

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 462 439

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑪

N° 79 19295

⑤4 Nouveau procédé de préparation de produits dérivés de l'acide 7-/(2-aryl) 2-hydroxyimino acétamido/céphalosporanique.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 501/20.

②2 Date de dépôt..... 26 juillet 1979.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 7 du 13-2-1981.

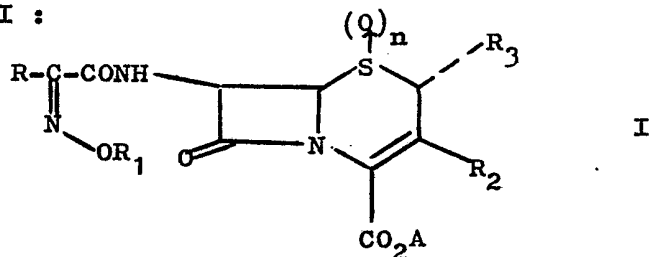
⑦1 Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales, résidant en France.

⑦2 Invention de : René Heymes, Jean Jolly et Primo Rizzi.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : André Bourgoïn, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs René HEYMES, Jean JOLLY et Primo RIZZI, a pour objet un nouveau procédé de préparation des produits de formule générale I :



isomère syn

dans laquelle R représente un radical phényle, thiényle, furyle ou thiazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués au plus par deux substituants choisis dans le groupe
10 formé par les halogènes, le radical amino et les radicaux amino protégés, R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupement de protection du radical hydroxyle, un radical alkyle, alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués, soit R_1 représente un
15 radical acyle, R_2 et R_3 sont tels que,
ou bien R_2 représente un atome d'hydrogène et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

ou bien R_3 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente :

- 20 - soit un atome d'halogène,
- soit un radical alkyle, cycloalkyle, alkoxy ou alkylthio ayant au plus 5 atomes de carbone,
- soit un radical acétoxyméthyle ou carbamoyloxy méthyle
- soit un radical -NH-C(=O)-Alk dans lequel Alk est un alkyle compor-

25 tant de 1 à 4 atomes de carbone,

- soit un radical $\text{-CH}_2\text{-S-R}_5$ dans lequel R_5 représente ou bien un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant de 1 à 4 hétéro-atomes choisis parmi S, N et O, et éventuellement substitué, ou bien R_5 représente un radical acyle ayant de 2 à 4 atomes de
30 carbone ou bien R_5 représente un hétérocycle condensé,
- soit un radical azidométhyle,

A représente un atome d'hydrogène, un équivalent d'un métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une

base organique aminée ou un groupement ester.

n représente un entier de 0 à 2,

procédé caractérisé en ce que l'on traite d'abord dans un solvant, et éventuellement en présence d'une base, un produit

5 de formule II :



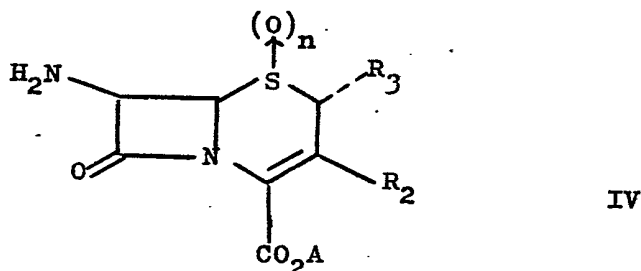
dans laquelle R et R_1 ont la signification précédente et A_1 représente un atome d'hydrogène ou un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une

10 base organique aminée, par un produit de formule III :



dans laquelle R_4 représente un radical alkyle, aryle ou aralkyle, éventuellement substitué et Hal représente un atome d'halogène et fait agir, dans un solvant et éventuellement

15 en présence d'une base, le produit résultant sur un produit de formule IV :



Parmi les radicaux que peut représenter R , on peut citer plus spécialement le radical 2-furyle, les radicaux 1,3-thiazol-4-yle ou 2-amino 5-chloro 1,3-thiazol-4-yle et principalement les radicaux 2-amino ou 2-amino protégé 1,3-thiazol-4-yle.

Les radicaux aryliques que représente R peuvent être substitués par les atomes d'halogènes, fluor, chlore, brome ou 25 iode. L'atome préféré est l'atome de chlore.

Le groupement protecteur par lequel le radical amino peut être protégé peut être choisi parmi les radicaux suivants : un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone tel que préférentiellement tert-butyle ou tert-amyle, un groupement acyle aliphatique, un groupe acyle aromatique ou hétérocyclique ou un 30 groupe carbamoyle, un groupe alcanoyle inférieur tel que, par exemple, formyle, acétyle, propionyle, butyryle, iso-

butyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle, pivaloyle ; un groupe alcoxy ou cycloalcoxy carbonyle inférieur tel que, par exemple, méthoxy carbonyle, éthoxy carbonyle, propoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, isopropoxy-carbonyle, 5 butoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, pentyloxy-carbonyle, tert-pentoxycarbonyle, hexyloxycarbonyle ; les groupes benzoyle, toluoyle, naphtoyle, phtaloyle, mésyle, phényl acétyle, phényl propionyle, un groupe arylalcoxycarbonyle tels que benzyloxycarbonyle.

10 Le groupement acyle peut être substitué, par exemple, par un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. Un tel groupement peut être, par exemple, un groupement chloroacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle, trifluoroacétyle ou bromoacétyle.

Le groupement protecteur du radical amino peut également être
15 un groupement aralkyle inférieur tel que benzyle, 4-méthoxy benzyle ou phényléthyle, trityle, 3,4-diméthoxybenzyle, benzhydryle, un groupement haloalkyle tel que trichloroéthyle ; un groupement chlorobenzoyle, paranitrobenzoyle, para-tert-butyl benzoyle, phénoxyacétyle, caprylyle, n-décanoyle, acryloyle,
20 un groupement méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle ainsi que les thiocarbamoyles correspondants.

La liste ci-dessus ne constitue pas une liste exhaustive.

Il est évident que d'autres groupements protecteurs des
25 amines, groupements connus en particulier en chimie des peptides peuvent également être utilisés.

Le groupement de protection du radical hydroxyle que peut représenter R_1 , peut être choisi dans la liste ci-dessous : R_1 peut représenter un groupe acyle tel que, par exemple, formyle, acétyle, chloroacétyle, bromoacétyle, dichloro-
30 acétyle, trichloroacétyle, trifluoroacétyle, méthoxyacétyle, phénoxyacétyle, benzoyle, benzoylformyle, p-nitrobenzoyle. On peut citer également les groupements éthoxycarbonyle, méthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, tétrahydropyrannyle,
35 tétrahydrothiopyrannyle, méthoxytétrahydropyrannyle, trityle, benzyle, 4-méthoxybenzyle, benzhydryle, trichloroéthyle, 1-méthyl 1-méthoxyéthyle, phtaloyle.

On peut également citer d'autres acyles tels que propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle
40 et pivaloyle.

