

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 10234

⑮ Nouveaux dérivés de céphalosporine et leur application en thérapeutique.

⑯ Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 501/36; A 61 K 31/545.

⑰ Date de dépôt..... 22 mai 1981.

⑱ ⑳ ㉑ Priorité revendiquée : RFA, 2 avril 1977, n° P 27 14 880.7, et 15 avril 1977, n° P 27 16 707.3.

㉒ Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 52 du 24-12-1981.

㉓ Déposant : Société dite : HOECHST AG, résidant en RFA.

㉔ Invention de : Walter Dürkheimer, Dieter Bormann, Eberhard Ehlers, Elmar Schrinner et René Heymes.

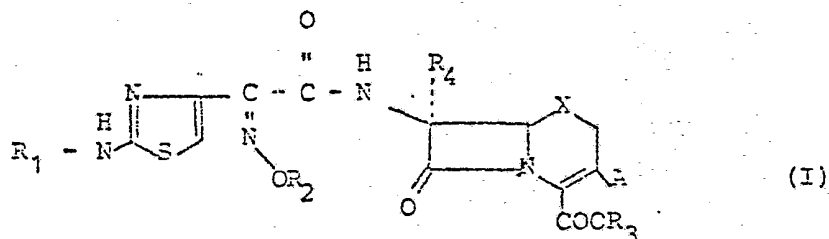
㉕ Titulaire : *Idem* ㉓

㉖ Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

3° demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 31 mars 1978 de la demande de brevet initiale n° 78 09661 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

2485018

L'invention a pour objet des dérivés de céphème répondant à la formule générale I :

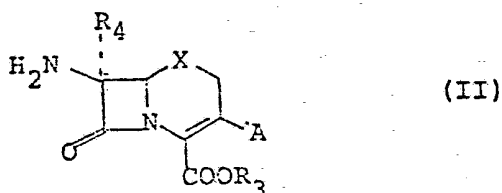


dans laquelle:

- 5 R₁ représente l'hydrogène, un groupe alkyle, acyle, arylsulfonyle, ou alkylsulfonyle éventuellement substitué ou un groupe aminoprotecteur connu dans la chimie des peptides,
- R₂ représente l'hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, aralkyle, acyle, aryle, arylsulfonyle, alkylsulfonyle
- 10 ou hétérocyclique éventuellement substitué,
- R₃ représente l'hydrogène, un groupe ester ou un cation,
- R₄ représente l'hydrogène, un groupe alkyloxy inférieur ou un groupe transformable en alkyloxy,
- X représente le soufre, l'oxygène, -CH₂- ou -NH-,
- 15 A représente l'hydrogène, un groupe alkyloxy ou alcényloxy éventuellement substitué, un halogène ou un groupe -CH₂Y dans lequel Y est un halogène, l'hydrogène ou le reste d'un composé nucléophile, et dans laquelle le groupe R₂O est en position syn.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des dérivés de céphème de formule générale I, caractérisé en ce que:

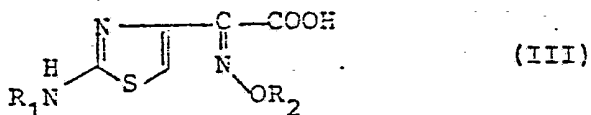
- a) on fait réagir des lactames répondant à la formule générale II



où A, X, R₃ et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus, si ce n'est que R₃ ne peut pas être l'hydrogène, avec des dérivés réactifs

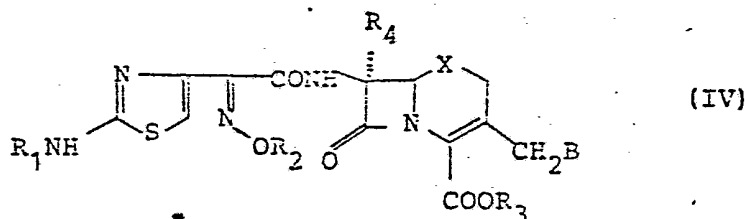
2485018

d'un acide carboxylique répondant à la formule générale III



dans laquelle les radicaux R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus, si ce n'est que R_1 ne peut pas être de l'hydrogène ou

- 5 b) on fait réagir les composés de céphème répondant à la formule générale IV



dans laquelle les radicaux R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et X ont les significations indiquées ci-dessus, si ce n'est que R_3 ne peut pas être un groupe ester et B représente un groupe échangeable avec un nucléophile, en présence de bases, avec un composé contenant le reste nucléophile Y, afin d'obtenir des composés de formule générale I, où A représente le groupe $-CH_2Y$, et dans les composés préparés selon a) ou b), éventuellement,

- 10
- 15 a) on convertit un sel obtenu en les acides carboxyliques libres qu'on estérifie ensuite éventuellement ou on convertit directement un sel obtenu en un ester,
- b) on saponifie un ester obtenu et on le convertit éventuellement en un sel,
- 20 c) on élimine un radical R_1 et/ou R_2 , jouant le rôle d'un groupe protecteur,
- d) si R_1 est l'hydrogène, par réaction avec les dérivés d'acides carboxyliques ou sulfoniques activés correspondants, on introduit un radical R_1 constitué par un groupe acyle, alkyl-sulfonyle ou arylsulfonyle éventuellement substitué,
- 25 e) si R_4 représente un groupe transformable en un groupe alcoxy inférieur, on procède à cette transformation,

2485018

une ou plusieurs des réactions décrites de a) à e) pouvant être utilisées.

L'invention concerne des composés de formule générale I dans laquelle les substituants peuvent avoir par exemple les significations ci-dessous.

R₁ peut représenter:

l'hydrogène,

un groupe alkyle éventuellement substitué ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence un groupe butyle tertiaire, amyle tertiaire, benzyle, p-méthoxybenzyle, benzhydryle, trityle et phényléthyle, les groupes benzyle, benzhydryle, trityle représentant également des groupes aminoprotecteurs connus dans la chimie des peptides,

un groupe acyle aliphatique ayant de 1 à 6, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple un groupe formyle, acétyle ou butyryle, auquel cas un tel groupe acyle peut être encore également substitué une ou plusieurs fois, par exemple

par un halogène, tel que par exemple le fluor, le chlore, le brome, ce qui peut conduire par exemple également à des radicaux chloracétyle ou trichloracétyle connus comme groupes aminoprotecteurs dans la chimie des peptides,

par un groupe aryle, en particulier phényle qui peut porter encore d'autres substituants, tels que par exemple:

un hétérocyclique tel que défini pour R₅

un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthyle, un groupe alcényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe allyle; alkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthoxy; alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthylthio; un halogène, de préférence le chlore, le brome;

un groupe sulfamoyle, carbamoyle, carboxy, trifluorométhyle; alkyloxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la moitié alkyle, tel que par exemple un groupe méthoxycarbonyle; cyano, nitro; amino; alkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone tel que par exemple un groupe méthylamino ou éthylamino; dialkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple un groupe diméthyl-ou diéthylamino, ou amidino,

2485018

par un radical nucléophile, tel que défini pour Y, de préférence $-SR_5$

par un groupe aryloxy, en particulier phénoxy,

par un groupe arylmercapto, en particulier phénylmercapto,

5 par un groupe arylamino, en particulier phénylamino,

auquel cas ces radicaux aryloxy, arylmercapto et arylamino peuvent par exemple également porter les substituants précédemment indiqués pour le groupe aryle (comme substituant du groupe acyle aliphatique R_1),

10 par un noyau hétéroaromatique à 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué, comportant de 1 à 4 hétéroatomes, en particulier l'azote, le soufre ou l'oxygène, tel que décrit en détail pour $-SR_5$,

par un groupe hydroxy,

15 par un groupe alkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier méthoxy, éthoxy,

par un groupe alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier méthylthio, éthylthio,

20 par un groupe alkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier méthylamino, éthylamino,

par un groupe dialkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier diméthyl- ou diéthylamino, qui peut être fermé en un noyau à 5 à 7 chaînons éventuellement interrompu par des hétéroatomes tel que l'oxygène ou l'azote, par exemple la morpholine, la pipérazine, une N-alkyl-pipérazine avec une partie alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence la N-méthylpipérazine,

25 un groupe acyle aromatique, de préférence benzoyle, auquel cas le groupe aromatique peut être également substitué tel qu'on l'a indiqué précédemment pour les substituants aryle du radical acyle aliphatique R_1 ,

30 un groupe acyle hétéroaromatique, dont le noyau hétéroaromatique à 5 ou 6 chaînons ayant de 1 à 4 hétéroatomes, qui peut encore être substitué tel que décrit précédemment pour le groupe aryle,

35 représente un noyau tel que décrit en détail pour $-R_5$,

un groupe alkylsulfonyl éventuellement substitué, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier méthylsulfonyl ou éthylsulfonyl,

un groupe arylsulfonyle, de préférence phénylsulfonyle, qui peut être substitué tel qu'indiqué précédemment pour le groupe aryle, en particulier par un groupe nitro, amino ou alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple un groupe méthyle,

5 un groupe amino-protecteur connu dans la chimie des peptides (voir par exemple Houben-Weyl, tome XV/1, p.46 (1974)), en particulier un groupe alkyloxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence substitué par un halogène ou un groupe cyano, tel que par exemple un groupe méthoxycarbonyle, tert.-butyloxycarbonyle,

10 trichloréthoxycarbonyle, cyano-tert.-butyloxycarbonyle, ou un groupe arylalkyloxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes dans la partie alkyle, en particulier un groupe phénylalkyloxycarbonyle, auquel cas le radical aryle peut encore être substitué, par exemple, par un groupe nitro ou alkyloxy inférieur, de préférence un groupe benzyl-

15 oxycarbonyle, p-nitro- ou p-méthoxy-benzylloxycarbonyle, 3,5-diméthoxybenzylloxycarbonyle, 2-biphényl-(4)-isopropyl-oxycarbonyle, ou un groupe trialkylsilyle dans lequel le radical alkyle a de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple un groupe triméthylsilyle ou tert.-butyl-diméthylsilyle.

20 R_2 peut par exemple représenter:

l'hydrogène,

un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, butyle, de préférence méthyle, ou cycloalkyle ayant de 3 à 8, de préférence de 3 à 6

25 atomes de carbone, tel que par exemple un groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, auquel cas les groupes alkyle et cycloalkyle peuvent encore être substitués une ou plusieurs fois, par exemple,

par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthyle,

30 par un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 8, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone, tel que cyclopentyle ou cyclohexyle,

par un groupe alcoxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la moitié alkyle, de préférence méthoxycarbonyle ou

35 éthoxycarbonyle,

par un groupe carboxy; cyano; carbamoyle, qui peut être substitué une ou deux fois par éventuellement un alkyle ayant de 1 à 4

atomes de carbone, substitué par exemple par un hydroxy,
auquel cas deux substituants peuvent également être fermés
en un noyau à 5 ou 6 chaînons, éventuellement interrompu par
l'oxygène ou l'azote, tel que par exemple morpholino, pipérazino,
5 zino, N-méthylpipérazino, pyrrolidino,
par un groupe alkylcarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone
dans la partie alkyle, en particulier acétyle,
par un groupe sulfo; sulfamoyle,
par un groupe alcoxysulfonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
10 en particulier méthoxy- ou éthoxysulfonyle,
par un groupe phosphono,
par un groupe hydroxy,
par un halogène, tel que le chlore, le brome,
par un alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier
15 méthoxy ou éthoxy,
par un groupe alkyl-thio ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en
particulier méthylthio, ou éthylthio,
par un groupe acyloxy, en particulier un acyloxy aliphatique
ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple acétoxy ou
20 benzoyloxy,
par un groupe carboxyalkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone
dans la partie alkyle, en particulier carboxyméthoxy,
par un groupe aryle, de préférence phényle, qui peut être
substitué - comme indiqué ci-dessus pour les substituants
25 aryle du radical acyle aliphatique R_1 ,
un groupe alcényle ayant de 2 à 6, de préférence de 3 à 5 atomes
de carbone, tel que par exemple allyle ou crotonyle, qui peut encore
être substitué par exemple
par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de
30 préférence méthyle,
par un halogène, en particulier le chlore, le brome,
par un groupe carboxyle ou carbamoyle qui peut être substitué
comme indiqué pour le groupe alkyle (R_2),
par un groupe alkyloxy-carbonyle ayant de 1 à 4 atomes de
35 carbone dans la partie alkyle, en particulier méthoxycarbonyle
ou éthoxycarbonyle,
un groupe alcényle ayant de 3 à 5 atomes de carbone, de préférence

propargyle, qui peut encore être substitué, par exemple,
par un groupe aryle, de préférence phényle,
un groupe acyle aliphatique, saturé ou insaturé ayant de 1 à 7,
de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple formy-
5 le, acétyle, propionyle, butyryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle,
propionoyle, qui peut encore être substitué, par exemple,
par un halogène, tel que par exemple le chlore, le brome, le
fluor, ce qui peut conduire par exemple à un radical chloracéty-
le, dichloracétyle ou bromacétyle,
10 par un groupe amino,
par un groupe alkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de
préférence méthyl- ou éthylamino,
par un groupe dialkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
de préférence diméthyl- ou diéthylamino, qui peut être
15 aussi fermé en un noyau éventuellement interrompu par des
hétéroatomes, tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre, tel que
par exemple la morpholine ou la pipérazine, la perhydrothia-
zine,
un groupe acyle aromatique, tel que par exemple benzoyle ou
20 nahtoyle, qui peut également être substitué, par exemple,
par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en parti-
culier méthyle,
par un halogène, en particulier le chlore, le brome,
par un groupe alkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en
25 particulier méthoxy,
par un groupe dialkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en
particulier diméthyl- ou diéthylamino, qui peut être également
fermé en un noyau déjà décrit précédemment, éventuellement
interrompu par des hétéroatomes tels que par exemple l'oxygène
30 ou l'azote,
par le groupe trifluorométhyle,
un groupe acyle hétérocyclique qui peut dériver de noyaux hétéro-
cycliques à 5 ou 6 chaînons ayant de 1 à 4 hétéroatomes tels que par exemple le
soufre, l'oxygène et l'azote, tels que par exemple thénoyle, furoyle,
35 nicotinoyle, isonicotinoyle ou picolinoyle, qui peut encore être
substitué par exemple par des substituants tels que ceux indiqués
précédemment pour le groupe acyle aromatique (R₂),

2485018.

un groupe arylsulfonyle éventuellement substitué, en particulier
phényl-sulfonyle, p-tolylsulfonyle et p-amino-phénylsulfonyle,
un groupe alkylsulfonyle éventuellement substitué, ayant de 1 à 7,
de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier méthyl-
5 ou éthylsulfonyle,

un groupe aryle, de préférence phényle, ou par exemple 1- ou 2-
naphtyle, qui peut encore être substitué, par exemple par des
substituants tels que ceux indiqués précédemment pour le groupe
acyle aromatique (R_2),

10 un groupe hétérocyclique qui dérivé d'un noyau hétérocyclique à
5 ou 6 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes, tels que par
exemple le soufre, l'oxygène et l'azote, tel que thiényle, furyle,
pyridyle ou picolinyle, et peut être également substitué, par exem-
ple, par des substituants tels que ceux indiqués précédemment pour
15 le groupe acyle aromatique (R_2).

R_3 peut représenter par exemple l'hydrogène, un groupe ester ou
un cation.

Si R_3 représente un groupe ester, ce peut être par exemple:

un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée, ayant de 1 à 12, de
20 préférence de 1 à 6 atomes de carbone, tel que par exemple méthyle,
éthyle, iso-propyle, butyle tertiaire, hexyle, ainsi par exemple
qu'octyle, dodécyle,

un groupe alcényle à chaîne droite ou ramifiée, ayant de 2 à 12,
de préférence de 3 à 5 atomes de carbone, tel que par exemple allyle,
25 crotyle, pentényle, ainsi que dodécényle,

un groupe alcynyle à chaîne droite ou ramifiée, ayant de 3 à 12, de
préférence de 3 à 5 atomes de carbone, tel que par exemple propynyle,
butynyle, pentynyle, ainsi que dodécynyle,

30 auquel cas ces groupes alkyle, alcényle ou alcynyle peuvent encore
être substitués une ou plusieurs fois, de façon identique ou
différente, par exemple:

par un halogène, en particulier le chlore, le brome, grâce à
quoi on obtient par exemple un radical trichlorométhyle,

par un groupe hydroxy,

35 par un groupe alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en parti-
culier méthoxy ou éthoxy,

une ou plusieurs fois, de préférence deux fois, par un groupe

2485018

aryle carbo- ou hétérocyclique, tel qu'en particulier phényle,
ou des radicaux provenant de noyaux hétéroaromatiques à 5 ou 6
chaînon avec de 1 à 4 hétéroatomes, tels que par exemple le
soufre, l'oxygène et l'azote, tels que par exemple thiényle,
5 furyle, pyridyle, qui peuvent également porter encore d'autres
substituants, tels que par exemple ceux indiqués précédemment
pour les substituants aryle du groupe acyle aliphatique (R_1),
par un groupe aryloxy carbo- ou hétérocyclique, tel qu'en
particulier phénoxy, ou des radicaux provenant de noyaux hétéro-
10 aromatiques à 5 ou 6 chaînon, avec de 1 à 4 hétéroatomes tels que
par exemple le soufre, l'oxygène et l'azote, tels que par
exemple pyridinoxy, qui peuvent également porter encore d'autres
substituants tels que ceux indiqués précédemment pour les
substituants aryle du radical alkyle R_3 ,
15 par un groupe carboxy, cyano,
par un groupe carbamoyle qui peut être également substitué, par
exemple
par un ou deux groupes alkyle ayant de 1 à 4 atomes de
carbone, de préférence méthyle; aralkyle inférieur, de
20 préférence benzyle,
par un groupe alkyloxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de
carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple méthoxy-
carbonyle,
par un groupe alkylcarbonyloxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
25 de préférence de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle,
tel que acétyloxy, pivaloyloxy ou également hexamoyloxy,
par un groupe cycloalkylcarbonyloxy ayant de 3 à 7 atomes de
carbone dans la partie cycloalkyle, tel que par exemple cyclo-
hexylcarbonyloxy,
30 par un groupe aroyloxy, tel que par exemple benzoyloxy,
par un groupe arylalkylcarbonyle carbo- ou hétérocyclique ayant
de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par
exemple phénylacétyle ou thiénylacétyle,
par un groupe aryloxyalkylcarbonyle carbo- ou hétérocyclique
35 ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que
par exemple phénoxy ou thiényloxy,
par un groupe alkylcarbonyle ayant de 1 à 6, de préférence de

2485018

1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple acétyle, propionyle, butyryle, qui peut être également substitué une ou plusieurs fois, par exemple par

5 un groupe oximino; alcoxyimino tel que défini en détail pour R_2 , en particulier méthoxyimino; alcoxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, en particulier méthoxy- ou éthoxycarbonyle;

par un groupe arylcarbonyle carbo- ou hétérocyclique, tel que par exemple benzoyle ou thénoyle, qui peut également porter
10 d'autres substituants, tels que par exemple:

un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle; alkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthoxy, éthoxy; un halogène, de préférence le chlore, le brome; un groupe sulfamoyle; trifluorométhyle;
15 alkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyl- ou éthylamino; dialkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que diméthyl- ou diéthylamino, qui peut être également fermé en un noyau ayant de 5 à 7 chaînons, éventuellement interrompu par des hétéroatomes tels que par exemple

20 l'oxygène, l'azote ou le soufre, tel que la morpholine ou la pipérazine,

par un groupe aryle éventuellement substitué, de préférence phényle,

un groupe trialkylsilyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la
25 partie alkyle, tel que par exemple triméthylsilyle, un groupe indanyle ou phtalidyle.

Si R_3 représente un cation, ce peut être un ion métal inorganique ou un ion ammonium organique. On peut citer à titre d'exemples les ions alcalins et alcalino-terreux pharmacologiquement acceptables
30 de préférence les ions sodium, potassium, calcium ou magnésium, l'ion ammonium, ainsi que parmi les ions ammonium organiques, en particulier un ion ammonium alkylé, éventuellement substitué, tel que par exemple l'ion triéthylammonium ou diéthanolammonium, ainsi que l'ion morpholinammonium, benzylammonium, procainammonium,

35 L-argininammonium et L-lysinammonium.

R_4 peut représenter par exemple:

l'hydrogène,

2485018

un groupe alcoxy inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthoxy,

un groupe transformable en un tel groupe alcoxy, tel que par exemple un halogène, de préférence le brome, ou un alkylthio saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthylthio, éthylthio, isopropylthio ou allylthio.

A peut représenter par exemple:

l'hydrogène,

un groupe alkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthoxy, éthoxy ou butoxy, en particulier méthoxy, auquel cas la chaîne alkyle, à l'exception de l'atome de carbone en X, peut encore être substituée, par exemple:

par un groupe hydroxy,

par un halogène, de préférence le chlore, le brome,

par un groupe alkyloxy-carbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, en particulier méthoxy- ou éthoxycarbonyle,

un groupe alcényloxy ayant de 3 à 6 atomes de carbone, tel que par exemple allyloxy, qui peut être substitué de la même façon que le groupe alcoxy (A) précédent,

un halogène, de préférence le chlore, le brome,

le radical $-CH_2Y$, dans lequel Y, en dehors de l'hydrogène ou d'un halogène tel que par exemple le fluor, le chlore, le brome, peut également être le reste d'un composé nucléophile.

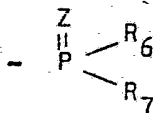
Comme reste d'un composé nucléophile, de préférence d'un

composé S-, N- ou O-nucléophile, on peut citer par exemple:

un radical acyloxy, hydroxy, alkyloxy, amino, alkylamino, diakyl-amino, mercapto, pyridinium éventuellement substitué, quinolinium ou isoquinolinium, carbamoyloxy ou carbamoylthio éventuellement substitué, azido ou un groupe $-SR_5$ dans lequel R_5 représente un

radical acyle, alkyle ou aryle éventuellement substitué ou un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué, éventuellement condensé sur un noyau aromatique à 5 ou 6 chaînons, ou le radical

35



dans lequel Z est le soufre ou l'oxygène, et R_6 et R_7 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe alkyle,

2485018

alcényle, alkyloxy, alcényloxy, phényle éventuellement substitué ou un noyau carbocyclique avec de 3 à 8 atomes de carbone.

Quelques groupes utilisés selon l'invention comme radicaux nucléophiles Y seront cités en détail ci-après.

5 Si Y est un groupe acyloxy, ce peut être par exemple un radical acyle aliphatique ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple acétoxy ou propionoxy. On préfère en particulier le groupe acétoxy.

Si Y est un groupe alkyloxy, ce peut être un radical alkyloxy à
10 chaîne droite ou ramifiée, ayant par exemple de 1 à 8 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle ou iso-butyle.

Si Y est un radical dérivant de la pyridine, quinoléine ou isoquinoléine, il est
15 fixé par un azote et peut être substitué par exemple par un alkyle inférieur, tel que par exemple méthyle ou éthyle, un alkyloxy inférieur tel que par exemple méthoxy ou éthoxy, ou un carbamoyle. Il est cependant de préférence non-substitué.

Si Y est un groupe carbamoyloxy ou carbamoylthio, ce groupe peut
20 être substitué une ou plusieurs fois sur l'azote, par exemple par un alkyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthyle ou éthyle, auquel cas les deux substituants peuvent également former un cycle entre eux, par exemple un noyau à 5 ou 6 chaînons, qui peut être également interrompu par un hétéroatome
25 tel que par exemple l'oxygène, le soufre ou l'azote. On préfère un composé carbamoyle non-substitué.

Y peut en outre être un groupe azido, ainsi qu' amino mono- ou di-
substitué. Comme substituants, on peut utiliser en particulier un
groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple
30 méthyle ou éthyle, auquel cas, s'il s'agit d'un groupe dialkyl-
amino, les substituants peuvent également former entre eux un
noyau à 5 ou 6 chaînons éventuellement interrompu par des hétéro-
atomes, tel que par exemple la morpholine ou la pipérazine. Le
groupe amino peut par exemple être également substitué par un
35 groupe alkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par
exemple méthoxy ou éthoxy, ou par un groupe aryle, de préférence
phényle, qui peut éventuellement porter d'autres substituants, tels

2485018

que par exemple un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone de préférence méthyle, sulfamoyle, trifluorométhyle ou un halogène tel que par exemple le chlore ou le brome.

Si Y est un groupe amino, pour éviter la formation d'un noyau, R₅ doit être un groupe ester. Ceci peut être également souhaitable si Y représente un groupe hydroxy, mercapto ou amino monosubstitué. Si Y est un groupe -SR₅ dans lequel R₅ représente un radical acyle ce peut être un radical acyle aliphatique, aromatique ou hétérocyclique éventuellement substitué, par exemple un radical acyle aliphatique ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple acétyle ou propionyle, un radical acyle aromatique tel que par exemple benzoyle ou toluoyle, et un radical acyle hétérocyclique, provenant de noyaux à 5 ou 6 chaînons avec de 1 à 4 hétéroatomes tels que par exemple l'azote, le soufre ou l'oxygène, tels que nicotinoyle, isonicotinoyle, picolinoyle, furoyle, thénoyle, thialoyle, oxazoloyle, triazoloyle ou thiadiazoloyle. On préfère les radicaux acétyle et propionyle. R₅ peut également représenter un groupe aryle éventuellement substitué, de préférence phényle, auquel cas les substituants correspondent à ceux du groupe aryle substituant le radical acyle aliphatique (R₁).

Si R₅ représente un radical alkyle, ce peut être un alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 8 atomes de carbone par exemple, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle ou iso-butyle, en particulier méthyle et éthyle, qui peut être éventuellement substitué par exemple par un groupe amino, hydroxy, carboxy ou carbalcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, en particulier lieu méthoxycarbonyle, ou éventuellement par un groupe phényle éventuellement substitué par un alkyle ou un alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier méthyle ou méthoxy, un nitro ou un halogène, en particulier le chlore ou le brome.

Si R₅ représente un groupe hétérocyclique, ce peut être un noyau à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué, qui possède de 1 à 4 hétéroatomes, tels que l'oxygène, le soufre et/ou l'azote, en particulier l'azote, éventuellement avec le soufre ou l'oxygène comme atomes dans le noyau.

Le radical R₅, en tant qu'hétérocycle, peut encore être relié à

2485018

un système cyclique aromatique à 5 ou 6 chaînons, condensé sur lui, par exemple un noyau pyridine, ou triazole, de préférence un noyau benzène, auquel cas, cependant, on préfère que l'hétérocycle ne soit pas condensé avec un système cyclique. Le système de noyau hétéro-

5 cyclique formant le radical R_5 peut également être totalement ou partiellement hydrogéné, mais on préfère qu'il ne soit pas hydrogéné. Pour le radical R_5 , on peut citer par exemple les systèmes cycliques suivants: thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, triazolyle,

10 thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, thiatriazolyle, oxatriazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, thiazinyle, oxazinyle, triazinyle, thiadiazinyle, oxydiazinyle, dithiazinyle, dioxazinyle, oxathiazinyle, tétrazinyle, thiâtétrazinyle, oxatriazinyle, dithiadiazinyle, imidazolinye, dihydropyrimidyle, tétra-

15 hydropyrimidyle, purinyle, ainsi que les dérivés benzocondensés tels que par exemple benzoxazolyle, benzthiazolyle, benzimidazolyle et indolyle.

On préfère les systèmes cycliques à 5 chaînons avec un atome de soufre ou d'oxygène et de 1 à 3 atomes d'azote, tels que thiazolyle,

20 en particulier thiazol-2-yle et thiazol-3-yl-N-oxyde; thiadiazolyle, en particulier 1,3,4-thiadiazol-5-yle et 1,2,4-thiadiazol-5-yle; oxazolyle, de préférence oxazol-2-yle; oxadiazolyle, tel que 1,3,4-oxadiazol-5-yle. On préfère en outre les systèmes cycliques à 5 chaînons ayant de 2 à 4 atomes d'azote, tels que imidazolyle, de

25 préférence imidazol-2-yle; triazolyle, de préférence 1,3,4-triazol-5-yle, 1,2,3-et 1,2,4-triazol-5-yle; et tétrazolyle, de préférence 1H-tétrazol-5-yle et 2H-tétrazolyle. On préfère également les dérivés benzocondensés, en particulier benzoxazol-2-yle, benzothiazol-2-yle et benzimidazol-2-yle.

30 En outre, on peut utiliser également de préférence les systèmes cycliques à 6 chaînons ayant de 1 à 3, de préférence de 1 à 2 atomes d'azote, tels que par exemple pyridyle, comme pyrid-2-yle, pyrid-3-yle, pyrid-4-yle; pyrimidyle, de préférence pyrimid-2-yle et pyrimid-4-yle; triazinyle de préférence 1,3,4-triazin-2-yle et 1,3,5-

35 triazin-4-yle; pyridazinyle, en particulier pyridazin-3-yle et pyrazinyle. On préfère les radicaux pyridyle, pyrimid-2-yle, pyrimid-4-yle et pyridazinyle, en particulier les pyridine-N-oxydes et pyri-

dazine-N-oxyde.

Le radical R_5 , en tant qu'hétérocycle, peut être substitué une ou plusieurs fois, auquel cas on peut citer par exemple les substituants suivants:

- 5 les groupes alkyle à chaîne droite ou ramifiée avec par exemple de 1 à 15 atomes de carbone, tels que par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, butyle tertiaire, n-hexyle, undécyle et pentadécyle, de préférence ceux ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tels que par exemple méthyle, éthyle, ainsi que les groupes alkyle
- 10 inférieurs, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tels que par exemple méthyle, qui sont substitués par exemple par un groupe aryle, tel que par exemple phényle ou thiényl, par un groupe aryloxy, par exemple phénoxy, par un groupe alkyloxy inférieur, tel que par exemple méthoxy et éthoxy, par un groupe
- 15 alkyloxy-carbonyl inférieur, tel que par exemple méthoxy- ou éthoxy-carbonyl, par un halogène tel que par exemple le chlore ou le brome, par un groupe hydroxy, par un groupe acyl-amido aliphatique, de préférence ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple acétamido, par un groupe acylamido-aromatique,
- 20 tel que par exemple benzamido, par un groupe amino, par un groupe alkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthyl- ou éthylamino, par un groupe dialkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple diméthyl- ou diéthylamino, auquel cas les radicaux alkyle du groupe dialkylamino peuvent
- 25 également former entre eux un noyau à 5 à 7 chaînons, éventuellement interrompu par des hétéroatomes tels que par exemple l'oxygène ou d'azote, tels que par exemple morpholino ou pipérazino, par un groupe trifluorométhyle, par un groupe cyano, par un groupe carbamoyl, par un groupe carboxy, par un groupe carboxyalkyloxy ayant de
- 30 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple carboxyméthoxy, par un groupe cyanoalkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple cyanométhoxy par un groupe carbamoylalkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple carbamoylméthoxy, par
- 35 un groupe alkyloxy-carbonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple méthoxycarbonyloxy, par un groupe sulfo, par un groupe alkylsulfo, par exemple ayant de 1 à 4

2485018

atomes de carbone, tel que par exemple méthylsulfonyle, par un
groupe sulfamoyle, par un groupe phosphoryle, par un groupe alkyl-
carbamoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle,
tel que par exemple méthylcarbamoyle, par un groupe dialkylcarbamoyle
5 ayant de 1 à 4 atomes de carbone, dans chacun des groupes alkyle,
tel que par exemple diméthylcarbamoyle, par un groupe alkyl-

ou dialkylsulfamoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par
exemple méthyl- ou diméthylsulfamoyle, par un groupe carboxyalkyl-
10 carboxamido, de préférence ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la
partie alkyle, tel que par exemple le semi-amide de l'acide succi-
nique, par un groupe cyanoalkylcarboxamido, de préférence avec de
1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple
le mononitrile-amide de l'acide malonique, par un groupe alkyloxy-
15 carbonylalkylcarboxamido, de préférence avec de 1 à 4 atomes de
carbone dans chaque groupe alkyle, auquel cas l'azote carboxamido
peut éventuellement être encore substitué, tel que par exemple le
semi-amide de l'ester méthylique de l'acide succinique, le semi-
amide de l'ester méthylique de l'acide N-méthyl-succinique.

20 R_5 , en tant qu'hétérocycle, peut en outre être substitué, par un
groupe cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, tel que par
exemple cyclopentyle ou cyclohexyle, par un groupe alkyloxy ayant
de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthoxy et éthoxy,
par un groupe alcényle ayant de 2 à 4 atomes de carbone, tel que
25 par exemple allylé, par un groupe alcényloxy ayant de 3 à 5 atomes
de carbone, tel que par exemple allyloxy, par un groupe alkyl - et
alcénylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple
méthylthio et allylthio, par un groupe alcoxycarbonyle ayant de 1 à
4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple
30 méthoxycarbonyle, un groupe alkylcarbonyle ayant de 1 à 4 atomes
de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple acétyle, un
groupe arylcarbonyle tel que par exemple benzoyle, un groupe carboxy-
alkyloxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie
alkyle, tel que par exemple carboxyméthylloxycarbonyle, un groupe cyanoalkyl-
35 oxycarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que
par exemple cyanométhylloxycarbonyle, un groupe carbamoylalkyloxycarbonyle ayant
de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple carbamoyl-
méthylloxycarbonyle, un groupe alkyloxycarbonylamino ayant de 1 à 4 atomes

de carbone dans la partie alcoxy, tel que par exemple éthoxycarbonylamino, un
groupe carboxyalkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la
partie alkyle, tel que par exemple carboxyméthylthio, un groupe
amino, arylamino, tel que par exemple phénylamino, un groupe hétéro-
5 arylamino, tel que par exemple pyrid-2-yl-amino, pyrid-4-yl-amino,
un groupe mono- et dialkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
tel que par exemple méthylamino, diéthylamino, éthylamino, diéthyl-
amino, auquel cas les deux substituants alkyle peuvent être égale-
ment fermés en un noyau à 5 à 7 chaînons, éventuellement interrompu
10 par des hétéroatomes tels que par exemple l'oxygène ou l'azote,
tel que par exemple morpholino, pipéridino, pyrrolidino et pipérazino,
un groupe carboxyalkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone
dans la partie alkyle, tel que par exemple carboxyméthylamino, un
groupe cyanoalkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la
15 partie alkyle, tel que par exemple cyanométhylamino, un groupe
alkyloxycarbonylalkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la
partie alcoxy ou alkyle, tel que par exemple méthoxycarbonylméthyl-
amino, un groupe sulfoalkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
tel que par exemple sulfométhylamino, un groupe sulfamoylalkylamino
20 ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple sulfamoyl-
méthylamino, un groupe alkylsulfamoylalkylamino dont chacun des
groupes alkyle a de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple
méthylsulfamoylméthylamino, un groupe dialkylsulfamoylalkylamino
dont chacun des groupes alkyle a de 1 à 4 atomes de carbone, tel
25 que par exemple diméthylsulfamoylméthylamino, un groupe alkyloxysulfo-
nylalkylamino ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans les groupes
alkyloxy ou alkyle, tel que par exemple méthoxysulfonyleméthylamino,
un groupe oxydo, hydroxy, hydroxyalkyle ayant de 1 à 4 atomes de
carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple hydroxyméthyle
30 et hydroxyéthyle, un groupe carboxyalkylcarbonyloxy ayant de 1 à 4
atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple carbo-
xyméthylcarbonyloxy, un groupe cyanoalkylcarbonyloxy ayant de 1 à 4
atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple cyano-
méthylcarbonyloxy, un groupe alkyloxycarbonylalkylcarbonyloxy dont
35 chacun des groupes alkyle a de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par
exemple méthoxycarbonylméthylcarbonyloxy, un groupe carboxyalkyloxy
ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par
exemple carboxyméthylloxy, un groupe cyanoalkyloxy ayant de 1 à 4 ato-
mes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple cyanomé-

2485018

thyloxy, un groupe alkyloxy, tel que par exemple méthoxycarbonylalkyloxy, un groupe carbamoylalkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple carbamoylméthoxy, un groupe carbamoylalkylcarbonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple carbamoylméthylcarbonyloxy, un groupe sulfoalkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple sulfométhoxy, un groupe sulfamoylalkyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple sulfamoylméthoxy, un groupe nitro, cyano, un halogène, de préférence le chlore, un groupe trifluorométhyle, un groupe mercapto, carboxy, carbamoyl, carboxyalkylaminocarbonyl ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple carboxyméthylaminocarbonyl, un groupe carbamoylalkylaminocarbonyl ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple carbamoylméthylaminocarbonyl, un groupe alkyloxy, tel que par exemple méthoxyphényle et éthoxyphényle; alkyloxyphényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkoxy, tel que par exemple méthoxyphényle et éthoxyphényle; alkyloxyphényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyloxy et alkyle, tel que par exemple méthoxycarbonylméthylaminocarbonyl, les radicaux aryle, tels que par exemple phényle, phényle substitué, tel que par exemple alkyloxyphényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkoxy, tel que par exemple méthoxyphényle et éthoxyphényle; alkyloxyphényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyloxy et alkyle, tel que par exemple tert.-butylphényle; tolyle ou cétylphényle; hydroxyalkylphényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple hydroxyéthylphényle; halogénoalkylphényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple trifluorométhylphényle ou chlorométhylphényle; alkyloxyalkylphényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alkyloxy ou alkyle, tel que par exemple méthoxyméthylphényle; alcénylphényle ayant de 2 à 6, de préférence de 3 à 5 atomes de carbone dans la partie alcényle, tel que par exemple allylphényle; alcényloxyphényle ayant de 2 à 6, de préférence de 3 à 5 atomes de carbone dans la partie

alcényloxy, tel que par exemple allyloxyphényle; cyanophényle; carbamoylphényle; carboxyphényle; alkyloxy-carbonylphényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple méthoxycarbonylphényle; alkylcarbonyloxyphényle ayant de 1 à 4 atomes de
5 carbone dans la partie alkyle, tel que par exemple acétoxyphényle; sulfophényle; alkyloxysulfophényle ayant de 1 à 4 atomes de carbone dans la partie alcoxy, tel que par exemple méthoxysulfophényle; sulfamoylphényle; nitrophényle; biphényle ou des radicaux naphthyle éventuellement substitués ou hétérocycliques qui dérivent de noyaux
10 hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons avec de 1 à 4 hétéroatomes, en particulier l'azote, le soufre ou l'oxygène, tels que par exemple pyridyle, furyle, quinolyle, isoquinolyle, thiényle, thiazolyle, N-pyrrolyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, tétrazolyle et triazolyle.

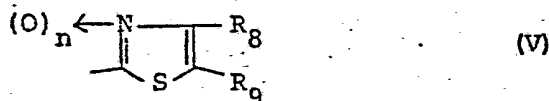
15 Comme substituants pour R_5 , en tant qu'hétérocycle, on peut citer entre autres:

Un groupe cyanoalkylaminocarbonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple cyanométhylaminocarbonyle, un groupe carboxy-alkylcarboxamido ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par
20 exemple le semi-amide de l'acide succinique, un groupe alkyloxyalkyl-carboxamido ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple le semi-amide de l'ester méthylique de l'acide succinique; un groupe cyanoalkylcarboxamido ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple le monoamide du nitrile de l'acide malonique; le
25 groupe alkylcarbamoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthylaminocarbonyle, un groupe dialkylcarbamoyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple diméthylaminocarbonyle, auquel cas les deux radicaux alkyle peuvent être fermés en un noyau carbocyclique ayant de 5 à 7 atomes de carbone, éventuel-
30 lement interrompu par l'azote, le soufre ou l'oxygène, tel que par exemple morpholinocarbonyle; un groupe alkyloxy-carbonylalkyloxy-alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthyl-oxycarbonylméthyl-oxyméthyl un groupe alkylcarbamoylalkyloxyalkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthylcarbamoylméthyl-oxyméthyle, un groupe alkyloxyalkylaminocarbonylalkyle
35 tel que par exemple méthyl-oxyméthylaminocarbonylméthyle, un groupe amino ou amino substitué par un seul alkyle inférieur, qui peut

2485018

être acylé par des acides carboxyliques aliphatiques inférieurs ou aromatiques, tel que par exemple acétamido ou benzamido, ainsi qu'un radical aryle substitué par un trifluorométhyle ou un alkyl-carboxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétéroaromatique. Dans ce paragraphe, le terme "de 1 à 4 atomes de carbone" se rapporte chaque fois au groupe alkyle contenu dans les radicaux. Pour R_5 selon l'invention, parmi les noyaux préférés à 5 chaînons, avec de 2 à 4 hétéroatomes tels que l'azote, le soufre et l'oxygène, auquel cas de préférence au moins un hétéroatome est l'azote, et parmi les noyaux préférés à 6 chaînons avec de 1 à 3 hétéroatomes, en particulier des atomes d'azote, on peut citer les radicaux de formules générales II à VII ci-dessous comme radicaux particulièrement préférés. Dans les définitions des substituants, le terme "inférieur" signifie toujours un nombre de 1 à 4 atomes de carbone, et dans le cas d'un radical insaturé de 2 à 4 atomes de carbone.

a) un radical thiazolyle de formule générale V



dans laquelle R_8 et R_9 peuvent être identiques ou différents et représentent l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, qui peut être éventuellement substitué par un halogène, un alkyloxy inférieur, un hydroxy, un amino, un alkylamino inférieur, un dialkylamino inférieur, un trifluorométhyle ou un phényle, un groupe alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, un noyau carbocyclique ayant de 3 à 8 atomes de carbone, un groupe amino, alkylamino inférieur, dialkylamino inférieur, acylamino aliphatique inférieur, carboxyalkyle inférieur, alkyloxycarbonylalkyle inférieur, carbamoylalkyle inférieur, carboxy, carbamoyle, cyano, cyanoalkyle, alkyloxycarbonyle inférieur, carboxyalkylaminocarbonyle inférieur, alkyloxycarbonylalkylaminocarbonyle inférieur, cyanoalkylaminocarbonyle, carboxyalkylcarboxamido inférieur, alkyloxycarbonylalkylcarboxamido inférieur, cyanoalkylcarboxamido inférieur, carboxyalkylthio inférieur, un radical hétéroaryle éventuelle-

ment substitué ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène, un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un hydroxy, un alkylamino inférieur, un dialkylamino inférieur, un alkylthio inférieur, un cyano ou un trifluorométhyle, R_8 et R_9 pouvant former ensemble un noyau carbocyclique éventuellement substitué ayant de 5 à 7 atomes de carbone, et n est 0 ou 1.

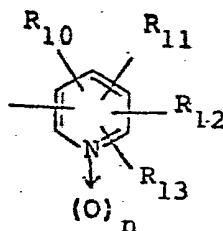
Comme exemples, on peut citer en particulier:

- 1,3-thiazol-2-yle
- 10 4-méthyl-1,3-thiazol-2-yle
- 4-tert. butyl-1,3-thiazol-2-yle
- 4-n-propyl-1,3-thiazol-2-yle
- 4-éthyl-1,3-thiazol-2-yle
- 5-amino-1,3-thiazol-2-yle
- 15 5-amino-1,3-thiazol-2-yle
- 5-acétamido-1,3-thiazol-2-yle
- 5-méthylamino-1,3-thiazol-2-yle
- benzothiazol-2-yle
- 5-chlorobenzothiazol-2-yle
- 20 4-méthyl-3-oxyl-1,3-thiazol-2-yle
- 3-oxyl-4-phényl-1,3-thiazol-2-yle
- 4-(4-chlorophényl)-3-oxyl-1,3-thiazol-2-yle
- 3-oxyl-1,3-thiazol-2-yle
- 4-(4-bromophényl)-3-oxyl-1,3-thiazol-2-yle
- 25 3-oxyl-4-(p-tolyl)-1,3-thiazol-2-yle
- 4-(p-méthoxyphényl)-3-oxyl-1,3-thiazol-2-yle
- 4-méthyl-3-oxyl-5-phényl-1,3-thiazol-2-yle
- 5-méthyl-3-oxyl-4-phényl-1,3-thiazol-2-yle
- 5-méthyl-1,3-thiazol-2-yle
- 30 4-trifluorométhyl -1,3-thiazol-2-yle
- 4-phényl-1,3-thiazol-2-yle
- 4,5-diméthyl-1,3-thiazol-2-yle
- 4-(3-pyridyl)-1,3-thiazol-2-yle
- 4-carboxyméthyl-1,3-thiazol-2-yle
- 35 3-carboxy-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yle
- 4-carboxy-1,3-thiazol-2-yle
- 4-éthylloxycarboxyl-5-amino-1,3-thiazol-2-yle
- 5-amino-4-carboxy -1,3-thiazol-2-yle
- 5-carboxyméthylaminocarbonyl-1,3-thiazol-2-yle

2485018

- 5-carboxyméthylcarboxamido-1,3-thiazol-2-yle
- 5-carboxyméthyl-4-phényl-1,3-thiazol-2-yle
- 4-(5-nitro-thiën-2-yl)-1,3-thiazol-2-yle
- 4-(4-carboxythiën-2-yl)-1,3-thiazol-2-yle
- 5 4-(1-méthyl-pyrrol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yle
- 4-(5-carbamoyl-fur-2-yl)-1,3-thiazol-2-yle
- 5-carboxy-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yle

b) un radical pyridyle de formule générale VI:



VI

dans laquelle:

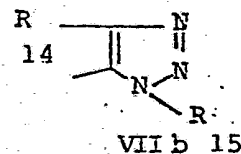
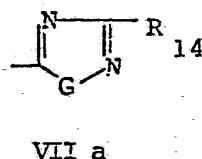
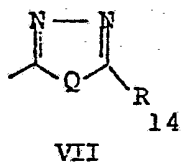
- 10 R₁₀ à R₁₃ peuvent être identiques ou différents et représentent l'hydrogène, un halogène un groupe alkyle ou alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, trifluorométhyle, alkylcarbonyle inférieur, amino, alkylamino inférieur, dialkylamino inférieur, carboxy, carbamoyle, cyano, alkyl-aminocarbonyle inférieur,
- 15 dialkylaminocarbonyle inférieur, alkyloxycarbonyle inférieur, hydroxy, alkyloxy inférieur, hydroxyalkyle inférieur, mercapto, alkylthio inférieur ou nitro, et n est 0 ou 1.

