

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 536 402**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **83 18658**

⑤1 Int Cl³ : C 07 D 501/36; A 61 K 31/545.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 23 novembre 1983.

③0 Priorité GB, 24 novembre 1982, n° 8233521.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 21 du 25 mai 1984.

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

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : *GLAXO GROUP LIMITED.*
— GB.

⑦2 Inventeur(s) : Brian Edgar Looker.

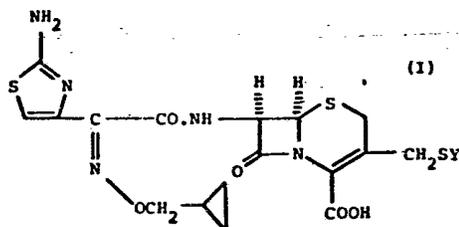
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Lavoix.

⑤4 Céphalosporines, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 L'invention concerne des céphalosporines de la formule (I)
où Y égale hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, lié par un carbone,
contenant au moins un atome d'azote, éventuellement substi-
tué et contenant éventuellement un ou plusieurs atomes de
soufre, ainsi que les sels et les esters métaboliquement labiles
et atoxiques de ces composés.

L'invention concerne aussi la préparation de ces composés
qui constituent des antibiotiques de valeur.



FR 2 536 402 - A1

D

La présente invention concerne des perfectionnements relatifs aux céphalosporines. De manière plus particulière, l'invention concerne de nouveaux composés de la série des céphalosporines et leurs dérivés exerçant une activité
5 antibiotique intéressante.

Les composés de la série des céphalosporines dont il est question dans le présent mémoire sont dénommés par référence au "céphame" selon J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, le terme "céphème" se rapportant à la structure
10 céphame de base qui comporte une double liaison.

On fait un large appel aux antibiotiques de la série de céphalosporines pour le traitement de maladies provoquées par des bactéries pathogènes, tant chez les êtres humains que chez les animaux et ces composés conviennent
15 tout particulièrement bien pour le traitement de maladies provoquées par des bactéries qui résistent à d'autres antibiotiques, tels que des composés du type des pénicillines et pour le traitement de patients qui sont sensibles aux pénicillines. Dans de nombreuses circonstances, il
20 est souhaitable d'employer un antibiotique du type des céphalosporines qui manifeste une activité contre des micro-organismes Gram-positifs et Gram-négatifs et on a consacré de nombreuses recherches à la découverte et au développement de divers types d'antibiotiques de la série
25 des céphalosporines à large spectre.

Ainsi, par exemple, dans le mémoire descriptif du brevet britannique N° 1 399 086, la demanderesse décrit une nouvelle classe d'antibiotiques de la série des céphalosporines contenant un groupe 7β -(α -oximino éthérifié)-acylamid, le groupe oximino comportant la configuration
30 syn. Cette classe de composés antibiotiques se caractérise par l'existence d'une activité antibactérienne élevée contre toute une série d'organismes Gram-positifs et Gram-négatifs, associée à une stabilité particulièrement

élevée vis-à-vis des β -lactamases produites par divers organismes Gram-négatifs.

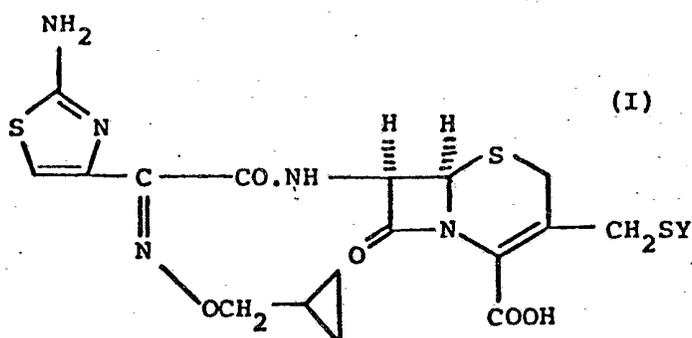
La découverte de cette classe de composés a stimulé la poursuite des recherches dans le même domaine, destinées à découvrir des composés dotés de meilleures propriétés encore, par exemple, vis-à-vis de classes particulières d'organismes, plus spécialement les organismes Gram-négatifs.

Dans le brevet britannique N° 1 604 971, on a décrit une large gamme d'antibiotiques du type de céphalosporines où la chaîne latérale en position 7 β peut être choisie parmi, entre autres, un groupe 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(oxyimino étherifié)acétamido dans lequel le radical étherifiant peut, parmi de très nombreux groupements possibles, être un radical alkyle substitué par un groupe cycloalkyle, bien que l'on n'y donne pas d'illustration spécifique de composés comportant un tel groupe. Le groupe en position 3 peut également être choisi parmi un grand nombre de radicaux et un substituant possible est constitué par un groupe thiométhyle substitué par un radical hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué, contenant un ou plusieurs atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre.

Le mémoire descriptif de la demande de brevet britannique N° 2 027 691A décrit des antibiotiques de la série de céphalosporines dans lesquelles la chaîne latérale 7 β est constituée par un radical 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(oxyimino étherifié) acétamido où le groupe étherifiant est un radical carboxyalkyle ou carboxycycloalkyle. Le substituant en position 3 est un radical de la formule syn-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxy-imino-acétamido dans laquelle Y représente un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons liés par l'intermédiaire d'un atome de carbone, contenant au moins un atome d'azote, qui peut être substitué par un groupe alkyle en C₁-C₄.

La demanderesse a découvert à présent que par le choix d'un radical syn-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxy-iminoacétamido en position 7 β , en combinaison avec certains radicaux en position 3, on pouvait obtenir des composés du genre des céphalosporines, possédant une activité particulièrement avantageuse (qui sera décrite avec de plus amples détails dans la suite du présent mémoire), contre une large gamme d'organismes pathogènes que l'on rencontre couramment.

Par conséquent, la présente invention a plus particulièrement pour objet des antibiotiques de la série des céphalosporines répondant à la formule générale (I).

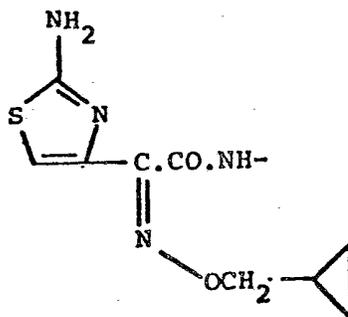


20 (dans laquelle Y représente un noyau hétérocyclique insaturé, à 5 ou 6 chaînons, lié par l'intermédiaire de l'atome de carbone, contenant au moins un atome d'azote, lequel noyau peut également contenir un ou plusieurs atomes de soufre et/ou peut être substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle en C₁-C₄, oxo, hydroxyle ou carbamoylméthyle), ainsi que les sels atoxiques et les esters métaboliquement labiles et atoxiques de ces composés.

25 Les composés conformes à la présente invention sont des isomères syn. La forme isomère syn est définie par la configuration du groupe $-O.CH_2$  eu égard au radical carboxamido. Dans le présent mémoire descriptif, la

30

configuration syn est représentée en structure comme suit :



Il faut bien comprendre qu'étant donné que les composés conformes à la présente invention sont des isomères géométriques, un certain mélange à l'isomère anti correspondant peut se produire.

10 La portée de la présente invention s'étend également aux solvates (plus spécialement les hydrates) des composés de la formule (I). L'invention étend également sa portée aux solvates des sels atoxiques de la formule (I) et aux sels atoxiques et solvates d'esters métaboliquement labiles et atoxiques des composés de la formule (I). Il faut
15 évidemment comprendre que les solvates doivent être pharmaceutiquement acceptables.

Dans la formule (I) susmentionnée, le noyau hétérocyclique représenté par Y peut, par exemple, contenir de
20 1 à 4 atomes d'azote et, si on le souhaite, un atome de soufre, des exemples particuliers de ces radicaux hétérocycliques étant constitués par les groupes imidazole, pyrazole, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, triazole, tétrazole, thiazole, thiadiazole,
25 triazinyle et thiazolidinyle. Le noyau hétérocyclique peut, si on le souhaite, être substitué par un ou plusieurs (par

exemple un à trois) radicaux alkyle en C₁-C₄ (par exemple méthyle), oxo, hydroxyle ou carbamoyleméthyle. Des substituants alkyle ou carbamoyleméthyle peuvent être attachés, par exemple, à l'hétéroatome ou aux hétéroatomes d'azote.

5 Les composés suivant la présente invention manifestent une activité antibiotique à large spectre, tant in vitro que in vivo. Ils exercent une bonne activité contre des organismes Gram-positifs et des organismes Gram-négatifs, y compris de nombreuses souches productrices de β -lactamases.

10 Les composés possèdent également une stabilité élevée vis-à-vis des β -lactamases produites par une série d'organismes Gram-négatifs et Gram-positifs.

On a constaté que les composés conformes à la présente invention exerçaient une bonne activité contre des

15 souches de *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*, y compris des souches productrices de pénicillinase de ces bactéries Gram-positives. Cette caractéristique est alliée à une bonne activité contre divers membres de la classe des entérobactériacées (par exemple souches de

20 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* et des organismes du genre *Proteus* indole-positifs tels que *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii* et *Providencia species* et des souches d'*Haemophilus influenzae* et *Acinetobacter calcoaceticus*, comme aussi à une activité contre certaines

25 souches de l'espèce *Pseudomonas*. Cette combinaison de haute activité contre des organismes Gram-positifs et d'activité élevée contre des organismes Gram-négatifs que présentent les composés suivant la présente invention est

30 particulièrement inhabituelle.

Les dérivés de la nature des sels atoxiques que l'on peut former par la réaction du groupe carboxyle présent dans les composés de la formule (I) ou par la réaction de n'importe quel groupe hydroxyle acide qui peut se trouver

sur le radical hétérocyclique Y, comprennent les sels avec des bases inorganiques, tels que les sels de métaux alcalins (par exemple sels de sodium et de potassium) et les sels de métaux alcalino-terreux (par exemple sels de calcium), des sels avec des aminoacides (par exemple sels avec la lysine et l'arginine) et des sels avec d'autres bases organiques (par exemple sels avec les substances suivantes : procaïne, phényléthylbenzylamine, dibenzyléthylènediamine, éthanolamine, diéthanolamine et N-méthylglucosamine). D'autres dérivés de la nature des sels atoxiques comprennent des sels d'addition d'acides, par exemple engendrés avec l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide formique et l'acide trifluoracétique. Lorsque cela se révèle approprié, les composés peuvent également se présenter sous la forme de sel interne ou d'amphion. Les sels peuvent également se présenter sous la forme de résinates engendrés, par exemple, avec une résine de polystyrène ou une résine d'un copolymère de divinylbenzène et de polystyrène réticulé, contenant des radicaux amino ou aminoquaternaire ou des radicaux acide sulfonique, ou avec une résine contenant des groupes carboxyle par exemple une résine d'acide polyacrylique. On peut utiliser des sels avec des bases solubles, par exemple des sels de métaux alcalins, tels que le sel de sodium, des composés de la formule (I), dans des applications thérapeutiques, en raison de la rapide distribution de ces sels dans le corps après leur administration. Cependant, lorsque l'on souhaite travailler avec des sels insolubles des composés (I) pour une application particulière, par exemple dans le cas de l'utilisation de préparations dépôt, on peut former ces sels de manière classique, par exemple avec des amines organiques appropriées.

