le

10

groupement R serait



et non-

15

On trouvera ci-dessous les définitions des différents termes utilisés pour décrire les β -lactames de cette invention. Ces définitions s'appliquent aux termes tels qu'ils sont utilisés dans l'ensemble de la description (à moins d'être plus limités dans des cas précis) soit isolément soit en tant que partie d'un groupement plus important.

20

Les termes "alkyle" et "alcoxy" désignent des radicaux à chaîne droite ou ramifiée. On préfère les radicaux ayant de 1 à 10 atomes de carbone.

25

Les termes "cycloalkyle" et "cycloalcényle" désignent des radicaux cycloalkyle et cycloalcényle ayant 3,4,5,6 ou 7 atomes de carbone.

30

Le terme "alkyle substitué" désigne des radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs (de préférence 1, 2 ou 3) atomes ou groupements azide, amine (-NH₂), halogène, hydroxy, carboxy, cyano, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, alcanoyloxy, alcoxy, phényloxy, (phényl substitué)oxy, mercapto, alkylthio, phénylthio, (phényl substitué)thio, alkylsulfinyle, ou alkylsulfonyle.

35

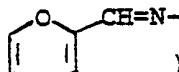
Les termes "alcanoyle", "alcényle", et "alcy-nyle" désignent des radicaux à chaîne droite ou ramifiée. On préfère les radicaux ayant de 2 à 10 atomes de carbone.

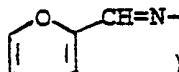
Les termes "halogène" et "halo" désignent le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Le terme "phényle substitué" désigne un radical

phényle substitué par 1, 2 ou 3 atomes ou groupements amine (-NH₂), halogène, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle (de 1 à 4 atomes de carbone), alcoxy (de 1 à 4 atomes de carbone), alcanoyloxy, aminocarbonyle, ou carboxy.

- 5 L'expression "hétérocycle à 4,5,6 ou 7 chaînons" (désigné par "R_x") désigne des groupements aromatiques ou non aromatiques, substitués ou non substitués, contenant un ou plusieurs (de préférence 1,2 ou 3) atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre. Des exemples de substituants sont les atomes et
10 groupements oxo (=O), halogène, hydroxy, nitro, amine, cyano, trifluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfonyle, phényle, phényle substitué,



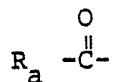
- 15 2-furfurylidèneamine (), benzylidèneamine et alkyle substitué (où le radical alkyle a de 1 à 4 atomes de carbone). Un type de "hétérocycle à 4,5,6 ou 7 chaînons" est le radical "hétéroaryle". Le terme "hétéroaryle" désigne les hétérocycles à 4,5,6 ou 7 chaînons qui sont aromatiques. Des
20 exemples de groupements hétéroaryle sont les radicaux pyridinyle, furanyle, pyrrolyle, thiényle, 1,2,3-triazolyle, 1,2,4-triazolyle, imidazolyle, thiazolyle, thiadiazolyle, pyrimidinyle, oxazolyle, triazinyle, et tétrazolyle, éventuellement substitués. Des exemples d'hétérocycles non aromatiques,
25 (c'est-à-dire de groupements hétérocycliques totalement ou partiellement saturés) sont les radicaux azétidinyle, oxétanyle, thiétanyle, pipéridinyle, pipérazinyle, imidazolidinyle, oxazolidinyle, pyrrolidinyle, tétrahydropyrimidinyle, dihydrothiazolyle et hexahydroazépinyle, éventuellement substitués.
30 Des exemples d'hétérocycles à 4,5,6 ou 7 chaînons substitués sont les radicaux 1-alkyl-azétidinyle, 2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-alkylsulfonyle-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-benzylidène-amino-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-alkyl-2-oxo-imidazolidinyle, 3-phényl (ou phényl substitué)-2-oxo-1-imidazolidinyle,
35 3-benzyl-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-(2-aminoéthyl)-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-amino-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-[(alcoxy-carbonyl)amino]-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-[2-[(alcoxy-carbonyl)-amino]éthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyle, 2-oxo-1-pyrrolidi-

nyle, 2-oxo-3-oxazolidinyle, 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrimidinyle, 2-oxo-1-hexahydroazépinyle, 2-oxo-3-pyrrolidinyle, 2-oxo-3-tétrahydrofuranyle, 2,3-dioxo-1-pipérazinyle, 2,5-dioxo-1-pipérazinyle, 4-alkyl-2,3-dioxo-1-pipérazinyle, et
5 4-phényl-2,3-dioxo-1-pipérazinyle.

Le terme "amine substitué" désigne un groupement de formule $-NX_8X_9$ dans laquelle X_8 est l'hydrogène ou un radical alkyle, phényle, phényle substitué, phénylalkyle ou (phényl substitué)alkyle, et X_9 est un radical alkyle, phényle,
10 phényle substitué, phénylalkyle, (phényl substitué)alkyle, hydroxy, cyano, alcoxy, phénylalcoxy, ou amine ($-NH_2$).

Le terme "acyle" désigne l'ensemble des radicaux organiques dérivant d'un acide organique (c'est-à-dire d'un acide carboxylique) par élimination du groupement hydroxyle.
15 On préfère bien entendu certains radicaux acyle, mais cette préférence ne doit pas être considérée comme une limitation du champ d'application de cette invention. Des exemples de radicaux acyle sont les radicaux acyle qui ont été utilisés dans le passé pour acyler les antibiotiques de la série des
20 β -lactames, y compris l'acide 6-aminopénicillanique et ses dérivés et l'acide 7-aminocéphalosporanique et ses dérivés; voir, par exemple Cephalosporins and Penicillins, édité par Flynn, Academic Press (1972), la demande de brevet allemand N° 2 716 677 publiée le 10 octobre 1978, le brevet belge
25 N° 867 994, publié le 11 décembre 1978, le brevet des Etats-Unis N° 4 152 432 publié le 1er mai 1979, le brevet des Etats-Unis N° 3 971 778 publié le 27 juillet 1976, le brevet des Etats-Unis N° 4 172 199 publié le 23 octobre 1979, et le brevet britannique n° 1 348 894 publié le 27 mars 1974. Les
30 parties de ces références qui décrivent divers radicaux acyle sont incorporés ici à titre de référence. La liste suivante de radicaux acyle est présentée pour donner des exemples supplémentaires du terme "acyle"; elle ne doit pas être considérée comme limitant ce terme. Des exemples de
35 radicaux acyle sont :

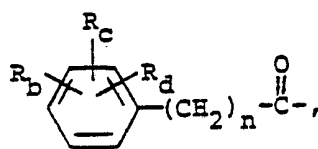
(a) Les radicaux aliphatiques de formule



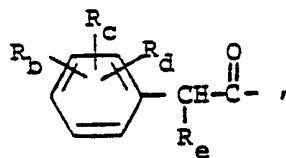
dans laquelle R_a est un radical alkyle; cycloalkyle; alcoxy; alcényle; cycloalcényle; cyclohexadiényle; ou alkyle ou alcényle substitué par un ou plusieurs groupements ou atomes
5 d'halogène, cyano, nitro, amine, mercapto, alkylthio, ou cyano-méthylthio.

(b) Les groupements aromatiques carbocycliques
de formule

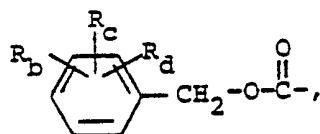
10



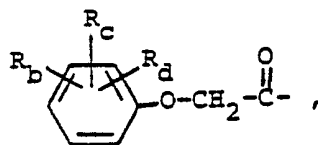
15



20

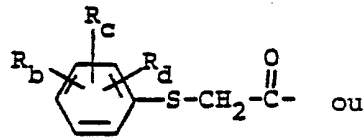


25

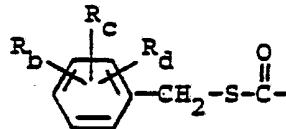


30

5



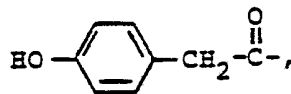
10



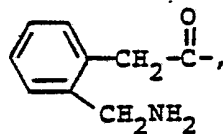
dans lesquelles n est égal à 0, 1, 2 ou 3; R_b , R_c et R_d sont
 chacun, indépendamment, l'hydrogène, un halogène, un groupe-
 15 ment hydroxyle, nitro, amine ou cyano, ou un radical tri-
 fluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy
 de 1 à 4 atomes de carbone, ou aminométhyle; et R_e est un
 groupement amine ou hydroxyle, un sel carboxylique, un
 groupement carboxyle protégé, un radical formyloxy, un sulfo-
 20 sel, un sel de sulfoamine, un groupement azide, un atome
 d'halogène, ou un groupement hydrazine, alkylhydrazine,
 phénylhydrazine, ou [(alkylthio)thioxométhyl] thio.

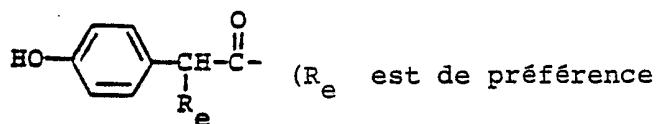
Les radicaux acyle aromatiques carbocycliques
 préférés comprennent ceux qui ont pour formule

25

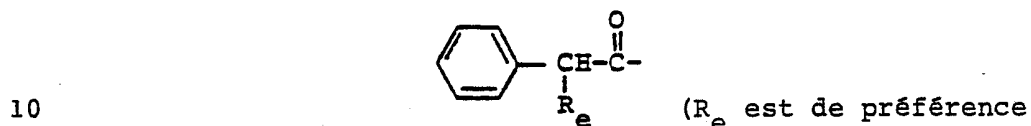


30





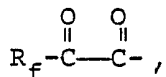
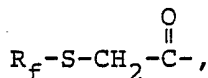
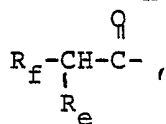
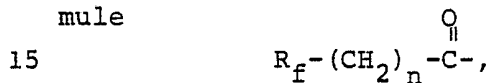
5 un sel carboxylique ou un sulfo-sel) et



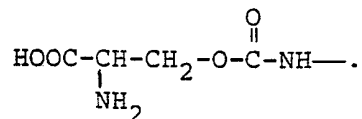
10

un sel carboxylique ou un sulfo-sel).