On peut également citer les radicaux phénylacétyle, phénylpropionyle, mésyle, chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, caprylyle, acryloyle, méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle.

- 5 Parmi les autres valeurs de R_1 , on peut citer entre autres les valeurs méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, vinyle, allyle, propargyle; éthyne, butényle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.
- 10 Parmi les groupements par lesquels les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle et cycloalkyle représentés par R_1 peuvent être substitués, on peut citer :
- les groupements alkoxy-carbonyles tels que éthoxycarbonyle ou tert-butoxycarbonyle,
 - 15 - les groupements carboxy, carboxy salifié, nitrile, amino ou alkyl ou dialkylamino,
 - les groupements aryloxy tels que phényle, tétrazolyle, thiazolyle, éventuellement substitué tel que 4-méthyl ou 4-amino thiazol -2-yl, pyridinyle,
 - 20 - les groupements azido ou arylthio tels que phényle éventuellement substitué-thio,
 - les groupements hydroxyle, halogène tels que chloro, bromo, iodo, fluoro ou R_1 peut représenter, par exemple, le radical 2-bromo propen-2-yle,
 - 25 - les groupements acyles tels que alcanoyle ou carbamoyle éventuellement substitué,
 - les groupements alcoyloxy ou alcoylthio,
 - les groupements isoureido, thiocyanato, aminohydrazino, méthylthio.
- 30 Parmi les autres valeurs de R_1 , en particulier la valeur acyle, on peut citer en plus des radicaux indiqués précédemment les radicaux aroyloxy tels que benzoyle, éventuellement substitué, carbamoyle éventuellement substitué amino alcanoyle ou amino substitué alcanoyle.
- Le substituant R_3 en position 2 du cycle cephem se trouve
- 35 dans la configuration α . R_3 peut représenter un radical méthyle, éthyle, propyle, iso-propyle, butyle, sec-butyle, tert-butyle.
- Pour les valeurs de R_2 , on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, propyle, iso-propyle, butyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, iso-pentyle, tert-pentyle, néopentyle, cyclopropyle,
- 40 cyclobutyle, cyclopentyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy,

isopropyloxy, sec-butyloxy, tert-butyloxy, pentyloxy, isopentyloxy, tert-pentyloxy, neopentyloxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, isopropylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentylthio, isopentylthio, tert-pentylthio, neopentylthio.

On peut également citer les valeurs acétamido, propionylamido, butyrylamido, isobutyrylamido.

Parmi les valeurs préférées de R₅, on peut citer les radicaux acétyle, 1-méthyltétrazolyle, 2-méthyl 1,3,4-thiadiazolyle, 3-méthyl 1,2,4-thiadiazol-5-yle, 3-méthoxy 1,2,4-thiadiazolyle, 1,3,4-thiadiazol-5-yle, 2-amino 1,3,4-thiadiazol-5-yle, 3-hydroxycarbonylméthyl 1,2,4-thiadiazol-5-yle, 5-méthoxy 1,2,4-thiadiazol-3-yle, 4-méthyl 5-hydroxycarbonylméthyl, 1,3-thiazol-2-yle, 1-diméthylaminoéthyl 1,2,3,4-tétrazole-5-yle, 1,3,4-triazol-5-yle, 2-(thien-2-yl)1H-1,3,4-triazol-5-yle, 1-amino 2-trifluorométhyl 1,3,4-triazol-5-yle, 4-hydroxycarbonylméthyl 1,3-thiazol-2-yle.

Parmi les valeurs de A, on peut citer, par exemple, un équivalent de sodium, potassium, calcium, magnésium, diéthylamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, N,N-diméthyléthanolamine, éthanolamine.

Parmi les valeurs de A représentant un groupement ester, on peut citer, par exemple, les valeurs butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, benzhydryle, p-méthoxybenzyle, 3,4-diméthoxybenzyle, acétoxyméthyle, pivaloyloxyméthyle.

L'action du produit de formule III sur le produit de formule II est effectuée de préférence dans un solvant anhydre.

On peut, par exemple, opérer dans l'acétone, le diméthylformamide, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le toluène, le xylène, l'éther éthylique, l'éther isopropylique, la N-méthyl pyrrolidone ou le diméthylacétamide.

Lorsque le produit de formule II que l'on emploie est sous forme d'acide libre, c'est-à-dire lorsque A₁ représente un atome d'hydrogène, l'action de l'halogénure de sulfonyle de formule III est effectuée de préférence en présence d'une base.

Cette base peut être choisie dans la liste suivante :

- triéthylamine, N,N-diméthylaniline, tributylamine, N-méthylmorpholine, pyridine, picoline ou carbonate ou carbonate

acide de sodium ou de potassium,

La base préférée est la triéthylamine.

Lorsque le produit de formule II est un sel, c'est-à-dire lorsque le substituant A_1 représente un équivalent de métal
5 alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée, l'action de l'halogénure de formule III peut être effectuée en l'absence de base.

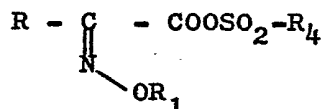
L'halogénure de sulfonyle que peut représenter III est de préférence le chlorure de tosyle.

10 On peut cependant utiliser d'autres chlorures de sulfonyle tels que le chlorure de méthane sulfonyle.

La réaction de formation du dérivé réactif du produit de formule II, par action du produit de formule III, peut être effectuée à température ambiante ou en refroidissant.

15 En particulier, lorsque R représente un groupement comportant un radical amino non protégé, il est avantageux d'effectuer la réaction de formation du dérivé réactif du produit II en refroidissant. Une température de l'ordre de -25°C à 0°C est alors préférée.

20 Le dérivé réactif du produit de formule II qui se forme au cours de la première étape du présent procédé apparaît être l'anhydride mixte carboxylique-sulfonique de formule :



25 Dans l'un des exemples de réalisation de l'invention, un tel anhydride mixte a pu être isolé à l'état cristallisé et caractérisé.

La deuxième partie du procédé consiste à acyler l'acide 7-amino céphalosporanique ou un de ses dérivés (produit de formule IV).

30 La réaction est conduite de préférence par addition de la solution du dérivé réactif du produit II dans une solution du produit IV.

Lorsque A ne représente pas un équivalent de sel, la dissolution du produit IV est opérée en présence d'une base, de
35 préférence la triéthylamine.

Le solvant dans lequel le produit de formule IV est dissout est de préférence le chlorure de méthylène, mais d'autres solvants peuvent être employés, le solvant n'étant pas critique

pour la présente réaction.

La présente réaction peut avantageusement être effectuée à basse température. Il peut être préférable d'adopter une température de -75°C à $+5^{\circ}\text{C}$.

5 Naturellement, selon les valeurs des substituants A, R ou R_1 , les étapes du présent procédé peuvent être suivies, si nécessaire, par des étapes de purification ou de clivage du ou des groupements protecteurs. Les procédés de tels purifications ou clivages sont connus dans la littérature.