Comme exemples, on peut citer en particulier:

- 1-oxyl-pyrid-2-yle
- 20 3-méthyl-1-oxy-pyrid-2-yle-
- 4-méthyl-1-oxy-pyrid-2-yle
- 1-oxyl-pyrid-4-yle
- 5-méthyl-1-oxyl-pyrid-2-yle
- 6-méthyl-oxyl-pyrid-2-yle
- 25 3-éthoxy-1-oxyl-pyrid-2-yle
- 5-bromo-1-oxyl-pyrid-2-yle
- pyrid-2-yle
- pyrid-3-yle

- pyridin-4-yle
- 3-hydroxy-pyrid-2-yle
- 3-nitro-pyrid-2-yle
- 5-nitro-pyrid-2-yle
- 5 2-amino-6-méthyl-pyrid-3-yle
- 4-chloro-1-oxyl-pyridin-2-yle
- 2-carboxy-pyrid-4-yle
- 3-carboxy-pyrid-5-yle
- 4-carboxy-pyrid-5-yle

- 10 c) des radicaux oxadiazolyle, thiadiazolyle et triazolyle de formules générales VII, VIIa et VIIb:



- 15 dans lesquelles Q représente l'oxygène, le soufre ou $\text{N} - \text{R}_{15}$ et G représente l'oxygène ou le soufre, et où R_{14} représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, un noyau carbocyclique ayant de 5 à 7 atomes de carbone, un groupe hydroxy, hydroxyalkyle inférieur, alkyloxy inférieur, mercapto, alkylthio inférieur, alkyloxyalkyle inférieur, un groupe amino qui peut être substitué éventuellement par un ou deux radicaux
- 20 alkyle inférieurs qui peuvent former ensemble un noyau carbocyclique ayant de 5 à 7 atomes de carbone, un groupe acylamino inférieur aliphatique ou aromatique, un groupe aminoalkyle inférieur qui peut être éventuellement substitué par un ou deux
- 25 radicaux alkyle inférieurs à chaîne droite ou ramifiée, qui peuvent également former ensemble un noyau carbocyclique ayant de 5 à 7 atomes de carbone, ou peut être acylé par un acide carboxylique inférieur aliphatique ou aromatique, un groupe trifluorométhyle, alkyloxy-carbonyl-alkyle-amido inférieur, carboxy-

2485018

alkylamido inférieur, cyanoalkylamido inférieur, alkyloxy-carboxyalkyloxyalkyle inférieur, carboxyalkyle inférieur, alkyloxy-carbonylalkyle inférieur, cyanoalkyle inférieur, carboxy, carbamoyle, cyano, carbamoylalkyle inférieur, alkyloxy-carbonyl

5 inférieur, alkylcarbamoyl inférieur, dialkylcarbamoyl inférieur, sulfoalkyle inférieur, sulfamoylalkyle inférieur, alkyl-sulfamoylalkyle inférieur, dialkylsulfamoylalkyle inférieur, alkylcarbamoylalkyle inférieur, dialkylcarbamoylalkyle inférieur, alkyloxy-carbonylalkyloxyalkyle inférieur, carboxyalkyloxyalkyle

10 inférieur, carbamoylalkyloxyalkyle inférieur, alkylcarbamoyl-alkyloxyalkyle inférieur, alkyloxyalkylaminocarbonylalkyle inférieur, carboxyalkylthio inférieur et un radical aryle ou hétérocyclique de préférence un radical phényle, naphtyle, thiényle, furyle, thiazolyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, quinoléyle, isoquinoléyle ou pyridyle, radical qui peut

15 être éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène,

un groupe hydroxy, alkyloxy inférieur, alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, trifluorométhyle, cyano, amino, carboxy, alkyloxy-carbonyl inférieur, sulfo, carbamoyle, sulfamoyle, alkylcarboxy inférieur, alkyl-carbonyl inférieur, alkyl-amino inférieur, nitro, dialkylamino inférieur, ou un groupe arylamino ou hétéroarylamino ou arylalkyle inférieur, et où

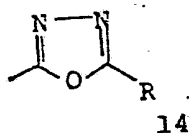
20

25 R_{15} peut être l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, carboxyalkyle inférieur, alkyloxy-carbonylalkyle inférieur, cyanoalkyle inférieur, sulfoalkyle inférieur, sulfamoylalkyle inférieur, alkylsulfamoylalkyle inférieur, dialkylsulfamoyl-alkyle inférieur, alkylcarbamoylalkyle inférieur, dialkylcarbamoylalkyle inférieur, alkyloxy-carbonylalkyloxyalkyle inférieur, carboxyalkyloxyalkyle inférieur, carbamoylalkyloxyalkyle inférieur, alkylcarbamoylalkylôxyalkyle inférieur, hydroxy, hydroxy-

30 alkyle inférieur, un groupe amino qui peut être éventuellement acylé par un acide carboxylique aliphatique inférieur ou alkylé par un ou deux radicaux alkyle inférieurs, un groupe arylalkyle inférieur, alkyloxyalkyle inférieur, un noyau carbocyclique

2485018

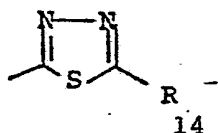
ayant de 5 à 7 atomes de carbone, un radical pyrrolyle qui peut être éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle inférieurs, un radical aryle ou hétérocyclique, de préférence phényle ou pyridyle qui peut être éventuellement substitué par un groupe carboxy, cyano, trifluorométhyle, carbamoyle, amino, alkylamino inférieur, dialkylamino inférieur, alkyle inférieur, sulfo, sulfamoyle, alkyloxy-carbonyle inférieur, hydroxy, hydroxy-alkyle inférieur, alkyl-carbonyle inférieur ou alkyloxy inférieur. Comme exemples, on peut citer en particulier pour



- 1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-méthyl-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-phényl-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(4-fluorophényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 15 2-(2-bromophényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(2-méthoxyphényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-cyclohexyl-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(2-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 20 2-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(2-furyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(3-furyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(2-thiényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-propyl-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 25 2-butyl-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(2-hydroxyphényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-éthyl-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(4-nitrophényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(3-thiényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 30 2-(4-chlorophényl)-thiényl-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(2-thiazolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(3-nitrophényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(2-tolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
- 2-(3-tolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle

- 2-(4-hydroxyphényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-benzyl-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(1-naphtyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(2-pyrrolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 5 2-(4-imidazolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(5-pyrazolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(3,5-diméthyl-4-isoxazolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(éthoxycarbonylméthoxyméthyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(carboxyméthoxyméthyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 10 2-carbamoyl-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(N-méthylcarbamoyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(N-éthylcarbamoyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(N-diméthylcarbamoyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle
 2-(N,N-diméthylaminométhyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yle

15 pour



- 1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-butyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-propyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-phényl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 20 2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-éthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-acétamido-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-méthylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-(N-méthylacétamido)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 25 2-isobutylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-pipéridino-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-pyrrolidino-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-aminométhyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-acétamidométhyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 30 2-benzamido-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-(β -pipéridinoéthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-(2-pyridylamino)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
 2-(3-pyridylamino)-1,3,4-thiadiazol-5-yle

- 2-(1,3-thiazol-2-yl-amino)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(1,3,4-triazolyl-2-amino)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(tétrazolyl-5-amino)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-diméthylaminométhyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
5 2-méthylaminométhyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-éthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-trifluorométhyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-mercapto-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-méthylthio-1,3,4-thiadiazol-5-yle
10 2-(2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(2-thiényl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(2-furyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
15 2-(3-furyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(4-méthoxyphényl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(4-chlorophényl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
20 2-(1-naphtyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(quinolyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(1-isoquinolyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(β -méthoxycarbonylpropionylamino)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(β -carboxypropionylamino)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
25 2-carboxyméthoxyméthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-éthylloxycarbonylméthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-carboxyméthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(α -carboxyacétamido)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(α -cyanoacétamido)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
30 2-(méthoxycarbonylacétamido)-1H-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(N,N-diméthylcarbamoylméthyl)-1H-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(N,N-diéthylcarbamoylméthyl)-1H-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(N,N-dipropylcarbamoylméthyl)-1H-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(N,N-dibutylcarbamoylméthyl)-1H-1,3,4-thiadiazol-5-yle
35 2-(2-acétamidoéthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(2-aminoéthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-hydroxyméthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(2-hydroxyéthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle
2-(isobutyryloxyméthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-(éthoxycarbonylméthoxyméthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-(carbamoylméthoxyméthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-(N-méthylcarbamoyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-(isobutyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle

5 2-méthoxypropylaminocarbonylméthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-carboxyéthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-sulfoéthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-carboxy-1,3,4-thiadiazol-5-yle

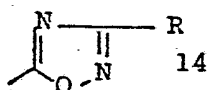
10 2-phénylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-o-carboxybenzoylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-(1-carboxyéthylthio)-1,3,4-thiadiazol-5-yle

2-(1-carboxy-1-méthyléthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yle

pour

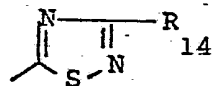


15 1,2,4-oxadiazol-5-yle

3-méthyl-1,2,4-oxadiazol-5-yle

3-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-yle

pour



1,2,4-thiadiazol-5-yle

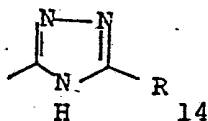
20 3-phényl-1,2,4-thiadiazol-5-yle

3-méthylmercapto-1,2,4-thiadiazol-5-yle

3-méthyl-1,2,4-thiadiazol-5-yle

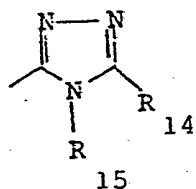
3-éthyl-1,2,4-thiadiazol-5-yle

pour



- 2-méthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-éthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-amino-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 1H-1,3,4-triazol-5-yle
- 5 2-trifluoro-méthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(β -pipéridinoéthyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(β -diéthylaminoéthyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-hydroxy-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(4-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
- 10 2-tert.butyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(3-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(2-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-acétamido-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-propionylamino-1H-1,3,4-triazol-5-yle
- 15 2-benzamido-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(thiényl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(2-furyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(3-furyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-méthoxyméthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
- 20 2-(4-sulfamoylphényl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-phényl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(4-métoxyphényl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(4-chlorophényl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(2-méthylpyrid-4-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
- 25 2-phénoxyméthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-éthoxyméthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(2-éthoxyéthyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-aminoéthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-acétamidométhyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
- 30 2-éthylloxycarbonylméthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(β -carbométhoxypropionylamino)-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-carboxyméthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-carboxyméthoxyméthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-éthylloxycarbonylméthoxyméthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
- 35 2-éthoxycarbonyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-carbamoyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-carbamoyléthoxyméthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(N-éthylcarbamoylméthoxyméthyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yle

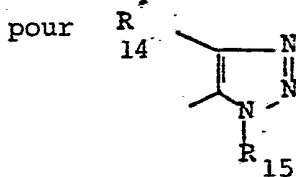
pour

avec R₁₅ : différent de l'hydrogène

- 2-amino-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-méthyl-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1,2-diméthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 5 2-hydroxy-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-méthyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-méthyl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(2-furyl)-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-méthyl-2-(2-thiényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 10 1-méthyl-2-(2-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(3-furyl)-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-méthyl-2-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-éthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-éthyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 15 1-éthyl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-éthyl-2-(2-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(3-furyl)-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-éthyl-2-(trifluorométhyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-éthyl-2-(2-furyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 20 1-éthyl-2-(2-thiényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1,2-diéthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-propyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(2-furyl)-1-propyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-propyl-1,3,4-triazol-5-yle
 25 1-isopropyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-allyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-butyl-1-(2-furyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-cyclohexyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-benzyl-1,3,4-triazol-5-yle
 30 1-hydroxy-1,3,4-triazol-5-yle

- 1-méthoxyméthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-méthyl-1-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-(4-chlorophényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 5 2-hydroxy-1-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-amino-1-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-phényl-2-propyl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(1-pipéridinométhyl)-1-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-(β -diéthylaminoéthyl)-1-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 10 1-(4-éthoxyphényl)-2-(β -pipéridinoéthyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-(4-chlorophényl)-2-diméthylaminométhyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-phényl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 2-hydroxy-1-(2-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 15 1-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-(2-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-(4-éthoxyphényl)-2-hydroxy-1,3,4-triazol-5-yle
 1-(4-chlorophényl)-2-hydroxy-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yle
 20 1-amino-2-(2-hydroxyphényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-(4-fluorophényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-(2-bromophényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-(2-méthoxyphényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 25 1-amino-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-(2-thiényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-cyclohéxyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-éthyl-1-amino-1,3,4-triazol-5-yle
 30 2-phényl-1-phénylamino-1,3,4-triazol-5-yle
 2-éthyl-1-éthylamino-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-méthylthio-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-benzyl-1,3,4-triazol-5-yle
 35 1-acétamido-2-éthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-éthyl-1-(2,5-diméthyl-pyrrol-1-yl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-méthyl-2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-allyl-2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-phényl-2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 40 1-amino-1,3,4-triazol-5-yle

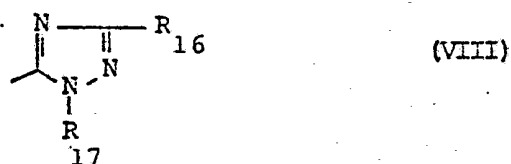
- 1-(4-éthoxyphényl)-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-(4-éthoxyphényl)-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-(4-méthoxyphényl)-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-(éthoxyphényl)-2-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 5 1-(4-éthoxyphényl)-2-(4-aminophényl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1,2-diphényl-1,3,4-triazol-5-yle
 1,2-di-p.-tolyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-allyl-2-phényl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-carboxyméthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 10 2-carboxyméthyl-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-carboxyméthoxyméthyl-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-carboxyméthyl-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-carbamoylméthyl-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yle
 1-sulfoéthyl-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yle
 15 2-éthoxycarbonylméthoxyméthyl-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-carbamoyl-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-carbamoylméthoxyméthyl-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yle
 2-éthoxycarbonyl-1-(4-méthoxybenzyl)-1,3,4-triazol-5-yle
 1-amino-2-carboxyméthylthio-1,3,4-triazol-5-yle



- 20 1H-1,2,3-triazol-5-yle
 1-méthyl-1,2,3-triazol-5-yle
 1,4-diméthyl-1,2,3-triazol-5-yle
 1H-4-méthyl-1,2,3-triazol-5-yle
 1,4-diéthyl-1,2,3-triazol-5-yle
 25 4-carboxy-1H-1,2,3-triazol-5-yle
 4-(2-carboxyéthyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yle
 4-(3-carboxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yle
 4-(1-carboxy-1-méthyléthyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yle
 4-(2-carboxy-2-méthylpropyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yle

- 4-N-méthylcarbamoyl-1H-1,2,3-triazol-5-yle
- 4-N-éthylcarbamoyl-1H-1,2,3-triazol-5-yle
- 4-N-propylcarbamoyl-1H-1,2,3-triazol-5-yle
- 4-N-butylcarbamoyl-1H-1,2,3-triazol-5-yle

- 5 d) un radical triazole de formule générale VIII

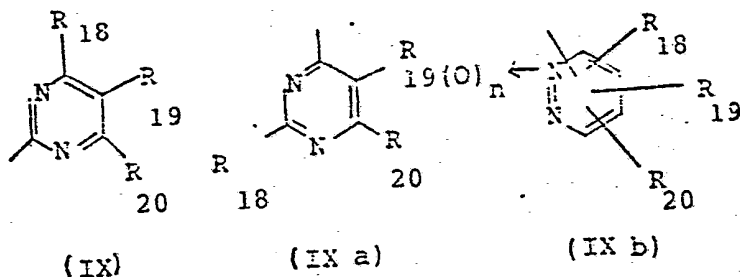


- dans laquelle R_{16} et R_{17} qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, alkyloxyalkyle inférieur, hydroxy, hydroxyalkyle, alkyloxy inférieur, alkyle carbonyle inférieur ou un radical phényle éventuellement substitué, et R_{16} en outre peut être l'hydrogène.

Comme exemples, on peut citer en particulier:

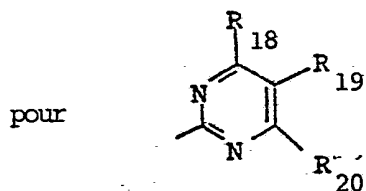
- 1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yle
- 1-butyl-1,2,4-triazol-5-yle
- 15 1-phényl-1,2,4-triazol-5-yle
- 1-méthoxyméthyl-1,2,4-triazol-5-yle
- 1,3-diméthyl-1,2,4-triazol-5-yle
- 1-allyl-1,2,4-triazol-5-yle
- 3-hydroxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yle
- 20 3-hydroxy-1-isopropyl-1,2,4-triazol-5-yle
- 3-hydroxy-1-phényl-1,2,4-triazol-5-yle
- 3-éthyl-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yle
- 3-méthyl-1-phényl-1,2,4-triazol-5-yle

- 25 e) les radicaux pyrimidinyle et pyridazinyle de formules générales IX, IX a et IX b:



dans lesquelles R_{18} à R_{20} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, mercapto, alkylthio inférieur, hydroxy, hydroxyalkyle inférieur, alkyloxy inférieur, alkylcarbonyle inférieur, alkyloxyalkyle inférieur, un groupe amino qui peut être substitué éventuellement par un ou deux radicaux alkyle inférieurs, un groupe carboxyalkyle inférieur, carboxy, cyano, alkyloxycarbonyle inférieur, un groupe carbamoyle qui peut être éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle, qui à leur tour peuvent former un noyau carbocyclique ayant de 5 à 7 atomes de carbone, qui peut être interrompu éventuellement par l'azote ou le soufre, un groupe alkyloxycarbonylalkylamido inférieur, carboxyalkylamido inférieur, cyanalkyle inférieur, un radical phényle éventuellement substitué ou un groupe carboxyalkylthio inférieur, et les noyaux hétérocycliques peuvent être également partiellement hydrogénés et n est 0 ou 1.

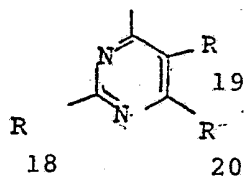
Comme exemples, on peut citer en particulier;



- 4-6,diamino-pyrimidin-2-yle
- 4-amino-6-hydroxy-pyrimidin-2-yle
- 5,6-diamino-4-hydroxy-pyrimidin-2-yle
- 4,5-diamino-pyrimidin-2-yle
- 4-hydroxy-6-méthyl-pyrimidin-2-yle
- 4,6-dihydroxy-pyrimidin-2-yle

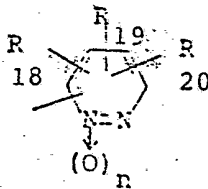
- 4-hydroxy-pyrimidin-2-yle
 4-hydroxy-6-propyl-pyrimidin-2-yle
 pyrimidin-2-yle
 4-méthyl-pyrimidin-2-yle
 5 4,6-diméthyl-pyrimidin-2-yle
 4-mercapto-pyrimidin-2-yle
 4-méthylthio-pyrimidin-2-yle
 1,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2-yle
 4-hydroxy-5-carboxyméthyl-6-méthyl-pyrimidin-2-yle
 10 4-hydroxy-5-carboxy-pyrimidin-2-yle
 4-amino-5-carboxy-pyrimidin-2-yle
 4-amino-5-méthoxycarbonyl-pyrimidin-2-yle
 4-amino-5-éthoxycarbonyl-pyrimidin-2-yle
 4-hydroxy-5-carboxyméthyl-pyrimidin-2-yle
 15 4-hydroxy-5-pipéridino-carbonyl-pyrimidin-2-yle
 4-chloro-5-carboxy-pyrimidin-2-yle
 4-(β -carboxypropionylamino)-6-hydroxy-pyrimidin-2-yle
 5-cyanoéthyl-4-hydroxy-6-méthylpyrimidin-2-yle

pour



- 20 2-hydroxy-pyrimidin-4-yle
 pyrimidin-4-yle
 5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-2-phényl-pyrimidin-4-yle
 6-éthoxy-5-éthoxycarbonyl-2-phényl-pyrimidin-4-yle
 5-éthoxycarbonyl-6-amino-2-phényl-pyrimidin-4-yle
 25 5-cyano-2-hydroxy-6-méthyl-pyrimidin-4-yle
 5-acétyl-2,6-diméthyl-pyrimidin-4-yle
 5-éthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-pyrimidin-4-yle
 2-hydroxy-6-méthyl-pyrimidin-4-yle
 6-mercapto-2-méthyl-pyrimidin-4-yle
 30 6-mercaptopyrimidin-4-yle
 2-amino-6-mercapto-pyrimidin-4-yle
 6-mercapto-2-méthylthio-pyrimidin-4-yle
 6-carboxyméthylthio-pyrimidin-4-yle
 6-carboxyméthylthio-2-méthyl-pyrimidin-4-yle
 35 2-amino-4-carboxyméthyl-pyrimidin-4-yle

pour



- 6-méthoxy-2-oxyl-pyridazin-3-yle
- 6-butoxy-2-oxyl-pyridazin-3-yle
- 6-éthoxy-2-oxyl-pyridazin-3-yle
- 6-chloro-2-oxyl-pyridazin-3-yle
- 5 2-oxyl-pyridazin-3-yle
- 6-méthyl-1-oxyl-pyridazin-3-yle
- 6-méthyl-2-oxyl-pyridazin-3-yle
- pyridazin-3-yle
- 6-hydroxy-pyridazin-3-yle
- 10 6-chloro-1-oxyl-pyridazin-3-yle
- 5-éthoxycarbonyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yle
- 5-carboxy-6-hydroxy-pyridazin-3-yle
- 4-éthoxycarbonyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yle
- 4-méthyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yle
- 15 4-éthyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yle
- 5-éthoxycarbonyl-6-hydroxy-4-méthyl-pyridazin-3-yle
- 5-éthoxycarbonyl-4-éthyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yle
- 4-éthoxycarbonyl-5-éthyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yle
- 4-éthoxycarbonyl-6-hydroxy-5-méthyl-pyridazin-3-yle
- 20 6-mercaptopyridazin-3-yle

f) un radical tétrazolyle de formule générale X:



25 dans laquelle R₂₁ représente l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, alkyloxyalkyle inférieur, un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, un noyau carbocyclique ayant de 5 à 7 atomes de carbone, un groupe arylalkyle inférieur, carboxyalkyle inférieur, cyanoalkyle inférieur,

alkyloxycarbonylalkyle inférieur, sulfoalkyle inférieur, sulfamoylalkyle inférieur, alkylsulfoalkyle inférieur, alkylsulfamoylalkyle inférieur, dialkylsulfamoylalkyle inférieur, carbamoylalkyle inférieur, alkylcarbamoylalkyle inférieur, dialkylcarbamoylalkyle inférieur, aminoalkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou alkylamidoalkyle inférieur.

Comme exemples, on peut citer en particulier:

- tétrazol-5-yle
- 1-éthyl-tétrazol-5-yle
- 10 1-allyl-tétrazol-5-yle
- 1-phényl-tétrazol-5-yle
- 1-butyl-tétrazol-5-yle
- 1-benzyl-tétrazol-5-yle
- 1-(4-fluorophényl)-tétrazol-5-yle
- 15 1-isopropyl-tétrazol-5-yle
- 1-(2-pyridyl)-tétrazol-5-yle
- 1-cyclohexyl-tétrazol-5-yle
- 1-(2,4-dichlorophényl)-tétrazol-5-yle
- 1-(2-tolyl)-tétrazol-5-yle
- 20 1-(4-nitrophényl)-tétrazol-5-yle
- 1-(4-diméthylaminophényl)-tétrazol-5-yle
- 1-méthoxyméthyl-tétrazol-5-yle
- 1-méthyl-tétrazol-5-yle
- 1-propyl-tétrazol-5-yle
- 25 1-cyclopentyl-tétrazol-5-yle
- 1-(4-chlorophényl)-tétrazol-5-yle
- 1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yle
- 1-carboxyéthyl-tétrazol-5-yle
- 1-cyanométhyl-tétrazol-5-yle
- 30 1-sulfométhyl-tétrazol-5-yle
- 1-sulfoéthyl-tétrazol-5-yle
- 1-sulfopropyl-tétrazol-5-yle
- 1-sulfamoyl-tétrazol-5-yle
- 1-sulfamoyléthyl-tétrazol-5-yle
- 35 1-(2-N,N-diméthyl-sulfamoyléthyl)-tétrazol-5-yle
- 1-(3-sulfamoylpropyl)-tétrazol-5-yle
- 1-(2-sulfo-1-méthyléthyl)-tétrazol-5-yle
- 1-(4-sulfobutyl)-tétrazol-5-yle
- 1-(2-carbamoyléthyl)-tétrazol-5-yle

- 1-(N-méthylcarbamoylméthyl)-tétrazol-5-yle
- 1-(N,N-diméthylcarbamoylméthyl)-tétrazol-5-yle
- 1-(2-carbamoylpropyl)-tétrazol-5-yle
- 1-(3-carboxypropyl)-tétrazol-5-yle
- 5 1-(2-carboxy-1-méthyléthyl)-tétrazol-5-yle
- 1-(4-diméthylaminophényl)-tétrazol-5-yle
- 1-acétaminoéthyl-tétrazol-5-yle
- 1-(2-hydroxyéthyl)-tétrazol-5-yle
- 1-éthoxycarbonylméthyl)-tétrazol-5-yle
- 10 1-(2-aminoéthyl)-tétrazol-5-yle
- 1-(3-méthoxypropyl)-tétrazol-5-yle

Dans la mesure où, dans la définition des radicaux R_8 à R_{21} , on n'a pas donné de détails sur les substituants ou sur les systèmes de noyaux déterminés, ceux-ci correspondent aux indications précédentes concernant les possibilités générales de substitution du radical R_5 en tant "qu'hétérocycle". Ils sont en même temps encore expliqués par les différentes listes de radicaux spéciaux, jointes.

Comme exemples pour les radicaux hétérocycliques R_5 , on peut mentionner en outre:

- 20 1,2,3-thiadiazol-5-yle
- 1,2,4-thiadiazol-3-yle
- 1,2,5-thiadiazol-3-yle
- 1,2,3-oxadiazol-5-yle
- 4,5-diméthyl-oxazol-2-yle
- 25 4-phényl-oxazol-2-yle
- benzoxazol-2-yle
- oxazolin-2-yle
- imidazol-2-yle
- imidazolin-2-yle
- 30 benzimidazolin-2-yle
- 1-méthyl-imidazolin-2-yle
- 2-furyl
- 2-thiophényl
- 2-pyrrolyl
- 35 2-thiazolin

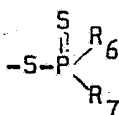
- 3-isoxazolyl
- 3-pyrazolyle
- thiatriazol-5-yle
- purinyle
- 5 pirazinyle
- 2-méthylmercapto-6-phényl-1,3,5-triazin-4-yle
- 5-méthyl-6-hydroxy-1,3,4-triazin-2-yle
- 5-phényl-4H-1,3,4-thiadiazin-2-yle
- 5-hydroxy-4H-1,3,4-thiadiazin-2-yle
- 10 3-hydroxy- $\overline{4,5,b}$ -pyridazin-6-yle
- tétrazol¹- $\overline{4,5,b}$ -pyridazin-6-yle

Si R₅ représente le radical $\begin{matrix} Z \\ | \\ -P \\ / \quad \backslash \\ R_6 \quad R_7 \end{matrix}$, les radicaux R₆ et R₇

- qui peuvent être identiques ou différents, peuvent avoir les signi-
 15 fications suivantes:
- un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle, de préférence méthyle;
 - un groupe alcényle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 4 atomes
 20 de carbone, tel que par exemple allyle; un groupe alcoxy à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple méthoxy, éthoxy, propyloxy, isobutyloxy;
 - un groupe alcényloxy à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que par exemple allyloxy;
 - 25 un groupe aryle, en particulier phényle, qui peut être également substitué, par exemple par un alkyle ou un alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier méthyle ou méthoxy, ou par un halogène, en particulier le chlore;
 - un noyau carbocyclique ayant de 3 à 8 atomes de carbone, tel que par
 30 exemple cyclohexyle.

Comme exemples, on peut mentionner en particulier:

α) Si Y représente :



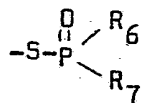
le radical dérivant de

- l'acide diméthyl-dithiophosphinique
- l'acide butyl-méthyl-dithiophosphinique
- l'acide éthyl-méthyl-dithiophosphinique
- l'acide isobutyl-méthyl-dithiophosphinique
- 5 l'acide méthyl-phényl-dithiophosphinique
- l'acide diphényl-dithiophosphinique

- l'acide O-méthyl-méthyl-dithiophosphinique
- l'acide O-éthyl-méthyl-dithiophosphinique
- 10 l'acide O-éthyl-éthyl-dithiophosphinique
- l'acide O-éthyl-propyl-dithiophosphinique
- l'acide O-méthyl-(4-méthoxyphényl)-dithiophosphinique
- l'acide O-méthyl-isobutyl-dithiophosphinique
- l'acide O-méthyl-cyclohexyl-dithiophosphinique

- 15 l'acide O,O-diméthyl-dithiophosphinique
- l'acide O,O-diéthyl-dithiophosphinique
- l'acide O,O-di-propyl-dithiophosphinique

θ) Si Y représente :

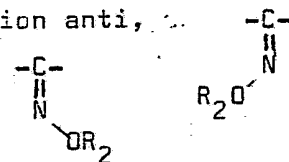


le radical dérivant de

- 20 l'acide O-méthyl-méthylthiophosphinique
- l'acide O-éthyl-méthyl-thiophosphinique
- l'acide isobutyl-méthyl-thiophosphinique
- l'acide O-éthyl-éthyl-thiophosphinique
- l'acide O-éthyl-propyl-thiophosphinique

Les composés de céphème de formule générale II, utilisés selon l'invention sont connus dans la littérature ou peuvent être préparés selon les indications de la littérature, par exemple selon les données de E.F. Flynn "Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and 5 Biology", Academic Press, New York and London, 1972, ou - si dans la formule II, X est l'oxygène ou CH₂ - selon J. Amer. Chem. Soc. 96, pp. 7582 et 7584 (1974). Les composés dans lesquels A représente -CH₂S-hétérocycle et R₃ des groupes esters, font l'objet de la demande de brevet en Allemagne DOS n° 23 59 402.

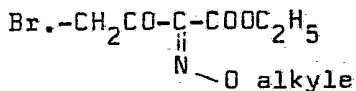
10 Pour obtenir les composés de formule I avec le groupe R₂O en position syn, qui, pour le différencier de la position anti, est toujours représenté dans le présent texte par



il convient de veiller à ce que le matériau de départ de formule III soit déjà sous forme de composé syn. En maintenant des conditions 15 de réaction ordinairement modérées pour les réactions avec les composés syn, on obtient généralement des produits finals sous la forme syn. Cependant, il peut arriver parfois qu'également de faibles quantités du composé anti correspondant soient présentes dans le produit final en tant qu'impuretés qu'on peut séparer - si besoin 20 est - par des procédés connus dans les laboratoires, tels que par exemple la recristallisation.

Les acides carboxyliques de formule générale III utilisés pour l'acylation peuvent être préparés selon différents procédés.

Ainsi, on obtient par exemple des composés de formule III, où 25 R₁ représente l'hydrogène et R₂ un groupe alkyle, par réaction de la thiourée avec



puis saponification du groupe ester, auquel cas la réaction doit avoir lieu de façon avantageuse avec une quantité stoechiométrique 30 de thiourée à la température ambiante dans un solvant contenant de l'eau, tel que l'acétone, et ne doit pas durer plus de quelques heures, par exemple au maximum de 2 à 3 heures.

On peut également faire réagir le groupe α-carbonyle d'un 2-aminothiazol-4-glyoxyl-alkyl- ou aralkyl ester substitué par R₁

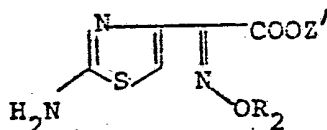
sur le groupe amino, avec un composé d'hydroxylamine de formule générale H_2N-OR_2 , puis saponifier l'ester obtenu d'une façon connue en soi.

La préparation de l'aminothiazol-glyoxylester utilisé dans cette
5 réaction est décrite dans la demande de brevet allemand P 27 10 902.0. Les dérivés d'hydroxylamine nécessaires pour cette réaction sont le plus souvent connus ou peuvent être facilement préparés selon les données de la littérature.

La réaction des deux constituants a lieu dans les conditions
10 décrites dans la littérature pour la réaction des dérivés de l'acide glyoxylique avec des réactifs carbonyle.

Les composés de formule III dans lesquels R_1 représente un
groupe acyle, peuvent être facilement obtenus, et avec des rendements élevés, par acylation des composés de formule générale

15



où Z' représente un groupe alkyle inférieur ou aralkyle, avec des dérivés d'acides carboxyliques réactifs...

L'utilisation d'halogénures d'acides, en particulier de chlorures d'acides et de bromures d'acides s'est révélée favorable. Mais
20 il est spécialement avantageux d'utiliser des anhydres symétriques ou asymétriques. L'acylation a lieu en présence de bases, telles que par exemple la triéthylamine, de préférence à la température ambiante ou surtout à des températures encore plus basses, dans des solvants organiques qui ne gênent pas la réaction, en particulier
25 dans des hydrocarbures halogénés, tels que par exemple le chlorure de méthylène, le chloroforme ou le tétrachloréthylène. Les esters obtenus sont ensuite convertis en les acides carboxyliques libres.

Si, dans la formule III, R_1 en tant que radical acyle représente un radical acyle aliphatique qui est encore substitué par un
30 radical nucléophile tel que défini pour Y, comme par exemple un radical N- ou O-nucléophile, mais plus particulièrement par le groupe S-nucléophile R_5-S , auquel cas R_5 a la signification indiquée ci-dessus, l'acylation précédemment décrite a lieu avantageusement avec des dérivés d' α -halogénoalkyl acides, tels que par

exemple le chlorure de chloracétyle, le chlorure d' α -bromopropionyle ou le bromure de bromacétyle, qui peuvent encore porter en position α un groupe aryle, de préférence phényle, puis on fait réagir l'halogène avec un mercaptan de formule HS-R_5 , de façon à

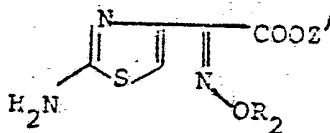
5. l'échanger contre le groupe $-\text{SR}_5$.

Cette dernière réaction d'échange a lieu dans des solvants organiques ou inorganiques, de préférence dans l'eau, en présence de bases organiques ou inorganiques, telles que par exemple la triéthylamine ou le bicarbonate de sodium, par exemple à des températures comprises entre 10 et 80°C, mais de préférence à la température ambiante.

10

Si dans la formule III, le radical R_1 est un groupe arylsulfonyle ou alkylsulfonyle, on obtient ces composés de formule III par réaction de dérivés activés d'acides alkylsulfoniques ou d'acides arylsulfoniques, avec des dérivés de formule :

15



puis saponification.

Comme dérivés d'acides sulfoniques activés, on peut utiliser en particulier les halogénures d'acides sulfoniques connus dans la littérature, tels que par exemple les chlorures d'acides sulfoniques, ainsi que les anhydrides symétriques.

20

La réaction est conduite en présence de bases dans des solvants organiques qui ne gênent pas la réaction. Les bases appropriées sont avant tout des bases organiques, telles que par exemple la N,N-diméthylaniline ou la triéthylamine. Comme solvants organiques ne gênant pas la réaction, on peut utiliser par exemple des hydrocarbures halogénés, tels que par exemple le chlorure de méthylène ou le chloroforme, ou des amides tertiaires, tels que par exemple le diméthylformamide ou le diméthylacétamide. La réaction est conduite de façon avantageuse à la température ambiante.

25

30

Si, dans la formule générale III, le radical R_1 est un groupe de nouveau facilement séparable, son introduction dans le groupe amino peut se faire de façon connue dans la chimie des peptides pour les groupes aminoprotecteurs (voir l'ouvrage mentionné plus bas

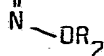
2485018

de Schröder et Lübke, The Peptides, vol. 1 (1965), p.3). Si un tel groupe représente par exemple un triphénylméthyle, il peut être introduit au moyen du triphénylchlorométhane, auquel cas la réaction est avantageusement conduite dans un solvant organique, tel que par exemple les hydrocarbures halogénés, en présence de bases.

Comme hydrocarbures halogénés, on peut choisir de préférence le chloroforme ou le chlorure de méthylène. Comme bases, on peut utiliser en particulier les amines tertiaires, telles que par exemple la triéthylamine ou la N-méthyl-morpholine.

10 Les mercaptohétérocycles R_5SH utilisés comme matériau de départ sont connus dans la littérature ou peuvent être préparés selon les données de la littérature.

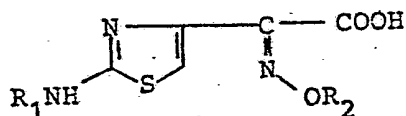
Il est avantageux, non seulement pour la préparation du matériau de départ qui contient un groupe $-C-$ en position syn, mais



15 également pour toutes les autres réactions, d'appliquer des conditions de réactions les plus modérées possible, telles que celles que le spécialiste peut trouver dans la littérature pour les réactions avec des composés syn, comme par exemple pas de températures élevées, pas de réactions prolongées, pas d'excès importants des
20 constituants, etc., afin d'éviter une reconversion éventuellement possible du groupe oxime sous la forme anti.

Les dérivés réactifs d'acides carboxyliques de formule générale III, utilisés selon l'invention pour la réaction d'acylation a), et capables de former des amides:

25



peuvent être obtenus à partir d'acides carboxyliques selon les données de la littérature. Comme exemples de dérivés réactifs, on peut mentionner les esters activés tels que par exemple l'ester p-nitrophénylique, l'ester trichlorophénylique, les azides ou les
30 anhydrides. Un procédé préféré pour l'activation du groupe carboxyle consiste à le convertir en un anhydride symétrique. Les procédés de préparation des anhydrides symétriques sont connus dans la litté-

rature et correspondent à ceux utilisés de façon générale dans la chimie des peptides. Par exemple, à partir des acides carboxyliques de formule III avec des agents de condensation tels que par exemple des carbodiimides N,N-disubstitués comme le dicyclohexylcarbodiimide, on obtient les anhydrides internes qu'on fait ensuite réagir dans des solvants organiques avec les acides aminocéphem-carboxyliques de formule II.

La préparation des composés de formule générale I par acylation des composés de formule II avec les acides carboxyliques de formule III peut être conduite dans des conditions expérimentales variables, en utilisant par exemple différents solvants. Les solvants appropriés sont par exemple les solvants organiques, tels que par exemple les hydrocarbures halogénés, comme le chlorure de méthylène ou le chloroforme, mais également l'eau ou des mélanges d'eau et de solvants organiques qui sont intensivement mélangés avec l'eau. Pour bien conduire la réaction, il est avantageux de mettre les dérivés d'aminolactame de formule II en solution.

Si on utilise des esters d'aminocéphème de formule générale II, dans lesquels R_3 représente donc un des groupes ester définis précédemment, la réaction a lieu de préférence dans des solvants organiques dans lesquels les esters sont le plus souvent bien solubles. Comme exemples de tels solvants, on peut citer les hydrocarbures halogénés, tels que par exemple le chlorure de méthylène ou le chloroforme, mais également les amides tertiaires, tels que par exemple le diméthylformamide ou le diméthylacétamide.

Les groupes ester introduits en R_3 comme ci-dessus comprennent ceux qui sont connus par exemple comme groupes carboxylprotecteurs facilement séparables, dans la chimie des peptides (voir, par exemple, E. Schröder et K. Lübke, The Peptides, vol. 1, Academic Press, New York et Londres, 1965, page 52). Ils englobent de préférence les groupes esters dont l'utilisation peut être thérapeutiquement avantageuse lors de l'application du produit final. Ici aussi la limite peut être assez variable, car par exemple un ester benzhydrique est thérapeutiquement intéressant et peut être en même temps utilisé comme groupe protecteur.

Si on utilise des acides aminocéphem-carboxyliques de formule générale II (R_3 = hydrogène), les composés doivent être amenés en

solution par addition de bases.

Pour la dissolution du 7-ACS (acide 7-aminocéphém-carboxylique) et pour celle d'un grand nombre d'acides 7-amino- Δ^3 -céphem-4-carboxyliques, les bases appropriées sont des bases inorganiques ou organiques. Ainsi, pour la préparation de solutions dans des solvants organiques, on choisit en particulier les amines tertiaires, telles que la triéthylamine, la N,N-diméthylaniline ou la N-méthylmorpholine, pour la préparation de solutions aqueuses, on choisit en particulier les bicarbonates alcalins, tels que le bicarbonate de sodium ou le bicarbonate de potassium, ainsi que les amines tertiaires. Les bases sont généralement ajoutées en quantités au moins stoechiométriques, par rapport à la réaction souhaitée. Un excès de base de, par exemple, 0,1 à 2, de préférence d'environ 0,2 à 0,8 mole, peut se révéler avantageux.

Dans le cas de composés de formule II sensibles aux bases, on maintient un pH constant d'environ 4 à 8, de préférence de 6 à 7, par addition continue de la base au cours de la réaction.

La dissolution des dérivés d'aminolactame de formule II a lieu dans un vaste domaine de températures. Il est avantageux cependant de ne pas dépasser une température de 40°C environ. Dans le cas de dérivés sensibles aux bases, on recommande toutefois de choisir une température de 0 à 15°C environ.

On ajoute alors des dérivés activés des acides carboxyliques de formule III aux dérivés d'aminocéphème de formule II, en solution ou éventuellement en suspension. La réaction a lieu d'une façon connue en soi. Si on utilise l'eau ou des mélanges d'eau et de solvants organiques comme milieu de réaction, il est recommandé de maintenir une température comprise entre -5 et +10°C. Si on utilise des solvants organiques, l'acylation peut être également conduite à des températures atteignant au maximum 65°C, de préférence à la température ambiante.

Pour une meilleure conduite de la réaction, les dérivés activés d'acides carboxyliques de formule III sont dissous dans un solvant ne gênant pas la réaction, et utilisés sous une forme diluée. Si l'acylation est conduite en milieu aqueux, on peut, comme solvant pour les dérivés activés d'acides carboxyliques, utiliser par exemple une cétone anhydre telle que l'acétone ou la méthyléthylcétone, ou -

en agitant vigoureusement - un éther tel que l'éther diéthylique ou l'éther diisopropylique.

Si l'acylation est conduite dans un milieu non-aqueux, il est recommandé d'utiliser pour la dilution des dérivés d'acides le même solvant que pour l'acylation.

Les dérivés activés d'acides de formule III sont ajoutés en quantités au moins stoechiométriques pour obtenir des rendements élevés. Un excès d'environ 5 à 25 % peut se révéler avantageux.

Les composés de formule I dans lesquels A représente un groupe $-\text{CH}_2\text{Y}$, peuvent également être obtenus en faisant réagir des composés de formule I dans lesquels A représente un groupe $-\text{CH}_2\text{B}$, auquel cas B a la signification indiquée au début, avec un des composés contenant le radical nucléophile Y. B peut en particulier représenter un groupe acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence acétoxy, un halogène de préférence le chlore ou le brome, un groupe azido, un groupe carbamoyloxy ou un radical 2-mercapto-pyridin-N-oxyle. L'utilisation du composé de pyridine ci-dessus comme groupe échangeable est décrite dans : *Tetrahedron Letters*, 23 (1972), page 2345.

Comme composés contenant le radical nucléophile Y, on peut citer en particulier les composés de formule HS-R_5 , l'acide hydrazoïque, et également les composés de pyridine, de quinoléine ou d'isoquinoléine éventuellement substitués.

La réaction est particulièrement uniforme si R_3 dans la formule générale I est l'hydrogène ou un cation.

La synthèse est conduite de préférence de telle sorte qu'on fait réagir une mole d'un composé de formule générale IV avec une mole d'un composé contenant le radical nucléophile Y, en particulier les composés préférés ci-dessus, dans un solvant qui ne gêne pas la réaction. Un excès de nucléophiles, en particulier de constituants de thiol, ou de pyridine, de quinoléine ou d'isoquinoléine exerce un effet positif sur le rendement. S'il y avait ici de faibles quantités du composé anti correspondant, elles pourraient être séparées de façon usuelle, par exemple par recristallisation.

Des exemples de solvants ne gênant pas la réaction sont l'eau, l'acétone, le chloroforme, le nitrobenzène, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, le diméthylformamide, le méthanol, l'éthanol,

l'éther, le tétrahydrofurane, le diméthyl sulfoxyde ou d'autres solvants quelconques qui ne nuisent pas à la réaction. Les solvants très polaires, de préférence l'eau, sont avantageux. Parmi les solvants cités, les solvants hydrophiles, de préférence l'acétone, le méthanol, l'éthanol, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, 5 peuvent également être utilisés mélangés à l'eau.

La réaction est conduite dans une gamme de pH de 5 à 8, de préférence à un pH neutre.

Si le composé IV ($R_3 = \text{hydrogène}$) ou le composé nucléophile, 10 en particulier HS- R_5 , sont utilisés sous une forme libre, on conduit la réaction de préférence en présence d'une base, par exemple une base inorganique telle qu'un hydroxyde d'un métal alcalin, un carbonate d'un métal alcalin, un bicarbonate d'un métal alcalin, tel que par exemple le bicarbonate de sodium ou de potassium; une base 15 organique telle qu'une trialkylamine ou une base ammonium quaternaire. Les composés de formule IV et le composé HS- R_5 peuvent également être utilisés sous forme de leurs sels, de préférence de leurs sels de sodium ou de potassium.

La température de la réaction peut varier dans de larges limites. 20 De façon générale, la réaction est conduite à la température ambiante ou par chauffage jusqu'à la température de reflux du solvant ou du mélange de solvants utilisés, mais avantageusement au-dessous de 80°C environ.

Les composés de formule I peuvent être séparés du milieu de 25 réaction par des procédés connus en soi qui dépendent de la solubilité des composés obtenus.

Ainsi par exemple, on peut précipiter les produits de réaction, éventuellement après l'évaporation du solvant organique, par addition d'eau, ou après des opérations de purification correspondantes, 30 telles que filtration ou centrifugation, par addition d'acides minéraux, avantageusement en une quantité à peu près stoechiométrique, dans le mélange de réaction clarifié, afin d'obtenir les acides carboxyliques libres ($R_3 = \text{hydrogène}$). Comme acides minéraux appropriés, on peut citer en particulier les acides dilués tels que 35 l'acide chlorhydrique dilué ou l'acide sulfurique dilué. Des acides organiques forts, à bas poids moléculaire, tels que par exemple, l'acide formique ou l'acide trifluoroacétique, ou également des

acides arylsulfoniques, tels que les acides toluène ou naphthalène sulfoniques, peuvent aussi être utilisés. Occasionnellement, on peut également procéder à une lyophilisation de la solution.

Les amidocéphem-acides de formule I précipitent dans la plupart
5 des cas sous forme de solides amorphes ou cristallisés. Ils peuvent être éventuellement séparés sous forme d'acides libres par extraction à pH 2 à 1. Comme agent d'extraction, on peut utiliser divers solvants organiques non-miscibles à l'eau, par exemple des hydrocarbures chlorés, tels que par exemple le chlorure de méthylène, ou des
10 esters, tels que par exemple l'acétate d'éthyle ou l'acétate de n-butyle, mais également des cétones telles que la méthylisobutylcétone.

Les amidocéphem-acides de formule I correspondants sont récupérés à partir des extraits, par exemple par évaporation du solvant et par trituration par exemple avec de l'éther. Si on a utilisé
15 comme constituants de départ des anhydrides symétriques des acides carboxyliques de formule III, on doit alors séparer la partie acide carboxylique libérée par l'acylation, et ce par des procédés expérimentaux usuels qui dépendent par exemple de sa solubilité, de sa cristallinité ou de sa facilité d'extraction.

20 Si cela s'avère souhaitable, on peut séparer les groupes protecteurs introduits pour une protection temporaire du groupe amino du radical aminothiazole, selon des procédés connus dans la littérature, tels qu'ils sont décrits par exemple pour la chimie des peptides. Si R₁ représente par exemple un groupe triphénylméthyle, la sépara-
25 tion doit avoir lieu en milieu acide. Dans ce cas, on choisit des mélanges d'acide formique et d'eau, en particulier des mélanges d'eau et d'acide formique dans un rapport de 1:1 à 4:1.

L'isolement des composés de formule I avec un groupe amino et carboxyle libre peut se faire selon des procédés expérimentaux
30 connus, par exemple dans le cas de la séparation d'un groupe triphénylméthyle sous forme de triphénylcarbinol, par aspiration du triphénylcarbinol et concentration ultérieure de la solution.

Lors de la réaction selon l'invention, les esters précipités, dont le groupe ester avait une fonction protectrice vis à vis du
35 groupe carboxyle, tels que par exemple les esters p-méthoxybenzylique, p-nitrobenzylique ou tert.-butylique, peuvent -si cela est souhaitable - être également convertis en les acides carboxyliques libres

de formule I, de façon connue dans la littérature. Comme on l'a déjà mentionné, il est également possible de conserver, pour une application thérapeutique, les groupes esters qui servent également de groupes protecteurs pour les carboxyles, tels que par exemple l'ester benzhydrique.

Les composés de formule générale I avec un groupe α -oxime libre (R_2 = hydrogène) peuvent être obtenus par le procédé selon l'invention, par exemple par échange de B représentant un groupe acétoxy dans les composés de formule générale IV dans lesquels R_2 est l'hydrogène, ou par scission d'un groupe R_2 qui a le caractère d'un groupe protecteur, à partir des composés de formule I, d'une façon connue en soi, par hydrolyse acide ou hydrogénolyse, tel que par exemple un groupe tert.-butyloxycarbonyle, dibenzyle, carbobenzyloxy, formyle, trichloréthoxy-carbonyle, 2-tétrahydropyranyle, de préférence triphénylméthyle.

Pour l'hydrolyse acide, on peut utiliser par exemple l'acide formique, l'acide trifluoroacétique ou l'acide acétique. Ces acides peuvent être à l'état anhydre ou en solution aqueuse. On peut également avoir recours à un mélange zinc/acide acétique.

On préfère les agents d'hydrolyse acide tels que l'acide trifluoroacétique anhydre, ou les acides formique ou acétique en solution aqueuse, lorsqu'on doit séparer des groupes tels que par exemple tert.-butyl-carbonyle ou triphénylméthyle.

Les groupes tels que par exemple dibenzyle ou carbobenzyloxy peuvent, de préférence, être scindés par un agent d'hydrogénation catalytique.

Si R_2 représente par exemple un chloracétal, la scission peut également se faire au moyen de thiourée, de préférence en milieu neutre ou acide (voir JACS 90 (1968) p. 4508).

Lors de la scission de R_2 , on peut en même temps séparer un radical R_1 faisant fonction d'un groupe protecteur, par hydrolyse acide, hydrogénolyse ou par exemple par la thiourée. Ceci est également applicable au radical R_3 dans la mesure où il est séparable par hydrolyse ou hydrogénolyse. Si les radicaux R_1 , R_2 et R_3 simultanément présents et jouent le rôle de groupes protecteurs, ne peuvent être séparés que de façon différente, on doit appliquer successivement les différents procédés, par exemple une hydrolyse, puis une hydro-

généolyse, ou utiliser successivement différents agents d'hydrolyse.

Les acides de formule I obtenus peuvent être convertis en leurs sels physiologiquement acceptables, en particulier en leurs sels alcalins tels que par exemple les sels de sodium ou en leurs sels avec des bases organiques, de préférence des amines tertiaires, 5 telles que par exemple le sel de procaïne.

La conversion en les sels peut se faire de façon connue en soi par réaction d'un acide carboxylique de formule générale I avec la base souhaitée, par exemple avec le bicarbonate de sodium ou les 10 sels de sodium d'acides carboxyliques organiques, tels que par exemple l'acétate de sodium, le propionate de sodium, l'hexanoate de sodium, le 2-éthyl-hexanoate de sodium ou l'acétate de potassium.

Il est également possible d'isoler directement les sels à partir de la solution de la réaction, par exemple par précipitation 15 avec des solvants organiques appropriés ou par lyophilisation.

Les composés de formule I, dans lesquels R_3 représente un groupe ester, en particulier un ester physiologiquement compatible, peuvent être obtenus directement, selon des procédés connus dans la littérature, en utilisant le matériau de départ estérifié de 20 formule II, ou par estérification ultérieure des composés I dans lesquels le groupe carboxyle se trouve sous une forme libre ou sous la forme d'un sel. Pour la préparation des esters physiologiquement compatibles et une modification des groupes esters, une estérification ultérieure peut s'avérer avantageuse en raison d'une 25 réaction plus facile à conduire.

On obtient par exemple les esters par une réaction ultérieure, en faisant réagir les sels, de préférence les sels de triéthylammonium ou les sels alcalins, de préférence les sels de sodium, avec des composés halogénoalkyle réactifs, tels que par exemple des 30 composés chloroalkyle, bromoalkyle ou iodoalkyle ou des composés trialkylammoniumalkyle, en particulier les composés chlorométhyl-, bromométhyl-, iodoéthyl- ou triéthylammoniumméthyle correspondants. Comme composés halogénoalkyle réactifs, on peut citer par exemple les composés halogénométhylxycarbonyle tels que l'acétate de chloro- 35 méthyle, le propionate de chlorométhyle ou l'ester chlorométhyle de l'acide pivalique ou les ω -halogénométhylcétones, telles que par exemple l' ω -bromoacétophénone, la chloracétone, l' ω -bromoacétophénone substituée dans un noyau aryle, tels que par exemple un

noyau phényle, telle que par exemple la 5-sulfamyl-4-chloro- ω -
bromacétophénone, mais également des dérivés d'acides halogénoalkyl-
carboxyliques, en particulier les dérivés d'acides halogénométhyl-
carboxyliques, tels que l'acide chloracétique, l'acide bromacétique,
5 les esters de l'acide bromacétique, tels que par exemple
les esters alkyliques inférieurs, et éventuellement les esters
benzyliques comme l'ester p-méthoxy-benzylique. Comme dérivés
halogénométhyle réactifs, on préfère les halogénométhylcétones
dans lesquelles le groupe 2-alkyle est substitué une ou deux fois
10 par un groupe alcoxycarbone, oximino, oxydo ou alcoximino, tel
que par exemple la 1-chloro-(3-méthoximino-3-carbéthoxy)-acétone ou
la 1-bromo-3-méthoximino-3-carbéthoxyacétone, mais également la
bromo-3-oxydo-3-carbéthoxyacétone.

Comme autres dérivés halogénoalkyle réactifs, on peut encore
15 citer les iodures d'alkyle, tels que par exemple l'iodure de méthyle,
l'iodure d'éthyle ou l'iodure d'isopropyle, ainsi que les
bromures correspondants.

Pour préparer les esters éventuellement substitués, on peut
en outre mentionner la réaction des diazoalcanes, tels que par
20 exemple le diazométhane, le diazoéthane, mais également des diaryl-
méthyldiazométhanes, tels que par exemple le diphényldiazométhane.

Un autre procédé d'estérification consiste à faire réagir les
sels alcalins, de préférence dans un alcool tel que par exemple le
méthanol, avec des alkylsulfochlorures, tels que par exemple le
25 sulfochlorure de méthyle.

La réaction entre les sels des dérivés de céphème de formule I
et les halogénures d'alkyle a lieu avantageusement dans un solvant
ne gênant pas la réaction, tel que par exemple le diméthylformamide
ou le diméthylacétamide ou encore le diméthylsulfoxyde. La réaction
30 peut être conduite dans une gamme de températures de 0 à 80°C par
exemple, de préférence de 30 à 50°C, selon l'activité de l'halogéno-
alkyle.

Pour obtenir de bons rendements, on utilise une quantité au
moins équimolaire de l'halogénoalkyle. Il est parfois avantageux
35 d'avoir un excès pouvant atteindre au maximum 5 équivalents.