(c) Les groupements hétéroaromatiques de formule

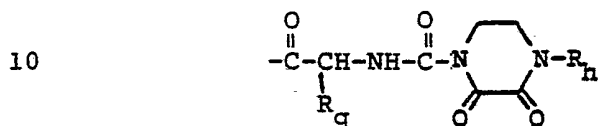


25 dans lesquelles n est égal à 0,1,2 ou 3; R_e est tel que défini ci-dessus; et R_f est un noyau hétérocyclique à 5,6 ou 7 chaînons, substitué ou non substitué, contenant 1,2,3 ou 4 (de préférence 1 ou 2) atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre. Des exemples de noyaux hétérocycliques sont les noyaux thié-
 30 nyle, furyle, pyrrolyle, pyridinyle, pyrazolyle, pyrazinyle, thiazolyle, pyrimidinyle, thiadiazolyle et tétrazolyle. Des exemples de substituants sont les groupements et atomes d'halogène, hydroxyle, nitro, amine, amine protégé, cyano, trifluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy
 35 de 1 à 4 atomes de carbone, ou



Les groupements acyle hétéroaromatiques préférés comprennent les groupements répondant aux formules ci-dessus dans lesquelles R_f est un radical 2-amino-4-thiazolyle, 2-amino-5-halo-4-thiazolyle, 4-aminopyrimidin -2-yle, 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-ylé, 2-thiényle, 2-furanyle, ou 6-amino-pyridin -2-yle.

(d) Les radicaux $\left[\left[\text{(4-substitué-2,3-dioxo-1-pipérazinyl) carbonyl} \right] \text{amino} \right] \text{arylacétyle}$ de formule



dans laquelle R_g est un groupement aromatique (y compris les groupements aromatiques carbocycliques tels que ceux de formule :



et les groupements hétéroaromatiques qui sont inclus dans la définition de R_f ; et R_h est un radical alkyle, alkyle substitué (dans lequel le radical alkyle est substitué par un ou plusieurs groupements ou atomes halogène, cyano, nitro, amine ou mercapto), arylméthylèneamine (c'est-à-dire de formule $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}_g$ dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus),

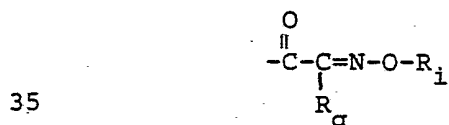
arylcarbonylamine (c'est-à-dire de formule $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_g$ dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus) ou alkylcarbonylamine.

25

Les groupements $\left[\left[\text{(4-substitué-2,3-dioxo-1-pipérazinyl) carbonyl} \right] \text{amino} \right] \text{arylacétyle}$ préférés comprennent ceux dans lesquels R_h est un radical éthyle, phénylméthylèneamine ou 2-furylméthylèneamine.

30

(e) Les groupements (oximino substitué) arylacétyle de formule

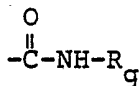


dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus et R_i est l'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle,

$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{1,2 \text{ ou } 3}$, 2-pyrrazolylméthyle, (2-oxo)-3-pyrrolidi-

$-\text{C}-\text{COOH}$

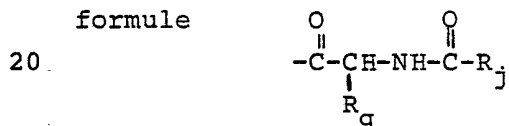
nyl)méthyle, alkylaminocarbonyle, arylaminocarbonyle (c'est-à-dire de formule



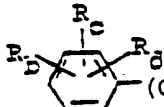
dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus) ou alkyle substitué (dans lequel le radical alkyle est substitué par un ou plusieurs groupements ou atomes d'halogène, cyano, nitro, amine, mercapto, alkylthio, aromatiques (tels que définis par R_g), carboxyle, (y compris les sels), amide, alcoycarbonyle, phénylméthoxycarbonyle, diphénylméthoxycarbonyle, hydroxyalcoxyphosphinyle, dihydroxyphosphinyle, hydroxy(phénylméthoxy)phosphinyle, dialcoxyphosphinyle ou tétrazolyle).

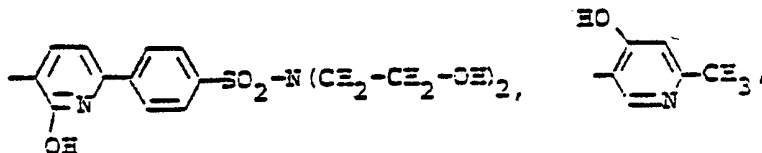
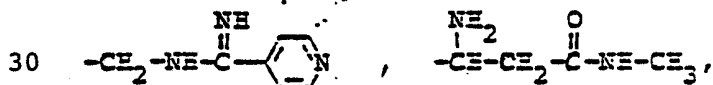
Les groupements (oximino substitué) arylacétyle préférés comprennent ceux dans lesquels R_g est le radical 2-amino-4-thiazolyle. On préfère aussi les groupements dans lesquels R_i est un radical méthyle, éthyle, carboxyméthyle, 1-carboxy-1-éthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 2,2,2-trifluoréthyle, ou 1-carboxycyclopropyle.

(f) Les groupements (acylamino) arylacétyle de formule

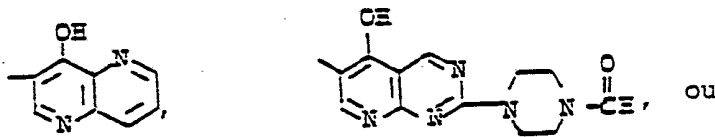


dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus et R_j est

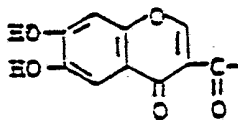
25  $(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, un groupement amine, alkylamine, (cyanoalkyl)-amine, amide, alkylamide, (cyanoalkyl)amide,



5



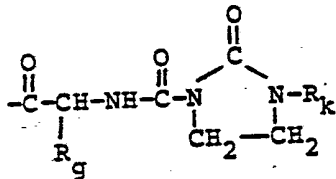
10



Les groupements (acylamino)arylacétyle préférés de la formule précédente comprennent ceux dans lesquels R_j est un groupement amine ou amide. On préfère également les groupements dans lesquels R_g est le radical phényle ou 2-thiényne.

(g) Les groupements [[3-substitué-2-oxo-1-imidazolidinyl] carbonyl] amino]arylacétyle de formule

20



dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus et R_k est l'hydrogène ou un radical alkylsulfonyle, arylméthylène-amine (c'est-à-dire de formule

$-N=CH-R_g$ dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus),

$\begin{matrix} O \\ || \\ -C-R_m \end{matrix}$ (où R_m est l'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par halogène), un groupement aromatique (tel que défini par R_g ci-dessus), un radical alkyle ou un radical alkyle substitué (dans lequel le radical alkyle est substitué par un ou plusieurs groupements ou atomes d'halogène, cyano, nitro, amine ou mercapto).

Les groupements [[3-substitué-2-oxo-1-imidazolidinyl] carbonyl] amino]arylacétyle préférés de la formule précédente comprennent ceux dans lesquels R_g est le radical phényle ou 2-thiényne. On préfère également les groupements

dans lesquels R_k est l'hydrogène ou un radical méthylsulfonyle, phénylméthylèneamine ou 2-furylméthylèneamine.

Les composés de cette invention forment avec diverses bases minérales et organiques des sels basiques
5 qui entrent également dans le champ d'application de cette invention. Ces sels comprennent les sels d'ammonium, les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux, les sels formés avec des bases organiques, par exemple la dicyclohexylamine, la benzathine, la N-méthyl-
10 glucamine, l'hydrabamine et les bases similaires. On préfère les sels pharmaceutiquement acceptables, mais d'autres sels sont également utilisables, par exemple pour isoler ou purifier le produit.

On peut faire cristalliser ou recristalliser
15 certains des composés de cette invention dans des solvants contenant de l'eau. Dans ces cas-là, il peut se former de l'eau d'hydratation. Cette invention englobe les hydrates stoechiométriques ainsi que les composés contenant des quantités variables d'eau qui peuvent être obtenus par des
20 procédés tels que la lyophilisation.

Les β -lactames de formule I contiennent au moins un centre chiral-l'atome de carbone en position 3 du noyau du β -lactame auquel le substituant acylamine (" R_1 -NH-") est fixé. Cette invention a pour objet les β -lactames qui ont
25 été décrits ci-dessus, dans lesquels la stéréochimie au centre chiral en position 3 du noyau de β -lactame est la même que la configuration sur l'atome de carbone en position 6 des pénicillines naturelles (la pénicilline G par exemple) et que la configuration sur l'atome de carbone en position 7
30 des céphamycines naturelles (la céphamycine C par exemple). Sont également inclus dans le champ de cette invention les mélanges racémiques qui contiennent les β -lactames décrits ci-dessus.

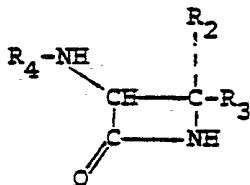
Les β -lactames de formule I, ainsi que leurs
35 sels pharmaceutiquement acceptables, sont actifs contre les organismes gram-positifs et gram-négatifs. Les composés

de cette invention peuvent être utilisés comme agents pour combattre les infections bactériennes (y compris les infections de l'appareil urinaire et les infections respiratoires) chez des espèces mammifères telles que les animaux domestiques (chien , chat , vache, cheval, par exemple) et chez l'homme.

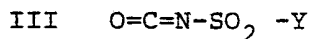
Pour combattre les infections bactériennes chez les mammifères, on peut administrer un composé de cette invention à un mammifère malade à une dose d'environ 1,4 mg/kg/et par jour à 350 mg environ par kg et par jour, de préférence d'environ 14 mg/kg/jour à environ 100 mg/kg/jour. Tous les modes d'administration qui ont été utilisés dans le passé pour faire parvenir les pénicillines et les céphalosporines sur le lieu de l'infection sont également envisagés avec les β -lactames de cette invention. Ces modes d'administration comprennent les voies orale, intraveineuse, et intramusculaire, et sous forme de suppositoires.

