

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 22506

⑤④ Nouveaux dérivés de céphalosporines substitués en position 3 par un groupe hétérocycle thiométhyl;
procédé de préparation desdits composés et compositions pharmaceutiques en contenant.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 501/36; A 61 K 31/545; C 07 D 501/04.

②② Date de dépôt..... 1^{er} décembre 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 3-6-1983.

⑦① Déposant : Société anonyme dite : SANOFI. — FR.

⑦② Invention de : Bernard Labeeuw et Ali Salhi.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

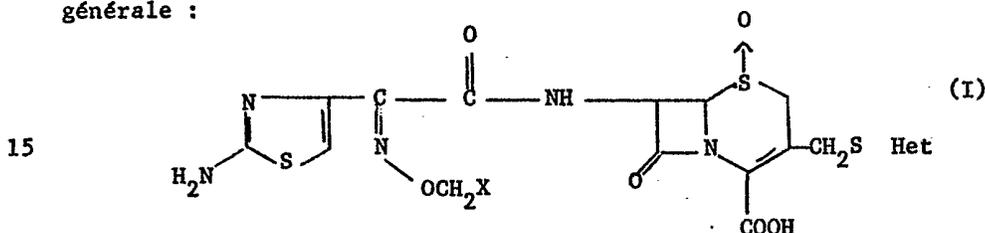
⑦④ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

Nouveaux dérivés de céphalosporines substitués en position 3 par un groupe hétérocycle thiométhyl; procédé de préparation desdits composés et compositions pharmaceutiques en contenant.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de céphalosporines, un procédé pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques renfermant lesdits dérivés de céphalosporines en tant qu'ingrédients actifs.

5 Plus particulièrement l'invention se réfère à de nouvelles céphalosporines substituées en position 3 par un groupe Het-S-CH₂ dans lequel Het désigne un hétérocycle à 5 chaînons comportant au moins 2 atomes d'azote et éventuellement un atome de soufre ou un hétérocycle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote.

10 Le brevet belge 866 038 cite ou décrit entre autres une série de sulfoxydes de céphalosporines répondant à la formule générale :



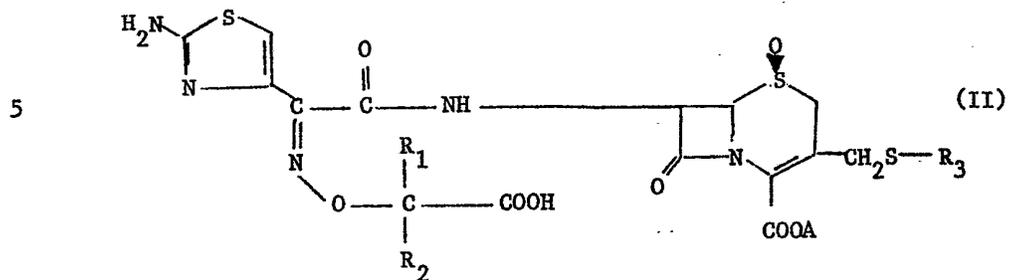
X = H, COOH

20 dans laquelle Het représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons et notamment un triazole-1,2,3, un triazole-1,3,4, un thiadiazole-1,3,4 un tétrazole ou un groupe pyridyl-2 éventuellement substitués.

25 Les céphalosporines de formule (I) sont censées posséder de façon générale une très forte activité bactérienne contre les bactéries Gram positives et Gram négatives et être efficaces contre les staphylocoques producteurs de pénicillinase.

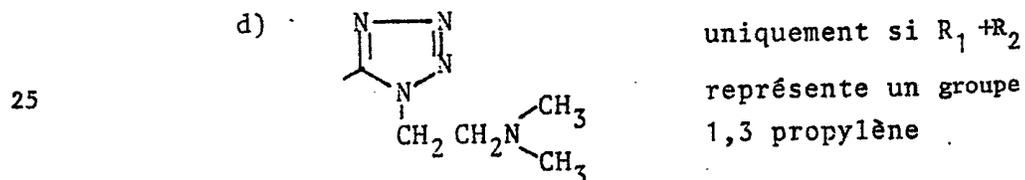
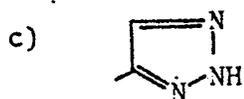
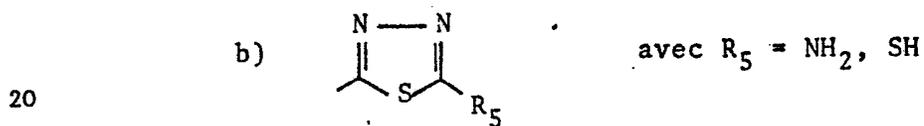
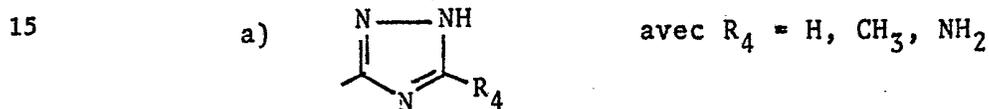
30 La présente invention a pour objet de nouvelles céphalosporines qui possèdent un profil bactérien très différent de celui des composés du brevet cité précédemment. En effet les composés de l'invention possèdent une activité remarquable sur les enterobactéries y compris celles productrices de β -lactamases alors qu'ils sont très faiblement actifs sur les staphylocoques.

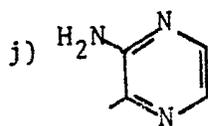
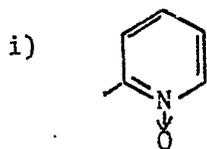
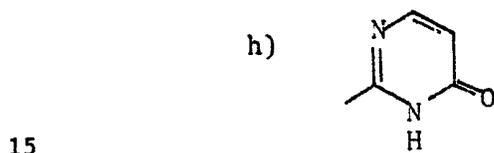
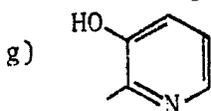
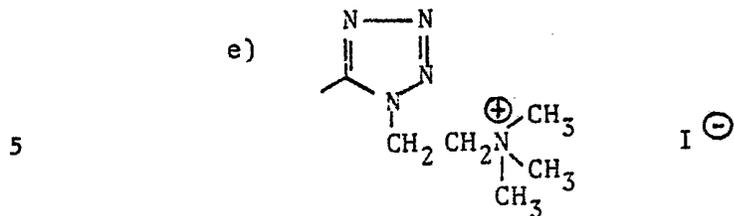
Ces nouvelles céphalosporines répondent à la formule générale :



dans laquelle :

- 10
- . R_1 et R_2 considérés isolément représentent chacun un groupe méthyle ou encore
 - . R_1 et R_2 considérés ensemble représentent un groupe 1,3 propylène;
 - . R_3 représente un hétérocycle de formule :