Les esters physiologiquement compatibles, obtenus selon
l'invention, montrent des activités antibactériennes surprenantes

in vivo et in vitro tant en applications parentérales qu'orales.

Les composés de formule I, dans lesquels R₁ est un groupe acyle, peuvent être obtenus par acylation ultérieure du groupe amino libre du composé de céphème correspondant. L'acylation ultérieure a lieu
5 dans un solvant organique ne gênant pas la réaction, tel que par exemple les hydrocarbures halogénés, tels que par exemple le chlorure de méthylène ou le chloroforme, dans une gamme de températures limitées par le solvant, avec des dérivés activés d'acides carboxyliques. Comme dérivés activés d'acides carboxyliques, on peut citer
10 les halogénures d'acides, tels que par exemple les chlorures d'acides ou les bromures d'acides, ainsi que les anhydrides symétriques ou asymétriques. Si on utilise des halogénures d'acides, l'addition d'une base permet d'obtenir de bons rendements.

La gamme de températures peut aller d'environ -50°C au point
15 d'ébullition du solvant, de préférence entre -30 et +40°C. Une température comprise entre 0 et 25°C s'est avérée particulièrement avantageuse.

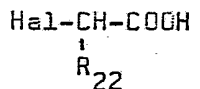
Lorsqu'on utilise des acides céphem-carboxyliques de formule I, dans lesquels R₃ représente l'hydrogène ou un sel alcalin, il est
20 recommandé d'utiliser un grand excès d'anhydride, par exemple de 1 à 5 moles environ, ou même comme solvant. Un autre procédé qui a fait ses preuves, consiste à convertir les acides ou les sels de formule I en leurs esters silyliques, puis à acyler et à séparer le groupe silyle.

25 Lorsqu'on utilise des halogénures d'acides, il est recommandé d'éliminer l'humidité présente par distillation azéotropique directement avant la réaction.

Comme acides carboxyliques particulièrement utilisables pour l'acylation, on peut citer par exemple les acides arylcarboxyliques
30 éventuellement substitués, tels que par exemple l'acide benzoïque, l'acide p-chlorobenzoïque, l'acide p-sulfamoyl-benzoïque, l'acide m-sulfamoyl-benzoïque, l'acide 4-chloro-5-sulfamoyl-benzoïque; les acides arylacétiques substitués, tels que par exemple l'acide phénylacétique, l'acide p-nitrophénylacétique, l'acide 3-méthoxyphénylacétique,
35 l'acide 2,4-dichlorophénylacétique, l'acide p-amidophénylacétique, ainsi que les acides aryloxyacétiques éventuellement substitués, tels que par exemple l'acide phénoxyacétique,

l'acide p-hydroxyphénoxyacétique, l'acide p-méthoxyphénoxyacétique, l'acide p-oxadiazolyl-phénoxyacétique, ou l'acide 3,5-dinitrophénoxyacétique; les acides thiophénoxyacétiques éventuellement substitués, tels que par exemple l'acide thiophèn-3-oxyacétique, ainsi que les 5 S-analogues correspondants, tels que par exemple les acides phénylthioacétiques; les acides alkylcarboxyliques éventuellement substitués, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tels que par exemple l'acide acétique, l'acide propionique ou l'acide butyrique, l'acide chloracétique, l'acide bromacétique, l'acide α -bromopropionique; les 10 acides alcoxyacétiques ayant de 1 à 5 atomes de carbone dans la partie alcoxy, tels que par exemple l'acide méthoxyacétique ou l'acide butoxyacétique, ainsi que les composés amino et mercapto analogues, tels que par exemple les acides alkylthioacétiques ou les acides alkyl- ou dialkylaminoacétiques.

15 En utilisant les acides α -halogénocarboxyliques de formule générale



dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et R_{22} est l'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de 20 carbone, ou aryle, en particulier phényle, on peut ensuite échanger l'halogène contre le radical nucléophile par réaction avec un radical nucléophile, défini pour Y, tel que par exemple un N- ou un C-nucléophile, mais en particulier contre le radical S-nucléophile $-\text{SR}_5$ par réaction avec des composés mercapto de formule HS-R_5 , dans 25 laquelle R_5 a les significations indiquées au début.

L'échange d'halogène dans le radical acyle aliphatique R_1 par le nucléophile peut avoir lieu dans des solvants organiques ou inorganiques, selon le radical R_3 . Si R_3 représente l'hydrogène ou un cation, l'échange est conduit avantageusement dans un solvant 30 aqueux en présence de bases organiques ou inorganiques, telles que par exemple la triéthylamine ou les carbonates ou bicarbonates alcalins, tels que par exemple le bicarbonate de sodium, Si R_3 représente un groupe ester, la réaction peut avoir lieu également dans des solvants organiques, tels que des hydrocarbures halogénés, 35 comme par exemple le chlorure de méthylène ou le chloroforme, ou

dans des amides, tels que par exemple le diméthylformamide ou le diméthylacétamide, ou dans des sulfoxydes tels que par exemple le diméthylsulfoxyde, en présence de bases organiques telles que par exemple des trialkylamines, en particulier la triéthylamine ou la
5 N,N-diméthyléniline.

La réaction peut être conduite dans une large gamme de températures, et avantageusement dans un domaine de 10 à 40°C, de préférence de 15 à 30°C.

Les variantes possibles α) à ξ) du procédé selon l'invention
10 peuvent être combinées entre elles en fonction du produit final recherché, leur ordre étant interchangeable. Ainsi, on peut par exemple procéder d'abord à un échange de nucléophile en position 3 du noyau de céphème, puis estérifier le groupe carboxyle et ensuite acyler le groupe aminothiazole, ou bien on peut d'abord
15 procéder à l'acylation du groupe amino dans le noyau thiazole, et estérifier ensuite. Ces possibilités de permutation des stades de réaction, évidentes pour tout spécialiste, entrent également dans le cadre de l'invention.

Si R₄ se trouve sous la forme d'un groupe transformable en
20 alkyloxy inférieur, de préférence méthoxy, décrit ci-dessus, on peut alors effectuer cette conversion selon un procédé connu dans la littérature (voir par exemple le brevet allemand 24 40 790).

Les composés de formule générale I selon l'invention sont des
25 substances chimiothérapeutiques intéressantes qui possèdent une activité anti-bactérienne extraordinairement prononcée contre les bactéries gram-positives et gram-négatives, sont, de façon inattendue très efficaces contre les staphylocoques formant de la pénicillinase et montrent également en partie une activité fongistatique.

Les composés de formule générale I se caractérisent par exemple par
30 une activité antimicrobienne remarquable contre une série de bactéries, vis à vis desquelles les céphalosporines connues n'agissent pratiquement pas.

Comme les composés de formule I ont, en outre, des propriétés
35 toxicologiques et pharmacocinétiques favorables, ils représentent des substances antimicrobiennes intéressantes pour le traitement des maladies infectieuses.

L'invention concerne donc également les préparations pharma-

ceutiques pour le traitement des infections microbiennes, qui sont caractérisées par une teneur en un ou plusieurs des composés selon l'invention.

Les produits selon l'invention peuvent également être utilisés en association avec d'autres substances actives, par exemple de la série des pénicillines, des aminoglycosides, des céphalosporines ou de composés, qui influencent la systématique des infections bactériennes, telles que les antipyrétiques, les analgésiques ou les antiphlogistiques par exemple.

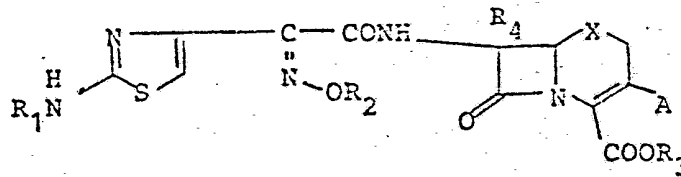
Les composés de formule générale I peuvent être administrés par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse.

Les préparations pharmaceutiques qui contiennent un ou plusieurs composés de formule générale I comme ingrédient actif, peuvent être obtenues en mélangeant le(s) composé(s) de formule générale I avec un ou plusieurs véhicules ou diluants pharmacologiquement acceptables, tels que par exemple des charges inertes, des émulsifiants, des lubrifiants, des substances modifiant le goût, des colorants ou des substances tampons, et mises sous une forme de préparation galénique appropriée, telle que comprimés, dragées, gélules, ou une solution ou une suspension appropriée à une application parentérale. Comme véhicules et diluants, on peut citer par exemple la gomme adragante, le lactose, le talc, l'agar-agar, les polyglycols, l'éthanol et l'eau. Pour l'application parentérale, on utilise de préférence des suspensions ou des solutions dans l'eau. Il est également possible d'utiliser les substances actives telles que, sans véhicule ni diluant, sous une forme appropriée telle que par exemple des gélules.

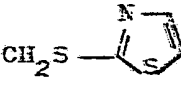

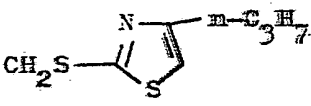
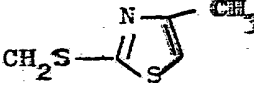
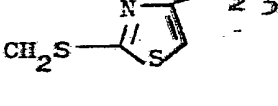
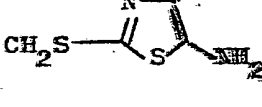
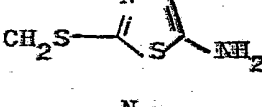
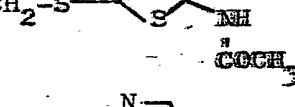

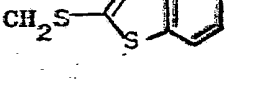
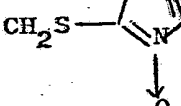
Les doses appropriées des composés de formule générale I sont comprises entre environ 0,4 et 20 g/jour, de préférence entre 0,5 et 4 g/jour pour un adulte ayant un poids corporel d'environ 60 kg. On peut administrer des doses individuelles ou en général des doses multiples, auquel cas la dose individuelle peut contenir la substance active en une quantité d'environ 50 à 1000 mg, de préférence de 100 à 500 mg.

Conformément à l'invention, en dehors des composés décrits dans les exemples ci-après, on peut également notamment préparer les composés rapportés dans le tableau, les substituants

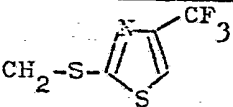
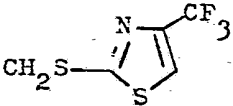
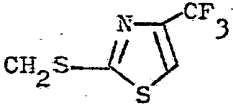
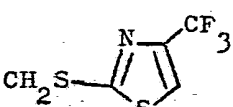
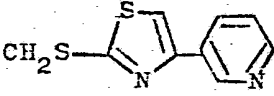
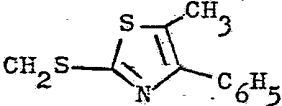
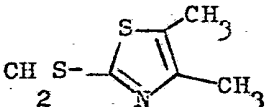
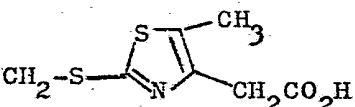
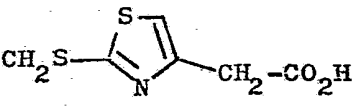
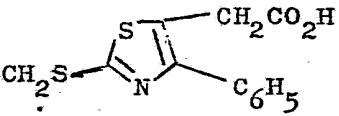
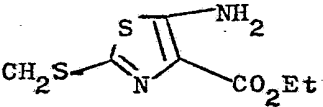
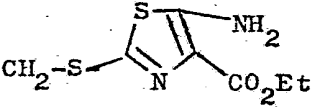
R₁, R₂, R₃, R₄, X et A indiqués pour chaque composé se rapportant à la structure de base de formule générale (I):

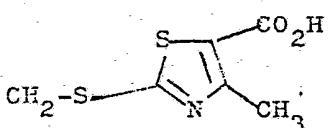
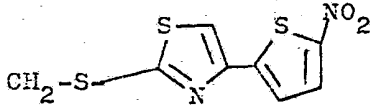
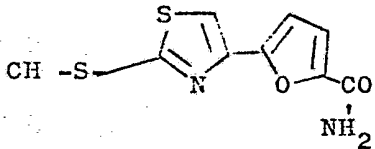
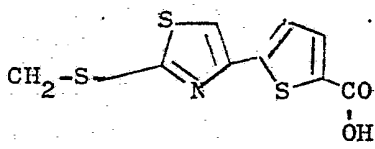
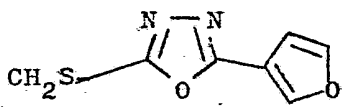
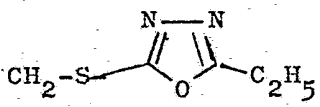
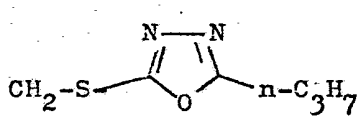
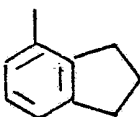
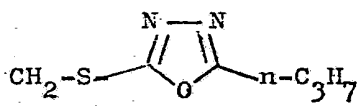
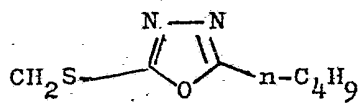
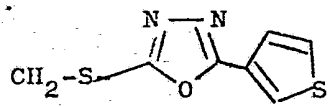
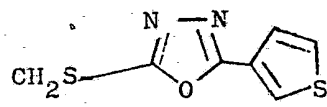


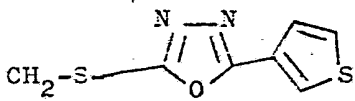
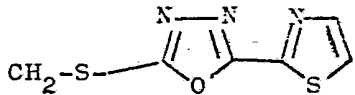
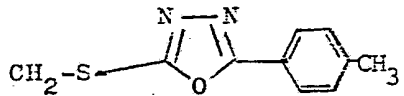
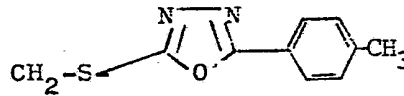
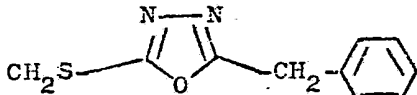
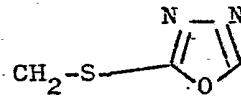
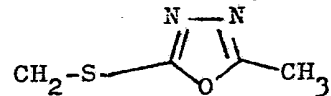
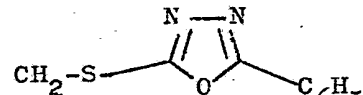
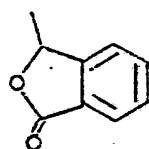
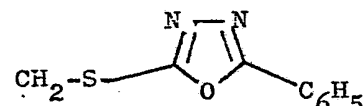
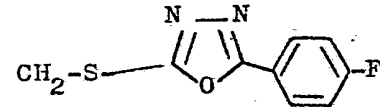
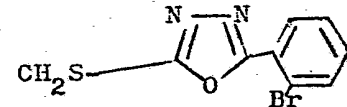
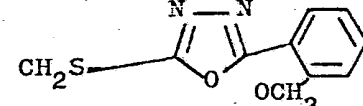
dans laquelle le groupe -OR₂ est en position syn.

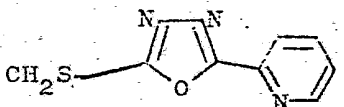
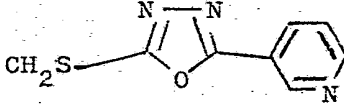
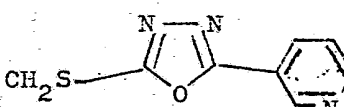
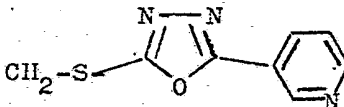
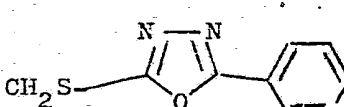
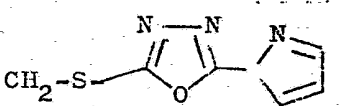
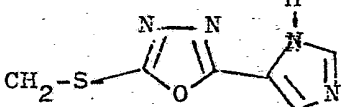
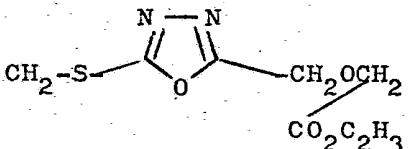
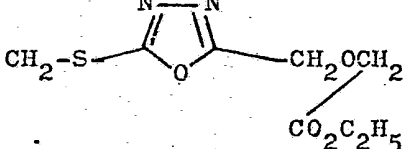
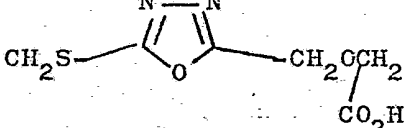
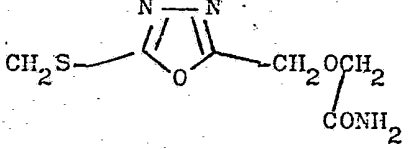
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

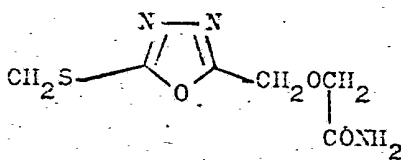
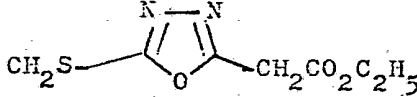
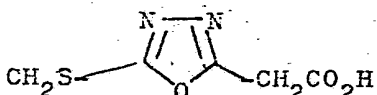
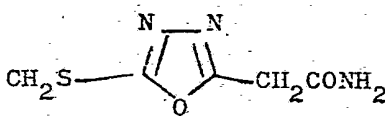
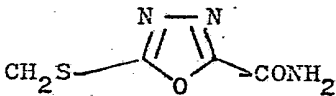
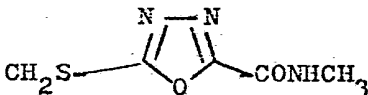
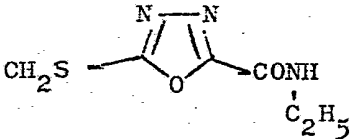
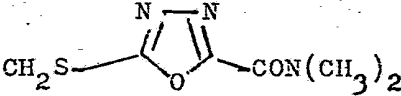
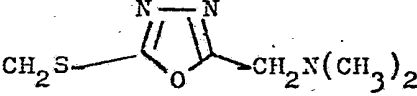
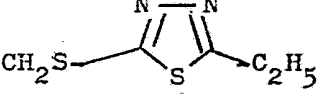
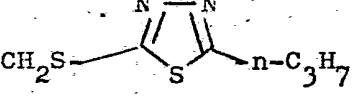
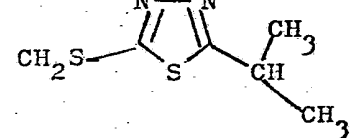
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃ -	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

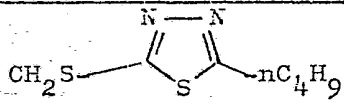
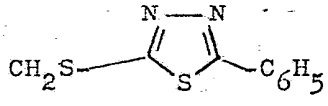
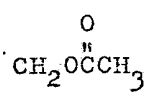
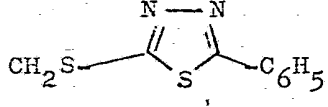
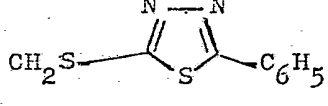
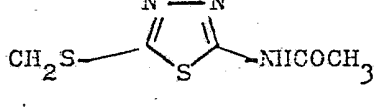
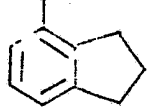
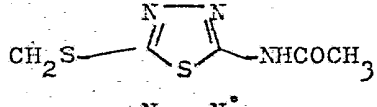
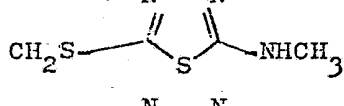
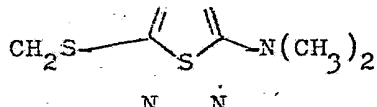
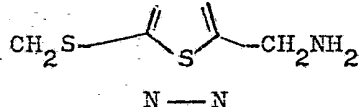
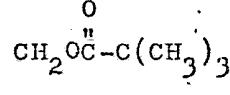
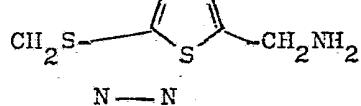
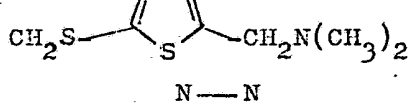
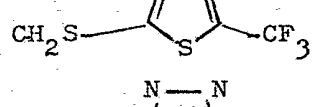
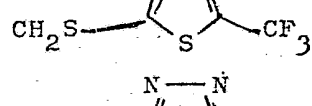
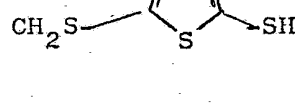
R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-C(CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

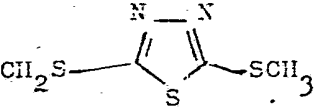
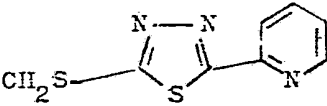
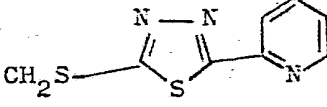
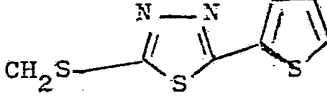
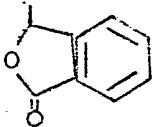
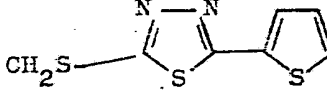
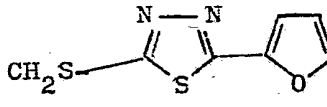
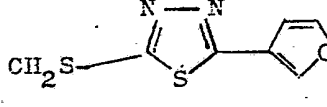
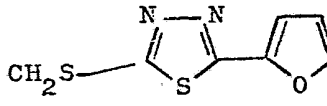
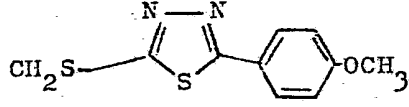
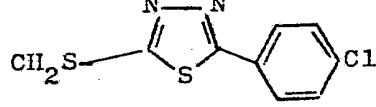
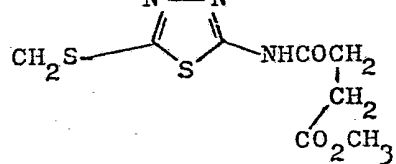
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-n-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

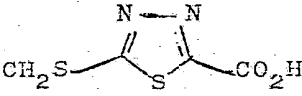
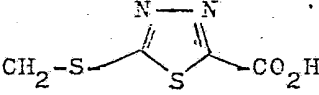
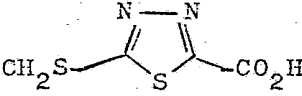
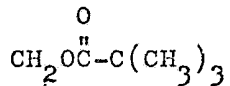
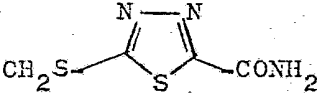
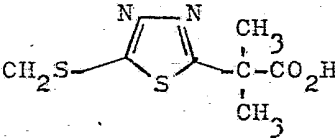
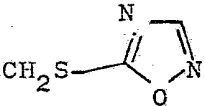
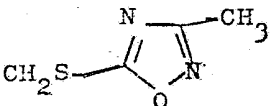
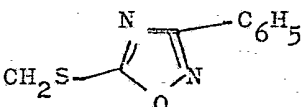
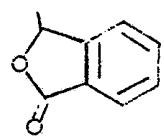
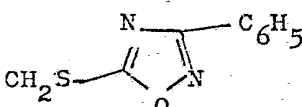
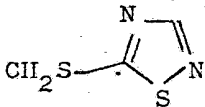
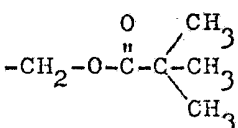
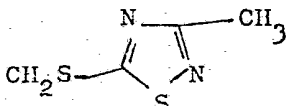
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{n-C}_3\text{H}_7$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$		H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	

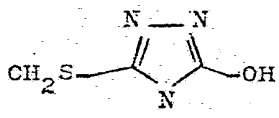
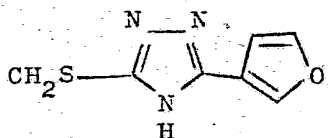
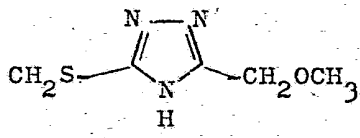
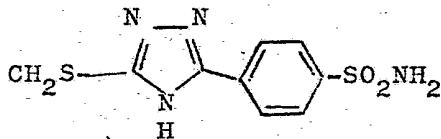
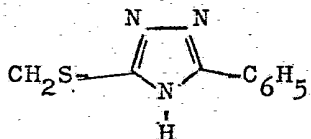
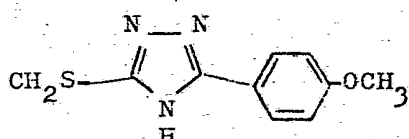
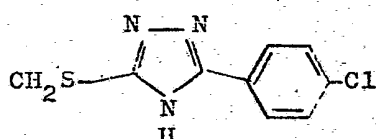
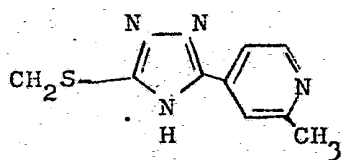
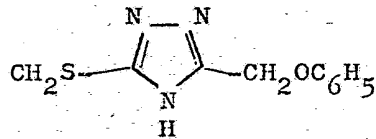
2485018

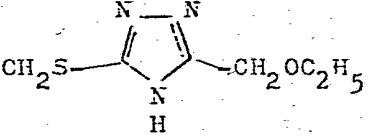
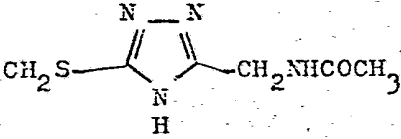
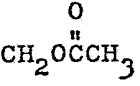
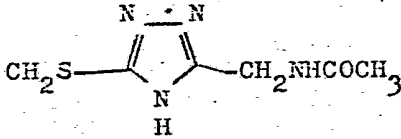
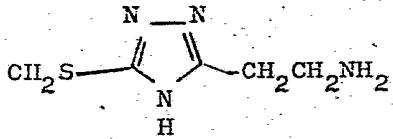
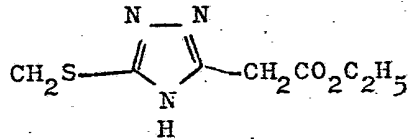
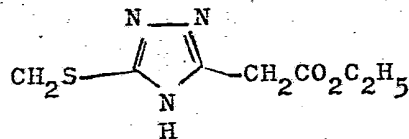
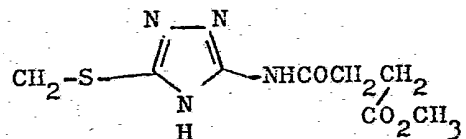
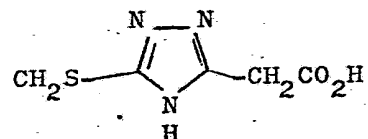
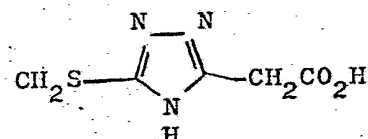
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

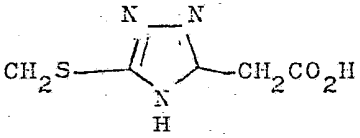
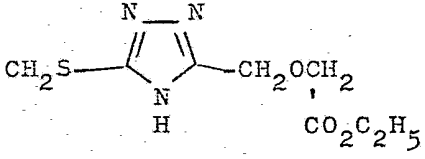
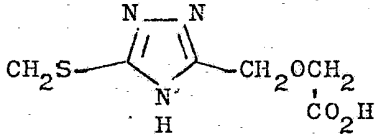
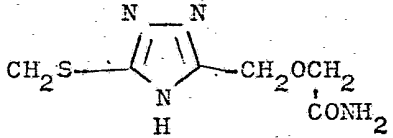
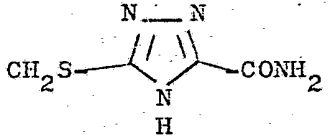
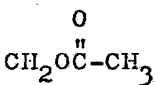
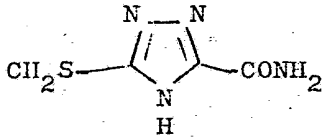
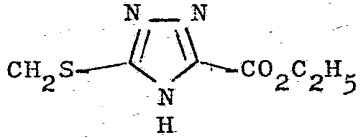
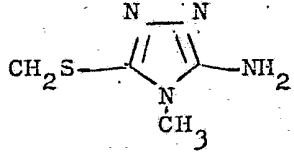
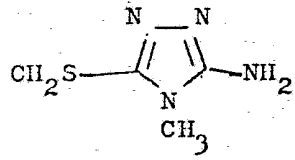
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	S	

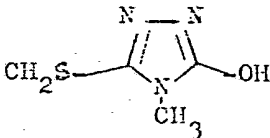

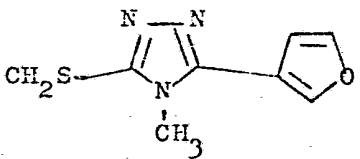
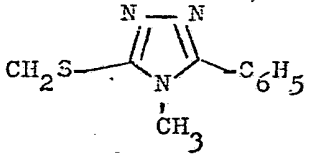
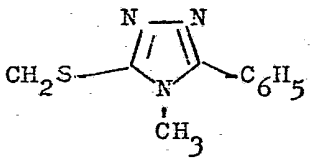
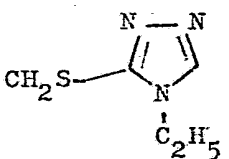
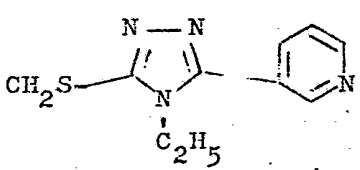
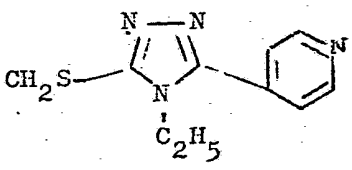
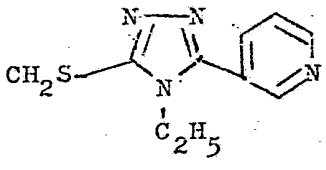
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-nC ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-nC ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

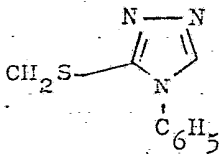
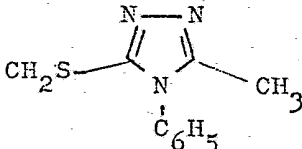
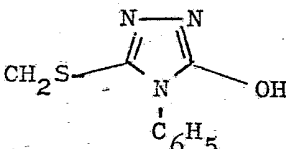
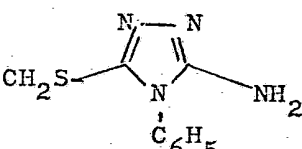
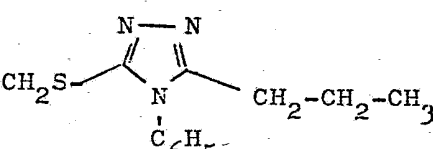
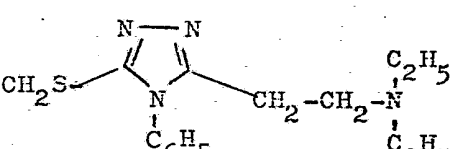
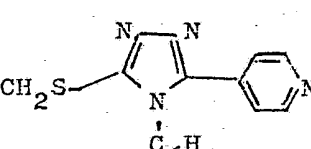
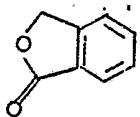
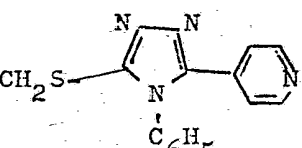
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-nC ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$	H	S	

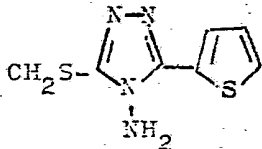
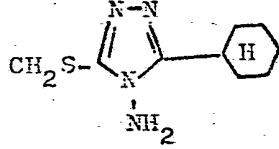
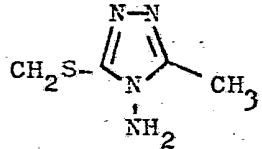
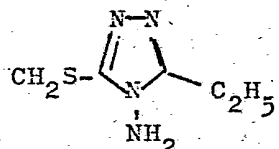
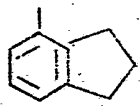
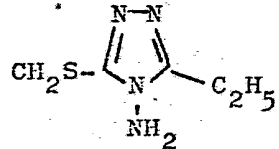
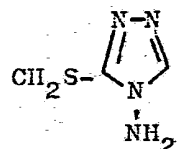
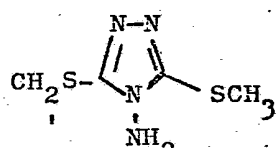
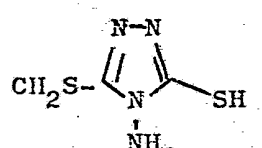
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	CH ₂ OC(=O)C(CH ₃) ₃	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

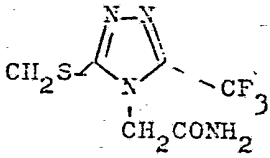
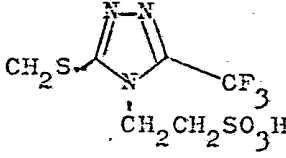
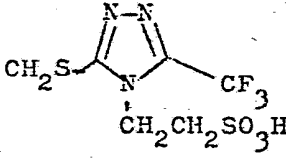
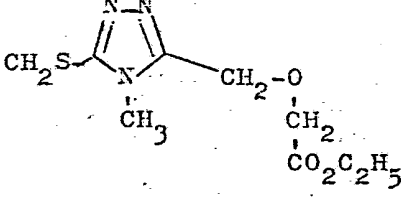
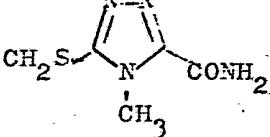
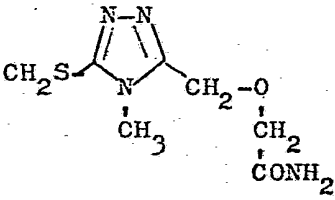
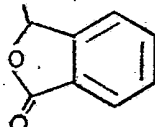
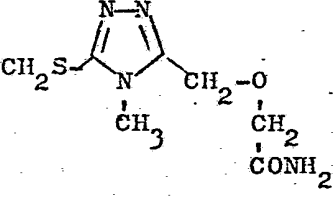
R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₃ H ₇	H	H	S	

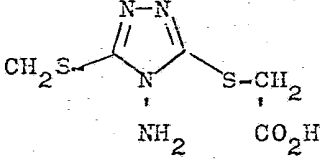
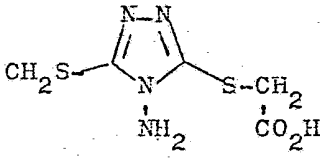
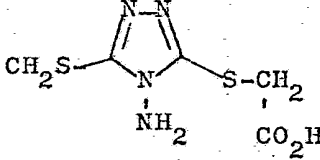
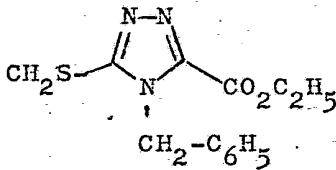
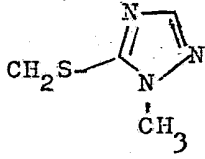
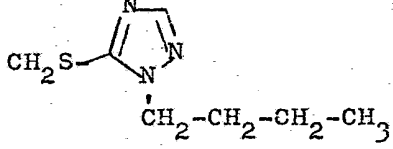
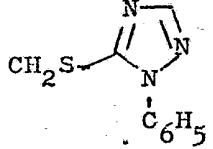
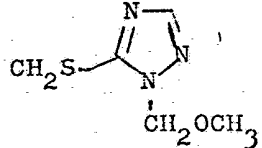
R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

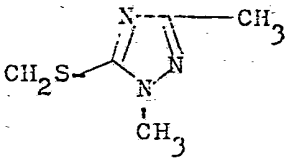
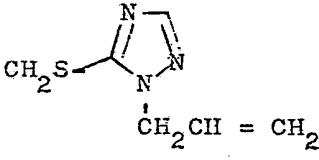
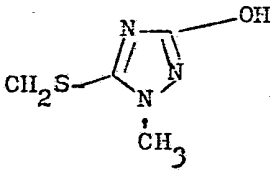
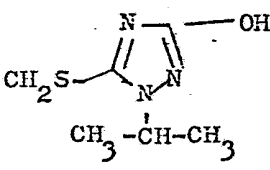
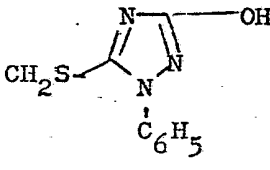
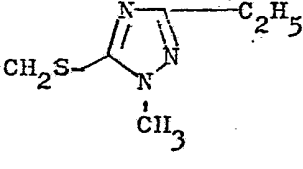
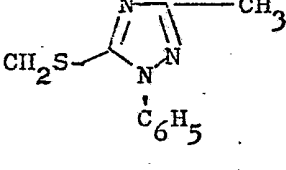
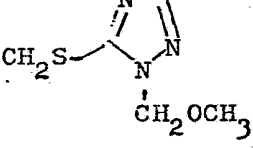
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{O}-\text{COC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₆ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

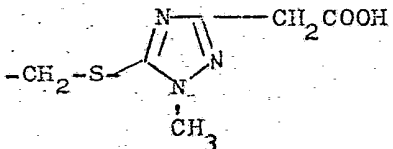
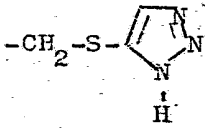
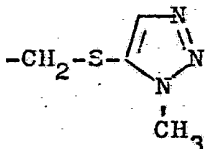
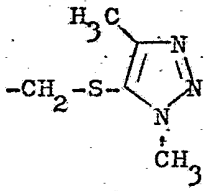
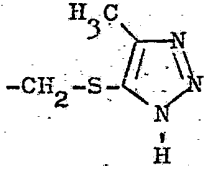
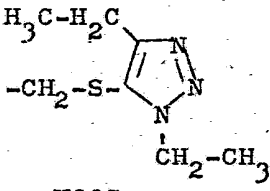
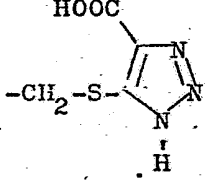
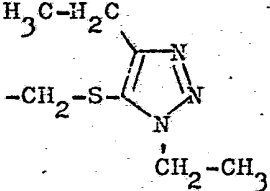
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	$\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	

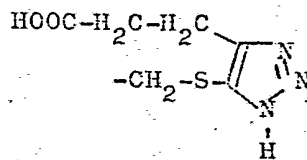
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	

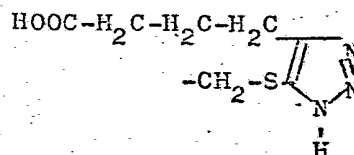
R₁ R₂ R₃ R₄ X

A

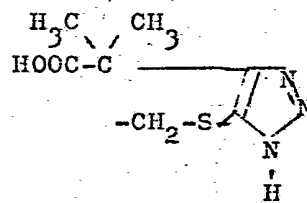
H -CH₃ H H S



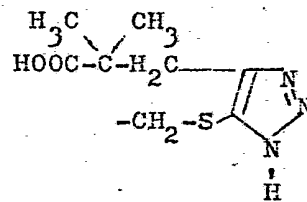
H -CH₃ H H S



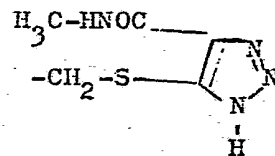
H -CH₃ H H S



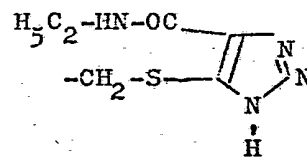
H -CH₃ H H S



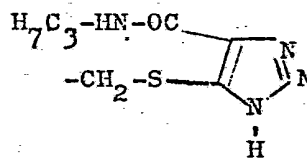
H -CH₃ H H S



H -CH₃ H H S





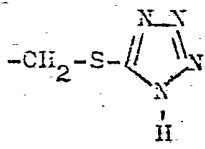
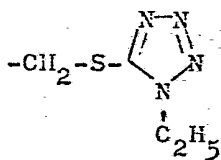
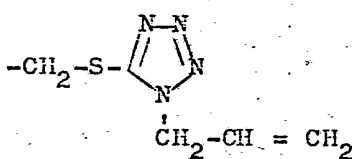
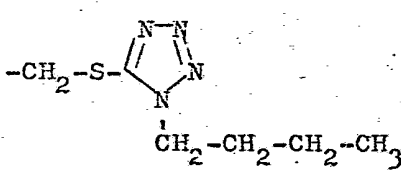
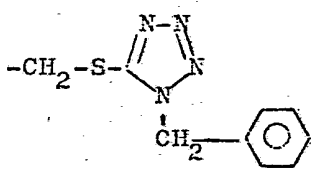
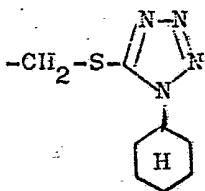
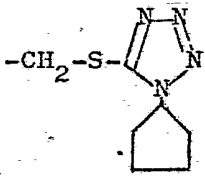
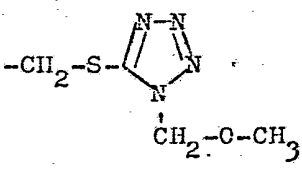
H -CH₃ H H S



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	
H		H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	

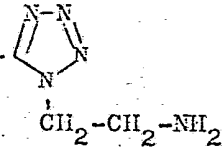
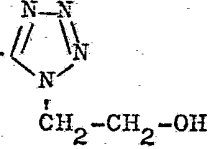
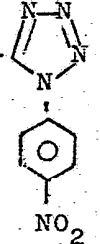
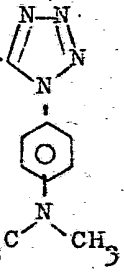
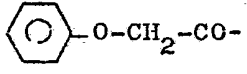
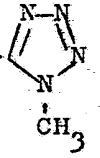
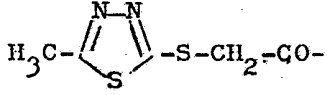
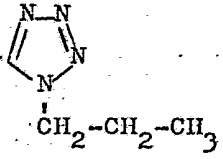
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \parallel \text{S} \\ \diagdown \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$
H	$-\text{CH}_3$	H	OCH_3	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \text{S} \\ \diagdown \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \text{S} \\ \diagdown \text{OCH}_3 \end{array}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \parallel \text{S} \\ \diagdown \text{OCH}_3 \end{array}$
 -O-CH ₂ -CO-	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \parallel \text{S} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$
H	$-\text{CH}_3$	H	OCH_3	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SQ}_3\text{H} \end{array}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	OCH_3	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2 \end{array}$

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 

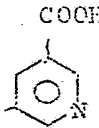
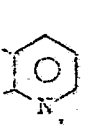
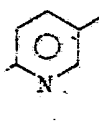
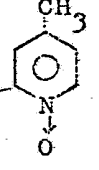

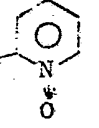
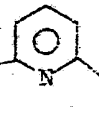
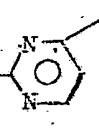
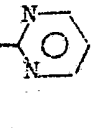
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H			H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

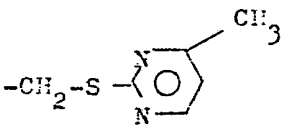
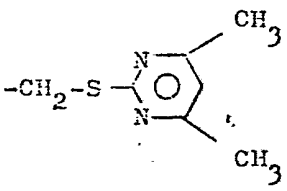
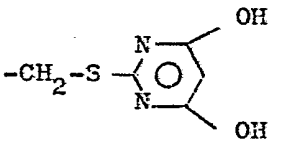
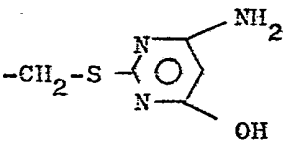
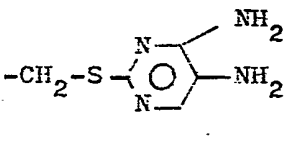
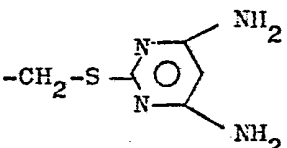
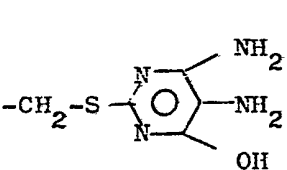
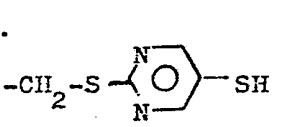
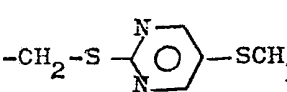
R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \\ \text{N} \end{array}$ $\quad $ $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \\ \text{N} \end{array}$ $\quad $ CH_2-CN
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \\ \text{N} \end{array}$ $\quad $ $\text{CH}_2-\text{CON} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \\ \text{N} \end{array}$ $\quad $ $\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \\ \text{N} \end{array}$ $\quad $ $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}_2$
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \\ \text{N} \end{array}$ $\quad $ $\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}_2$
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \\ \text{N} \end{array}$ $\quad $ $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}_2$

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CN1N=CN=C1SCCSC(=O)(=O)O</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CN1N=CN=C1SCCSCCSC(=O)(=O)O</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CN1N=CN=C1SCCS(=O)(=O)O</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CN1N=CN=C1SCC(C)CS(=O)(=O)O</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CN1N=CN=C1SCCSCCSC(=O)(=O)O</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CN1N=CN=C1SCCSCC(S(=O)(=O)N(C)C)C</chem>
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	<chem>CN1N=CN=C1SCCSC(=O)O</chem>

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}$ 
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}$ 
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}$ 
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}$ 
 - $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}$ 
H	$-\text{CH}_3$	H	OCH_3	S	$-\text{CH}_2-\text{S}$ 
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}$ 
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}$ 

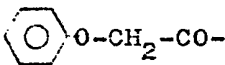
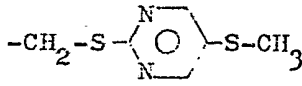
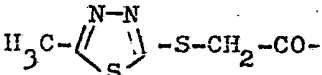
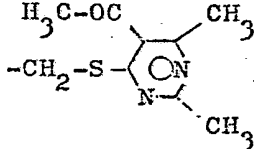
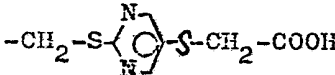
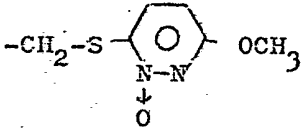
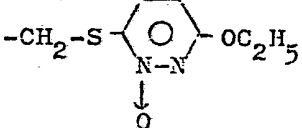
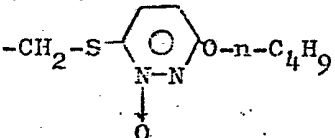
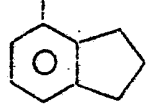
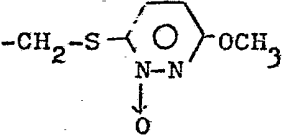
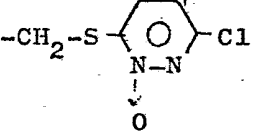
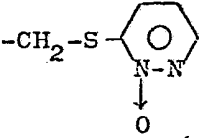
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H		H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	

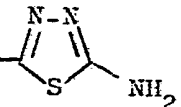
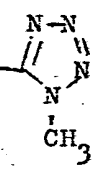


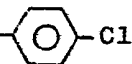
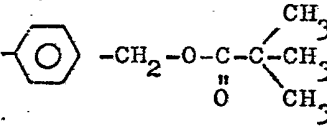

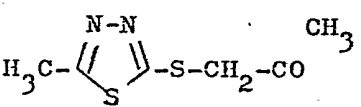
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
	-CH ₃	H	H	S	
	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

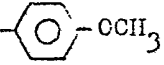

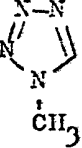
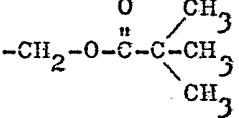
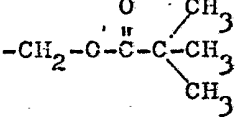
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	


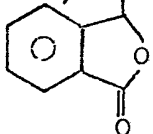
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A	
H	-CH ₃	H	H	S		
H	-CH ₃	H	H	S		
H	-CH ₃	H	H	S		
H	-CH ₃	H	H	S		
H	-CH ₃		H	S		
H	-CH ₃		H	S		
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S		
	-O-CH ₂ -CO-	-CH ₃	H	H	S	
	-S-CH ₂ -CO-	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S		

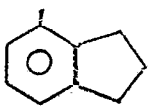
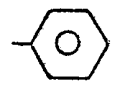
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	H	S	
	CH ₃	H	H	S	
	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃		H	S	
	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	



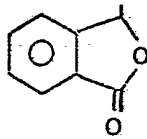
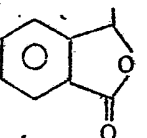
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	





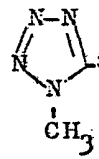
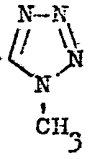
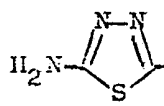
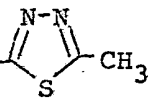
R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	CH ₃	H	H	O	CH ₂ OCOCH ₃
H	CH ₃	H	H	O	CH ₂ S- 
H	CH ₃	H	H	NH	CH ₂ OCOCH ₃
H	CH ₃	H	H	NH	CH ₂ S- 
H	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂ OCOCH ₃
H	CH ₃	H	-OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
 -O-CH ₂ -CO-		H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H		H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H		H	H	S	-CH ₂ OC(=O)-CH ₃
H		H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃

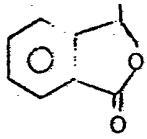
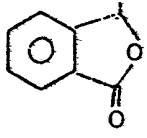
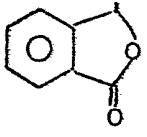
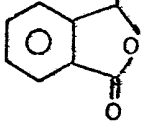
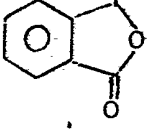
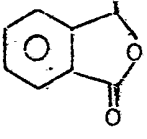
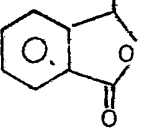
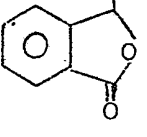
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H		H	H	S	-CH ₃
	-S-CH ₂ -CO-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-S-CH ₂ -CO-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	-CH ₃
H	-CH ₃		OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃		H	S	-Cl
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	-Cl
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	-OCH ₃

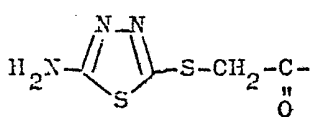
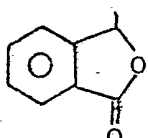
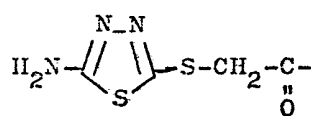
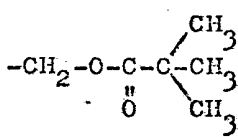
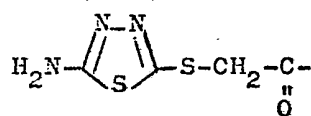
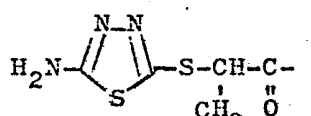
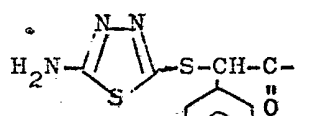
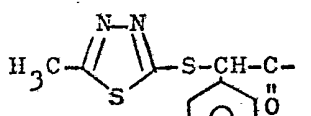
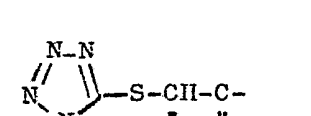


