

Brevet N° **83650** GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
 du 24 septembre 1981
 Titre délivré : **21** 1982



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

- La société dite: TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., 2-5, 3-chome, (1)
 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, à TOKYO 160, Japon, représentée
 par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de (2)
 mandataire
 dépose(nt) ce vingt-quatre septembre 1900 quatre-vingt-un (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
 "Nouvelles céphalosporines, leur procédé de préparation et
 leur application en thérapeutique".
 2. la délégation de pouvoir, datée de TOKYO le 8 septembre 1981
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 24 septembre 1981
 déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 voir au verso (5)
 revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet déposée(s) en (7) au Japon
 le 25 septembre 1980 (No. 132253/80) et le 12 novembre 1980 (8)
 (No. 158184/80) et le 13 décembre 1980 (No. 175263/80)
 au nom de la déposante (9)
 domicile
 élu(éissent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
 35, bld. Royal (10)
 sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois. (11)
 Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

24 septembre 1981

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'ajournement, modèle d'utilité — (7)
 pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

- 1.- Hiroshi SADAHI, 907,3-7, Ushijimashinmachi, Toyama-shi, Japon
- 2.- Hirokazu NARITA, 6-40, Okudahonmachi, Toyama-shi, Japon
- 3.- Hiroyuki IMAIZUMI, 764-36, Mizuhashiikedatachi, Toyama-shi, Japon
- 4.- Yoshinori KONISHI, 1000-72, Sagano, Takaoka-shi, Japon
- 5.- Takihiro INABA, 1823, Takatsuka, Namerikawa-shi, Japon
- 6.- Tatsuo HIRAKAWA, 182, Ishida, Fukunomachi, Higashitonami-gun, Toyama-ken, Japon
- 7.- Hideo TAKI, 8-14, Minamidai-3-chome, Sagamihara-shi, Japon
- 8.- Masaru TAI, 3-17-30, Awajimamachi, Toyama-shi, Japon
- 9.- Yasuo WATANABE, 2-4-9, Nishidenjigatamachi, Toyama-shi, Japon
- 10.- Isamu SAIKAWA, 7-52, Oizuminakamachi, Toyama-shi, Japon

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / *du/rhodes/ d'origine*

~~En~~ Au JAPON

Du 25 septembre 1980

Du 12 novembre 1980

Du 13 décembre 1980



Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de: TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.

pour: "Nouvelles céphalosporines, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique".

La présente invention concerne de nouvelles céphalosporines, leurs procédés de fabrication, ainsi que des produits intermédiaires utilisés et un procédé de fabrication de ces produits intermédiaires. Les auteurs de la présente invention ont cherché à découvrir des

5 composés doués de propriétés bactéricides, présentant une excellente activité à l'égard de bactéries gram -positives et gram -négatives, stables à l'action de la β -lactase produite par les bactéries, peu toxiques, administrables aussi bien par voie orale que par voie parentérale et donnant d'excellents résultats en thérapeutique humaine

10 et animale. On a trouvé que les nouvelles céphalosporines présentant toutes ces propriétés sont caractérisées en ce qu'un groupe, substitué ou non, d'aryle, acylamino, hétérocycle aromatique, triazolyle ou tétrazolyle est rattaché au groupement exométhylène en position 3 du cycle de céphème, ledit groupe d'hétérocycle aromatique étant

15 rattaché par une liaison carbone-carbone et ledit groupe triazolyle ou tétrazolyle étant rattaché par une liaison carbone-azote, et qu'un groupe de formule suivante est rattaché au groupe amino en position 7 :



dans laquelle A, R³ et R⁴ sont définis comme ci-après.

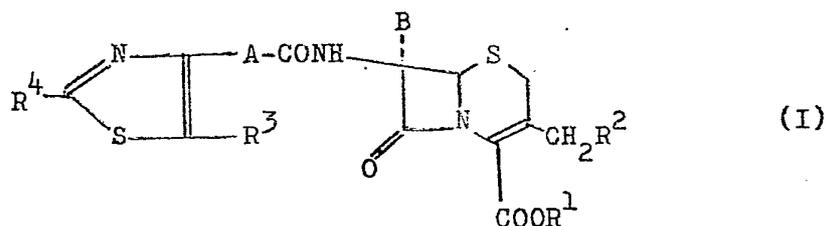
20 La présente invention a pour l'objet de nouvelles céphalosporines présentant cette structure, douées de propriétés bactéricides, résistant à l'action de la β -lactase produite par les bactéries, peu toxiques et bien tolérées lors de l'administration orale ou parentérale et donnant d'excellents résultats en thérapeutique humaine

25 et animale.

Un autre objet de l'invention est de proposer un procédé pour la fabrication de ces nouvelles céphalosporines, ainsi que des produits intermédiaires servant à cette fabrication et un procédé pour la fabrication de ces intermédiaires.

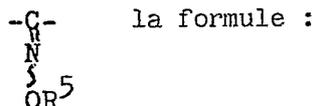
30 D'autres objets et avantages relatifs à l'invention apparaîtront à la lumière de la description qui suit.

Les nouvelles céphalosporines conformes à l'invention sont représentées par les composés et leurs sels répondant à la formule suivante (I) :



dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de carboxyle, R^2 représente un groupe, substitué ou non,

aryle, acylamino, hétérocycle aromatique, triazolyle ou tétrazolyle, ledit groupe hétérocycle aromatique étant rattaché au groupe exométhylène en position 3 par une liaison carbone-carbone, et ledit groupe triazolyle ou tétrazolyle étant rattaché au groupe exométhylène en position 3 par une liaison carbone-azote ; R^3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino pouvant être protégé ou substitué ; A représente un groupe selon la formule $-CH_2-$ ou un groupe selon



10 dans laquelle R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et le trait \sim représente des isomères syn ou anti ou leur mélange ; et B représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkoxy inférieur. Selon la terminologie employée, le terme "alkyle" désigne des chaînes droites ou ramifiées de 1 à 14 atomes de carbone, par exemple

15 méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, butyle secondaire ou tertiaire, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, dodécyle et analogues ; le terme "alkoxy" désigne -O- alkyle dont le groupe alkyle a les significations ci-dessus ; le terme "alkyle inférieur" signifie des chaînes droites ou ramifiées de C_1 à C_5 , par exemple méthyle,

20 éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, butyle secondaire ou tertiaire, pentyle et analogues ; le terme "alkoxy inférieur" signifie -O- alkyle inférieur dont le groupe alkyle est comme défini ci-dessus ; le terme acyle comprend des acyles de C_1 à C_{12} , par exemple acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle, naphtoyale, pentane-carbonyle, cyclohexane-carbonyle, furoyle,

25 thénoyale et analogues ; le terme "acyloxy" signifie -O- acyle dont le groupe acyle est défini comme ci-dessus ; le terme "alkylthio" signifie -S- alkyle dont le groupe alkyle est défini comme ci-dessus ; le terme alkényle comprend des alkényles de C_2 à C_{10} , par exemple vinyle, allyle, isopropényle, 2-pentényle, butényle et analogues ; le terme "alkynyle" comprend des alkynyles de C_2 à C_{10} , par exemple éthyne, 2-pro-

30

pynyle et analogues ; le terme "cycloalkyle" comprend des cycloalkyles de C_3 à C_7 ; par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et analogues ; le terme "alkadiényle" comprend des alkadiényles en C_4 - C_{10} , par exemple, 1,3-butadiényle, 1,4-hexadiényle et analogues ; le terme cycloalkènyle comprend des cycloalkènyle en C_5 - C_7 , par exemple, cyclopentènyle, cyclohexènyle et analogues ; le terme cycloalkadiényle comprend des cycloalkadiényles en C_5 - C_7 , par exemple cyclopentadiényle, cyclohexadiényle et analogues ; le terme "aryle" désigne, par exemple, phényle, naphtyle, indanyle et analogues ; le terme "aralkyle" comprend des ar-alkyles inférieurs, par exemple benzyle, phénéthyle, 4-méthylbenzyle, naphtylméthyle et analogues ; le terme "groupe hétérocyclique" comprend des groupes ayant au moins un hétéroatome choisi dans le groupe comprenant oxygène, azote et soufre, par exemple furyle, thiényle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, thiatriazolyle, oxatriazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridyle, 3-(2-méthyl-4-pyrrolinyle), 3-(4-pyrrolinyle), N-(méthylpipéridinyle) quinoyle, phénazinyle, 1,3-benzodioxolanyle, benzofuryle, benzothiényle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, coumarinyle, et analogues ; le terme "hétérocycle-alkyle" désigne un groupe contenant un groupe hétérocycle comme défini ci-dessus et un groupe alkyle comme défini ci-dessus ; le terme "halogène" comprend les atomes de fluor, chlore, brome et iode.

Dans les formules représentées ci-dessus, R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de carboxyle. Ces derniers groupes, qui sont utilisés habituellement dans les domaines de la pénicilline et de la céphalosporine, sont disponibles et ils comprennent des groupes formant esters, qui peuvent être éliminés par réduction catalytique, par réduction chimique ou autres traitements sous conditions modérées, des groupes formant esters, qui peuvent être aisément éliminés par les organismes vivants et autres groupes formant esters qui peuvent être éliminés par traitement à l'eau ou à l'alcool, tels que groupes organiques contenant le silicium, le phosphore, l'étain ou analogues.