10 Les étapes du présent procédé peuvent être suivies par la salification ou l'estérification des produits obtenus.

Dans le brevet belge n° 850.662, la société demanderesse a décrit un procédé d'acylation du 7-ACA utilisant, pour la préparation des produits syn, l'anhydride symétrique formé en
15 présence de dicyclohexylcarbodiimide.

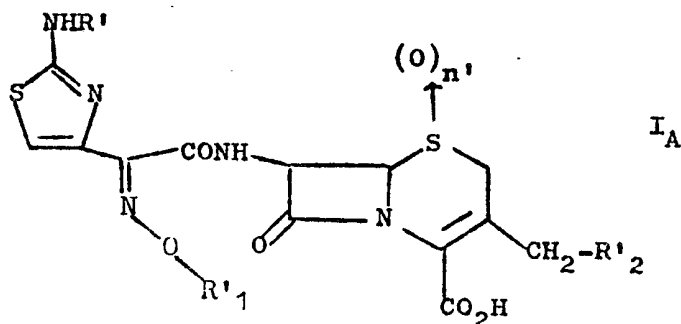
Le présent procédé comporte l'avantage de ne nécessiter qu'un seul équivalent d'acide 2-aryle 2-oxyimino acétique.

Dans le brevet français 2.348.219 sont décrits des exemples d'acylation du 7-ACA par des dérivés réactifs de l'acide
20 2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétique formés en présence de diméthylformamide et d'oxychlorure de phosphore.

Cependant, il est indiqué dans les exemples du brevet, que le produit obtenu après la réaction doit être purifié par chromatographie sur colonne.

25 Le présent procédé présente l'avantage de conduire directement à un produit final pur et ce, avec un excellent rendement.

L'invention a plus spécialement pour objet un procédé de préparation des produits de formule I_A :



isomère syn

dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe-
ment protecteur du groupement amino, R'₁ représente un groupe-
ment protecteur du groupement hydroxyle ou un radical alkyle,
5 alkényle ou alkynyle ayant au plus 4 atomes de carbone,

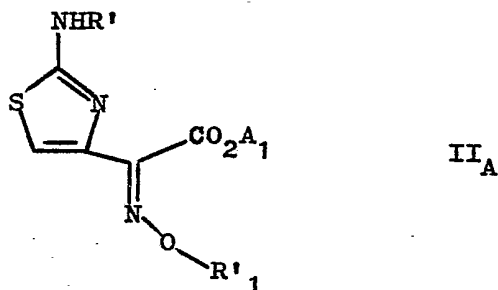
R'₂ représente un radical acétoxy, 1-méthyl 1(H)tétrazol-
5-ylthio, 2-méthyl 1,3,4-thiadiazolyl thio ou azido,
n' représente 0 ou 1

correspondant à un produit de formule I dans laquelle R repré-
sente un radical 2-amino 1,3-thiazol-4-yle ou 2-amino protégé
10 1,3-thiazol-4-yle, R₁ a les valeurs de R'₁,

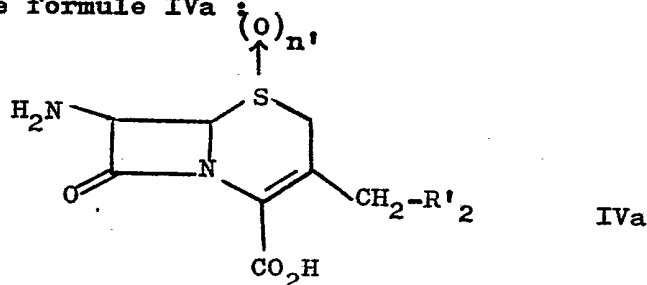
A représente un atome d'hydrogène,

R₂ représente : CH₂-R'₂ dans lequel R'₂ a les valeurs précé-
dentes et n a les valeurs de n',

15 procédé caractérisé en ce que l'on traite d'abord dans un sol-
vant et éventuellement en présence d'une base, un produit de
formule II_A :



dans laquelle R' et R'₁ ont la signification précédente et A₁
20 représente un atome d'hydrogène ou un équivalent de métal
alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une
base organique aminée, par le chlorure de tosyle et fait agir
le produit résultant dans un solvant et en présence d'une base
sur un produit de formule IVa :



25

dans laquelle R'₂ et n' ont la signification précédente.

L'invention a plus spécialement pour objet, le procédé tel que défini ci-dessus et caractérisé en ce que le solvant dans lequel on fait agir le produit de formule III sur le produit de formule II ou le chlorure de tosyle sur le produit de
5 formule II_A, est choisi dans le groupe formé par l'acétone, le diméthylacétamide, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, le tétrachlorure de carbone, le chlorure de méthylène, le toluène, le dioxanne, l'éther isopropylique, la N-méthyl pyrrolidone et le diméthylformamide, et plus
10 spécialement en ce que le solvant dans lequel on fait agir le produit de formule III sur le produit de formule II ou le chlorure de tosyle sur le produit de formule II_A est le diméthylacétamide.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé,
15 caractérisé en ce que le solvant dans lequel on fait agir sur le produit de formule IV ou IVa respectivement, le produit résultant de l'action du produit de formule III sur le produit de formule II ou le produit résultant de l'action du chlorure de tosyle sur le produit de formule II_A, est le chlorure de
20 méthylène et en ce que la base en présence de laquelle on opère éventuellement au cours des différentes phases du procédé est la triéthylamine.

L'invention est spécialement dirigée vers le procédé, caractérisé en ce que l'action du produit de formule III sur
25 le produit de formule II ou l'action du chlorure de tosyle sur le produit de formule II_A ainsi que l'action des produits résultant de ces opérations sur les produits de formule IV ou IVa sont effectuées à basse température.

L'invention concerne particulièrement un procédé de
30 préparation de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, caractérisé en ce que l'on fait agir, à basse température, dans le diméthylacétamide et en présence de triéthylamine, le chlorure de tosyle sur l'acide 2-(2-amino
35 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique, isomère syn et fait agir dans le chlorure de méthylène et en présence de triéthylamine, le produit résultant sur l'acide 7-amino céphalosporanique.

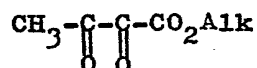
Enfin, l'invention concerne plus particulièrement un
40 procédé de préparation de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-

tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème
4-carboxylique isomère syn, caractérisé en ce que l'on fait
agir à basse température, dans le diméthylacétamide et en
présence de triéthylamine, le chlorure de tosyle sur l'acide
5 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique
isomère syn et fait agir dans le chlorure de méthylène et en
présence de triéthylamine le produit résultant sur l'acide
7-amino céphalosporanique.

Les produits de formule II dans laquelle R représente un
10 radical phényle, thiényle ou furyle sont décrits en particu-
lier dans le brevet français 2.137.899.