R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H	S	$-\text{OCH}_3$
H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{C}_3\text{H}_7$	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_3\text{H}_7$
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_3$		H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

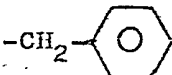
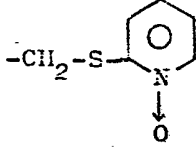
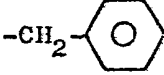
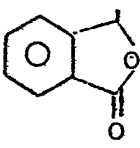
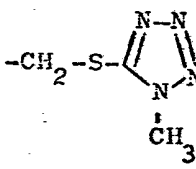
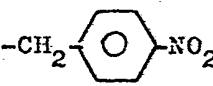
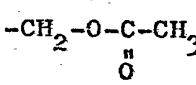
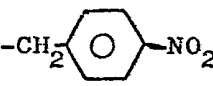
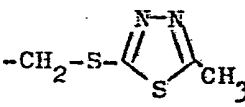
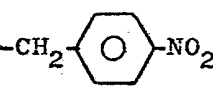
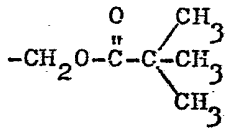
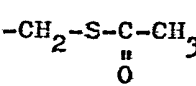
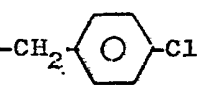
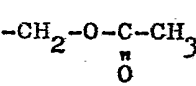
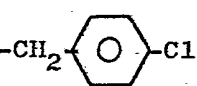
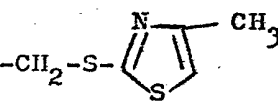

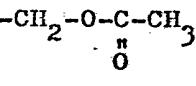
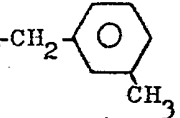
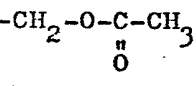
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃		H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	-CH ₃	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}(\text{OCH}_3)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	-CH ₃	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}(\text{OCH}_2\text{COOH})-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	-CH ₃	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}(\text{O})-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$ $\text{C}_3\text{H}_7-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	-CH ₂ -COOCH ₃	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}(\text{OCH}_2\text{COOCH}_3)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
H	-CH ₃	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
H		-CH ₂ -COOH	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
H	-CH ₂ -COOH	-CH ₂ -COOH	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
H	-CH ₃	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_3)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

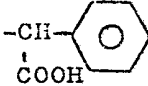
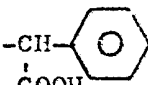
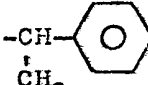
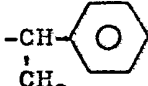
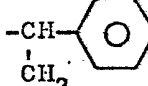
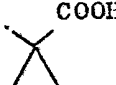
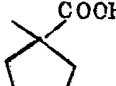
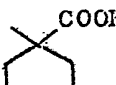


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH-O-C-O-C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{-CH-O-C-O-C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-C-C-CH}_3 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-C-C-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H		H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H			H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₂ -COOH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH}_2\text{O-C-C-CH}_3 \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	H	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{-CH}_2\text{O-C-C-CH}_3 \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	H		H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	H	H	OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃

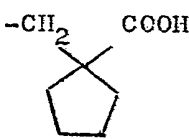
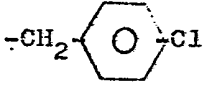
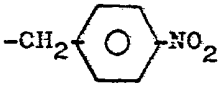

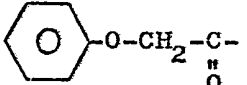
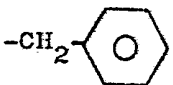
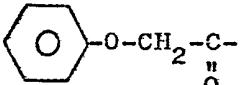
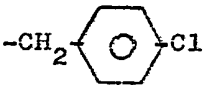
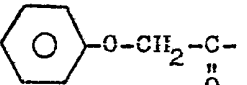
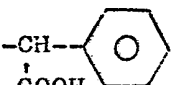
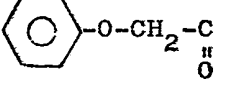

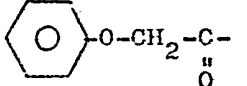
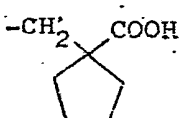
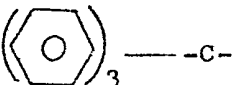
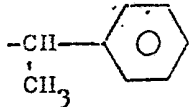
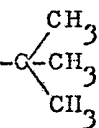
R ₁	R ₂	R ₃	R ₃	X	A
H	-CH-COOH 	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH-COOH 	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₂ -SO ₃ H	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₂ -SO ₂ NH ₂	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH-COOH 	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH-COOH 	H	H	S	-CH ₂ -S-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	H	OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-NH ₂
N ₃ -CH ₂ -C(=O)-	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
 -S-CH ₂ -C(=O)-	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
NCS-CH ₂ -C(=O)-	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
 -S-CH ₂ -C(=O)-	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 

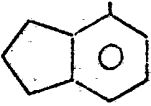
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-CH-O-C-OC}_2\text{H}_5 \\ \quad \parallel \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	H	S	$\text{-CH}_2\text{-S-} \begin{array}{c} \text{N-CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$
H	-CH ₃		H	S	$\text{-CH}_2\text{-S-} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array} \text{-CH}_3$
H	-CH ₃		H	S	$\text{-CH}_2\text{-S-} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N-CH}_3 \end{array}$
H	H		H	S	$\text{-CH}_2\text{-S-} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array} \text{-CH}_3$
H	H		H	S	$\text{-CH}_2\text{-S-C(=O)-CH}_3$
H	H		H	S	$\text{-CH}_2\text{-S-} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N-CH}_3 \end{array}$
H	H		H	S	$\text{-CH}_2\text{-S-C(=O)-CH}_3$
$\text{H}_5\text{C}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-C(=O)-}$	-CH ₃	H	H	S	$\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}_3$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-}$	-CH ₃		H	S	$\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}_3$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-S-CH}_2\text{-C(=O)-}$	-CH ₃		H	S	$\text{-CH}_2\text{-S-} \begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N-CH}_3 \end{array}$

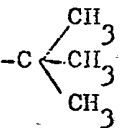
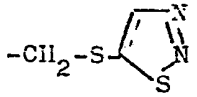
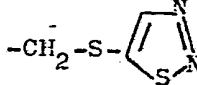
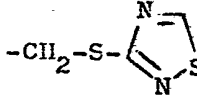
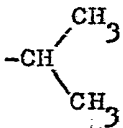
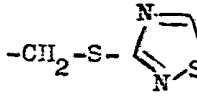
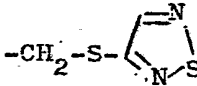
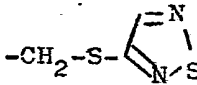
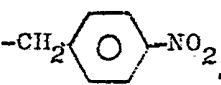
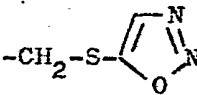
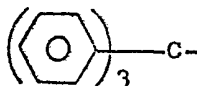
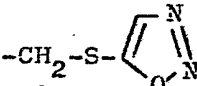
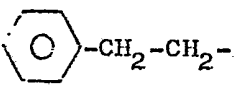
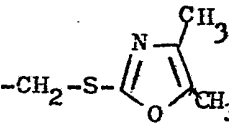

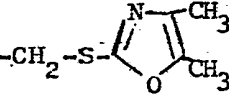
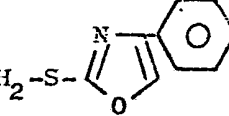
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
	-CH ₃		H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃		H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₂ - 	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₂ - 	H	H	S	-CH ₂ -S-C(=O)-CH ₃

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H		H	H	S	
H			H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H			H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{N}=\text{N}-\text{H}$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-$ 	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-$ 	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

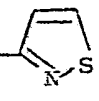
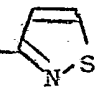
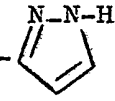



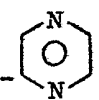
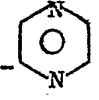
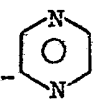
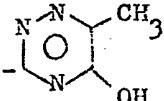
R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$		$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{S})$
		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
			H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{-C-}$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{-C-}$	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{COOH})_2$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4-$		H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}(\text{COOH})-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{C}(\text{COOH})_2$	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{C}(\text{COOH})_2$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{COOH})_2$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{COOH})_2$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

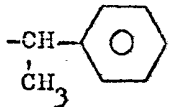
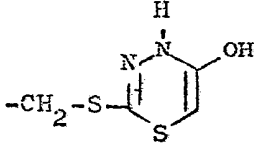
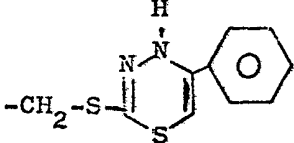
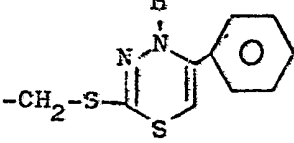
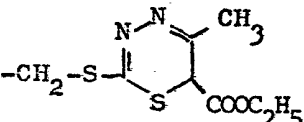
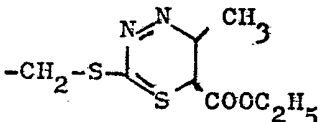
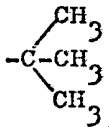
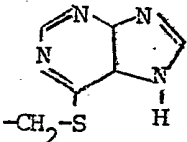
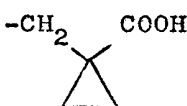

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃		H	S	
Cl-CH ₂ -C(=O)-	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₂ -COOH	H	H	S	
H		-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃	H	S	
H	H	H	H	S	
H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	H	S	
H		H	H	S	
	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
	-CH(C ₂ H ₅)-COOH	H	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)- 	H	S	
Br-CH ₂ -C(=O)-	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H		$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-$
H	$-\text{CH}_2-$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-$
	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-$
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-$
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \end{matrix}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-$
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-$
H	$-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \end{matrix} \text{CH}_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-$
H	$-\text{CH}-\text{COOH}$ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-$

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₂ -CO ₂ C(CH ₃) ₃	H	H	S	
	-CH ₂ -	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH=CH ₂		H	S	
H	H	H	H	S	
H		H	H	S	
Cl-CH ₂ -C(=O)-	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H			H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH-CO ₂ CH ₃ OCH ₃	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₂ -CH=CH-CO ₂ H	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C-CH ₃ O	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	CH ₂ -O-C-C-CH ₃ O / \ CH ₃ CH ₃	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH-COOH C ₃ H ₇	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₂ -CH ₃	-C-CH ₃ \ CH ₃ CH ₃	H	S	-CH ₂ -S- 
H	H	H	H	S	-CH ₂ -S- 
Cl-CH ₂ -C- O	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H			H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -COOH	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H		-CH ₂ -COOH	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H-C(=O)-	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -C(=O)-O-CH ₃	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H		H	H	S	

2485018

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃		H	S	
H		H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₃		H	S	
		H	H	S	

Dans le tableau précédent, X peut, en dehors de S, représenter également -O-, -CH₂- ou -NH-. Pour économiser la place, on n'a pas répété le tableau avec chacune des valeurs possibles de X.

Conformément à l'invention, les composés de formule générale I qui sont particulièrement intéressants sont ceux dans lesquels R₁ représente l'hydrogène, un groupe acyle, de préférence R₅-S-acétyle, phénoxyacétyle ou phénylthioacétyle, R₂ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthyle, R₃ représente l'hydrogène, un cation, de préférence un métal alcalin, en particulier le sodium, ou un groupe ester, de préférence acyloxyméthyle, carboxyalkyle ou phtalide, R₄ représente l'hydrogène, X est le soufre et A est le groupe acétoxyméthyle ou le groupe -SR₅, auquel cas R₅ peut avoir les significations préférées, indiquées précédemment.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention. Sauf mention contraire, toutes les indications de parties, de pourcentages et de rapports sont données en poids.

Les valeurs R_f indiquées dans les exemples ont été déterminées par chromatographie en couche mince sur des plaques prêtes à l'emploi de gel de silice 60 F 254 de la firme Merck, Darmstadt.

EXEMPLE 1

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(4-méthyl-3-oxy-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-3-céphém-4-carboxylique

On dissout 2,5 g (5 mmoles) de formiate de l'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique et 0,8 g (6 mmoles) de 2-mercapto-4-méthyl-3-oxy-1,3-thiazole, avec la quantité nécessaire de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau. Après avoir ajouté 50 ml d'acétone, on chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 64°C, en maintenant la valeur du pH entre 6,5 et 7,0. On refroidit alors le mélange réactionnel à 20°C, on chasse l'acétone par distillation sous vide à 40°C et on ajuste la solution aqueuse résiduelle à un pH de 3,2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On extrait la solution avec 3 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. On chasse sous vide les restes d'acétate d'éthyle dans la phase aqueuse, on dilue à 100 ml avec de l'eau et on ajuste la valeur du pH à 2,5 à 0°C avec de l'acide

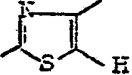
chlorhydrique 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et on sèche à la température ambiante sur du pentoxyde de phosphore.

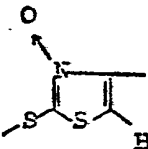
On obtient 1,3 g du composé du titre;

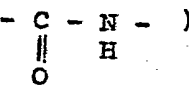
5 $R_f = 0,16$ (acétone = acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1765 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -D₂O, 60 MHz):

$\delta = 6,8$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\delta = 7,7$ ppm (Doublet, 1 H, );

10 $\delta = 9,6$ ppm (Doublet, 1 H, )

EXEMPLE 2

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(3-oxyl-4-phényl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

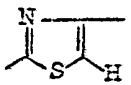
15 On dissout 2,6 g (5 mmoles) d'un adduct (1:1:1) d'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique, d'eau et d'éthanol avec 1,5 g (7,5 mmoles) de 2-mercapto-3-oxyl-4-phényl-1,3-thiazole avec la quantité nécessaire de bicarbonate dans 50 ml d'eau et on chauffe à 64°C pendant 12

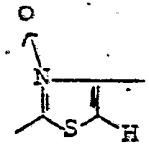
20 heures, en maintenant le pH de la solution de réaction entre 6,0 et 7,0. On traite et on isole le produit de réaction selon le procédé de l'exemple 1.

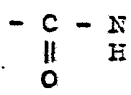
On obtient 0,9 g du composé du titre; $R_f = 0,45$ (acétone: acide acétique = 10 : 1)

25 Spectre IR (KBr) : 1765 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\sigma = 6,8$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\sigma = 8,13$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\sigma = 9,6$ ppm (Doublet, 1 H, );

EXEMPLE 3

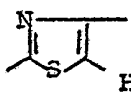
- 5 Acide 7-béta-[alpha-svn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[4-(4-chlorophényl)-3-oxyl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

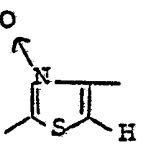
10 On répète le procédé de l'exemple 1 en utilisant 1,86 g (8 mmol) de 4-(4-chlorophényl)-2-mercapto-3-oxyl-1,3-thiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 24 heures à 64°C. On obtient 0,75 g du composé du titre.

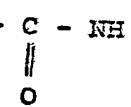
$R_f = 0,50$ (acétone ; acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1755 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

15 $\sigma = 6,8$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\sigma = 8,3$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\sigma = 9,65$ ppm (Doublet, 1 H, );

EXEMPLE 4

Acide 7-béte-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(4-tert.-butyl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

- 5 On met en suspension 2,0 g (4 mmoles) de formiate de l'acide 7-béte-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique dans 30 ml d'un mélange eau-acétone (2:1). On ajoute 0,7 g (4 mmoles) de 4-tert.butyl-2-mercapto-1,3-thiazole et une quantité suffisante d'une solution de bicarbonate de sodium 2 N pour obtenir une solution homogène. On ajuste alors la solution de réaction à une valeur de pH de 7,0 avec du bicarbonate de sodium solide et on chauffe pendant 5 heures à 50-60°C en maintenant la valeur du pH constante. On chasse l'acétone par distillation sous vide à 40°C, on filtre et on ajuste la solution aqueuse, en refroidissant dans la glace, à une valeur de pH de 2,0 avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et on dissout de nouveau dans une solution de bicarbonate de sodium 2 N. On clarifie la solution aqueuse sur du charbon actif et après acidification à une valeur de pH de 2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N, on obtient 0,9 g du composé du titre.

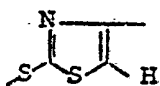
R_f: 0,55 (n-butanol/eau/éthanol/acide acétique = 5:2:1,5:1,5)

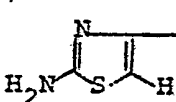
Spectre IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

25 $\sigma = 1,2$ ppm (Singulet, 9 H, - C(CH₃)₃);

$\sigma = 3,8$ ppm (Singulet, 3 H, = N - OCH₃);

$\sigma = 6,43$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\sigma = 6,67$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\sigma = 7,16$ ppm (2 H, - NH₂)

EXEMPLE 5

Acide 7-bêta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(1-oxyl-pyrid-2-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

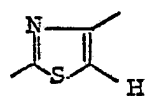
On dissout 1,5 g (3,3 mmoles) d'acide 7-bêta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique avec une quantité équimolaire de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau. On ajoute une solution de 457 mg (3,6 mmoles) de 2-mercapto-pyridine-N-oxyle et 303 mg (3,6 mmoles) de bicarbonate de sodium dans 30 ml d'eau et si nécessaire on ajuste la valeur du pH de la solution de réaction entre 6,8 et 7,2 par addition d'une solution de bicarbonate de sodium 1 N. On chauffe la solution pendant 4 heures à 50°C en agitant et en maintenant le pH constant. Après refroidissement à 20°C, on ajuste le pH à 5 avec de l'acide chlorhydrique 2 N, on extrait à l'acétate d'éthyle et on acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à une valeur de pH de 2,0. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et on sèche sous vide à 37°C sur de l'hydroxyde de potassium.

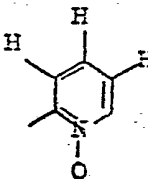
On obtient 365 mg du composé du titre.

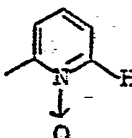
R_f: 0,11 (acétone : acide acétique = 10: 1)

Spectre IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,92 ppm (Singulet, 3 H, = N - OCH₃);
 δ = 5,20 ppm (Doublet, 1 H, 6-CH-);
 δ = 5,81 ppm (Quartet, 1 H, 7-CH-);
 δ = 3,70 ppm (2-CH₂-);
 δ = 4,07 ppm (C₃-CH₂-S-);
 δ = 6,79 ppm (Singulet, 1H, );
 δ = 7,24 ppm (2 H, -NH₂);

$\delta = 7,42$ ppm (Multiplet , 3 H, );

$\delta = 8,35$ ppm (Multiplet , 1 H, );

$\delta = 9,64$ ppm (Doublet , 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 6

5 Acide 7-bêta-[alpha-svn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétarido]-3-(3-méthyl-1-oxyl-pyrid-2-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

En répétant le procédé de l'exemple 5, on utilise 506 mg (3,6 mmoles) de 2-mercapto-3-méthyl-pyridine-N-oxyde. On chauffe la solution de réaction pendant 7 heures à 60°C. On dissout le produit brut isolé dans une solution de bicarbonate de sodium 1 N, on extrait la solution aqueuse à pH = 8 avec de l'acétate d'éthyle, et on recommence la précipitation avec de l'acide chlorhydrique 2 N.

On obtient 496 mg du composé du titre.

15 $R_f = 0,13$ (acétone - acide acétique = 10:1)

Spectre IR (KBr): 1759 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

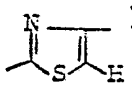
$\delta = 2,37$ ppm (Singulet , 3 H, CH_3 - Pyr);

$\delta = 3,83$ ppm (Singulet , 3 H, = N - OCH_3)

$\delta = 5,05$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,70$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

20

$\delta = 6,72$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 9,56$ ppm (Doublet , 1 H -CO-NH-)

EXEMPLE 7

5 Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(4-méthyl-1-oxyl-ovrid-2-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

10 En répétant le procédé de l'exemple 5, on utilise 508 mg (3,6 mmoles) de 2-mercapto-4-méthyl-pyridine-N-oxyde. On chauffe la solution de réaction à 60°C pendant 4 heures. On isole 512 mg du composé du titre.

R_f : 0,12 (acétone:acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1766 cm^{-1} (bande du β -lactame)

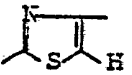
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

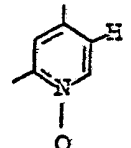
$\delta = 2,32$ ppm (Singulet , 3 H, CH_3 -Pyr.);

15 $\delta = 3,87$ ppm (Singulet , 3 H, = N- OCH_3);

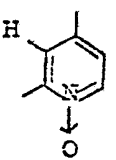
$\delta = 5,19$ ppm (Doublet., 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,76$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

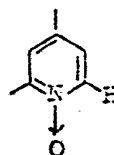
$\delta = 6,76$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 7,04$ ppm (Multiplet , 1 H, );

20 $\delta = 7,23$ ppm (2 H, - NH_2);

$\delta = 7,46$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 8,16$ ppm (Doublet , 1 H,



);

$\delta = 9,57$ ppm (Doublet , 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 8

5 Acide 7-béta-[alpha-oxo-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphar-4-carboxylique

10 En répétant le procédé de l'exemple 5, on utilise 644 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 6,5 heures à 60°C. On isole 478 mg du composé du titre.

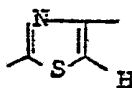
R_f : 0,59 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

Spectre IR (KBr) : 1767 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

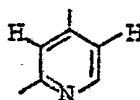
$\delta = 3,84$ ppm (Singulet , 3 H, =N-OCH₃);

15 $\delta = 6,76$ ppm (Singulet , 1 H,



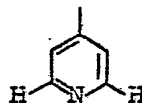
);

$\delta = 7,87$ ppm (Multiplet , 2 H,



);

$\delta = 8,82$ ppm (Multiplet , 2 H,



);

$\delta = 9,60$ ppm (Doublet , 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 9

Acide 7-béta-[alpha-eyn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(2-thiényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

5 En répétant le procédé de l'exemple 5, on utilise 663 mg (3,6 mmoles) de 5-mercepto-2-(2-thiényl)-1,3,4-oxadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 7,5 heures à 80°C. On obtient 609 mg du composé du titre.

R_f: 0,19 (acétone: acide acétique = 10:1)

10 Spectre IR (KBr): 1767 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

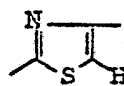
Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,89$ ppm (Singulet, 3 H, = N - OCH₃);

$\delta = 5,17$ ppm (Doublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,78$ ppm (Quartet, 1 H, 7-CH-);

15 $\delta = 6,76$ ppm (Singulet, 1 H,

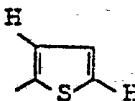


$\delta = 7,18$ ppm (2 H, -NH₂)

$\delta = 7,30$ ppm (Multiplet, 1 H,);



$\delta = 7,88$ ppm (Multiplet, 2 H,);



$\delta = 9,62$ ppm (Doublet, 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 10

Acide 7-béts-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acéta-ido]-3-(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-3-céchem-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 479 mg (3,6 mmoles) de 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 10 heures à 70°C.

On obtient 804 mg du composé du titre.

R_f: 0,21 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

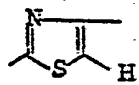
10 Spectre IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,82$ ppm (Singulet, 3 H, = N-OCH₃);

$\delta = 5,09$ ppm (Doublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,73$ ppm (Quartet, 1 H, 7-CH-);

15 $\delta = 6,73$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\delta = 6,9$ ppm - 7,5 ppm (4 H, - NH₂);

$\delta = 9,53$ ppm (Doublet, 1 H, - CO - NH -)

EXEMPLE 11

20 Acide 7-béts-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

On dissout 2 g (4 mmoles) de formiate de l'acide 7-béts-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique avec une quantité équimolaire de bicarbonate de sodium, dans 20 ml d'eau. On ajoute une solution de 1 g (5,2 mmoles) de 5-mercapto-2-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole dans 20 ml d'un mélange eau-acétone (1:1) et on chauffe la solution de réaction pendant 24 heures à 50°C, en maintenant le pH de la solution à 7,5. On chasse l'acétone par distillation sous vide à 40°C, on filtre la solution aqueuse et on ajuste le pH à 2,8 avec de l'acide chlorhydrique 1 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et

25

30


on sèche sous vide sur du pentoxyde de phosphore. On obtient 680 mg du composé du titre.

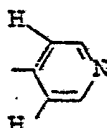
R_f : 0,44 (n-butanol:eau:éthanol:acide acétique = 5:2:1,5:1,5)

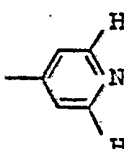
Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

5 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,86\text{ ppm}$ (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);

$\delta = 6,75\text{ ppm}$ (Singulet , 1 H, );

$\delta = 7,8\text{ ppm}$ (Multiplet , 2 H );

$\delta = 8,77\text{ ppm}$ (Multiplet , 2 H, )

10 EXEMPLE 12

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

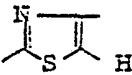
On répète le procédé de l'exemple 11 en utilisant 1,0 g (5,2
15 mmoles) de 5-mercapto-2-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole. On isole 400 mg du composé du titre.

R_f : 0,44 (n-butanol:eau:éthanol:acide acétique = 5:2:1,5:1,5)

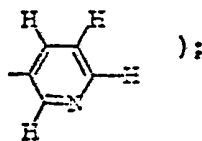
Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO; 60 MHz):

20 $\delta = 3,9\text{ ppm}$ (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);

$\delta = 6,75\text{ ppm}$ (Singulet , 1 H, );

$\delta = 8,5-9,1$ ppm (Multiplet , 4 H,



$\delta = 9,6$ ppm (Doublet , 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 13

5 Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-
acétamido]-3-(1H-1,3,4-triazol-2-yl-thionéthyl)-3-cécher-4-carbo-
xvlique

On dissout 17,2 g (40 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-syn-métho-
 ximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique
 avec une quantité équimolaire de bicarbonate de sodium dans 500 ml
 10 d'eau. On ajoute une solution de 4,5 g (40 mmoles) de 2-mercapto-
 1H-1,3,4-triazole et la quantité calculée de bicarbonate de sodium
 dans 70 ml d'eau et on chauffe la solution de réaction pendant
 6,5 heures à 60°C, en maintenant le pH de la solution entre 6 et 7
 par addition de bicarbonate de sodium. On lyophilise la solution
 15 de réaction, on reprend le résidu par une faible quantité d'eau
 et on ajuste la valeur du pH à 2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N.
 On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et on
 purifie par dissolution dans une solution de bicarbonate de sodium
 1 N , après quoi on précipite de nouveau par de l'acide chlorhy-
 20 drique 2 N. Après séchage à 37°C sous vide sur de l'hydroxyde de
 potassium, on isole 6,58 g du composé du titre.

R_f : 0,30 (acétone:acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1754 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

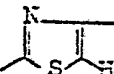
25 $\delta = 3,59$ ppm (2 H, 2- CH_2 -);

$\delta = 3,83$ ppm (Singulet , 3 H, = N- OCH_3);

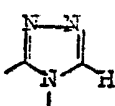
$\delta = 4,03$ ppm (Spectre AB, 2 H , C3- CH_2 -S-);

$\delta = 5,06$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,68$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,74$ ppm (Singulet , 1 H );

$\delta = 7,14$ ppm (2 H, -NH₂);

5 $\delta = 8,30$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 9,50$ ppm (Doublet , 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 14

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl -
acétamido)]-3-(2-trifluorométhyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-
3-céphém-4-carboxylique

10

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 493 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-trifluorométhyl-1H-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 6,5 heures à 60°C. On isole 275 mg du composé du titre.

15

R_f : 0,58 (acétate d'éthyle:méthanol: acide acétique = 20 : 10 : 1)

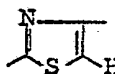
Spectre IR (KBr) : 1764 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,88$ ppm (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);

$\delta = 5,14$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

20 $\delta = 5,77$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,77$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 9,59$ ppm (Doublet , 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 15

Acide 7-béta-[alpha-svn-méthoxirino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl) -
acétamido]-3-(2-acétamido-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-3-
céphen-4-carboxvlique

5 On répète le procédé de l'exemple 6 en utilisant 569 mg (3,6 mmoles) de 2-acétamido-5-mercapto-1H-1,3,4-triazole, en chauffant la solution de réaction pendant 9 heures à 60°C.

On obtient 459 mg du composé du titre.

R_f: 0,25 (acétate d'éthyle:méthanol:acide acétique = 20 : 10 : 1)

10 Spectre IR (KBr): 1763 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 2,08 (Singulet, 3 H, -CO-CH₃);

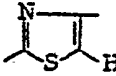
δ = 3,64 (2 -CH₂-);

δ = 3,85 ppm (Singulet, 3 H, = N-OCH₃);

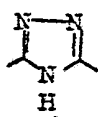
15 δ = 4,05 ppm (2 H, -C3-CH₂-S-);

δ = 5,13 ppm (Doublet, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,75 ppm (Quartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,77 ppm (Singulet, 1 H );

δ = 9,60 ppm (Doublet, 1 H, -CO-NH-);

20 δ = 11,46 ppm (Singulet, 1 H );

EXEMPLE 16

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-triazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(2-(2-furyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)]-3-céphem-4-carboxylique

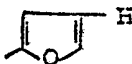
- 5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 603 mg (3,6 mmoles) de 2-(2-furyl)-5-mercapto-1H-1,3,4-triazole. Après avoir ajouté 10 ml d'acétone, on chauffe la solution de réaction pendant 6 heures à 60°C. On purifie le produit isolé par trituration dans un mélange acétone-eau (1:1).
- 10 On obtient 268 mg du composé du titre.
 R_f : 0,27 (acétone : acide acétique = 10 : 1)
 Spectre IR (KBr): 1758 cm^{-1} (bande du β -lactame)
 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

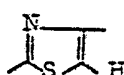
$\delta = 3,79$ ppm (Singulet, 3 H = N-OCH₃);

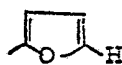
15 $\delta = 4,21$ ppm (Spectre AB, 2 H, -C3-CH₂-S-);


$\delta = 5,12$ ppm (Doublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,73$ ppm (Quartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,65$ ppm (Multiplet, 1 H, );

$\delta = 6,72$ ppm (Singulet, 1 H, );

20 $\delta = 7,10$ ppm (Multiplet, 3 H, -NH₂ und );

$\delta = 6,84$ ppm (Multiplet, 1 H, );

$\delta = 9,55$ ppm (Doublet, 1 H, -NH-CO-)

EXEMPLE 17

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(3-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

5 Selon le procédé de l'exemple 5, on dissout 9,1 g (16,2 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique et 4,2 g (23,6 mmoles) de 5-mercapto-2-(3-pyridyl)-1H-1,3,4-triazole avec la quantité calculée de bicarbonate de sodium dans 300 ml d'eau et on chauffe pendant 2,5 heures
10 à 55°C. On purifie le produit isolé par trituration dans 200 ml d'acétate d'éthyle.

On obtient 7,0 g du composé du titre.

R_f: 0,35 (acétone:acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

15 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

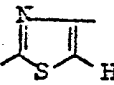
δ = 3,60 ppm (2 H, 2-CH₂-);

δ = 3,76 ppm (Singulet, 3 H, = N-OCH₃);

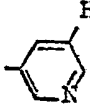
δ = 4,21 ppm (Spectre AB, 2 H, -C3-CH₂-S-);

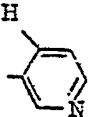
δ = 5,05 ppm (Doublet, 1 H, 6-CH-);

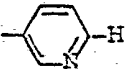
20 δ = 5,65 ppm (Quartet, 1 H, 7-CH-);

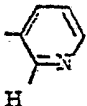
δ = 6,67 ppm (Singulet, 1 H, );

δ = 7,12 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 7,46 ppm (Multiplet, 1 H, );

δ = 8,28 ppm (Multiplet, 1 H, );

$\delta = 8,64$ ppm (Multiplet , 1 H, );

$\delta = 9,13$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 9,54$ ppm (Doublet , 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 18

- 5 Acide 7-béta-[alpha-svn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétarido]-3-[2-(4-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

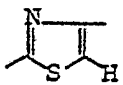
10 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 641 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-(4-pyridyl)-1H-1,3,4-triazole et on chauffe la solution de réaction pendant 7 heures à 60°C.

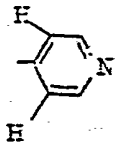
On obtient 903 mg du composé du titre.

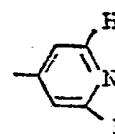
R_f: 0,33 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1759 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz)

- 15 $\delta = 3,71$ ppm (2-CH₂-);
- $\delta = 3,87$ ppm (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);
- $\delta = 4,33$ ppm (Spectre AB, 2 H, -C3-CH₂-S-);
- $\delta = 5,13$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);
- $\delta = 5,76$ ppm (Quartet , 1H, 7-CH-);
- 20 $\delta = 6,74$ ppm (Singulet , 1 H, );
- $\delta = 7,19$ ppm (2 H, -NH₂);

$\delta = 7,92$ ppm (Multiplet , 2 H, );

$\delta = 8,71$ ppm (Multiplet , 2 H, );

$\delta = 9,57$ ppm (Doublet , 1 H, -CO-NH-),

EXEMPLE 19

5 Acide 7-béata-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-triazol-4-yl)-acétamido]-3-(2-tert.butyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 4 en utilisant 630 mg (4 mmoles) de 2-tert.butyl-5-mercapto-1H-1,3,4-triazole. On chauffe
10 la solution de réaction pendant 12 heures à 50-60°C et on isole 600 mg du composé du titre.


R_f: 0,50 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 4:2:1,5:1,5)

Spectre IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

15 $\delta = 1,2$ ppm (Singulet , 9 H, -C(CH₃)₃);

$\delta = 3,8$ ppm (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);

$\delta = 6,7$ ppm (Singulet , 1 H, )

EXEMPLE 20

20 Acide 7-béata-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(1-amino-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yl-thio-méthyl)-3-céphem-4-carboxylique

On met en suspension 2,5 g (5 mmoles) d'un adduct (1:1:1)
d'acide 7-béata-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique, d'eau et d'éthanol, ainsi que 1,1 g
25 (6 mmoles) de 1-amino-5-mercapto-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazole dans 50 ml d'eau et on met en solution par addition de la quantité

calculée de bicarbonate de sodium. En maintenant le pH à une valeur constante de 6,8 à 7,0, on chauffe la solution de réaction pendant 6,5 heures à 70°C. On refroidit à la température ambiante, on recouvre de 50 ml d'acétate d'éthyle et on ajuste la valeur du pH de la solution à 5,7 par addition d'acide chlorhydrique 2 N. On sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse avec 2 fois 30 ml d'acétate d'éthyle. On évapore sous vide l'acétate d'éthyle restant dans la phase aqueuse, et à 0°C on ajuste le pH à une valeur de 2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et on sèche sous vide sur du pentoxyde de phosphore.

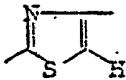
On obtient 1,1 g du composé du titre.

R_f: 0,35 (n-butanol : acide acétique : eau = 6 : 2 : 2)

Spectre IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

15 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

σ = 6,25 ppm (2 H, -N-NH₂);

σ = 6,8 ppm (Singulet, 1 H );

σ = 9,55 ppm (Doublet, 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 21

20 Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[1-amino-2-(2-hydroxyphényl)-1,3,4-triazol-5-yl-thio-méthyl]-3-céphém-4-carboxylique

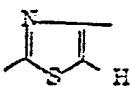
On répète le procédé de l'exemple 20 en utilisant 1,25 g (6 mmoles) de 1-amino-2-(2-hydroxyphényl)-5-mercaptop-1,3,4-triazole.

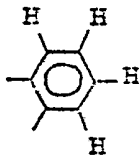
25 On chauffe la solution de réaction pendant 4,5 heures à 70°C, on extrait avec de l'acétate d'éthyle à un pH de 6,2 et on ajuste la valeur du pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On isole 2,4 g du composé du titre.

R_f: 0,28 (n-butanol : acide acétique : eau = 6 : 2 : 2)

30 Spectre IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,8$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\delta = 6,9-8,0$ ppm (Multiplet, 4 H, );

$\delta = 9,65$ ppm (Doublet, 1 H, -CO-NH-)

5 EXEMPLE 22

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoxymino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-éthyl-1-(1-pyrrolyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

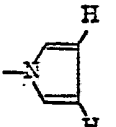
10 On récite le procédé de l'exemple 20 en utilisant 1,15 g (6mmoles) de 2-éthyl-5-mercapto-1-(1-pyrrolyl)-1,3,4-triazole.

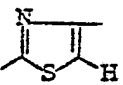
On obtient 1,2 g du composé du titre.

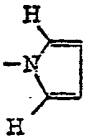
R_f : 0,37 (n-butanol : acide acétique : eau = 6 : 2 : 2)

Spectre IR (KBr): 1770 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

15 $\delta = 6,25$ ppm (Triplet, 2 H, );

$\delta = 6,7$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\delta = 7,1$ ppm (Triplet, 2 H, );

$\delta = 9,55$ ppm (Doublet, 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 23

Acide 7-béata-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-éthyl-1-(2,5-diméthyl-pyrrol-1-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

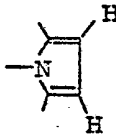
On répète le procédé de l'exemple 20 en utilisant 1,34 g (6 mmoles) de 2-éthyl-1-(2,5-diméthyl-pyrrol-1-yl)-5-mercapto-1,3,4-triazole.


On obtient 1,8 g du composé du titre.

R_f : 0,43 (n-butanol : acide acétique : eau = 6 : 2 : 2)

Spectre IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 5,95 ppm (Singulet, 2 H, );

δ = 6,75 ppm (Singulet, 1 H, 

δ = 9,6 ppm (Doublet, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 24

Acide 7-béata-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(2-hydroxyphényl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

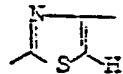
On répète le procédé de l'exemple 20 en utilisant 970 mg (6 mmoles) de 2-(2-hydroxyphényl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole.

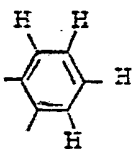
On obtient 740 mg du composé du titre.

R_f : 0,56 (n-butanol : acide acétique : eau = 6 : 2 : 2)

Spectre IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,8$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 6,6-7,8$ ppm (Multiplet , 4 H, );

$\delta = 9,6$ ppm (Doublet , 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 25

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 529 mg (4,6 mmoles) de 5-mercapto-1-méthyl-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 50-60°C et on purifie le matériau brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle.

On obtient 395 mg du composé du titre.

R_f: 0,07 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1752 cm⁻¹ (bande du β -lactame)

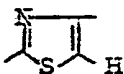
Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,54$ ppm (Singulet , 3 H, -N-CH₃);

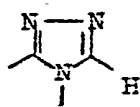
$\delta = 3,83$ ppm (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);

$\delta = 5,10$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,72$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (Singulet , 1 H );

$\delta = 7,16$ ppm (2 H, -NH₂)

$\delta = 8,55$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 9,55$ ppm (Doublet , 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 26

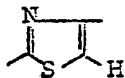
Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(1-méthyl-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 732 mg (4 mmoles) de 5-mercapto-1-méthyl-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 6,5 heures à 60°C. On isole 556 mg du composé du titre.

R_f: 0,42 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

Spectre IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

- δ = 3,52 ppm (2-CH₂-);
 δ = 3,64 ppm (Singulet, -N-CH₃);
 δ = 3,80 ppm (Singulet, = N-OCH₃);
 δ = 4,04 ppm (Spectre AB, 2 H, -C3-CH₂-S-);
 δ = 5,07 ppm (Doublet, 1 H, 6-CH-);
 δ = 5,72 ppm (Quartet, 1 H, 7-CH-);
 δ = 6,69 ppm (Singulet, 1 H, );
 δ = 7,13 ppm (2 H, -NH₂);
 δ = 9,51 ppm (Doublet, 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 27

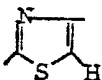
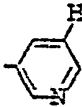
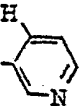
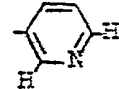
Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[1-méthyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 663 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-1-méthyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 9 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par une nouvelle dissolution dans une solution de bicarbonate de sodium 1 N et précipitation par de l'acide chlorhydrique 2 N. On obtient 201 mg du composé du titre.

$R_f = 0,02$ (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1752 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta = 3,61 \text{ ppm}$ (Singulet , 3 H, $-N-CH_3$);
- $\delta = 3,85 \text{ ppm}$ (Singulet , 3 H, $= N-OCH_3$);
- $\delta = 5,13 \text{ ppm}$ (Doublet , 1 H, 6-CH-);
- $\delta = 5,76 \text{ ppm}$ (Quartet , 1 H, 7-CH-);
- $\delta = 6,76 \text{ ppm}$ (Singulet , 1 H, );
- $\delta = 7,57 \text{ ppm}$ (Multiplet , 1 H, );
- $\delta = 8,14 \text{ ppm}$ (Multiplet , 1 H, );
- $\delta = 8,80 \text{ ppm}$ (Multiplet , 2 H, );
- $\delta = 9,58 \text{ ppm}$ (Doublet , 1 H, $-CO-NH-$)

EXEMPLE 28

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido-]-3-[1-méthyl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 691 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-1-méthyl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 2 heures à 65°C et on purifie le matériau brut isolé par redissolution dans une solution de bicarbonate de sodium 1 N et nouvelle précipitation par de l'acide chlorhydrique 2 N.

On obtient 349 mg du composé du titre.

$R_f = 0,11$ (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1766 cm^{-1} (bande du β -lactame)

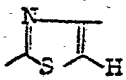
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,66$ ppm (Singulet , $-NCH_3$);

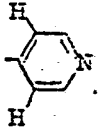
$\delta = 3,87$ ppm (Singulet , $= N-OCH_3$);

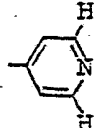
$\delta = 5,12$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,74$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,74$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 7,18$ ppm (2 H, $-NH_2$);

$\delta = 7,73$ ppm (Multiplet , 2 H, );

$\delta = 8,77$ ppm (Multiplet , 2 H, );

$\delta = 9,61$ ppm (Doublet , 1 H, $-CO-NH-$)

EXEMPLE 29

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétemido]-3-[2-(2-furyl)-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphém-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 652 mg (3,6 mmoles) de 2-(2-furyl)-5-mercapto-1-méthyl-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 3,5 heures à 60-65°C et on purifie le produit brut isolé par dissolution dans une solution de bicarbonate de sodium 1 N, extraction à l'acétate d'éthyle et nouvelle précipitation de la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 2N.

On obtient 486 mg du composé du titre.

R_f : 0,29 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)


Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):


$\delta = 3,64$ ppm (Singulet , 3 H, $-NCH_3$);


$\delta = 3,78$ ppm (Singulet , 3 H, $= N-OCH_3$);

$\delta = 5,05$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,69$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,68$ ppm (Singulet , 2 H, );

$\delta = 7,08$ ppm (Multiplet , 3 H, $-NH_2 +$ );

$\delta = 7,86$ ppm (Multiplet , 1 H, );

$\delta = 9,51$ ppm (Doublet , 1 H, $-CO-NH-$)

EXEMPLE 30

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[1-méthyl-2-(2-thiényl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphex-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 29 en utilisant 709 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-1-méthyl-2-(2-thiényl)-1,3,4-triazole.

On obtient 799 mg du composé du titre.

R_f : 0,38 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1763 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

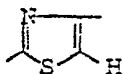
$\delta = 3,69$ ppm (Singulet , 3 H, $-NCH_3$);


$\delta = 3,82$ ppm (Singulet , 3 H, $= N-OCH_3$);


$\delta = 4,32$ ppm (Spectre AB , 2 H, $-C3-CH_2-S-$);

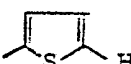
$\delta = 5,12$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,73$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 7,19$ ppm (Multiplet , 3 H, $-\text{NH}_2$ + );

$\delta = 7,63$ ppm (Multiplet , 1 H, );

$\delta = 7,78$ ppm (Multiplet , 1 H, );

$\delta = 9,56$ ppm (Doublet , 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

Acide 7-bêta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétarido]-3-(1,3-diméthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

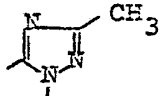
On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 584 mg (4,6 mmmoles) de 1,3-diméthyl-5-mercapto-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5,5 heures à 50-55°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle.

On obtient 542 mg du composé du titre.

R_f : 0,27 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1758 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

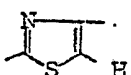
$\delta = 2,20$ ppm (Singulet , 3 H, );

$\delta = 3,66$ ppm (Singulet , 3 H, $-\text{NCH}_3$);

$\delta = 3,85$ ppm (Singulet , 3 H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$);

$\delta = 5,10$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,76$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,73$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta = 7,17$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);

$\delta = 9,53$ ppm (Doublet , 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

EXEMPLE 32

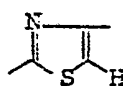
Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(pyrid-2-yl-amino)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 2 en utilisant 1,05 g (5 moles) de 5-mercapto-1-(pyrid-2-yl-amino)-1,3,4-thiadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 7 heures à 70°C et on extrait le produit brut isolé avec de l'éthanol dans un appareil de Soxhlet. On obtient un résidu de 0,63 g qui est le composé du titre.

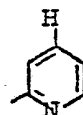
10 R_f : 0,35 (n-butanol : acide acétique : eau = 6 : 2 : 2)

Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

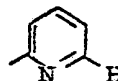
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,8$ ppm (Singulet, 1 H, );

$\delta = 7,75$ ppm (Triplet, 1 H,



15 $\delta = 8,3$ ppm (Doublet, 1 H,



$\delta = 9,5$ ppm (Doublet, 1 H, -CO-NH-)

EXEMPLE 33

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(2-thiényl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

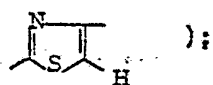
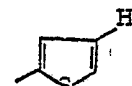
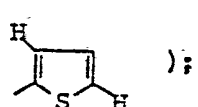
20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 695mg (3,6 m.mole) de 5-mercapto-2-(2-thiényl)-1H-1,3,4-triazole, en chauffant la solution pendant 4,5 heures à 70°C. On purifie le produit brut obtenu par trituration avec de l'acétate d'éthyle.

25 On obtient 1,24 g du composé du titre.

R_f : 0,37 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1761 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta = 3,63$ ppm (2-CH₂-);
 $\delta = 3,81$ ppm (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);
 $\delta = 4,19$ ppm (Spectre AB , 2 H, -C3-CH₂-S-);
 $\delta = 5,06$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);
 5 $\delta = 5,70$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);
 $\delta = 6,68$ ppm (Singulet , 1 H, );
 $\delta = 7,14$ ppm (Triplet , 3 H, -NH₂ + );
 $\delta = 7,62$ ppm (Doublet , 2 H, );
 $\delta = 9,50$ ppm (Doublet , 1 H, -NH-CO-)

10 EXEMPLE 34

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(2-furyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

Selon l'exemple 5, on dissout 1,5 g (3,14 mmoles) du sel de sodium de l'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporénique avec 1,7 g (10 mmoles) de 2-(2-furyl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole et une quantité équivalente de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau et on chauffe pendant 4,5 heures à 65°C. On purifie le produit brut obtenu par trituration dans l'acétate d'éthyle et on sèche sous vide à 37°C sur de l'hydroxyde de potassium.

On obtient 698 mg du composé du titre.

R_f: 0,45 (acétone = acide acétique = 10 : 1)


Spectre IR -KBr): 1770 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

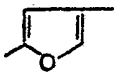
25 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta^p = 3,83$ ppm (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);


$\delta^p = 5,12$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

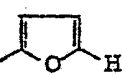
$\delta^p = 5,75$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta^p = 6,73$ ppm (Singulet , 1 H, );

5 $\delta^p = 6,78$ ppm (Triplet , 1 H,  H);

$\delta^p = 7,16$ ppm (2 H, -NH₂);

$\delta^p = 7,28$ ppm (Doublet , 1 H, H );

$\delta^p = 8,04$ ppm (Doublet , 1 H, );

$\delta^p = 9,56$ ppm (Doublet , 1 H, -NH-CO-)

10 EXEMPLE 35

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(1-éthyl-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yl-thio-méthyl)-3-céphem-4-carboxylique

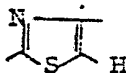
15 Selon l'exemple 5, on dissout 1,5 g (3,14 mmoles) du sel de sodium de l'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique et 709mg (3,6 mmoles) de 1-éthyl-5-mercapto-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazole et une quantité équivalente de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau et on chauffe à 67°C pendant 1,5 heure en maintenant la valeur du pH à 7. On purifie 20 le produit brut obtenu par trituration avec de l'acétate d'éthyle et on sèche à 37°C sous vide sur de l'hydroxyde de potassium.

On obtient 387 mg du composé du titre.

R_f: 0,50 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1764 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta^p = 1,29$ ppm (Triplet , 3 H, -N-C-CH₃);
 $\delta^p = 3,85$ ppm (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);
 $\delta^p = 4,14$ ppm (Quartet , 2 H, -N-CH₂-C);
 5 $\delta^p = 5,14$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);
 $\delta^p = 5,76$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);
 $\delta^p = 6,74$ ppm (Singulet , 1 H, );
 $\delta^p = 7,18$ ppm (2 H, -NH₂);
 $\delta^p = 9,56$ ppm (Doublet , 1 H, -NH-CO-)

10 EXEMPLE 36

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(2-acétamidométhyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-3-cénhem-4-carboxylique

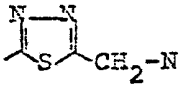
- On dissout 1,5 g (3,14 mmoles) du sel de sodium de l'acide
 15 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique et 699 mg (3,7 mmoles) de 2-acétamidométhyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole et une quantité équivalente de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau et selon l'exemple 5 on chauffe pendant 6 heures à 65°C. On purifie le produit brut obtenu par
 20 trituration avec de l'acétate d'éthyle.

On obtient 0,67 g du composé du titre.

R_f: 0,32 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

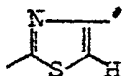
Spectre IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

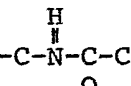
- 25 $\delta^p = 1,88$ ppm (Singulet , 3 H, CH₃-CO-N);
 $\delta^p = 3,86$ ppm (Singulet , 3 H, = N-OCH₃);
 $\delta^p = 4,56$ ppm (Doublet , 2 H, );

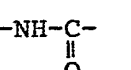
$\delta^p = 5,12$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

$\delta^p = 5,77$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta^p = 6,74$ ppm (Singulet , 1 H, );

$\delta^p = 7,12$ ppm (2 H, -NH₂);

5 $\delta^p = 8,73$ ppm (Triplet, 1 H, );

$\delta^p = 9,56$ ppm (Doublet, 1 H, )

EXEMPLE 37

10 Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl-thiométhyl)-acétamido]-3-[1-éthyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

On répète le procédé décrit dans l'exemple 5 en utilisant 742 mg (3,6 mmoles) de 1-éthyl-5-mercapto-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazolé. On chauffe la solution de réaction pendant 4,5 heures à 63°C. On obtient 675 mg du composé du titre.