Les exemples typiques de groupes protecteurs de carboxyle sont les suivants:

- (a) groupes alkyle
- (b) groupes alkyle inférieurs substitués, au moins l'un des substituants étant halogène, nitro, carboalkoxy, acyle, alkoxy, oxo, cyano, cycloalkyle, aryle, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkoxy-carbonyle, 5-alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yle, 1-indanyle, 2-indanyle, furyle, pyridyle, 4-imidazolyle, phthalimido, succinimido, acétidino, aziridino, pyrrolidino, pipéridino, morpholino, thiomorpho-

- lino, pyrrolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, thiatriazolyle, oxatriazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridyle, quinoyle, phénazinylo, benzofuryle, benzothiénylo, benzoxazolyle, benzothiazolyle, coumarinyle, N-alkyl inférieur-pipérazino, 2,5-diméthylpyrrolidino, 1,4,5,6-tétrahydropyrimidinyle, 4-méthylpipéridino, 2,6-diméthylpipéridino 3-(2-méthyl-4-pyrrolinyle), 3-(4-pyrrolinyle), N-(méthylpipéridinyle), 1,3-benzodioxolanyle, alkyl-amino, dialkylamino, acyloxy, acylamino, acylthio, dialkylaminocarbonylo, alkoxy-carbonylamino, alkényloxy, aryloxy, aralkyloxy, alicycloxy, hétérocycloxy, alkoxy-carbonyloxy, alkényl-carbonyloxy, aryl-oxycarbonyloxy, aralkyloxy-carbonyloxy, alicyclo-oxycarbonyloxy, hétéro-cyclo-oxycarbonyloxy, alkényloxy-carbonyloxy, aryloxy-carbonyloxy, aralkyloxy-carbonyloxy, alicyclo-oxycarbonyloxy, hétérocyclo-oxycarbonyloxy, alkylanilino et alkylanilino substitué par halogène, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur.
- (c) groupes cycloalkyle, groupes cycloalkyle alkyl (inf.)-substitués, ou
- 15 groupes [2,2-di(alkyl inférieur)-1,3-dioxolan-4-yle] méthyle.

(d) groupes alkényle

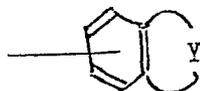
(e) groupes alkynyle

(f) groupes phényle ou phényl substitués, au moins l'un des substituants étant choisi dans le groupe illustré sous (b), ou un groupe

- 20 aryle répondant à la formule :



dans laquelle X représente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$, ou $-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$, ou leurs dérivés substitués, les substituants étant choisis parmi ceux énoncés sous (b), ou répondant à la formule :



- 25 dans laquelle Y est un groupe alkylène inférieur, tel que $-(\text{CH}_2)_3-$ et $-(\text{CH}_2)_4-$, ou leurs dérivés substitués, les substituants étant choisis parmi ceux énoncés sous (b).

(g) groupes aralkyle, qui peuvent être substitués et dont un substituant au moins est choisi dans le groupe énoncé en (b)

- 30 (h) groupes hétérocycliques, éventuellement substitués, un au moins des substituants étant choisi parmi ceux énoncés en (b)

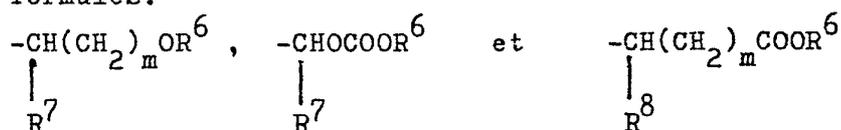
(i) groupes indanyle ou phtalidyle, alicyclique, ou leurs dérivés substitués, le substituant étant halogène ou méthyle ; groupes

tétrahydronaphtyle alicycliques ou leurs dérivés substitués, le substituant étant halogène ou méthyle ; groupe trityle, cholestéryle ou bicyclo [4,4,0]-décyle.

(j) groupe phtalidylidène alicyclique-alkyle inférieur ou leurs dérivés substitués, le substituant étant halogène ou alkoxy inférieur.

Les groupes protecteurs de carboxyle énumérés ci-dessus sont cités à titre d'exemples, mais on peut utiliser tout autre groupe parmi ceux cités dans les brevets américains 3 499 909, 3 573 296 et 3 641 018, dans les demandes allemandes DOS 2 301 014, 2 253 287 et 2 337 105.

Parmi eux on choisira de préférence ceux qui s'éliminent aisément dans les organismes vivants, tels que 5-alkyl inférieur-2-oxo-1,3-dioxol-4-yle, les groupes acyloxyalkyle, acylthioalkyle, phtalidyle, indanyle, phényle, des groupes substitués ou non de phtalidylidène-alkyle inférieur ou des groupes répondant aux formules:



dans lesquelles R^6 représente une chaîne droite ou ramifiée, substituée ou non, d'alkyle, d'alkényle, d'aryle, d'aralkyle, alicyclique ou hétérocyclique, R^7 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R^8 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, aryle ou hétérocyclique, substitué ou non, ou $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOR}^6$, R^6 étant défini comme ci-dessus et n étant 0, 1 ou 2 et m étant 0, 1 ou 2.

Ces groupes protecteurs de carboxyle comprennent en particulier les groupes 5-alkyl inférieur-2-oxo-1,3-dioxol-4-yle, tel que 5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yle, 5-éthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yle, 5-propyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yle et analogues ; des groupes acyloxyalkyle tels que acétoxyméthyle, pivaloyloxyméthyle, propionyloxyméthyle, butyryloxyméthyle, isobutyryloxyméthyle, valéryloxyméthyle, 1-acétoxyéthyle, 1-acétoxy-n-propyle, 1-pivaloyloxy-éthyle, 1-pivaloyloxy-n-propyle et analogues ; des groupes acylthioalkyle tels que acétylthiométhyle, pivaloylthiométhyle, benzoylthiométhyle, p-chlorobenzoylthiométhyle, 1-acétylthio-éthyle, 1-pivaloylthio-éthyle, 1-benzoylthio-éthyle, 1-(p-chlorobenzoylthio)-éthyle et analogues ; des groupes alcoxyméthyle tels que méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, propoxyméthyle, isopropoxyméthyle, butyloxyméthyle et analogues ;

des groupes alkoxy-carbonyloxy-méthyle tels que méthoxy-carbonyloxy-méthyle, éthoxy-carbonyloxy-méthyle, propoxy-carbonylméthyle, isopropoxy-carbonylméthyle, n-butyloxy-carbonylméthyle, tert.-butyloxy-carbonylméthyle, 1-méthoxy-carbonyloxy-éthyle, 1-éthoxy-carbonyloxy-éthyle, 1-propoxy-carbonyloxy-éthyle, 1-isopropoxy-carbonyloxy-éthyle, 1-butyloxy-carbonyloxy-éthyle et analogues ; des groupes alkoxy-carbonylalkyle tels que méthoxy-carbonylméthyle, éthoxy-carbonylméthyle et analogues ; des groupes phtalidyle, indanyle, phényle et des groupes phtalidyldène-alkyle tels que 2-(phtalidyldène)-éthyle, 2-(5-fluorophtalidyldène)-éthyle, 2-(6-chlorophtalidyldène)-éthyle, 2-(6-méthoxy-phtalidyldène)-éthyle et analogues.

R^2 représente un groupe, substitué ou non, aryle, acylamino, hétérocycle aromatique, triazolyle ou tétrazolyle, ledit groupe hétérocyclique aromatique étant rattaché au groupe 3-exométhylène par une liaison carbone-carbone et ledit groupe triazolyle ou tétrazolyle étant rattaché au groupe 3-exométhylène par une liaison carbone-azote. Le groupe acylamino est représenté par la formule R^9CONH- , dans laquelle R^9 est par exemple un groupe alkyle, alkényle, alkadiényle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkadiényle, aryle, aralkyle, hétérocyclique ou hétérocyclo-alkyle. Le groupe hétérocyclique aromatique comprend, par exemple, furyle, thiényle, pyridyle, benzofuryle, benzothiényle, quinolyle, isoquinolyle et analogues. Le groupe triazolyle ou tétrazolyle comprend 1,2,3-triazolyle, 1,2,4-triazolyle et 1,2,3,4-tétrazolyle.

Puisque ces groupes triazolyle et tétrazolyle possèdent des isomères, n'importe quel atome d'azote présent dans le cycle peut être rattaché au 3-exométhylène. La présente invention les comprend tous. Des exemples spécifiques sont 1-(1,2,3-triazolyle), 2-(1,2,3-triazolyle), 1-(1,2,4-triazolyle), 2-(1,2,4-triazolyle), 4-(1,2,4-triazolyle), 1-(1,2,3,4-tétrazolyle) et 2-(1,2,3,4-tétrazolyle).

En outre, les groupes aryle, acylamino, hétérocycles aromatiques, triazolyles et tétrazolyles représentés par R^2 peuvent être substitués par au moins un substituant tel que halogène, alkyle, aralkyle, aryle, alkényle, hydroxyle, oxo, alkoxy, alkylthio, nitro, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, acyle, acyloxy, acylalkyle, carboxyle, alkoxy-carbonyle, carbamoyle, aminoalkyle, N-alkylaminoalkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, hydroxyalkyle, hydroxyiminoalkyle, alkoxyalkyle, carboxyalkyle, alkoxy-carbonylalkyle, aralkoxy-carbonylalkyle, sulfoalkyle, sulfo, sulfamoylalkyle, sulfamoyle, carbamoylalkyle, carbamoylalkényle, N-hydroxycarbamoylalkyle,

et analogues. Parmi ces substituants, hydroxyle, amino et carboxyle peuvent être protégés par un groupe approprié utilisé à cette fin habituellement. On peut utiliser pour protéger le groupe hydroxyle, tous les groupes connus à cette fin, comprenant en particulier ceux qui comme le groupe acyl

5 s'éliminent facilement, p.ex. benzyloxycarbone, 4-nitrobenzyloxycarbone, 4-bromobenzyloxycarbone, 4-méthoxybenzyloxycarbone, 3,4-diméthoxybenzyloxycarbone, 4-(phénylazo)-benzyloxycarbone, 4-(4-méthoxyphénylazo)-benzyloxycarbone, tert.-butoxycarbone, 1,1-diméthylpropoxycarbone, isopropoxycarbone,

10 carbonyle, diphénylméthoxycarbone, 2,2,2-trichloroéthoxycarbone, 2,2,2-tribromoéthoxycarbone, 2-furfuryloxycarbone, 1-adamantyloxy-carbone, 1-cyclopropyléthoxycarbone, 3-quinolyloxycarbone, acétyle, trifluoroacétyle et analogues, ainsi que benzyle, trityle, méthoxyméthyle, 2-nitrophénylthio, 2,4-dinitrophénylthio et ana-

15 logues.