Les produits de formule II dans laquelle R représente un
radical amino thiazolyl ou amino protégé thiazolyle sont
décrits dans le brevet belge 850.662.

15 Les produits de formule II dans laquelle R représente un
radical thiazolyle peuvent être préparés au départ de produits
de formule :



Le procédé utilisé est identique à celui décrit dans le
20 brevet français 2.383.187, la thiourée étant remplacée par la
thioformamide.

Les produits obtenus avant saponification, sont ensuite
soumis à l'action d'un produit de formule : $\text{H}_2\text{N}-\text{OR}_1$
puis saponifiés.

25 Les produits de formule II dans laquelle R représente un
radical thiazolyle substitué par un radical amino et un
radical halogène peuvent être préparés, par exemple, par
action d'un réactif d'halogénéation sur le produit de formule II
dans laquelle R représente un radical amino thiazolyle.

30 Les produits de formule IV sont décrits dans la
littérature.

En particulier, les produits dans lesquels n représente le
nombre 1 ou 2, sont décrits, par exemple, dans le brevet fran-
çais 2.387.234.

35 Le procédé, objet de l'invention, permet d'obtenir de nom-
breux produits qui sont des céphalosporines présentant des
propriétés bien connues à titre de médicaments antibiotiques.

En plus, des produits décrits dans les exemples, les
produits suivants constituent notamment des substances pouvant

être obtenus par le procédé de l'invention :

- l'acide 7-//2-(2-amino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétyl/amino/3-/(1-méthyl tétrazol-5-yl)thiométhyl/ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn, ses sels avec les métaux alcalins, 5 alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées et ses esters avec les groupements facilement clivables,

- l'acide 7-//2-(2-amino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, ses sels avec les 10 métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées et ses esters avec les groupements facilement clivables,

- l'acide 7-//2-(fur-2-yl)2-méthoxyimino acétyl/amino/3-carbamoyloxyméthyl ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, 15 ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées et ses esters avec les groupements facilement clivables.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

20 Exemple 1 : Acide 3-acétoxyméthyl-7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

Stade A : Anhydride paratoluène sulfonique-2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique.

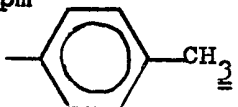
25 On mélange 59,92 g du sel de triéthylamine de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique, 500 cm³ d'acétone et 20,97 g de chlorure de para -toluène sulfonyle. On agite une heure à température ambiante puis 15 minutes dans un bain d'eau glacée. On essore et rince à l'acétone.

30 Après séchage, on obtient 12,1 g de produit insoluble.

Le filtrat contenant le produit attendu est maintenu dans un bain d'eau glacée jusqu'à utilisation.

Analyse sur une fraction d'extrait sec :

RMN (CDCl₃) ppm

35 2,39 :  J = 9 Hz

4,05 : =N-OCH₃ J = 4 Hz

6,74 : proton en 5 du thiazole J = 5,5 Hz

7,3 : groupement trityle.

Infra-Rouge dans CHCl₃-C = O 1821, 1782, 1760, 1715 cm⁻¹Ultra-Violeta) Dans l'éthanol

| | | | |
|----|-----------|----------|------------|
| 5 | Inflexion | : 227 nm | ε = 26 200 |
| | Inflexion | : 237 nm | ε = 20 100 |
| | Inflexion | : 260 nm | ε = 12 600 |
| | Inflexion | : 267 nm | |
| | Inflexion | : 272 nm | |
| 10 | Inflexion | : 295 nm | ε = 5 400 |

b) Solution d'acide chlorhydrique décinormale dans l'éthanol

| | | | |
|----|-----------|-----------|------------|
| | Inflexion | : 227 nm | ε = 23 500 |
| | Inflexion | : 265 nm | |
| | Maximum | : 275 nm | ε = 12 900 |
| 15 | Inflexion | : 288 nm. | |

Le sel de triéthylamine de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique a été obtenu comme suit :

On mélange 44,3 g d'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique, 250 cm³ d'acétone et 15 cm³ de triéthylamine. On observe une dissolution puis une cristallisation. On agite 10 minutes dans un bain d'eau glacée, essore, lave à l'acétone puis à l'éther. On obtient 46,4 g de sel après séchage.

25 Stade B : Acide 3-acétoxyéthyl 7- /2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

Environ 30 minutes après la réalisation du stade A ci-dessus, on mélange 27,2 g d'acide 7-amino céphalosporanique, 150 cm³ d'une solution molaire de carbonate acide de sodium et 100 cm³ d'eau. On agite 30 minutes à température ambiante. Le produit est alors totalement dissout (pH=7,2). On ajoute 150 cm³ d'acétone et on refroidit à +5°C intérieur par un bain de glace-méthanol. En 15 minutes, on introduit la solution glacée préparée au stade A en maintenant la température intérieure à +5°C.

On observe une précipitation puis une redissolution.

On ajoute 50 cm³ d'une solution molaire de bicarbonate de sodium. Le pH est alors de 7,85.

On laisse réchauffer une heure 30 minutes.

40 On chasse ensuite l'acétone sous pression réduite à 30°C

environ. On ajoute 100 cm³ d'eau puis 20 cm³ d'acide formique à 66 %.

On agite 15 minutes à température ambiante, essore, lave 3 fois à l'eau, sèche sous vide et obtient 97,2 g de produit brut.

Le produit est repris dans 120 cm³ d'acétone.

On agite une heure à température ambiante puis 30 minutes dans un bain d'eau glacée. On essore, rince deux fois par un mélange acétone-éther (2-1) puis à l'éther. On sèche sous vide à 40°C. On obtient ainsi 48,72 g de produit purifié.

Exemple 2 : Acide 3-/(2-méthyl 1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiométhyl/7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

On mélange 3,44 g d'acide 3-/(2-méthyl 1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiométhyl/7-amino céphalosporanique dans 10 cm³ d'eau distillée et 22 cm³ d'une solution molaire de bicarbonate de sodium. On agite une heure à température ambiante. Un insoluble persiste. On ajoute 15 cm³ d'acétone puis refroidit à +5°C intérieur par un bain de méthanol-glace.

On introduit alors en 15 minutes la solution préparée simultanément d'anhydride p-toluène sulfonique-2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique isomère syn préparée comme au stade A de l'exemple 1 sur une quantité dix fois moindre.

On abandonne au réchauffement spontané pendant une heure 30 minutes. On essore, rince à l'eau puis à l'acétone un léger insoluble. On ajoute 2 cm³ d'acide acétique au filtrat. On essore à nouveau, on rince à l'acétone un nouvel insoluble.

On chasse l'acétone sous pression réduite dans un bain d'eau à 30°C. On observe une précipitation. On ajoute 10 cm³ d'eau puis 1,3 cm³ d'acide formique. On agite 15 minutes à température ambiante, essore, rince 3 fois à l'eau. On sèche une nuit sous vide.

On obtient 7,895 g de produit brut.