15 R_f: 0,19 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1765 cm⁻¹. (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta^p = 1,16$ ppm (Triplet , 3 H, N-C-CH₃);

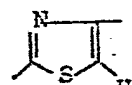
$\delta^p = 3,81$ ppm (Singulet , 3 H, =N-O-CH₃);

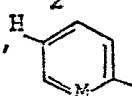
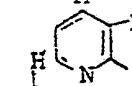
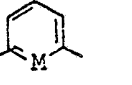

20 $\delta^p = 3,92$ ppm (Quartet , 2 H, -N-CH₂-C);

$\delta^p = 4,14$ ppm (Spectre AB, 2 H, -C3-CH₂-S-);

$\delta^p = 5,12$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-);

$\delta^p = 5,75$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-);

$\delta^p = 6,73$ ppm (Singulet , 1 H, );

- $\delta = 7.16$ ppm (Singulet , 2 H, $-\text{NH}_2$);
 $\delta = 7.57$ ppm (Multiplet ., 1 H, );
 $\delta = 8.08$ ppm (Multiplet , 1 H, );
 $\delta = 8.76$ ppm (Multiplet ., 2 H, );
 $\delta = 9.54$ ppm (Doublet ., 1 H, $-\text{MH}-\text{C}-$).


EXEMPLE 38

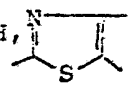
Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[1-méthyl-2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

- 10 On dissout 1,82 g (4 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique dans 30 ml d'eau en ajoutant la quantité calculée de bicarbonate de sodium. On ajoute 1,35 g (5 mmoles) de 1-méthyl-5-mercaptop-2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-triazole et la quantité calculée de bicarbonate dans 30 ml d'eau, si nécessaire on ajuste le pH de la solution de réaction à une valeur de 7,0 - 7,3 et on chauffe pendant 8 heures à 65°C. Après refroidissement, on ajuste le pH à une valeur de 2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N, on sépare le précipité par filtration et on lave à l'acétate d'éthyle et à l'eau. On purifie le produit brut par trituration avec de l'éthanol. On obtient 650 mg du composé du titre.

R_f : 0,32 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 5:2:1,5:1,5)

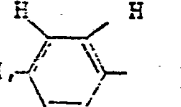
Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- 25 $\delta = 3,5$ ppm (Singulet , 3 H, $-\text{N}-\text{CH}_3$)
 $\delta = 3,8$ ppm (Singulet ., 3 H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$)
 $\delta = 5,1$ ppm (Doublet , 1 H, 6-CH-)
 $\delta = 5,7$ ppm (Quartet , 1 H, 7-CH-)
 $\delta = 6,7$ ppm (Singulet , 1 H, )

$\delta = 7,2$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 7,47$ ppm (2 H, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$)

$\delta = 7,93$ ppm (Multiplet, 4 H, )

$\delta = 9,5$ ppm (Doublet, 1H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}-$).

5 EXEMPLE 39

Acide 7-béta-[alpha-svn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[1-allyl-2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-3-cépher-4-carboxylique

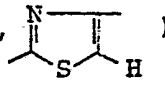
10 On répète le procédé de l'exemple 38 en utilisant 1,48 g (5 mmoles) de 1-allyl-5-mercapto-2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 10 heures à 60°C. On obtient 0,78 g du composé du titre.

R_f : 0,42 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 5:2:1,5:1,5)

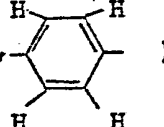
Spectre de RMN (δ_6 -DMSO, 60 MHz):

15 $\delta = 3,83$ ppm (Singulet, 3 H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$)

$\delta = 4,7 - 5,2$ und $5,5 - 6,1$ ppm (Multiplétt, 5 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)

$\delta = 6,67$ ppm (Singulet, 1 H, )

$\delta = 7,41$ ppm (Singulet, 2 H, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$)

$\delta = 7,87$ ppm (Multiplet, 4 H, )

20 EXEMPLE 40

Acide 7-béta-[alpha-svn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

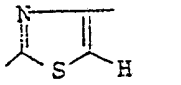
25 On répète le procédé de l'exemple 38, en utilisant 1,39 g (5 mmoles) de 5-mercapto-2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-thiadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 8 heures à 55 - 60°C. On purifie le produit brutisolé par redissolution dans une solution de bicarbonate de sodium 1 N et nouvelle précipitation par de l'acide chlorhydrique 2 N. On obtient 400 mg du composé du titre.

30 R_f : 0,45 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 5:2:1,5:1,5)

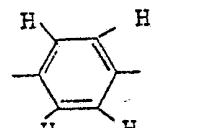
Spectre IR (KBr): 1755 cm^{-1} (bande du β -lactame)

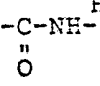
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,87\text{ ppm}$ (Singulet , 3 H, =N-ODH₃)

$\delta = 6,8\text{ ppm}$ (Singulet , 1 H, )

5 $\delta = 7,5\text{ ppm}$ (2H, -SO₂NH₂)

$\delta = 8,0\text{ ppm}$ (Multiplet , 4 H, )

$\delta = 9,5\text{ ppm}$ (Doublet , 1 H, -C-NH-).


EXEMPLE 41

10 Acide 7-béta-[alpha-svn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,5-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]3-céphém-4-carboxylique

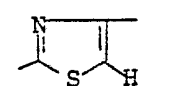
On répète le procédé de l'exemple 40 en utilisant 1,3 g (5 mmoles) de 5-mercapt-2-(4-sulfamoylphényl)-1,3,4-oxadiazole. On obtient 450 mg du composé du titre.

15 R_f: 0,40 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 5:2:1,5:1,5)

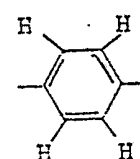
Spectre IR (KBr): 1756 cm^{-1} (bande du β -lactame)


Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,85\text{ ppm}$ (Singulet , 3 H, =M-OCH₃)

$\delta = 6,75\text{ ppm}$ (Singulet , 1 H, )

20 $\delta = 7,48\text{ ppm}$ (2 H, -SO₂NH₂)

$\delta = 8,0\text{ ppm}$ (Multiplet , 4 H, )

$\delta = 9,45\text{ ppm}$ (Doublet , 1 H, -C-NH-).


EXEMPLE 42

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[4-(3-pyridyl)-thiazol-2-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

- 5 On dissout 1,82 g (4 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique avec la quantité équivalente de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau. Après addition de 0,97 g (5 mmoles) de 4-(3-pyridyl)-2-mercapto-thiazole et de la quantité équivalente de bicarbonate de sodium,
- 10 on chauffe pendant 6 heures à 65°C. Après refroidissement, on filtre et on ajuste la valeur du pH à 3,2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On lave le précipité à l'acétate d'éthyle et à l'eau et on sèche. Après trituration avec de l'alcool, on obtient 0,6 g du composé du titre.
- 15 $R_f = 0,49$ (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 5:2:1,5:1,5)
 Point de fusion: > 250°C avec décomposition
 Spectre IR (KBr): 1766 cm^{-1} (bande du β -lactame)
 Spectre de RMN (d_6 DMSC): $\delta = 3,83$ ppm (N-OCH₃); 6,67 ppm (singulet, proton du noyau thiazole); 7,25 - 9,15 ppm (4H, plusieurs multiplets, protons du noyau pyridyle); 8,2 ppm (1H, singulet, proton du mercapto-thiazole); 9,5 ppm (doublet, 1H, -CONH-).
- 20

EXEMPLE 43

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(5-éthoxycarbonylméthyl-4-hydroxy-6-méthyl-pyrimidin-2-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

- 25 On dissout 1,82 g (4 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique dans environ 50 ml d'eau et on neutralise avec NaHCO₃.
- On dissout 1,15 g (5 mmoles) d'ester éthylique de l'acide
- 30 4-hydroxy-2-mercapto-6-méthyl-pyrimidin-5-yl-acétique avec 0,5 g de NaHCO₃ dans 50 ml d'eau en ajoutant un peu d'acétone et on ajoute à la solution de céphalosporine. On agite pendant 10 heures à 55 - 60°C. Après refroidissement, on filtre et on fractionne avec HCl 1 N. Dans un domaine de pH de 5 à 3,5, on recueille 1,1 g du produit. En
- 35 reprenant dans l'alcool et après séparation par filtration de l'insoluble, on peut obtenir 0,85 g du produit purifié.

R_f : 0,50 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 5:2:1,5:1,5)
 Point de fusion: > 220°C avec décomposition

Spectre IR (KBr): 1765 cm^{-1} (bande du β -lactame)

1720 cm^{-1} ($-\text{COOC}_2\text{H}_5$)

5 Spectre de RMN (d_6 -DMSO): $\delta^1 = 9,6$ ppm (1H, doublet, $-\text{CONH}-$), $\delta^1 = 6,76$ ppm (1H, singulet, proton du noyau thiazole); $\delta^1 = 4,1$ ppm (2H, quartet, $-\text{COO}-\text{CH}_2-$); $\delta^1 = 3,9$ ppm (3H, singulet, $=\text{NOCH}_3$); $\delta^1 = 3,5$ ppm (2H, singulet, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$); $\delta^1 = 1,2$ ppm (3H, triplet, $-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

10 EXEMPLE 44

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(4-hydroxy-5-carboxyméthyl-6-méthyl-pyrimidin-2-yl)-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

On dissout 1,82 g (4 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique dans 20 ml d'eau en ajoutant la quantité calculée de NaHCO_3 . On y ajoute une solution de 1,1 g (6 mmoles) d'acide [2-mercapto-4-hydroxy-6-méthyl-pyrimidyl-(5)]-acétique et 0,5 g de NaOH dans 10 ml d'eau. On agite pendant 20 heures à 50-60°C, en maintenant le pH à 7 - 7,5. Après refroidissement, on filtre et on précipite de façon fractionnée en acidifiant par HCl 1 N. 0,7 g du produit pur précipite entre pH 4,3 et 2,8.

Point de fusion: 230°C (décomposition)

Spectre IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactame)

25 Spectre de RMN (d_6 -DMSO): $\delta^1 = 2,2$ ppm (3H, singulet, $-\text{CH}_3$); $\delta^1 = 3,4$ ppm (2H, singulet, $-\text{CH}_2\text{COO}-$); $\delta^1 = 3,86$ ppm (3H, singulet, $=\text{NOCH}_3$); $\delta^1 = 6,76$ ppm (1H, singulet, proton du noyau thiazole).

EXEMPLE 45

30 Acide 7-béta-[alpha-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)acétamido]-3-(4-carboxyméthyl-1,3-thiazol-4-yl)-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

On dissout 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique avec une quantité équivalente de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau. En ajoutant 2 équivalents de bicarbonate de sodium, on dissout dans l'eau 0,9 g (5 mmoles) d'acide 2-mercapto-1,3-thiazol-4-yl-acétique et on ajoute cette solution à la solution de céphalospo-

rine. Après avoir agité pendant 7 heures à 60°C et à pH 7 - 7,2, on laisse refroidir et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à pH 2,5. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'acétate d'éthyle et à l'eau et on sèche. On obtient 1,39 g
5 du composé du titre.

R_f: 0,34 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 5:2:1,5:1,5)

Spectre IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO): δ = 3,7 ppm (2H, singulet, -CH₂COO-);

δ = 3,23 ppm (3H, singulet, =NCH₃); δ = 5,1 ppm (1H, doublet,

10 6-CH-); δ = 5,73 ppm (1H, quartet, 7-CH-); δ = 6,7 ppm (1H, singulet, proton du noyau aminothiazole); δ = 7,17 ppm (2H, -NH₂); δ = 7,4 ppm (1H, singulet, proton du noyau mercaptothiazole); δ = 9,55 ppm (1H, doublet, -NH-CO-).

EXEMPLE 46

15 Acide 7-béta-[alpha-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(béta-méthoxycarbonyl-propionamido)-thiadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

On dissout 1,5 g (3,3 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique avec la
20 quantité équimolaire de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau. On y ajoute une solution de 889 mg (3,6 mmoles) de 2-(béta-méthoxy-carbonyl-propionamido) - 5-mercapto-thiadiazole et 303 mg (3,6 mmoles) de bicarbonate de sodium dans 30 ml d'eau, et si nécessaire, on ajuste le pH à une valeur de 6,8 à 7,2 avec une solution de bicarbonate de sodium 1 N. On chauffe la solution de réaction pendant
25 5 heures à 65°C. Après refroidissement, on recouvre la solution d'acétate d'éthyle et on acidifie à pH 4 avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave avec un peu d'acétate d'éthyle, puis avec de l'eau et on sèche à 37°C sous vide
30 sur de l'hydroxyde de potassium. On obtient 1,1 g du composé du titre. La substance se décompose vers 100°C.

R_f: 0,34 et 0,15 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

La substance est en fait un mélange des isomères syn et anti
35 dans le rapport 2 : 1.

Spectre IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO): δ = 2,66 ppm (-CO-CH₂-CH₂-COO-);

δ = 3,44 ppm (2-CH₂-); δ = 3,62 ppm (-CO-OCH₃, singulet); δ = 3,81 et 3,95 ppm (singulet, =N-OCH₃); δ = 4,32 ppm (spectre AB, 2H, C3-CH₂-S-); δ = 5,12 ppm (doublet, 1H, 6-CH-); δ = 5,74 ppm, quartet 1H, 7-CH-); δ = 6,73 ppm (singulet, syn=CH-thiazole); δ = 7,17 5 ppm (2H, -NH₂); δ = 7,44 ppm (singulet, anti=CH-thiazole); δ = 9,56 ppm (doublet, 1H, -CO-NH-).

EXEMPLE 47

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(béta-carboxyl-propionylamino)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique.

On dissout 1,5 g (3,3 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique avec la quantité équimolaire de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau. On y ajoute une solution de 839 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto- 15 2-(béta-carboxy-propionylamino)-1,3,4-thiadiazole et de 303 mg (3,6 mmoles) de bicarbonate de sodium dans 30 ml d'eau et, si nécessaire, on ajuste le pH de la solution à une valeur de 6,8 à 7,2 avec une solution de bicarbonate de sodium 1 N. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C en agitant et en maintenant 20 la valeur du pH constante. Après refroidissement, on ajuste le pH à 5 avec de l'acide chlorhydrique 2 N, on extrait à l'acétate d'éthyle et on acidifie la phase aqueuse à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et on purifie en redissolvant dans une solution de bicarbonate de sodium 1 N, puis en précipitant de nouveau par de l'acide 25 chlorhydrique 2 N. On sèche le produit de réaction sous vide à 37°C sur de l'hydroxyde de potassium. On obtient 550 mg du composé du titre.

R_f: 0,37 (acétone : acide acétique = 10 : 1), 0,35 (acétate d'éthyle 30 isopropanol : eau = 20 : 15 : 10)

(La substance n'est pas encore fondue à 290°C).

Spectre IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO): δ = 3,82 ppm (singulet, 4H, -N-CO-CH₂-CH₂-CO-); δ = 5,08 ppm (doublet, 1H, C-6-H); δ = 5,71 ppm (quartet, 35 1H, C-); δ = 6,75 ppm (singulet, 1H, =CH-thiazole); δ = 9,56 ppm (doublet, 1H, -CO-NH-C-7).

EXEMPLE 48

Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(2-(béta-carbonéthoxypropionylamino)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

On dissout 500 mg (1 mmole) d'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoxi-
 5 mino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique
 avec la quantité équivalente de bicarbonate de sodium dans 20 ml
 d'eau. Après avoir ajouté 296 mg (1,3 mmole) de 2-(béta-carbonéthoxy-
 propionylamino)-5-mercepto-1H-1,3,4-triazole et la quantité équiva-
 lente de bicarbonate de sodium, on chauffe la solution de réaction
 10 pendant 7 heures à 60°C à un pH voisin de la neutralité. On laisse
 refroidir, on extrait 2 fois avec 20 ml d'acétate d'éthyle et on
 acidifie la solution aqueuse à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique
 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et on
 sèche sous vide à 37°C sur de l'hydroxyde de potassium. On obtient
 15 150 mg du composé du titre.

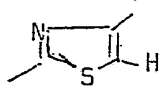
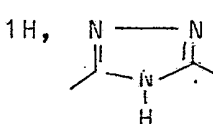
R_f: 0,39 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₅-DMSO, 60 MHz): δ = 2,59 ppm (singulet, 4H,
 -CO-CH₂-CO); δ = 3,56 ppm (singulet, 3H, -C-OCH₃); δ = 3,88 ppm

20 singulet, 3H, =N-OCH₃); δ = 5,13 ppm (doublet, 1H, 6-CH-);

δ = 5,72 ppm (quartet, 1H, 7-CH-); δ = 6,77 ppm (singulet, 1H,

); δ = 9,57 ppm (doublet, 1H, -CO-NH-); δ = 11,47 (singulet,
 1H, ).


EXEMPLE 49


25 Acide 7-béta-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(diméthyl-thiophosphothicméthyl)-3-céphem-4-carboxy-lique

On dissout 1,5 g (3,3 mmoles) d'acide 7-béta-[alpha-syn-méthoxi-
 mino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique avec
 la quantité équivalente de bicarbonate de sodium, dans 50 ml d'eau.
 30 On ajoute 598 mg (3,6 mmoles) du sel de sodium de l'acide diméthyl-
 dithio-phosphonique monohydraté dans 30 ml d'eau et on ajuste le pH
 de la solution de réaction à une valeur de 6,8 à 7,2 avec une
 solution de bicarbonate de sodium. On chauffe la solution pendant

4 heures à 60°C, à pH constant. Après refroidissement, on acidifie à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N, on sépare le précipité par filtration et on lave à l'eau jusqu'à disparition des dernières traces de chlorure. Après séchage sous vide à 37°C sur de l'hydroxyde de potassium, on obtient 520 mg du composé du titre.

R_f: 0,59 (acétone: acide acétique= 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1769 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz): δ = 1,97 et 2,18 ppm (doublet, 6H, -P(CH₃)₂); δ = 3,64 ppm (2-CH₂-); δ = 3,84 ppm (singulet, 3H, =N-OCH₃); δ = 4,03 ppm (-C3-CH₂-S-); δ = 5,20 ppm (doublet, 1H, 6-CH-); δ = 5,81 (quartet, 1H, 7-CH-); δ = 6,79 ppm (singulet, 1H, ); δ = 7,25 ppm (2H, -NH₂); δ = 9,58 ppm (doublet, 1H, -NH-CO-); δ = 9,58 ppm (doublet, 1H, -NH-CO-).

EXEMPLE 50

15 Acide 7-béata-[alpha-syn-méthoximino-alpha-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-[1-(carboxyméthyl-tétrazol-5-yl-thiométhyl)]-3-céphem-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 45 en utilisant 0,8 g (5 mmoles) de 1-carboxyméthyl-5-mercapto-tétrazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 60°C. On obtient 0,95 g du composé du titre.

R_f: 0,47 (n-butanol : eau : éthanol: acide acétique = 5:2:1,5:1,5)

Spectre IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO): δ = 3,86 ppm (3H, singulet, =NOCH₃); δ = 5,33 ppm (2H, singulet, -CH₂COO-); δ = 6,75 ppm (1H, singulet, proton du noyau thiazole); δ = 7,22 ppm (2H, -NH₂); 9,55 (1H, doublet, -NH-CO-)

EXEMPLE 51

30 Acide 7-béata-[alpha-syn-éthoximino-alpha-(2-aminothiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique

Stade 1

On ajoute goutte à goutte en agitant 30,6 g (0,08 mole) d'acide alpha-syn-éthoximino-alpha-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acétique dans 120 ml de chloroforme à une solution de 9,7 g (0,047 mole) de dicyclohexylcarbodiimide dans 70 ml de chloroforme, refroidie à +5°C. Après avoir agité pendant 2 heures à la température ambiante, on sépare la dicyclohexylurée précipitée. Au filtrat refroidi à

-10°C, on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 10,9 g (0,04 mole) d'acide 7-aminocéphalosporanique et 13,8 ml (0,1 mole) de triéthylamine dans 160 ml de chlorure de méthylène. Après avoir agité pendant 3 heures à la température ambiante, on acidifie avec 5 précaution avec 100 ml d'acide chlorhydrique 1 N, on essore l'acide 7-aminocéphalosporanique qui n'a pas réagi, on lave le filtrat à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche et on concentre. On dissout le résidu dans 100 ml de dioxane, on filtre la solution sur un peu de charbon et on traite par 100 ml d'éther et 12,3 ml de diéthyl- 10 amine. En refroidissant dans la glace, on obtient un précipité cristallin de 18 g du sel de diéthylamine de l'acide alpha-syn-éthoximino-alpha-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acétique. On filtre le sel de diéthylamine, on concentre le filtrat et on reprend le résidu par de l'éther. Après essorage et séchage, on obtient 24 g 15 du sel brut de diéthylamine du produit de couplage. On décompose le sel dans le chlorure de méthylène par addition de la quantité équivalente d'acide chlorhydrique 1 N, on sépare la solution de chlorure de méthylène, on la lave à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche, on filtre sur charbon et on concentre. On reprend le résidu 20 à l'éther et on sèche, grâce à quoi on obtient 14,9 g d'acide 7-béta-[alpha-syn-éthoximino-alpha-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique.

Stade 2

On dissout 3,56 g (0,015 mole) d'acide 7-béta-[alpha-syn-éthoximino-alpha-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalospora- 25 nique dans 20 ml d'acide formique aqueux à 80 % et on agite pendant 2 heures à la température ambiante. Après avoir ajouté 20 ml d'eau, on sépare le triphénylcarbinol par filtration, on concentre le filtrat, on reprend le résidu dans l'éther et on sèche sous vide sur du pentoxyde de phosphore. On obtient 2,0 g du composé du titre 30 qui se décompose au-delà de 250°C.

Spectre de RMN (ppm, d_6 -DMSO):

1,23 (3H,t,C-CH₃); 2,05 (3H,s,COCH₃); 3,55 (2H,s,2-CH₂);
 4,10 (2H,q,O-CH₂); 4,83 (2H,q,3-C-CH₂-O); 5,15 (1H,d,6-H);
 5,78 (1H,q,7-H); 6,72 (1H,s,H arom.); 7,18 (2H,s,-NH₂)
 9,53 (1H,d,-CONH-).

EXEMPLE 52

5 Acide 7-béta-[alpha-aminothiazol-4-yl]-alpha-syn-propoximino-acétamido-céphalosporanique

Stade 1

Selon le stade 1 de l'exemple 51, on couple 37,7 g (0,08 mole)
 d'acide alpha-syn-propoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acétique
 10 avec 10,9 g (0,04 mole) d'acide 7-aminocéphalosporanique. On obtient
 19,8 g d'acide 7-béta-[alpha-syn-propoximino-alpha-(2-tritylamino-
 thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique.

Stade 2

Selon le stade 2 de l'exemple 51, on détrityle 4,4 g (0,006
 mole) d'acide 7-béta-[alpha-propoximino-alpha-(2-tritylamino-thiazol-
 15 4-yl)acétamido]-céphalosporanique. On obtient 2,3 g du composé du
 titre qui se décompose au-delà de 120°C.

Spectre de RMN (ppm, d₆-DMSO):

0,9 (3H,t,-CH₂-CH₃); 1,63 (2H,m,-CH₂-CH₃);
 20 2,05 (3H,s,CO-CH₃); 3,55 (2H,s,2-CH₂); 4,0 (2H,t,O-CH₂-CH₂);
 4,83 (2H,q,3-C-CH₂-O); 5,13 (1H,d,6-H); 5,77 (1H,q,7-H);
 6,70 (1H,H arom.); 7,17 (2H,s,-NH₂); 9,50 (1H,d,CONH-);

EXEMPLE 53

Acide 7-béta-[alpha-(2-aminothiazol-4-yl)-alpha-syn-butoximino-acétamido]-céphalosporanique

Stade 1

25 Selon le stade 1 de l'exemple 51, on fait réagir 31,6g (0,065 mole)
 d'acide alpha-syn-n-2-butoximino-alpha-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-
 acétique avec l'acide 7-aminocéphalosporanique. On dissout le sel
 brut de diéthylamine du produit de réaction dans 500 ml d'eau, on
 filtre sur charbon, on acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1 N et

on extrait au chloroforme. On sèche l'extrait, on concentre et on reprend le résidu par de l'éther. On obtient 10,5 g d'acide 7-béta-[alpha-syn-n-butoximino-alpha-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique.

5 Stade 2

Selon le stade de l'exemple 51, on détrityle 3,7 g (0,005 mole) de l'acide 7-béta-[alpha-syn-n-butoximino-alpha-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique et on obtient 1 g de composé du titre qui se décompose au-delà de 250°C.

10 Spectre de RMN (ppm, d_6 -DMSO):

0,7-1,8 (7H,m,-CH₂-CH₂-CH₃); 2,07 (3H,s,CO-CH₃); 3,58 (2H,s,2-CH₂); 4,08 (2H,t,-O-CH₂-CH₂); 4,88 (2H,q,3-C-CH₂-O-); 5,2 (1H,d,6-H); 5,83 (1H,q,7-H); 6,75 (1H,s,H arom.); 7,23 (2H,s,-NH₂); 9,60 (1H,d,CONH-).

EXEMPLE 54

15 a) Acide 7-béta-(2-(2-chloroacétylamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido)-céphalosporanique

On met en suspension 9,6 g du sel de sodium de l'acide 7-(2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-méthoximino-acétamido)-céphalosporanique dans 400 ml de CH₂Cl₂ absolu, on chauffe pendant 15 minutes sous reflux et on distille 200 ml de CH₂Cl₂ sous pression normale.

On traite le résidu par 5 ml de N,O-bis-triméthylsilylacétamide, on agite pendant 1,5 heure à la température ambiante, puis on refroidit à 10°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 2,5 g de chlorure de chloracétyle dans 15 ml de CH₂Cl₂. Après avoir agité, il se forme une solution totalement claire qui, après une nuit de repos, laisse déposer une substance solide. On concentre le mélange de réaction, on traite par 200 ml d'eau et 200 ml d'éther diisopropylique et on ajuste le pH à 1 avec HCl 2 N. Le cation-acide précipite alors sous forme d'un solide incolore. On sèche le résidu sous vide poussé à 50°C. Le produit a un point de fusion de 210°C avec décomposition. Spectre IR, bande du lactame carbonyle: 1772 cm⁻¹.

b) Acide 7-béta-[2-(2-(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-mercapto-acétamido)-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

On traite une solution de 645 mg de NaHCO_3 dans 8 ml d'eau et 2 ml d'acétone par 400 mg de 2-mercapto-5-méthyl-1,3,4-thiadiazol et 1,6 g d'acide 7-(2-(2-chloroacétylamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido)-céphalosporanique, grâce à quoi il se forme une solution limpide. Une substance solide se dépose ensuite peu à peu. .. Après 3 heures à la température ambiante, on acidifie à pH 1 par HCl 2 N et on isole le solide précipité. On lave le solide à l'eau, puis à l'éther, et on sèche les cristaux incolores pendant 2 heures sous vide poussé. On isole le composé du titre qui fond à $196-201^\circ\text{C}$ avec décomposition. Spectre IR: bande du lactame-carbonyle : 1774 cm^{-1} .

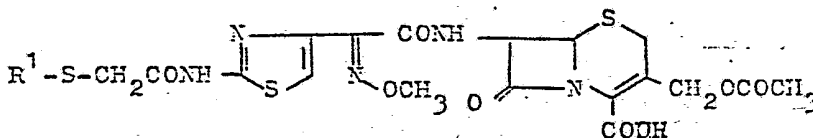
15 EXEMPLE 55

On répète le procédé de l'exemple 54b, si ce n'est qu'on remplace le thiadiazole par la 3-hydroxy-6-mercapto-pyridazine.

Selon le mode de travail décrit dans l'exemple 54b, on obtient l'acide 7-béta-[2-(2-(3-hydroxy-pyridazin-6-yl-thioacétamido)-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique sous la forme d'une substance solide de couleur crème, avec un point de fusion de $228-234^\circ\text{C}$.

Spectre IR: lactame-CO: 1780 cm^{-1}

Selon le procédé décrit dans l'exemple 54b, on prépare et on isole les composés ci-dessous:

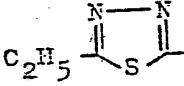
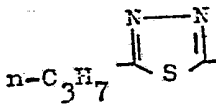
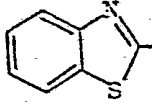
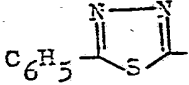

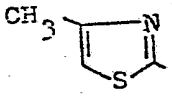
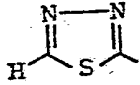
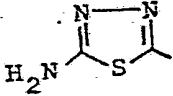


Exemple n°

R₁

Point de fusion

Spectre IR
lactame-CO
cm⁻¹

56		188-194° décomp.	1775
57		169-173° décomp.	1770
58		190-194° décomp.	1773
59		158-161° décomp.	1778
60		110-116° décomp.	1775
61		153-157° décomp.	1775
62		159-163° décomp.	1768
63		> 250° décomp.	1768

EXEMPLE 64

A 35 ml d'anhydride acétique, on ajoute 4,55 g d'acide 7-bé-
 [2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalospora-
 nique et on agite pendant 3 heures à 40 - 45°C. Puis on met le
 5 mélange réactionnel sur de la glace, on isole le composé acylé
 précipité, on lave à l'eau, puis à l'éthanol et enfin à l'éther.

On isole l'acide 7-bé- [2-(2-acétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-
 méthoximino-acétamido]-céphalosporanique sous la forme d'une sub-
 stance solide incolore ayant un point de fusion de 205°C avec décom-
 10 position.

Spectre IR, lactame-CO: 1775 cm^{-1}

EXEMPLE 65

On dissout 9,12 g d'acide phénoxyacétique dans 75 ml de CH_2Cl_2 ,
 on traite la solution par 6,18 g de dicyclohexylcarbodiimide, on
 15 agite pendant 1 heure et on essore l'urée formée.

On traite la solution d'anhydride phénoxyacétique par 4,55 g
 d'acide 7-bé- [2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-
 céphalosporanique, on agite pendant 4 heures à 40°C, puis on
 refroidit. On reprend le produit précipité par 50 ml de méthanol
 20 pour éliminer les dernières traces de matériau n'ayant pas réagi.

On lave le résidu à l'éther et on sèche. On obtient l'acide
 7-bé- [2-(2-phénoxyacétamidothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acéta-
 mido]-céphalosporanique sous la forme de cristaux incolores ayant
 un point de fusion de 170 - 172°C avec décomposition.
 25 Spectre IR, lactame-CO à 1760 cm^{-1} .

EXEMPLE 66

A une solution de 504 mg de NaHCO_3 dans 25 ml d'eau et 5 ml
 d'acétone, on ajoute à la température ambiante 464 mg de N-méthyl-
 2-mercapto-tétrazole et 1,18 g d'acide 7-bé- [2-(2-phénoxyacétamido-
 30 thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique, puis
 on chauffe la solution pendant 5 heures à 70°C, on filtre et après
 refroidissement du filtrat on acidifie à pH 1 avec HCl 2 N. L'acide
 7-bé- [2-(2-phénoxyacétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-
 acétamido]-3-(1-méthyltétrazol-2-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carbo-
 35 xylrique précipite sous la forme d'un produit solide de couleur
 crème, avec un point de fusion de 175-180°C avec décomposition.
 Spectre IR: lactame-CO 1770 cm^{-1} .

EXEMPLE 67

Selon le procédé décrit dans l'exemple ci-dessus, à partir de la 3-hydroxy-6-mercaptopyridazine, on obtient l'acide 7-béta-[2-(2-phénoxyacétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(3-hydroxy-pyridazin-6-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique, sous la forme d'une substance solide avec un point de fusion de 160-165°C. Spectre IR, lactame-CO 1770 cm⁻¹.

EXEMPLE 68

Selon le procédé décrit dans l'exemple 66, à partir de 4-méthyl-2-mercapto-1,3-thiazole remplaçant le N-méthyl-2-mercaptotétrazole, on obtient l'acide 7-béta-[2-(2-phénoxyacétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique sous la forme d'une substance solide de couleur beige, avec un point de fusion de 180 - 185°C (décomposition).

EXEMPLE 69

Selon le procédé décrit dans l'exemple 66, à partir du 2-mercapto-5-méthyl-1,3,3-thiadiazole, on obtient l'acide 7-béta-[2-(2-phénoxyacétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido-3-(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique sous la forme d'une substance solide de couleur crème, avec un point de fusion de 163 - 165°C. Spectre IR; lactame-CO, 1771 cm⁻¹.

EXEMPLE 70

Ester benzhydrylique de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

On ajoute une solution fraîchement préparée de 200 g de diphénylazométhane (obtenu par oxydation de la benzophénonhydrazone par HgO en présence de Na₂SO₄ et de KOH en solution méthanolique saturée) dans 10 ml d'acétate d'éthyle en agitant à 10°C, à une solution de 2,27g d'acide 7-béta-[1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique dans un mélange de 50 ml de méthanol et de 15 ml de tétrahydrofurane. La solution de réaction se décolore lentement. Lorsque la décoloration est totale, on concentre à sec le mélange de réaction, on reprend le résidu par du bicarbonate aqueux, on filtre, on traite à l'acétate d'éthyle, on sèche, on concentre à fond et on reprend à l'éther.

On isole le composé du titre sous la forme d'une substance

incolore ayant un point de fusion de 135 - 142°C (avec décomposition).

EXEMPLE 71

Ester pivaloyloxyméthylrique de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

5 On traite 4,8 g du sel de sodium de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique par 100 ml de chlorure de méthylène absolu pour éliminer les dernières traces d'eau et on chasse le chlorure de méthylène par distillation sous pression normale. On dissout le résidu dans 40 ml de diméthyl-
10 formamide et on traite par 2,3 g d'ester chlorométhylrique de l'acide pivalique, après quoi on chauffe à 45°C. Après 4 heures, on sépare le solvant, on reprend le résidu à l'eau et on dissout la substance solide précipitée dans de l'acétate d'éthyle, on sèche sur du sulfate de sodium, on traite sur du charbon actif
16 et on filtre. Après évaporation de l'acétate d'éthyle, on reprend le résidu à l'hexane. On isole une substance solide de couleur crème avec un point de fusion de 105 - 108°C (décomposition).

EXEMPLE 72

20 Ester carboxyméthylrique de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique

A 0,9 g d'acide bromacétique dans 10 ml de diméthylformamide absolu, on ajoute à 0°C 0,67 g de triéthylamine et 0,71 g de triméthylchlorosilane. On agite le mélange de réaction pendant 1 heure et on traite par 2,4 g du sel de sodium de l'acide 7-béta-[2-
25 (2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique fraîchement séché. Après avoir chauffé pendant 6 heures à 50°C, on filtre le mélange de réaction, on sépare le bromure de sodium précipité et on concentre le filtrat à sec.

30 On traite le résidu à l'eau, on dissout dans du bicarbonate de sodium, on filtre sur du charbon actif et on acidifie le filtrat à un pH de 1,5 en ajoutant avec précaution HCl 2 N. On obtient le composé du titre sous la forme de cristaux incolores ayant un point de fusion de 163 - 166°C (avec décomposition).

EXEMPLE 73

35 Ester éthoxycarbonylméthylrique de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique

A une solution de 2,4 g du sel de sodium de l'acide 7-béta-

[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique dans 40 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,67 g d'ester éthylique de l'acide bromacétique et on agite pendant 4 heures à 55°C. On chasse les constituants volatils sous vide et on dissout l'huile résiduelle dans l'acétate d'éthyle. On lave deux fois la solution avec une solution de NaHCO₃ diluée et trois fois à l'eau, on sèche sur Na₂SO₄, on traite par du charbon actif, on filtre et on concentre. On reprend l'huile résiduelle par l'éther, grâce à quoi on obtient le composé du titre sous la forme d'une substance solide de couleur crème, avec un point de fusion de 98 - 102°C (avec décomposition).

EXEMPLE 74

Ester (bis-éthoxycarbonyl)-méthylique de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique

On remplace l'ester méthylique de l'acide bromacétique de l'exemple précédent par l'ester diéthylique de l'acide bromomalonique et on obtient, selon un procédé analogue, le composé du titre sous la forme d'une substance solide de couleur crème, avec un point de fusion de 90 - 95°C (décomposition).

EXEMPLE 75

Ester (3-sulfamoyl-4-chlorobenzoyl)-méthylique de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique

A une solution de 2,4 g du sel de sodium de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique dans 45 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,45 g de 3-sulfamoyl-4-chloro- ω -bromacétophénone et on agite le mélange de réaction pendant 4,5 heures à 50°C. On sépare le solvant, on reprend le résidu par une solution diluée de NaHCO₃ en agitant pendant 0,5 heure et on isole la poudre résiduelle de couleur crème. On lave la substance solide à l'eau, à l'éther, puis à l'isopropanol chaud. On obtient le composé du titre sous la forme d'une substance solide ayant un point de fusion de 147 - 151°C (avec décomposition).

EXEMPLE 76

Ester tert.-butylique de l'acide 7-béta-[2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

a) 21,5 g d'acide 2-syn-méthoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-

acétique (à 2 %) sont séchés avec du toluène par distillation azéotrope à 40 - 50°C. On dissout le résidu sec dans 100 ml de chlorure de méthylène et à 0 - 5°C on ajoute goutte à goutte une solution de 4,12 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 50 ml de chlorure de méthylène. On agite pendant 40 minutes à 5°C et pendant 20 minutes à la température ambiante, puis on sépare la dicyclohexylurée précipitée. Au filtrat clair, on ajoute goutte à goutte une solution de 6,54 g d'ester tert.butylique de l'acide 7-aminocéphalosporanique dans 20 ml de chlorure de méthylène. On agite pendant une nuit à la température ambiante, on concentre sous vide, on reprend le résidu par un peu de chloroforme et on lave avec une solution de NaHCO₃ et à l'eau, avant de concentrer de nouveau à sec. On dissout le résidu dans l'acétone, on filtre la solution sur du charbon et on précipite par de l'éther diisopropylique après avoir concentré le produit. On obtient l'ester tert.butylique de l'acide 7-bêta-[2-syn-méthoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique avec un point de fusion de 145 - 148°C.

Spectre IR (KBr): 1780 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (ppm, CDCl₃): 1,55 (9H, s, C(CH₃)₃); 4,06 (3H, s, =NOCH₃); 6,73 ppm (1H, s, proton du noyau thiazole).

b) On agite 7,25 g d'ester tert.butylique de l'acide 7-bêta-[2-syn-méthoximino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique dans 145 ml d'acide formique à 80 %, pendant 2 heures à 30°C. On ajoute alors 85 ml d'eau, on essore le triphénylcarbinol, on ajuste le pH du filtrat à une valeur de 6 et on extrait au chloroforme. On concentre après séchage, on reprend par de l'éther diisopropylique et on essore. On obtient le composé du titre avec un point de fusion de 154 - 156°C, sous la forme d'une substance solide presque incolore.

Spectre IR (KBr): 1775 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (ppm, CDCl₃): 1,56 (9H, s, C(CH₃)₃); 4,06 (3H, s, =NOCH₃); 6,86 ppm (1H, s, proton du noyau thiazole).

EXEMPLE 77

Ester isopropylique de l'acide 7-bêta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

On traite une solution de 2,4 g du sel de sodium de l'acide 7-bêta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique dans 45 ml de diméthylformamide à 50°C par 1,23 g

de bromure d'isopropyle, on agite pendant 5 heures à 50°C sous azote et on élimine sous vide les constituants volatils. On reprend le résidu à l'eau, on ajuste le pH à 7,5 avec de la triéthylamine, on essore la substance solide résiduelle et on agite avec de l'eau puis avec de l'éther diisopropylique avant de sécher. On obtient le composé du titre sous la forme d'une substance solide de couleur beige avec un point de fusion de 142 - 146°C (avec décomposition).

EXEMPLE 78

10 Ester méthylique de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique

On traite une solution de 2,4 g du sel de sodium de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique dans 45 ml de diméthylformamide, à 10°C, avec une solution: de 1,40 g de 3-syn-méthoximino-3-carboxyéthyl-1-bromacétone dans 7 ml de diméthylformamide, on agite pendant 3 heures à 15°C, puis on élimine sous vide les constituants volatils, après quoi on reprend le résidu huileux par l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique avec NaHCO₃ aqueux, on sèche sur Na₂SO₄, on concentre fortement et on verse le produit huileux dans l'éther diisopropylique.

On obtient le composé du titre sous la forme d'une substance solide de couleur crème avec un point de fusion de 112 - 116°C (avec décomposition).

25 EXEMPLE 79

Ester méthylique de l'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique

A une suspension de 1,14 g d'acide 7-béta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique dans 5 ml de méthanol, on ajoute 210 mg d'acétate de sodium, grâce à quoi il se forme une solution limpide. A cette solution, on ajoute 300 mg de chlorure de l'acide méthane sulfonique et, après agitation, des cristaux se déposent.

Deux heures après, on filtre le mélange de réaction, on concentre à sec et on traite l'huile résiduelle avec de l'eau. Au bout de peu de temps, une substance solide cristalline se dépose. On isole le composé du titre sous la forme de cristaux incolores avec

un point de fusion de 160 - 163°C.

EXEMPLE 60

Ester benzhydrique de l'acide 7-bêta-[2-(2-méthylsulfonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique

- 5 a) On traite une solution de 22,9 g d'ester éthylique de l'acide 2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétique dans 400 ml de chlorure de méthylène par 11 g de triéthylamine et une solution de 12,6 g de chlorure de l'acide méthane sulfonique dans 50 ml de chlorure de méthylène et on chauffe à l'ébullition pendant 1 heure. On lave à l'eau, on concentre la phase organique, on reprend le résidu par de l'éther et on fait cristalliser le produit solide obtenu dans le méthanol. On obtient l'ester éthylique de l'acide 2-(2-méthylsulfonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique ayant un point de fusion de 200 - 202°C.
- 10
- 15
- b) On chauffe 10,35 g de l'ester éthylique de l'acide 2-(2-méthylsulfonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique dans 100ml de soude 1N, pendant 30 minutes sur un bain de vapeur. On refroidit la solution limpide obtenue et on acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré. On isole et on sèche l'acide 2-(2-méthyl-sulfonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique. Point de fusion 177°C avec décomposition.
- 20
- c) A une solution de 5,56 g d'acide 2-(2-méthylsulfonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétique dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute 4,53 g de dicyclohexylcarbodiimide, puis 8,76 g d'ester benzhydrique de l'acide 7-amino-céphalosporanique. On agite pendant 6 heures à la température ambiante, puis on sépare par filtration l'urée précipitée, on concentre le filtrat et on traite par 500 ml d'eau. On lave à l'eau la substance solide précipitée et on reprend dans du chlorure de méthylène. On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 , on concentre et on reprend le résidu à l'éther. On isole l'ester benzhydrique de l'acide 7-[2-(2-méthyl-sulfonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique sous la forme d'une substance solide amorphe, avec un point de fusion de 160 - 165°C (décomposition).
- 25
- 30
- 35

EXEMPLE 81

Acide 7-béta-[2-(2-méthylsulfonylamino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique

On met en suspension 15 g de l'ester benzhydrylique préparé selon le procédé ci-dessus dans 45 ml d'anisol et on traite par 30 ml de CF_3COOH , après quoi on agite pendant 2 heures.

On sépare les composés volatils sous vide et on reprend plusieurs fois le résidu par de l'acétate d'éthyle, puis on concentre de nouveau.

On traite enfin l'huile résiduelle par de l'éther, grâce à quoi l'huile cristallise lentement. On isole le composé du titre sous forme de cristaux presque incolores, avec un point de fusion de 155 - 158°C, (avec décomposition).

On convertit l'acide libre en le sel de sodium au moyen d'acétate de sodium dans le méthanol, point de fusion 205°C avec décomposition.

EXEMPLE 82

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(pyrid-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thi-méthyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 644 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-(pyrid-3-yl)-1,3,4-oxadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On isole 784 mg du composé du titre.

R_f : 0,33 (acétone:acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1764 cm^{-1} (bande du β -lactame)

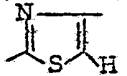
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

δ = 3,81 ppm (s, 3H, =N-OCH₃)

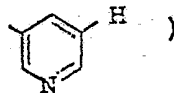
δ = 4,33 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

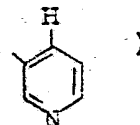
δ = 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)

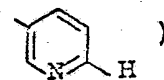
δ = 5,74 ppm (q, 1H, 7-CH-)

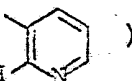
δ = 6,72 ppm (s, 1H, )

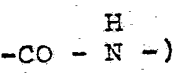
δ = 7,14 ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta = 7,59$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 8,23$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 8,74$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 9,04$ ppm (m, 1H, )

5 $\delta = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO - N - )

EXEMPLE 83

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(pyrid-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 644 mg (3,6
10 mmoles) de 5-mercapto-2-(pyrid-2-yl)-1,3,4-oxadiazole. On chauffe
la solution de réaction pendant 3 heures à 53°C. On purifie le
produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle.
On obtient 364 mg du composé du titre.

R_f : 0,44 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

15 Spectre IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

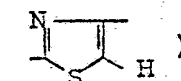
$\delta = 3,52$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta = 3,76$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

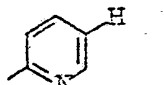
$\delta = 4,36$ ppm (AB, 3-CH₂-S)

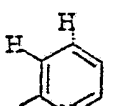
20 $\delta = 5,12$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

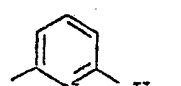
$\delta = 5,76$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,73$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,16$ ppm (s, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 7,63$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 8,04$ ppm (m, 2H, )

$\delta = 8,74$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 9,58$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

5

EXEMPLE 84

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(2-amino-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxy-lique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 418 mg (3,6 mmoles) de 2-amino-5-mercapto-1H-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 430 mg du composé du titre.

R_f : 0,41 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

15 Spectre IR (KBr): 1756 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (D_6 -DMSO, 60 MHz):

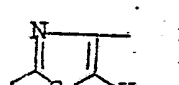
$\delta = 3,63$ ppm (AB, 2- CH_2 -)

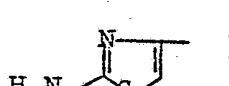
$\delta = 3,83$ ppm (s, 3H, = N- OCH_3)

$\delta = 4,00$ ppm (AB, 3- CH_2 -S-)

20 $\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,73$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,17$ ppm (s, 2H, )

$\delta = 9,56$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

Composé 85

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(4,6-diamino-pyrimidin-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 511 mg (3,6 mmoles) de 4,6-diamino-2-mercapto-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 65°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 1,14 g du composé du titre.

R_f: 0,43 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

10 Spectre IR (KBr): 1754 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

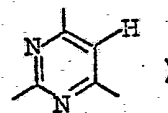
δ = 3,56 ppm (AB, 2-CH₂-)

δ = 3,79 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

15

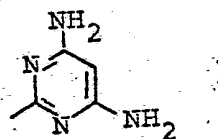
δ = 4,15 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

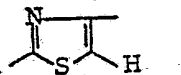
δ = 5,07 ppm (m, 2H, 6-CH- +



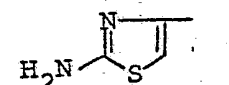
δ = 5,65 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,06 + 6,67 ppm (2s, 4H,



δ = 6,79 ppm (s, 1H, )

20

δ = 7,12 ppm (s, 2H, )

δ = 9,48 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 86

Sel de sodium dihydraté de l'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(4,6-diamino-pyrimidin-2-yl-thio-méthyl)-céph-3-em-4-carboxylique

25

On met en suspension dans un peu d'eau 1 g du composé obtenu selon l'exemple 85. On agite le mélange en refroidissant dans la glace et on ajuste rapidement le pH à une valeur de 7 par addition

ce solide 1N, on filtre et on lyophilise le filtrat. On obtient 678 mg du composé du titre.

Analyse élémentaire pour $C_{16}H_{16}N_9O_5S_3Na \cdot 2 H_2O$

Calculé: C 36,3; H 3,7; N 21,2; O 16,8; S 16,1; Na 3,9

5 Trouvé: C 34,4; H 3,7; N 20,6; O 16,8; S 11,6; Na 3,6

EXEMPLE 87

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-[1-(béata-carboxyéthyl)-tétrazol-5-yl-thiométhyl]-césph-3-en-4-carboxylique

10 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 625 mg (3,6 mmoles) de 1-(béata-carboxyéthyl)-5-mercapto-tétrazole. On chauffe la solution de réaction pendant 3,5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 421 mg du composé du titre.

15 R_f : 0,43 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^o = 2,89$ ppm (t, 2H, -C-CH₂-COO-)

$\delta^o = 3,64$ ppm (AB, 2-CH₂-)

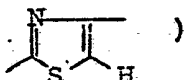
20 $\delta^o = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^o = 4,23$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^o = 4,38$ ppm (t, N-CH₂-C-COO-)

$\delta^o = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^o = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

25 $\delta^o = 6,70$ ppm (s, 1H, )

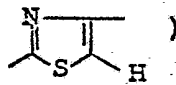
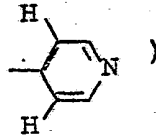
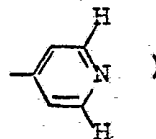
$\delta^o = 7,12$ ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta^o = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 88

Acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-[1-éthyl-2-(pyrid-4-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

- 5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 742 mg (3,6 mmoles) de 1-éthyl-5-mercapto-2-(pyrid-4-yl)-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 2 heures à 60°C et on purifie le produit brut obtenu par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 226 mg du composé du titre.
- 10 R_f : 0,20 (acétone : acide acétique = 10 : 1)
Spectre IR (KBr): 1767 cm^{-1} (bande du β -lactame)
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- 15 $\delta^1 = 1,22$ ppm (t, 3H, N-C-CH₃)
 $\delta^1 = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)
 $\delta^1 = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^1 = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, )
 $\delta^1 = 7,12$ ppm (s, 2H, -NH₂)
 $\delta^1 = 7,67$ ppm (m, 2H, )
20 $\delta^1 = 8,75$ ppm (m, 2H, )
 $\delta^1 = 9,55$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 89

Acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(5,6-diamino-4-éthylhexv-pyrididin-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

- 25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 568 mg (3,6

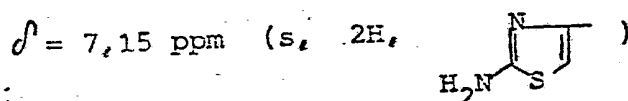
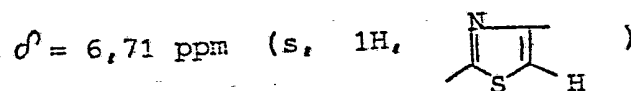
mmoles) de 5,6-diamino-4-hydroxy-2-mercapto-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 7,5 heures à 55°C et on purifie le produit brut obtenu par trituration avec ce l'acétate d'éthyle. On obtient 257 mg du composé du titre.