En tant que groupes protégeant le groupe amino, on peut utiliser tous les groupes connus pour cet usage, en particulier les groupes acyle s'éliminant facilement tels que trichloroéthoxycarbone, tribromoéthoxycarbone, benzyloxycarbone, p-toluènesulfonyle,

20 p-nitrobenzyloxycarbone, o-bromobenzyloxycarbone, o-nitrophénylsulfényle, (mono-, di- ou tri-)chloroacétyle, trifluoroacétyle, formyle, tert.-amyloxycarbone, tert.-butoxycarbone, p-méthoxybenzyloxycarbone, 3,4-diméthoxybenzyloxycarbone, 4-(phénylazo)benzyloxycarbone, 4-(4-méthoxyphénylazo)-benzyloxycarbone, pyridine-1-oxyde-2-yl-méthoxy-

25 carbonyle, 2-furyloxycarbone, diphénylméthoxycarbone, 1,1-diméthylpropoxycarbone, isopropoxycarbone, 1-cyclopropyléthoxycarbone, phtaloyle, succinyle, 1-adamantyloxy-carbone, 8-quinolyloxycarbone, et analogues, ainsi que des groupes qui s'éliminent facilement tels que trityle, 2-nitrophénylthio, 2,4-dinitrophényl-

30 thio, 2-hydroxybenzylidène, 2-hydroxy-5-chlorobenzylidène, 2-hydroxy-1-naphtylméthylène, 3-hydroxy-4-pyridylméthylène, 1-méthoxycarbonyl-2-propylidène, 1-éthoxycarbonyl-2-propylidène, 3-éthoxycarbonyl-2-butylidène, 1-acétyl-2-propylidène, 1-benzoyl-2-propylidène, 1-[N-(2-méthoxyphényl)carbamoyl]-2-propylidène, 1-[N-(4-

35 méthoxyphényl)carbamoyl]-2-propylidène, 2-éthoxycarbonylcyclohexylidène, 2-éthoxycarbonylcyclopentylidène, 2-acétylcyclohexylidène, 3,3-diméthyl-5-oxocyclohexylidène et analogues, ainsi que d'autres groupes pour la protection du groupe amino tels que di- ou tri alkylsilyles et analogues. Comme groupe de protection du groupe

carboxyle, on peut utiliser tous les groupes conventionnels utilisés à cette fin, tels que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, tert.-butyle, n-butyle, benzyle, diphénylméthyle, trityle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, benzoylméthyle, acétylméthyle, p-nitrobenzoylméthyle, p-bromobenzoylméthyle, p-méthanesulfonylbenzoylméthyle, phtalimidométhyle, trichloréthyle, 1,1-diméthyl-2-propényle, 1,1-diméthylpropyle, acétoxyméthyle, propionyloxyméthyle, pivaloyloxyméthyle, 3-méthyl-3-butinyle, succinimidométhyle, 1-cyclopropyléthyle, méthylsulfénylméthyle, phénylthiométhyle, diméthylaminométhyle, quinoléine-1-oxyde-2-yl-méthyle, pyridine-1-oxyde-2-yl-méthyle, bis(p-méthoxyphényl)méthyle et analogues; des composés non-métalliques comme tétrachlorure de titane; et des composés de silyle tels que diméthylchlorosilane cité dans la demande japonaise publiée Kokai n° 7 073/71 et dans la demande néerlandaise n° 71 05259 publiée

15 Dans la formule (I), R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino qui peut être protégé ou substitué. Comme groupe de protection pour le groupe amino, on peut utiliser des groupes utilisés habituellement dans les domaines de la pénicilline et de la céphalosporine, comprenant en particulier ceux définis pour R².

20 Comme substituant pour ces groupes amino, on peut utiliser, p.ex. les groupes alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, aralkyle, hétérocyclique, et hétérocyclo-alkyle. Les groupes amino peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants. Ces groupes de protection et ces substituants peuvent en plus être substitués par un ou

25 plusieurs substituants tels que halogène, alkyle, nitro, hydroxyle, alkoxy, oxo, thioxo, alkylthio, acylamino, acyle, acyloxy, aryloxy, carboxyle, carbamoyle, hydroxyalkyle, alkoxyalkyle, carboxyalkyle, alcoxycarbonyle, amino, alkylamino, aminoalkyle, N-alkylaminoalkyle, sulfoalkyle, sulfo, sulfamoyle, carbamoylalkyle, aryle ou groupes hétérocycliques tels que furyle, thiényle ou autres. Les groupes hydroxyle, amino et carboxyle utilisés comme substituants peuvent être en plus protégés par un groupe approprié usuel comprenant p.ex. les groupes de protection pour les groupes hydroxyle, amino et carboxyle mentionnés à propos de R².

35 A représente $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{C}-$

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{N} \\ \text{S} \\ \text{OR}^5 \end{array}$$

où R⁵ est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle.

L'oxime dans laquelle A représente

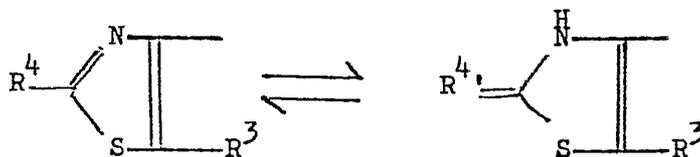


comprend aussi ses isomères syn et anti, ainsi que leurs mélanges.

Il existe dans le groupe



de la formule (I) des tautomères lorsque R^4 est un groupe amino
 5 qui peut être protégé ou substitué comme le
 montre l'équation d'équilibre ci-après, lesquels tautomères sont
 également compris dans l'invention :



dans laquelle R^3 et R^4 sont tels que définis ci-dessus et R^4
 représente un groupe imino qui peut être protégé ou substitué. Comme
 10 groupe de protection pour le groupe imino représenté par R^4 , on peut
 employer des groupes utilisés habituellement dans les domaines
 de la pénicilline et de la céphalosporine, comprenant en parti-
 culier les mêmes groupes que les groupes monovalents parmi les
 groupes de protection pour le groupe amino se rapportant à R^2 .
 15 Comme substituant pour ledit groupe imino, on peut utiliser les
 substituants pour le groupe amino mentionnés pour R^4 .

Parmi les sels du composé représenté par la formule (I), on peut
 mentionner les sels basiques ou acides connus dans le domaine de la
 pénicilline et de la céphalosporine, comprenant en particulier
 20 les sels des acides minéraux tels que acides chlorhydrique, nitrique,
 sulfurique et analogues; des sels d'acides carboxyliques organiques
 tels que d'acides oxalique, succinique, formique, trichloroacétique,
 trifluoroacétique et analogues; des sels d'acides sulfoniques tels
 que d'acides méthanesulfonique, éthanesulfonique, benzènesulfonique,
 25 toluène-2-sulfonique, toluène-4-sulfonique, mesitylènesulfonique,
 (2,4,6-triméthylbenzènesulfonique), naphtalène-1-sulfonique,
 naphtalène-2-sulfonique, phénylméthanesulfonique, benzène-1,3-
 disulfonique, toluène-3,5-disulfonique, naphtalène-1,5-disulfo-
 nique, naphtalène-2,6-disulfonique, naphtalène-2,7-disulfonique,

benzène-1,3,5-trisulfonique, benzène-1,2,4-trisulfonique, naphtalène-1,3,5-trisulfonique et analogues (en tant que sels au niveau du groupe basique) et les sels de métaux alcalins tels que sodium, potassium et analogues; les sels de métaux alcalinoterreux tels que calcium, magnésium et analogues; les sels d'ammonium; les sels de bases organiques contenant de l'azote tels que procaine, dibenzylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, 1-éphénamine, N,N-dibenzyléthylènediamine, triéthylamine, triméthylamine, tributylamine, pyridine, diméthylaniline, N-méthylpipéridine, N-méthylmorpholine, diéthylamine, dicyclohexylamine et analogues (en tant que sels au niveau du groupe acide). Par ailleurs, l'invention comprend tous les isomères optiques, les composés racémiques et toutes les formes cristallines et les hydrates des composés représentés par la formule (I) et leurs sels. Parmi les composés de l'invention représentés par la formule (I), on utilisera de préférence ceux dont le groupe A est représenté par



ceux où R^5 est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle méritent la préférence. Au cas où R^5 est un groupe méthyle, les isomères syn sont préférables. Autres exemples de composés préférentiels sont ceux dans lesquels R^2 est un groupe triazolyle ou tétrazolyle, substitué ou non, attaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle céphème, parmi lesquels ceux dans lesquels R^2 est un groupe 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) substitué ou non, méritent la préférence.

Ci-après sont décrits les résultats de tests pharmacologiques portant sur les composés types selon l'invention.

(1) Activité bactéricide.