Exemple 3 : Acide 3-azidométhyl 7-/2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)2-/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy)imino/acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

Stade A : Anhydride paratoluène sulfonique-2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy)imino/acétique isomère syn

On mélange 6,63 g de sel de triéthylamine de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-/1-méthyl 1-méthoxy éthoxy

imino/acétique isomère syn, 60 cm³ d'acétone et 2,19 g de chlorure de para-toluène sulfonyle. On agite une heure à température ambiante puis 15 minutes au bain de glace. On essore et rince à l'acétone. On obtient après séchage 1,16 g
5 de chlorhydrate de triéthylamine. le filtrat est conservé dans un bain de glace jusqu'à utilisation.

Stade B : Acide 3-azidométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl)2-/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy)imino/acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

- 10 On mélange 2,55 g d'acide 3-azidométhyl 7-amino ceph-3-ème 4-carboxylique, 10 cm³ d'eau distillée, 22,5 cm³ de solution molaire, de carbonate acide de sodium puis 10 cm³ d'acétone. On agite 10 minutes à température ambiante. On refroidit à +5°C intérieur par un bain méthanol-glace puis introduit en
15 10 minutes à cette température la solution préparée au stade A. On agite deux heures en abandonnant au réchauffement spontané. On chasse l'acétone sous pression réduite dans un bain d'eau à 30°C puis acidifie par 1 cm³ d'acide formique. On essore l'insoluble et rince deux fois à l'eau.
- 20 On reprend l'insoluble à l'acétate d'éthyle et agite 15 minutes à température ambiante. On essore l'acide initial et le rince à l'acétate d'éthyle. Après séchage, on récupère 0,36 g d'acide de départ. Le filtrat est séché, on évapore le solvant et obtient une résine.
- 25 Rf. : 0,5 (Acétate d'éthyle - éthanol - eau : 70 - 20 - 10).
L'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazoly1)2-/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy)imino/acétique isomère syn est décrit dans le brevet belge 865.298.

Le sel de triéthylamine de cet acide, sel utilisé au départ
30 du stade A de l'exemple 3 a été préparé comme suit :

On mélange 5,01 g d'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazoly1)2-/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy)imino/acétique isomère syn
20 cm³ de chlorure de méthylène et 1,5 cm³ de triéthylamine.

On évapore le solvant sous pression réduite dans un bain
35 d'eau à 30-35°C. On reprend le résidu à l'éther éthylique. On délite, essore, rince à l'éther, sèche à 40°C sous pression réduite. On obtient 5,62 g de sel attendu.

Exemple 4 : Acide 3-azidométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl)2-/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy)imino/acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.
40

Stade A : Anhydride para-toluène sulfonique 2-(2-trityl-amino 4-thiazoly)2-/1-méthyl 1-méthoxy éthoxy/imino acétique isomère syn

- 5 On introduit 6,03 g de sel de triéthylamine de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazoly)2-/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy) imino/acétique et 2,28 g de chlorure de para-toluène sulfonyle dans 30 cm³ d'acétone anhydre. On ajoute quelques amorces de produit cristallisé dans un mélange acétone-éther (1-1) à
- 10 partir du produit obtenu au stade A de l'exemple 3. On agite une heure 30 minutes à 20°C. On obtient une masse épaisse. On ajoute à 20°C, 30 cm³ d'éther sulfurique. On agite cinq minutes à 20°C pour homogénéiser et essore la masse. On rince le produit par 3 fois 10 cm³ d'éther sulfu-
- 15 rique. On sèche sous vide à 20°C. On obtient 6,54 g de produit composé de l'anhydride cherché et de chlorhydrate de triéthylamine. On concentre les liqueurs-mères à sec et reprend par 5 cm³ d'éther. On récupère ainsi un deuxième jet de 1 g.

20 L'anhydride pur exempt de chlorhydrate de triéthylamine a été obtenu comme suit :

On dissout les deux jets précédents soit 7,54 g dans 60 cm³ de chlorure de méthylène. On lave la solution par deux fois 30 cm³ d'eau distillée. On sèche, essore, rince et amène à sec sous vide sans dépasser 30°C, et obtient 6,5 g de

25 résine. On reprend ce résidu par 20 cm³ d'éther sulfurique, agite à 20°C, on observe une dissolution totale suivie d'une cristallisation. On essore à 20°C, rince par 3 fois 10 cm³ d'éther et sèche sous vide à 20°C. On obtient 5,5 g de produit attendu.

30 Spectre Ultra-Violet

a) Dans l'éthanol

| | | | | | | |
|----|-----------|--------|---------|---|-----|----------------------|
| | Inflexion | 222 nm | E_1^1 | = | 562 | $\epsilon = 36\ 900$ |
| | " | 227 nm | E_1^1 | = | 505 | |
| | " | 234 nm | E_1^1 | = | 403 | $\epsilon = 26\ 400$ |
| 35 | " | 260 nm | E_1^1 | = | 183 | $\epsilon = 1\ 200$ |
| | " | 265 nm | E_1^1 | = | 163 | |
| | " | 271 nm | E_1^1 | = | 141 | |
| | " | 300 nm | E_1^1 | = | 69 | $\epsilon = 4\ 500.$ |

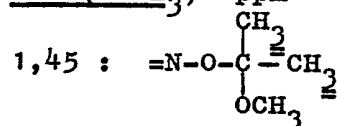
b) Solution décimormale d'acide chlorhydrique dans l'éthanol

| | | | | | |
|----|-----------|--------|---------|---|-----|
| 40 | Inflexion | 223 nm | E_1^1 | = | 564 |
|----|-----------|--------|---------|---|-----|

| | | | | |
|---|-----------|--------|----------------|----------------------|
| | Inflexion | 228 nm | $E_1^1 = 454$ | |
| | " | 264 nm | $E_1^1 = 180$ | |
| | " | 269 nm | $E_1^1 = 193$ | |
| | Maximum | 274 nm | $E_1^1 = 195$ | $\epsilon = 12\ 800$ |
| 5 | Inflexion | 286 nm | $E_1^1 = 176.$ | |

RMN (CDCl₃)

ppm



6,55 : proton en 5 du thiazole,

10 7,28 : proton du trityle.

Stade B : Acide 3-azidométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-y1)2-/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy)imino/acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

15 On dissout 0,255 g d'acide 3-azidométhyl 7-amino ceph-3-ème 4-carboxylique dans 2,6 cm³ de chlorure de méthylène et 0,28 cm³ de triéthylamine.

On refroidit à -10°C et ajoute par fractions en 8 minutes 0,656 g de l'anhydride mixte exempt de chlorhydrate de triéthylamine préparé au stade A.