Il faut comprendre que le groupe Y peut porter une charge positive, par exemple lorsque Y représente un radical 1-méthyl-pyridinium-2-yle et, lorsque tel est le cas, la charge positive doit être compensée par une charge négative. Ainsi, les composés peuvent être des bétaïnes, si bien que la charge négative est fournie par un groupe -COO^{\ominus} en position 4. La charge négative peut aussi être fournie par un anion A^{\ominus} , un tel anion doit être atoxique et peut provenir de n'importe lesquels des acides décrits plus haut qui engendrent des dérivés du genre des sels atoxiques.

Les dérivés de la nature des esters métaboliquement labiles et atoxiques que l'on peut former par l'estérification du groupe carboxyle dans le composé apparenté de la formule (I), comprennent les esters acyloxyalkyliques, par exemple les esters (alcanoyl inférieur)oxy-méthyliques ou -éthyliques, tels que les esters acétoxy-méthyliques ou -éthyliques ou pivaloyloxyméthyliques et les esters alcoxy-carbonyloxy alkyls, par exemple les esters (alcoxy inférieur)carbonyloxy éthyliques, tels que les esters éthoxycarbonyloxyéthyliques. En plus des dérivés du type ester susmentionnés, la portée de la présente invention s'étend également aux composés de la formule (I) sous la forme d'autres équivalents physiologiquement acceptables, c'est-à-dire des composés physiologiquement acceptables qui, tout comme les esters métaboliquement labiles, sont convertis in vivo en le composé antibiotique apparenté de la formule (I).

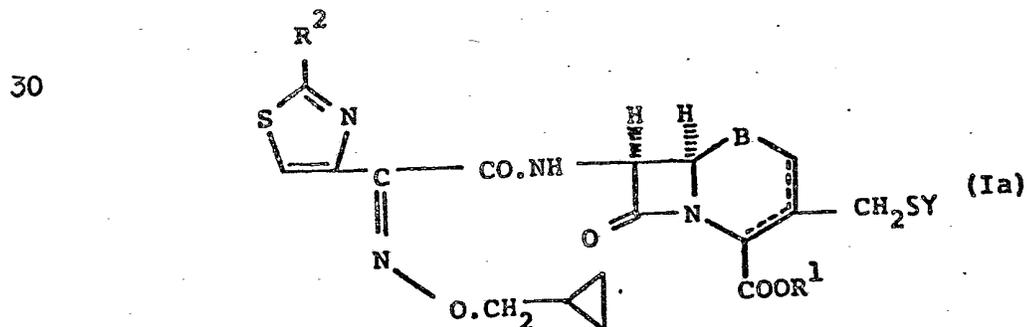
Les dérivés précités et d'autres sels et esters, comme les sels avec les acides toluène-p-sulfonique et méthane-sulfonique, ou les esters avec des groupes t-butyle ou diphenylméthyle estérifiants, peuvent s'utiliser à titre d'intermédiaire pour la préparation et/ou la purification des composés de la formule (I) conformes à l'invention, par exemple par mise en oeuvre des procédés décrits dans la suite du présent mémoire.

Les composés conformes à la présente invention que l'on préfère sont ceux dans lesquels Y représente un radical 1-méthylpyridinium-2-yle, 1-méthylpyridinium-4-yle, 1-méthyltétrazol-5-yle, 1-méthylpyridinium-3-yle, 1,2-
 5 diméthylpyrazolium-3-yle, 1,3-diméthylimidazolium-3-yle, 1-méthylpyrimidinium-2-yle, 1-carbamoylméthylpyridinium-4-yle, 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-méthyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yle, ou 4,5-dihydro-6-hydroxy-4-méthyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yle. Un composé conforme à l'invention tout spécialement
 10 préféré est le (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyiminoacétamido]-3-[(1-méthylpyridinium-4-yl)thiométhyl]-3-ème-4carboxylate et ses sels atoxiques.

Les composés conformes à la présente invention peuvent exister sous des formes tautomères (par exemple eu égard
 15 au groupe 2-aminothiazolyle ou par rapport à un substituant en position 3, tel que le radical 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-méthyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yle) et il faut bien comprendre que la portée de l'invention s'étend également aux formes tautomères des composés en question.

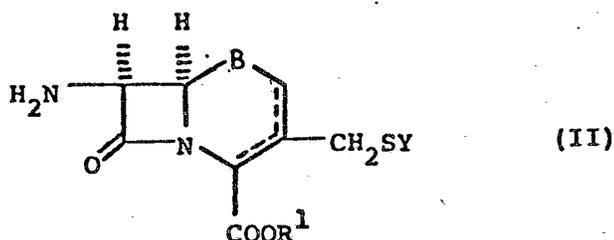
20 Les composés suivant la présente invention peuvent s'utiliser pour traiter toute une série de maladies provoquées par des bactéries pathogènes chez les êtres humains et les animaux, comme des infections des voies respiratoires et des infections des voies urinaires.

25 Suivant une autre de ses caractéristiques, la présente invention a également pour objet un procédé de préparation de composés de la série des céphalosporines, qui répondent à la formule générale :



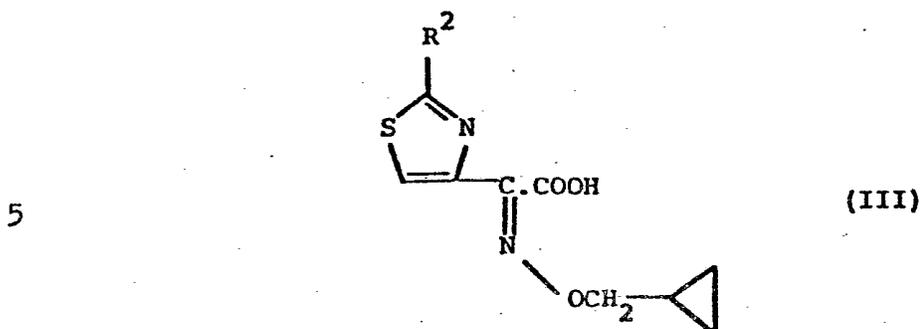
/dans laquelle Y possède les significations qui lui ont
 été précédemment attribuées, B représente $>S$ ou $>S \rightarrow O$
 (α ou β); la ligne en traits interrompus reliant les posi-
 tions 2,3 et 4, indique que le composé est une substance
 5 du type céph-2-ème ou céph-3-ème; R^1 représente un atome
 d'hydrogène ou un groupe bloquant la fonction carboxyle,
 par exemple le reste d'un alcool araliphatique ou alipha-
 tique estérogène ou d'un stannanol, d'un silanol ou d'un
 10 phénol estérogène (ledit alcool, phénol, silanol ou stanna-
 nol contenant, de préférence, de 1 à 20 atomes de carbone)
 ou un groupe bloquant la fonction anhydride symétrique ou
 mixte, dérivé d'un acide approprié et R^2 représente un
 groupe amino ou amino protégé⁷ et de leurs sels, caractérisés
 en ce que

15 (A) on acyle un composé de la formule

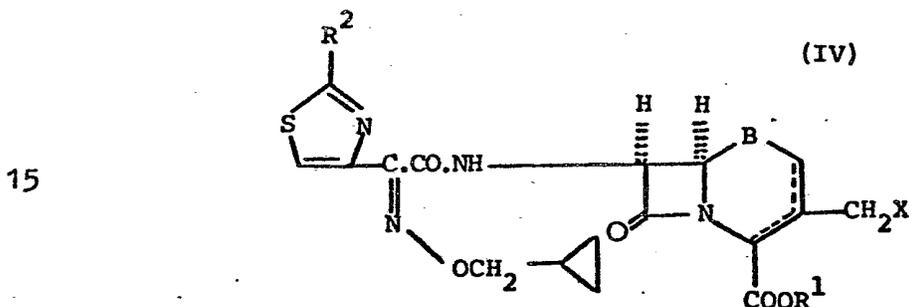


20

(dans laquelle Y, B, la ligne en traits interrompus et R^1
 possèdent les significations qui leur ont été précédemment
 attribuées), ou un sel d'un tel composé, par exemple un
 25 sel d'addition d'acide (engendré avec, par exemple un acide
 minéral, tel que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique
 l'acide sulfurique, l'acide nitrique ou l'acide phosphorique
 ou un acide organique, tel que l'acide méthanesulfonique ou
 l'acide toluène-4-sulfonique) ou un dérivé 7-N-silylique
 30 d'une telle substance, ou bien encore (lorsque Y contient
 un atome d'azote quaternaire) un composé correspondant
 comportant un groupe de la formule $-COO^{\ominus}$ en position 4,
 avec un acide de la formule

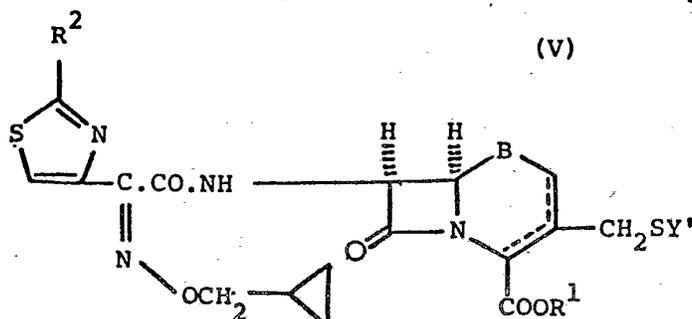


(dans laquelle R^2 possède les significations qui lui ont
 été précédemment attribuées) ou un sel d'un tel composé,
 10 ou avec un agent acylant qui y correspond;
 (B) on fait réagir un composé de la formule