Conformément à la méthode standard de la Japanese Chemotherapeutic Society (Chemotherapy, vol.23, pages 1-2, 1975), une culture obtenue par traitement dans un bouillon d'infusion de coeur (fabriquée par Eiken Kagakusha) à 37°C pendant 20 heures a été inoculée dans un milieu agar d'infusion de coeur (fabriquée par Eiken Kagakusha) et cultivée à 37°C pendant 20 heures, après quoi on a examiné visuellement la croissance de bactéries. La concentration minimum, à laquelle la croissance a été inhibée, est prise comme étant MIC (µg/ml). La quantité de bactéries inoculées était de 10^4

cellules par plateau (10^6 cellules/ml).

Composés utilisés pour le test :

- (A) Sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ -(3-acétamido-1,2,4-triazolyl)méthyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide \times ,
- 5 (B) Sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ -(furan-2-yl-carboxamido)méthyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- (C) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-10 (syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ -acétamidométhyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- (D) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ -(4-hydroxybenzyl)- Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- 15 (E) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ -(2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl)- Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- (F) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- 20 (G) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{1}$ -(1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- (H) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-25 2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(5-amino-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- (I) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(5-acétamido-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- 30 (J) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)-méthyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- (K) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(5-éthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide,
- 35 (L) sel d'acide trifluoroacétique de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{3}$ -(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl Δ^3 -céphème-4-carboxylique acide \times ,

(M) sel d'acide trifluoroacétique de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-acétamido-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]-A³-céphème-4-carboxylique acide, et

(N) sel d'acide trifluoroacétique de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(1,2,3,4-tétrazolyl)-méthyl]-A³-céphème-4-carboxylique acide.

Les composés (A) et (L) désignés par l'astérisque ont été préparés selon l'exemple 21, etc, la position de la liaison du 1,2,4-triazole n'est pas spécifiée, car ce groupe a été attaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle céphème par une liaison carbone-azote, mais il n'a pas été décelé lequel des atomes d'azote a été attaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle céphème. En plus, la position du substituant sur le groupe 1,2,4-triazolyle est spécifiée par référence à la position du substituant dans le composé de départ utilisé. Ceci s'applique également, lorsqu'il n'a pas été confirmé lequel des atomes d'azote dans le 1,2,4-triazole est attaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle céphème. Par exemple, les composés, dans lequel 3-méthyl-1,2,4-triazole, 3-méthylthio-1,2,4-triazole, 3-acétamido-1,2,4-triazole, 3-chloro-1,2,4-triazole, 3-éthoxycarbonyl-1,2,4-triazole et analogues est attaché à l'exométhylène en position 3 du cycle céphème, sont désignés par "-----3-[3-méthyl-1,2,4-triazolyl)méthyl]- ----", "----3-[3-méthylthio-1,2,4-triazolyl)méthyl]- ----", "----3-[3-acétamido-1,2,4-triazolyl)méthyl]- ----", "----3-[3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- ----" ou "----3-[3-éthoxycarbonyl-1,2,4-triazolyl)-méthyl]- ----" respectivement.

La nomenclature des composés 1,2,3-triazolyle substitués est analogue à celle exposée ci-dessus.

TABLEAU 1 Activité bactéricide

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Bactérie	Composé	Céphazo- line	A	B	C	D	E	F	G
<u>E. coli</u> NIHJ		1,56	$\leq 0,1$						
<u>E. coli</u> TK3 (Bactérie produisant la pénicilline)		25	0,39	0,39	0,39	1,56	0,78	$\leq 0,1$	0,39
<u>Kl. pneumoniae</u> Y-50		1,56	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,2	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
<u>Klebsiella</u> spp Y-72		>200	6,25	1,56	6,25	6,25	3,13	-	-
<u>Kl. pneumoniae</u> Y-41		3,13	0,2	0,2	0,2	0,78	0,2	$\leq 0,1$	0,2
<u>Ent. cloacae</u> IID977		>200	6,25	25	50	25	6,25	12,5	6,25
<u>Ser. marcescens</u> IID620		>200	0,78	0,2	1,56	3,13	3,13	0,39	1,56
<u>Pro. morganii</u> T-216		>200	0,2	0,39	0,78	0,78	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,2
<u>Pro. mirabilis</u> T-111		6,25	0,2	0,2	0,39	0,78	0,39	$\leq 0,1$	0,2
<u>Pro. mirabilis</u> T-100		-	$\leq 0,1$	-	-				
<u>Pro. vulgaris</u> GN76 (Bactérie produisant la céphalosporinase)		>200	3,13	0,78	6,25	1,56	6,25	0,78	0,78
<u>Al. faecalis</u> B-1		100	50	12,5	12,5	25	3,13	3,13	12,5
<u>Act. calcoaceticus</u> A-6		200	25	25	12,5	6,25	50	6,25	25

Tableau 1 (Suite)

H	I	J	K	L	M	N
$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,39	0,39
0,78	0,39	0,39	0,39	0,39	1,56	1,56
0,2	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,2	$\leq 0,1$	0,78	0,39
-	-	-	-	-	-	-
0,39	0,2	$\leq 0,39$	0,78	0,39	0,78	0,78
12,5	-	-	-	-	-	-
0,78	-	-	-	-	-	-
0,78	-	-	-	-	-	-
0,39	$\leq 0,1$	0,2	0,78	0,78	0,78	0,78
-	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,39	0,39
1,56	-	-	-	-	-	-
12,5	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-

(2) Administration par voie orale.

Chaque composé faisant l'objet du test a été administré par voie orale aux souris (ICR, mâle, âgés de 4 semaines) en dose de 2 mg par sujet et on a examiné la teneur du composé dans l'urine.

- 5 Les résultats sont représentés au tableau 2. Après l'absorption dans l'organisme vivant, les groupes ester ont été libérés pour former les acides carboxyliques correspondants libres. Ces acides libres ont été dosés après leur récupération à partir des urines.

Mode d'administration:

- 10 Le composé du test a été mis en suspension dans une solution de GMC à 0,5% et administré par voie orale.

Méthode d'analyse quantitative:

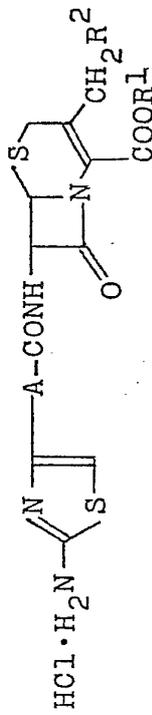
L'analyse a été effectuée par la méthode au disque en papier avec les bactéries testées figurant au tableau 2.

- 15 (3) Test de toxicité aiguë

Trois composés à tester ont été administrés par voie intraveineuse aux souris (ICR, mâle, âgés de 4 semaines) pour déterminer leur toxicité aiguë. Les résultats figurent au tableau 3.

h

Tableau 2



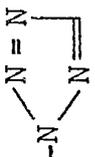
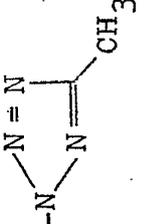
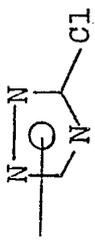
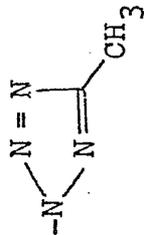
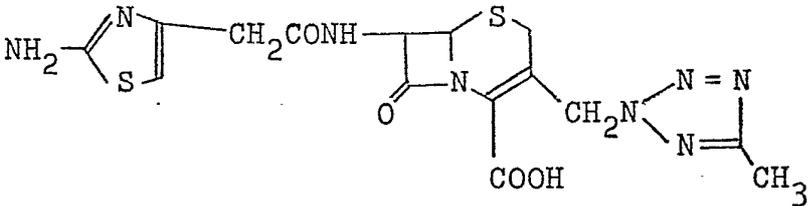
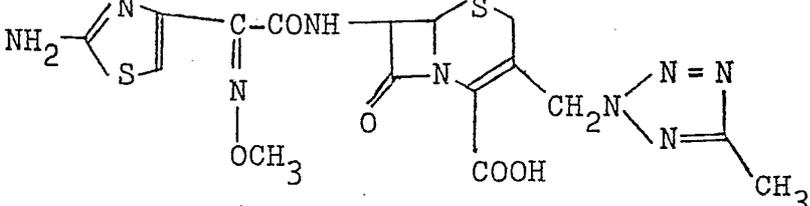
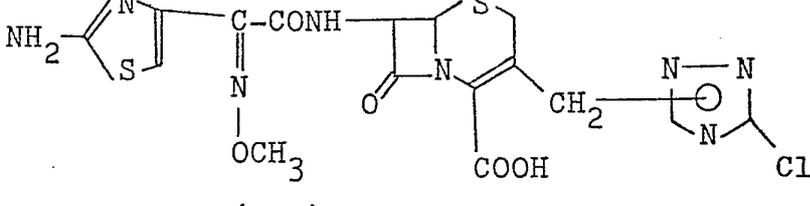
A	Composé		Récupération dans l'urine (%)*	Bactéries testées
	R ¹	R ²		
-CH ₂ -	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃		45,1	M. luteus ATCC9341
-CH ₂ -	"		32,0	"
-C- (syn) N-OCH ₃	"	"	33,1	"
"	-CH-OCOC(CH ₃) ₃ CH ₃	"	35,0	"

Tableau 2 (Suite)

$\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \\ \text{N-OCH}_3 \end{array} \text{(syn)}$	$\text{-CH}_2\text{OCOC(CH}_3)_3$		47,0	$\frac{\text{Kl. pneumoniae}}{\text{ATCC10031}}$
$\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \\ \text{N-OH} \end{array} \text{(syn)}$	"		28,8	$\frac{\text{M. luteus}}{\text{ATCC9341}}$

Note: * 0 - 4 heures ; valeur moyenne pour 5 essais.