- 5 R_f : 0,06 (acétone : acide acétique = 10 : 1)
Spectre IR (KBr): 1752 cm^{-1} (bande du β -lactame)
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$$\delta = 3,80 \text{ ppm (s, 3H, = N-OCH}_3)$$

$$\delta = 5,09 \text{ ppm (d, 1H, 6-CH-)}$$

10 $\delta = 5,68 \text{ ppm (q, 1H, 7-CH-)}$



$$\delta = 9,53 \text{ ppm (q, 1H, -CO-NH-)}$$

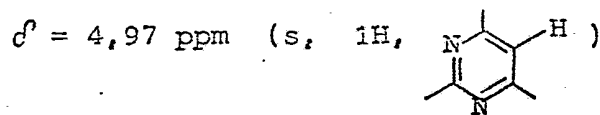
EXEMPLE 90

- 15 Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4-amino-6-hydroxy-pyrimidin-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

- 20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 580 mg (3,6 mmoles) de 4-amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 60°C et on purifie le produit brut obtenu par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 907 mg du composé du titre.

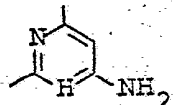
R_f : 0,23 (acétone : acide acétique = 10 : 1)
Spectre IR (KBr): 1759 cm^{-1} (bande du β -lactame)
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

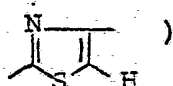
25 $\delta = 3,82 \text{ ppm (s, 3H, = N-OCH}_3)$

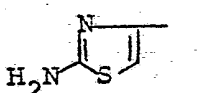


$\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,38$ ppm (s, 2H, )

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

5 $\delta = 7,15$ ppm (s, 2H, )

$\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 91.

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-oxo-méthoximino-acétarido]-3-(benzimidazol-2-yl-thiométhyl)-cénh-3-em-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 540 mg (3,6
10 mmoles de 2-mercapto-benzimidazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé, par trituration à l'acétate d'éthyle. On obtient 517 mg du composé du titre.

R_f : 0,42 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

15 Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

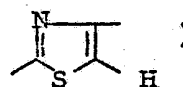
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

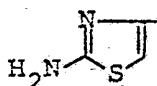
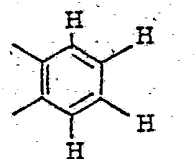
$\delta = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 4,32$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

20 $\delta = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,68$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,0-7,6$ ppm (m, 6H,  + )

$\delta = 9,49$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 92

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(1-allyl-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-am-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 627 mg (3 mmoles) de 1-allyl-5-mercapto-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 6 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 321 mg du composé du titre.

10 $R_f = 0,24$ (acétone : acide acétique = 10 : 1)
Spectre IR (KBr) : 1765 cm^{-1} (bande du β -lactame)
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):


$\delta^f = 3,82 \text{ ppm}$ (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^f = 4,21 \text{ ppm}$ (AB, 3-CH₂-S-)

15 $\delta^f = 5,06 \text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^f = 5,21 \text{ ppm}$ (d, 2H, N-CH₂-C=)

$\delta^f = 5,65 \text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^f = 6,70 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

$\delta^f = 7,12 \text{ ppm}$ (s, 2H, -NH₂)

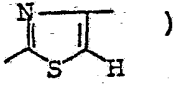
20 $\delta^f = 9,51 \text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 93

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(1-n-butyl-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-am-4-carboxylique

25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 810 mg (3,6 mmole) de 1-n-butyl-5-mercapto-2-trifluorométhyl-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de la réaction pendant 4,5 heures à 65°C. On isole 433 mg du composé du titre.

$R_f : 0,30$ (acétone : acide acétique = 10 : 1)
Spectre IR (KBr) : 1768 cm^{-1} (bande du β -lactame)
30 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 0,87$ ppm	(t, 3H, N-C-C-C-CH ₃)
$\delta = 1,48$ ppm	(m, 4H, N-C-CH ₂ -CH ₂ -C)
$\delta = 3,63$ ppm	(AB, 2H, 2-CH ₂ -)
$\delta = 3,80$ ppm	(s, 3H, = N-OCH ₃)
$\delta = 4,01$ ppm	(t, 2H, -N-CH ₂ -C-C-C)
$\delta = 4,25$ ppm	(AB, 2H, 3-CH ₂ -S-)
$\delta = 5,08$ ppm	(d, 1H, 6-CH-)
$\delta = 5,72$ ppm	(q, 1H, 7-CH-)
$\delta = 6,70$ ppm	(s, 1H, )
$\delta = 7,12$ ppm	(s, 2H, -NH ₂)
$\delta = 9,53$ ppm	(d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 94

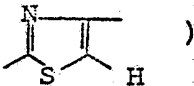
Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-[1-éthyl-2-(thièn-2-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-césph-3-em-4-carboxylique

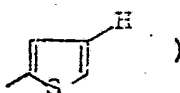
On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 760 mg (3,6 mmoles) de 1-éthyl-5-mercapto-2-(thièn-2-yl)-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On isole 670 mg du composé du titre.

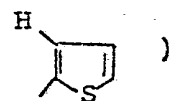
R_f: 0,53 (acétone: acide acétique = 10 : 1)

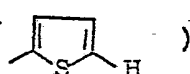
Spectre IR (KBr) : 1768 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz):

$\delta = 1,24$ ppm	(t, 3H, N-C-CH ₃)
$\delta = 3,83$ ppm	(s, 3H, = N-OCH ₃)
$\delta = 4,19$ ppm	(m, 4H, 3-CH ₂ -S- + -N-CH ₂ -C)
$\delta = 5,09$ ppm	(d, 1H, 6-CH-)
$\delta = 5,71$ ppm	(q, 1H, 7-CH-)
$\delta = 6,70$ ppm	(s, 1H, )

$\delta = 7,16$ ppm (m, 3H, H_2N- + )

$\delta = 7,54$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 7,79$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 9,51$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

EXEMPLE 95

Acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétanido]-3-(2-aminométhyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 551 mg (3,6 mmoles) de chlorhydrate de 2-aminométhyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 2,5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 914 mg du composé du titre.

R_f : 0,40 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1753 cm^{-1} (bande du β -lactame)

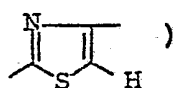
Spectre de RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 4,22$ ppm (s, 2H, -CH₂-N)

$\delta = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,69$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,11$ ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

EXEMPLE 96

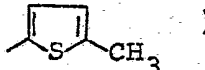
Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(5-méthyl-thién-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 847 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-(5-méthyl-thién-2-yl)-1H-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 1 heure à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 1,14 g du composé du titre.

10 R_f : 0,51 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

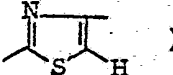
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz)

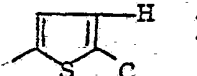
$\delta = 2,51$ ppm (s, )

$\delta = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

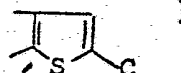
$\delta = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,67$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 6,81$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 7,10$ ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta = 7,40$ ppm (d, 1H, H )

$\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 97

Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(2-hydroxy-1-phényl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 695 mg (3,6 mmoles) de 2-hydroxy-5-mercapto-1-phényl-1,3,4-triazole. On chauffe

la solution de réaction pendant 5 heures à 55 - 65°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 857 mg du composé du titre.

R_f : 0,41 (acétone = acide acétique = 10 : 1)

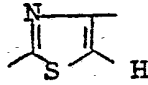
5 Spectre IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

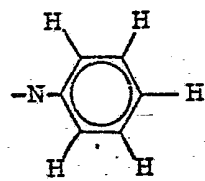
δ = 3,82 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 5,01 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,67 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,67 ppm (s, 1H, )

δ = 7,13 ppm (s, 2H, -NH₂)

δ = 7,40 ppm (m, 5H, )

δ = 9,49 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 98

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(syn-méthoximino-acétamido)]-3-(3-hydroxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 472 mg (3,6 mmoles) de 3-hydroxy-5-mercapto-1-méthyl-1,2,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 55 - 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 308 mg du composé du titre.

R_f : 0,16 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr) : 1751 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

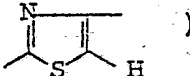
Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,54 ppm (s, 3H, -N-CH₃)

δ = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^H = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^H = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^H = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta^H = 7,12$ ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta^H = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 99

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétarido]-3-[2-(3-furyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 605 mg (3,6 mmoles) de 2-(3-furyl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5,5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 449 mg du composé du titre.

R_f = 0,52 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr) : 1754 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

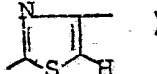
Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):


$\delta^H = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^H = 4,26$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

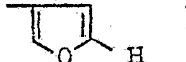
$\delta^H = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)


$\delta^H = 5,65$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^H = 6,69$ ppm (s, 1H, )

$\delta^H = 6,88$ ppm (d, 1H, )

$\delta^H = 7,10$ ppm (s, breit, 1H, -NH₂)

$\delta^H = 7,85$ ppm (d, 1H, )

$\delta^H = 8,45$ ppm (s, 1H, )

$\delta^H = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 100

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétarido]-3-[(2-(3-furyl)-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 653 mg (3,6 mmoles) de 2-(3-furyl-5-mercapto-1-méthyl-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5,5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 500 mg du composé du titre.

10 R_f : 0,33 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1761 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

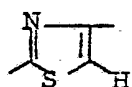
$\delta^1 = 3,61$ ppm (s, 3H, -N-CH₃)

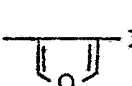
$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

15 $\delta^1 = 4,08$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

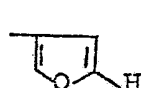
$\delta^1 = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

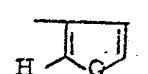
$\delta^1 = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,68$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 6,85$ ppm (m, 1H, )

20 $\delta^1 = 7,10$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 7,81$ ppm (m, 1H, )

$\delta^1 = 8,38$ ppm (m, 1H, )

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 101

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(2,6-diamino-pyrimidin-4-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 688 mg de 2,6-diamino-4-mercapto-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à 65°C. On isole 861 mg du composé du titre.

R_f: 0,18 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

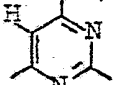
Spectre IR (KBr) : 1753 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz):

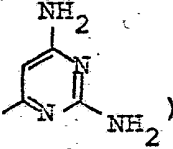
10 δ = 3,51 ppm (AB, 2-CH₂-)

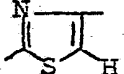
δ = 3,79 ppm (s, = N-OCH₃)

δ = 5,07 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,58 ppm (s, 1H, )

δ = 5,65 ppm (q, 1H, 7-CH-)

15 δ = 6,00 + 6,31 ppm (2s, large, 4H, )

δ = 6,65 ppm (s, 1H, )

δ = 7,12 ppm (s, large, 2H, )

δ = 9,50 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 102

20 Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(1H-imidazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 360 mg (3,6 mmoles) de 2-mercapto-1H-imidazole. On chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à 64°C. On isole 452 mg du composé du titre.

25 R_f : 0,28 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20:10:1)

Spectre IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

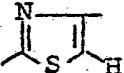
Spectre de RMN (d₆ (DMSO, 60 MHz):


$\delta = 3,55$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta = 3,77$ ppm (s, = N-CCH₃)

$\delta = 5,03$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,64$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

5 $\delta = 6,67$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,10$ ppm (m, 4H, )

$\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 103

10 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(thiën-3-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

15 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 659 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-(thiën-3-yl)-1H-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 65°C. On isole 1,37 g du composé du titre.

R_f: 0,45 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

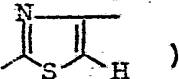
$\delta = 3,54$ ppm (AB, 2-CH₂-)

20 $\delta = 3,73$ ppm (s, = N-OCH₃)

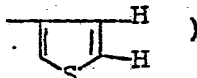
$\delta = 4,17$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

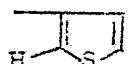
$\delta = 5,02$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,64$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,63$ ppm (s, 1H, )

25 $\delta = 7,09$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta = 7,52$ ppm (m, 2H, )

$\delta = 7,97$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 9,47$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 104

5 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoxirino-acétamido]-
3-(pyrimidin-2-yl-thioéthyl)-cétch-3-en-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 403 mg (0,6 mmoles) de 2-mercapto-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 2,5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 496 mg du composé
 10 du titre.

R_f : 0,31 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

Spectre IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60-MHz):

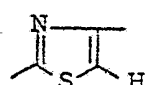
15 $\delta = 3,50$ ppm (AB, 2-CH₂-)

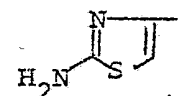
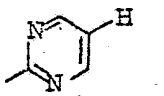
$\delta = 3,74$ ppm (s, = N-OCH₃)

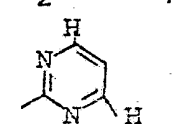
$\delta = 4,53$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,04$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,66$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,64$ ppm (s, 1H, )

20 $\delta = 7,11$ ppm (m, 3H,  + )

$\delta = 8,53$ ppm (m, 2H, )

$\delta = 9,48$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 105

Acide 7-béata-[2-(3-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétero]-3-[2-(5-bromo-thiën-2-yl)-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-am-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 994 mg (3,6 mmoles) de 2-(5-bromo-thiën-2-yl)-5-mercepto-1-méthyl-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 3,5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 754 mg du composé du titre.

10 R_f : 0,57 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1764 cm^{-1} (bande du β -lactame)

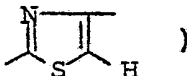
Spectre de RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz);

δ = 3,70 ppm (s, -N-CH₃)

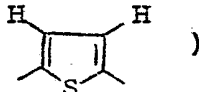
δ = 3,83 ppm (s, = N-OCH₃)

15 δ = 5,10 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,70 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,70 ppm (s, 1H, )

δ = 7,14 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ = 7,88 ppm (m, 2H, )

20 δ = 9,55 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 106

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétero]-3-[2-(5-bromo-thiën-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]-am-4-carboxylique

25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 945 mg (3,6 mmoles) de 2-(5-bromo-thiën-2-yl)-5-mercepto-1,3,4-oxadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate

d'éthyle. On obtient 947 mg du composé du titre.

R_f : 0,35 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1759 cm^{-1} (bande du β -lactame)

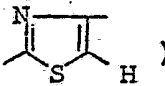
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

5 $\delta = 3,84 \text{ ppm}$ (s, = N-OCH₃)

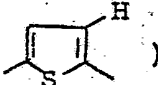
$\delta = 4,32 \text{ ppm}$ (AB, 3-CH₂-S-)

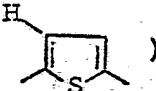
$\delta = 5,08 \text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,70 \text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,69 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

10 $\delta = 7,13 \text{ ppm}$ (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta = 7,38 \text{ ppm}$ (d, 1H, )

$\delta = 7,68 \text{ ppm}$ (d, 1H, )

$\delta = 9,53 \text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 107

15 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(3-méthoxy-thiën-2-yl)-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 814 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2(3-méthoxy-thiën-2-yl)-1-méthyl-1,3,4-triazole. On chauffe le mélange de réaction pendant 4,3 heures à 60°C. On obtient 791 mg du composé du titre.

R_f : 0,29 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1765 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,48$ ppm (s, -N-CH₃)

$\delta = 3,67$ ppm (AB, 2-CH₂-)

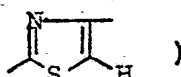
$\delta = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)

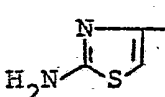
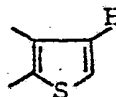
$\delta = 3,89$ ppm (s, = C-OCH₃)

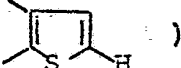
5. $\delta = 4,17$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,13$ ppm (m, 3H,  + 

10. $\delta = 7,74$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 108

Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétarido]-3-(pyrid-4-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

15 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 328 mg (3,6 mmoles) de 4-mercapto-pyridine. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 60 - 75°C. On isole 780 mg du composé du titre.

R_f : 0,22 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1757 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

20 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

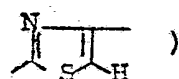
$\delta = 3,54$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)

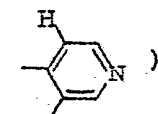
$\delta = 4,15$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

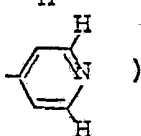
$\delta = 5,13$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

25. $\delta = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,14$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 7,28$ ppm (d, 2H, )

$\delta = 8,31$ ppm (d, 2H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

5 EXEMPLE 109

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(2-carboxyméthylthio-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 749 mg (3,6
10 mmoles) de 2-carboxyméthylthio-5-mercaptop-1,3,4-thiadiazole. On
chauffe la solution de réaction pendant 1 heure à 55°C. On isole
469 mg du composé du titre.

R_f : 0,12 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1763 cm^{-1} (bande du β -lactame)

15 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,62$ ppm (AB, 2- CH_2 -)

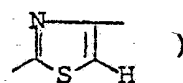
$\delta = 3,83$ ppm (s, = N- OCH_3)

$\delta = 4,13$ ppm (s, -S- CH_2 -COO-)

$\delta = 4,33$ ppm (AB, 3- CH_2 -S-)

20 $\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,15$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 9,54$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

EXEMPLE 110

Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-
3-[2-(5-méthyl-thièn-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thio-méthyl]-céph-3-
em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 713 mg (3,6
mmoles) de 5-mercapto-2-(5-méthyl-thièn-2-yl)-1,3,4-oxadiazole.
On chauffe la solution de réaction pendant 6 heures à 60°C. On
isole 1,09 g du composé du titre.

R_f : 0,56 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

10 Spectre IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 2,51 ppm (s, = C-CH₃)

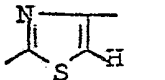
δ = 3,66 ppm (AB, 2-CH₂-)

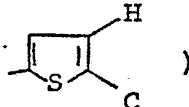
δ = 3,82 ppm (s, = N-OCH₃)

15 δ = 4,32 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

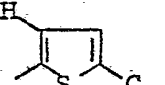
δ = 5,10 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,74 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,70 ppm (s, 1H, )

δ = 6,96 ppm (m, 1H, )

20 δ = 7,15 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ = 7,52 ppm (m, 1H, )

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 111

25 Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-
3-(2-méthyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thio-méthyl)-céph-3-em-4-carboxy-
lique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 414 mg (3,6
mmoles) de 5-mercapto-2-méthyl-1H-1,3,4-triazole. On chauffe la

solution de réaction pendant 5 heures à 60°C. On isole 730 mg du composé du titre.

R_f : 0,34 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1754 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

5 Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz):

δ = 2,29 ppm (s, 3H, = C-CH₃)

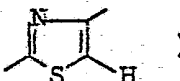
δ = 3,57 ppm (AB, 2-CH₂)

δ = 3,84 ppm (s, = N-OCH₃)

δ = 4,12 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

10 δ = 5,06 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,73 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,71 ppm (s, 1H, )

δ = 7,15 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ = 9,52 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15 EXEMPLE 112

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(2-amino-purin-6-yl-thiométhyl)-céph-3-en-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 602 mg (3,6 mmoles) de 2-amino-6-mercapto-purine. On chauffe la solution de réaction pendant 4,2 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 681 mg du composé du titre.

R_f : 0,25 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

25 Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz):

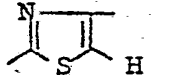
δ = 3,55 ppm (AB, 2-CH₂-)

δ = 3,84 ppm (s, = N-OCH₃)

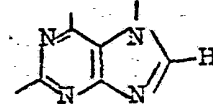
δ = 4,12 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

δ = 5,10 ppm (d, 1H, 6-CH-)

30 δ = 5,69 ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,15$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta^1 = 7,87$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

5 EXEMPLE 113

Acine 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(purin-6-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 613 mg (3,6 mmoles) de 6-mercapto-purine. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 809 mg du composé du titre.

R_f : 0,29 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

15 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

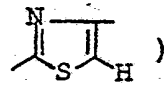
$\delta^1 = 3,58$ ppm (AB, 2- CH_2 -)

$\delta^1 = 3,80$ ppm (s, = N- OCH_3)

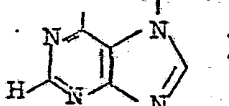
$\delta^1 = 4,08$ ppm (AB, 3- CH_2 -S)

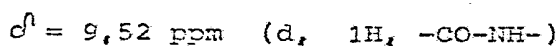
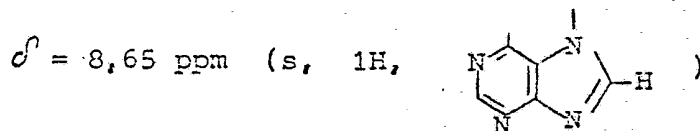
$\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 6- CH -)

20 $\delta^1 = 5,71$ ppm (q, 1H, 7- CH -)

$\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,16$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta^1 = 8,41$ ppm (s, 1H, )



EXEMPLE 114

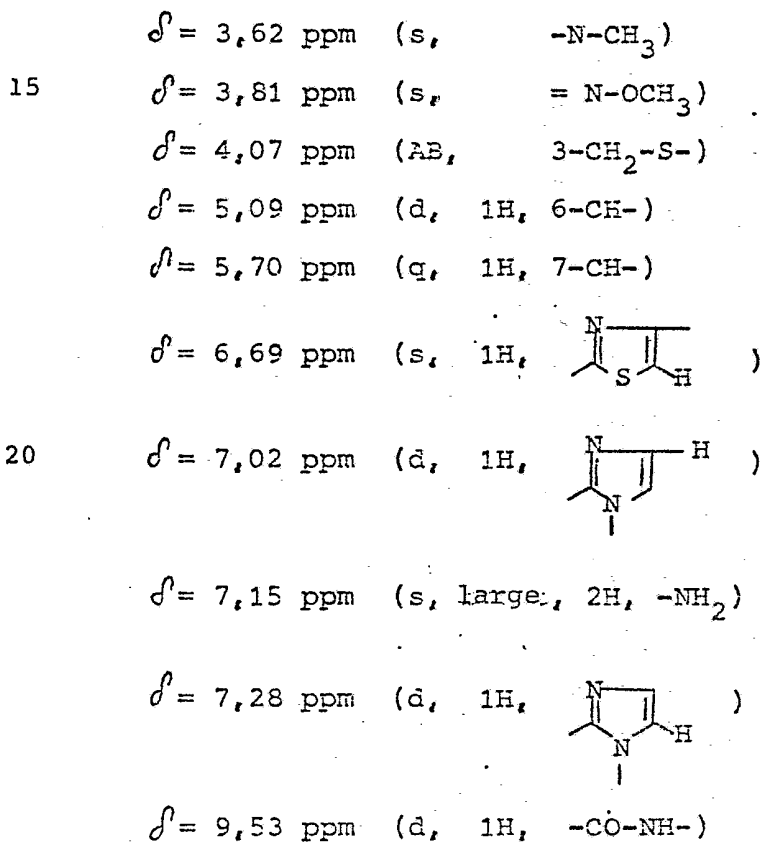
5 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(1-méthyl-imidazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-en-4-carboxylique

10 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 465 mg (4 mmoles) de 2-mercapto-1-méthyl-imidazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5,7 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 508 mg du composé du titre.

R_f : 0,10 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1759 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz):



EXEMPLE 115

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(2-méthylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

- 5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 529 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-méthylamino-1,3,4-thiadiazol. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On isole 713 mg du composé du titre.

$R_f = 0,34$ (acétone : acide acétique = 10 : 1)

- 10 Spectre IR (KBr): 1755 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,83$ ppm (d, -N-CH₃)

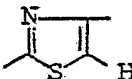
$\delta = 3,63$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta = 3,83$ ppm (s, = N-OCH₃)

- 15 $\delta = 4,09$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20 EXEMPLE 116

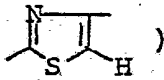
Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(2-N-méthylacétamido-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

- 25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 680 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-N-méthyl-acétamido-1,3,4-thiadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 6,5 heures à 60°C. On isole 897 mg du composé du titre.

$R_f : 0,40$ (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1763 cm^{-1} (bande du β -lactame)

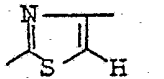
- 30 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

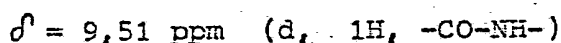
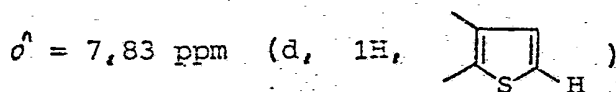
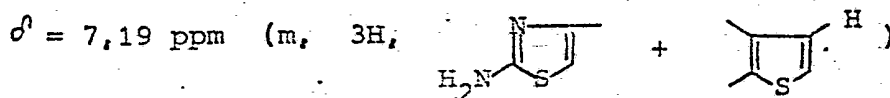
- $\delta = 2,37$ ppm (s, 3H, -N-CO-CH₃)
 $\delta = 3,40$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)
 $\delta = 3,63$ ppm (s, 3H, -CO-N-CH₃)
 $\delta = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)
 5 $\delta = 4,28$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)
 $\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, )
 $\delta = 7,15$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)
 10 $\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 117

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(3-méthoxy-thién-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

- 15 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,07 g (5 mmoles) de 5-mercapto-2-(3-méthoxy-thién-2-yl)-1,3,4-oxadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4,5 heures à 65°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 395 ml du composé du titre.
- 20 R_f : 0,40 (acétone : acide acétique = 10 ; 1)
 Spectre IF (KBr): 1758 cm⁻¹ (bande du β-lactame)
 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

- $\delta = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta = 3,98$ ppm (s, = C-OCH₃)
 25 $\delta = 4,26$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta = 5,03$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,65$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, )



EXEMPLE 118

5 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[1-(2-morpholino-éthyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 770 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-1-(2-morpholino-éthyl)-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à 60°C. On isole 330 mg du composé du titre.

R_f : 0,52 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

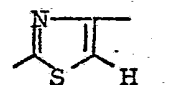
Spectre IR (KBr): 1758 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

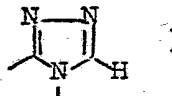
15 $\delta = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,13$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

20 $\delta = 8,57$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 119

25 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(1,2-diméthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

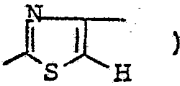
On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 645 mg (5

mmoles) de 1,2-diméthyl-5-mercapto-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60 - 70°C. On isole 600 mg du composé du titre.

R_f : 0,21 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

5 Spectre IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

- $\delta^o = 2,33$ ppm (s, = C-CH₃)
 $\delta^o = 3,39$ ppm (s, -N-CH₃)
 $\delta^o = 3,59$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 10 $\delta^o = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^o = 4,04$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta^o = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^o = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta^o = 6,71$ ppm (s, 1H, )
 15 $\delta^o = 7,14$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)
 $\delta^o = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 120

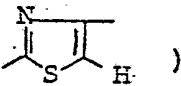
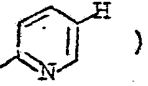
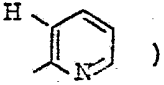
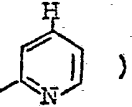
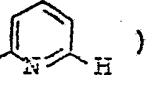
20 Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-réthoximino-acétamido]-3-[1-méthyl-2-(pyrid-2-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 691 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-1-méthyl-2-(pyrid-2-yl)-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 60°C. On isole 724 mg du composé du titre.

25 R_f : 0,13 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

- $\delta = 3,69$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)
 $\delta = 3,95$ ppm (s, 3H, - N-CH₃)
 $\delta = 4,20$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)
 5 $\delta = 5,13$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,75$ ppm (s, 1H, )
 $\delta = 7,16$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)
 $\delta = 7,48$ ppm (m, 1H, )
 10 $\delta = 7,93$ ppm (m, 1H, )
 $\delta = 8,08$ ppm (m, 1H, )
 $\delta = 8,70$ ppm (m, 1H, )
 $\delta = 9,57$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 121

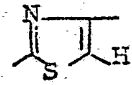
- 15 Acide 7-béta- 2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido - 3-(1H-tétrazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 367 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-1H-tétrazole. On chauffe la solution de réaction pendant 1 heure à 60°C. On obtient 593 mg du composé du titre.

R_f : 0,47 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz):

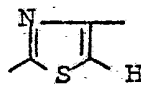
- $\delta = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta = 3,83$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta = 4,27$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 5 $\delta = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, )
 $\delta = 7,17$ ppm (large, 2H, -NH₂)
 $\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 122.

- 10 Acide 7-bêta- 2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido
3-(4,5-dihydro-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 428 mg (3,6 mmoles) de 2-mercapto-4,5-dihydro-thiazole. On chauffe la solution de réaction à 60°C. On isole 388 mg du composé du titre.

- 15 R_f: 0,51 (acétone : acide acétique = 10 : 1)
 Spectre IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (bande du β -lactame)
 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

- $\delta = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 20 $\delta = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )
 $\delta = 7,12$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)
 $\delta = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

2485018

EXEMPLE 123

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[1H-pyrazolo(3,4-d)pyrimidin-4-yl-thio-éthyl]-céph-3-en-4-carboxylique

- 5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 580 mg (3,6 mmoles) d'hémihydrate de 4-mercapto-1H-pyrazolo(3,4-d)pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 64 heures à 60 - 75°C. On isole 529 mg du composé du titre.

R_f : 0,31 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

- 10 Spectre IR (KBr): 1757 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

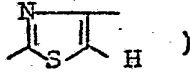
δ = 3,57 ppm (AB, 2-CH₂-)

δ = 3,80 ppm (s, = N-OCH₃)

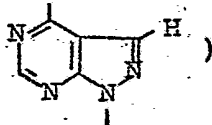
δ = 4,57 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

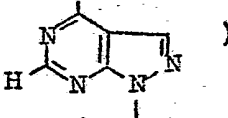
δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,69 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,72 ppm (s, 1H, )

δ = 7,11 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ = 8,13 ppm (s, 1H, )

δ = 8,63 ppm (s, 1H, )

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 124

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[1-méthyl-2-(thién-3-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-en-4-carboxylique

- On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 710 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-1-méthyl-2-(thién-3-yl)-1,3,4-triazole. On

chauffe la solution de réaction pendant 2,5 heures à 60°C. On isole 574 mg du composé du titre.

R_f : 0,40 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1772 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

5 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,31 ppm (AB, 2-CH₂-)

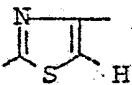
δ = 3,66 ppm (s, -N-CH₃)

δ = 3,79 ppm (s, = N-OCH₃)

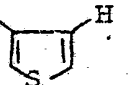
δ = 4,12 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

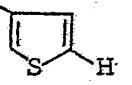
δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-)

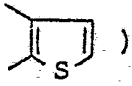
δ = 5,70 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,71 ppm (s, 1H, )

δ = 7,15 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ = 7,48 ppm (m, 1H, )

δ = 7,73 ppm (m, 1H, )

δ = 8,00 ppm (m, 1H, )

δ = 9,55 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 125

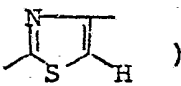
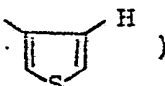
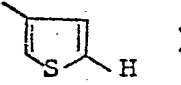
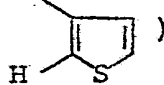
Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-2-(thièn-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 663 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-(thièn-3-yl)-1,3,4-oxadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On isole 530 mg du composé du titre.

R_f: 0,32 (acétone : acide acétique = 10:1)

Spectre IR (KBr): 1757 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

- $\delta^{\text{H}} = 3,65$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta^{\text{H}} = 3,85$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^{\text{H}} = 4,36$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)
 $\delta^{\text{H}} = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 5 $\delta^{\text{H}} = 5,71$ ppm (s, 1H, 7-CH-)
- $\delta^{\text{H}} = 6,74$ ppm (s, 1H, )
 $\delta^{\text{H}} = 7,17$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)
- 10 $\delta^{\text{H}} = 7,55$ ppm (m, 1H, )
 $\delta^{\text{H}} = 7,68$ ppm (m, 1H, )
 $\delta^{\text{H}} = 8,32$ ppm (m, 1H, )
- 15 $\delta^{\text{H}} = 9,55$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 126

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-
3-[1-éthyl-2-(2-furyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-
carboxylique

- 20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 702 mg (3,6 mmoles) de 1-éthyl-2-(2-furyl)-5-mercapto-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On isole 525 mg du composé du titre.

R_f : 0,32 (acétone : acide acétique = 10:1)

- 25 Spectre IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

- $\delta^{\text{H}} = 1,23$ ppm (t, 3H, -N-C-CH₃)
 $\delta^{\text{H}} = 3,67$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)
 $\delta^{\text{H}} = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

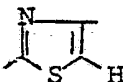
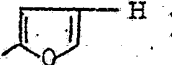
$\delta = 4,02$ ppm (q, 2H, -N-CH₂-C)

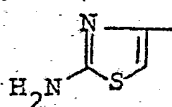
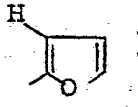
$\delta = 4,19$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

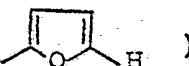
$\delta = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

5

$\delta = 6,69$ ppm (m, 2H,  + )

$\delta = 7,08$ ppm (m, 3H,  + )

10

$\delta = 7,92$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 127

Acide 7-béta-[2-(2-méthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

15

Stade 1:

2-(2-méthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acéthydrazide

On dissout à chaud 2,43 g d'ester éthylique de l'acide 2-(2-méthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique dans 5 ml de méthanol, on traite par 20 ml d'hydrate d'hydrazine à 80 % et on agite pendant 20 heures à la température ambiante. En faisant passer un faible courant d'air sur la solution agitée, il se dépose 1,44 g d'hydrazide de l'acide avec un point de fusion de 166 - 168°C

20

Stade 2

On dissout 1,15 g de l'hydrazide préparé dans le stade 1 dans 25 ml de DMF, on refroidit à -20°C et on traite par 3,3 ml de HCl 4,51 N dans le dioxane, puis par 0,6 ml de nitrite de butyle tertiaire dans 2 ml de DMF (diméthylformamide). On agite pendant 1 heure à la température ambiante, on ajoute 1,5 g de triéthylamine, puis on ajoute goutte à goutte à la suspension formée une solution de 1,36 g d'acide 7-amino-céphalosporanique et de 1,0 g de triéthylamine dans 10 ml de DMF. On agite pendant 3 heures à -20°C, on verse dans 120 ml d'eau glacée et on extrait avec 3 fois 50 ml d'acétate

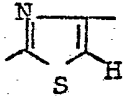
30

d'éthyle. On acidifie à pH 4,0 avec HCl 2 N, on sépare par essorage l'acide 7-amino-céphalosporanique qui n'a pas réagi et on concentre sous pression réduite jusqu'au tiers du volume initial. Après une seconde acidification à pH 1,5, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche les phases dans l'acétate d'éthyle sur Na_2SO_4 , on filtre et on concentre la solution sous vide. On reprend l'huile formée par de l'éther. On obtient 0,85 g du composé du titre sous la forme d'une poudre de couleur beige avec un point de fusion de 130-135°C (décomposition).

10 R_f : 0,56 (acétate d'éthyle : isopropanol : Eau = 20 : 15 : 10)

Spectre IR (KBr): 1770 cm^{-1} (bande du β -lactame)
 1720 cm^{-1} (OCOCH_3)

Spectre de RMN (δ_6 -DMSO):

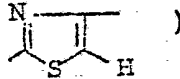
$\delta = 9,6\text{ ppm}$ (d, 1H, -CONH-)
 15 $\delta = 6,7\text{ ppm}$ (s, 1H, 
 $\delta = 5,6\text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 5,1\text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 4,9\text{ ppm}$ (AB, 2H, 3-CH₂-S-)
 20 $\delta = 3,9\text{ ppm}$ (s, 3H, CH₃O-N =)
 $\delta = 3,6\text{ ppm}$ (AB, large, 2-CH₂-)
 $\delta = 2,7\text{ ppm}$ (d, 3H, CH₃-N-)
 $\delta = 2,1\text{ ppm}$ (s, 3H, -OCOCH₃)

EXEMPLE 128

25 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(carboxy-méthoxy-méthyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On dissout 4,55 g d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique à pH 7,5 dans 100 ml
 30 d'eau avec une solution saturée de NaHCO_3 . Après avoir ajouté 2,8 g de 2-(carboxy-méthoxy-méthyl)-5-mercapto-1,3,4-triazole, on agite pendant 4 heures à 60 - 65°C dans une gamme de pH de 6,8 à 7,5. On ajoute encore 1,4 g du mercaptotriazole et on agite de nouveau pendant 2 heures à 60 - 65°C à un pH compris entre 6,8 et 7,5.

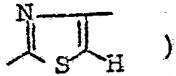
On ajuste le pH de la solution refroidie à 5,0 avec HCl 2 N, on traite par 50 ml d'acétate d'éthyle et 4 g de charbon actif, on agite pendant 10 minutes, on filtre et on sépare les couches. On extrait encore la couche aqueuse par deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle, et en refroidissant dans un bain de glace, on ajuste à pH 2,0 avec HCl 2 N. On agite 0,5 heure, on essore et on sèche. On obtient 3,0 g du composé du titre sous la forme d'une poudre de couleur beige avec un point de fusion de 160°C (décomposition).
 R_f : 0,08 (acide acétique : acétone = 1 : 10)
 10 Spectre IR (KBr): 1765 cm^{-1} (bande du β -lactame)
 Spectre de RMN (DMSO - d_6 , 60 MHz):

$\delta = 6,7$ ppm (s, 1H, )
 $\delta = 5,5 - 5,9$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 4,65$ ppm (s, large, 2H, 3-CH₂-S-)
 15 $\delta = 4,4 - 4,5$ ppm (s, 2H, -CH₂-O-CO₂-)
 $\delta = 4,0 - 4,1$ ppm (s, 2H, -C-O-CH₂-CO₂-)
 $\delta = 3,8$ ppm (s, 3H, = N-O-CH₃)

EXEMPLE 129

20 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(carboxy-méthoxy-méthyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 128 en utilisant 4,5 g de 2-(carboxy-méthoxy-méthyl)-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole. On isole 3,6 g du composé du titre. Point de fusion < 200°C (décomposition).
 25 Spectre IR (KBr): 1770 cm^{-1} (bande du β -lactame)
 Spectre de RMN (DMSO - d_6 , 60 MHz):

$\delta = 9,5$ ppm (d, 1H, -NHCO-)
 $\delta = 6,7$ ppm (s, 1H, )
 $\delta = 5,6$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 30 $\delta = 5,0$ ppm (s, 2H, -CH₂-O-CO₂-)
 $\delta = 4,05$ ppm (s, 2H, -C-O-CH₂-CO₂-)
 $\delta = 3,85$ ppm (s, 3H, = N-O-CH₃)

EXEMPLE 130


Acide 7-bêta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(carboxy-méthoxy-méthyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl]-cêph-3-em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 128 en utilisant 4,2 g de 2-(carboxy-méthoxy-méthyl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazole. On isole 1,9 g du composé du titre. Point de fusion 140 - 150°C (décomposition).

Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

10 Spectre de RMN ($\text{DMSO} - d_6$, 60 MHz):

$\delta = 9,6$ ppm (d, 1H, -NHCO-)

$\delta = 6,7$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 5,6$ ppm (q, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,1$ ppm (AB, 1H, 7-CH-)

15 $\delta = 4,7$ ppm (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-CO}_2^-$)

$\delta = 4,1$ ppm (s, 2H, $-\text{O-CH}_2\text{CO}_2^-$)

$\delta = 3,85$ ppm (s, 2H, = N-OCH₃)

EXEMPLE 131

20 Acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4-carboxy-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-cêph-3-em-4-carboxylique

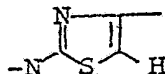
On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-cêphalosporanique et 800 mg (5 mmoles) de 4-carboxy-2-mercapto-1,3-thiazole dans 70 ml d'eau. On chauffe la solution de

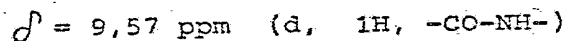
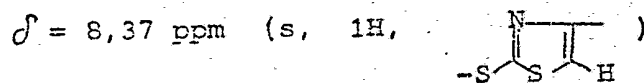
25 réaction pendant 6 heures à 60°C. On isole 1,0 g du composé du titre. R_f : 0,13 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique : 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

30 $\delta = 6,73$ ppm (s, 1H, )



EXEMPLE 132

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-

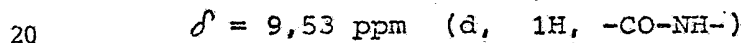
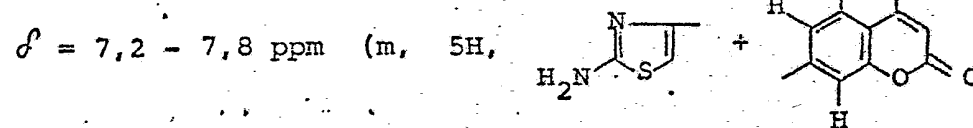
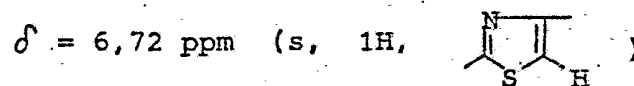
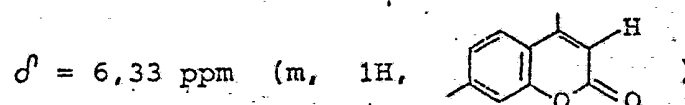
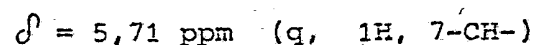
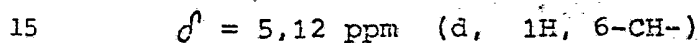
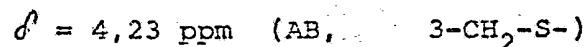
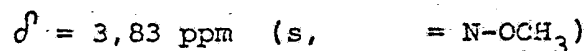
5 3-(4-méthyl-coumarina-7-yl-thiométhyl)-cénh-3-ém-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 691 mg (3,6 mmoles) de 7-mercapto-4-méthyl-coumarine. On chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à 60°C. On isole 719 g du composé du titre.

10 R_f : 0,47 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

Spectre IR (KBr): 1764 cm^{-1} (bande du -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):



EXEMPLE 133

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[4(3H)-quinazolinone-2-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 641 mg (3,6 mmoles) de 2-mercapto-4(3H)-quinazolinone. On chauffe la solution de réaction pendant 1,5 heure à 65°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 666 mg du composé du titre.

R_f: 0,52 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

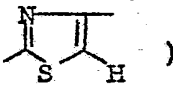
10 Spectre IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

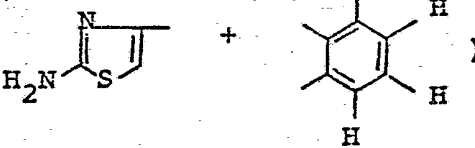
Spectre de RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz):

δ¹ = 3,81 ppm (s, 3H, = N - OCH₃)

δ¹ = 5,08 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ¹ = 5,71 ppm (q, 1H, 7-CH-)

15 δ¹ = 6,72 ppm (s, 1H, )

δ¹ = 7,0 - 8,1 ppm (m, 6H, )

δ¹ = 9,55 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 134

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(pyrrol-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 600 mg (3,43 mmoles) de 5-mercapto-2-(pyrrol-2-yl)-1H-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 1,5 heure à 65°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 802 mg du composé du titre.

R_f: 0,38 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

20 Spectre IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz):

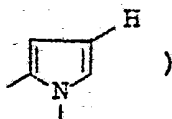
$\delta^f = 3,85$ ppm (s, = N-OCH₃)

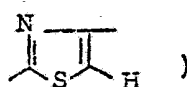
$\delta^f = 4,19$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

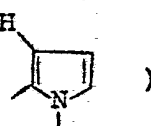
$\delta^f = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

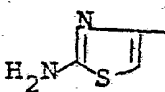
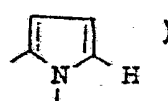
$\delta^f = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

5

$\delta^f = 6,12$ ppm (m, 1H, )

$\delta^f = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta^f = 6,88$ ppm (m, 1H, )

$\delta^f = 7,10$ ppm (m, 3H,  + )

$\delta^f = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

10

EXEMPLE 135

Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(3-hydroxy-pyrid-2-yl-thiométhyl)-césch-3-em-4-carboxylique

15

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 457 mg (3,6 mmoles) de 3-hydroxy-2-mercapto-pyridine. On chauffe la solution de réaction pendant 2 heures à 60 - 75°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 940 mg du composé du titre.

R_f : 0,10 (acétate d'éthyle : isopropanol : acide acétique = 4:3:2)

Spectre IR (KBr): 1751 cm⁻¹ (bande du β-lactame)


20

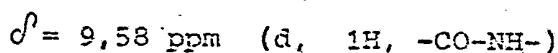
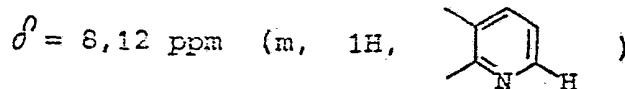
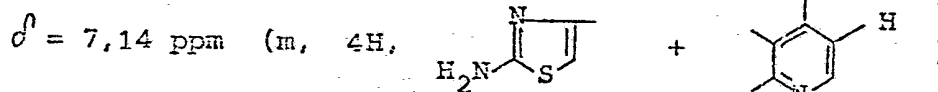
Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta^f = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^f = 4,81$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^f = 5,51$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^f = 6,71$ ppm (s, 1H, )



EXEMPLE 136

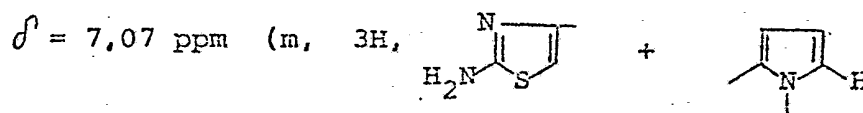
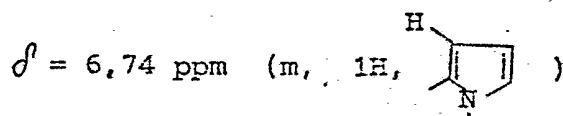
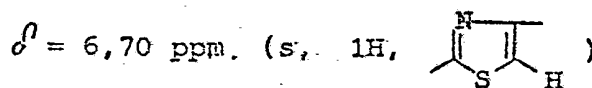
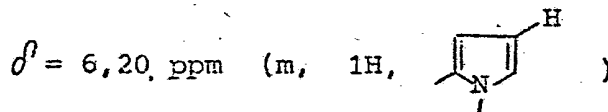
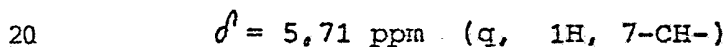
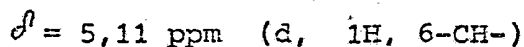
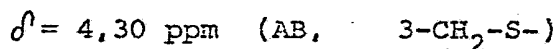
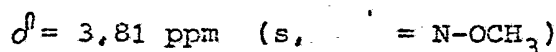
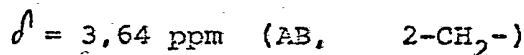
5 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thioréthyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 601 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-(pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole. On chauffe
10 la solution de réaction pendant 3 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate de méthyle. On obtient 1,08 g du composé du titre.


R_f : 0,63 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

15 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):



$\delta = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

$\delta = 12,10$ ppm (large, 1H, )

EXEMPLE 137

5 Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(1-éthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 3,0 g (6mmoles d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]céphalosporanique et 1,0 g (7,2 mmoles) de 1-éthyl-5-mercapto-1,3,4-triazole dans 100 ml d'eau. On chauffe le mélange de réaction pendant 5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 2,1 g du composé du titre.

R_f : 0,15 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1764 cm^{-1} (bande du β -lactame)

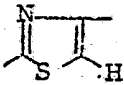
15 Spectre de RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz):

$\delta = 1,31$ ppm (t, 3H, -N-C-CH₃)

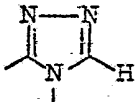
$\delta = 3,84$ ppm (s, 3H, = N-O-CH₃)

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20 $\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,18$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta = 8,60$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 138

25 Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(2-phényl-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 3,0 g (6 mmola

d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acéto-ido]-céphalosporanique et 1,73 g (9,6 mmoles) de 5-mercapto-2-phényl-1H-1,3,4-triazole dans 60 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 60 - 70°C. On isole 1,98 g du composé du titre.

5. R_f : 0,47 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1759 cm^{-1} (bande du α -lactame)

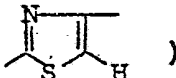
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

δ = 3,81 ppm (s, = N-OCH₃)

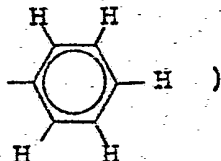
δ = 4,09 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

10 δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,69 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,70 ppm (s, 1H, )

δ = 7,10 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ = 7,4 - 7,9 ppm (m, 5H, )

15 δ = 6,49 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 139

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acéto-ido]-3-(1-phényl-1,3,4-triazol-5-yl-thioéthyl)-céph-3-em-4-carboxylique

20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 3,0 g (6 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acéto-ido]-céphalosporanique et 1,49 g (8,4 mmoles) de 5-mercapto-1-phényl-1,3,4-triazole dans 120 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 60°C. On isole 1,31 g du composé du titre.

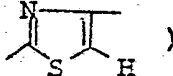
R_f : 0,23 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

25 Spectre IR (KBr) : 1758 cm^{-1} (bande du β -lactame)

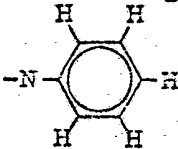
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

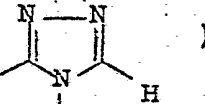
$\delta^a = 3,55$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta^b = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^c = 4,15$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta^d = 5,01$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

5

$\delta^e = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta^f = 7,15$ ppm (s, large; 2H, -NH₂)

$\delta^g = 7,56$ ppm (m, 5H, -N-)

$\delta^h = 8,84$ ppm (s, 1H, )

$\delta^i = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

10

EXEMPLE 140

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(1-phényl-tétrazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 3,0 g (6mmoles d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido] céphalosporanique et 1,92 g (9,6 mmoles) de 5-mercapto-1-phényl-tétrazole dans 120 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 8 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé après concentration de la solution, par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 992 mg du composé du titre.

20

R_f : 0,43 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

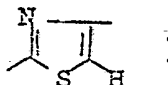
Spectre IR (KBr) : 1764 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz):

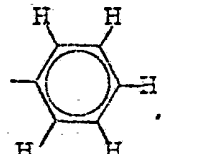
25

$\delta^a = 3,58$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta^b = 3,79$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^c = 4,37$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta^d = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,14$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta = 7,62$ ppm (m, 5H, )

5 $\delta = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 141

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(2-méthylthio-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carbo-
xvlique

10 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,6 g (3,2 mmoles) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 700 mg (4,2 mmoles) de 5-mercapto-2-méthylthio-1,3,4-thiadiazole dans 60 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 70 heures entre 30 et 70°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 507 mg du composé du titre.