On peut préparer les β -lactames de formule I à partir d'une amino-2-azétidinone 3-protégée, de formule

II



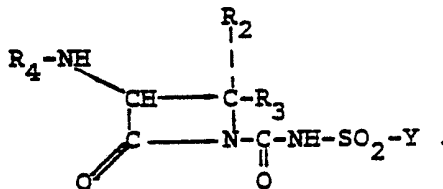
Dans la formule II, et dans l'ensemble de la description, le symbole "R₄" désigne un groupement protecteur de la fonction amine. Ces groupements sont bien connus dans le domaine de la chimie des β -lactames, et le groupement particulier choisi n'est pas crucial. Les radicaux benzyloxycarbone, trityle, et *t*-butoxycarbone sont des exemples de groupements protecteurs. La réaction d'un β -lactame de formule II avec un isocyanate de formule



dans laquelle Y est un substituant labile tel que le chlore, donne le composé correspondant, de formule

IV

5



10 On mène de préférence la réaction dans un solvant organique inerte, par exemple l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane, le diméthoxyéthane, le dichlorométhane, l'acétonitrile, ou un mélange de ces solvants. On peut réaliser le déplacement du substituant de l'amine "Y" par le substituant voulu "R" à

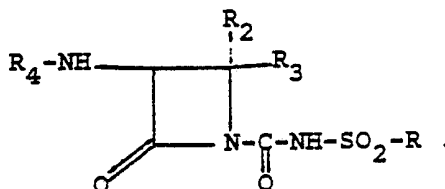
15 l'aide du nucléophile approprié, de formule

V RH,

facultativement en présence d'une base (la triéthylamine par exemple), et on obtient le composé correspondant de formule

VI

20



25 Ou bien, on peut réaliser le déplacement du substituant labile en faisant réagir un composé de formule IV avec une forme protégée d'un composé de formule V. Après la réaction de déplacement, on peut éliminer les groupements protecteurs en utilisant des techniques reconnues, pour obtenir un composé

30 de formule VI.

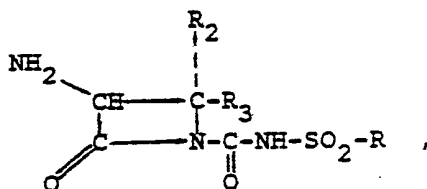
Les formes protégées d'un composé de formule V, et de tous les produits réagissant qui sont décrits ici et qui contiennent un fragment 3-hydroxy-4-pyridone, comprennent les composés dans lesquels le groupement hydroxyle est protégé, les composés dans lesquels le groupement hydroxyle et

35 l'azote du noyau sont protégés, et les composés dans lesquels les deux atomes d'oxygène de la pyridone sont protégés.

Des exemples de groupements protecteurs sont les radicaux silyle (triméthylsilyle par exemple), benzyle et acyle (acétyle par exemple). Si on utilise le radical silyle, on peut réaliser la suppression ultérieure de la protection par hydrolyse ou par coupure au moyen d'un fluorure. Si on utilise le radical benzyle, on peut réaliser la suppression ultérieure de la protection par hydrogénolyse. Si on utilise le radical acyle, on peut réaliser la suppression ultérieure de la protection par hydrolyse.

La suppression de la protection d'un composé de formule VI par des techniques classiques donne l'intermédiaire-clé correspondant, de formule

VII



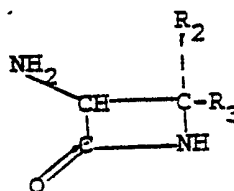
ou un sel de celui-ci. La réaction particulière de suppression de la protection que l'on utilise dépendra bien entendu du groupement protecteur ("R₄") qui est présent. Si, par exemple, R₄ est un groupement protecteur t-butoxycarbone, on peut supprimer la protection par traitement d'un composé de formule VI par un acide (l'acide formique ou l'acide trifluoroacétique par exemple). Si, par exemple, R₄ est un groupement protecteur benzyloxycarbone, on peut supprimer la protection par hydrogénation catalytique d'un composé de formule VI. Ou bien, on peut éliminer le groupement protecteur R₄ en même temps que les autres groupements protecteurs de la pyridone immédiatement après la réaction de déplacement qui est décrite ci-dessus.

On peut utiliser des techniques d'acylation bien connues pour transformer un intermédiaire de formule VII en un produit correspondant de formule I. Des exemples de techniques comprennent la réaction d'un composé de formule VII avec un acide carboxylique (R₁-OH) ou avec un halogénure ou un anhydride d'acide carboxylique correspondant. La réaction avec

un acide carboxylique se fait le mieux en présence d'un carbodiimide tel que le dicyclohexylcarbodiimide, et d'une substance capable de former un ester actif in situ, telle que le N-hydroxybenzotriazole. Dans les cas où le radical acyle (R₁) contient des groupements fonctionnels réactifs (tels que les groupements amine ou carboxyle), il peut être nécessaire de protéger d'abord ces groupements fonctionnels, puis de procéder à la réaction d'acylation, et enfin de supprimer la protection du produit résultant.

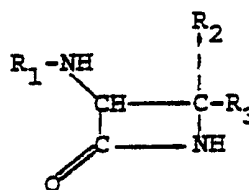
Un autre mode possible de préparation des composés de formule I consiste à acyler d'abord (les techniques d'acylation ont été décrites ci-dessus) une 3-amino-2-azétidinone de formule

VIII



pour obtenir un intermédiaire de formule

IX



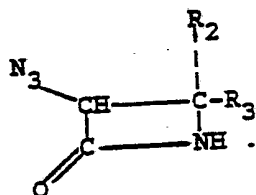
On peut introduire un groupement activateur

$\text{-C(=O)-NH-SO}_2\text{-R}$ en position 1 d'un composé de formule IX (en utilisant les modes opératoires décrits ci-dessus) pour obtenir le produit correspondant de formule I. Dans les cas où la chaîne latérale acyle "R₁" contient des groupements fonctionnels réactifs (tels que les groupements amine), il peut être nécessaire de protéger d'abord ces groupements fonctionnels, puis de procéder à l'addition du groupement activateur en position 1, et enfin de supprimer la protection du produit résultant.

Encore un autre mode de synthèse permettant la préparation des composés de formule I consiste à utiliser

une 3-azido-2-azétidinone de formule

X

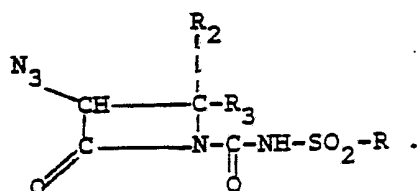


5

On peut introduire un groupement activateur $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-NH-SO}_2\text{-R}$ en position 1 d'un composé de formule X (en utilisant les modes opératoires décrits ci-dessus) pour obtenir le composé correspondant de formule

10

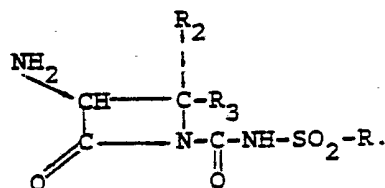
XI



15

La réduction d'un intermédiaire de formule XI donne l'intermédiaire correspondant, de formule

VII



20

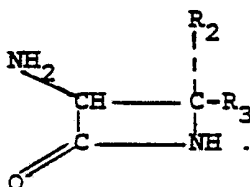
On peut réaliser la réduction par hydrogénation catalytique (palladium sur charbon ou oxyde de platine par exemple), ou bien à l'aide d'agents réducteurs, tels que le zinc ou la triphénylphosphine. Comme décrit ci-dessus, à partir de ces intermédiaires-clés (composés de formule VII), en utilisant les techniques d'acylation classiques, il est possible de préparer les produits de formule I.

25

30

Ou bien, on peut réduire une 3-azido-2-azétidinone de formule X en la 3-amino-2-azétidinone correspondante, de formule

VIII



35

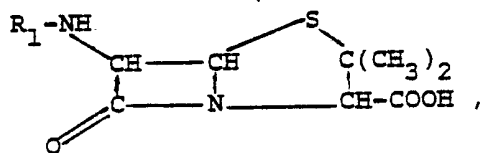
On peut réaliser la réduction par hydrogénation catalytique (palladium sur charbon ou oxyde de platine par exemple), ou bien à l'aide d'agents réducteurs tels que le zinc ou la triphénylphosphine. On peut faire réagir une 3-amino-2-azétidinone de formule VIII de la façon décrite ci-dessus (c'est-à-dire l'acyler d'abord puis la traiter comme décrit ci-dessus pour introduire un groupement activateur

10 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-NH-SO}_2\text{-R} \end{array}$ en position 1) pour obtenir les produits de formule I.

Encore un autre mode de synthèse permettant de préparer les composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 sont tous deux l'hydrogène fait appel à un acide 6-acylaminopénicillanique de formule

15

XII

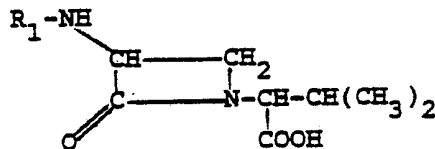


20 ou à un sel de celui-ci, comme produit de départ. En adaptant les modes opératoires qui sont décrits dans la littérature, on peut obtenir la 3-acylamino-2-azétidinone à partir de l'acide 6-acylaminopénicillanique correspondant de formule XII : voir, par exemple, Chem. Soc. Special Publication N°28,
25 page 288 (1977), The Chemistry of Penicillins, Princeton University Press, page 257, et Synthesis, 494 (1977).

Comme décrit dans la littérature, on peut désulfurer l'acide 6-acylaminopénicillanique, ou un sel de cet acide, pour obtenir un composé de formule

30

XIII

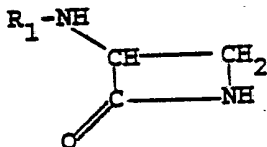


35

par réduction à l'aide de nickel Raney. On peut mener la réaction dans de l'eau dans des conditions de reflux.

Le remplacement du groupement carboxyle d'un composé de formule XIII par un groupement acétate, suivi d'une hydrolyse, donne la 3-acylamino-2-azétidinone correspondante, de formule

5 XIV



10

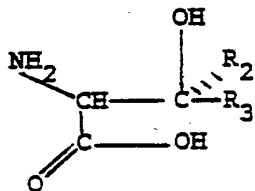
Le traitement d'un composé de formule XIII par de l'acétate cuivrique et du tétra-acétate de plomb dans un solvant organique (l'acétonitrile par exemple) permet de remplacer le groupement carboxyle par un groupement acétate. On peut réaliser l'hydrolyse du composé résultant en utilisant du carbonate de potassium en présence de borohydrure de sodium.

On peut introduire un groupement activateur $\text{-C(=O)-NH-SO}_2\text{-F}$ en position 1 d'un composé de formule XIV (ce qui donne les produits de formule I dans laquelle R_2 et R_3 sont tous deux l'hydrogène) en utilisant les modes opératoires qui sont décrits ci-dessus.

Encore une autre variante des voies de synthèse qui sont décrites ci-dessus pour préparer un composé de formule I dans laquelle R_2 et R_3 sont tous deux l'hydrogène consiste à désulfurer d'abord l'acide 6-aminopénicillanique, à acyler le composé résultant pour obtenir un composé de formule XIII, puis à procéder comme décrit ci-dessus pour obtenir d'abord une 3-acylamino-2-azétidinone de formule XIV, puis un produit de formule I.