Tableau 3

Composé à tester	DL ₅₀ (g/kg)
	>3,0
 <p>(syn)</p>	>3,0
 <p>(syn)</p>	>3,0

h

Les composés représentés par la formule (I) et leurs sels peuvent être administrés aux humains et aux animaux sous forme d'acide libre, de sel non toxique ou d'ester toléré physiologiquement pour traiter et prévenir des affections infectieuses d'origine bactérienne.

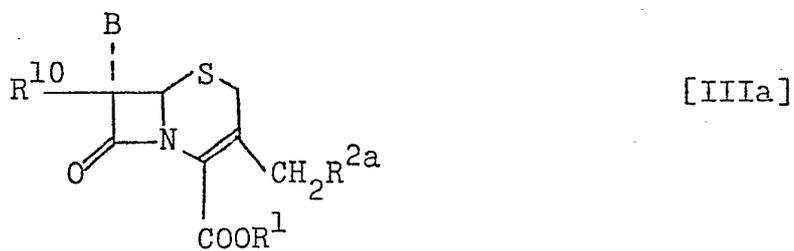
5 Il est préférable de les administrer par voie parentérale sous forme d'acide libre ou sel non toxique ou par voie orale sous forme d'ester toléré physiologiquement.

Dans ces cas, on peut les conditionner sous une forme habituellement utilisée dans le domaine de médicaments à base de céphalosporine, telle que cachet, capsule, poudre, granule, fine granule, 10 sirop, injectable (y compris par goutte), suppositoire et analogue. On peut utiliser pour de telles préparations, si nécessaire, des diluants et/ou additifs comprenant des excipients tels que amidon, lactose, sucrose, phosphate de calcium, carbonate de calcium et ana- 15 logues, des liants tels que gomme arabique, amidon, cellulose cristalline, carboxyméthyl cellulose, hydroxypropyl cellulose et analogues, des lubrifiants tels que talc, stéarate de magnésium et analogues et des agents de division tels que carboxyméthyl de calcium, talc et analogues.

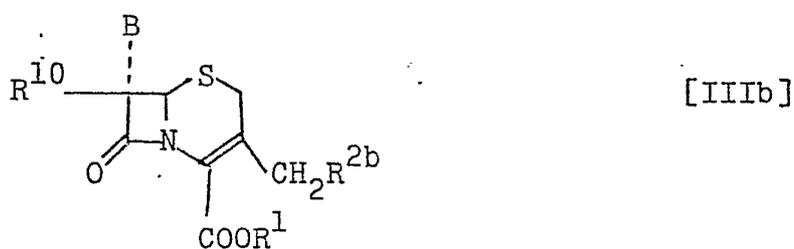
20 Pour administrer aux humains la préparation à base de céphalosporine selon l'invention, on choisit la dose et la fréquence de l'administration selon le degré de l'affection et les autres facteurs. On administre habituellement la préparation soit par voie orale soit par voie parentérale par dose d'environ 50-5000 mg 25 du composé de céphalosporine selon l'invention en 1 à 4 fois par jour pour un adulte.

L'invention a non seulement pour l'objet des composés représentés par la formule (I) et leurs sels, décrits précédemment, et des procédés pour leur fabrication, qui seront décrits ci-après, mais 30 également des composés intermédiaires représentés par les formules (IIIb), (IV) et (V) et leurs sels, dont la description suit, ainsi qu'un procédé pour la fabrication du composé intermédiaire représenté par la formule (IIIa) et ses sels, lequel procédé sera décrit ci-après.

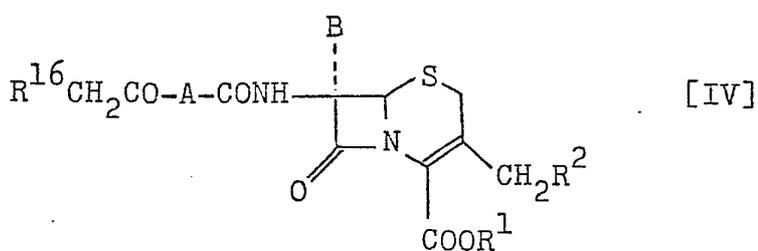
h



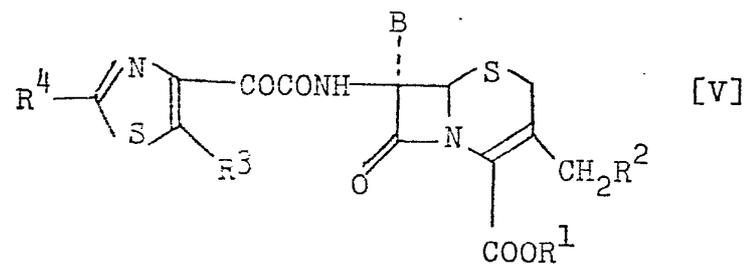
ou leurs sels



ou leurs sels



ou leurs sels



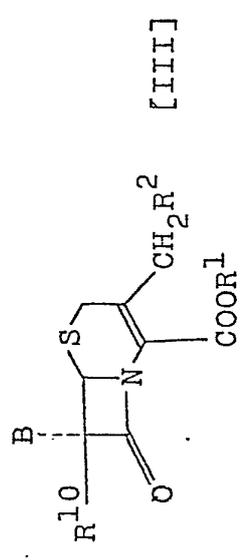
ou leurs sels

Dans les formules de composés intermédiaires, qui précèdent, la signification de R^1, R^2, R^3, R^4, A et B est la même que celle définie précédemment, R^{2a} représente un groupe triazolyle ou tétrazolyle attaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle céphème par une
5 liaison carbone-azote, comme expliqué à propos de R^2 ; R^{2b} représente un groupe 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle), substitué ou non, R^{16} représente un atome d'halogène et R^{10} est défini comme ci-après.

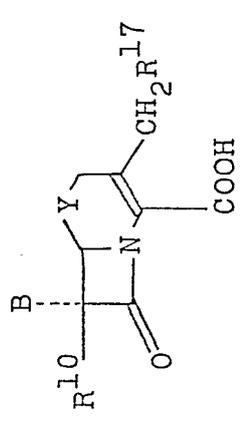
Le procédé pour la préparation de ces composés selon l'invention
10 est décrit ci-après. A titre d'exemple, ces composés peuvent être préparés par ladite méthode.

Bien que les composés intermédiaires selon l'invention et leurs sels, possèdent en soi des propriétés bactéricides, il est avantageux de les convertir en céphalosporines nouvelles représentés
15 par la formule (I), comme il sera expliqué par les schémas qui suivent.