(dans laquelle R^1 , R^2 , B et la ligne en traits interrompus
 possèdent les significations qui leur ont été précédemment
 attribuées et X représente le reste remplaçable d'une
 20 substance nucléophile, par exemple un radical acétoxy ou
 dichloracétoxy ou un atome d'halogène, tel qu'un atome de
 chlore, de brome ou d'iode) ou un sel d'un tel composé,
 sur une substance nucléophile contenant du soufre,
 servant à former le groupe $-CH_2SY$ (où Y possède les signi-
 25 fications qui lui ont été précédemment attribuées) en
 position 3, ou

(C) lorsque le noyau hétérocyclique Y du composé
 suivant la présente invention contient un atome d'azote
 quaternaire à substitution alkylique en C_1-C_4 ou à substi-
 30 tution carbamoylméthylque, on fait réagir un composé de
 la formule



5

(dans laquelle R^2 , B et la ligne en traits interrompus possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, R^1 représente, dans cette circonstance, un groupe bloquant la fonction carboxyle et Y' représente un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons, lié par l'intermédiaire d'un atome de carbone, contenant un atome d'azote tertiaire),

sur un agent d'alkylation en C_1-C_4 ou un agent de carbamoylméthylation, servant à introduire un groupe alkyle en C_1-C_4 ou un radical carbamoylméthyle, comme substituant sur l'atome d'azote tertiaire du noyau hétérocyclique représenté par Y' ;

ensuite, si cela se révèle nécessaire et/ou souhaitable dans chaque circonstance, on met en oeuvre n'importe lesquelles des réactions qui suivent, en n'importe quel ordre approprié :

- i) conversion d'un isomère Δ^2 en l'isomère Δ^3 souhaité,
- ii) réduction d'un composé dans lequel B représente $>S \rightarrow O$ pour former un composé dans lequel B représente $>S$,
- iii) conversion d'un groupe carboxyle en une fonction ester métaboliquement labile et atoxique,
- iv) formation d'un sel atoxique et
- v) enlèvement de n'importe quels groupes bloquant la fonction carboxyle et/ou protégeant N.

30

Dans le procédé (A) décrit ci-dessus, la matière de départ de la formule (II) est, de préférence, un composé dans lequel B représente $\text{—}S$ et la ligne en traits interrompus représente un composé du type céph-3-ème.

35

Lorsque le groupe Y dans la formule (II) est chargé, par exemple comme dans le cas d'un groupe N-alkylpyridinium,

et que le composé contient un radical de la formule $-\text{COOR}^1$ (dans laquelle R^1 possède les significations susmentionnées) en position 4, le composé comprend un anion associé E^{\ominus} , tel qu'un anion halogénure, par exemple chlorure ou bromure, ou trifluoracétate.

Les agents acylants que l'on peut utiliser pour la préparation de composés de la formule (I) comprennent des halogénures d'acides, plus particulièrement des bromures ou chlorures d'acides. De tels agents acylants peuvent se préparer en faisant réagir un acide (III) ou un sel d'un tel acide, sur un agent d'halogénéation, par exemple le pentachlorure de phosphore, le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxaline.

On peut procéder à des acylations en utilisant des halogénures d'acides, dans des milieux réactionnels aqueux et non aqueux, commodément à des températures de -50 à $+50^{\circ}\text{C}$, de préférence de -40 à $+30^{\circ}\text{C}$, si on le souhaite, en présence d'un agent fixant les acides. Les milieux réactionnels appropriés comprennent des cétones aqueuses, telles que l'acétone aqueuse, des alcools aqueux, comme l'éthanol aqueux, des esters, tels que l'acétate d'éthyle, des hydrocarbures halogénés, tels que le chlorure de méthylène, des amides, tels que le diméthylacétamide, des nitriles, tels que l'acétonitrile, ou des mélanges de deux ou plus de deux de ces solvants. Des agents fixant les acides convenables comprennent des amines tertiaires (par exemple triéthylamine ou diméthylaniline), des bases inorganiques (par exemple carbonate de calcium ou bicarbonate de sodium) et des oxyranes, tels que des oxydes de 1,2-alkylène (par exemple oxyde d'éthylène ou oxyde de propylène) qui fixent l'acide halogénhydrique libéré au cours de la réaction d'acylation.

On peut utiliser les acides de la formule (III) eux-mêmes comme agents d'acylation pour la préparation de

composés de la formule (I). Il est souhaitable d'effectuer les acylations utilisant les acides (III) en présence d'un agent de condensation par exemple un carbodiimide, tel que le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ou le
5 N-éthyl-N'- γ -diméthylaminopropylcarbodiimide; un composé carbonylé, tel que le carbonyldiimidazole, ou un sel d'isoxazolium, tel que le perchlorate de N-éthyl-5-phényl-isoxazolium.

On peut également effectuer l'acylation avec d'autres
10 dérivés amidogènes d'acides de la formule (III), tels que, par exemple, un ester activé, un anhydride symétrique ou un anhydride mixte (par exemple formé avec l'acide pivalique que ou avec un haloformiate, tel qu'un haloformiate d'alkyle inférieur). On peut également former des anhydrides mixtes
15 avec des acides du phosphore (par exemple l'acide phosphorique ou l'acide phosphoreux, l'acide sulfurique ou des acides aliphatiques ou aromatiques sulfoniques (par exemple l'acide toluène-4-sulfonique). On peut commodément former un ester activé in situ, en utilisant, par exemple le 1-
20 hydroxybenzotriazole, en présence d'un agent de condensation tel que décrit plus haut. On peut aussi préalablement former l'ester activé.

Il est souhaitable de mettre les réactions d'acylation impliquant les acides libres ou leurs dérivés amino-
25 gènes susmentionnés en oeuvre dans un milieu réactionnel anhydre, par exemple le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide ou l'acétonitrile.

Un autre procédé d'activation consiste, par exemple, à faire réagir un acide de la formule (III) sur une solution ou une suspension préformée en ajoutant un halogénure
30 de carbonyle, plus particulièrement le chlorure d'oxalyle, ou le phosgène ou un halogénure de phosphorylé, tel que l'oxychlorure de phosphore, à un solvant, tel qu'un hydrocarbure halogéné, par exemple le chlorure de méthylène, contenant un acyl inférieur amide tertiaire, tel que le
35 N,N-diméthylformamide. La forme activée de l'acide de la

formule (III) peut ensuite être amenée à réagir sur un composé du type 7-amino de la formule (II) dans un solvant approprié ou dans un mélange de solvants convenables, par exemple un hydrocarbure halogéné, par exemple le dichlorométhane. On peut commodément mettre la réaction d'acylation en oeuvre à des températures de -50 à +50°C, de préférence de -40 à +30°C, si on le souhaite en présence d'un agent fixant les acides, par exemple tel que décrit plus haut (par exemple la diméthylaniline). Si on le souhaite, on peut procéder aux réactions d'acylation susmentionnées en présence d'un catalyseur, tel que la 4-diméthylaminopyridine.

Si on le souhaite, on peut préparer les acides de la formule (III) et les agents acylants qui y correspondent et les utiliser sous la forme de leurs sels d'addition d'acides. Ainsi, par exemple, on peut commodément utiliser des chlorures d'acides sous la forme de leurs chlorhydrates sels et les bromures d'acides, sous la forme de leurs bromhydrates sels.

Dans le procédé (B) susmentionné, la substance nucléophile sulfurée, c'est-à-dire contenant du soufre, peut s'utiliser pour déplacer une grande variété de substituants X de la céphalosporine de la formule (IV). Dans une certaine mesure, la facilité du déplacement est en relation avec le pKa de l'acide HX dont le substituant provient. Ainsi, des atomes ou groupes X provenant d'acides forts tendent, en général, à être plus aisément déplacés que des atomes ou groupes provenant d'acides plus faibles. La facilité du déplacement est également en relation, dans une certaine mesure, avec le caractère précis de la substance nucléophile sulfurée. Cette dernière substance nucléophile peut être utilisée, par exemple, sous la forme d'une thione ou d'un thiol convenable.

Le déplacement de X par la substance nucléophile sulfurée peut commodément s'effectuer en maintenant les

réactifs en solution ou en suspension. La réaction se réalise avantageusement en utilisant des équivalents 1 à 10 molaires de la substance nucléophile. Les réactions à déplacement nucléophile peuvent commodément se réaliser sur des composés de la formule (IV) dans laquelle le substituant X représente un atome d'halogène ou un groupe acyloxy, par exemple, tel que décrit ci-dessous.

Groupes acyloxy

Les composés de la formule (IV) dans laquelle X représente un groupe acétoxy constituent des matières de départ commodes à utiliser pour la mise en oeuvre de la réaction de déplacement nucléophile avec la substance nucléophile sulfurée. D'autres matières de départ appropriées de cette classe comprennent des composés de la formule (IV) dans laquelle X représente le reste d'un acide acétique substitué, par exemple l'acide chloracétique l'acide dichloracétique et l'acide trifluoracétique.

Les réactions de déplacement effectuées sur des composés (IV) possédant des substituants X de cette classe, plus particulièrement de la classe appartenant aux substances dans lesquelles X représente un groupe acétoxy, peuvent être facilitées par la présence dans le milieu réactionnel d'ions iodure ou thiocyanate.

Le substituant X peut également provenir de l'acide formique, d'un acide haloformique, tel que l'acide chloroformique, ou d'un acide carbamique.

Lorsque l'on utilise un composé de la formule (IV) dans laquelle X représente un radical acétoxy ou acétoxy substitué, il est généralement souhaitable que le groupe R^1 dans la formule (IV) soit un atome d'hydrogène et que B représente $>S$. Dans ce cas, la réaction s'effectue avantageusement dans un milieu aqueux.

Dans les conditions aqueuses, la valeur du pH de la solution réactionnelle se maintient avantageusement dans la gamme de 6 à 8, si cela se révèle nécessaire par l'addition d'une base. La base est commodément un bicarbonate

ou hydroxyde de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux, tel que le bicarbonate de sodium ou l'hydroxyde de sodium.

Lorsque l'on utilise des composés de la formule (IV) dans laquelle X représente un radical acétoxy, la réaction s'effectue commodément à une température qui fluctue de 10 à 110°C, de préférence de 20 à 80°C.