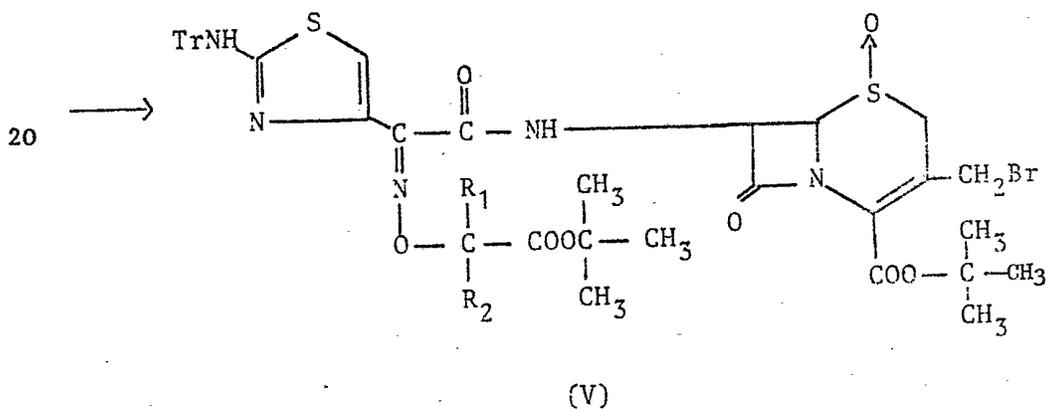
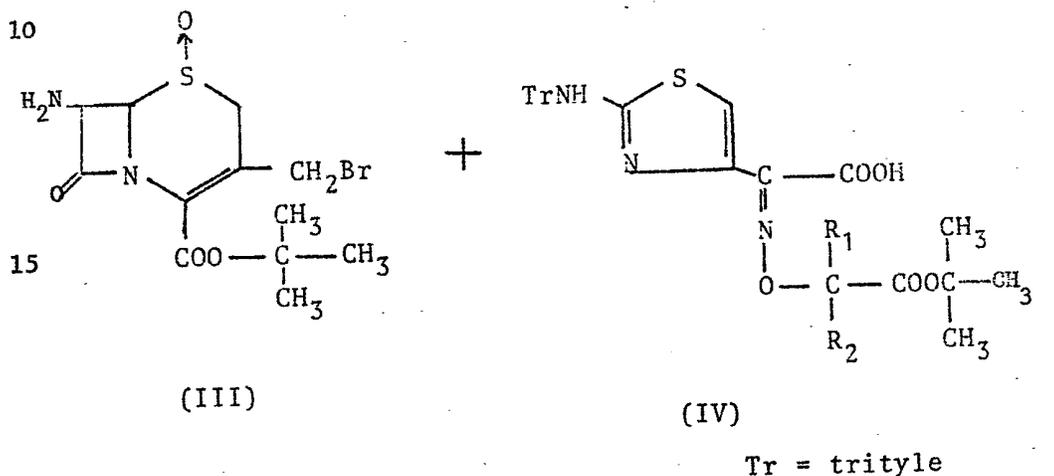
20 . A représente l'hydrogène, un cation ou un ester ou hémiacétal facilement hydrolysable ou métaboliquement labile et pharmaceutiquement acceptables.

Dans la présente demande :

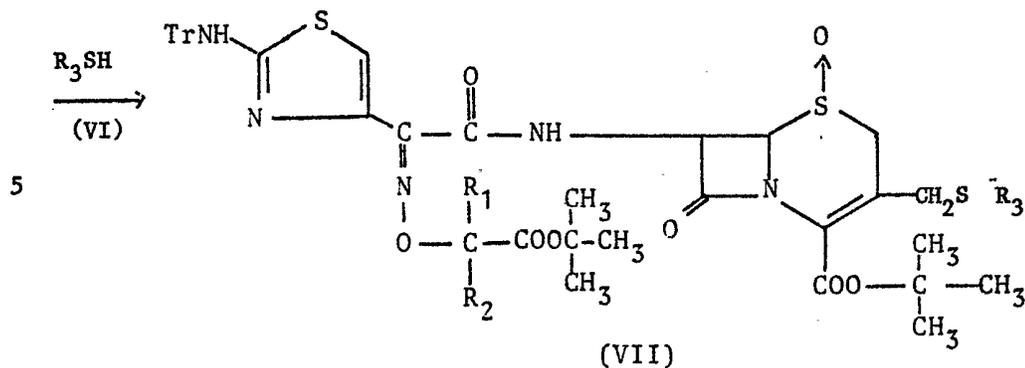
25 - le terme "cation" désigne un ion alcalin ou alcalinoterreux de préférence les ions sodium potassium ou calcium ou bien le dérivé "ammonium" résultant par protonation d'une amine organique pharmaceutiquement acceptable telle que l'éthylènediamine, l'éthanolamine, la trométhamine et similaires pour former des sels d'addition.

- le terme ester ou hémiacétal facilement hydrolysable ou métaboliquement labile et pharmaceutiquement acceptable désigne des radicaux tels que phtalidyle, pivaloyloxyméthyle, acétoxyméthyle, éthoxycarbonyloxyméthyle, 1-(éthoxycarbonyloxy)-éthyle, acétonyle, α -méthoxy, α -carbométhoxyméthyle, carbométhoxyméthyle, carbétoxyméthyle et similaires.

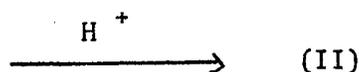
L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (II)



5



10



La première étape consiste à acyler 1-amino-7 bromo-
méthyl-3 céphème-3 carboxylate de tertio-butyle S-oxyde-1 (III) par
l'acide (IV). Avant d'effectuer la réaction d'acylation, il est
souhaitable de substituer le groupe amino de l'acide (IV) par un
15 groupe protecteur facile à éliminer ultérieurement. On peut uti-
liser les groupes habituellement utilisés en synthèse organique
pour la protection des amines et en particulier le groupe trityle.

Pour effectuer la réaction d'acylation, il est
nécessaire de procéder à l'activation du groupe carboxyle du com-
posé (IV) de préférence par transformation de l'acide en anhydride
20 par action d'un carbodiimide tel que le dicyclohexylcarbodiimide.

La réaction d'activation est effectuée au sein d'un
solvant organique convenable tel que le tétrahydrofurane à une
température comprise entre 0 et 50°C, et, de préférence, à tempéra-
25 ture ambiante. La réaction d'activation est éventuellement facilitée
par addition d'un dérivé hydroxylé tel que l'hydroxyde-1 benzotria-
zole.

La solution du réactif d'acylation ainsi obtenu,
débarrassée par filtration de la dicyclohexylurée formée, est ajoutée
30 à une solution du composé (III) dans un solvant tel que le diméthyl-
formamide. L'addition des deux réactifs peut aussi s'effectuer dans
l'ordre inverse.

Par action sur le composé (V) ainsi obtenu d'un thiol R_3SH (VI) éventuellement substitué sur l'hétérocycle, on obtient le composé (VII). La réaction est effectuée par contact des deux réactifs au sein d'un solvant convenable tel que le diméthylformamide 5 ou le N, N-diméthylacétamide à une température comprise entre 0 et 50°C et de préférence à température ambiante. On opère en présence d'un agent alcalin tel que le triéthylamine ou le bicarbonate de potassium.