20 Après 30 minutes à -10°C, on note en chromatographie sur couche mince, la disparition du spot correspondant à l'acide 3-azidométhyl ceph-3-ème 4-carboxylique. On ajoute deux gouttes d'acide acétique, lave à l'eau, puis à l'acide chlorhydrique dilué à l'eau, sèche, amène à sec et triture dans de l'éther isopropylique. On essore, sèche et obtient 0,691 g de produit

25 identique à celui obtenu au stade B de l'exemple 3.

Exemple 5 : Acide 3-acétoxyéthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxy imino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

30 A) On met en solution 247,8 g de chlorure de tosylo dans 780 cm³ de diméthylformamide,

On refroidit cette solution à 0°C et introduit à cette température 576,5 g d'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxy-imino acétique isomère syn.

On introduit ensuite 196 cm³ de triéthylamine.

On maintient cette solution à 0°C et l'introduit ensuite dans une solution maintenue à -70°-75°C et constituée de 272 g d'acide 7-amino céphalosporanique dans 3 litres de chlorure de méthylène et 450,7 cm³ de triéthylamine.

On laisse environ 30 minutes à -70°C puis ajoute 270 cm³ d'acide acétique puis 540 cm³ d'eau déminéralisée.

On laisse revenir à -15°, -20°C et précipite le milieu réactionnel dans 11 litres d'eau déminéralisée. On ramène à pH 1 - 1,2 par addition d'acide chlorhydrique dilué au demi.

On décante, lave la solution chlorométhylénique avec 3 fois 2700 cm³ d'eau déminéralisée puis concentre la solution chlorométhylénique sous vide à une température de bain-marie comprise entre 8 et 30°C jusqu'à un volume d'environ 1350 cm³.

On obtient ainsi une solution du produit attendu.

B) La même réaction a été répétée en remplaçant le diméthylformamide utilisé au départ de la réaction par une même quantité d'acétate d'éthyle,

C) Le diméthylformamide a ensuite été remplacé par de l'acétone,

D) le diméthylformamide a ensuite été remplacé par du tétrahydrofurane,

E) le diméthylformamide a ensuite été remplacé par de l'acéto-nitrile,

F) le diméthylformamide a ensuite été remplacé par du tétrachlorure de carbone,

G) le diméthylformamide a ensuite été remplacé par du chlorure de méthylène,

H) le diméthylformamide a ensuite été remplacé par du toluène,

I) le diméthylformamide a ensuite été remplacé par du dioxanne,

J) le diméthylformamide a ensuite été remplacé par de l'éther isopropylique,

K) le diméthylformamide a ensuite été remplacé par de la N-méthyl pyrrolydone,

L) le diméthylformamide a enfin été remplacé par du diméthyl acétamide.

Exemple 6 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

On introduit en 2 à 3 minutes sous agitation et en atmosphère d'azote, 227,5 g de chlorure de tosyle dans 750 cm³ de diméthylacétamide à 20°C.

5 On refroidit la solution à 0,+ 2° sous agitation et en atmosphère d'azote puis introduit en pluie, en 10 à 15 minutes et en maintenant entre 0 et + 2°C, 595 g d'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétique isomère syn.

On maintient sous agitation et atmosphère d'azote à 0 + 2°C jusqu'à dissolution totale soit pendant 15 minutes environ.

10 On obtient une solution dans laquelle on introduit en 20 à 25 minutes en maintenant à 0 + 2°C, 166 cm³ de triéthylamine.

Cette solution maintenue à 0°C est introduite immédiatement dans une solution maintenue à -70°C d'acide 7-amino céphalosporanique préparée extemporanément comme suit :

20 On amène 2,5 litres de chlorure de méthylène à la température de -15°, -18°C par injection d'azote liquide et d'azote gazeux, puis introduit en 3 à 4 minutes 250 g d'acide 7-amino céphalosporanique. On ajoute ensuite en maintenant la température à -15°C, 383 cm³ de triéthylamine.

Après dissolution totale de l'acide 7-amino céphalosporanique, on refroidit à -70°, -75°C par injection d'azote liquide.

25 L'introduction de la solution dans le diméthyl acétamide terminée, on rince le ballon et le système d'introduction avec deux fois 50 cm³ de chlorure de méthylène et maintient le mélange réactionnel entre -70 et -75°C sous agitation pendant 30 minutes puis introduit en maintenant à -70 , -75°C, la solution constituée par 250 cm³ d'acide acétique et 125 cm³ de chlorure de méthylène. On agite entre -70 et 30 -75°C puis ajoute, en laissant monter la température à -60°C, 500 cm³ d'eau déminéralisée à 0 , + 5°C. On maintient sous agitation et azote puis réchauffe pour amener à -12 , -15°C et verse, sous agitation dans 10 litres d'eau déminéralisée à 18-20°C.

35 On obtient une émulsion dans laquelle on introduit sous agitation une solution de 375 cm³ d'acide chlorhydrique 22°Bé et 375 cm³ d'eau.

On laisse décanter et sépare les deux phases puis réextrait avec 250 cm³ de chlorure de méthylène.

40 On lave la solution chlorométhylénique avec 3 fois

2500 cm³ d'eau déminéralisée puis la concentre sous vide (température du bain inférieure ou égale à 30°C) jusqu'à un volume de 1250 cm³.

On obtient une solution sirupeuse d'acide 3-acétoxyméthyl
5 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétamido/
ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On ajoute à cette solution sirupeuse une solution à 18-20°C de 300 cm³ d'eau déminéralisée et 1200 cm³ d'acide formique à 98 %.

10 On obtient une solution que l'on agite à 30-35°C sous vide pendant deux heures 30 minutes.

Une cristallisation de triphénylcarbinol se produit, on refroidit à 18-20°C, essore, lave par empâtage avec un mélange de 625 cm³ d'eau déminéralisée et 312 cm³ d'acide
15 formique.

On obtient 292,5 g de triphényl carbinol.

La solution formique est coulée en 1 minute dans 10 litres d'eau déminéralisée à 18-20°C.

On agite à 15-20°C puis ajoute 2500 g de sulfate d'ammonium,
20 agite pendant 15 minutes puis ajoute à nouveau 1250 g de sulfate d'ammonium. On agite une heure à 15-20°C, essore, lave par empâtage avec 3 fois 625 cm³ d'eau déminéralisée à 5 % d'acide formique à 0 + 5°C.

On sèche sous vide à 20-25°C et obtient le formiate
25 de l'acide attendu.

Le formiate est introduit en pluie dans 2080 cm³ d'alcool éthylique pur. On porte à 50-55°C maintient à cette température pendant 30 minutes, refroidit à 18-20°C et agite une heure à cette température.

30 On essore, lave avec 2 fois 415 cm³ d'alcool éthylique pur, sèche et obtient le produit attendu.

Exemple 7 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

On opère selon les conditions indiquées ci-dessus à
35 l'exemple 6. La seule différence suivante a été apportée au mode opératoire :

A/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique préparée extemporanément est introduite après avoir été refroidie à -40°C (au lieu de -70°C),

40 B/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée

en utilisant 5 litres de chlorure de méthylène et a été introduite après refroidissement à -40°C .