R_f : 0,37 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1756 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

20 $\delta = 2,63$ ppm (s, -S-CH₃)

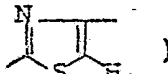
$\delta = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta = 3,80$ ppm (s, =N-OCH₃)

$\delta = 4,34$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,12$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

25 $\delta = 5,74$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,15$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

EXEMPLE 142

5 Acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]
3-[2-(3-furyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carbo-
xvlique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,6 g (3,2
 mmoles) d'acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-
 acétamido]-céphalosporanique et 602 mg (3,6 mmoles) de 2-(3-furyl)-
 10 5-mercapto-1H-1,3,4-triazole dans 65 ml d'eau. On chauffe la solu-
 tion de réaction pendant 3 heures à 63 - 70°C. On isole 829 mg
 du composé du titre.

R_f : 0,41 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1759 cm^{-1} (bande du β -lactame)

15 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

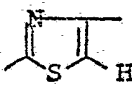
$\delta = 3,62$ ppm (AB, 2- CH_2-)


$\delta = 3,82$ ppm (s, = N- OCH_3)

$\delta = 4,20$ ppm (AB, 3- $\text{CH}_2-\text{S}-$)

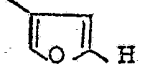
$\delta = 5,07$ ppm (d, 1H, 6- $\text{CH}-$)

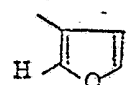
20 $\delta = 5,71$ ppm (q, 1H, 7- $\text{CH}-$)

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 6,86$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 7,15$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 7,78$ ppm (m, 1H, )

25 $\delta = 8,17$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

EXEMPLE 143

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(5-amino-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,1 g (2,25 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 358 mg (2,7 mmoles) de 5-amino-2-mercapto-1,3-thiazole dans 70 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 4,5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 705 mg 10 du composé du titre.

R_f: 0,30 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

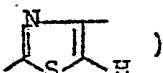
Spectre IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

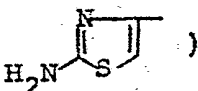
Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,81 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

15 δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,67 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,71 ppm (s, 1H, )

δ = 7,16 ppm (s, 2H, )

δ = 9,51 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20 EXEMPLE 144

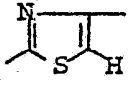
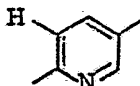
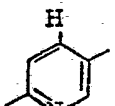
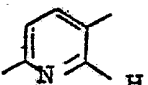
Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(3-carboxy-pyrid-6-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,0 g (2 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 400 mg (2,6 mmoles) d'acide 6-mercapto-nicotinique dans 60 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à 60 - 70°C. On isole 390 mg du composé du titre.

R_f: 0,31 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20:10:1)

30 Spectre IR (KBr): 1759 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

	$\delta^f = 3,58$ ppm	(AB,	2-CH ₂)
	$\delta^f = 3,84$ ppm	(s,	= N-OCH ₃)
	$\delta^f = 4,43$ ppm	(AB,	3-CH ₂ -S-)
	$\delta^f = 5,09$ ppm	(d, 1H,	6-CH-)
5	$\delta^f = 5,70$ ppm	(q, 1H,	7-CH-)
	$\delta^f = 6,72$ ppm	(s, 1H,	)
	$\delta^f = 7,17$ ppm	(s, large,	2H, -NH ₂)
	$\delta^f = 7,38$ ppm	(d, 1H,	)
	$\delta^f = 8,03$ ppm	(q, 1H,	)
10	$\delta^f = 8,86$ ppm	(d, 1H,	)
	$\delta^f = 9,52$ ppm	(d, 1H,	-CO-NH-)

EXEMPLE 145

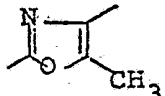
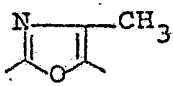
Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4,5-diméthyl-1,3-oxazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

15 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 464 mg (3,6 mmoles) de 4,5-diméthyl-2-mercapto-1,3-oxazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On isole 502 mg du composé du titre.

R_f: 0,30 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

20 Spectre IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN' (d₆-DMSO, 60 MHz):

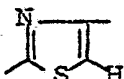
	$\delta^f = 1,94$ ppm	(s, 3H,	)
	$\delta^f = 2,17$ ppm	(s, 3H,	)
	$\delta^f = 3,57$ ppm	(AB,	2-CH ₂ -)

$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 4,17$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

5 $\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,17$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 9,55$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 146

10 Acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-
3-[2-(2-hydroxy-phényl)-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-
céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 745 mg (3,6 mmoles) de 2-(hydroxy-phényl)-5-mercapto-1-méthyl-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4,5 heures à 60°C. On purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 702 mg du composé du titre.

R_f: 0,12 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1751 cm⁻¹ (bande du β-lactame).

Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz):

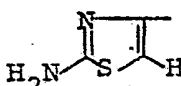
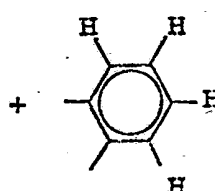
20 $\delta^1 = 3,25$ ppm (s, 3H, -N-CH₃)

$\delta^1 = 3,76$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 4,29$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

25 $\delta^1 = 6,6 - 7,6$ ppm (m, 7H,  + 

$\delta^1 = 9,56$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 147

Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(2-hydroxy-1-méthyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 472 mg (3,6 mmoles) de 2-hydroxy-5-mercapto-1-méthyl-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4,5 heures à 65°C. On obtient 861 mg du composé du titre.

R_f : 0,19 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

10 Spectre IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

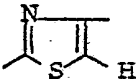
$\delta^1 = 3,07$ ppm (s, 3H, -N-CH₃)

$\delta^1 = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta^1 = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃)

15 $\delta^1 = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, )


$\delta^1 = 7,14$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20 Après concentration et traitement de la solution mère, on isole encore 206 mg du produit de réaction, il s'agit alors d'un mélange, dans le rapport 1 : 2, des oxime-éthers syn et anti.

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz) (anti)

$\delta^1 = 3,94$ ppm (s, = N-OCH₃).

25 $\delta^1 = 7,42$ ppm (s, )

$\delta^1 = 9,40$ ppm (d, -CO-NH-)

EXEMPLE 148

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétyrido]-3-(2-carboxy-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 799 mg (3,6 mmoles) d'acide mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylique. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On isole 811 mg du composé du titre.

R_f : 0,26 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

10 Spectre IR (KBr): 1763 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz):

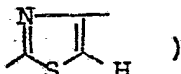
δ^o = 3,63 ppm (AB, 2-CH₂-)

δ^o = 3,83 ppm (s, =N-OCH₃)

δ^o = 4,30 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

15 δ^o = 5,08 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ^o = 5,73 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ^o = 6,71 ppm (s, 1H, )

δ^o = 7,16 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ^o = 9,52 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20 EXEMPLE 149

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(1,4,5,6-tétrahydro-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 928 mg (8 mmoles) de 2-mercapto-1,4,5,6-tétrahydro-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On ajoute encore 200 mg du triol et on chauffe la solution de réaction pendant encore 5,5 heures à 65°C. On isole le produit de réaction tel que décrit dans l'exemple 5. On obtient 818 mg du composé du titre.

30 R_f : 0,13 (acétate d'éthyle : isoproanol : eau = 4 : 3 : 2)

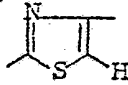
Spectre IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz):

$\delta^f = 3,86$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^f = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^f = 5,44$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^f = 6,73$ ppm (s, 1H, )

5 $\delta^f = 7,14$ ppm (large, 2H, -NH₂)

$\delta^f = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Analyses élémentaire pour C₂₀H₂₁N₇O₅S₃ · 3H₂O

Calculé: C 38,2 %; H 4,8 %; N 17,4 %; O 22,7 %; S 17,0 %;

Trouvé: C 36,7 %; H 4,2 %; N 15,3 %; O 20,6 %; S 14,9 %.

10 EXEMPLE 150

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(4-éthyl-6-hydroxy-5-oxo-1,2,4-triazine-3-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

15 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 623 mg (3,6 mmoles) de 4-éthyl-6-hydroxy-3-mercapto-5-oxo-1,2,4-triazine. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. On isole 602 mg du composé du titre.

R_f: 0,18 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

20 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

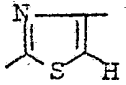
$\delta^f = 1,14$ ppm (t, 3H, -N-C-CH₃)

$\delta^f = 3,77$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^f = 4,07$ ppm (q, -N-CH₂-C)

$\delta^f = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

25 $\delta^f = 5,74$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^f = 6,69$ ppm (s, 1H, )

$\delta^f = 7,14$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta^f = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 151

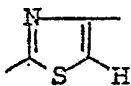
Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(6-hydroxy-4-méthyl-5-oxo-1,2,4-triazine-3-yl)-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

- 5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 572 mg (3,6 mmoles) de 6-hydroxy-3-mercapto-4-méthyl-5-oxo-1,2,4-triazine. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 60°C. Puis on ajoute encore 200 mg (1,26 mmole) du thiol et on chauffe de nouveau pendant 6 heures à 65°C. On isole le produit de réaction selon.
- 10 le procédé décrit dans l'exemple 5. On obtient 818 mg du composé du titre.

R_f: 0,19 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

- 15 δ¹ = 3,28 ppm (s, -N-CH₃)
 δ¹ = 3,82 ppm (s, = N-OCH₃)
 δ¹ = 5,10 ppm (d, 1H, 6-CH-)
 δ¹ = 5,73 ppm (q, 1H, 7-CH-)
- δ¹ = 6,72 ppm (s, 1H, )
- 20 δ¹ = 7,16 ppm (large, 2H, -NH₂)
 δ¹ = 9,54 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 152

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4-hydroxy-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

- 25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 461 mg (3,6 mmoles) de 4-hydroxy-2-mercapto-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 2,5 heures à 60°C. On isole 771 mg du composé du titre.

R_f: 0,11 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20:10:1)

- 30 Spectre IR (KBr): 1752 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz);

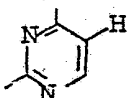
$\delta^f = 3,85$ ppm (s, = N-OCH₃)

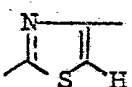
$\delta^f = 4,20$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^f = 5,31$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

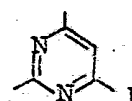
$\delta^f = 5,53$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

5

$\delta^f = 5,83$ ppm (d, 1H, )

$\delta^f = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta^f = 7,15$ ppm (large, 2H, -NH₂)

$\delta^f = 7,73$ ppm (d, 1H, )

$\delta^f = 9,58$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

10

EXEMPLE 153

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4,5-diamino-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

15

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 511 mg. (3,6 mmoles) de 4,5-diamino-2-mercapto-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à 60°C. On obtient 720 mg du composé du titre.

R_f : 0,43 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1756 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz)

20

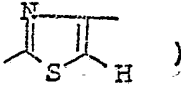
$\delta^f = 3,54$ ppm (AB, 2-CH₂-)

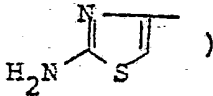
$\delta^f = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃)

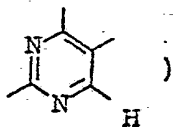
$\delta^f = 4,23$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^f = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^f = 5,66$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,15$ ppm (s, large, 2H, )

$\delta^1 = 7,38$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

5 EXEMPLE 154

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-oxo-méthoximino-acétamido]-3-[2-(pyrid-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 641 mg (3,6
10 mmoles) de 5-mercapto-2-(pyrid-2-yl)-1H-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 1,5 heure à 60°C. On isole 677 mg du composé du titre.

R_f: 0,25 (acétone : acide acétique)

Spectre IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

15 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

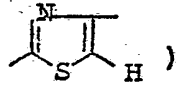
$\delta^1 = 3,59$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta^1 = 3,76$ ppm (s, = N-OCH₃)

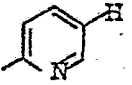
$\delta^1 = 4,18$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

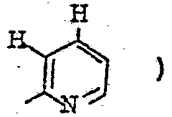
$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

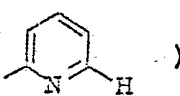
20 $\delta^1 = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,68$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,14$ ppm (large, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 7,46$ ppm (m, 1H, )

$\delta^1 = 7,96$ ppm (m, 2H, )

$\delta^H = 8,63$ ppm (m, 1H, )

$\delta^H = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 155

5 Acide 7-[2-(2-méthoxycarbonylpropionylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique

A une suspension de 4,77 g du sel de sodium de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique (séché 2 heures sous vide poussé à 50°C) dans 50 ml de chlorure de méthylène absolu, on ajoute à 10°C 2,06 g de D,N-bis-triméthylsilyl-acétamide, on agite à la température ambiante pendant 2 heures, puis
10 on ajoute à 10°C une solution de 1,65g de chlorure de l'ester méthylique de l'acide succinique dans 10 ml de chlorure de méthylène et après une brève agitation on laisse à la température ambiante pendant 16

15 Après évaporation du solvant, on reprend le résidu par 100 ml d'eau, on acidifie à pH 2 par HCl 2 N et on isole la substance solide obtenue. On reprend la substance solide par de l'éthanol et on obtient d'acide 7-[2-(2-méthoxycarbonylpropionylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique sous la forme
20 d'une substance solide de couleur crème.

Spectre IR (KBr): lactame -CO: 1775 cm⁻¹

Chromatographie en couche mince: R_f 0,44 (n-BuOH : eau : éthanol : acide acétique = 10 : 4 : 3 : 3)

EXEMPLE 156

25 De façon analogue à l'exemple 155, on obtient l'acide 7-[2-(2-phénylacétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique sous forme d'une poudre beige clair, en utilisant le chlorure de phénylacétyle.

Spectre IR (KBr): lactame-CO 1775 cm⁻¹

30 Chromatographie en couche mince R_f: 0,48 (n-BuOH, eau, éthanol, acide acétique = 10 : 4 : 3 : 3)

EXEMPLE 157Acide 7-[2-(2-carboxyacétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

De façon analogue au procédé décrit dans l'exemple précédent, on prépare le dérivé silylé en traitant 4,77 g du sel de sodium de l'acide 7-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique dans 50 ml de chlorure de méthylène absolu par 2,35 ml de O,N-bis-triméthylsilylacétamide, puis à 10°C on ajoute une solution de 1,35 g de semi-chlorure de l'acide malonique dans 10 ml de chloroforme. On laisse réagir pendant 4 heures, puis on traite le mélange de réaction par 100 ml d'eau, on ajuste le pH à 1,5 et on isole et on sèche le produit précipité. On obtient l'acide 7-[2-(2-carboxyacétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalosporanique sous la forme de cristaux presque incolores.

Spectre IR (KBr): lactame-CO 1767 cm⁻¹

Chromatographie en couche mince : R_f 0,49 (mêmes éluants que dans l'exemple précédent).

EXEMPLE 158Acide 7-[2-(2-alpha-phényl-alpha-chloracétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

A une suspension de 2,4 g d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique dans 50 ml de chlorure de méthylène (acide séché sous vide poussé pendant 2 heures à 50°C), on ajoute à la température ambiante 1,1 ml de O,N-bis-triméthylsilylacétamide et on agite pendant 2 heures à la température ambiante. On refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 1 g de chlorure de l'acide α-chloro-α-phénylacétique dans 10 ml de chlorure de méthylène. On laisse le mélange de réaction pendant 3 heures à la température ambiante, on sépare le solvant et on reprend le résidu à l'eau. Après acidification, on isole le céphème-acide précipité, on dissout dans un mélange acétone/acétate d'éthyle 1 : 1, on traite la solution par du charbon actif et on concentre à sec. Par digestion avec de l'éther, on obtient l'acide 7-[2-(2-α-phényl-α-chloracétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique sous la forme d'une substance solide de couleur crème.

Spectre IR (KBr): lactame-CO : 1772 cm⁻¹

Chromatographie en couche mince : R_f 0,57 (n-BuOH : eau : acide

acétique : éthanol = 20:4:3:3)

EXEMPLE 159

Acide 7-[2-(2-alpha-phényl-alpha-(1-méthyl-tétrazol-5-yl-thio)-acétamidothiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

5 A une solution de 390 mg de 1-méthyl-5-mercaptotétrazole dans un mélange de 1,0 g de NaHCO₃, de 24 ml d'eau et de 6 ml d'acétone, on ajoute peu à peu 2,0 g du composé alpha-phényl-alpha-chloracétamido de l'exemple précédent, on agite pendant 4 heures à la température ambiante, on recouvre d'acétate d'éthyle, on acidifie la
10 phase aqueuse à pH 1 avec HCl 2 N et on isole la phase d'acétate d'éthyle. On extrait encore une fois la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle, puis on sèche les phases d'acétate d'éthyle réunies sur Na₂SO₄ et on chasse le solvant. On reprend le résidu par de l'éther et on obtient l'acide 7-[2-(2-alpha-phényl-alpha-(1-méthyl-tétrazol-5-yl-thio)-
15 acétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique sous la forme d'une substance solide de couleur crème.
Spectre IR (KBr): lactame-CO 1776 cm⁻¹
Chromatographie en couche mince: R_f 0,50 (n-BuOH: eau:acide acétique:éthanol = 20:4:3:3)

20 EXEMPLE 160

En répétant le mode opératoire décrit dans l'exemple précédent, à partir du 2-mercapto-5-méthyl-1,3,4-oxadiazole, on obtient l'acide
7-[2-(2-alpha-phényl-alpha-(5-méthyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl-thio)-acétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétamido]-céphalospora-
25 nique sous la forme d'une substance solide incolore.
Spectre IR (KBr) : lactame-CO 1779 cm⁻¹
Chromatographie en couche mince R_f : 0,69 (n-BuOH: eau:acide acétique:éthanol = 10:4:3:3).

EXEMPLE 161

30 En répétant le mode opératoire décrit dans l'exemple 159, à partir de la 3-hydroxy-6-mercaptopyridazine, on obtient l'acide
7-[2-(2-alpha-phényl-alpha-(3-hydroxy-pyridazine-6-yl-thio)-acétamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique
sous la forme d'une substance solide de couleur beige.
35 Spectre IR (KBr): lactame-CO 1779 cm⁻¹
Chromatographie en couche mince R_f: 0,69 (mêmes éluants que dans l'exemple précédent).

EXEMPLE 162

Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétamido]-3-(1-méthyl-tétrazol-2-yl-thiométhyl)- Δ 3-céphem-4-carboxylique

a) Acylation

5 A une solution de 14,5 g d'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique dans 110 ml de chlorure de méthylène absolu, on ajoute une solution de 2,88 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 25 ml de chlorure de méthylène absolu, on agite pendant 2 heures à la température ambiante et on sépare par filtration la dicyclohexylurée précipitée.

10 On traite le filtrat refroidi à 5°C en ajoutant progressivement une solution de 3,73 g d'acide 7-amino-3-(1-méthyl-tétrazol-2-yl-thiométhyl)- Δ 3-céphem-4-carboxylique dans 50 ml de chlorure de méthylène absolu et 7,1 g de triéthylamine, on agite pendant 6 heures à la température ambiante et on traite à 0°C par 100 ml d'eau. Après acidification à pH 1, on agite pendant 10 minutes, on filtre, on sépare la phase organique, on sèche et on concentre.

b) Détritvlation, purification

20 On ajoute 18,0 g du résidu ci-dessus dans 70 ml d'acide formique à 50 %, à 60°C, on agite pendant 2 heures et on sépare par filtration le triphénylcarbinol précipité. On traite le filtrat au charbon actif, on filtre et on concentre. En reprenant le résidu par l'eau, on obtient un produit de couleur crème. 25 Après séchage, on dissout la substance dans 150 ml d'acétone à 40°C, on filtre et on traite le filtrat par une solution de 3,2 g d'acétate de sodium dans 130 ml d'eau.

30 Il se forme une substance solide qui est le sel de sodium de l'acide 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique qu'on essore et qu'on élimine. On acidifie le filtrat à pH 2 avec HCl 2 N et après filtration et séchage on obtient des cristaux de couleur crème de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétamido]-3-(1-méthyl-tétrazol-2-yl-thio-méthyl)- Δ 3-céphem-4-carboxylique.

35 Spectre IR : lactame-CD 1770 cm⁻¹

Chromatographie en couche mince R_f : 4,35 (n-BuOH:eau:acide acétique:éthanol = 20:4:3:3)

EXEMPLE 163Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétamido]-
céphalosporaniquea) Acylation

5 On traite une solution de 27,3 g d'acide 2-(2-triphényl-
méthylaminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique dans
250 ml de chlorure de méthylène par 5,45 g de dicyclohexylcarbo-
diimide dans 50 ml de chlorure de méthylène. On laisse 2,5
heures à la température ambiante et on essore la dicyclohexyl-
10 urée précipitée.

On refroidit à 5°C le filtrat avec l'anhydride symétrique
à l'abri de l'humidité et on ajoute goutte à goutte une solution de 60 g
d'acide 7-aminocéphalosporanique dans 100 ml de chlorure de
méthylène et 8g de triéthylamine. Lorsque l'addition est terminée, on agite à la
15 température ambiante pendant 4 heures, on traite avec 80 ml d'eau
et on acidifie à pH 2,5 avec HCl 2 N. On filtre le mélange de
réaction, on lave jusqu'à neutralité et après séchage sur
Na₂SO₄ on concentre. On obtient une substance solide constituée
20 d'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloxi-
mino-acétique et de l'acide 7-[2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-
4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétamido]-céphalosporanique.

b) Détritvlation

On dissout 23,6 g du mélange ci-dessus dans 60 ml de
dioxane, on dilue peu à peu avec 118 ml d'éther et on traite par
25 3,5 ml de diéthylamine. Après 1 heure à la température ambiante,
on essore le sel de diéthylamine de l'acide 2-(2-triphénylméthyl-
émino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique avec un point
de fusion de 188 - 189°C.

On concentre le filtrat à sec, on reprend le résidu à
30 l'éther et on met la substance solide obtenue dans 70 ml d'acide
formique à 50 %. Après avoir chauffé pendant 1,25 heure à 60°C,
on essore le triphénylcarbinol formé, on concentre le filtrat
et on agite le produit de réaction résiduel dans 200 ml d'eau.
On isole la substance solide obtenue, on sèche, on sépare le
35 triphénylcarbinol résiduel avec 250 ml d'éther. Après une nou-
velle filtration, on obtient l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-
2-syn-benzyloximinoacétamido]-céphalosporanique sous la forme

d'une substance solide de couleur crème, point de fusion 270°C.

Spectre IR (KBr): lactame-CO 1773 cm^{-1}

Chromatographie en couche mince R_f : 0,35 (20 ml de n-butanol, 4 ml d'eau, 3 ml de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ et 3 ml d'acide acétique)

5 EXEMPLE 164

Acide 7-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-phénoximinoacétamido]-
céphalosporanique

a) Acylation

10 On traite une solution de 3,6 g d'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-phénoximino-acétique dans 40 ml de chlorure de méthylène absolu à 0°C par 1 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite pendant 3 heures à la température ambiante et la dicyclohexyl-urée précipite.

15 A cette suspension, on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de 950 mg d'acide 7-amino-céphalosporanique (7-ACS) dans 20 ml de chlorure de méthylène et 1,1 ml de triéthylamine. On agite le mélange de réaction pendant 2 heures à 0°C, puis on laisse au repos pendant 16 heures à la température ambiante, et on sépare par filtration la dicyclohexylurée. On traite le
20 filtrat par 200 ml d'eau, on acidifie à pH 2 par HCl 2 N et on sépare la phase organique. On extrait encore 3 fois la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène. On sèche les phases organiques réunies, on chasse le solvant et on reprend le résidu avec de l'éther. On obtient une substance solide de couleur
26 crème, avec un point de fusion de 145 - 150°C (décomposition) qu'on a identifiée comme étant l'acide 7-[2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-phénoximinoacétamido]-céphalosporanique.

b) Détritvlation et purification

30 On introduit 2,3 g du composé tritylé dans 10 ml d'acide formique à 50 %, on chauffe pendant 1 heure à 60°C et on sépare le triphénylcarbinol précipité. On concentre le filtrat à sec, on triture le résidu à l'éther. On isole une substance solide qu'on dissout dans une solution aqueuse de bicarbonate, on clarifie en ajoutant du charbon actif et on précipite de nouveau
35 par addition de HCl 2 N.

On isole l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-phénoximinoacétamido]-céphalosporanique sous la forme de cristaux de couleur

beige avec un point de fusion $> 250^{\circ}\text{C}$.

Spectre IR (KBr): lactame-CO 1770 cm^{-1}

Chromatographie en couche mince R_f : 0,54 (n-BuOH : eau : acide acétique : éthanol = 10 : 4 : 3 : 3)

5 PREPARATION DU COMPOSE DE DEPART DES EXEMPLES 162 et 163

a) Ester éthylique de l'acide 2-syn-benzylloximinoacétoacéto-
acétique

A une solution de 23,5g de 2-syn-oximino-acétoacétate d'éthyle dans 120 ml d'acétone, on ajoute en agitant à 15°C 30,5 g de carbonate de potassium, puis goutte à goutte 25,6 g de bromure de benzyle, on agite à la température ambiante pendant 4 heures et on laisse au repos pendant 16 heures.

On sépare la substance solide par filtration, on concentre le filtrat à sec. On chauffe l'huile résiduelle à 80°C sous vide (0,05 mm) pour éliminer l'excès de bromure de benzyle, puis après refroidissement on traite le résidu par une solution de bicarbonate de sodium à 5 % et on extrait à l'éther. On lave deux fois la phase éther à l'eau, on sèche sur Na_2SO_4 et on concentre. On obtient une huile jaune pâle d'ester éthylique de l'acide 2-syn-benzylloximino-acétoacétique.

(Chromatographie en couche mince dans CHCl_3 : acétate d'éthyle = 20 : 1, R_f 0,74)

b) Ester éthylique de l'acide 2-syn-benzylloximino-4-bromoacéto-
acétique

On traite une solution de 12,5 g d'ester éthylique de l'acide 2-syn-benzylloximino-acétoacétique dans 80 ml de chlorure de méthylène absolu par 150 mg d'acide toluène sulfonique et on ajoute ensuite environ 2 g des 8 g de brome nécessaire, à la température ambiante. Après agitation, la solution initialement brun foncé se décolore. On ajoute alors goutte à goutte le brome restant. Lorsque l'addition est terminée, on agite à la température ambiante pendant 1,5 heure, on refroidit le mélange de réaction à 0°C et on lave avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 %.

On sépare la phase organique, on sèche sur Na_2SO_4 , on concentre et on fait cristalliser l'huile résiduelle dans le cyclohexane. On obtient l'ester éthylique de l'acide 2-syn-

benzyloximino-4-bromacétoacétique sous la forme de cristaux incolores ayant un point de fusion de 66 - 68°C.

c) Ester éthylique de l'acide 2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique

5 A une solution de 2,66 g de thiourée dans 50 ml d'éthanol à 40 %, on ajoute goutte à goutte en 20 minutes à la température ambiante une solution de 11,8 g d'ester éthylique de l'acide 2-syn-benzyloximino-4-bromoacétoacétique dans 60 ml d'éthanol à 98 % et 40 ml d'acétone. On agite le mélange de réaction
10 pendant 2 heures à 25°C, puis on concentre jusqu'à cristallisation du produit final et on isole les cristaux obtenus. On dissout le produit à chaud dans l'éthanol à 50 %, puis on ajuste le pH à 7 avec de l'ammoniac aqueux. On isole les cristaux de couleur crème déposés, on lave à l'éthanol à 40 % et à l'éther
15 diisopropylique et on sèche. On obtient l'ester éthylique de l'acide 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique avec un point de fusion de 135 - 138°C sous la forme de cristaux presque incolores.

d) Ester éthylique de l'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique

20 A une solution de 18,3 g d'ester éthylique de l'acide 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique dans 125 ml de CH_2Cl_2 absolu et 25 ml de diméthylformamide, on ajoute à -15°C 6,7 g de triéthylamine, on refroidit ensuite à -35°C et on ajoute peu à peu 17,5 g de triphénylchlorométhane, on agite pendant 1 heure à -30°C, puis pendant 3 heures à la température ambiante.

On refroidit la solution de réaction à 0°C, on lave plusieurs fois avec HCl 2 N puis à l'eau, on isole la phase
30 organique, on sèche sur Na_2SO_4 et on élimine le solvant. On obtient l'ester éthylique de l'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique sous la forme d'une substance solide de couleur crème. (Chromatographie en couche mince dans CHCl_3 : acétate d'éthyle 1:1, R_f : 0,98; matériau de départ R_f : 0,63) qu'on utilise dans la réaction suivante sans autre purification.
35

e) Sel de sodium de l'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique

On dissout l'ester éthylique de l'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique dans un mélange de 230 ml d'éthanol et de 40 ml de dioxane à 60°C, on traite par une solution de 3 g de NaOH dans 45 ml d'eau et on chauffe sous reflux pendant 2 heures. On concentre le mélange de réaction jusqu'à faible volume, on traite le résidu par 350 ml d'eau et on isole le sel de sodium de l'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique sous la forme d'une substance solide incolore ayant un point de fusion de 257 - 258°C (décomposition).

f) Acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique

On met le sel de sodium de l'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique, obtenu ci-dessus en suspension dans 250 ml de chlorure de méthylène et à 5°C on agite avec 50 ml de HCl 2 N, de façon à obtenir l'acide qui est bien soluble dans CH₂Cl₂.

On isole la phase organique, on sèche sur du sulfate de sodium et on élimine le solvant. On traite le résidu par le cyclohexane et on obtient une substance solide presque incolore qu'on isole et qu'on lave à l'éther diisopropylique. On obtient l'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique sous la forme d'une substance solide amorphe qui a une valeur de R_f de 0,21 par chromatographie en couche mince dans CHCl₃/CH₃OH 6:1.

PREPARATION DU COMPOSE DE DEPART DE L'EXEMPLE 164

a) Ester éthylique de l'acide bromacétoglyoxylique

On dissout 120 g d'ester éthylique de l'acide acétoglyoxylique dans 700 ml de chlorure de méthylène et à 5°C on ajoute une solution de 146 g de brome dans 200 ml de chlorure de méthylène en 1 heure.

Lorsque la solution est décolorée, on élimine le solvant et on utilise l'huile résiduelle pour la réaction suivante, sans autre purification.

b) Ester éthylique de l'acide 2-amino-thiazol-4-yl-glyoxylique

A une solution de 66 g de thiourée dans 450 ml d'eau et 450 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte à 5°C 155 g d'ester éthylique de l'acide bromacétylglyoxylique; lorsque l'addition est terminée on agite pendant 30 minutes à la température ambiante, puis pendant 30 minutes à 50°C et on filtre le mélange de réaction obtenu après traitement avec du charbon actif. On ajuste le pH du filtrat à 7 par addition d'une solution de bicarbonate de sodium, et l'on recueille l'ester éthylique de l'acide 2-amino-thiazol-4-yl-glyoxylique sous forme de cristaux fondant à 147°C.

c) Ester éthylique de l'acide 2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylique

On traite une solution de 90 g d'ester éthylique de l'acide 2-aminothiazol-4-yl-glyoxylique dans 225 ml de diméthylformamide et 375 ml de CH_2Cl_2 à -15°C par 27 g de triéthylamine, et à -30°C par 75 g de triphénylchlorométhane. Après 15 minutes à -30°C, on agite pendant 3 heures en retirant le bain de réfrigération, on traite le mélange de réaction obtenu par 500 ml de CH_2Cl_2 , on lave avec 300 ml de HCl 1 N, puis deux fois avec 200 ml d'eau, on sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et on évapore le solvant.

On recueille une huile qu'on utilise dans les réactions ultérieures sans autre purification.

d) Acide 2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylique

On traite une solution de 156 g d'ester éthylique de l'acide 2-triphénylméthylaminothiazol-4-yl-glyoxylique dans 150 ml de méthanol par une solution de 14,8 g de NaOH dans 370 ml de méthanol, on chauffe sous reflux pendant 5 minutes, grâce à quoi le sel de sodium de l'acide 2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylique cristallise.

On met le sel de sodium ci-dessus en suspension dans 380 ml d'eau et en agitant vigoureusement on traite par 76 ml de HCl 2 N. Après 15 minutes, on essore le précipité, on lave à l'eau et on sèche.

On obtient l'acide 2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylique sous la forme de cristaux jaunes avec un point de fusion de 163 - 165°C (décomposition).

e) Acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-phénoximino-acétique

Dans une solution de 450 ml d'acide acétique et de 90 ml d'eau, on introduit 30 g d'acide triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylique et à 15°C on traite par 8 g d'o-phénylhydroxylamine. Le mélange de réaction devient d'abord clair, puis l'oxime cristallise. Après 15 minutes, on ajoute 200 ml d'eau à 10 - 15°C en agitant. On essore les cristaux précipités, on agite avec de l'acétone et on filtre de nouveau. On isole l'acid 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-phénoximinoacétique avec un point de fusion de 141 - 143°C (décomposition) sous la forme d'une substance solide incolore.

EXEMPLE 165

15 Acide 7-[2-(2-propionamido-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]céphalosporanique

On dissout 4,0 g d'acide 2-(2-propionylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétique (point de fusion 192°C, préparé à partir de l'ester éthylique de l'acide 2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique avec le chlorure de l'acide propionique, puis saponification) dans 50 ml de chlorure de méthylène et 5 ml de diméthylformamide et on refroidit à -5°C. Après addition de 3,2 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite le mélange pendant 30 minutes en refroidissant dans la glace, puis pendant 30 minutes à la température ambiante. Après essorage de la dicyclohexylurée, on refroidit le filtrat à -5°C et on ajoute une solution de 4,3 g d'acide 7-amino céphalosporanique et 2,2 ml de triéthylamine dans 50 ml de chlorure de méthylène. On laisse le mélange revenir à la température ambiante et on agite encore pendant 3 heures. On extrait à l'eau la phase chlorure de méthylène, on sépare la phase aqueuse et on acidifie à pH 2,5 par de l'acide chlorhydrique 2 N en refroidissant. On essore le précipité formé, on reprend par l'éthanol et on sèche. On obtient ainsi le composé du titre de couleur jaune pâle.

R_f : 0,39 (n-BuOH : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): lactame-CO 1770 cm^{-1}

EXEMPLE 166

Acide 7-[2-(2-(2-oxo-imidazolidine-1-yl)-carbonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

De la même façon que dans l'exemple 165, à partir de l'acide
 5 2-(2-(2-(2-oxo-imidazolidine-1-yl)-carbonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique, on obtient le composé du titre sous la forme d'une substance incolore.

R_f: 0,24 (n-BuOH : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): lactame-CO 1770 cm⁻¹

10 La substance de départ nécessaire dans l'exemple 166 est préparée de la façon suivante:

a) Ester éthylique de l'acide 2-(2-(3-acétyl-2-oxo-imidazolidine-1-yl)-carbonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique

On dissout 15,6 g d'ester éthylique de l'acide 2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique dans 400 ml de chlorure
 15 de méthylène, on refroidit à -10°C et on traite par 10,8 ml de triéthylamine. En 10 minutes, on ajoute goutte à goutte 12,2 g de chlorure de 3-acétyl-2-oxo-imidazolidine-1-carbonyle et on agite pendant 3 heures à la température ambiante. On lave 2
 20 fois à l'eau et 2 fois à l'acide chlorhydrique dilué, et on concentre sous vide. On solidifie le résidu par addition d'éther diisopropylique et on cristallise dans l'éthanol. Point de fusion 186 - 188°C.

b) Acide 2-(2-(2-oxo-imidazoline-1-yl)-carbonylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique

On chauffe 7,6 g de l'ester obtenu en a) dans 50 ml d'éthanol et 50 ml de soude 1 N à 40 - 45°C pendant 4 heures en agitant. Après refroidissement, on acidifie à l'acide acétique et on concentre à sec sous vide. On extrait le résidu à l'ébullition
 30 avec 500 ml d'éthanol et on essore. Point de fusion > 280°C.

EXEMPLE 167

Acide 7-amino-3-(4,6-diamino-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique dihydrate

On dissout 2,7 g (0,01 mole) d'acide 7-aminocéphalosporanique
 35 avec la quantité nécessaire de bicarbonate de sodium dans 50 ml d'eau. On ajoute 1,7 g (0,013 mole) de 4,6-diamino-2-mercapto-pyrimidine et la quantité équivalente de bicarbonate de sodium et on chauffe la

solution de réaction enagitant et à pH constant (pH = 7) pendant 4 heures à 60°C. On laisse refroidir, on filtre la substance insoluble et on concentre le filtrat sous vide à 30°C jusqu'à la moitié de son volume. On extrait plusieurs fois la solution aqueuse

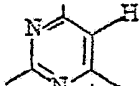
5 obtenue à l'acétate d'éthyle et on ajuste le pH de la phase aqueuse à 2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau jusqu'à disparition des dernières traces de chlorure et on sèche sous vide à 37°C sur de l'hydroxyde de potassium. On obtient 1,61 g du composé du titre.

- 10 R_f : 0,27 (acétone : acide acétique = 10 : 1)
 Spectre IR (KBr) : 1745 cm^{-1} (bande du -lactame)
 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

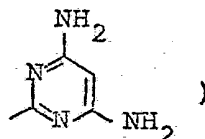
$\delta = 3,53$ ppm (AB, 2- CH_2 -)

$\delta = 4,7 - 5,0$ ppm (m, 2H, 6- CH - + 7- CH -)

15

$\delta = 5,07$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 6,08$ ppm (large, 2H, 7- NH_2)

$\delta = 6,68$ ppm (s, large, 4H, )

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

calculé: C 36,9 %; H 4,7 %; N 21,5 %; O 20,5 %; S 16,4 %

20 trouvé : C 36,4 %; H 4,5 %; N 19,8 %; O 19,6 %; S 15,5 %

EXEMPLE 168

Acide 7-béts-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4,6-diamino-pyrimidine-2-yl-2-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxy-lique

25 On ajoute goutte à goutte 3,45 g (8 mmoles) d'acide 2-syn-méthoximino-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-acétique dans 20 ml de chloroforme à une solution refroidie à +5°C de 1 g (4,7 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide dans 10 ml de chloroforme. Après avoir agité pendant 30 minutes à la température ambiante, on sépare la

dicyclohexylurée précipitée.

Au filtrat refroidi à -10°C , on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 1,56 g (4 mmoles) d'acide 7-amino-3-(4,6-diamino-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique et
 5 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine dans 20 ml de chlorure de méthylène. Après avoir agité pendant 3 heures à la température ambiante, on lave la solution par 10 ml de HCl 1 N et 10 ml d'eau et on sèche, on filtre et on concentre à sec. On purifie le produit brut (4,7 g)
 10 éluant, on utilise de l'acétone aqueuse à 10 %. On isole 1,42 g d'acide 7-béta-[2-syn-méthoximino-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)]-3-(4,6-diamino-pyrimidine-2-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique.

On le dissout dans 10 ml d'acide formique à 80 % et on chauffe pendant 30 minutes à 55°C . On laisse refroidir, on dilue avec 10 ml
 15 d'eau et on essore le triphénylcarbinol. On concentre le filtrat à sec et on traite le résidu par l'acétate d'éthyle. On isole 615 mg du composé du titre. Le produit est identique au composé décrit dans l'exemple 85.

EXEMPLE 169

20 Acide 7-amino-3-[2-(thién-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On dissout 5,4 g (0,02 moles) d'acide 7-aminocéphalosporanique avec la quantité nécessaire de bicarbonate de sodium dans 100 ml d'eau. On ajoute 4,76 g (0,026 mole) de 5-mercapto-2-(thién-2-yl)-
 25 1H-1,3,4-triazole et la quantité équivalente de bicarbonate de sodium et on chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à $55 - 60^{\circ}\text{C}$. On laisse refroidir, on extrait plusieurs fois la solution de réaction à l'acétate d'éthyle et on acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On isole 3 g de produit brut.

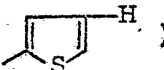
30 On dissout ce dernier dans une solution de bicarbonate de sodium 1 N, on acidifie jusqu'à apparition d'un léger trouble avec de l'acide chlorhydrique 2 N et on extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. On élimine les extraits organiques et on ajuste le pH de la solution aqueuse à un pH de 2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N.
 35 On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau jusqu'à disparition des dernières traces de chlorure et on sèche sous vide à 37°C sur de l'hydroxyde de potassium. On obtient 2,51 g du composé du titre.

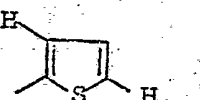
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,60$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta^1 = 4,16$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^1 = 4,80$ ppm (m, 2H, 6-CH- + 7-CH-)

5 $\delta^1 = 7,10$ ppm (t, 1H, )

$\delta^1 = 7,55$ ppm (m, 2H, )

Analyse élémentaire pour C₁₄H₁₃N₅O₃S₃

calculé: C 42,5 %; H 3,3 %; N 17,7 %; O 12,2 %; S 24,3 %

trouvé: C 39,1 %; H 3,4 %; N 15,9 %; O 10,7 %; S 21,0 %

EXEMPLE 170

10 Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[2-(thién-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

15 On répète le procédé de l'exemple 168 en utilisant 1,5 g (4 mmoles) d'acide 7-amino-3-[2-(thién-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique. On isole 625 mg du composé du titre. Le produit est identique au composé décrit dans l'exemple 33

EXEMPLE 171

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(5-carboxyméthyl-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporénique et 0,95 g (5 mmoles) de 5-carboxyméthyl-2-mercapto-4-méthyl-1,3-thiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 6 heures à 60°C. On isole 1,3 g du composé du titre.

25 R_f: 0,34 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

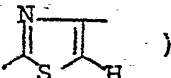
Spectre IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^f = 2,23$ ppm (s, 3H, = C-CH₃)

$\delta^f = 3,73$ ppm (s, 2H, = C-CH₂-COO-)

$\delta^f = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^f = 6,73$ ppm (s, 1H, )

5 $\delta^f = 7,17$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta^f = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 172

Acide 7-béta-amino-3-(5-carboxyméthyl-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

10 On met 2,7 g (0,01 mole) d'acide 7-aminocéphalosporanique et 1,9 g (0,01 mole) de 5-carboxyméthyl-2-mercapto-4-méthyl-1,3-thiazole en suspension dans 250 ml d'eau. On ajoute une quantité suffisante de bicarbonate de sodium pour obtenir une solution limpide. On chauffe la solution de réaction, à pH constant voisin de 7, pendant
15 4 heures à 50°C. On laisse refroidir, on extrait plusieurs fois la solution à l'acétate d'éthyle et on ajuste le pH de la phase aqueuse à une valeur de 2 avec HCl 2 N. On essore le précipité, on lave plusieurs fois à l'alcool et à l'éther et on sèche. On obtient
20 3,7 g du composé du titre avec un point de fusion de 195 - 196°C (décomposition).

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

= 2,17 ppm (s, 3H, = C-CH₃)

= 3,52 ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)

= 3,68 ppm (s, 2H, = C-CH₂-COO-)

25 = 4,31 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

= 4,80 ppm (m, 2H, 6-CH- + 7-CH-)

EXEMPLE 173

Acide 7-béata-[2-syn-éthoximino-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(5-carboxyméthyl-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 168 en utilisant 3,7 g (8 mmoles) d'acide 2-syn-éthoximino-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-acétique et 1,6 g (4 mmoles) d'acide 7-amino-3-(5-carboxyméthyl-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique. On obtient 584 mg du composé du titre avec un point de fusion de
10 200°C (décomposition).

R_f: 0,29 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr) : 1770 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz)

15 δ = 1,23 ppm (t, 3H, = N-O-C-CH₃)

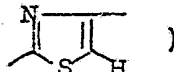
δ = 2,23 ppm (s, 3H, = C-CH₃)

δ = 3,73 ppm (s, 2H, -CH₂-COO-)

δ = 4,10 ppm (q, 2H, = N-O-CH₂-C-)

δ = 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,73 ppm (q, 1H, 7-CH-)

20 δ = 6,72 ppm (s, 1H, )

δ = 7,15 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ = 9,50 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 174

Acide 7-béata-[2-syn-éthoximino-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-3-(5-carboxyméthyl-4-méthyl(1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 370 mg d'acide 7-béata-[2-éthoximino-(2-amino-thiazol-4-yl)-acétamido]-céphalosporanique, obtenu selon le procédé de l'exemple 51 et 154 mg de 2-carboxyméthyl-5-mercapto-4-méthyl-1,3-thiazole. On chauffe la
30 solution de réaction pendant 8 heures à 65°C. On isole 120 mg du composé du titre. Le produit est identique au composé décrit dans l'exemple 173.

EXEMPLE 175Acide 7-béta-[2-(2-allylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

On répète le procédé de l'exemple 168 en utilisant 1,69 g (7
5 mmoles) d'acide 2-(2-allylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-
acétique et 956 mg (3,5 mmoles) d'acide 7-aminocéphalosporanique.
On obtient 572 mg du composé du titre avec un point de fusion de
165 - 170°C (décomposition).

R_f : 0,45 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

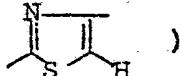
10 Spectre IR (KBr): 1775 cm⁻¹ (bande du β-lactame)
1730 cm⁻¹ (bande de l'acétate)

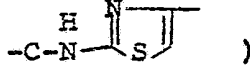
Spectre de RMN (d₆ (DMSO, 60 MHz):

δ¹ = 2,05 ppm (s, 3H, -O-CO-CH₃)

δ¹ = 3,88 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

15 δ¹ = 5,0 - 6,3 ppm (m, 5H, H₂C = CH-C- + 6-CH- + 7-CH-)

δ¹ = 6,8 ppm (s, 1H, )

δ¹ = 7,93 ppm (t, 1H, )

δ¹ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 176

20 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-
3-(benzoxazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 544 mg (3,6
mmoles) de 2-mercapto-benzoxazole. On chauffe la solution de réaction
pendant 5,5 heures à 60°C. On obtient 747 mg du composé du titre.

25 R_f : 0,54 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

Spectre IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz):

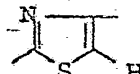
δ¹ = 3,69 ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)

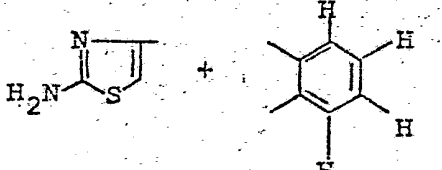
δ¹ = 3,85 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

30 δ¹ = 4,45 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

δ¹ = 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,75$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,0 - 7,9$ ppm (m, 6H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 177

5 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-[4-amino-pyrazolo(3,4-d)pyrimidine-6-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

10 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 601 mg (3,6 mmoles) de 4-amino-6-mercapto-pyrazolo(3,4-d)pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 15 heures à 60 - 65°C. On isole 1,02 g du composé du titre.

R_f : 0,29 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

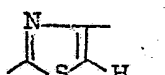
Spectre IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)


Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

15 $\delta = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

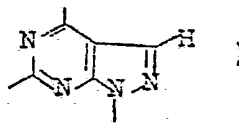
$\delta = 6,68$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,13$ ppm (s, large, 2H, )

20

$\delta = 7,64$ ppm (s, large, 2H, )

$\delta^H = 7,97$ ppm (s, large, 1H,



$\delta^H = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 178

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(6-méthylthio-pyridazine-3-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,87 g (5 mmoles) de 3-mercapto-6-méthylthio-pyridazine. On isole 0,4 g du composé du titre.

R_f : 0,44 (n-butanol : eau : acide acétique : éthanol = 10:4:3:3)

10 Spectre IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta^H = 3,8$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^H = 6,7$ ppm (s, 1H,)

$\delta^H = 7,13$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

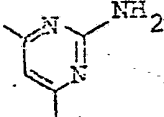
15 $\delta^H = 7,43$ ppm (s, 2H,)

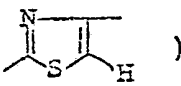
$\delta^H = 9,5$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

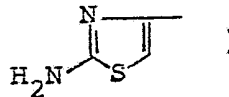
EXEMPLE 179

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(6-carboxy-4-hydroxy-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,95 g (5,5 mmoles) de 6-carboxy-4-

$\delta^1 = 6,6$ ppm (s, large, 2H, )

$\delta^1 = 6,7$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,13$ ppm (s, large, 2H, )

$\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 181

5 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4-amino-5-carboxy-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-en-4-carboxylique

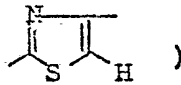
On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-
10 céphalosporanique et 0,86 g (5 mmoles) de 4-amino-5-carboxy-2-mercapto-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 55°C. On agite le produit brut avec de l'éthanol, on sépare par filtration le matériau insoluble et on évapore le solvant. On obtient 0,9g du composé du titre.

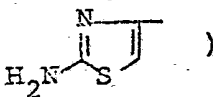
15 R_f : 0,58 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

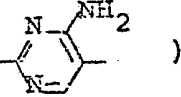
Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, )

20 $\delta^1 = 7,15$ ppm (s, large, 2H, )

$\delta^1 = 7,93$ ppm (s, large, 2H, )

$\delta^1 = 8,50$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 182

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-
3-(4-hydroxy-6-méthyl-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carbo-
xylique

5

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,65 g (5 mmoles) de 4-hydroxy-2-mercapto-6-méthyl-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 55°C. On isole 0,79 g du composé du titre avec un point de fusion de 220 - 230°C (décomposition).

10

R_f : 0,59 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

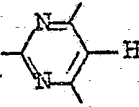
Spectre IR (KBr): 1770 cm^{-1} (bande du β -lactame)

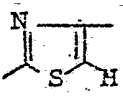
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

15

$\delta^1 = 2,17$ ppm (s, 3H, = C-CH₃)

$\delta^1 = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 5,95$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 6,72$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,16$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

20

$\delta^1 = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 183

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-
3-(5-nitro-pyrid-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-

acétamido]-céphalosporanique et 0,78 g (5 mmoles) de 2-mercapto-5-nitro-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 55°C. On purifie le produit brut isolé par dissolution dans une solution de bicarbonate de sodium 1 N et précipitation par HCl 2 N. On obtient 0,55 g du composé du titre avec un point de fusion de 210 °C (décomposition).

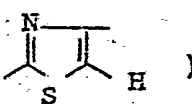
R_f : 0,62 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

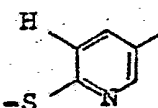
Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

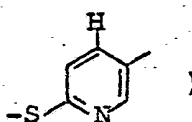
10

= 3,82 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

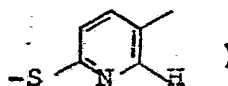
= 6,70 ppm (s, 1H, )

= 7,13 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

= 7,55 ppm (m, 1H, )

= 8,33 ppm (m, 1H, )

15

= 9,12 ppm (m, 1H, )

= 9,50 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 184

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(1,1-dioxo-1,2,4-benzothiadiazine-3-yl)-thiométhyl-céph-3-em-4-carboxylique

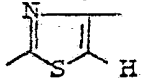
20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 1,07 g (5 mmoles) de 1,1-dioxo-3-mercapto-1,2,4-benzothiadiazine. On chauffe la solution de réaction pendant 5,5 heures à 55° C. On isole 1,5 g du composé du titre avec
25 un point de fusion de 230°C (décomposition).