Halogènes

Les composés de la formule (IV) dans laquelle X représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, peuvent également commodément s'utiliser à titre de matières de départ pour la mise en oeuvre de la réaction à déplacement nucléophile avec la substance nucléophile sulfurée. Lorsque l'on utilise des composés de la formule (IV) appartenant à cette classe, B peut commodément représenter $>S$ et R^1 peut représenter un groupe bloquant la fonction carboxyle. La réaction se réalise commodément dans un milieu non aqueux qui est de préférence constitué d'un ou plusieurs solvants organiques, avantageusement d'une nature polaire, comme des éthers, par exemple le dioxane ou le tétrahydrofurane, des esters, par exemple l'acétate d'éthyle, des amides, par exemple le formamide et le N,N-diméthylformamide et des cétones, par exemple l'acétone. D'autres solvants organiques appropriés sont décrits avec de plus amples détails dans le mémoire descriptif du brevet britannique N° 1 326 531. Le milieu réactionnel ne doit être ni extrêmement acide, ni extrêmement basique.

Dans le cas de réactions effectuées sur les composés de la formule (IV) dans laquelle R^1 représente un groupe bloquant la fonction carboxyle et le substituant Y résultant contient un azote quaternaire, le produit sera formé sous forme de l'halogénure sel correspondant, qui peut, si on le souhaite, être soumis à une ou plusieurs réactions d'échange ionique pour obtenir un sel comportant l'anion souhaité.

Lorsque l'on utilise des composés de la formule (IV)

dans laquelle X représente un atome d'halogène tel que précédemment décrit, la réaction se met commodément en oeuvre à une température de -20 à +60°C, de préférence de 0 à 30°C.

5 Lorsque le nucléophile entrant n'engendre pas de composé contenant un atome d'azote quaternisé, la réaction se réalise généralement en présence d'un agent de fixation d'acides, par exemple une base, comme la triéthylamine ou le carbonate de calcium.

10 Dans le procédé (C) ci-dessus, on fait avantageusement réagir le composé de la formule (V) sur un composé de la formule R^3Z dans laquelle R^3 représente un radical alkyle en C_1-C_4 ou un groupe de la formule H_2NCOCH_2- et Z représente un substituant labile, tel qu'un atome d'halogène
15 (par exemple d'iode, de chlore ou de brome), ou un groupe hydrocarbylesulfonate (par exemple mésylate ou tosylate). On peut aussi utiliser un sulfate de dialkyle en C_1-C_4 , par exemple le sulfate de diméthyle, à titre d'agent d'alkylation. On préfère l'iodométhane comme agent d'al-
20 kylation et on préfère l'iodoacétamide comme agent de carbamoylméthylation. La réaction se réalise de préférence à une température qui fluctue de 0 à 60°C, avantageusement de 20 à 30°C. Lorsque l'agent d'alkylation est liquide dans les conditions réactionnelles, comme c'est le cas de
25 l'iodométhane, cet agent peut lui-même servir de solvant. On peut aussi commodément effectuer la réaction dans un solvant inerte, tel qu'un éther, par exemple le tétrahydrofurane, un amide, par exemple le diméthylformamide, un alcool inférieur, par exemple l'éthanol, une di(alkyl
30 inférieur)cétone, par exemple l'acétone, un hydrocarbure halogéné, par exemple le dichlorométhane, ou un ester, par exemple l'acétate d'éthyle.

Le composé de la formule (V) utilisé à titre de matière de départ pour la mise en oeuvre du procédé (C) peut
35 se préparer, par exemple, par la réaction d'une substance de la formule (IV) (telle que précédemment définie) sur une

substance nucléophile sulfurée convenable, d'une manière analogue à celle mise en oeuvre à propos de la réaction à déplacement nucléophile décrite eu égard au procédé (B). Si on le souhaite, on peut utiliser la substance nucléophile susmentionnée sous la forme d'un thiolate de métal sel.

Lorsque X, dans la formule (IV), représente un halogène, la réaction se réalise, de préférence, en présence d'un agent de fixation d'acides, par exemple une base comme la triéthylamine ou le carbonate de calcium.

Le produit issu de la réaction peut être séparé du mélange réactionnel qui peut contenir, par exemple, de la matière de départ céphalosporinique non modifiée et d'autres substances, par mise en oeuvre de toute une série de procédés, comprenant la recristallisation, l'ionophorèse, la chromatographie sur colonne et l'utilisation d'échangeurs d'ions (par exemple par chromatographie sur des résines échangeuses d'ions) ou des résines macroréticulaires.

On peut convertir un dérivé du type ester de Δ^2 -céphalosporine par mise en oeuvre du procédé suivant la présente invention en le dérivé Δ^3 correspondant voulu, par exemple, par traitement de l'ester Δ^2 par une base, comme la pyridine ou la triéthylamine.

Lorsque l'on obtient un composé dans lequel B représente $>S \rightarrow O$, celui-ci peut être converti en le sulfure correspondant, par exemple, par réduction du sel d'acyloxy-sulfonium ou d'alcoxysulfonium correspondant, préparé in situ par la réaction sur, par exemple du chlorure d'acétyle dans le cas d'un sel d'acétoxysulfonium, la réduction étant effectuée, par exemple, à l'aide de dithionite de sodium ou d'ions iodure, comme dans une solution d'iodure de potassium dans un solvant miscible à l'eau, par exemple l'acide acétique, l'acétone, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthylformamide ou le diméthylacétamide. La réaction peut commodément se réaliser à une température de -20 à $+50^\circ\text{C}$.

On peut préparer des dérivés du type ester métaboliquement labile des composés de la formule (I) en faisant réagir un composé de la formule (I) ou un sel ou un dérivé protégé d'un tel composé, sur l'agent estérifiant convenable, tel qu'un halogénure d'acyloxyalkyle ou un halogénure d'alcoxy carbonyloxyalkyle (par exemple l'iodure) commodément dans un solvant organique, tel que le diméthylformamide ou l'acétone, cette réaction étant suivie, si cela se révèle nécessaire, de l'élimination de n'importe quels groupes protecteurs.

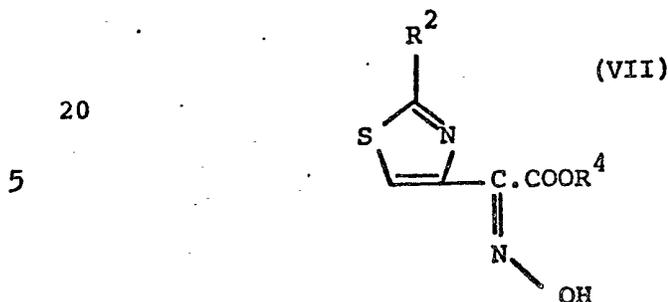
On peut former des sels des composés de la formule (I) avec des bases en faisant réagir un acide de la formule (I) sur une base convenable. Ainsi, par exemple, on peut préparer les sels de sodium ou de potassium en utilisant le sel du type 2-éthylhexanoate ou l'hydrogénocarbonate respectif. On peut préparer des sels d'addition d'acides en faisant réagir un composé de la formule (I) ou un dérivé du type ester métaboliquement labile d'un tel composé, sur l'acide convenable.

Lorsque l'on obtient un composé de la formule (I) sous la forme d'un mélange d'isomères, on peut obtenir l'isomère syn, par exemple, par mise en oeuvre de procédés classiques, comme une cristallisation ou une chromatographie.

A titre de matières de départ pour la préparation de composés de la formule générale (I) suivant la présente invention, on utilise, de préférence, des substances de la formule générale (III) et des dérivés amidogènes de substances de ce genre, comme des anhydrides et des halogénures d'acides qui y correspondent, sous la forme isomère syn ou sous la forme de mélanges des isomères syn et des isomères anti correspondants, contenant au moins 90 % de l'isomère syn.

On peut préparer des acides de la formule (III) et leurs dérivés, par étherification d'un composé de la

formule



10 (dans laquelle R² possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées et R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe bloquant la fonction carboxyle) ou un sel d'un tel composé, par la réaction sélective sur un composé de la formule générale



20 (dans laquelle T représente un atome d'halogène, comme un atome de chlore, de brome ou d'iode, un groupe sulfate ou un groupe sulfonate, tel que t-toluènesulfonate), cette réaction étant suivie de l'élimination de n'importe quel groupe bloquant la fonction carboxyle R⁴. La séparation des isomères peut s'effectuer que ce soit avant ou que ce soit après une telle éthérification. La réaction d'éthérification se met commodément en oeuvre en présence d'une

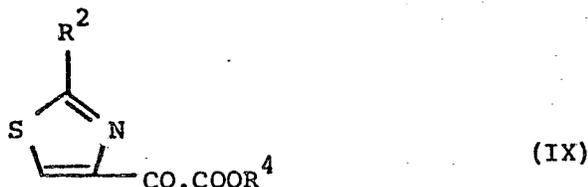
25 base, par exemple le carbonate de potassium ou l'hydrure de sodium et s'effectue, de préférence, dans un solvant organique, par exemple le sulfoxyde de diméthyle, un éther cyclique, tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane, ou un amide N,N-disubstitué, tel que le diméthylformamide. Dans ces conditions, la configuration du groupe oxyimino demeure

30 sensiblement inchangée par la réaction d'éthérification. La réaction doit s'effectuer en présence d'une base, si l'on utilise un sel d'addition d'acide d'un composé de la

formule (VII). La base doit s'utiliser en une proportion suffisante pour neutraliser rapidement l'acide en question.

On peut également préparer des acides de la formule (III) par la réaction d'un composé de la formule (IX)

5 20



10 (dans laquelle R² et R⁴ possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées),
sur un composé de la formule (X)



15 suivie de l'élimination de n'importe quel groupe bloquant la fonction carboxyle R⁴ et, si cela se révèle nécessaire, de la séparation des isomères syn et anti.

20 On peut convertir les acides de la formule (III) en les sels d'addition d'acides, en les anhydrides et halogénures d'acides correspondants, par mise en oeuvre de procédés classiques, par exemple ceux précédemment décrits.

25 Lorsque X représente un atome d'halogène (par exemple un atome de chlore, de brome ou d'iode) dans le composé de la formule (IV), on peut préparer les substances de départ du type céph-3-ème de manière classique, par exemple par l'halogénéation d'un 1β-oxyde d'ester d'acide amino-3-méthylcéph-3-ème-4-carboxylique 7β-protégé, élimination du groupe protégeant la position 7β, acylation du composé 7β-amino ainsi obtenu pour former le radical 7β-acylamido souhaité, par exemple d'une manière analogue au procédé
30 (A) susmentionné, cette acylation étant suivie de la réduction du groupe 1β-oxyde ultérieurement au cours de la suite des opérations. Ce mode opératoire est décrit dans

le brevet britannique N° 1 326 531. On peut séparer les composés du type céph-2-ème correspondants, par mise en oeuvre du procédé décrit dans la demande de brevet néerlandais publiée, N° 6 902 013, par la réaction d'un composé du type 3-méthylcéph-2-ème sur le N-bromosuccinimide, de façon à obtenir le composé du type 3-bromométhylcéph-2-ème correspondant.