Le produit (VII) est isolé par dilution avec de 10 l'eau puis purifié par les méthodes usuelles et en particulier par chromatographie sur gel de silice.

On peut également remplacer le thiol par son sel de sodium. On utilise les mêmes solvants de réaction et on opère alors sans agent alcalin.

15 Enfin pour aboutir aux composés (II) les groupes protecteurs sur l'amine et les fonctions carboxyle sont éliminés simultanément par un procédé connu, en particulier par hydrolyse en milieu acide en utilisant un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique dans l'acide formique ou l'acide trifluoracé- 20 tique.

En ce qui concerne les matières premières utilisées dans ce procédé les composés (III) et les composés (IV) ainsi que leurs dérivés dans lesquels le groupe aminé est bloqué par un groupe protecteur sont connus.

25 Les composés (II) de l'invention dans lesquels A est autre que H s'obtiennent à partir des composés (II) dans lesquels A est H par des réactions connues en elles-mêmes. Ainsi, les sels minéraux sont obtenus par action sur les composés (II) dans lesquels A = H d'une base minérale telle que la soude ou la potasse ou le 30 bicarbonate de sodium en quantité équimoléculaire. La réaction est effectuée dans un solvant tel que l'eau ou l'éthanol et le sel obtenu est isolé par évaporation de la solution.

Les sels de bases organiques sont obtenus par action, 35 sur une solution de l'acide (II; A = H) dans un solvant ou un mélange de solvants convenables, d'une quantité équimoléculaire de la base organique. Le sel est isolé par précipitation avec l'éther.

Les esters sont obtenus par les procédés connus d'estérification, par exemple on utilisera avantageusement l'action d'un dérivé halogéné sur un sel tel que le sel de sodium de l'acide. On réalisera de préférence la réaction dans un solvant capable de dissoudre le dérivé acide de départ par exemple dans le diméthyl-
5 formamide.

Les isomères de forme syn et anti s'obtiennent par un choix convenable des réactifs.

Les exemples suivants permettent de mieux comprendre
10 la portée de l'invention.

Ainsi qu'il est habituel dans cette famille de composés, les produits suivant l'invention ne présentent pas de point de fusion net mais seulement des points de décomposition ne permettant pas de les caractériser.

15 Les produits seront donc caractérisés par leur spectre de résonance magnétique nucléaire enregistré à 60 MHz, l'éta- lon interne étant l'hexaméthylidisiloxane.

Les abréviations suivantes seront utilisées :

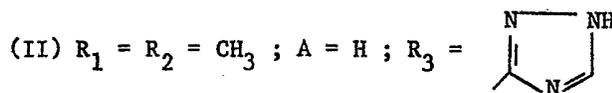
- S : singulet
- 20 - D : doublet
- T : triplet
- Q : quadruplet
- D de D : doublet de doublet
- S. e. : singulet élargi
- 25 - M : multiplet
- AB : système AB
- J : représente la constante de couplage.

De plus les microanalyses élémentaires ont été effectuées dans chaque cas et sont en accord avec les formules indi-
30 quées.

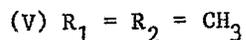
Exemple 1

Acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-2 propyl-2 oxyimino)-2 acé-
tamido]-7 (1H triazole-1,2,4 yl-3 thiométhyl)-3 céphème-3 carboxy-
lique-4 S-oxyde-1 Isomère syn (CM 40 765)

35



a) - [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 (t-butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxyimino)-2 acétamido]-7 bromométhyl-3 céphème-3 carboxylate de tertibutyle-4 S-oxyde-1 isomère syn.



5 A une solution de 5 g de chlorhydrate d'amino-7 bromométhyl-3 céphème-3 carboxylate de tertibutyle-4 S-oxyde-1 dans 90 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 1,72 ml de triéthylamine, 7,57 g d'acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 (t-butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxyimino)-2 acétique, 2,84 g de dicyclohexylcarbodiimide et
10 0,1 g d'hydroxybenzotriazole. On agite le mélange pendant 15 heures à température ambiante puis on filtre la dicyclohexylurée formée.

Après évaporation du solvant, on chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice (250 g). En éluant avec un mélange hexane-acétate d'éthyle 50-50 (vol/vol), on obtient 4,3 g
15 du produit attendu.

Spectre de RMN (en solution dans le diméthylsulfoxyde deutérié).

1 H à 8,70 ppm (NH-Trit, S) - 1 H à 8,07 ppm (NH-CO, D, J=9 Hz) - 15 H à 7,25 ppm (H trit, S) - 1 H à 6,72 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,88 ppm (H₇, D de D, J₁=9 Hz, J₂=4 Hz) - 1 H à 4,96 ppm (H₆, D, J=4 Hz) - 2 H à 4,50 ppm (CH₂Br, AB, J_{AB}=12 Hz) - 2 H à 3,77 ppm

(CH₂ en 2, S. e.) - 9 H à 1,45 ppm ($\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, S) - 6 H à 1,37 ppm

25 ($\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, S) - 9 H à 1,27 ppm ($\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, S).

b) - [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 (t-butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxyimino)-2 acétamido]-7 (1H triazole-1,2,4 yl-3 thiométhyl)-3 céphème-3 carboxylate de t-butyle-4 S-oxyde-1 isomère syn.

30 (VII) $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \end{array}$

A une solution de 2,8 g du dérivé bromé obtenu ci-dessus dans 20 ml de N,N-diméthylacétamide, on ajoute 0,308 g
35 de mercapto-3 1H triazole-1,2,4 puis 0,4 ml de triéthylamine. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on évapore le solvant sous vide et dissout le résidu dans 80 ml de chlorure de méthylène.

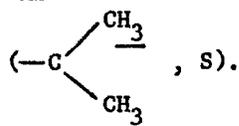
On chromatographie sur une colonne de 120 g de gel de silice. En éluant avec de l'acétate d'éthyle, on obtient 2,3 g du produit attendu.

c) - CM 40.765.

- 5 On agite pendant 30 minutes à température ambiante 1,06 g du produit précédent dans 10 ml d'acide trifluoroacétique. On évapore sous vide jusqu'à 5-6 ml puis précipite par addition de 200 ml d'éther anhydre. On essore le précipité, lave avec de l'éther anhydride et sèche. On répète une seconde fois l'opération précédente et obtient de la même façon 0,6 g du produit attendu.

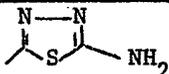
Spectre de RMN

- 15 5 H entre 9 et 10,5 ppm (NH triazole, NH₂, 2 COOH, S. e.) - 2H à 8,40 ppm (NHCO, H triazole, M) - 1 H à 6,87 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,97 ppm (H₇, M) - 1 H à 4,92 ppm (H₆, D, J=4 Hz) - 1 H à 4,5 ppm (CH₂S-, A de AB, J_{AB}=13 Hz) - 1 H à 4,30 ppm (CH₂S, B de AB, J_{AB}=13 Hz) - 2H à 3,80 ppm (CH₂S → O, S. e.) - 6 H à 1,45 ppm

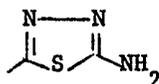


20 Exemple 2

Acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-2 propyl-2 oxyimino)-2 acétamido]-7 (amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5 thiométhyl)-3 céphème-3 carboxylique-4 S-oxyde-1 isomère syn (CM 40.803).