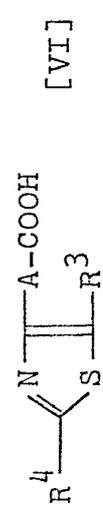
Schéma de réaction



Conversion en position 3

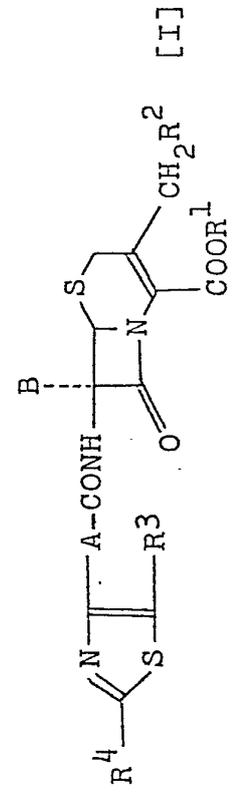


ou le dérivé au niveau du groupe carboxyle ou son sel

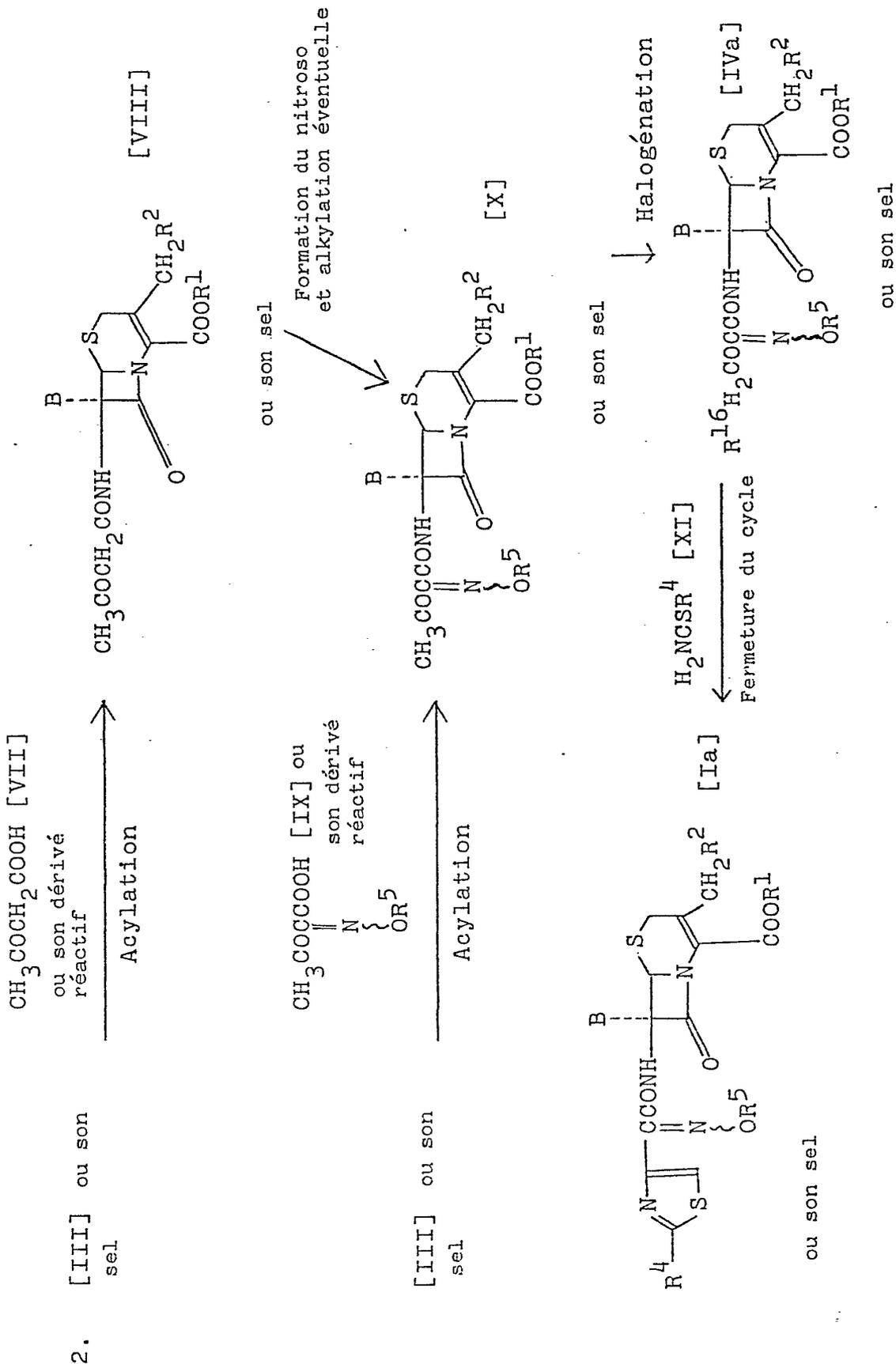


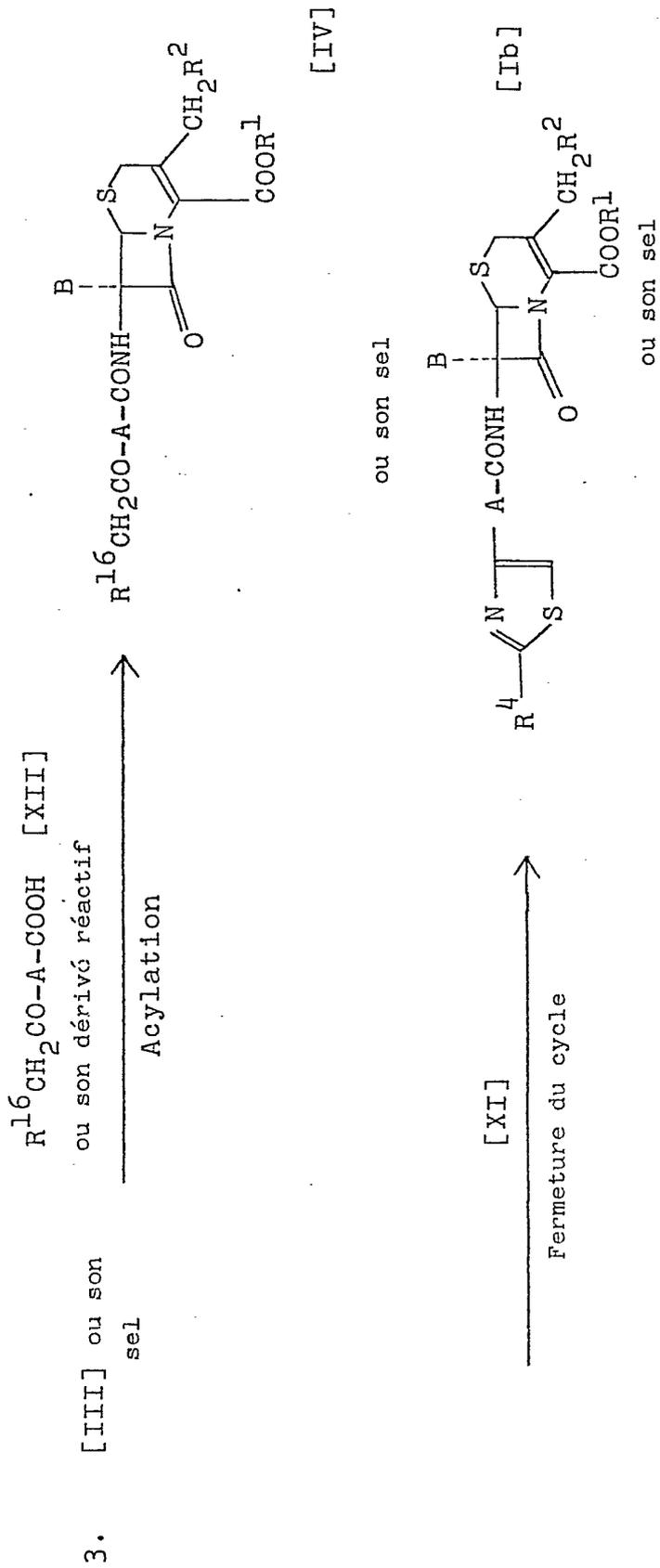
ou son dérivé réactif

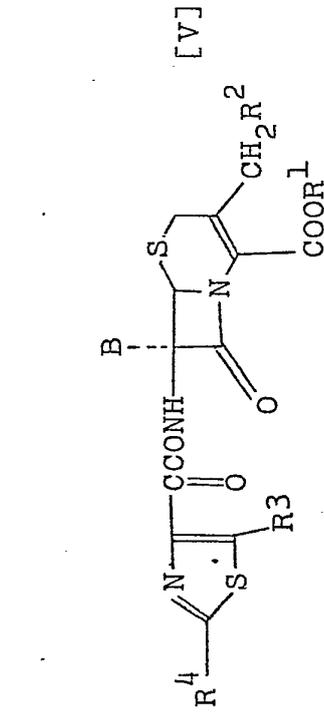
Acylation



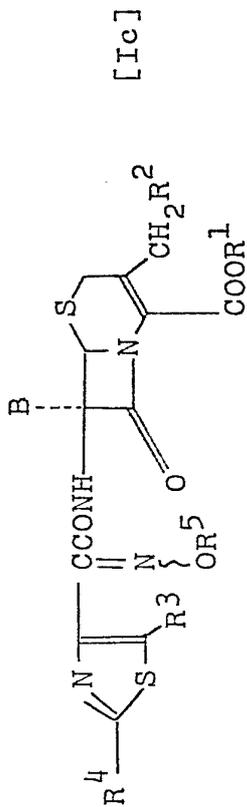
ou son sel



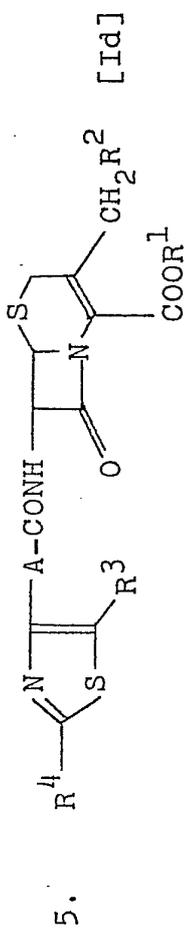




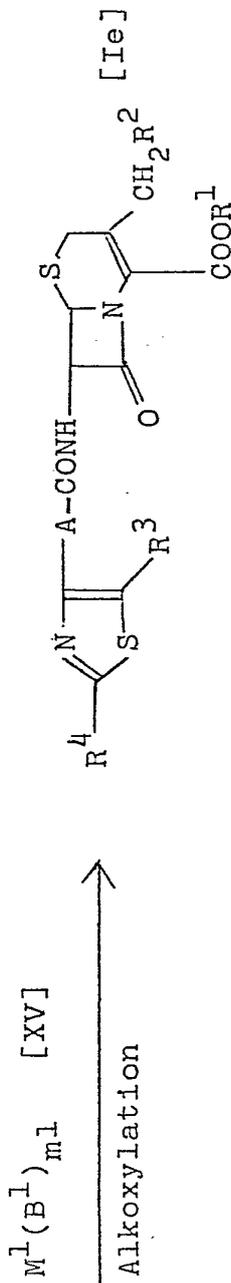
ou son sel



ou son sel



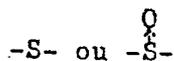
ou son sel



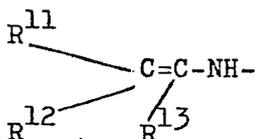
ou son sel

Alkoxylation

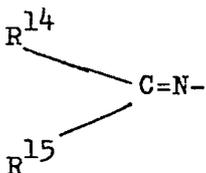
Dans les formules qui précèdent, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A, B$ et la liaison \sim sont tels que définis auparavant, B^1 représente un groupe alkoxy inférieur comme défini pour B, Y représente



M^1 représente un atome de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux, m^1 représente un nombre 1 ou 2, R^{10} représente un groupe amino, un groupe de formule

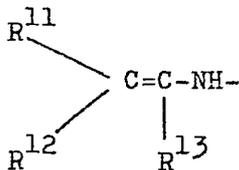


dans laquelle R^{11}, R^{12} et R^{13} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un reste organique qui ne participe pas à la réaction, ou un groupe de formule

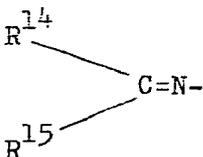


10 dans laquelle R^{14} et R^{15} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou des restes organiques qui ne participent à la réaction, R^{17} représente un groupe acyloxy ou carbamoyloxy, substitué ou non.