Lorsque X, dans la formule (IV), représente un groupe acétoxy, on peut préparer les matières de départ de ce genre, par exemple, par acylation de l'acide 7-aminocéphalosporanique, par exemple d'une manière analogue à celle décrite à propos du procédé (A) susmentionné. Les composés de la formule (IV) dans laquelle X représente un substituant autre que des radicaux acyloxy, peuvent se préparer par l'acylation des composés 3-hydroxyméthylés correspondants, par exemple, par l'hydrolyse des composés 3-acyloxy méthylé appropriés, par exemple, comme décrit à titre illustratif dans les mémoires descriptifs des brevets britanniques N° 1 474 519 et 1 531 212.

On peut également préparer des composés de la formule (II) de manière classique, par exemple par déplacement nucléophile d'un composé 3-acyloxyméthylé ou 3-halométhylé correspondant sur le nucléophile convenable, par exemple comme décrit dans les mémoires descriptifs des brevets britanniques N° 1 012 943, 1 241 657, 2 027 691A et 2 046 261A.

Un autre procédé de préparation des matières de départ de la formule (II) comprend la déprotection d'un composé 7 β -amino protégé correspondant, par exemple, de manière classique, par exemple en utilisant du PCl₅.

Il faut comprendre que dans certaines des transformations susmentionnées, il peut se révéler nécessaire de protéger n'importe quels groupes sensibles présents dans la molécule du composé en question pour éviter le déroulement d'une réaction secondaire indésirable. Par exemple,

au cours de n'importe laquelle des suites réactionnelles décrites plus haut, il peut se révéler nécessaire de protéger le groupe NH_2 du radical aminothiazolyle, par exemple par tritylation, acylation (par exemple chloracétylation ou formylation), protonation ou tout autre procédé approprié, de façon que le groupe protégé demeure stable dans les conditions réactionnelles qui régissent une ou plusieurs des étapes de la synthèse. Le groupe protecteur peut ensuite être enlevé de toute manière commode qui ne provoque pas de rupture du composé souhaité, par exemple dans le cas d'un groupe trityle, en utilisant un acide carboxylique éventuellement halogéné, par exemple l'acide acétique, l'acide formique, l'acide chloracétique ou l'acide trifluoracétique, ou en recourant à l'emploi d'un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique, ou à l'emploi de mélanges de tels acides, par exemple en présence d'un solvant protique, comme l'eau, ou, dans le cas d'un groupe chloracétyle, par traitement par de la thiourée.

Les groupes bloquant la fonction carboxyle utilisés pour la préparation des composés de la formule (I), ou pour la préparation des substances de départ nécessaires, sont avantageusement des groupes que l'on peut aisément séparer au cours d'une étape appropriée de la suite des réactions, commodément au cours de la dernière étape. Dans des circonstances de ce genre, il peut cependant être commode d'utiliser des radicaux bloquant la fonction carboxyle métaboliquement labiles, atoxiques, comme des radicaux acyloxy-méthyle ou -éthyle (par exemple acétoxy-méthyle ou -éthyle ou pivaloyloxyméthyle), ou des radicaux alcoxy-carbonyloxyalkyle (par exemple éthoxycarbonyloxyéthyle) et conserver ces substituants dans le produit final de façon à obtenir un dérivé du type ester convenable d'un composé de la formule (I). Les groupes bloquant la fonction carboxyle convenables sont bien connus des spécialistes, une liste de radicaux carboxyle bloqués illustratifs figurant dans le brevet britannique N° 1 399 086. Les radicaux

carboxyle bloqués préférés comprennent les groupes aryl
(alcoxy inférieur)carbonyle, tels que p-méthoxybenzyl-
oxycarbonyle, p-nitrobenzyloxycarbonyle et diphénylméthoxy-
carbonyle; les groupes (alcoxy inférieur) carbonyle, tels
5 que t-butoxycarbonyle; et les groupes halo(alcoxy inférieur)
carbonyle, tels que 2,2,2-trichloréthoxycarbonyle. Le
groupe bloquant la fonction carboxyle peut subséquemment
être éliminé par mise en oeuvre de n'importe lesquels
des procédés appropriés décrits dans la littérature; ainsi,
10 par exemple, une hydrolyse catalysée par un acide ou une
base s'applique dans de nombreux cas, tout comme peuvent
s'appliquer des hydrolyses à catalyse enzymatique.

Il faut bien comprendre que l'utilisation de groupes
protégeant la fonction amino et bloquant la fonction carbo-
xyle est bien connue des spécialistes de la technique et
15 des exemples pertinents d'un tel emploi figurent, par ex-
emple dans les ouvrages de Theodora W. Green, "Protective
Groups in Organic Synthesis" (Wiley-Interscience, New-York,
1981) et de J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic
20 Chemistry" (Plenum Press, London, 1973).

On peut présenter les composés antibiotiques conformes
à la présente invention sous une forme convenant à l'admi-
nistration par n'importe quelle voie commode, par analogie
à d'autres antibiotiques et, par conséquent, la portée de
25 la présente invention s'étend également aux compositions
pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent
un composé antibiotique conforme à la présente invention,
adaptées à l'usage en médecine humaine ou vétérinaire. De
telles compositions peuvent se présenter d'une manière
30 classique à l'aide de n'importe quels excipients ou véhicules
pharmaceutiques nécessaires.

On peut introduire les composés antibiotiques conformes
à la présente invention dans des compositions convenant à
l'injection et on peut les présenter sous la forme de doses
35 unitaires, dans des ampoules ou dans des récipients qui en

contiennent des doses multiples, au besoin avec un conservateur complémentaire. Les compositions peuvent aussi adopter des formes comme des suspensions, des solutions ou des émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de mise en composition, comme des agents de mise en suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. L'ingrédient actif peut en outre se présenter sous la forme d'une poudre à laquelle on doit ajouter un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile, apyrogène, avant l'emploi.

Si on le souhaite, ces compositions pulvérulentes peuvent contenir une base atoxique appropriée, afin d'améliorer l'hydrosolubilité de l'ingrédient actif et/ou de garantir que lorsque la poudre est mélangée à de l'eau, le pH de la composition aqueuse ainsi formée soit physiologiquement acceptable. La base peut aussi être présente dans l'eau que l'on ajoute à la poudre. La base peut être, par exemple, une base inorganique, comme le carbonate de sodium, le bicarbonate de sodium ou l'acétate de sodium, ou une base organique, comme la lysine ou l'acétate de lysine.

Les composés antibiotiques peuvent également se présenter, par exemple, sous une forme convenant à l'absorption par les voies gastro-intestinales, par exemple sous forme de comprimés ou de gélules.

Les composés antibiotiques peuvent également être présentés, par exemple, sous la forme de suppositoires contenant, par exemple, des bases pour suppositoires classiques, comme le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Les compositions à utiliser en médecine vétérinaire peuvent, par exemple, se présenter sous la forme de préparations intramammaires dans des bases à libération prolongée ou rapide du principe actif.

Les compositions peuvent contenir depuis 0,1 %, par exemple 0,1 à 99 %, de la matière active, en fonction du

mode d'administration souhaité. Lorsque les compositions se présentent sous la forme de doses unitaires, chaque dose unitaire contient, de préférence, de 100 à 3.000 mg, par exemple 200 à 2.000 mg, de l'ingrédient actif. La dose telle qu'utilisée pour le traitement de l'être humain adulte fluctue, de préférence, de 200 à 12.000 mg, par exemple de 1.000 à 9.000 mg par jour, en fonction du mode et de la fréquence d'administration. Par exemple, pour le traitement de l'être humain adulte, de 400 à 6.000 mg d'ingrédient actif par jour, administrés par la voie intraveineuse ou intramusculaire, suffisent normalement. Des doses quotidiennes supérieures peuvent être nécessaires pour traiter des infections à Pseudomonas. Il faut bien comprendre que, dans certaines circonstances, par exemple pour le traitement des nouveaux-nés, des doses unitaires et des doses quotidiennes plus faibles peuvent être souhaitables.

Les composés antibiotiques suivant la présente invention peuvent s'administrer en combinaison à d'autres agents thérapeutiques, comme des antibiotiques, par exemple des pénicillines ou d'autres céphalosporines.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans pour autant limiter cette dernière. Dans ces exemples, toutes les températures apparaissent en degrés Celsius. Le Sorbsil U30 est un gel de silice fabriqué par la société Joseph Crosfield and Son de Warrington, Lancashire, Angleterre. L'abréviation THF désigne le tétrahydrofurane, DMF désigne le N,N-diméthylformamide et DMSO désigne le sulfoxyde de diméthyle.

30 PREPARATION 1

(Z)-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétate d'éthyle

On a agité du (Z)-2-hydroxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétate d'éthyle, chlorhydrate sel, (30 g) avec du bromure de cyclopropyle (13,5 g) dans du DMSO

(150 ml) contenant du carbonate de potassium (30 g), sous atmosphère d'azote, à 21°, pendant 7 heures. On a réparti le mélange entre de l'eau et du chlorure de méthylène. On a extrait la couche aqueuse avec une quantité supplémentaire de chlorure de méthylène et on a lavé les solutions organiques réunies avec de l'eau. Après séchage à l'aide de sulfate de magnésium, on a concentré la solution et on l'a introduite dans une colonne de Sorbsil U30 (200 g). On a élué la colonne à l'acétate d'éthyle (10 à 30 %) dans de l'éther de pétrole (P.E. 40-60°). L'évaporation des fractions appropriées a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre (20,9 g); λ_{\max} (éthanol) 234,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 403); λ_{inf} 254,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 302), 259,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 267), 265 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 229), 271,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 190) et 294 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 111); ν_{\max} (CHBr₃) 3398 (NH), 1730 (ester) et 1593 et 1491 cm⁻¹ (double liaison aromatique).

PREPARATION 2

Acide (Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétique.

On a dissous le produit de la préparation 1 (20 g) dans de l'éthanol (200 ml) et on a ajouté de l'hydroxyde de sodium (3,12 g) dans de l'eau (40 ml). On a porté le mélange au reflux pendant 45 minutes, période au cours de laquelle la précipitation s'opéra. On a chassé l'éthanol (environ 150 ml) par distillation et on a refroidi le résidu. On a réparti le mélange entre du chlorure de méthylène et de l'eau contenant de l'acide chlorhydrique 2N (70 ml). On a lavé la couche organique à l'eau, chaque couche aqueuse étant réextraite à l'aide d'une quantité supplémentaire de chlorure de méthylène. On a séché les couches organiques réunies avec du sulfate de magnésium et on les a évaporées de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (20 g); λ_{inf} (éthanol) 234,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 383)

259,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 242), 266,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 226) et 272,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 217); ν_{max} (Nujol) 3260 (NH) et 1685 cm^{-1} (acide).