- 25 (II) R₁ = R₂ = CH₃ ; A = H ; R₃ = 

a) - [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 (t-butoxycarbonyl-2 oxyimino)-acétamido]-7 (amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5 thiométhyl)-3 céphème-3 carboxylate de t-butyle-4 S-oxyde-1 isomère syn.

- 30 (VII) R₁ = R₂ = CH₃ ; R₃ = 

- 35 On agite pendant 16 heures à température ambiante le mélange de 1 g du dérivé bromé de l'exemple 1 a) -, 0,18 g d'amino-2 mercapto-5 thiadiazole-1,3,4 et 0,12 g de bicarbonate de potassium dans 10 ml de diméthylformamide. On évapore le solvant sous vide et dissout le résidu dans du chlorure de méthylène. On lave

la solution avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium puis concentre la solution à 5 ml. On chromatographie sur une colonne de 25 g de gel de silice. En éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane 90-10 (vol/vol) on obtient 1 g du produit attendu.

5 b) - CM 40.803.

On agite pendant 45 minutes à 20°C, le mélange de 0,55 g du produit protégé obtenu ci-dessus et 6 ml d'acide trifluoracétique. On concentre sous vide à 3 ml environ puis précipite par addition d'éther. On essore le solide et sèche sur anhydride phosphorique. On obtient 0,39 g du produit attendu.

Spectre de RMN

1 H à 8,5 ppm (NHCO , D, $J=9$ Hz) - 6 H entre 6,5 et 8,5 ppm (2 NH_2 ,
2 COOH , M) - 1 H à 6,90 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,97 ppm
15 H_7 , M) - 1 H à 4,96 ppm (H_6 , D, $J=4$ Hz) - 1 H à 4,45 ppm (CH_2S ,
A de AB, $J_{\text{AB}}=13$ Hz) - 1 H à 3,90 ppm (CH_2S , B de AB, $J_{\text{AB}}=13$ Hz) -

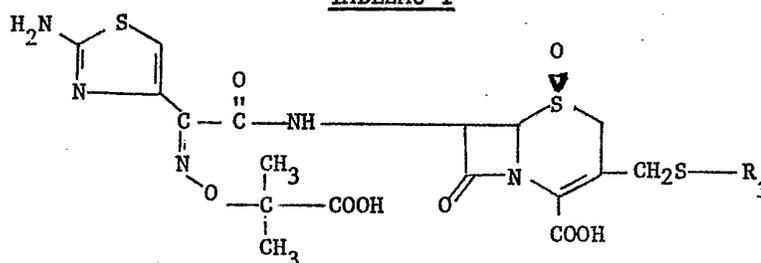
2 H à 3,85 ppm ($\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$, S.e) - 6 H à 1,45 ppm ($-\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$, S).

20 Exemples 3 à 7

On opère comme dans l'exemple 2 a) - à partir du dérivé bromé de l'exemple 1 a) - en faisant varier la nature du thiol utilisé.

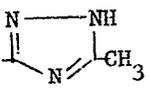
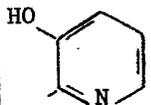
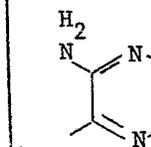
En effectuant ensuite la déprotection des produits
25 obtenus ainsi qu'indiqué dans l'exemple 2 b)-, on obtient les différents composés (II) réunis dans le tableau 1.

TABLEAU 1



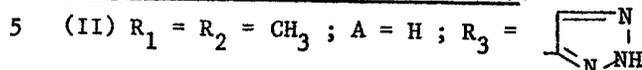
n° exemple	n° de code du produit	R ₃	Spectre de RMN
3	40.804		<p>1 H à 8,40 ppm (NHCO, D, $J=9$ Hz - 4 H entre 8,5 et 10 ppm (NH_2, 2 COOH) - 1 H à 6,83 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,96 ppm (H_7, D de D, $J_1=9$ Hz, $J_2=4$ Hz) - 1 H à 4,93 ppm (H_6, D, $J=4$ Hz) - 1 H à 4,60 ppm (CH_2S, A de AB, $J_{AB}=13$ Hz) - 1 H à 4,05 ppm (CH_2S, B de AB, $J_{AB}=13$ Hz) - 2 H à 3,81 ppm ($\text{CH}_2\text{S}\rightarrow\text{O}$, S. e.) - 6 H à 1,42 ppm ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, S).</p>
4	40 805		<p>7 H entre 8 et 10 ppm (NH triazole, 2 NH_2, 2 COOH, S.e.) - 1 H à 8,45 ppm (NHCO, D, $J=9$ Hz) - 1 H à 6,85 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,97 ppm (H_7, D de D, $J_1=9$ Hz, $J_2=4$ Hz) - 1 H à 4,95 ppm (H_6, D, $J=4$ Hz) - 1 H à 4,30 ppm (CH_2S, A de AB, $J_{AB}=13$ Hz) - 1 H à 3,90 ppm (CH_2S, B de AB, $J_{AB}=13$ Hz) - 2 H à 3,85 ppm ($\text{CH}_2\text{S}\rightarrow\text{O}$, S.e.) - 6 H à 1,45 ppm ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, S).</p>

TABLEAU 1 (suite)

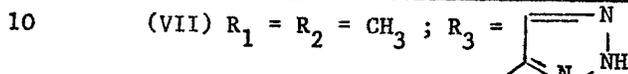
n° exemple	n° de code du produit	R ₃	Spectre de RMN
5	40.910		<p>1 H à 8,40 ppm (NHCO, D, J= 9Hz) - 5 H à 8,00 ppm (2 COOH, NH₂, NH triazole) - 1 H à 6,88 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,97 ppm (H₇, D de D, J₁=9 Hz, J₂=5 Hz) - 1 H à 4,95 ppm (H₆, D, J=5 Hz) - 1 H à 4,52 ppm (CH₂S, A de AB, J_{AB}=13 Hz) - 3 H à 3,83 ppm (CH₂S→O et CH₂S B de AB) - 3 H à 2,25 ppm (CH₃-triazole, S) - 6 H à 1,43 ppm (-C(CH₃)₂, S).</p>
6	40.953		<p>5 H à 9,0 ppm (2 COOH, NH₂, OH M) - 1H à 8,43 ppm (NHCO, D, J=9Hz) - 1 H à 7,87 ppm (H₆ pyridine, M) - 3 H à 6,95 ppm (H₄ et H₅ pyridine, H thiazole, M) - 1 H à 5,95 ppm (H₇, D de D, J₁=9 Hz, J₂=5 Hz) - 1 H à 4,95 ppm (H₆, D, J=5 Hz) - 1 H à 4,60 ppm (CH₂S, A de AB, J_{AB}=13 Hz) - 3 H à 3,80 ppm (CH₂S→O et CH₂S, B de AB, M) - 6 H à 1,45 ppm (-C(CH₃)₂, S).</p>
7	41.090		<p>1 H à 8,40 ppm (NHCO, D, J= 9 Hz) - 2 H à 7,67 ppm (H₅ et H₆ pyrazine) - 6 H à 7,30 ppm (2 COOH, 2 NH₂, M) - 1 H à 6,88 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,97 ppm (H₇, D de D, J₁= 9Hz, J₂=5 Hz) - 1 H à 4,95 ppm (H₆, D, J=5 Hz) - 1 H à 4,65 ppm (CH₂S, A de AB, J_{AB}=13 Hz) 3 H à 3,80 ppm (CH₂S→O et CH₂S, B de AB, M) - 6 H à 1,47 ppm (-C(CH₃)₂, S).</p>