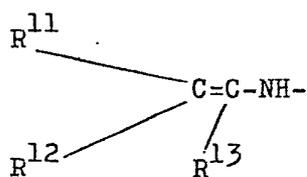
15 Pour les composés représentés par les formules (II) et (III) et pour leurs sels, R^{10} comprend un groupe amino, un groupe représenté par la formule



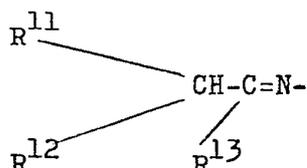
un groupe représenté par la formule



et un groupe représenté par la formule



ainsi que le groupe suivant, qui est l'isomère du groupe précédent :



On peut utiliser, en tant que restes organiques ne participant à la réaction, en R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} et R^{15} des restes, substitués ou non, aliphatiques, alicycliques, aromatiques, arylaliphatiques, hétéro-

- 5 cycliques et acyles, illustrés par les exemples suivants:
- (1) restes aliphatiques: groupes alkyle et alkényle
 - (2) restes alicycliques: groupes cycloalkyle et cycloalkényle
 - (3) restes aromatiques: groupes aryle
 - (4) restes arylaliphatiques: groupes aralkyle
 - 10 (5) restes hétérocycliques: groupes hétérocycliques
 - (6) groupes acyles: ceux dérivés des acides organiques carboxy-
- alicycloaliphatiques, aliphatiques substitués
par des groupes aromatiques, aromatiques-oxyaliphatiques,
15 aromatiques-thioaliphatiques, aliphatiques substi-
- tués par un hétérocycle, hétérocycliques-oxyaliphatiques,
hétérocycliques-thioaliphatiques, les acides
carboxyliques organiques dans lesquels un noyau aroma-
- 20 tique, un groupe aliphatique ou alicyclique est attaché au
groupe carbonyle par un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre, les
acides carboxyliques aromatiques, les acides carboxyliques hétérocy-
- cliques et analogues.

Comme acides carboxyliques aliphatiques, on peut mentionner l'acide
formique, acétique, propionique, butanoïque, isobutanoïque, penta-

25 noïque, méthoxyacétique, méthylthioacétique, acrylique, crotonique
et analogues. Comme acides carboxyliques aliphatiques on peut citer
l'acide cyclohexanoïque et autres. A titre d'exemple, on peut
citer pour les acides carboxyliques alicycloaliphatiques, les acides
cyclopentane-acétique, cyclohexane acétique, cyclohexadiène acétique

et autres.

On peut utiliser comme restes aromatiques dans les acides mentionnés ci-devant, des groupes aryle déjà mentionnés précédemment et comme groupes hétérocycliques ceux mentionnés à titre d'exemple
5 précédemment.

Les groupes individuels constituant ces acides carboxyliques peuvent être substitués par des substituants tels que halogène, hydroxyle, hydroxyle protégé, alkyle, alkoxy, acyle, nitro, amino, amino protégé, carboxyle, carboxyle protégé ou analogues.

10 Comme groupe de protection pour les groupes amino, hydroxyle et carboxyle, on peut utiliser ceux mentionnés à propos du R^2 .

Les dérivés du composé selon la formule (II), au niveau du groupe carboxyle, comprennent, par exemple, les composés suivants :

(a) esters: on peut utiliser ceux appliqués dans les domaines de la
15 pénicilline et de la céphalosporine, comprenant spécifiquement les esters mentionnés à propos du R^1 .

(b) anhydrides du groupe carboxyle avec N-hydroxysuccinimide, N-hydroxyphthalimide, diméthylhydroxylamine, diéthylhydroxylamine, l-hydroxypipéridine, oxime et analogues.

20 (c) amides: amides d'acides, amides d'acides N-substitués et N,N-disubstitués sont tous compris et on peut mentionner spécialement des N-alkyl amides d'acides tels que N-méthyl amide d'acide, N-éthyl amide d'acide et analogues, N-aryl amides d'acides tels que N-phényl amide d'acide et analogues, N,N-dialkyl amides d'acides tels que N,N-diméthyl
25 amide d'acide, N,N-diéthyl amide d'acide, N-éthyl-N-méthyl amide d'acide et analogues, ainsi que des amides d'acides avec imidazole, imidazole substitué en position 4, triazolopyridone et analogues.

Comme groupes acyloxy et carbamoyloxy désignés pour R^{17} , on peut mentionner spécialement les groupes alkanoyloxy tels que acétoxy, pro-
30 pionyloxy, butyryloxy et analogues, des groupes alkényloxy tels que acryloyloxy et analogues, des groupes aroyloxy tels que benzo-
yloxy, naphtoyloxy et analogues et les groupes carbamoyloxy. Ils peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants tels que
35 hydroxyle, carboxyle, sulfamoyle, carbamoyle, carboalkoxycarbamoyle, aroyl-carbamoyl, carboalkoxysulfamoyle, aryle, carbamoyloxy et analogues.

Les groupes hydroxyle, amino et carboxyle des substituants mentionnés pour le R^{17} peuvent être protégés au moyen de groupes de protection usuels, tels que mentionnés à propos du R^2 .

Les sels se rapportant au schéma de réaction figurant ci-dessus comprennent les sels au niveau du groupe acide et les sels au niveau du groupe basique, et particulièrement les sels mentionnés à propos de composés représentés par la formule (I) peuvent être utilisés.

- 5 L'invention s'étend également à tous les isomères de composés intermédiaires (p.ex. les isomères syn et anti, les tautomères, les isomères optiques et analogues), aussi bien qu'à leurs mélanges, leurs formes cristallines et leurs hydrates.

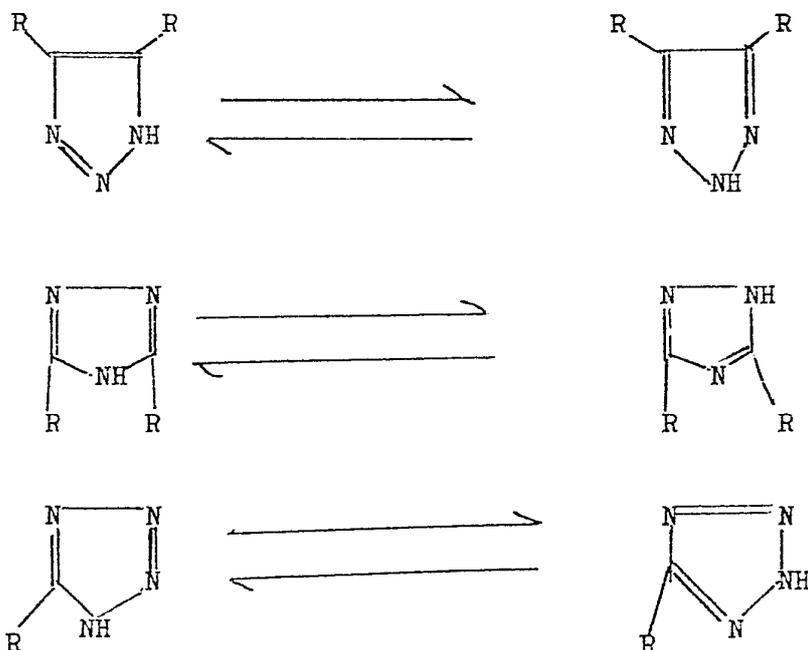
Ci-après suit une description du procédé pour la préparation de
10 composés représentés par la formule (I) [comprenant aussi (Ia), (Ib), (Ic), (Id) et (Ie)], la formule (III) [comprenant (IIIa) et (IIIb)], la formule (IV) [comprenant (IVa)], les formules (V), (VIII) et (X) ainsi que leurs sels. La voie de synthèse de ces composés figure sur le schéma de réaction précédent.

- 15 (1) Par suite de la réaction de conversion en position 3 selon le schéma 1, on peut préparer des acides 7-amino substitué ou non 3- méthyl substitué - Δ^3 -céphème-4-carboxyliques représentés par la formule (III) [comprenant (IIIa) et (IIIb)] ou leurs sels en faisant réagir l'acide céphalosporanique représenté par la formule (II) ou
20 son dérivé sur le groupe carboxyle ou son sel avec un hydrocarbure aromatique substitué ou non, un composé nitrile substitué ou non, un composé hétérocyclique aromatique substitué ou non, ou un triazole ou tétrazole qui peuvent être substitués au niveau des atomes de carbon
25 du cycle, dans un solvant organique en présence d'un acide ou d'un composé complexe acide et ensuite en éliminant, si souhaitable, le groupe de protection et en ajoutant un agent de protection du groupe carboxyle ou en transformant le groupe carboxyle en un sel. On peut, si nécessaire, éliminer le substituant sur le groupe
30 7-amino par une méthode conventionnelle pour obtenir un composé amino non substitué en position 7.

Selon ce procédé de préparation, le composé représenté par la formule (II), son dérivé du groupe carboxyle ou son sel peut réagir avec un hydrocarbure aromatique, substitué ou non, pour donner un composé de formule (III) ou son sel, dans lequel R^2 est le

- 35 groupe hydrocarbure aromatique correspondant, ou de façon similaire, il peut réagir avec un composé nitrile, substitué ou non, pour donner un composé de la formule (III) ou son sel, dans lequel R^2 est le groupe acylamino correspondant, soit il peut réagir avec un composé aromatique hétérocyclique, substitué ou non, pour donner

- un composé de formule (III) ou son sel, dans lequel R^2 est le groupe aromatique hétérocyclique correspondant, soit il peut réagir avec le triazole ou tétrazole, qui peut être substitué au niveau des atomes de carbone du cycle pour obtenir un composé de formule (III) ou son sel, dans lequel R^2 est le groupe triazole ou tétrazole correspondant substitué ou non, et plus particulièrement un composé de formule (IIIa) ou son sel. Dans tous ces cas, la réaction s'effectue facilement à l'échelle industrielle et on obtient un produit de grande pureté et avec un haut rendement.
- 10 On peut utiliser comme hydrocarbure aromatique substitué ou non qui est l'un des réactifs dans cette réaction, un hydrocarbure aromatique correspondant au groupe R^2 , à savoir un hydrocarbure aromatique représenté par R^2H . En tant que composé nitrile, substitué ou non, on peut utiliser celui qui correspond au groupe acylamino R^2 , substitué ou non, à savoir un composé nitrile représenté par R^9CN . Comme composé aromatique hétérocyclique substitué ou non, on peut utiliser celui qui correspond au groupe aromatique hétérocyclique R^2 , à savoir un composé représenté par R^2H , R^9 et R^2 ont la même signification que ci-dessus.
- 15 En tant que triazole ou tétrazole pouvant être substitués au niveau des atomes carbone du cycle, on peut utiliser ceux qui correspondent au groupe triazolyle ou tétrazolyle substitués ou non désigné par R^2 , à savoir un triazole ou tétrazole représenté par R^2H où R^2 désigne un groupe triazolyle ou tétrazolyle substitué ou non, défini ci-dessus. Les triazoles et tétrazoles présentent des formes tautomériques, comme le montre le schéma ci-après; tous ces isomères et leur mélange peuvent être utilisés comme réactifs.
- 20
- 25



Dans ces schémas, R représente un atome d'hydrogène ou un substituant mentionné ci-dessus à propos de R², les deux R peuvent être identiques ou différents.