PREPARATION 3

5 (6R,7R)-3-Bromométhyl-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-
(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acétamido/céph-3-ème-4-
carboxylate de diphénylméthyle.

On a ajouté du chlorure d'oxalyle (0,37 ml) à une solution de DMF (0,38 ml) dans du chlorure de méthylène (10 ml) à -20° , sous agitation, sous atmosphère d'azote.

10 On a agité le mélange sous refroidissement à l'eau glacée pendant 10 minutes, avant de le re-refroidir jusqu'à -20° . On a ajouté de l'acide (Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétique (1,94 g) et on a agité la solution sous refroidissement à l'eau glacée pendant 10

15 minutes avant de la re-refroidir jusqu'à -20° . On a ajouté une suspension de (6R,7R)-7-amino-3-bromométhylcéph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, chlorhydrate sel, (1,98 g) dans du chlorure de méthylène (10 ml) contenant de la N,N-diméthylaniline (1,76 ml). Une solution limpide se

20 forma lorsque l'on chauffa le mélange jusqu'à 21° en l'espace de 1 heure. On a lavé la solution avec de l'acide chlorhydrique dilué et de l'eau, chaque liqueur de lavage étant réextraite avec une quantité supplémentaire de chlorure de méthylène et on a séché les extraits réunis avec

25 du sulfate de magnésium et on les a évaporés jusqu'à l'obtention d'un petit volume. On a filtré la solution ainsi obtenue à travers du Sorbsil U30 (50 g) dans de l'acétate d'éthyle et on a évaporé l'éluat. On a cristallisé le résidu (3,54 g) dans un mélange d'éther diéthylique et

30 d'éther de pétrole (P.E. 40-60 $^{\circ}$), de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (2,43 g) P.F. 135 à 147 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{21} -11,9^{\circ}$ (c 0,6, CHCl_3).

PREPARATION 4

(1S,6R,7R)-3-Bromométhyl-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido/céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, 1-oxyde.

- 5 On a dissous du (6R,7R)-3-bromométhyl-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido/céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (1,2 g) dans du chlorure de méthylène (10 ml) et on a
 10 ajouté de l'acide 3-chloroperbenzoïque (292 mg) sous agitation et refroidissement à l'eau glacée. Après 30 minutes, on a lavé la solution avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et de l'eau (à 2 reprises). Après séchage sur du sulfate de magnésium, on a concentré la solution et on l'a purifiée sur une colonne de Sorbsil U30 (50 g) que
 15 l'on a éluée à l'aide d'acétate d'éthyle (50 à 80 %) dans de l'éther de pétrole (P.E. 40-60°) de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,1 g);
 $[\alpha]_D^{21} + 14,2^\circ$ (c 1,23, CHCl₃); λ_{inf1} 244,5 nm (E_{1cm}^{1%} 260), 258,5 nm (E_{1cm}^{1%} 232), 266 nm (E_{1cm}^{1%} 225) et 272 nm (E_{1cm}^{1%} 214).

20 EXEMPLE 1

(a) (6R,7R)-7-/(Z)-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido/3-/(1-méthylpyridinium-4-yl)thiométhyl/céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, bromure.

- 25 On a dissous du (6R,7R)-3-bromométhyl-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido/céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (1,2 g) dans du THF (20 ml), sous agitation, à 21° et on a ajouté de la 1-méthylpyrid-4-thione (162 mg). Après 2,25 h et 3,75 h,
 30 on a ajouté des fractions supplémentaires de 1-méthylpyrid-4-thione (50 mg chaque fois). Après 6 heures, on a dilué la solution avec de l'éther diéthylique (80 ml) et on a agité le mélange à la température du bain de glace pendant quelques minutes. On a recueilli le précipité par filtration,

on l'a lavé à l'éther diéthylique et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,27 g), $[\alpha]_D^{21} -29,7^\circ$ (c 0,71, DMSO), ν_{\max} (Nujol) 1784 (β -lactame), 1720 (ester) et 1675 et 1520 cm^{-1} (amide).

- 5 (b) (6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropyl-méthoxyiminoacétamido-7-3-/(1-méthylpyridinium-4-yl)thiométhyl/céph-3-ème-4-carboxylate, dichlorhydrate sel

On a dissous l'ester susmentionné (1,1 g) dans de l'acide formique (4 ml) et on a ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (0,29 ml). Après agitation à 21° pendant 1,5 heure, on a filtré le mélange et on a procédé à la lixiviation du gâteau de filtration avec de l'acide formique. On a évaporé les filtrats réunis jusqu'à l'obtention d'une gomme que l'on a triturée avec de l'acétone et séchée de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre (560 mg), $[\alpha]_D^{21} -39,7^\circ$ (c 1,03, DMSO), ν_{\max} (Nujol) 3680 - 2200 (OH, NH et NH_3^{\oplus}), 1780 (β -lactame), 1710 (COOH) et 1675 et 1550 cm^{-1} (amide).

EXEMPLE 2

- 20 (a) (6R,7R)-7-/(Z)-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido-7-3-/(1-méthylpyridinium-2-yl)thiométhyl/céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle

On a agité du (6R,7R)-3-bromométhyl-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido-7-3-
25 céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle avec de la 1-méthylpyrid-2-thione (162 mg) dans du THF (20 ml) à 21° pendant 2 heures. On a ensuite ajouté une quantité supplémentaire de 1-méthylpyrid-2-thione (160 mg). Après 4 jours à 21°, on a chauffé la solution au reflux pendant
30 3 heures. On a ajouté du carbonate de calcium finement divisé (excès) et on a de nouveau agité le mélange à 21° pendant 2 jours. On a filtré le mélange et on a dilué le filtrat avec de l'éther diéthylique (80 ml). On a

recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éther et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre. (540 mg), λ_{inf} (éthanol) 240,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 245), 265 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 208), 272 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 198), 308 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 91), ν_{max} (Nujol) 3700-2500 (NH), 1790 (β -lactame), 1725 (ester), 1680 et 1520 cm^{-1} (amide).

(b) (6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropyl méthoxyiminoacétamido-3-/(1-méthylpyridinium-2-yl) thiométhyl/céph-3-ème-4-carboxylate, dichlorhydrate sel

On a dissous l'ester susmentionné (480 mg) dans de l'acide formique (2 ml) et on a ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (0,13 ml). Après agitation pendant 1 heure à 21°, on a filtré le mélange et on a lixivié le gâteau de filtration à l'acide formique. On a évaporé les filtrats réunis et on a trituré le résidu à l'acétone de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (300 mg)

ν_{max} (Nujol) 3700-2300 (NH_3^{\oplus} , NH et OH), 1780 (β -lactame), 1710 (acide), et 1680 cm^{-1} (amide). τ (d_6 -DMSO) englobe 0,90 (d, J 6 Hz), 1,58 (t, J 6 Hz), 1,88 (d, J 6 Hz) et 2,12 (t, J 6 Hz) protons pyridyle; 3,09 (protons thiazole); et 8,88, 9,30 à 9,80, multiplets, protons cyclopropyle.

EXEMPLE 3

(a) (6R,7R)-7-/(Z)-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido-3-/(1-méthyl-1-H-tétrazol-5-yl) thiométhyl/céph-3-ème-4-carboxylaté de diphenylméthyle

On a ajouté du chlorure d'oxalyle (0,37 ml) à une solution de DMF (0,38 ml) dans du chlorure de méthylène (10 ml), sous agitation à -20°. On a laissé le mélange se réchauffer jusqu'à 0° pendant 5 minutes, avant de le re-refroidir jusqu'à -20°. On a ajouté de l'acide (Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl) acétique (1,94 g) et on a agité la solution à 0° pendant 5 minutes. Après re-refroidissement jusqu'à -20°, on a

ajouté une suspension de (6R,7R)-7-amino-3-/[1-méthyl-1-H-tétrazol-5-yl]thiométhyl/céph-3-ème-4-carboxylate (1,98 g) dans du chlorure de méthylène (10 ml) contenant de la diméthylaniline (1,26 ml). On a laissé la solution se réchauffer jusqu'à 21° en l'espace d'une heure. On a dilué la solution avec une quantité supplémentaire de chlorure de méthylène et on l'a lavée avec de l'acide chlorhydrique dilué. On a extrait la couche aqueuse avec une quantité supplémentaire de chlorure de méthylène et on a lavé les couches organiques réunies avec de l'eau, on les a séchées sur du sulfate de magnésium et on les a évaporées jusqu'à un petit volume. On a chromatographié la solution sur du Sorbsil U30 (70 g) dans un gradient d'acétate d'éthyle (10 à 50 %) dans de l'éther de pétrole (P.E. 40-60°), de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre (3,28 g) sous la forme d'une mousse, $[\alpha]_D^{21}$ -83,4° (c 0,91, CHCl₃), ν_{\max} (CHBr₃) 3400 (NH), 1780 (β-lactame), 1725 (ester) et 1685 et 1515 cm⁻¹ (amide).

(b) Acide (6R,7R)-7-/[Z]-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyiminoacétamido/3-/[1-méthyl-1-H-5-yl]thiométhyl/céph-3-ème-4-carboxylique, trifluoracétate sel

On a dissous l'ester susmentionné (3,14 g) dans de l'anisole (6,5 ml) sous agitation, à 21° et on a ajouté de l'acide trifluoracétique (25 ml). On a ajouté de l'eau (1,5 ml) après 1 heure. Après 5 minutes supplémentaires, on a évaporé la solution jusqu'à la moitié de son volume et on y a ajouté de l'éther diisopropylique (environ 100 ml). On a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éther diisopropylique et on la séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (2,02 g), $[\alpha]_D^{21}$ -40,7° (c 0,44, DMSO), ν_{\max} (Nujol) 3700-2200 (NH₃⁰, OH, NH), 1770 (β-lactame), 1725 (acide) et 1690 cm⁻¹ (amide).