On peut également préparer les azétidinones de formule I à partir d'acides aminés de formule

XV



35

On commence par protéger le groupement amine (à l'aide d'un

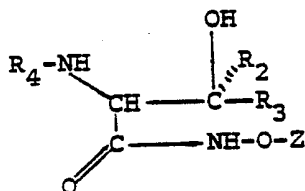
groupement protecteur "R₄", le radical t-butoxycarbone par exemple). On fait ensuite réagir le groupement carboxyle de l'acide aminé protégé avec une amine de formule



5 dans laquelle Z est un radical alkyle, benzyle ou triphénylméthyle, en présence d'un carbodiimide, pour obtenir un composé de formule

XVII

10

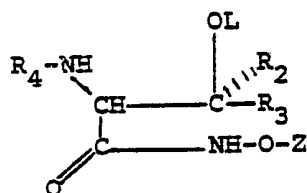


On transforme le groupement hydroxyle d'un composé de formule XVII en un groupement labile ("OL") à l'aide d'un réactif tel que le chlorure de méthanesulfonyle ou le complexe pyridine-SO₃.

On cyclise le composé complètement protégé, de formule

20

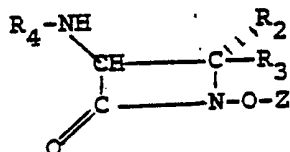
XVIII



25 en le traitant par une base, le carbonate de potassium par exemple. On mène de préférence la réaction dans un solvant organique ou dans un mélange de solvant organique et d'eau, aux conditions de reflux, et on obtient un composé de formule

XIX

30



35 Ou bien, on peut réaliser la cyclisation d'un composé de formule XVII sans transformer au préalable le groupement hydroxyle en un groupement labile. Le traitement d'un composé de formule XVII par de la triphénylphosphine et

du diéthylazodicarboxylate donne un composé de formule XIX.

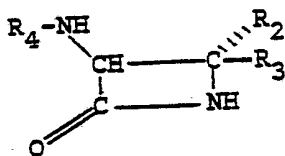
Des exemples de modes opératoires permettant de transformer un composé de formule XVIII en un composé de formule XIX sont décrits dans J. Amer. Chem. Soc., 102,7026 (1980) et J. Org. Chem., 47, 5160 (1982).

Les deux modes de cyclisation d'un composé de formule XVII qui sont décrits ci-dessus ont pour résultat une inversion de la stéréochimie de l'atome de carbone portant les substituants R_2 et R_3 quand R_2 et R_3 ne sont pas identiques.

On peut éliminer le groupement protecteur de la position 1 d'une azétidinone de formule XIX par réduction avec du sodium quand Z est le radical alkyle, et on obtient un intermédiaire de formule

15

II

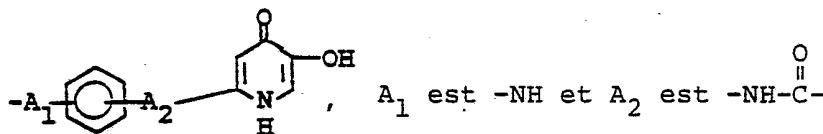


(au moins l'un de R_2 et R_3 est l'hydrogène). Si Z est le radical benzyle, une hydrogénation catalytique (au palladium sur charbon par exemple) donnera initialement le composé N-hydroxylé correspondant, qui, après traitement par du trichlorure de titane, donne un intermédiaire de formule II. Si Z est le radical triphénylméthyle, un traitement par l'acide formique ou par un mélange d'acide acétique à 70 % et d'eau donnera initialement le composé N-hydroxylé correspondant.

On peut introduire un groupement activateur $\text{-C(=O)-NH-SO}_2\text{-R}$ en position 1 d'un composé de formule II en utilisant les modes opératoires qui sont décrits ci-dessus et on peut supprimer la protection et acyler le composé résultant.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

35



22

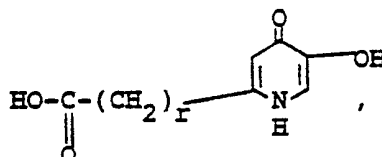
ou $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$ en faisant réagir un dérivé de nitroaniline de formule

XX



avec un dérivé activé et convenablement protégé d'un acide carboxylique de formule

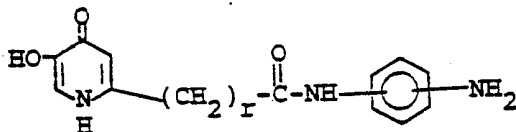
XXI



10

dans laquelle r est égal à 0 ou 1, pour obtenir, après suppression de la protection et réduction, le composé correspondant de formule

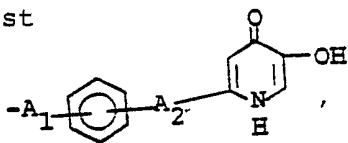
XXII



15

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

20



A_1 est $-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ et A_2 est $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ ou $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$ en faisant réagir de l'hydrazine monoprotégée

25

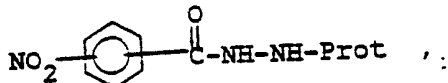
avec un acide nitrobenzoïque de formule

XXIII



pour obtenir un composé de formule

XXIV



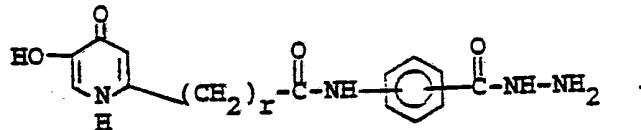
30

dans laquelle "Prot" est un groupement protecteur de fonction amine classique. La réduction d'un composé de formule XXIV pour obtenir le composé aminé correspondant, suivie d'une réaction avec un acide carboxylique activé et convenablement protégé de formule XXI, donne, après suppression de la pro-

35

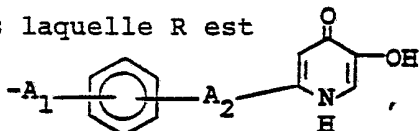
tection, le composé correspondant de formule

XXV.



5

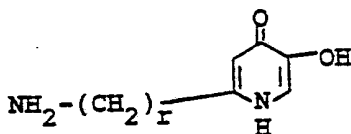
On peut préparer les nucléophiles de formule IV dans laquelle R est



10

A_1 est $-NH-$, et A_2 est $-C(=O)-NH-$ ou $-C(=O)-NH-CH_2-$ en faisant réagir un acide nitrobenzoïque de formule XXIII avec un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule

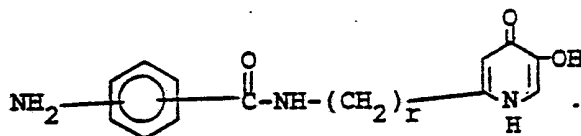
XXVI



15

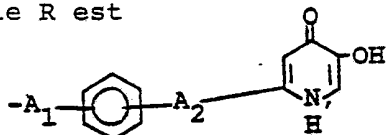
pour obtenir, après réduction et suppression de la protection, le composé correspondant de formule

XXVII



20

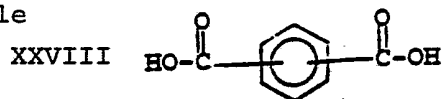
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



25

A_1 est $-NH-NH-C(=O)-$ et A_2 est $-C(=O)-NH-$ ou $-C(=O)-NH-CH_2-$ en faisant réagir un diacide carboxylique de formule

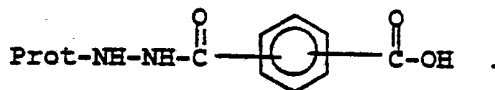
30



avec de l'hydrazine monoprotégée pour obtenir le composé correspondant de formule

35

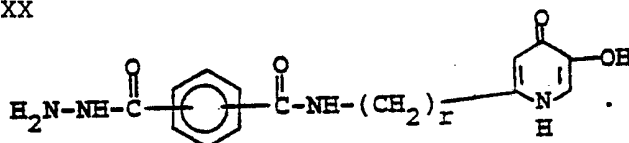
XXIX



La réaction d'un composé de formule XXIX avec un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule XXVI, suivie de la suppression de la protection, donne le composé correspondant de formule

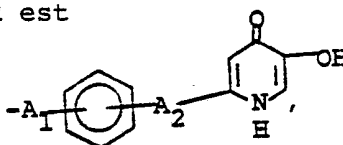
5

XXX



10

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

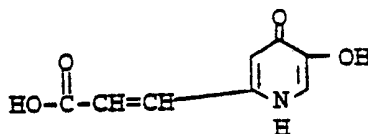


15

-NH-C(=O)-CH=CH- A_1 est -NH- , et A_2 est en faisant réagir une nitroaniline de formule XX avec un acide carboxylique convenablement protégé, de formule

XXXI

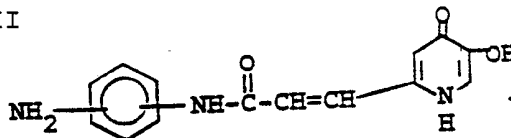
20



25

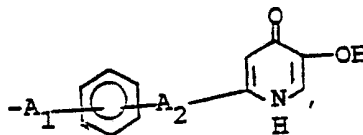
pour obtenir, après réduction sélective (en utilisant, par exemple, du dithionate de sodium) et suppression de la protection, le composé correspondant de formule

XXXII



30

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



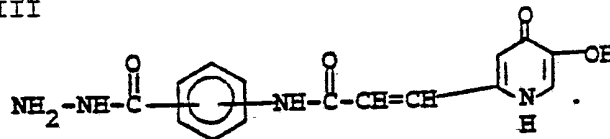
35

-NH-C(=O)-CH=CH- A_1 est -NH-NH-C(=O)- , et A_2 est en réduisant d'abord un composé de formule XXIV en le composé aminé correspondant, puis en faisant réagir ce

composé avec un composé de formule XXXI pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

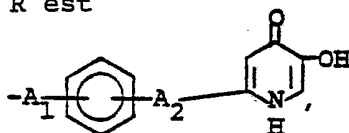
XXXIII

5



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

10



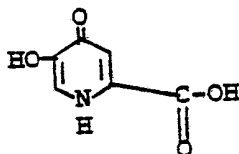
A_1 est -NH- et A_2 est

15

$\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}-\text{NH}-\text{C}- \end{matrix}$ en supprimant d'abord la protection d'un composé de formule XXIV, puis en faisant réagir le composé obtenu avec un dérivé activé et convenablement protégé d'un acide carboxylique de formule