C/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée en utilisant 250 cm³ de triéthylamine et a été introduite
5 après refroidissement à -40°C .

D/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée en utilisant 3,7 litres de chlorure de méthylène et 250 cm³ de triéthylamine et a été introduite après refroidissement à -40°C .

10 E/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée en utilisant 5 litres de chlorure de méthylène et 250 cm³ de triéthylamine et a été introduite après refroidissement à -40°C .

F/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique préparée
15 extemporanément est introduite après avoir été refroidie à -20°C .

G/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée en utilisant 5 litres de chlorure de méthylène et a été introduite après refroidissement à -20°C .

20 H/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée en utilisant 250 cm³ de triéthylamine et a été introduite après refroidissement à -20°C .

I/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée en utilisant 5 litres de chlorure de méthylène et 250 cm³ de
25 triéthylamine et a été introduite après refroidissement à -20°C .

Exemple 8 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido /ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

30 On introduit sous agitation et azote sec, 192 g d'acide 2-(2-amino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique isomère syn dans 600 cm³ de diméthyl acétamide sec maintenu à $20-25^{\circ}\text{C}$, agite après addition.

On introduit ensuite en maintenant la même température, 133 cm³ de triéthylamine.

35 L'introduction terminée, on maintient le mélange réactionnel à $20-25^{\circ}\text{C}$, le refroidit ensuite à -15 , -17°C , puis introduit lentement en maintenant la solution à -15 , -17°C la solution suivante anhydre : 182,5 g de chlorure de tosyle dans 200 cm³ de diméthylacétamide.

40 On obtient une suspension jaune que l'on amène à -18 , -20°C ,

maintient à cette température sous agitation d'azote pendant une heure puis introduit lentement à cette température cette suspension dans une solution maintenue entre -70 et -75°C d'acide 7-amino céphalosporanique préparée extemporanément

5 comme suit :

dans 2 litres de chlorure de méthylène refroidit à -15° , -18°C, on ajoute 200 g d'acide 7-amino céphalosporanique.

On ajoute ensuite en maintenant la température à -15 , -18°C, 307 cm³ de triéthylamine.

10 Après dissolution totale de l'acide 7-amino céphalosporanique la solution est refroidie entre -70 et -75°C.

On rince après introduction de la solution diméthyl-acétamide, le système d'introduction avec 100 cm³ de chlorure de méthylène à -20° -25°C.

15 On maintient le mélange entre -70 et -75°C sous agitation et azote puis introduit dans les mêmes conditions, une solution de 200 cm³ d'acide acétique dans 100 cm³ de chlorure de méthylène.

20 On agite à -70 , -75°C, puis introduit en laissant la température remonter jusqu'à -50°C, 400 cm³ d'eau déminéralisée à 0° + 5°C.

On réchauffe à 0° + 5°C et ajoute une solution composée de 400 cm³ d'acide formique et 400 cm³ d'eau déminéralisée et ajoute pour amorçage 1 g de formiate d'acide 3-acétoxyméthyl
25 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn obtenu précédemment.

On laisse remonter la température jusqu'à 15° - 20°C met sous vide et distille le chlorure de méthylène tout en introduisant 2200 cm³ d'eau déminéralisée.

30 Après distillation du chlorure de méthylène, on maintient sous vide et sous agitation entre 18° et 20°C pendant 30 minutes puis revient à la pression normale, refroidit entre 0° et + 5°C, maintient sous agitation à cette température, essore, puis lave par empâtage avec deux fois 400 cm³ d'eau
35 à 5 % d'acide formique à une température de 0° + 5°C.

On sèche à 25-30°C et obtient le formiate d'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

40 Le formiate est tamisé puis introduit en pluie dans 1725 cm³ d'alcool éthylique à 100 % à 20-25°C. On porte à

50-55°C et y maintient pendant 30 minutes sous agitation. On refroidit à 18-20°C et agite à cette température pendant une heure.

On essore, lave avec deux fois 345 cm³ d'alcool éthylique à 100 %, sèche sous vide et obtient le produit attendu.

Exemple 9 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

On opère selon les conditions indiquées ci-dessus à l'exemple 8, la seule différence suivante a été apportée au mode opératoire :

Après addition de la triéthylamine à l'acide 2-(2-amino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique isomère syn, le mélange est refroidi à 0°C. On introduit alors le chlorure de tosyle dilué dans le diméthylacétamide en 15 à 20 minutes.

La réaction d'amidification réalisée par addition de l'acide 7-amino céphalosporanique au mélange préparé comme ci-dessus est alors réalisée en 30 minutes.

Exemple 10 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

On opère selon les conditions indiquées ci-dessus à l'exemple 8. La seule différence suivante a été apportée au mode opératoire :

A/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique préparée extemporanément est introduite après avoir été refroidie à -20°C.

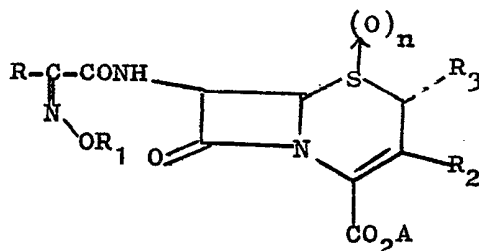
B/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée en utilisant 4 litres de chlorure de méthylène et a été introduite après refroidissement à -20°C.

C/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée en utilisant 204 cm³ de triéthylamine et a été introduite après refroidissement à -20°C.

D/ La solution d'acide 7-amino céphalosporanique a été préparée en utilisant 4 litres de chlorure de méthylène et 204 cm³ de triéthylamine et a été introduite après refroidissement à -20°C.

REVENDICATIONS

1/ Procédé de préparation des produits de formule générale I :



isomère syn

- 5 dans laquelle R représente un radical phényle, thiényle, furyle ou thiazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués au plus par deux substituants choisis dans le groupe formé par les halogènes, le radical amino et les radicaux amino protégés,
- 10 R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupement de protection du radical hydroxyle, un radical alkyle, alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués, soit R₁ représente un radical acyle,
- 15 R₂ et R₃ sont tels que :
ou bien R₂ représente un atome d'hydrogène et R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
ou bien R₃ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente :
- 20 - soit un atome d'halogène,
- soit un radical alkyle, cycloalkyle, alkoxy ou alkylthio ayant au plus 5 atomes de carbone,
- soit un radical acétoxyméthyle ou carbamoyloxy méthyle,
- soit un radical -NH-C(=O)-Alk dans lequel Alk est un alkyle
- 25 comportant de 1 à 4 atomes de carbone,
- soit un radical $\text{-CH}_2\text{-S-R}_5$ dans lequel R₅ représente ou bien un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi S, N et O et éventuellement substitué ou bien R₅ représente un radical acyle ayant de 2 à 4 atomes
- 30 de carbone
ou bien R₅ représente un hétérocycle condensé,
- soit un radical azidométhyle,
A représente un atome d'hydrogène, un équivalent d'un métal