EXEMPLE 4

(a) (1S,6R,7R)-7-/(Z)-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido-3-/(1-méthylpyridinium-4-yl)thiométhyl-7-céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle

- 5 On a agité du 1-oxyde de (1S,6R,7R)-3-bromométhyl-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido-7-céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (700 mg) avec de la N-méthylpyrid-4-thione (125 mg) dans du THF THF (15 ml) à 21° pendant 3,5 heures. On a ajouté de
- 10 l'éther diéthylique et on a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éther et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (700 mg) $[\alpha]_D^{21} -31,8^\circ$ (c 0,75, CHCl₃), ν_{\max} (Nujol) 1795 (β -lactame), 1722 (ester) et 1675 et 1512 cm⁻¹ (amide).

- 15 (b) (6R,7R)-7-/(Z)-(2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido-3-/(1-méthylpyridinium-4-yl)thiométhyl-7-céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, halogénure mixte

- 20 On a agité du bromure de 1-oxyde de (1S,6R,7R)-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido-3-/(1-méthylpyridinium-4-yl)thiométhyl-7-céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (0,30 g) avec de l'iodure de potassium (0,24 g) dans de l'acétone (2 ml) et du DMF (2 ml), sous refroidissement à l'eau glacée. On
- 25 a ajouté du chlorure d'acétyle (0,1 ml) et on a poursuivi l'agitation et le refroidissement pendant 3 heures. On a versé la solution dans une solution aqueuse de métabisulfite de sodium et on a recueilli le précipité par filtration. On a lavé le solide avec de l'eau et de l'éther diéthylique
- 30 et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (230 mg), avec des spectres de résonance magnétique nucléaire, infra-rouge et une chromatographie en phase liquide sous pression élevée conformes à ceux du produit de l'exemple 1 (a).

On peut déprotéger le produit de la manière décrite à l'exemple 1 (b) pour obtenir le (6R,7R)-7-/[Z]-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyiminoacétamido]-3-/[1-méthylpyridinium-4-yl]thiométhyl]céph-3-ème-4-carboxylate, dichlorhydrate sel.

EXEMPLE 5

(a) (1S,6R,7R)-7-/[Z]-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido]-3-(pyrid-4-ylthio-méthyl)céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, 1-oxyde

On a agité du 1-oxyde de (1S,6R,7R)-3-bromométhyl-7-/[Z]-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (700 mg) avec de la 4-mercaptopyridine (115 mg) et du carbonate de calcium finement divisé (700 mg) dans de l'acétone (20 ml) au reflux, pendant 2 heures et 10 minutes. On a refroidi et filtré le mélange. On a concentré les filtrat et on l'a chromatographié sur du gel de silice (50 g). On a garni la colonne de chlorure de méthylène et on l'a successivement éluée avec du chlorure de méthylène, de l'acétate d'éthyle et de l'éthanol à 10 % dans de l'acétate d'éthyle. L'évaporation des fractions appropriées a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre (260 mg) sous la forme d'une mousse; $[\alpha]_D^{21} -14,9^\circ$ (c 0,81, CHCl_3) ν_{max} (CHBr_3) 3485(NH), 1808 (β -lactame), 1778 (ester) et 1681 et 1512 cm^{-1} (amide).

(b) (1S,6R,7R)-7-/[Z]-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido]-3-/[1-méthylpyridinium-4-yl]thiométhyl]céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, 1-oxyde, iodure

On a dissous du 1-oxyde de (1S,6R,7R)-7-/[Z]-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétamido]-3-(pyrid-4-ylthiométhyl)céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (100 mg) dans de l'iodure de méthyle (0,5 ml). Après 2 heures à 21°, on a dilué la solution avec de l'éther

diéthylique et on a recueilli le précipité par filtration. On a lavé ce produit par de l'éther et on l'a séché de façon à obtenir l'iodure indiqué dans le titre (70 mg), qui ressemblait au bromure sel susmentionné par son spectre
 5 de résonance magnétique nucléaire, infra-rouge et sa chromatographie en phase liquide sous pression élevée.

On peut réduire le produit de la manière décrite à l'exemple 4 (b) et le déprotéger de la manière décrite à l'exemple 1 (b), de façon à obtenir le (6R,7R)-7-[(Z)-2-
 10 (2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyiminoacétamido]-3-[(1-méthyl-pyridinium-4-yl)thiométhyl]céph-3-ème-4-carboxylate, dichlorhydrate sel.

EXEMPLE 6

(a) Acide (6R,7R)-7-[(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-
 15 tritylaminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[(1,2,5,6-tétrahydro-2-méthyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl)thiométhyl]céph-3-ème-4-carboxylique

On a traité une solution de DMF (0,4 ml) dans du dichlorométhane (0,5 ml), à -10°, par du chlorure d'oxalyle
 20 (0,15 ml) et on a agité le mélange pendant 15 minutes à -10°. On a ajouté de l'acide (Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acétique (721 mg). On a agité cette solution dans un bain de glace pendant 15 minutes. On a ensuite ajouté cette solution à une solution d'acide
 25 (6R,7R)-7-amino-3-[(1,2,5,6-tétrahydro-2-méthyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl)thiométhyl]céph-3-ème-4-carboxylique (500 mg) (que l'on peut préparer de la manière décrite dans le mémoire descriptif de la demande de brevet européen N° 0065748) dans de l'alcool industriel dénaturé au méthanol
 30 (6 ml), de l'eau (0,65 ml) et de la triéthylamine (1,9 ml). On a agité la solution ainsi obtenue à 0° pendant 1 heure. Après agitation pendant 10 minutes supplémentaires à 21°, on a réparti le mélange réactionnel entre du dichlorométhane et une solution d'acide chlorhydrique 2N. On a séparé la

couche organique, on l'a lavée à l'eau, on l'a séchée et évaporée de façon à obtenir l'acide indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse (1,12 g); $[\alpha]_D^{20} -37,91^\circ$ (c 0,91; DMSO), ν_{\max} (CHBr₃) 3700-2700 (OH), 3395 (NH), 1789 (β-lactame), 1738 (groupe ester + autres groupes carbonyle), 1669 et 1523 cm⁻¹ (amide).

(b) Acide (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyiminoacétamido]-3-[(1,2,5,6-tétrahydro-2-méthyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl)thiométhyl]céph-3-ème-4-carboxylique, formiate sel

On a dissous l'ester de l'étape (a) (1,169 g) dans de l'acide formique (9,3 ml). On a agité la solution et on a ajouté de l'eau (3,2 ml). On a agité le mélange à 21° pendant 1,5 heure. On a ensuite séparé le solide par filtration. On a concentré le filtrat jusqu'à un petit volume et on y a ajouté de l'éther diisopropylique. On a recueilli le solide ainsi obtenu par filtration, on l'a lavé à l'éther diisopropylique et on l'a séché de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un solide (654 mg); $[\alpha]_D^{20} -51,35^\circ$ (c 0,74; DMSO), ν_{\max} (Nujol) 3650-2700 (OH + NH), 1779 (β-lactame), 1738 (ester + dioxo) 1675 + 1530 (amide) et 1625 cm⁻¹ (carboxylate).

EXEMPLE A

Poudre sèche pour injection

Il faut introduire du (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyiminoacétamido]-3-[(1-méthylpyridinium-4-yl)thiométhyl]céph-3-ème-4-carboxylate stérile de manière aseptique dans des fioles en verre, de telle façon que chaque fiole contienne 1 g de la matière anhydre pure. Il faut purger les espaces supérieurs des fioles à l'azote stérile; il faut fermer les fioles en se servant de bouchons ou disques en caoutchouc et de capsules métalliques

chevauchantes (appliquées par sertissage). On peut ap-
 prêter le produit par dissolution dans de l'eau pour
 injections ou dans tout autre véhicule stérile approprié
 peu de temps avant son administration.

5 On donnera ci-après des résultats d'essais pharma-
 cologiques effectués avec les composés suivants.

Composé A :

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxy-
 iminoacétamido]-3-[(1-méthylpyridinium-4-yl)thiométhyl]céph-
 10 3-ème-4-carboxylate, chlorhydrate.

Composé B :

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropylméthoxy-
 iminoacétamido]-3-[(1-méthylpyridinium-2-yl)thiométhyl]céph-3-
 ème-4-carboxylate, dichlorhydrate.

15 Composé C :

Acide (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropyl-
 méthoxyiminoacétamido]-3-[(1-méthyl-1-H-tétrazol-5-yl)
 thiométhyl]céph-3-ème-4-carboxylique, trifluoroacétate.

Composé D :

20 Acide (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopropyl-
 méthoxyiminoacétamido]-3-[(1,2,5,6-tétrahydro-2-méthyl-5,6-
 dioxo-1,2,4-triazin-3-yl)thiométhyl]céph-3ème-4 carboxylique,
 formiate.

25 1. Détermination de la concentration inhibitrice
 minimale. (CIM)

On prépare une série de dilution par deux à partir
 de solutions d'essais fraîchement préparées du composé testé
 dans l'agar Isosensitest avec ou sans enrichissement et on
 les verse dans des boîtes de Petri. On inocule les plaques
 30 à l'aide d'un inoculateur multipoint avec un inoculum conte-
 nant approximativement 10^5 unités formant colonie des micro-
 organismes indiqués au tableau I, dont beaucoup des micro-
 organismes isolés en clinique. On détermine la plus faible
 concentration qui inhibe la croissance (CIM) en microgram-
 35 mes/ml après 18 heures d'incubation à 37°C.

Tableau I - CIM $\mu\text{g/ml}$

Microorganisme		Composé testé			
Gram-positif		A	B	C	D
Staph.aureus	853E	0,25	1	0,25	1
Staph.aureus	663	0,13	0,25	0,25	0,25
Staph.epidermidis	887E	0,06	0,25	0,13	0,13
Gram-négatif					
E.coli TEM-1	1193E	0,5	1	1	1
E.coli OXA-1	2138E	0,5	1	0,5	0,5
E.coli DCO	1850E	0,5	1	0,5	0,25
E.coli DC2	1852E	0,06	0,06	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$
E.coli	851E	0,5	1	1	1
Ent.cloacae	1194E	62	62	62	8
Ent.cloacae P99 ⁺	1051E	8	16	8	16
Ent.cloacae P99 ⁻	1321E	2	1	1	1
Kleb.aerogenes SHV-1	1976E	1	2	1	0,5
Kleb.aerogenes KI ⁺	1082E	2	4	4	4
Kleb.aerogenes KI ⁻	1522E	0,25	1	0,25	0,25
Cit.diversus	2046E	8	4	8	4
Serratia marcescens	1324E	1	2	1	1
Providence sp.	1497E	0,5	1	0,25	0,13
Pr.vulgaris	1805E	1	4	1	0,5
Pr.morganii	1375E	0,25	1	0,25	0,25
Pr.mirabilis	431E	1	2	1	0,25
A.calcoaceticus	1955E	8	16	8	8
Ps.aeruginosa	1615E	62	62	62	62
Ps.aeruginosa	150E	16	31	16	16
Ps.aeruginosa	1371E	2	2	0,5	1
H.influenzae TEM-1	1788E	$\leq 0,03$	0,13	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$
H.influenzae	1184E	$\leq 0,03$	0,13	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$

2. Protection de la souris (DE 50)

On a administré à des groupes de 5 souris des microorganismes par voie intrapéritonéale dans 0,5 ml d'une suspension de levure inactivée à 1,5%. Deux doses du composé testé sont administrées par voie souscutanée 1 et 5 heures après le microorganisme, dans 0,2 ml de solution physiologique. On compte le nombre de survivants 5 jours après l'inoculation du microorganisme et l'activité du composé testé est exprimé en DE 50. La souche de E. Coli est utilisée comme souche sensible aux céphalosporines.