20

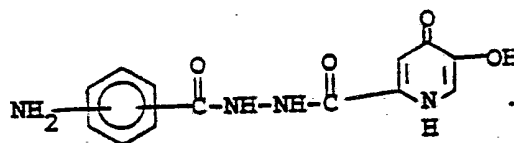
XXXIV



pour obtenir, après réduction et suppression de la protection, le composé correspondant de formule

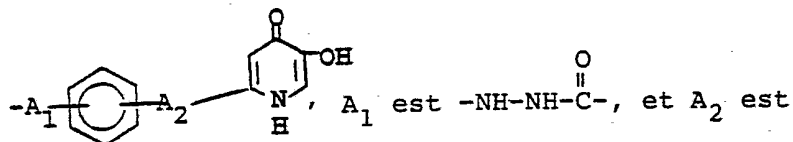
XXXV

30



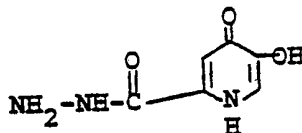
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

35



$\begin{array}{c} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}-\text{NH}-\text{C}- \end{array}$ en faisant réagir un composé de formule XXIX
 avec un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule
 XXXVI

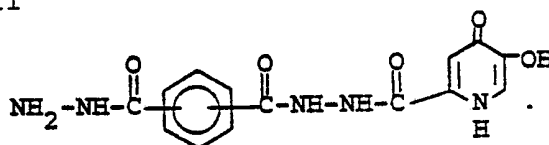
5



pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

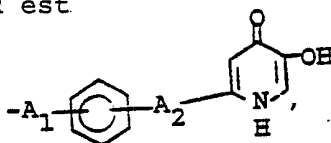
XXXVII

10



On peut préparer les nucléophiles de formule V
 dans laquelle R est

15

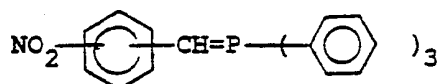


A_1 est $-\text{NH}-$ et A_2 est $-\text{CH}=\text{CH}-$

20 en faisant subir une réaction de Wittig à un composé de formule

XXXVIII

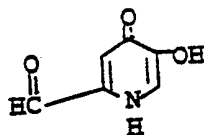
25



avec un dérivé convenablement protégé d'un aldéhyde de
 formule

IXL

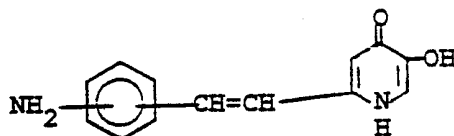
30



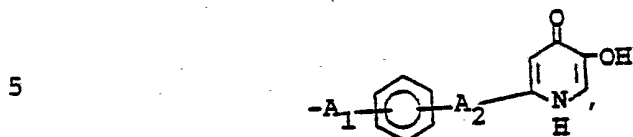
pour obtenir, après réduction sélective du groupement nitro,
 puis suppression de la protection, le composé correspondant
 de formule

XL

35



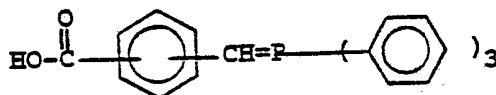
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



A₁ est $-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ et A₂ est $-\text{CH}=\text{CH}-$ en faisant subir une réaction de Wittig à un dérivé protégé d'un composé de formule

10

XLI

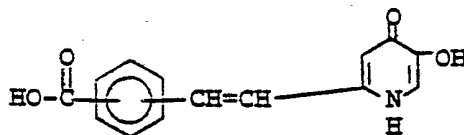


15

avec un dérivé convenablement protégé de l'aldéhyde de formule IXL, pour obtenir un dérivé protégé du composé correspondant, de formule

XLII

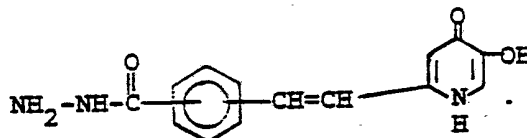
20



En supprimant la protection d'un composé de formule XLII, puis en le faisant réagir avec une hydrazine monoprotégée, on obtient, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

25

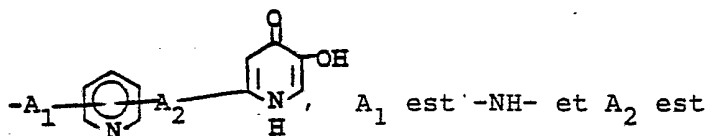
XLIII



30

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

35



$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ou $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$ en faisant réagir un dérivé de diaminopyridine, de formule

XLIV

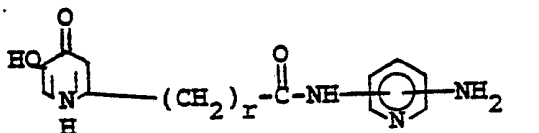


5

avec un dérivé activé et convenablement protégé d'un acide carboxylique de formule XXI pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

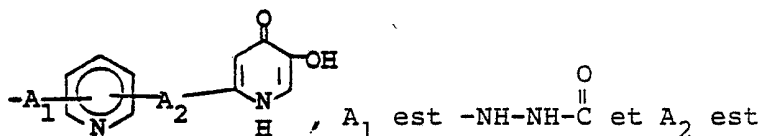
XLV

10



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

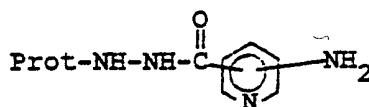
15



$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ou $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$ en faisant réagir un dérivé activé et convenablement protégé d'un composé de formule XXI avec un composé de formule

20

XLVI

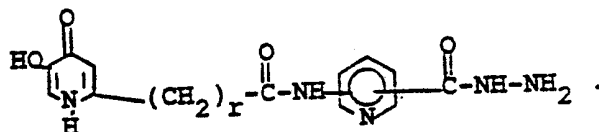


25

pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

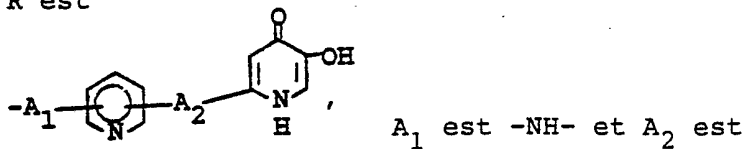
XLVII

30



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

35



-C(=O)-NH- ou -C(=O)-NH-CH_2 en faisant réagir un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule XXVI avec un composé de formule XLVIII

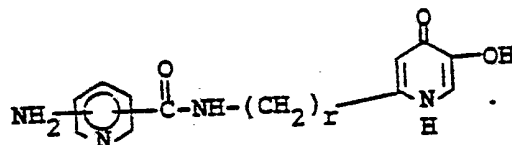


5

pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

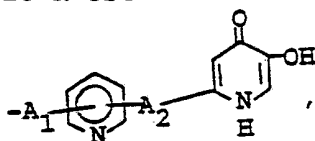
IL

10



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

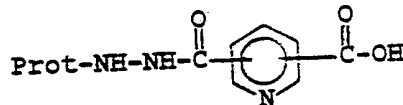
15



A_1 est -NH-NH-C(=O)- et A_2 est

20

-C(=O)-NH- ou -C(=O)-NH-CH- en faisant réagir un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule XXVI avec un composé de formule

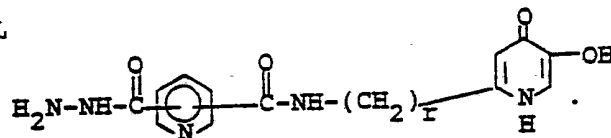


25

pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

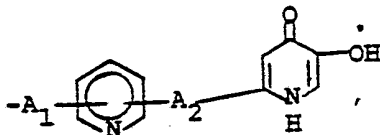
L

30



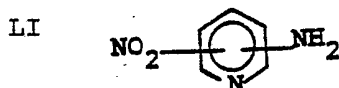
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

35



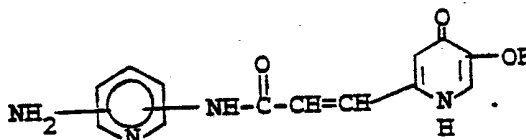
A_1 est -NH- , et A_2 est

$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-$ en faisant réagir un composé de formule

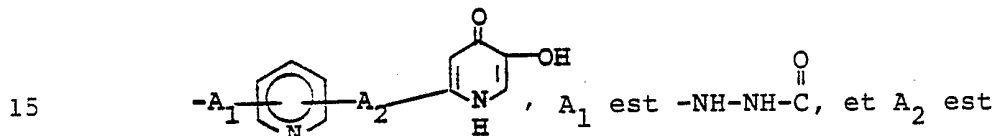


avec un dérivé convenablement protégé d'un acide carboxylique de formule XXXI pour obtenir, après réduction sélective (à l'aide de dithionate de sodium par exemple) et suppression de la protection, le composé correspondant de formule

LII

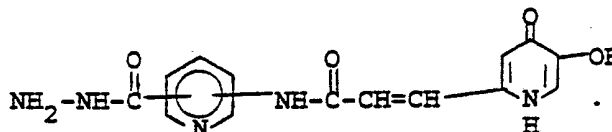


On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

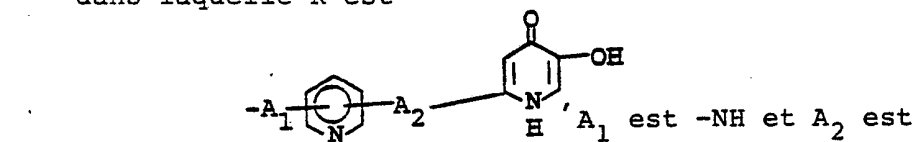


$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-$ en faisant réagir un composé de formule XLVI avec un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule XXXI, pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

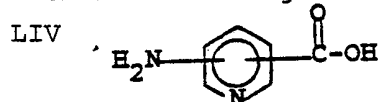
LIII



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

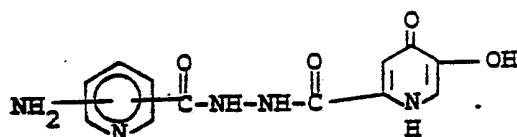


$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ en faisant réagir un composé de formule



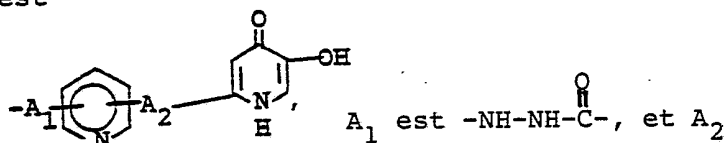
avec un dérivé activé et convenablement protégé d'un acide carboxylique de formule XXXVI pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