Exemple 8

Acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-2 propyl-2 oxyimino)-2 acé-
tamido]-7 (triazol-1,2,3 yl-4 thiométhyl)-3 céphème-3 carboxylique-4
S-oxyde-1 isomère syn (CM 41 086).



a) - [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 (t-butoxycarbonyl-2 propyl-2
oxyimino)-2 acétamido]-7 (triazol-1,2,3 yl-4 thiométhyl)-3
céphème-3 carboxylate de t-butyle-4 S-oxyde-1 isomère syn.

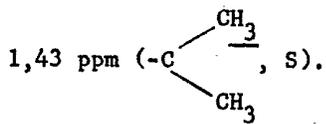


A une solution de 1 g du dérivé bromé de l'exemple 1 a) -
 dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,15 g du sel de sodium
 du mercapto-5 triazole-1,2,3 et laisse 16 heures sous agitation à
 15 température ambiante. On évapore le solvant sous vide et dissout
 le résidu dans le chlorure de méthylène. On lave la solution avec
 de l'eau, puis on sèche sur sulfate de magnésium. On concentre à
 5 ml environ et précipite par addition de 50 ml d'éther isopropy-
 20 lique. On essore et sèche pour obtenir 0,97g du produit attendu.
 b) - CM 41.086

A partir du composé précédent, on effectue la déprotection
 comme indiqué dans l'exemple 2 b).

Spectre de RMN

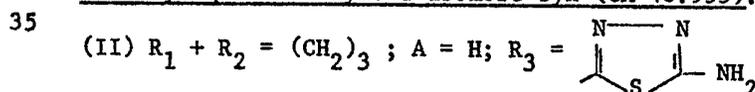
25 6 H à 8,5 ppm (2 COOH, NH₂, NH triazole, NHCO, M) - 1 H à 7,85 ppm
 (H triazole, S) - 1 H à 6,88 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,95 ppm
 (H₇, M) - 4 H entre 3,5 et 4,5 ppm (CH₂S → O et CH₂S, M) - 6 H à



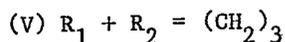
30

Exemple 9

Acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-1 cyclobutyl-1 oxyimino)-2
acétamido]-7 (amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5 thiométhyl)-3 céphème-3
carboxylique-4 S-oxyde-1 isomère syn (CM 40.955).



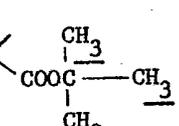
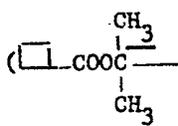
a) - [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 (t-butoxycarbonyl-1 cyclobutyl-1 oxyimino)-2 acétamido]-7 bromométhyl-3 céphème-3 carboxylate de t-butyle-4 S-oxyde-1 isomère syn.



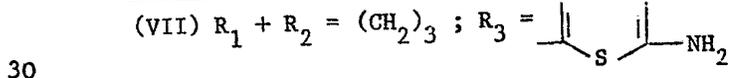
5 A une solution de 4,4 g de chlorhydrate d' amino-7 bromo-méthyl-3 céphème-3 carboxylate de t-butyle-4 S-oxyde-1 dans 70 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute sous atmosphère d'azote, 1,5 ml de triéthylamine, 5,1 g d'acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 (t-butoxycarbonyl-1 cyclobutyl-1 oxyimino)-2 acétique isomère syn,
 10 2,4 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,1 g d'hydroxy-1 benzotriazole. On agite durant 1 heure à température ambiante puis on filtre la dicyclohexylurée formée et concentre la solution à 20 ml sous vide. On chromatographie sur une colonne de gel de silice (150 g). Par élution avec le mélange hexane-acétate d'éthyle 40-60 (vol/vol), on
 15 obtient, après évaporation du solvant, 4,8 g du produit attendu.

Spectre de RMN

1 H à 7,90 ppm (NHCO, D, J=9 Hz) - 15 H à 7,26 ppm (H aromatiques, S) - 1 H à 6,97 ppm (NH-trityle, S.e.) - 1 H à 6,65 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 6,18 ppm (H₇, D de D, J₁= 9 Hz, J₂=4,5 Hz) - 2 H à 3,4 ppm
 20 (CH₂S→O, S.e.) - 6 H entre 1,5 et 2,6 ppm (cyclobutyle, M) - 9 H

1,46 ppm (, S) - 9 H à 1,36 ppm (, S).

b) - [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 t-butyoxycarbonyl-1 cyclobutyl-1 oxyimino)-2 acétamido]-7 (amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5 thio-méthyl)-3 céphème-3 carboxylate de t-butyle S-oxyde-1 isomère syn.



On agite pendant 16 heures à température ambiante 0,7 g du dérivé bromé de l'exemple 9 a) - 0,1 g d' amino-2 mercapto-5 thiazole-1,3,4 et 0,75 g de bicarbonate de potassium dans 5 ml de diméthylformamide anhydre. On verse dans 10 ml d'eau glacée et
 35 essore le précipité qu'on lave avec 5 ml d'eau glacée. On redissout le solide dans le chlorure de méthylène, sèche la solution sur

sulfate de magnésium et concentre à 5 ml environ. En éluant avec le mélange acétate d'éthyle-hexane 80-20 (vol/vol), on obtient 0,63 g du produit attendu.

c) - CM 40.955

5 On effectue la déprotection ainsi qu'indiqué dans l'exemple 2 b).

Spectre de RMN

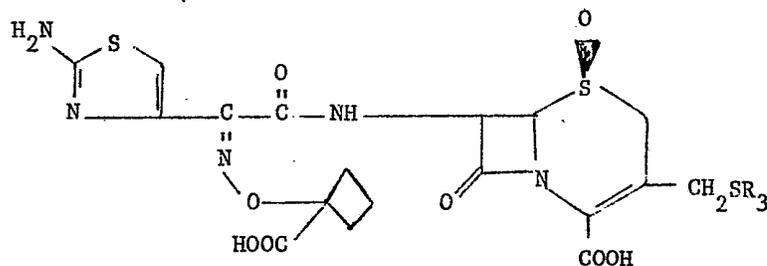
7 H entre 7,5 et 9,7 ppm (2 COOH, 2 NH₂, NHCO, M) - 1 H à 6,88 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,95 ppm (H₇, D de D, J₁ = 9 Hz, J₂ = 5 Hz) -
 10 1 H à 4,96 ppm (H₆, D, J = 5 Hz) - 1 H à 4,47 ppm (CH₂S, A de AB, J_{AB} = 13 Hz) - 3 H à 3,85 ppm (CH₂S → O et CH₂S, B de AB, M) - 6 H entre 1,5 et 2,5 ppm (□, M).