R_f : 0,38 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

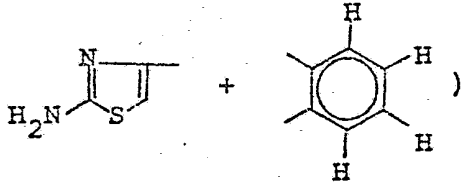
Spectre IR (KBr): 1765 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,8$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 6,7$ ppm (s, 1H, )

5

$\delta = 7,0 - 7,9$ ppm (m, 6H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

$\delta = 12,5$ ppm (s, large, 1H, -C-N-SO₂-)

EXEMPLE 185

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(5-chloro-benzothiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

10

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 1,01 g (5 mmoles) de 5-chloro-2-mercapto-benzothiazole dans 60 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 8 heures à 60°C. On isole 0,9 g du composé du titre.

15

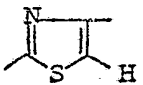
R_f : 0,57 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

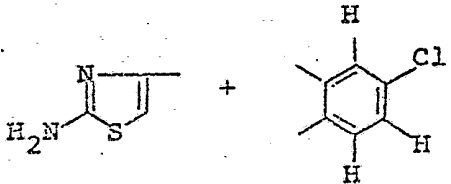
Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

20

$\delta = 6,7$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,1 - 8,1$ ppm (m, 5H, )

$\delta = 9,5$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 186

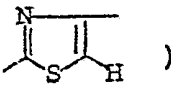
Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4-méthyl-pyrimidino-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

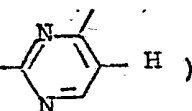
On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,63 g de 2-mercapto-4-méthyl-pyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 55°C. On isole 0,45 g du composé du titre avec un point de fusion de 170 - 180°C (décomposition).

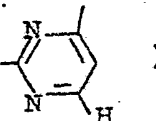
10 R_f : 0,64 (acétone : acide acétique = 10 : 1)
Spectre IR (KBr): 1765 cm^{-1} (bande du β -lactame)
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

δ = 2,4 ppm (s, 3H, = C-CH₃)

δ = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

15 δ = 6,73 ppm (s, 1H, )

δ = 7,08 ppm (d, 1H, )

δ = 8,42 ppm (d, 1H, )

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 187

20 Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(5-méthyl-4-phényl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 1,1 g (5 mmoles) de 2-mercapto-5-méthyl-4-phényl-1,3-thiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 7 heures à 58°C. On isole 0,8 g du composé du titre.

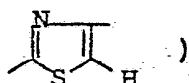
R_f : 0,59 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): 1765 cm^{-1} (bande du β -lactame)

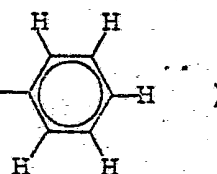
Spectre de RMN (d_6 -DMSO; 60 MHz):

$\delta^1 = 2,33\text{ ppm}$ (s, 3H, =C-CH₃)

$\delta^1 = 3,8\text{ ppm}$ (s, 3H, =N-OCH₃)

5 $\delta^1 = 6,68\text{ ppm}$ (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,13\text{ ppm}$ (s, large, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 7,43\text{ ppm}$ (m, 5H, )

$\delta^1 = 9,5\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 188

10 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

15 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 700 mg (5,3 mmoles) de 2-mercapto-4-méthyl-1,3-thiazole dans 80 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 7 heures à 58°C. On isole 800 mg du composé du titre.

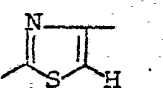
R_f : 0,45 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

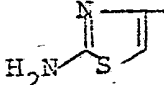
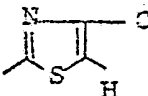
Spectre IR (KBr): 1770 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

20 $\delta^1 = 2,33\text{ ppm}$ (s, 3H, =C-CH₃)

$\delta^1 = 3,83\text{ ppm}$ (s, 3H, =N-OCH₃)

$\delta^1 = 6,7\text{ ppm}$ (s, 1H, )

= 7,17 ppm (m, 3H,  + )

= 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 189

Acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(pyrimidine-4-yl-thiométhyl)-céph-3-ex-4-carboxylique

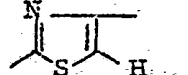
5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-bêta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,65 g (5,8 mmoles) de 4-mercaptopyrimidine dans 100 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 55°C. On isole 0,82 g du composé du titre, avec
10 un point de fusion de 210°C (décomposition).

R_f : 0,56 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

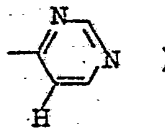
Spectre IR (Kbr) : 1770 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

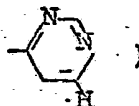
Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

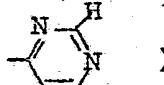
δⁿ = 3,8 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

15 δⁿ = 6,68 ppm (s, 1H, )

δⁿ = 7,13 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δⁿ = 7,4 ppm (m, 1H, )

δⁿ = 8,4 ppm (d, 1H, )

20 δⁿ = 8,85 ppm (d, 1H, )

δⁿ = 9,5 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 190

Acide 7-béata-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(quinoléine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 580 mg (3,6 mmoles) de 2-mercapto-quinoléine. On chauffe la solution de réaction pendant 6 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 520 mg du composé du titre.

R_f : 0,51 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

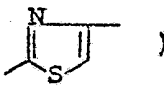
Spectre IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

10 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,67$ ppm (s, 1H, )

15 $\delta^1 = 7,1 - 8,3$ ppm (m, 8H, )

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 191

Acide 7-béata-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido-2-(2-amino-pyrimidine-4-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,9 g (4 mmoles) d'acide 7-béata-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido-céphalosporanique et 650 mg (4,5 mmoles) de 2-amino-4-mercapto-pyrimidine dans 80 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 4 heures à 50°C sous azote. On isole 650 mg du composé du titre.

25 R_f : 0,58 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10 : 2 : 3 : 3)

Spectre IR (KBr): 1752 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

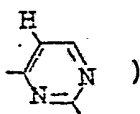
= 3,54 ppm (AB, 2-CH₂-)

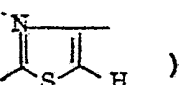
= 3,81 ppm (s, = N-OCH₃)

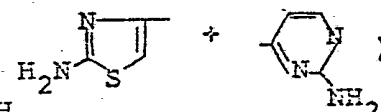
= 4,23 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

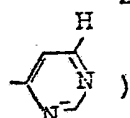
= 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)

5 = 5,72 ppm (q, 1H, 7-CH-)

= 6,55 ppm (d, 1H, )

= 6,71 ppm (s, 1H, )

= 6,9 - 7,5 ppm large, 4H, 

δ^1 = 7,93 ppm (d, 1H, )

10 δ^1 = 9,52 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 192

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétamido]-3-(1,3-oxazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

15 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 364 mg (3,6 mmoles) de 2-mercapto-1,3-oxazole. On chauffe la réaction de solution pendant 4 heures à 60°C. On isole 468 mg du composé du titre.

R_f = 0,37 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique = 20 : 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

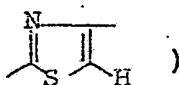
δ^1 = 3,58 ppm (AB, 2-CH₂-)

20 δ^1 = 3,81 ppm (s, = N-OCH₃)

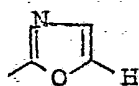
δ^1 = 4,22 ppm (AB, 3-CH₂-S-)


δ^1 = 5,07 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ^1 = 5,71 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ^1 = 6,68 ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,11$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 7,21$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 8,09$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

EXEMPLE 193

5 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-
3-[5-chloro-s-triazolo(4,3-a)pyridine-3-yl-thiométhyl]-céph-3-em-
4-carboxylique

10 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,0 g (2 mmoles) d'un produit d'addition d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et de monoéthanol et 481 mg (2,6 mmoles) de 5-chloro-3-mercapto-s-triazolo(4,3-a)pyridine dans 60 ml d'eau. On chauffe le mélange de réaction pendant 2 heures à 60°C. On isole 415 mg du composé du titre.

R_f : 0,30 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

15 Spectre IR (KBr): 1771 cm^{-1} (bande du β -lactame)

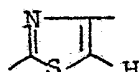
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

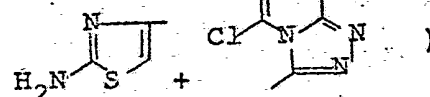
$\delta = 3,79$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta = 4,29$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

20 $\delta = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,0 - 7,8$ ppm (m, 5H, )

$\delta = 9,54$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

EXEMPLE 194

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(N,N-diéthyl-thiocarbonyl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céph-3-em-4-carboxylique et 1,7 g (10 mmoles) d'acide N,N-diéthyl-dithiocarbamique dans 80 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 50°C. On isole 500 mg du composé du titre avec un point de fusion de 195°C (décomposition).

10 R_f : 0,38 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

δ = 1,18 ppm (t, 6H, -N-C-CH₃)

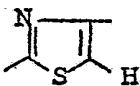
δ = 3,51 ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)

15 δ = 3,81 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 4,15 ppm (m, 6H, 3-CH₂-S- + -N-CH₂-C)

δ = 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,71 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,71 ppm (s, 1H, )

20 δ = 7,15 ppm (s, 2H, -NH₂)

δ = 9,50 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 195

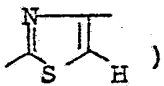
Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(6-amino-2-hydroxy-pyrimidine-4-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,61 g (5,5 mmoles) de 6-amino-2-hydroxy-4-mercapto-pyrimidine dans 80 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 50°C. On isole 750 mg du composé du titre.

R_f : 0,27 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame).

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta^1 = 3,79\text{ ppm}$ (s, = N-OCH₃)
 $\delta^2 = 5,10\text{ ppm}$ (d, 6-CH-)
 5 $\delta^3 = 5,69\text{ ppm}$ (q, 7-CH-)
 $\delta^4 = 6,71\text{ ppm}$ (s, 1H, )
 $\delta^5 = 7,14\text{ ppm}$ (s, large, 2H, -NH₂)
 $\delta^6 = 9,50\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 196

- 10 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(1-furfuryl-pyrimidine-6-one-4-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmol) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-
 15 acétamido]-céphalosporanique et 1,0 g de 1-furfuryl-4-mercapto-pyrimidine-6-one. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 50°C. On isole 0,5 g du composé du titre avec un point de fusion de 242°C (décomposition).

R_f : 0,39 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

- 20 Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

EXEMPLE 197

- Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(1-méthyl-pyrimidine-6-one-4-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,3 g (5 mmol)
 25 les) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,7 g (5 mmol) de 4-mercapto-1-méthyl-pyrimidine-6-one. On chauffe la solution de réaction pendant 6 heures à 50°C. On isole 900 mg du composé du titre.

R_f : 0,21 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

- 30 Spectre IR (KBr): 1758 cm^{-1} (bande du β -lactame)

EXEMPLE 198

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(6-hydroxy-pyrimidine-4-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 4,75 g (10 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 1,13 g (12 mmoles) de 6-hydroxy-4-mercapto-pyrimidine dans 150 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 50°C. On isole 1,57 g du composé du titre.

10 Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

EXEMPLE 199

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(4-phényl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 2,1 g (4,7 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 1,36 g (7,05 mmoles) de 2-mercapto-5-phényl-1,3-thiazole et on isole 1,5 g du composé du titre.

R_f : 0,59 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): 1770 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

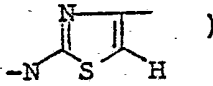
20 $\delta^a = 3,75$ ppm (AB, 2H, 2- CH_2 -)

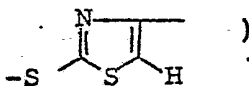
$\delta^a = 3,85$ ppm (s, 3H, = N- OCH_3)

$\delta^a = 4,40$ ppm (AB, 2H, 3- CH_2 -S-)

$\delta^a = 5,20$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^a = 5,76$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

25 $\delta^a = 6,76$ ppm (s, 1H, )

$\delta^a = 7,20$ ppm (s, 1H, )

$\delta^a = 9,63$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 200

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(3-phényl-1,2,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,36 g (3 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,87 g (4,5 mmoles) de 3-phényl-5-mercapto-1,2,4-thiadiazole, et on isole 0,40 g du composé du titre.
R_f : 0,62 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

10 Spectre IR (KBr): 1767 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz)

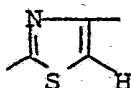
$\delta^A = 3,76$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)

$\delta^B = 3,86$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^C = 4,58$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

15 $\delta^D = 5,20$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^E = 5,80$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^F = 6,80$ ppm (s, 1H, )

$\delta^G = 7,21$ ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta^H = 9,62$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20 EXEMPLE 201

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(1-allyl-tétrazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

25 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,36 g (3 mmoles) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,74 g (4,5 mmoles) du sel de sodium du 1-allyl-5-mercapto-tétrazole et on isole 0,33 g du composé du titre.

R_f : 0,48 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

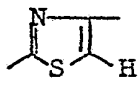
30 Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 4,90$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,20$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,80$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

5 $\delta = 6,75$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 9,55$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXAMPLE 202

Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(benzothiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

10 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,36 g (3 mmoles) d'acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,75 g (4,5 mmoles) de 2-mercapto-benzothiazole, et on isole 0,9 g du composé du titre.

R_f : 0,58 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

15 Spectre IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

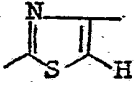
$\delta = 3,74$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)

$\delta = 3,85$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 4,75$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

20 $\delta = 5,14$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,76$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,84$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 9,59$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 203

Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(3-hydroxy-pyridazine-6-yl-thiométhyl)-céph-3-en-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 1,36 g (3 mmol) d'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 0,58 g (4,5 mmoles) de 3-hydroxy-6-mercapto-pyridazine, et on isole 1,4 g du composé du titre.

R_f : 0,28 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): 1762 cm^{-1} (bande du β -lactame)

10 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

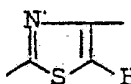
$\delta^1 = 3,65\text{ ppm}$ (AB, 2H, 2- CH_2 -)

$\delta^1 = 3,87\text{ ppm}$ (s, 3H, = N- OCH_3)

$\delta^1 = 4,90\text{ ppm}$ (AB, 2H, 3- CH_2 -S-)

$\delta^1 = 5,20\text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)

15 $\delta^1 = 5,80\text{ ppm}$ (g, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,85\text{ ppm}$ (s, 1H, )

$\delta^1 = 9,60\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 204

20 Acide 7-béata-[2-(2-méthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

Stade 1

On agite 9,0 g de méthylthiourée dans 30 ml d'éthanol et 60 ml d'eau avec 25,2 g d'ester éthylique de l'acide 4-bromo-2-méthoximino-acétoacétique pendant 1 heure à 20°C, on refroidit à 15°C, on ajuste le pH à 5,0 avec une solution d'ammoniac 2 N et on essore le produit, on lave à l'eau et on sèche. On obtient 5,35 g d'ester éthylique de l'acide 2-(2-méthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximinoacétique avec un point de fusion de 120 - 121°C.

Stade 2

30 On porte à l'ébullition pendant 30 minutes 9,73 g de l'ester éthylique du stade 1 avec 1,76 g de NaOH dans 75 ml d'éthanol. On refroidit la solution, on dilue avec 50 ml d'éther et on essore le produit. On obtient 8,7 g du sel de sodium de l'acide 2-(2-méthyl-

amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique avec un point de fusion de 280°C (décomposition).

R_f : 0,31 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Stade 3

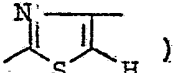
5 On convertit 8,5 g du sel de sodium du stade 2 dans 80 ml de chlorure de méthylène et 30 ml d'éther, avec 40 ml de HCl 1 N, en 4,6 g d'acide 2-(2-méthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique.

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

10

$\delta = 2,82$ ppm (s, 3H, CH₃-N)

$\delta = 3,88$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 6,90$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,68$ ppm (s, 1H, large, NH)

15 Stade 4

On convertit 3,8 g de l'acide du stade 3 dans 20 ml de méthanol, avec une solution d'acide chlorhydrique éthanolique et de l'éther, en le chlorhydrate. On obtient 4,1 g du chlorhydrate de l'acide 2-(2-méthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique.

20 Stade 5

On dissout 2,51 g du chlorhydrate du stade 4 dans 20 ml de DMF et on l'ajoute à une solution de 5,0 g d'ester benzhydrylique du 7-ACS dans 20 ml de DMF. A 0°C, on ajoute 2,27 g de dicyclohexylcarbodiimide, on agite pendant 1 heure à 0°C, puis pendant 2 heures

25 à 20°C, on filtre et on chasse le solvant du filtrat par distillation sous vide (pompe à huile) à 40°C. On reprend le résidu par de l'éther, à 0°C on traite par 10 ml d'anisole et 10 ml d'acide trifluoroacétique, on agite pendant 1 heure à 20°C et on verse dans 250 ml d'éther. On sépare le produit par filtration, on lave à

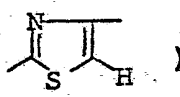
30 l'éther, on dissout dans 5 ml d'éthanol et on précipite par le sel de potassium de l'acide diéthylacétique en ajoutant de 2 ml d'éther. On obtient 1,40 g du composé du titre sous la forme de son sel de

potassium.

R_f : 0,54 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): 1770 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- 5
- $\delta = 2,05\text{ ppm}$ (s, 3H, -O-CO-CH₃)
 - $\delta = 2,98\text{ ppm}$ (s, 3H, CH₃-N<)
 - $\delta = 3,85\text{ ppm}$ (s, 3H, = N-OCH₃)
 - $\delta = 6,75\text{ ppm}$ (s, 1H, )
 - $\delta = 8,00\text{ ppm}$ (s, 1H, -NH-C-)
 - $\delta = 9,60\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH)

10 EXEMPLE 205

Acide 7-béta-[2-(2-morpholino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique

On dissout 1,03 g (4 mmoles) d'acide 2-(2-morpholino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique dans 40 ml de tétrahydrofurane. On

15 ajoute successivement en refroidissant dans la glace 460 mg (4 mmoles) de N-hydroxysuccinimide et 824 mg (4 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide et on agite pendant 1 heure à 0°C. On sépare la dicyclohexylurée précipitée par filtration et on ajoute goutte à goutte le

20 filtrat à 0°C à une solution de 956 mg (3,5 mmoles) d'acide 7-amino-céphalosporanique et 1,31 ml (10,5 mmoles) de triéthylamine dans 50 ml de CHCl₃. On agite pendant 5 heures à 0°C et on laisse

à la température ambiante pendant 12 heures. On sépare le solvant sous vide, on traite le résidu par une solution de NaHCO₃ à 5 %, on extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle et on ajuste le pH

25 de la phase aqueuse à 1,8 avec HCl 2 N. On extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle, on sèche les extraits sur Na₂SO₄, on filtre et on sépare le solvant. On solidifie le résidu par trituration avec un mélange acétone /éther (1:1). On obtient 130 mg du composé du titre avec un point de fusion de 180°C (décomposition).

30 R_f : 0,49 (n-butanol : eau : éthanol : acide acétique = 10:4:3:3)

Spectre IR (KBr): 1771 cm^{-1} (bande du β -lactame)

1725 cm^{-1} (bande de l'acétate)

PREPARATION DU COMPOSE DE DEPART DE L'EXEMPLE 205

a) Isothiocyante de butyle tertiaire

On dissout 137 g de thiocyanate d'ammonium et 50 g de chlorure de zinc (II) dans 500 ml d'eau. Après addition de 139 g de chlorure de butyle tertiaire, on secoue de temps à autre pendant 96 heures à la température ambiante. On sépare la couche organique et on lave à l'eau. Après séchage sur CaCl_2 , on secoue encore une fois avec 25 g de ZnCl_2 , on décante le liquide, on lave à l'eau et on sèche sur CaCl_2 . On obtient 43,6 g du composé du titre sous la forme d'une huile jaunâtre qu'on utilise directement dans le stade b) sans autre purification.

b) Morpholino-thiourée

On dissout 14 g d'isothiocyante de butyle tertiaire dans 70 ml d'éther de pétrole. On refroidit dans la glace en ajoutant goutte à goutte 10,6 g de morpholine. On sépare le précipité formé par filtration, on lave à l'éther de pétrole et on sèche à l'air. On chauffe le produit brut dans 70 ml de HCl concentré pendant 30 minutes à 90 - 95°C, pour chasser le chlorure de butyle tertiaire. On traite la solution par une solution aqueuse à 5% de NaHCO_3 en refroidissant. On essore les cristaux déposés et on sèche. On obtient 11,5 g du composé du titre, avec un point de fusion de 168°C.

R_f : 0,73 (toluène : éthanol = 1:1)

25 c) Ester éthylique de l'acide 2-(2-morpholino-thiazol-4-yl)-2-syméthoximino-acétique

On traite 11,4 g (78 mmoles) de morpholino-thiourée par 10,8 ml (78 mmoles) de triéthylamine dans 100 ml d'éthanol. En refroidissant dans la glace et en faisant passer un faible courant d'azote on ajoute goutte à goutte 20,5 g (78 mmoles) d'ester éthylique de l'acide γ -bromo- α -méthoximino-acéto-acétique dans 20 ml d'éthanol et on agite pendant encore 5 heures à la température ambiante. On laisse une nuit au repos et après élimination du solvant, on obtient 29 g du composé du titre sous la forme d'une huile jaunâtre qu'on utilise directement dans le stade d) sans autre purification.

R_f = 0,57 (toluène : éthanol : 1.1)

d) Acide 2-(2-morpholino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétique

On chauffe sous reflux à l'ébullition 24 g de l'huile obtenue dans le stade c) avec NaOH 2 N dans l'éthanol. On chasse le solvant par distillation, on reprend le résidu par l'eau et on extrait plusieurs fois à l'éther. Après acidification de la phase aqueuse avec HCl 2 N, on obtient 2,4 g du composé du titre avec un point de fusion de 132 - 133°C.

R_f : 0,12 (toluène : éthanol = 1 : 1)

EXEMPLE 20610 Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(1-acétamido-éthyl-tétrazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 673 mg (3,6 mmoles) de 1-acétamido-éthyl-5-mercapto-tétrazole. On chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à 65°C. On isole 354 mg du composé du titre.

R_f : 0,32 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1766 cm^{-1} (bande du β -lactame)

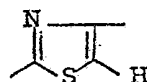
Spectre de RMN (d_6 -BMSO, 60 MHz):

20 $\delta^0 = 1,72$ ppm (s, 3H, -CO-CH₃)

$\delta^0 = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^0 = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^0 = 5,75$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^0 = 6,73$ ppm (s, 1H, )

25 $\delta^0 = 7,99$ ppm (t, 1H, -C-C-N-CO-C-)

$\delta^0 = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 20730 Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-[s-triazolo(4,3-a)pyridine-3-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 544 mg (3,6 mmoles) de 3-mercapto-s-triazolo(4,3-a)pyridine. On chauffe la

solution de réaction pendant 3 heures à 65°C. On isole 620 mg du composé du titre.

R_f : 0,20 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

Spectre IR (KBr): 1767 cm^{-1} (bande du β -lactame)

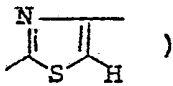
5 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

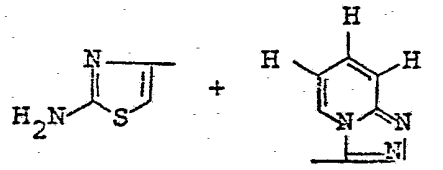
$\delta^a = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

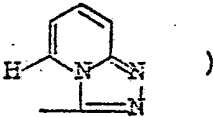
$\delta^b = 4,12$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta^c = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^d = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

10 $\delta^e = 6,74$ ppm (s, 1H, )

$\delta^f = 7,0 - 8,0$ ppm (m, 5H, )

$\delta^g = 8,44$ ppm (m, 1H, )

$\delta^h = 9,59$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 208

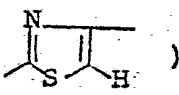
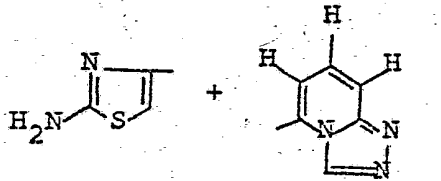
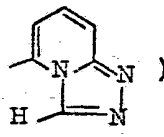
15 Acide 7-béta-[2-amino-thiazol-4-yl]-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-
[s-triazolo(4,3-a)pyridine-5-yl-thiométhyl]-césch-3-em-4-carboxylique

20 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 544 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-s-triazolo(4,3-a)pyridine. On chauffe la solution de réaction pendant 3 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 765 mg du composé du titre.

R_f : 0,24 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

Spectre IR (KBr); 1762 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz)

- $\delta^f = 3,65$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta^f = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^f = 4,04$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)
 $\delta^f = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 5 $\delta^f = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta^f = 6,72$ ppm (s, 1H, )
 $\delta^f = 6,9 - 7,9$ ppm (m, 5H, )
 $\delta^f = 9,39$ ppm (s, 1H, )
 $\delta^f = 9,53$ ppm (d, 1H; -CO-NH-)

10 EXEMPLE 209

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(5-hydroxy-1,2,4-triazine-3-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

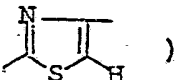
On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 465 mg (3,6 mmoles) de 5-hydroxy-3-mercapto-1,2,4-triazine. On chauffe la solution de réaction pendant 2,5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 341 mg du composé du titre.

R_f: 0,32 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

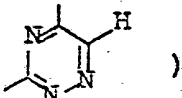
Spectre IR (KBr): 1757 cm⁻¹ (bande du β-lactams)

20 Spectre de RMN (d₆⁻-DMSO, 60 MHz):

- $\delta^f = 3,85$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^f = 4,69$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta^f = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^f = 5,56$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,73$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,17$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta^1 = 7,68$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 9,56$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

5 EXEMPLE 210

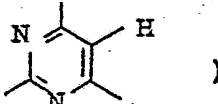
Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-(4,6-diamino-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On dissout 710 mg (1,53 mmole) du sel de sodium de l'acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-céphalosporanique et 284 mg (2 mmoles) de 4,6-diamino-2-mercapto-pyrimidine dans 50 ml d'eau et on ajuste le pH de la solution à 7 avec NaHCO_3 solide. On chauffe la solution de réaction en agitant et en maintenant le pH constant, pendant 3 heures à 60°C . On laisse refroidir on concentre la solution sous vide à 35°C jusqu'à un volume de 10 ml et on acidifie avec HCl 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau jusqu'à disparition des dernières traces de chlorure et on sèche sous vide à 37°C sur KOH . On obtient 336 mg du composé du titre.

R_f : 0,40 (n-butanol: acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

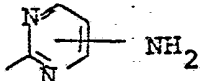
20 Spectre IR (KBr): 1756 cm^{-1} (bande du β -lactame)

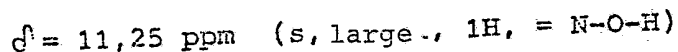
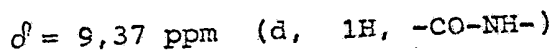
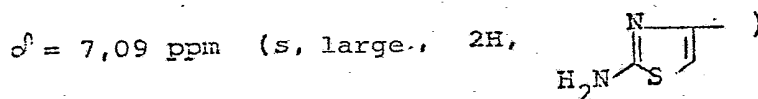
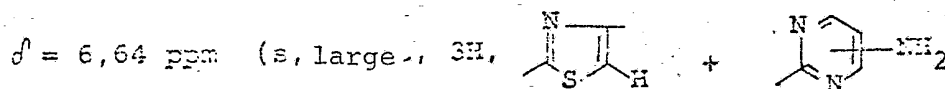
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 5,04$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

25 $\delta^1 = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,10$ ppm (s, large, 2H, )



5 EXEMPLE 211

Acide 7-béta- 2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-oximino-acétamido]-3-(6-hydroxy-4-méthyl-5-oxo-1,2,4-triazine-3-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On dissout 710 mg (1,5 mmole) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-céphalosporanique et 318 mg (2 mmoles) de 6-hydroxy-3-mercapto-4-méthyl-5-oxo-1,2,4-triazine dans 50 ml d'eau. La solution de réaction a un pH de 2,5 qu'on ajuste à 7 avec NaHCO₃ solide, grâce à quoi la solution se colore légèrement. On chauffe la solution pendant 3,5 heures à 60°C en agitant et en maintenant le pH constant. Après refroidissement, on acidifie avec HCl 2 N jusqu'à apparition d'un léger trouble (pH environ 4,5) et on extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. On élimine les extraits organiques et on concentre la phase aqueuse à 10 ml sous vide à 35°C. Dans la solution résiduelle on précipite le produit de réaction par addition de HCL 2 N, on sépare par filtration, on lave à l'eau et on sèche sous vide à 37°C sur KOH. On obtient 479 mg du composé du titre pour lequel il s'agit d'un mélange anti : syn dans le rapport 2 : 1..

R_f : 0,37 (acétate d'éthyle : méthanol : acide acétique : 20 : 10 : 25 Spectre IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (bande du β-lactame)
Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

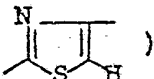
Syn: $\delta^1 = 3,26$ ppm (s, -N-CH₃)

$\delta^1 = 3,59$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta^1 = 4,09$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^1 = 5,09$ ppm (d, 6-CH-)

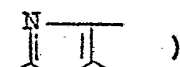
$\delta^1 = 5,76$ ppm (q, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,62$ ppm (s, )

$\delta^1 = 7,20$ ppm (s, large, -NH₂)

5 $\delta^1 = 9,39$ ppm (d, -CO-NH-)

$\delta^1 = 11,26$ ppm (s, large, = N-OH)

Anti: $\delta^1 = 7,46$ ppm (s, )

$\delta^1 = 9,22$ ppm (d, -CO-NH-)

$\delta^1 = 12,38$ ppm (s, large, = N-OH)

10 EXEMPLE 212

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(5-carboxy-4-hydroxy-pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 3,68 g (7
15 mmoles) d'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-céphalosporanique et 1,2 g (7 mmoles) de 5-carboxy-4-hydroxy-2-mercapto-pyrimidine dans 50 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 50 - 60°C sous un faible courant d'azote. On isole 1,36 g du composé du titre avec un point de fusion
20 de 230°C (décomposition).

R_f : 0,69 (acétone : acide acétique = 10 : 1)

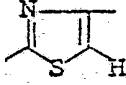
Spectre IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

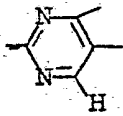
$\delta^1 = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)

25 $\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,64$ ppm (q, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,69$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,16$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta^1 = 8,44$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 9,54$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

5 EXEMPLE 213

Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-(ovrimidine-4-yl-thiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique

On dissout 926 mg (2 mmoles) du sel de sodium de l'acide 7-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-céphalospora-
 10 nique dans 30 ml d'eau, on traite par 224 mg (2 mmoles) de 4-mercaptopyrimidine et on chauffe pendant 6 heures à 65°C à pH de 6,5 à 7,0. On ajoute encore 224 mg de 4-mercaptopyrimidine et on chauffe de nouveau pendant 3 heures à 65°C à pH de 6,5 à 7,0. Après refroidissement, on ajuste le pH à 4,5 avec HCl 2 N, on extrait avec deux fois
 15 20 ml d'acétate d'éthyle et on traite par 500 mg de charbon actif. On refroidit le filtrat à 0°C et on ajuste le pH à 2,0 avec HCl 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et on sèche sur P_2O_5 sous vidé. On isole 290 mg du composé du titre avec un point de fusion de 260°C.

20 R_f : 0,49 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

Spectre IR (KBr): 1755 cm^{-1} (bande du β -lactame)

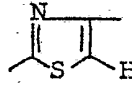
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,5$ ppm (AB, 2H, 2- CH_2 -)

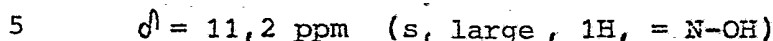
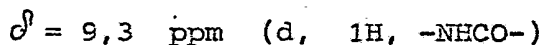
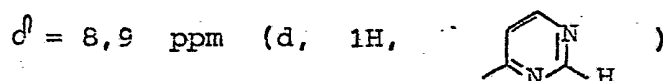
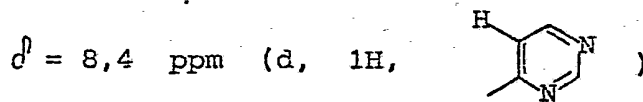
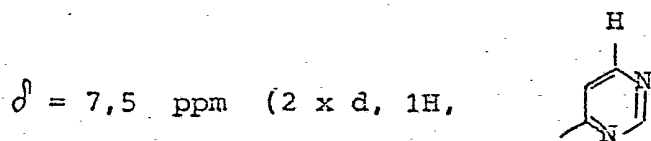
$\delta^1 = 4,4$ ppm (AB, 2H, 3- CH_2 -S-)

25 $\delta^1 = 5,1$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,75$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,6$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,1$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)



EXEMPLE 214

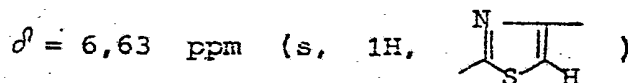
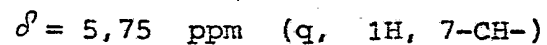
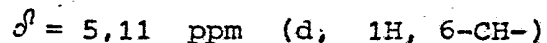
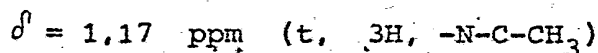
Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-(4-éthyl-6-hydroxy-5-oxo-1,2,4-triazine-3-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

- 10 On répète le procédé de l'exemple 210 en utilisant 695 mg (1,5 mmole) du sel de sodium de l'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-céphalosporanique et 260 mg (1,5 mmoles) de 4-éthyl-6-hydroxy-3-mercapto-5-oxo-1,2,4-triazine dans 50 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction, à pH constant
- 15 (pH = 7), pendant 3 heures à 60°C. Après avoir ajouté encore 17 mg (0,1 mmole) de thiol, on chauffe de nouveau pendant 1,4 heure à 60°C. On isole 394 mg du composé du titre.

R_f : 0,18 (acétate d'éthyle : isopropanol : eau = 4 : 3 : 2)

Spectre IR (KBr): 1758 cm^{-1} (bande du β -lactame)

20 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):



$\delta = 7,07$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 9,40$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

$\delta = 11,23$ ppm (s, large, 1H, = N-OH)

$\delta = 12,38$ ppm (s, large, 1H, = C-OH)

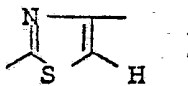
5 EXEMPLE 215

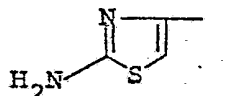
Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-(1-méthyl-tétrazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 210 en utilisant 695 mg (1,5 mmole) du sel de sodium de l'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-céphalosporanique et 221 mg (1,6 mmole) du sel de sodium du 5-mercapto-1-méthyl-tétrazole dans 50 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 60 - 65°C. On isole 412 mg du composé du titre.

Spectre IR (nujol): 1770 cm^{-1} (bande du β -lactame)

15 Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,65$ ppm (s, 1H, )

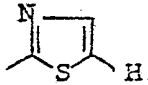
$\delta = 7,25$ ppm (s, large, 2H, )

EXEMPLE 216

20 Acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-(2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 210 en utilisant 1,39 g (3 mmoles) du sel de sodium de l'acide 7-béata-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-céphalosporanique et 422 mg (3,2 mmoles) de 5-mercapto-2-méthyl-1,3,4-thiadiazole dans 60 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 6 heures à 60 - 65°C. On isole 817 mg du composé du titre.

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,7$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 2,68$ ppm (s, 3H, = $\overset{|}{\text{C}}\text{-CH}_3$)

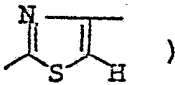
EXEMPLE 217

5 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-oximino-acétamido]-3-
(2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxy-
lique

On met 0,8 g du composé obtenu selon l'exemple 216 en suspen-
 sion dans 10 ml de méthanol. On ajoute 2 ml d'une solution 1 N de
 triéthylamine dans le méthanol et on agite pendant 5 minutes à la
 10 température ambiante. On sépare par filtration le résidu insoluble
 et on lave avec un peu de méthanol. On ajoute au filtrat 3 ml d'une
 solution méthanolique saturée d'acétate de sodium et on agite pen-
 dant 15 minutes à la température ambiante après avoir ajouté 50 ml
 de méthanol. On sépare le précipité par filtration, on lave à
 15 l'éthanol et à l'éther et on sèche. On obtient 408 mg du composé
 du titre. Par concentration de la solution-mère, on isole encore
 143 mg du composé du titre.

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,66$ ppm (s, 3H, = $\overset{|}{\text{C}}\text{-CH}_3$)

20 $\delta = 6,65$ ppm (s, 1H, )

EXEMPLE 218

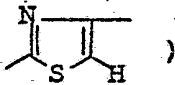
Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-oximino-acétamido]-3-
(5-carboxyméthyl-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-
carboxylique

25 En répétant le procédé de l'exemple 210, on utilise 289 mg
 (1,53 mmole) de 5-carboxyméthyl-2-mercapto-4-méthyl-1,3-thiazole.
 On chauffe la solution de réaction pendant 8 heures à 50 - 60°C. On
 obtient 218 mg du composé du titre avec un point de fusion $> 210^\circ\text{C}$
 (décomposition).

R_f : 0,34 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

Spectre IR (KBr): 1766 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- 5 $\delta = 2,25$ ppm (s, 3H, = C-CH₃)
- $\delta = 3,72$ ppm (s, 2H, = C-CH₂-COO-)
- $\delta = 4,24$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)
- $\delta = 5,05$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
- $\delta = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
- $\delta = 6,62$ ppm (s, 1H, )
- 10 $\delta = 7,04$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)
- $\delta = 9,35$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)
- $\delta = 11,26$ ppm (s, large, 1H, = N-OH)

EXEMPLE 219

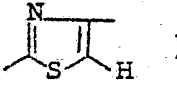
15 Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-[2-thién-2-yl]-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carboxylique

20 On répète le procédé de l'exemple 210 en utilisant 309 mg (1,7 mmole) de 5-mercapto-2-(thién-2-yl)-1H-1,3,4-triazole. On chauffe la solution de réaction pendant 4,2 heures à 60°C. On isole 440 mg du composé du titre.

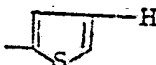
R_f : 0,42 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

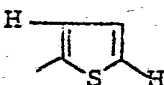
Spectre IR(KBr): 1759 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- 25 $\delta = 4,21$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
- $\delta = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
- $\delta = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
- $\delta = 6,61$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,04$ ppm (large., 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta^1 = 7,12$ ppm (t, 1H, )

$\delta^1 = 7,63$ ppm (m, 2H, )

$\delta^1 = 9,37$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

$\delta^1 = 11,21$ ppm (s, large, 1H, $=\text{N}-\text{OH}$)

EXEMPLE 220

Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-svn-méthoximino-acétanido]-
3-[tétrazolo(4,5-b)pyridazine-6-yl-thiométhyl]-céph-3-em-4-carbo-
xylique

10 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 551 mg (3,6 mmoles) de mercapto-tétrazolo(4,5-b)pyridazine. On chauffe la solution de réaction pendant 8 heures à 65°C. Puis on ajoute encore 153 mg (1 mmole) du thiol et on chauffe de nouveau pendant 6 heures à 55°C. On isole 659 mg du composé du titre.

15 R_f : 0,20 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)


Spectre de RMN (δ_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,79$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 4,36$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

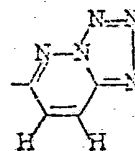
20 $\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 1H; 6-CH-)

$\delta^1 = 5,76$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,69$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,15$ ppm (s, large., 2 H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 7,71 + 8,53$ ppm (d, 2H,



$\delta = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 221

5 Acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-(pyrimidine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 210 en utilisant 695 mg (1,5 mmole) du sel de sodium de l'acide 7-béte-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-céphalosporanique et 179 mg (1,6 mmole) de 2-mercaptopyrimidine. On chauffe la solution de réaction pendant 10 4,5 heures à 50°C. Après addition de 23 mg (0,2 mmole) du thiol, on chauffe de nouveau pendant 2,5 heures à 60°C. On purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 238 mg du composé du titre.

R_f : 0,57 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

15 Spectre IR (KBr): 1760 cm^{-1} (bande du β -lactame)

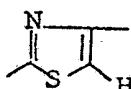
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 4,59$ ppm (AB, 2H, 3- CH_2 -S-)

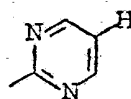
$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

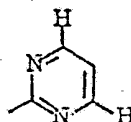
$\delta = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20

$\delta = 6,63$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,04$ ppm (s, large, 2H, - NH_2)

$\delta = 7,15$ ppm (m, 1H, )

$\delta = 8,56$ ppm (d, 2H, )

$\delta = 9,35$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

$\delta = 11,22$ ppm (s, large, 1H, = N-OH)

2485018

EXEMPLE 222

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido]-3-(2-méthoxycarbonylméthyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

5 On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 627 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-méthoxycarbonylméthyl-1,3,4-oxadiazole. On chauffe la solution de réaction pendant 2,5 heures à 60°C et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 437 mg du composé du titre.

10 R_f : 0,34 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

Spectre IR (KBr): 1766 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

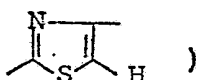
$\delta^0 = 3,61$ ppm (s, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{O}-$)

$\delta^0 = 3,77$ ppm (s, = N-OCH₃ + $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_3$)

15 $\delta^0 = 4,17$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^0 = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^0 = 5,68$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^0 = 6,68$ ppm (s, 1H, )

$\delta^0 = 7,13$ ppm (s, large, 2H, -NH₂)

20 $\delta^0 = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 223

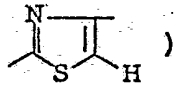
Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-(2-acétamidométhyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

25 On dissout 695 mg (1,5 mmole) du sel de sodium de l'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-céphalosporanique dans 50 ml d'eau. La solution de réaction a alors un pH de 5. Après addition de 302 mg (1,6 mmole) de 5-acétamidométhyl-1,3,4-thiadiazol-5-thiol, le pH devient égal à 4. On ajuste ensuite
30 le pH de la solution de réaction à 6,5 par addition de NaHCO₃ et

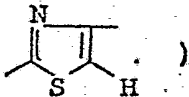
on chauffe pendant 2,5 heures à 60°C en agitant et en maintenant le pH constant. On ajoute encore 19 mg (0,1 mmole) du thiol et on chauffe de nouveau pendant 4,5 heures à 60°C. On ajoute une nouvelle fois 19 mg (0,1 mmole) du thiol et on chauffe la solution de réaction pendant 6 heures à 60°C. On laisse refroidir, on filtre et on acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique 2 N. On sépare le précipité par filtration, on lave à l'eau et on sèche sous vide à 37°C sur KOH. On isole 414 mg du composé du titre qui contient environ 40 % d'isomère anti.

10 R_f : 0,13 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)
Spectre IR (KBr): 1769 cm^{-1} (bande du β -lactame)
Spectre de RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

Isomère syn:

	$\delta^0 = 1,84$	ppm	(s, 3H, -N-CO-CH ₃)
15	$\delta^0 = 4,40$	ppm	(AB, 3-CH ₂ -S-)
	$\delta^0 = 4,55$	ppm	(d, -CH ₂ -N-CO)
	$\delta^0 = 5,11$	ppm	(d, 1H, 6-CH-)
	$\delta^0 = 5,74$	ppm	(q, 1H, 7-CH-)
	$\delta^0 = 6,63$	ppm	(s, )
20	$\delta^0 = 7,12$	ppm	(s, large, 2H, -NH ₂)
	$\delta^0 = 8,74$	ppm	(t, large, 1H, -C-NH-CO-)
	$\delta^0 = 9,43$	ppm	(d, -NH-CO-)
	$\delta^0 = 11,23$	ppm	(s, large, = N-OH)

Isomère anti:

25	$\delta^0 = 7,45$	ppm	(s, )
	$\delta^0 = 9,25$	ppm	(d, -CO-NH-)

EXEMPLE 224

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-(purine-6-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 210 en utilisant 695 mg (1,5 mmoles) du sel de sodium de l'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-céphalosporanique et 269 mg (1,7 mmole) de 6-mercapto-purine monohydrate. On chauffe la solution de réaction pendant 4,5 heures à 60°C. On isole 247 mg du composé du titre.

R_f : 0,14 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

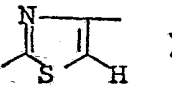
10 Spectre IR (KBr); 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

Spectre de RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

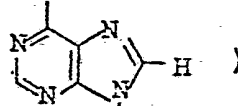
δ¹ = 4,10 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

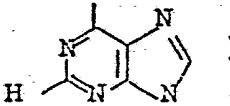
δ¹ = 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ¹ = 5,73 ppm (q, 1H, 7-CH-)

15 δ¹ = 6,62 ppm (s, 1H, )

δ¹ = 7,04 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ¹ = 8,42 ppm (s, 1H, )

δ¹ = 8,63 ppm (s, 1H, )

δ¹ = 9,37 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20 δ¹ = 11,23 ppm (s, large, 1H, = N-OH)

δ¹ = 13,49 ppm (large, 1H, -N-
H)

EXEMPLE 225

Acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido]-3-(quinoléine-2-yl-thiométhyl)-céph-3-em-4-carboxylique

25 On répète le procédé de l'exemple 210 en utilisant 695 mg (1,5 mmoles) du sel de sodium de l'acide 7-béta-[2-(2-amino-thiazol-4-

yl)-2-syn-oximino-acétate] -céphalosporanique et 376 mg (1,7 mmole) de 2-mercapto-quinoléine. On chauffe la solution de réaction pendant 3,5 heures à 65°C. On isole 188 mg du composé du titre.

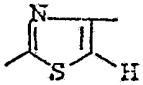
R_f: 0,42 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

Spectre IR (KBr): 1762 cm⁻¹ . (bande du β-lactame)

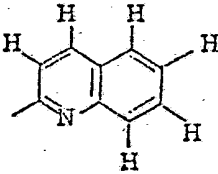
Spectre de RMN (d₆ -DMSO, 60 MHz):

δ = 5,07 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,70 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,61 ppm (s, 1H, )

10. δ = 7,03 ppm (s, large, 2H, -NH₂)

δ = 7,1 - 8,3 ppm (m, 6H, )

δ = 9,36 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

δ = 11,23 ppm (s, large, = N-OH)

EXEMPLE 226

Acide 7-β-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido] 1-3-(2-mercapto-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)-céph-3-èm-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 540 mg (3,6 moles) de 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole. On chauffe à 60°C la solution de réaction pendant 7 heures et on purifie le produit brut isolé par trituration avec de l'acétate d'éthyle. On obtient 931 mg du composé du titre

R_f: 0,54 (acétate d'éthyle:acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

Spectre IR (KBr) : 1762 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

10 Spectre RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

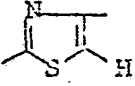
δ¹ = 3,63 ppm (AB, 2-CH₂-)

δ¹ = 3,82 ppm (s, = N-OCH₃)

δ¹ = 4,24 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

15 δ¹ = 5,14 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ¹ = 5,76 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ¹ = 6,75 ppm (s, 1H, )

δ¹ = 9,58 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

EXEMPLE 227

20 Acide 7-β-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido] 1-3-[1-(β-amino-éthyl)-tétrazol-5-yl-thiométhyl]-céph-3-èm-4-carboxylique

On répète le procédé de l'exemple 5 en utilisant 724 mg (4m mole) de chlorhydrate de 1-(β-amino-éthyl)-5-mercapto-tétrazole. On chauffe la solution de réaction pendant 6,5 heures à 70°C. On isole 386 mg du composé du titre

R_f: 0,44 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

Spectre IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (bande du β-lactame)

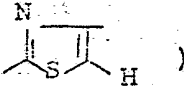
Spectre de RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

30 δ¹ = 3,83 ppm (s, = N-OCH₃)

δ¹ = 4,23 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

δ¹ = 5,08 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ¹ = 5,71 ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,17$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 9,54$ ppm (d, 1H, $-\text{CO-NH-}$)

EXEMPLE 228

- 5 Acide 7- β - [2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido] -3-
2-(3-thiényl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiométhyl] -céph-3-èm-4-carboxy
lique

On répète le procédé de l'exemple 210 en utilisant 573 mg (1,1 mmole) d'acide 7- β - [2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-oximino-acétamido] -
10 - céphalosporanique et 275 mg (1,5 mmole de 5-mercaptop-2-(3-thiényl)
1H-1,3,4-triazole dans 50 ml d'eau. On chauffe la solution de réaction pendant 5 heures à 50 - 55° C. On isole 355 mg du composé du titre

R_f : 0,52 (acétate d'éthyle : acide acétique : eau = 3 : 1 : 1)

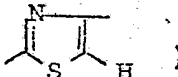
- 15 Spectre IR (KBr) : 1764 cm^{-1} (bande du β -lactame)

Spectre RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

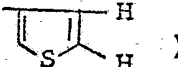
$\delta = 4,22$ ppm (AB, 3- CH_2 -S-)


$\delta = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20 $\delta = 6,62$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,07$ ppm (s, large, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 7,58$ ppm (m, 2H, )

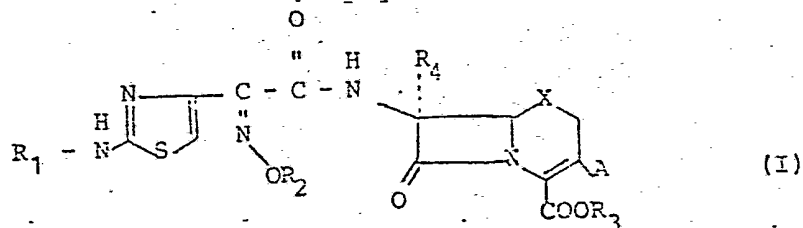
$\delta = 8,04$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 9,38$ ppm (d, 1H, $-\text{CO-NH-}$)

- 25 $\delta = 11,21$ ppm (s, 1H, = N-OH)

- REVENDICATIONS -

1.- Composés de formule générale I



dans laquelle:

- 5 R₁ représente l'hydrogène, un groupe alkyle, acyle, arylsulfonyle ou alkylsulfonyle éventuellement substitué ou un groupe amino-protecteur connu dans la chimie des peptides,
- R₂ représente l'hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, aralkyle, acyle, aryle, arylsulfonyle, alkylsulfonyle ou hétérocyclique éventuellement substitué,
- 10 R₃ représente l'hydrogène, un groupe ester ou un cation,
- R₄ représente l'hydrogène, un groupe alkyloxy inférieur ou un groupe convertible en un groupe alkyloxy,
- X représente le soufre, l'oxygène ou un groupe -CH₂ ou -NH-
- A représente le groupe tétrazolo [4,5-b] pyridazine-6-yl thio-
- 15 méthyle et le groupe R₂O est en position syn.

2.- Acide 7-béta- $\bar{2}$ -(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-méthoximino-acétamido $\bar{7}$ -3- \bar{t} étrazolo(4,5-b) pyridazine-6-yl-thiométhyl $\bar{7}$ -céph-3-em-4-carboxylique et ses sels physiologiquement acceptables.

3.- Préparations pharmaceutiques efficaces pour lutter contre

20 les infections bactériennes, caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2.