LV



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

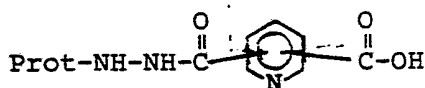
5



est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ en faisant réagir un composé de formule

10

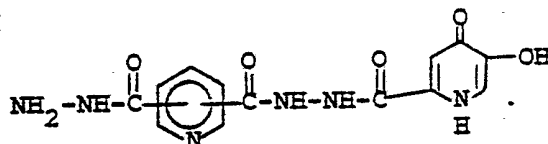
LVI



avec un dérivé activé, convenablement protégé d'un composé de formule XXXVI pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

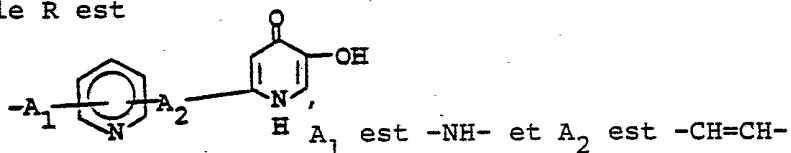
15

LVII



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

20



en faisant subir une réaction de Wittig à un composé de formule

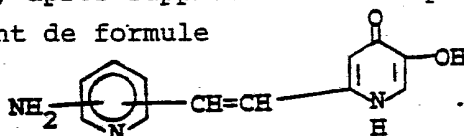
25



avec un dérivé convenable protégé d'un aldéhyde de formule IXL pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

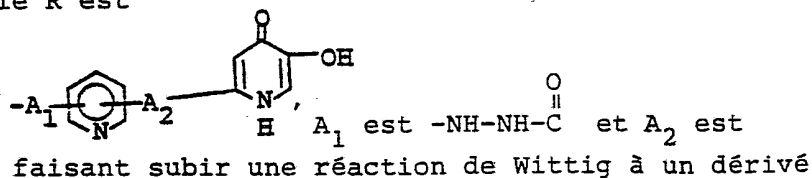
30

LIX



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

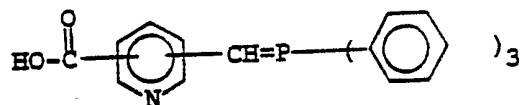
35



$-\text{CH}=\text{CH}-$ en faisant subir une réaction de Wittig à un dérivé

protégé d'un composé de formule

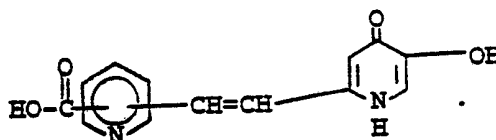
LX



avec un dérivé convenablement protégé d'un aldéhyde de formule

5 IXL pour obtenir un dérivé protégé du composé correspondant de formule

LXI

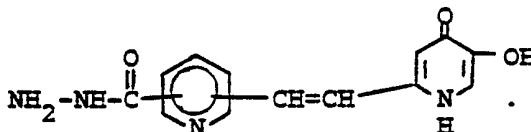


10

En supprimant la protection d'un composé de formule LXI, puis en le faisant réagir avec de l'hydrazine monoprotégée, on obtient, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

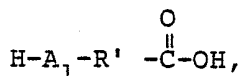
15

LXII



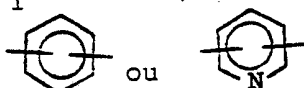
20 Ou bien, on peut préparer les composés de cette invention en faisant d'abord réagir un composé de formule IV avec un composé de formule

LXIII



dans laquelle R' est

25

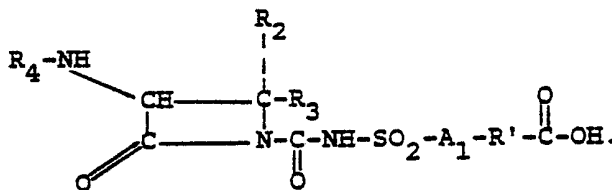


en présence

d'une base ou de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide pour obtenir un composé de formule

LXIV

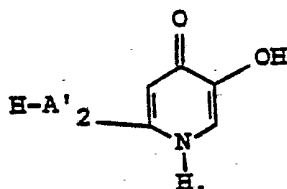
30



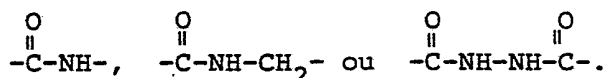
35 La réaction d'un composé de formule LXIV avec un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule

33

LXV

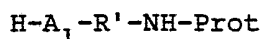


5 dans laquelle A'_2 est $-NH-$, $-NH-CH_2-$ ou $-NH-NH-C(=O)-$, donne, après suppression de la protection et acylation, le produit correspondant de formule I dans laquelle A_2 est



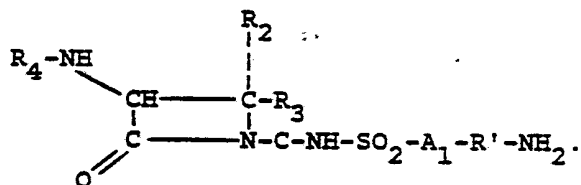
10 On peut également faire réagir un composé de formule IV avec un composé de formule

LXVI



15 en présence d'une base ou de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)tri-fluoracétamide pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

LXVII

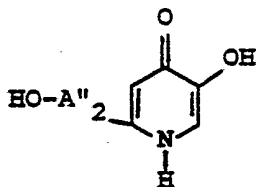


20

La réaction d'un composé de formule LXVII avec un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule

25

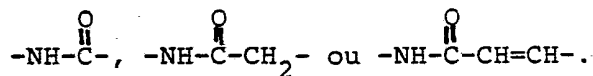
LXVIII



30

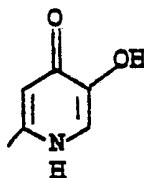
dans laquelle A''_2 est $-C(=O)-$, $-C(=O)-CH_2-$ ou $-C(=O)-CH=CH-$, donne, après suppression de la protection et acylation, le produit correspondant de formule I dans laquelle A_2 est

35



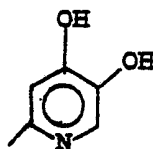
Les composés qui sont décrits ici sont représentés avec le groupement organique

5



Ce groupement existe en équilibre tautomère avec un groupement de formule

10



Suivant le substituant supplémentaire du groupement, c'est une forme ou l'autre qui prédomine. Les deux formes entrent dans le champ d'application de l'invention.

Les exemples suivants sont des formes de réalisation spécifiques de cette invention.

Exemple 1

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl]-amino]carbonyl]phényl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

25 A) N-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-4-nitrobenzamide

A une suspension de 10,7 g (0,03 mole) de N-[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]amine dans 100 ml de dichlorométhane, on a ajouté 8,96 ml (0,064 mole) de triéthylamine. Il s'est formé une solution brunâtre trouble à laquelle on a ajouté goutte à goutte, en refroidissant, une solution de 5,57 g (0,03 mole) de chlorure de 4-nitrobenzoyl. On a agité la solution pendant 4 h à la température ambiante, on l'a fait évaporer sous vide et on l'a triturée avec de l'eau pour former 15,7 g de produit brut, que l'on a ajouté à 100 ml d'éthanol bouillant. Le composé pur a cristallisé dans la solution bouillante. Rendement : 9,0 g de N-[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-4-

nitrobenzamide, point de fusion 188-190°C.

RMN (DMSO-d₆) : δ = 4,37 (d, 2H); 5,06 (s, 2H);

5,18 (s, 2H); 6,20 (s, 1H); 6,91-7,30 (m, 5H);

7,38 (m, 5H); 7,72 (s, 1H); 8,04 (d, 2H); 8,30 (d, 2H);

5 9,30 (t, 1H).

B) Trifluoracétate du 4-amino-N-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]benzamide

A une suspension de 8,5 g de chlorure de 4-nitrobenzoyl dans 150 ml de diméthylformamide, on a ajouté 6,93 ml d'acide trifluoracétique pour former une solution. On a ajouté 4,5 g de palladium sur charbon (10 %) et on a fait passer de l'hydrogène dans la suspension agitée pendant deux heures. Après avoir filtré, on a fait évaporer le filtrat sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther pour former 5,7 g de trifluoracétate de 4-amino-N-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-benzamide.

RMN (DMSO-d₆) : δ = 4,54 (m, 2H); 6,60 (d, 2H);

7,08 (s, 1H); 7,67 (d, 2H); 8,07 (s, 1H);

8,67-9,68 (m large; 2 x NH, NH₂, OH = 5H).

20 C) Ester phénylméthyle de l'acide (S)-[1-[[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]carbonyl]phényl]amino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

A une suspension de 1,87 g (0,005 mole) de trifluoracétate de 4-amino-N-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-benzamide dans 20 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 2,78 ml (0,015 mole) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl) trifluoracétamide. Au bout de 10 minutes, il s'est formé une solution (solution A).

A une suspension de 1,1 g (0,005 mole) de (S)-3-[[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 20 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 0,44 ml (0,005 mole) d'isocyanate de chlorosulfonyl pour former une solution. On a agité cette solution pendant 1 heure, puis on a ajouté 0,9 ml (0,015 mole) de triéthylamine et 20 ml de dichlorométhane, en refroidissant, puis la solution A. On a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante et on l'a fait évaporer sous vide. On a dissous le résidu dans un mélange

d'acétone et d'eau et on a ajusté le pH du mélange à 6-6,5 par addition de soude 2 N, en refroidissant. Après avoir agité pendant 2 heures, on a chassé l'acétone sous vide et on a lyophilisé la phase aqueuse restante. On a purifié le sel de sodium brut de l'ester phénylméthyle de l'acide (S)-

5 [1-[[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino]carbonyl]phényl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl] carbamique par chromatographie liquide à performances moyennes sur XAD-2. On a élué le composé avec de

10 l'eau. On a recueilli les fractions contenant le composé pur (CCM), on les a fait évaporer à un petit volume et on les a acidifiés pour faire précipiter l'ester phénylméthyle de l'acide (S)-[1-[[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino]carbonyl]phényl]amino]sulfonyl]amino]

15 carbonyl]-2-oxo-3 azétidinyl] carbamique. On a isolé le précipité par filtration.

Rendement : 0,9 g d'ester phénylméthyle de l'acide (S)-[1-[[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino]carbonyl]phényl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-

20 azétidinyl] carbamique.