Exemples 10 à 15

On opère comme dans l'exemple 9b) - à partir du
 15 dérivé bromé de l'exemple 9 a) - en faisant varier le thiol R₃SH utilisé.

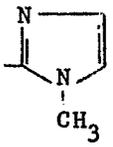
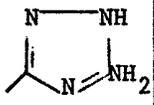
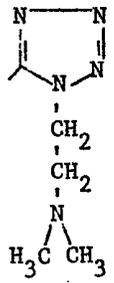
En effectuant ensuite la déprotection comme indiqué dans l'exemple 2b), on obtient les composés (II) rassemblés dans le tableau 2.

TABLEAU 2



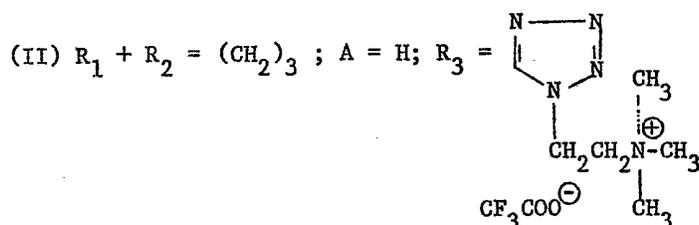
n° exemple	n° de code du produit	R ₃	Spectre de RMN
10	40.878		4 H à 8,60 ppm (NHCO, 2 COOH, NH triazole, M) - 1 H à 8,15 ppm (H triazole, S) - 2 H à 7,20 ppm (NH ₂ , M) - 1 H à 6,88 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,95 ppm (H ₇ , M) - 1 H à 4,90 ppm (H ₆ , M) - 2 H à 4,30 ppm (CH ₂ S, M) - 2 H à 3,70 ppm (CH ₂ S→O, M) - 6 H entre 1,4 et 2,5 ppm (◇, M)
11	40.879		5 H à 8,7 ppm (NHCO, 2 COOH, NH ₂ , M) - 1 H à 7,8 ppm (H ₆ pyridine, D, J=7 Hz) - 1 H à 6,88 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 6,10 ppm (H ₅ pyridine, D, J=7 Hz) - 1 H à 6,0 ppm (H ₇ , M) - 1 H à 5,0 ppm (H ₆ , D, J=4 Hz) - 1 H à 4,60 ppm (CH ₂ S, A de AB, J _{AB} =12 Hz) - 3 H à 3,90 ppm (CH ₂ S→O et CH ₂ S, B de AB, M) - 6 H entre 1,5 et 2,5 ppm (◇, M)
12	40.880		2 H à 8,70 ppm (NHCO et H ₄ pyridine, M) - 5 H à 8,40 ppm (NH ₂ , 2 COOH, H ₆ pyridine, M) - 2 H à 7,27 ppm (H ₃ et H ₅ pyridine, M) - 1 H à 6,90 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 6,0 ppm (H ₇ , M) - 1 H à 5,03 ppm (H ₆ , D, J=4 Hz) - 1 H à 4,40 ppm (CH ₂ S, A de AB, J _{AB} =12 Hz) - 1 H à 4,05 ppm (CH ₂ S, B de AB, J _{AB} =12 Hz) - 2 H à 3,85 ppm (CH ₂ S→O, M) - 6 H entre 1,5 et 2,5 ppm (◇, M)

TABLEAU 2 (suite)

n° exemple	n° de code du produit	R ₃	Spectre de RMN
13	40.913		1H à 8,69 ppm (NHCO, D, J=9 Hz) - 4 H à 7,80 ppm (NH ₂ , 2 COOH, S.e.) - 1 H à 7,60 ppm (H imidazole, S.e.) - 1 H à 7,33 ppm (H imidazole, S.e.) - 1 H à 6,80 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,93 ppm (H ₇ , D de D, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 5 Hz) - 1 H à 5,00 ppm (H ₆ , D, J=5 Hz) - 4 H à 4,00 ppm (CH ₂ S, CH ₂ S→O, M) - 3 H à 3,15 ppm (N-CH ₃ , S) - 6 H entre 1,5 et 2,5 ppm (◇, M)
14	40.956		8 H à 8,7 ppm (2 NH ₂ , 2 COOH, NHCO, NH triazole) - 1 H à 6,85 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,95 ppm (H ₇ , D de D, J ₁ =9 Hz, J ₂ =5 Hz) - 1 H à 4,95 ppm (H ₆ , D, J=5 Hz) - 4 H à 4,0 ppm (CH ₂ S→O et CH ₂ S, M) - 6 H entre 1,5 et 2,5 ppm (◇, M)
15	41.082		1 H à 8,50 ppm (NHCO, D, J=9 Hz) - 1 H à 6,78 ppm (H thiazole, S) - 1 H à 5,95 ppm (H ₇ , M) - 1 H à 4,90 ppm (H ₆ , D, J=5 Hz) - 2 H à 4,60 ppm (CH ₂ N tétrazole, M) - 2 H à 4,30 ppm (CH ₂ S, S.e.) - 2 H à 3,40 ppm (CH ₂ N <, M) 6 H à 2,7 ppm [(CH ₃) ₂ N-, S] - 6 H entre 1,4 et 2,5 ppm (◇, M) - [H échangeables entre 4,5 et 6,2 ppm masqués par la présence d'eau]

Exemple 16

Trifluoracétate de l'acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-1
cyclobutyl-1 oxyimino)-2 acétamido]-7 [(triméthylammonio-2 éthyl)-1
tétrazol-1,2,3,4 yl-5 thiométhyl]-3 céphème-3 carboxylique-4
S-oxyde-1 isomère syn (CM 41.083)



10

On laisse pendant 2 heures 30 à température ambiante la solution de 0,4 g de [(amino-2 thiazolyl-4)-2 (t-butoxycarbonyl-1 cyclobutyl-1 oxyimino)-2 acétamido]-7 [(diméthylamino-2 éthyl)-1 tétrazol-1,2,3,4 yl-5 thiométhyl]-3 céphème-3 carboxylate de t-butyle-4 S-oxyde-1 isomère syn (composé intermédiaire protégé de CM 41.082 "exemple 15") dans 4 ml d'iodure de méthyle. On concentre sous vide à environ 2 ml puis précipite par addition d'éther. On essore le produit, lave avec de l'éther et sèche pour obtenir 0,41 g du produit attendu isolé sous forme d'iodure.