TABLEAU II

		DE ₅₀ mg/kg/dose			
Microorganisme		Composé testé			
		A	B	C	D
Staph.aureus	853E	0,7	2,1	13	34
E.coli	851E	0,7	<0.5	3,6	16

3. Stabilité aux β -lactamases

On a déterminé par spectrophotométrie la stabilité aux β -lactamases en suivant l'absorption UV du noyau β -lactame (normalement dans la région 260-265 nm) pour le composé testé en présence d'enzyme partiellement purifiée. Les valeurs sont exprimées par comparaison avec la Céphaloridine (à qui on a attribué la valeur 1 vis à vis de chaque enzyme).

TABLEAU III

Enzyme	Composé testé			
	A	B	C	D
P99	>30	>30	11,4	>30
KI	4,5	>30	6,0	14,3
TEM	16,06	>30	3,0	>30
PC1	6,32	>30	>30	>30

4. Toxicité

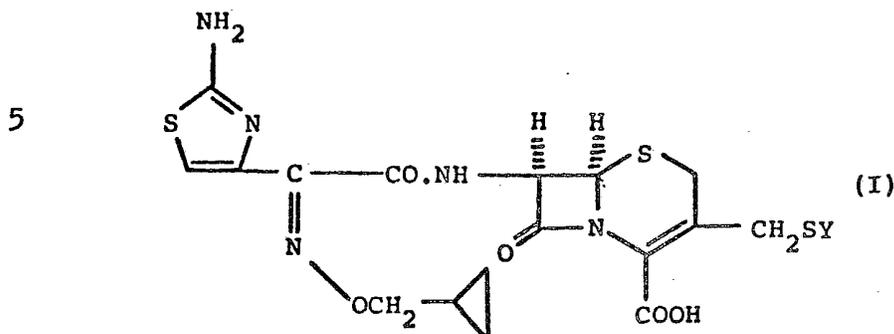
On a administré les composés testés dans une solution physiologique contenant de la carboxyméthylcellulose sodique et du bicarbonate de sodium, par voie intrapéritonéale à une dose unique de 500 mg/kg à des groupes de 5 souris femelles CR4 albino (pesant 18 à 22 g).

On a observé les animaux pendant 14 jours.

Les résultats ont confirmés la faible toxicité connue des dérivés de céphalosporine. Ainsi par exemple les composés B et D ne provoquent aucune mort dans le groupe de souris, ce qui indique que les composés testés ont une DL50 supérieure à 500 mg/kg.

REVENDICATIONS

1. Antibiotiques du genre des céphalosporines, répondant à la formule générale



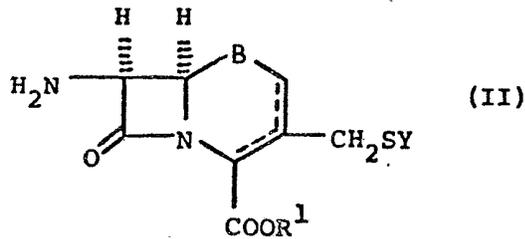
(dans laquelle Y représente un noyau hétérocyclique à 5 ou
 10 6 chaînons, lié par l'intermédiaire d'un carbone, contenant
 au moins un atome d'azote, lequel noyau peut également
 contenir un ou plusieurs atomes de soufre et/ou être sub-
 stitué par un ou plusieurs radicaux alkyle en C₁-C₄, oxo,
 hydroxyle ou carbamoylméthyle), ainsi que les sels atoxiques
 15 et les esters métaboliquement labiles et atoxiques de ces
 composés.

2. Composés suivant la revendication 1, caractérisés
 en ce que Y représente un radical 1-méthylpyridinium-2-yle,
 1-méthylpyridinium-4-yle, 1-méthyltétrazol-5-yle, 1-méthyl-
 20 pyridinium-3-yle, 1,2-diméthylpyrazolium-3-yle, 1,3-diméthyl-
 imidazolium-3-yle, 1-méthylpyridinium-2-yle, 1-carbamoyl-
 méthylpyridinium-4-yle, 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-méthyl-5-oxo-
 1,2,4-triazin-3-yle, ou 4,5-dihydro-6-hydroxy-4-méthyl-5-
 oxo-1,2,4-triazin-3-yle.

25 3. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-cyclopro-
 pylméthoxyiminoacétamido]-3-[(1-méthylpyridinium-4-yl)
 thiométhyl]céph-3-ème-4-carboxylate et ses sels atoxiques.

4. Procédé de préparation de composés suivant la
 revendication 1, caractérisé en ce que

30 (A) on acyle un composé de la formule



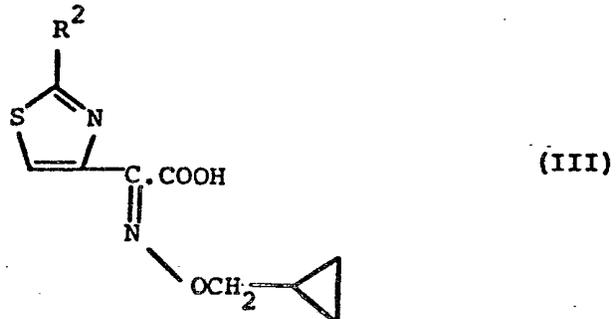
5

[dans laquelle Y possède les significations qui lui ont été attribuées dans la revendication 1; B représente

>S ou >S → O (α ou β); R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe bloquant la fonction carboxyle et la ligne en traits interrompus reliant les positions 2,3 et 4 indique que le composé est une substance du type céph-2-ème ou céph-3-ème, ou un sel ou un dérivé 7-N-silylique d'un tel composé, ou un composé correspondant possédant un groupe de la formule -COO[⊖] en position 4,

15

avec un acide de la formule



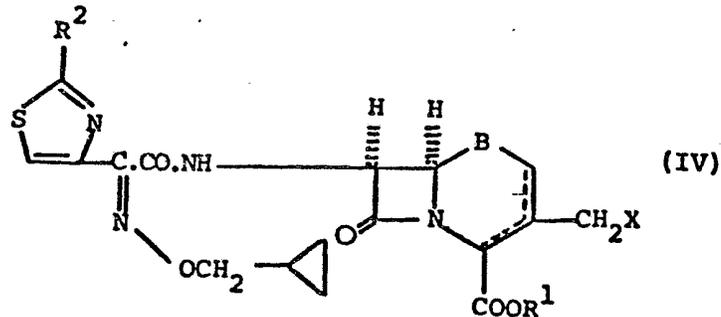
20

(dans laquelle R² représente un groupe amino ou amino protégé) ou un sel d'un tel composé,

ou avec un agent acylant qui y correspond,

(B) on fait réagir un composé de la formule

25

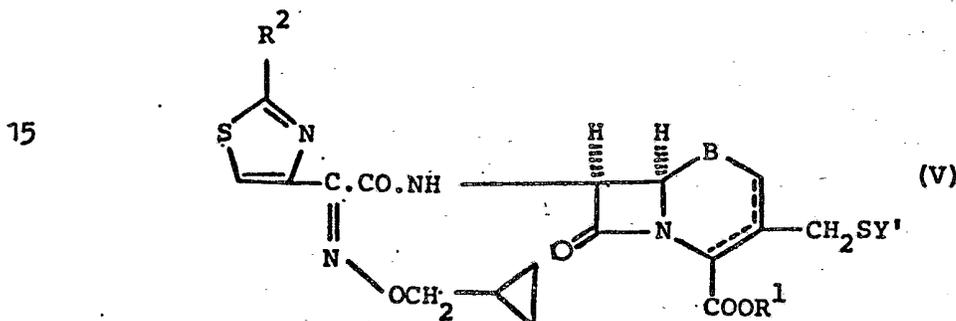


30

(dans laquelle R^1 , R^2 , B et la ligne en traits interrompus possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et X représente le reste remplaçable d'une substance nucléophile), ou un sel d'un tel composé,

5 sur une substance nucléophile sulfurée servant à former le groupe $-CH_2SY$ (où Y possède les significations qui lui ont été attribuées dans la revendication 1) en position 3, ou

10 (C) lorsque, dans le composé souhaité suivant la revendication 1, le noyau hétérocyclique Y contient un atome d'azote quaternaire à substitution alkylique en C_1-C_4 ou carbamoylméthylrique, on fait réagir un composé de la formule



20 (dans laquelle R^2 , B et la ligne en traits interrompus possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, R^1 représente, dans cette circonstance, un groupe bloquant la fonction carboxyle et Y' représente un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons, liés par l'intermédiaire d'un carbone, contenant un atome d'azote ter-

25 tiaire),

sur un agent d'alkylation en C_1-C_4 ou un agent de carbamoylméthylation servant à introduire en groupe alkyle en C_1-C_4 ou un groupe carbamoylméthyle comme substituant sur l'atome d'azote tertiaire dans le noyau hétérocyclique Y' ,

30 ensuite, si cela se révèle nécessaire et/ou souhaitable dans chaque circonstance, on met en oeuvre n'importe lesquelles des réactions suivantes, en n'importe quel ordre

approprié :

- i) conversion d'un isomère Δ^2 en l'isomère Δ^3 souhaité,
- ii) réduction d'un composé dans lequel B représente $>S \rightarrow O$ pour former un composé dans lequel B représente $>S$,
- iii) conversion d'un groupe carboxyle en une fonction ester métaboliquement labile et atoxique,
- iv) formation d'un sel atoxique et
- v) élimination de n'importe quels groupes bloquant la fonction carboxyle et/ou protégeant N.

5. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre d'ingrédient actif, au moins un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, en association avec un excipient ou véhicule pharmaceutique convenable.