IR (KBr) : 1775 (β -lactame)

RMN (DMSO- d_6 + CF₃ COOH) : δ = 3,56 (dd, 1H); 3,80 (dd, 1H); 4,55 (s, 2H); 7,79 (dd, 1H); 5,00 (s, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,32 (s, 5H); 7,85 (d, 2H); 8,05 (s, 1H).

25 D) Trifluoracétate du (S)-3-amino-N-[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino]carbonyl]phényl]-amino]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide

On a ajouté, à 10°C, 1,2 gramme d'ester phénylméthyle d'acide (S)-[1-[[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-

30 4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino]carbonyl]phényl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl] carbamique à un mélange de 5 ml d'acide trifluoracétique et de 1 ml de thioanisole. On a agité la solution à 10°C jusqu'au lendemain et on l'a fait évaporer sous vide à la température

35 ambiante. Au résidu huileux, on a ajouté 20 ml d'acétate d'éthyle, puis 30 ml d'éther. On a isolé le précipité par filtration.

Rendement : 1,1 g de 1,0-trifluoracétate de (S)-3-amino-N-
[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino]-
carbonyl] phényl] amino] sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide
brut.

5 IR (Kbr) : 1790 (β -lactame).

E) Ester diphénylméthylrique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-
4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
pyridinyl) méthyl] amino] carbonyl] phényl] amino] sulfonyl] amino]-
carbonyl]-2-oxo-3-azétidiny] amino]-2-oxoéthylidène] amino]

10 oxy]-2-méthylpropanoïque

A une suspension de 0,88 g (0,002 mole) d'acide
(Z)-2-amino- α -[[2-diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]
imino]-4-thiazoleacétique dans 30 ml d'acétonitrile, on a
ajouté, à -30°C, 0,84 ml (0,006 mole) de triéthylamine puis
15 0,44 ml (0,002 mole) de chlorophosphate de diphényle à la même
température. On a agité le mélange réactionnel à -30°C pendant
1 heure et demie (solution A).

A une suspension de 1,1 g (0,002 mole) de trifluor-
acétate de (S)-3-amino-N-[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-
20 2-pyridinyl)méthyl] amino] carbonyl] phényl] amino] sulfonyl]-2-
oxo-1-azétidinecarboxamide dans 30 ml d'acétate d'éthyle,
on a ajouté, à la température ambiante, 1,6 ml (0,0066 mole)
de bistriméthylsilylacétamide. Au bout de 20 minutes d'agita-
tion, il s'est formé une solution limpide que l'on a ajoutée
25 à la solution A, à une température de -30 à -25°C. On a agité
le mélange réactionnel à -10°C pendant une heure et demie et
à 0°C pendant 1 heure, et on l'a fait évaporer sous vide. On
a trituré le sirop restant avec de l'eau glacée. On a isolé
le produit solide par filtration.

30 Rendement : 1,7 g d'ester diphénylméthylrique d'acide [3S(Z)]
-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-
hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino] carbonyl] phényl]-
amino] sulfonyl] amino] carbonyl]-2-oxo-3-azétidiny] amino]-2-
oxoéthylidène] amino]oxy]-2-méthylpropanoïque brut.

35 IR (KBr) : 1776 (β -lactame).

F) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazo-
lyl)-2-[[1-[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
méthyl] amino] carbonyl] phényl] amino] sulfonyl] amino] carbonyl]-2-

oxo-3-azétidiny] amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque.

On a ajouté 1,7 gramme d'ester diphénylméthylque d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazoly]1)-2-[[1-[[[[[4-
 5 [[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino]-
 carbonyl] phényl] amino]sulfonyl] amino]carbonyl]-2-oxo-3-
 azétidiny] amino]-2-oxoéthylidène] amino]oxy]-2-méthylpropanoï-
 que à un mélange de 17 ml d'acide trifluoracétique et de 3,5 ml
 d'anisole. On a agité le mélange pendant 1 heure à -10°C. On a
 10 ajouté de l'éther à -10°C pour faire précipiter le trifluor-
 acétate de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazoly]1)-2-[[1-
 [[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-
 amino] carbonyl] phényl] amino]sulfonyl] amino]carbonyl]-2-oxo-3-
 azétidiny] amino]-2-oxoéthylidène] amino]oxy]-2-méthylpropa-
 15 noïque. Rendement : 1,2 g de produit brut. On a dissous le
 composé brut dans un mélange de 30 ml d'eau et de 20 ml d'acé-
 tone et on a ajusté le pH de la solution à 5,5 - 6 en lui
 ajoutant de la soude 2 N. On a chassé l'acétone sous vide et
 on a lyophilisé la solution aqueuse restante pour obtenir
 20 1,1 g de composé brut. On a purifié le produit brut par chro-
 matographie sur XAD-2 (en éluant avec de l'eau).

Rendement : 0,22 g de sel disodique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-
 (2-amino-4-thiazoly]1)-2-[[1-[[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-
 4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino]carbonyl] phényl]-amino]sulfonyl
 25 amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidiny] amino]-2-oxoéthylidène]
 amino]oxy]-2-méthylpropanoïque pur.

IR (KBr) : 1770 (β -lactame)

RMN (DMSO-d₆ + CF₃COOH) : δ = 1,47 (s, 6H); 3,70

(dd, 1H); 3,90 (dd, 1H); 4,57 (s, 2H); 5,07 (dd, 1H);

30 6,99 (s, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,89 (d, 2H);

8,05 (s, 1H).

Exemple 2

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazoly]1)-
 -2-[[1-[[[[[5-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 35 carbonyl] amino]-2-pyridinyl] amino]sulfonyl] amino]carbonyl]
 -2-oxo-3-azétidiny] amino]-2-oxoéthylidène] amino]oxy]-2-
 méthylpropanoïque

A) N-(6-amino-3-pyridinyl)-4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxamide

A 7,28 g de chlorhydrate de 2,5-diaminopyridine, dissous dans 80 ml de dichlorométhane et 40 ml d'acétonitrile, on a ajouté goutte à goutte 22,3 ml de triéthylamine et, à 0-5°C, une solution de 7,5 g de chlorure d'acide 4,5-bis (phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique dans 20 ml de dichlorométhane. Après avoir agité continuellement jusqu'au lendemain, on a séparé le précipité par filtration et on l'a lavé avec 20 ml de dichlorométhane. On a fait évaporer le filtrat et les eaux de lavage, ensemble, ce qui a donné 11,3 g de produit solide. On a agité celui-ci avec 100 ml d'eau, on l'a filtré et on l'a séché. En purifiant par chromatographie dans une colonne de silice, en éluant avec de l'acétate d'éthyle puis avec un mélange (95:5) d'acétate d'éthyle et de méthanol, on a obtenu 5 g de N-(6-amino-3-pyridinyl)-4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridine carboxamide à partir des fractions 138 à 215 (20 ml chacune).

B) Ester phénylméthyle de l'acide (S)-[1-[[[[[5-[[[4,5-bis (phénylméthoxy)-2-pyridinyl] carbonyl] amino]-2-pyridinyl] amino]-sulfonyl] amino] carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-carbamique

On a agité 0,31 g de (S)-3-[[[phénylméthoxy]-carbonyl]-amino]-2-azétidinone et 0,12 ml d'isocyanate de chlorosulfonyle pendant une heure à la température ambiante dans 200 ml d'acétate d'éthyle. A 0°C, on a ajouté 0,59 ml de triéthylamine, puis 0,6 g de N-(6-amino-3-pyridinyl)-4,5-bis (phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxamide. Après avoir agité jusqu'au lendemain à la température ambiante et avoir ajouté 25 ml de dichlorométhane, des cristaux d'ester phénylméthyle de l'acide (S)-[1-[[[[[5-[[[4,5-bis (phénylméthoxy)-2-pyridinyl] carbonyl] amino]-2-pyridinyl] amino] sulfonyl] amino] carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl] carbamique brut se sont séparés. On a purifié l'ester phénylméthyle de l'acide (S)-[1-[[[[[5-[[[4,5-bis (phénylméthoxy)-2-pyridinyl] carbonyl] amino]-2-pyridinyl] amino] sulfonyl] amino] carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl] carbamique par chromatographie dans une colonne de résine HP-20, en utilisant comme éluant un gradient d'eau et d'acétone. Les fractions 200 à 431 (mélange 6:4 d'eau et d'acétone)

contenaient 0,1 g d'ester phénylméthylrique d'acide (S)-[1-
 [[[[[5-[[[4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-carbonyl]amino
 -2-pyridinyl]amino]sulfonyl] amino]carbonyl]-2-oxo-3-azéti-
 dinyl]carbamique. Point de fusion 176-178°C (décomposition),

5 solide blanc.

IR (KBr) : 1790 cm^{-1} , CO du β -lactame.

RMN ^1H (DMSO, 200 MHz) : δ = 3,12 - 3,75 (m, 2H);

4,73 (m, 1H); 5,03 (s, 2H); 5,37 (s, 4H); 7,36 (m, 16H);

7,81 (2, 1H); 7,97 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,30 (s, 1H);

10 8,63 (d, 1H); 10,67 (s, 1H) ppm.

C) Ditrifluoracétate de (S)-3-amino-N-[[[5-[1,4-dihydro-5-
 hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-pyridinyl]-
 amino]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide.

On a agité pendant 18 heures à la température
 15 ambiante 1,5 g d'ester phénylméthylrique d'acide (S)-[1-
 [[[[[5-[[[4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]amino]
 -2-pyridinyl] amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidi-
 nyl] carbamique dans 10 ml d'acide trifluoroacétique et
 2 ml de thioanisole. On a ajouté 50 ml d'acétate d'éthyle
 20 et 50 ml d'éther et on a obtenu un précipité blanc de diti-
 fluoracétate de (S)-3-amino-N-[[[5-[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-
 oxo-2-pyridinyl)carbonyl] amino]-2-pyridinyl] amino]sulfonyl]
 -2-oxo-1-azétidinecarboxamide.

IR (KBr) : 1790 cm^{-1} , CO du β -lactame.

25 D) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-
 thiazolyl)-2-[[1-[[[[5-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
 pyridinyl)carbonyl]amino]-2-pyridinyl]amino]sulfonyl]amino]-
 carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène] amino]oxy]-
 -2-méthylpropanoïque.