15

On effectue ensuite la déprotection comme indiqué dans l'exemple 2b) - pour obtenir finalement CM 41.083 isolé sous forme de trifluoracétate.

20

Spectre de RMN

1 H à 8,5 ppm (NHCO, D, J=9 Hz) - 1 H à 6,77 ppm (H thiazole, S) -
25 1 H à 5,90 ppm (H₇, M) - 1 H à 4,90 ppm (H₆, D) - 1 H à 4,70 ppm
(CH₂-N tétrazole, M) - 2 H à 4,30 ppm (CH₂S, S.e.) - 4 H à 3,90 ppm
(CH₂S → O et CH₂N⁺, M) - 9 H à 3,20 ppm [(CH₃)₃N⁺, S.e.] - 6 H entre
1,5 et 2,5 ppm (◇, M) -

[H échangeables entre 3,5 et 7,5 ppm masqués par la présence d'eau]

30

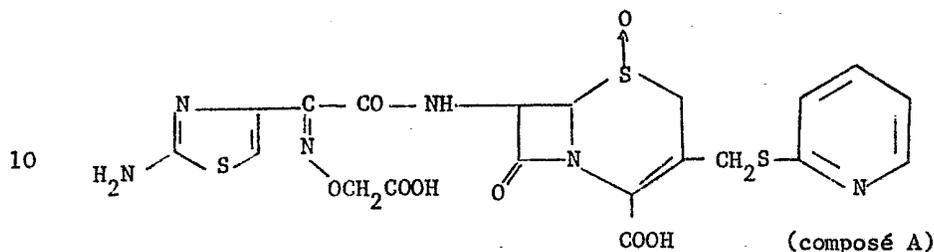
Les produits (II) ont été étudiés en ce qui concerne leurs propriétés pharmacologiques et plus spécialement leur action bactériostatique.

35

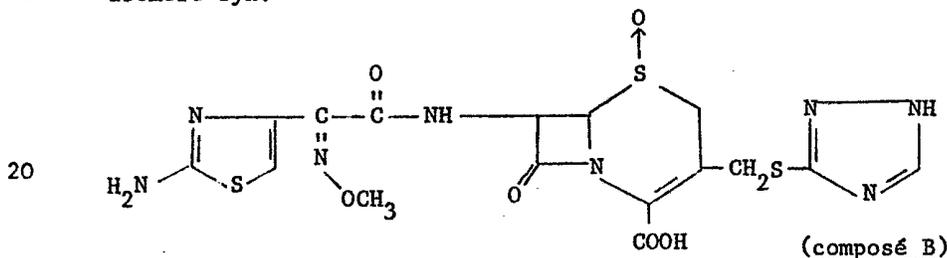
L'action bactériostatique in vitro a été déterminée en milieu solide par la méthode des dilutions. Les résultats obtenus sont exprimés en concentrations minimales inhibitrices (CMI - µg/ml) et concernent différentes souches d'Entérobactéries et de Pseudomonas.

A titre de comparaison, on a ajouté les résultats obtenus avec deux produits voisins décrits dans l'art antérieur (brevet belge n° 366.038), à savoir

- 5 - l'acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 carboxyméthoxyimino-2 acétamido]-7 (pyridyl-2 thiométhyl)-3 céphème-3 carboxylique-4 S-oxyde-1 isomère syn :



- 15 - l'acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 (triazol-1,2,4 yl-3 thiométhyl)-3 céphème-3 carboxylique-4 S-oxyde-1 isomère syn.



Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3. Ces résultats montrent une activité intéressante des produits selon l'invention sur des souches habituellement peu sensibles aux antibiotiques de la famille des céphalosporines, à savoir les Entérobactéries et les Pseudomonas.

30 Vis-à-vis des produits de référence A et B, les produits (II) montrent une activité surprenante sur les souches de Pseudomonas, une bonne activité sur Enterobacter tout en présentant une activité au moins égale à celle des produits de référence vis-à-vis des Proteus, Serratia et Escherichia coli.

Par ailleurs, les essais effectués sur les animaux n'ont mis en évidence aucune toxicité des produits selon l'invention.

35 Les produits de l'invention peuvent donc être utilisés comme antibiotiques en médecine humaine ou vétérinaire. Ils peuvent

être utilisés dans toutes les infections bactériennes à germes sensibles.

Les compositions pharmaceutiques sont réalisées à partir des composés (II) sous leur forme acide ou, lorsque leur solubilité est insuffisante, sous forme d'un sel.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être solides ou liquides et se présenter, par exemple, sous forme de comprimés, gélules, granulés, pommades, crèmes, gels ou préparations injectables.

La posologie peut varier dans de larges proportions, en particulier suivant le type et la gravité de l'infection à traiter et suivant le mode d'administration. Le plus souvent, chez l'adulte par voie injectable, elle est comprise entre 0,250 g et 4 g par jour.

A titre d'exemple de composition pharmaceutique contenant un des produits de l'invention, on peut préparer des ampoules injectables contenant :

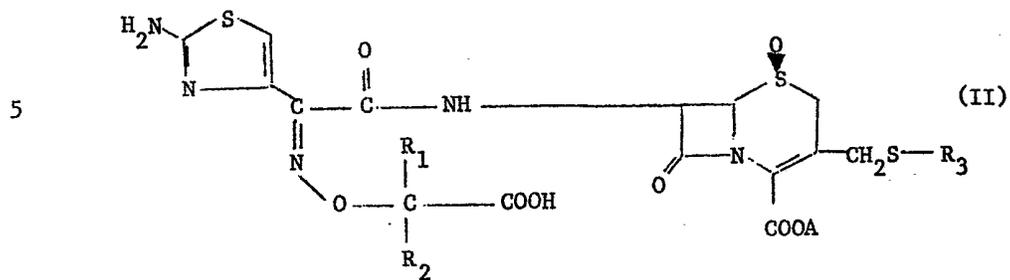
CM 40.765	1 g
Eau pour préparation injectable	5 ml
Carbonate de sodium qs	pH = 6,5

TABLEAU 3

Produit Souche	40765	40803	40804	40805	40878	40879	40880	40910	40913	40953	40955	40956	41082	41083	41090	A	B
Pseudomonas RL 112	4	4	8	4	16	8	4	8	16	8	4	8	16	16	8	256	512
Pseudomonas 8203	8	4	8	4	16	8	8	8	16	16	8	8	16	16	8	256	256
Pseudomonas 526	8	4	8	4	32	8	8	8	8	16	8	8	16	16	8	> 256	512
Pseudomonas A 22 IP	8	8	8	8	32	8	8	8	16	16	8	8	32	32	16	> 256	512
Pseudomonas 103 IFE	8	4	8	8	32	8	8	8	8	16	8	8	16	16	16	> 256	256
Proteus 1510	0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	0,25	0,25
Serratia RL 72	4	1	4	4	16	4	2	8	4	8	2	4	1	2	8	32	8
Enterobacter P 99	8	2	4	2	16	4	2	8	1	8	8	4	4	8	4	16	32