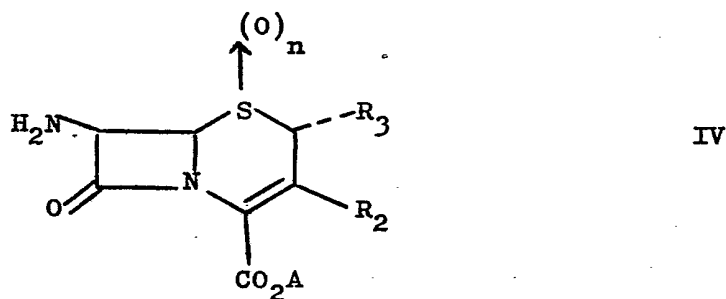
alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée ou un groupement ester, n représente un entier de 0 à 2, procédé caractérisé en ce que l'on traite d'abord dans un solvant, et éventuellement en présence d'une base, un produit de formule II :



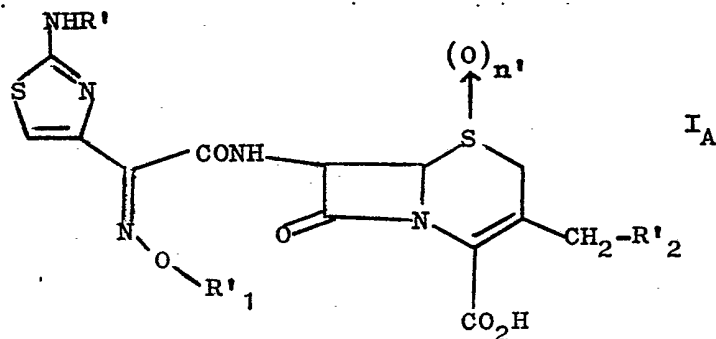
dans laquelle R et R₁ ont la signification précédente et A₁ représente un atome d'hydrogène ou un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée, par un produit de formule III :



dans laquelle R₄ représente un radical alkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué et Hal représente un atome d'halogène et fait agir, dans un solvant et éventuellement en présence d'une base, le produit résultant sur un produit de formule IV :



2. Procédé selon la revendication 1 de préparation des produits de formule I_A :

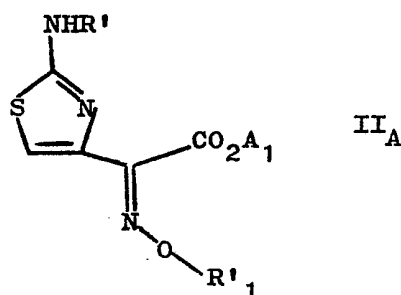


isomère syn

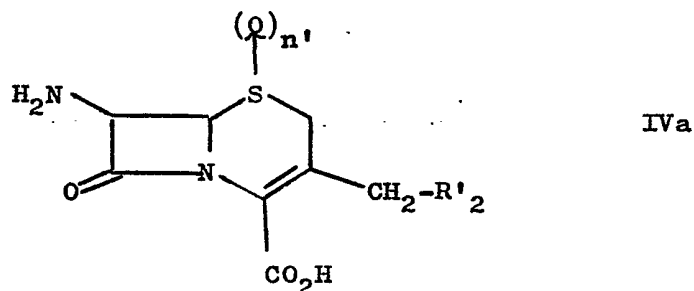
dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du groupement amino, R'₁ représente un groupement protecteur du groupement hydroxyle ou un radical alkyle,

alkényle ou alkynyle ayant au plus 4 atomes de carbone,
 R'_2 représente un radical acétoxy, 1-méthyl 1(H)-tétrazol-
 5-yl thio, 2-méthyl 1,3,4-thiadiazolyl thio ou azido,
 n' représente 0 ou 1

- 5 correspondant à un produit de formule I dans laquelle R
 représente un radical 2-amino 1,3-thiazol-4-yle ou 2-amino
 protégé 1,3-thiazol-4-yle, R_1 a les valeurs de R'_1 ,
 A représente un atome d'hydrogène, R_2 représente $-CH_2-R'_2$
 dans lequel R'_2 a les valeurs précédentes et n a les
 10 valeurs de n' , procédé caractérisé en ce que l'on traite
 d'abord dans un solvant et éventuellement en présence d'une
 base, un produit de formule II_A :



- 15 dans laquelle R' et R'_1 ont la signification précédente et
 A_1 représente un atome d'hydrogène ou un équivalent de métal
 alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une
 base organique aminée, par le chlorure de tosylo et fait agir
 le produit résultant dans un solvant et en présence d'une base
 sur un produit de formule IV_A :



20

dans laquelle R'_2 et n' ont la signification précédente.

3. Procédé selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce
 que le solvant dans lequel on fait agir le produit de
 formule III sur le produit de formule II ou le chlorure de
 25 tosylo sur le produit de formule II_A est choisi dans le
 groupe formé par l'acétone, le diméthylacétamide, l'acétate
 d'éthyle, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, le tétra-

chlorure de carbone, le chlorure de méthylène, le toluène, le dioxanne, l'éther isopropylique, la N-méthyl pyrrolidone et le diméthylformamide.

4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le solvant dans lequel on fait agir le produit de formule III sur le produit II ou le chlorure de tosyle sur le produit de formule II_A est le diméthylacétamide.

5. Procédé selon les revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant dans lequel on fait agir sur le produit de formule IV ou IVa respectivement, le produit résultant de l'action du produit de formule III sur le produit de formule II, ou le produit résultant de l'action du chlorure de tosyle, sur le produit de formule II_A, est le chlorure de méthylène.

6. Procédé selon les revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la base en présence de laquelle on opère éventuellement au cours des différentes phases du procédé est la triéthylamine.

7. Procédé selon les revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'action du produit de formule III sur le produit de formule II ou l'action du chlorure de tosyle sur le produit de formule II_A ainsi que l'action des produits résultant de ces opérations sur les produits de formule IV ou IVa sont effectuées à basse température.

8. Procédé selon les revendications 1 à 7 de préparation de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl)2-méthoxy imino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, caractérisé en ce que l'on fait agir, à basse température, dans le diméthylacétamide et en présence de triéthylamine, le chlorure de tosyle sur l'acide 2-(2-amino 4-thiazolyl)2-méthoxyimino acétique isomère syn et fait agir dans le chlorure de méthylène et en présence de triéthylamine le produit résultant sur l'acide 7-amino céphalosporanique.

9. Procédé selon les revendications 1 à 7, de préparation de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acét amido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, caractérisé en ce que l'on fait agir à basse température, dans le diméthylacétamide et en présence de triéthylamine, le chlorure de tosyle sur l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétique isomère syn et fait agir dans le chlo-

rure de méthylène et en présence de triéthylamine, le produit résultant sur l'acide 7-amino céphalosporanique.