30 A 1,38 g d'acide (Z)-2-amino- α -[[2-diphénylméthoxy)-
 1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazoleacétique en suspen-
 sion dans 30 ml d'acétonitrile, on a ajouté, à -30°C, 1,34 ml
 de triéthylamine, puis 0,71 ml de chlorophosphate de diphenyle
 dans 10 ml d'acétonitrile. Après avoir agité pendant 1 heure
 35 et demie à -30°C, on a ajouté goutte à goutte (en 20 minutes
 environ) une solution de 2,1 g de ditrifluoracétate de (S)-3-
 amino-N-[[[5-[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 carbonyl] amino]-2-pyridinyl] amino]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidine-

carboxamide silylé dans 50 ml d'acétonitrile (obtenu en agitant 2,1 g de 2,0 trifluoroacétate de (S)-3-amino-N-[[[5-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2 - pyridinyl) carbonyl] amino]-2-pyridinyl] amino] sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide

5 avec 3,16 ml de bistriméthylsilylacétamide pendant 30 minutes, évaporation et redissolution du résidu dans 50 ml d'acétonitrile). On a agité le mélange pendant 1 heure à -10°C, et pendant 1 heure à 0°C. On a chassé le solvant par distillation sous vide et on a agité le résidu dans 100 ml d'eau glacée et une goutte d'acide chlorhydrique 2N pendant 1 heure.

10 On a séparé le précipité par filtration et on l'a lavé avec de l'eau. Rendement : 3,1 g d'ester diphénylméthylrique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[[[[[5-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl) carbonyl] amino]-2-pyridinyl] amino] sulfonyl] amino] carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène] amino] oxy]-2-méthylpropanoïque brut,

15 après séchage. On a dissous cette substance dans 50 ml de tétrahydrofurane et on a ajouté 1,5 g de 2-éthylhexanoate de sodium, puis 50 ml d'éther. On a isolé par filtration 1,9 g

20 d'un précipité d'ester diphénylméthylrique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[[[[[5-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl] amino]-2-pyridinyl] amino] sulfonyl] amino] carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl] amino]-2-oxoéthylidène] amino] oxy]-2-méthylpropanoïque brut, sous la forme d'un

25 solide beige. En purifiant ce produit par chromatographie dans une colonne de résine XAD-2, en éluant avec un gradient (9:1→6:4) d'eau et d'acétonitrile et en rassemblant les fractions appropriées, on a obtenu 0,4 g de produit.

On a dissous ce produit dans 10 ml d'acide trifluoroacétique et 2 ml d'anisole et on agité pendant 1 heure

30 à -10°C. Après avoir ajouté 40 ml d'éther, on a obtenu, sous la forme d'un solide beige, 0,2 g de trifluoroacétate d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[[[[[5-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl) carbonyl] amino]-2-pyridinyl]-amino] sulfonyl] amino] carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène] amino] oxy]-2-méthylpropanoïque brut.

35

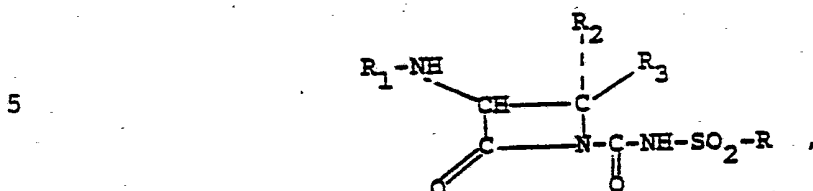
On a dissous le produit brut dans 5 ml d'eau et 3 ml d'acétonitrile, en ajustant le pH à 5,5 avec une solution de bicarbonate de sodium, en filtrant et en chromatographiant dans une colonne Organogen à phase inverse en éluant avec un mélange (9:1) d'eau et d'acétonitrile pour obtenir 0,04 g de sel disodique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[[[[[5-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-pyridinyl]amino]sulfonyl]-amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, point de fusion 270°-290°C (décomposition).

RMN ¹H (200 MHz) : δ = 1,27 (s, 6H); 3,53 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 6,67 (s, 1H); 7,08 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); ppm

15 IR (KBr) : 1790 cm⁻¹, CO du β-lactame.

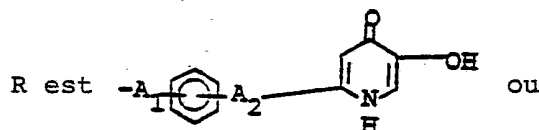
REVENDICATIONS

1. Composé de formule

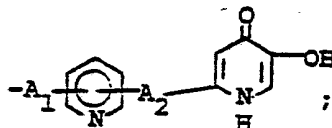


éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, formule dans laquelle

10



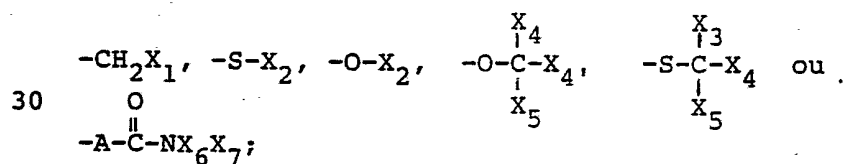
15



20 R_1 est un radical acyle dérivant d'un acide carboxylique;

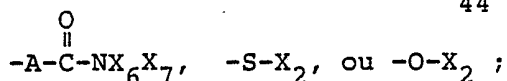
R_2 et R_3 sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, phényle, ou phényle substitué, ou un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons, ou bien l'un de R_2 et R_3 est l'hydrogène et l'autre est un groupement azide, halo-

25 méthyle, dihalométhyle, trihalométhyle, alcoxycarbonyle, 2-phényléthényle, 2-phényléthynyle, carboxyle,



X_1 est un groupement azide, amine, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle, alcanoylamine, phénylcarbonylamine, (phényl substitué)carbonylamine, alkylsulfonyloxy, phényl-

35 sulfonyloxy, (phényl substitué)-sulfonyloxy, phényle, phényle substitué, cyano,

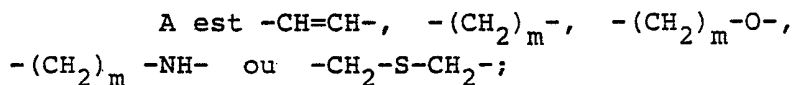


X_2 est un radical alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, phénylalkyle, (phényl substitué)alkyle, alcanoyle, phénylalcanyole, (phényl substitué)alcanoyle, 5 phénylcarbonyle, (phényl substitué)carbonyle, ou hétéroarylcarbonyle;

10 l'un de X_3 et X_4 est l'hydrogène et l'autre est l'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien X_3 et X_4 forment, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un radical cycloalkyle;

X_5 est un radical formyle, alcanoyle, phénylcarbonyle, (phényl substitué)carbonyle, phénylalkylcarbonyle, (phényl substitué)alkylcarbonyle, carboxyle, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, (amino substitué)carbonyle, ou cyano;

15 X_6 et X_7 sont identiques ou différents et sont chacun l'hydrogène ou un radical alkyle, phényle ou phényle substitué, ou bien X_6 est l'hydrogène et X_7 est un groupement amine, amine substitué, alcanoylamine ou alcoxy, ou encore X_6 et X_7 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, 20 un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons;

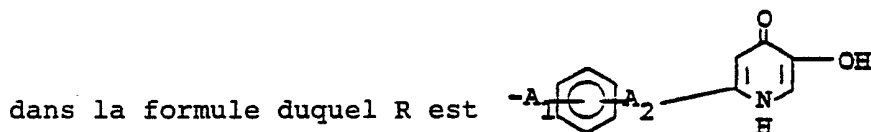


m est égal à 0, 1 ou 2; $\overset{\text{O}}{\parallel}$
 A_1 est $-\text{NH}-$ ou $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$; et

25 A_2 est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{CH}_2-$,
 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$.

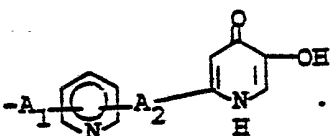
2. Composé selon la revendication 1,

30



35

3. Composé selon la revendication 1,

5 dans la formule duquel R est  .

4. Composé selon la revendication 2,
dans la formule duquel A₁ est -NH-.

5. Composé selon la revendication 3,
10 dans la formule duquel A₁ est -NH-.

6. Composé selon la revendication 2,
dans la formule duquel A₁ est $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$.

7. Composé selon la revendication 3,
15 dans la formule duquel A₁ est $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$.

8. Composé selon la revendication 2,
dans la formule duquel A₂ est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$.

9. Composé selon la revendication 2,
20 dans la formule duquel A₂ est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-\text{CH}_2-$.

10. Composé selon la revendication 2,
dans la formule duquel A₂ est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$.

11. Composé selon la revendication 2,
dans la formule duquel A₂ est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

12. Composé selon la revendication 2,
30 dans la formule duquel A₂ est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$.

13. Composé selon la revendication 2,
dans la formule duquel A₂ est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$.

14. Composé selon la revendication 2,
35 dans la formule duquel A₂ est $-\text{CH}=\text{CH}-$.

15. Composé selon la revendication 3,
dans la formule duquel A₂ est $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$.

16. Composé selon la revendication 3,

dans la formule duquel A_2 est $\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{-}$.

17. Composé selon la revendication 3,

dans la formule duquel A_2 est $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$.

18. Composé selon la revendication 3,

dans la formule duquel A_2 est $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{-}$.

19. Composé selon la revendication 3,

dans la formule duquel A_2 est $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$.

20. Composé selon la revendication 3,

dans la formule duquel A_2 est $\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-$.

21. Composé selon la revendication 3,

dans la formule duquel A_2 est $-\text{CH}=\text{CH}-$.

22. Composé selon la revendication 1,

dans la formule duquel R_1 est $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{R}_g}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{N}-\text{O}-\text{R}_i$ et R_g est le

radical 2-amino-4-thiazolyle et R_i est le radical méthyle, éthyle, carboxyméthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 1-carboxy-1-éthyle, ou

$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_s$
 -C-COOH , où s est égal à 1, 2 ou 3.

23. Composé selon la revendication 1,

dans la formule duquel R_1 est $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{R}_g}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{N}-\text{O}-\text{R}_i$, R_g est le radical

2-amino-4-thiazolyle et R_i est le radical carboxyméthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 1-carboxy-1-éthyle ou

$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_s$
 C-COOH , où s est égal à 1, 2 ou 3.

24. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-amino]carbonyl]phényl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropa-

noïque ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

25. Composé selon la revendication 1, qui est
 l'acide [3S(Z)] -2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[[[5-[[
 5 -2-pyridinyl] amino] sulfonyl] amino] carbonyl] -2-oxo-3-azéti-
 danyl] amino]-2-oxoéthylidène] amino] oxy]-2-méthylpropanoïque,
 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

26. Composition à action thérapeutique, en particu-
 lier à action antibactérienne, dont le principe actif est un
 10 composé selon la revendication 1.