REVENDICATIONS

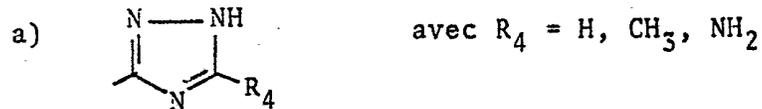
1. Nouvelles céphalosporines caractérisées en ce qu'elles répondent à la formule :



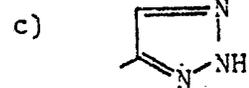
dans laquelle :

- 10
- . R_1 et R_2 considérés isolément représentent chacun un groupe méthyle ou encore
 - . R_1 et R_2 considérés ensemble représentent un groupe 1,3 propylène;
 - . R_3 représente un hétérocycle de formule :

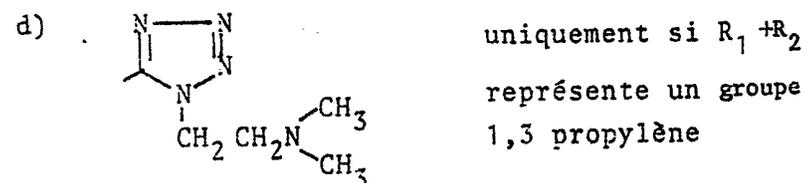
15

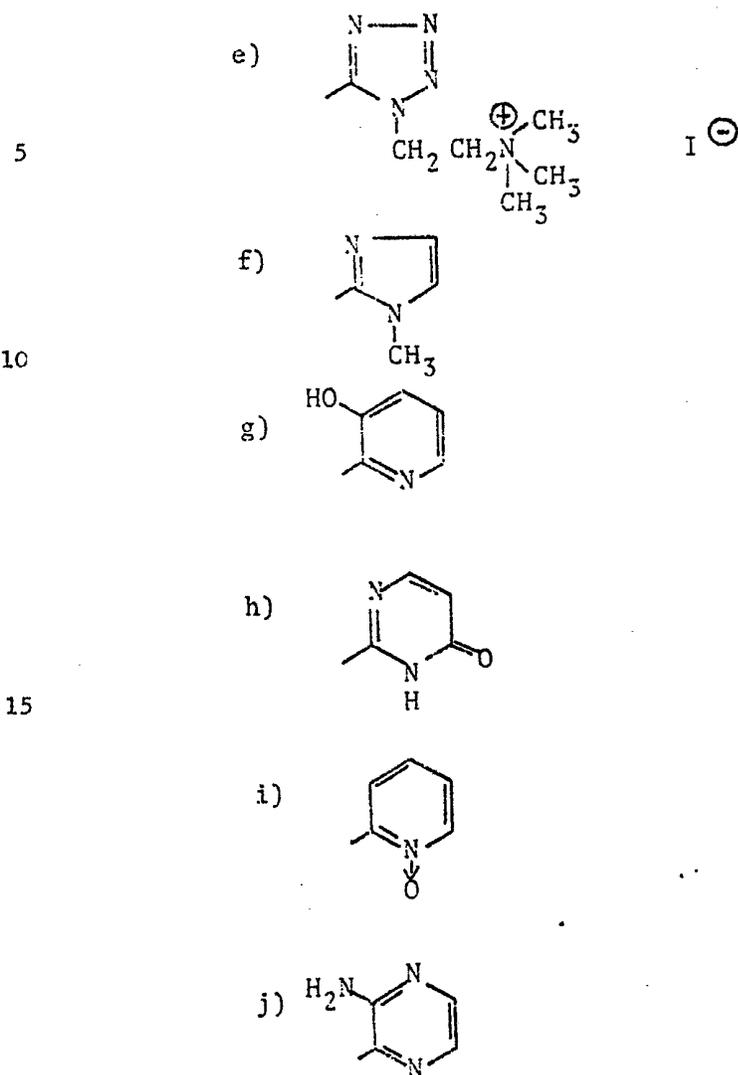


20



25





20 . et A représente l'hydrogène, un cation ou un ester ou hémiacétal facilement hydrolysable ou métaboliquement labile et pharmaceutiquement acceptables.

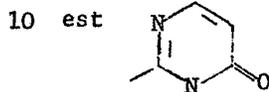
2. Nouvelles céphalosporines selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles sont sous la forme d'isomère syn ou 25 d'isomère anti ou sous forme d'un mélange de ces isomères.

3. Médicaments à action antibactérienne caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins une nouvelle céphalosporine selon l'une des revendications 1 et 2.

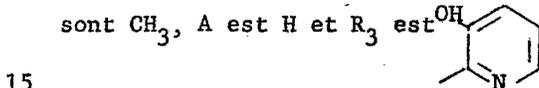
4. Médicaments selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils contiennent un produit de formule II dans laquelle R_1 et R_2 sont CH_3 , A est H et R_3 est choisi parmi



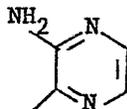
5. Médicaments selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils contiennent un produit de formule II dans laquelle R_1 et R_2 forment, ensemble, un radical propylène, A est H et R_3



6. Médicaments selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils contiennent un produit de formule II dans laquelle R_1 et R_2 sont CH_3 , A est H et R_3 est

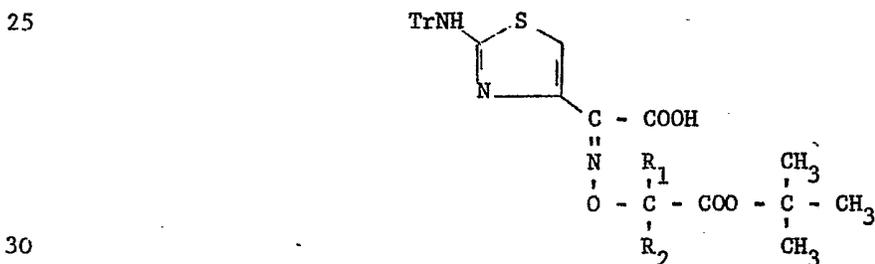


7. Médicaments selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils contiennent un produit de formule II dans laquelle R_1 et R_2 sont CH_3 , A est H et R_3 est



20 8. Procédé de préparation des nouvelles céphalosporines selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'on effectue les réactions successives suivantes :

- on acyle l'amino-7 bromo-méthyl-3 céphème-3 carboxylate de tertio-butyl S-oxyde-1 sur un acide de formule



dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée dans la revendication 1 et Tr est un groupe protecteur, par exemple, trityle, ledit acide ayant été activé par transformation, par exemple en anhydride,

ladite réaction d'acylation étant réalisée en solution par exemple dans le diméthylformamide,

- puis on fait réagir le produit obtenu sur un thiol de formule R_3SH , la réaction étant effectuée dans un solvant convenable, tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 0 et 50°C et de préférence en présence d'un agent alcalin,
- puis on enlève, par des méthodes connues comme par exemple l'hydrolyse, les groupes protecteurs situés sur les fonctions amine et acide du produit obtenu,
- 10 - puis éventuellement on transforme la fonction acide en sel ou ester en employant des procédés connus.