5 Les triazoles et tétrazoles substitués sur l'atome de carbone du cycle peuvent, si nécessaire, être utilisés sous forme de sel basique ou acide. Leur forme peut être la même que celle mentionnée pour les sels du groupe carboxyle et amino intervenant comme composé représenté par la formule (I). Le sel du composé représenté par la formule (II) peut être isolé au préalable et utilisé ensuite ou il peut être préparé in situ.

10 Comme composés acides ou complexes acides conviennent des acides protoniques, acides de Lewis et des composés complexes des acides de Lewis. Comme acides protoniques, on peut utiliser les acides sulfuriques et sulfoniques, ainsi que les super-acides (comprenant des acides plus fort que l'acide sulfurique à 100%, parmi lesquels certains des acides sulfuriques et sulfoniques). En particulier, on peut utiliser l'acide sulfurique, chlorosulfurique, fluorosulfurique et des acides analogues en tant qu'acides sulfuriques ; alkyl (mono- ou di-) sulfoniques p.ex. méthane sulfonique, trifluorométhane sulfonique et analogues, 15 acides aryl(mono-, di- ou tri-) sulfoniques, p. ex. p-toluène sulfonique et analogues en tant qu'acides sulfoniques ; acide perchlorique, acide magique (FSO₃H-SbF₃), FSO₃H-AsF₅, CF₃SO₃H-SbF₅, HF-BF₃, H₂SO₄-SO₃ et analogues en tant que super-acides. Le trifluorure de bore peut être mentionné comme exemple d'acide de Lewis. Ses complexes peuvent contenir des mélanges de 20 trifluorure de bore avec des dialkyl éthers tels que diéthyl éther di-n-propyl éther, di-n-butyl éther et analogues; des mélanges avec des esters carboxyliques tels que éthyl formate, éthyl acétate et analogues; des mélanges avec un acide aliphatique tel que l'acide acétique, propionique et analogues; des mélanges avec des 25 nitriles tels que acétonitrile, propionitrile et analogues.

30 On peut utiliser comme solvant organique dans cette réaction tous ceux qui ne nuisent pas à la réaction, p.ex. des nitroalkanes tels que nitrométhane, nitroéthane, nitropopane et analogues; des acides carboxyliques organiques tels que acide formique, acétique, trifluoro- 35 acétique, dichloroacétique, propionique et analogues; des cétones telles que acétone, méthyl éthyl cétone, méthyl isobutyl cétone et analogues; des éthers tels que diéthyl éther, diisopropyl éther, dioxane, tétrahydrofurane, éthylène glycole diméthyl éther, anisole et analogues; des esters tels que éthyl formate, diéthyl car-

h

bonate, méthyl acétate, éthyl acétate, éthyl chloroacétate, butyl acétate et analogues; des nitriles tels que acétonitrile, butyronitrile et analogues, des sulfolanes tels que sulfolane et analogues. Ces solvants peuvent être employés seuls ou en mélanges.

5 En outre, on peut utiliser aussi des composés complexes formés par ces acides et les acides de Lewis. La quantité d'acide ou de composé complexe utilisée est d'un mole par mole du composé représenté par la formule (II) ou son dérivé du groupe carboxyle ou son sel et peut varier selon les conditions. Il est recommandé d'utiliser
10 l'acide ou le composé complexe d'acide en proportion de 2-10 moles par mole du composé. Lorsqu'on utilise le composé complexe d'acide, il doit servir en même temps comme solvant, sinon il faut utiliser un mélange de deux ou plus composés complexes.

La quantité d'hydrocarbure aromatique, de composé nitrile, de composé hétérocyclique aromatique ou de triazole ou tétrazole à utiliser comme réactif est de 1 mole ou plus par mole du composé représenté par la formule (II) ou son dérivé ou son sel. Il est recommandé d'utiliser 1,0-5,0 moles par mole du composé.

On fait normalement effectuer la réaction à la température de 0-80°C
20 et la durée de la réaction est de plusieurs minutes à des dizaines d'heures. En présence d'eau dans le milieu de réaction, il est à craindre que des réactions secondaires indésirables, telles que la lactonisation du produit de départ et la cassure du cycle de β -lactame, se produisent. A cause de cela, on maintient le milieu
25 anhydre. Pour réaliser cette condition, on peut ajouter au milieu de réaction un agent déshydratant tel qu'un composé de phosphore, p.ex. pentoxyde de phosphore, acide polyphosphorique, pentachlorure de phosphore, trichlorure de phosphore, oxychlorure de phosphore ou analogues; un agent de silylation, p.ex. N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide, triméthylsilylacétamide, triméthylchlorosilane, diméthylchlorosilane ou analogue; un chlorure d'acide organique, p.ex. chlorure d'acétyle, p-toluènesulfonyl chlorure ou analogue; un anhydride d'acide, p.ex. anhydride acétique, anhydride trifluoroacétique ou analogue; un agent dessicatif inorganique, p.ex.
30 sulfate de magnésium anhydre, chlorure de calcium anhydre, tamis moléculaire, carbure de calcium ou analogue; et autres.

Si on utilise comme composé de départ un dérivé du composé selon la formule (II) substitué sur le groupe carboxyle, on peut quelquefois, selon le traitement appliqué après la réaction, obtenir un

composé correspondant selon la formule (III) ayant un groupe carboxyle libre en position 4 du cycle céphème. Toutefois, ledit composé peut aussi être obtenu en effectuant une réaction d'élimination de manière convenable. Lorsqu'on obtient dans cette réaction un composé de formule (III) où $R^1 = H$, il peut être estérifié ou converti en sel de manière habituelle.

5 Lorsqu'on obtient un composé de

formule (III) où R^1 est un groupe ester, on peut lui faire subir une réaction d'élimination de manière classique pour obtenir un composé de la formule (III), dans laquelle R^1 est un atome d'hydrogène qui peut par la suite être transformé à volonté en un sel ou

10 en un autre ester. Lorsqu'on obtient un composé de la formule (III)

dans laquelle R^1 est un groupe formant des sels, on peut lui faire subir une réaction de désalination de manière convenable pour obtenir un composé de la formule (III), où R^1 est un atome d'hydrogène, puis, si l'on veut, pousser jusqu'à la transformation du R^1 en un

15 groupe ester.

Lorsque le substituant attaché à l'hydrocarbure aromatique, au composé nitrile, au composé aromatique hétérocyclique ou à l'atome de carbone du cycle du triazole ou tétrazole, réactants de la présente réaction, est remplacé par un hydroxyle, amino ou carboxyle, le composé désiré peut être obtenu en protégeant d'abord

20 ces groupes à l'aide du groupe protecteur mentionné ci-dessus avant la réaction et en le soumettant à la fin de la réaction à la réaction d'élimination habituelle.

Lorsqu'on obtient un composé de formule (III) dans laquelle R^2 est un

25 groupe aryle substitué ou non ou un groupe hétérocyclique aromatique attaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle céphème par

l'intermédiaire d'une liaison carbone-carbone, on peut mettre en oeuvre, en application de la réaction de conversion de la position 3

30 mentionnée ci-dessus, un procédé connu selon lequel une pénicilline, en tant que matière de départ, est soumise à l'ouverture du cycle thiazolidine, puis à la réaction avec un bromure de 3- R^2 -prop-2-ynyle pour provoquer l'ouverture du cycle et enfin à une série de réactions pour former le cycle dihydrothiadine (à savoir le squelette céphalosporine) [voir demande de brevet japonais Kokai publiée n° 5 393/75 ;

35 J.M.C., 20, 1081 (1977) ; ibid., 20, 1086 (1977)] .

Lorsqu'on obtient un composé de la formule (III), où B est un atome d'hydrogène, il peut être converti en un composé de formule (III) dans laquelle B est un alkoxy inférieur, par alkoxylation de la position 7 α dans la formule (III) selon une technique courante [(The Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japon, vol. 35, 568-574 1977)].

5
10
15
(2) Les réactions d'acylation selon les schémas 1 à 4 peuvent être effectuées toutes de la même façon. Le composé représenté par la formule (III) ou son sel est mis en réaction avec un composé représenté par la formule (VI), (VII), (IX), (XII) ou (XIII) ou un dérivé réactif pour obtenir un composé représenté par la formule (I), (IV), (V), (VIII) ou (X) ou son sel.

En tant que dérivés réactifs de composés représentés par les formules (VI), (VII), (IX), (XII) et (XIII), on peut citer les halogénures d'acide, anhydrides d'acide, anhydrides d'acide mixtes, amides d'acide réactifs, esters réactifs et des dérivés réactifs for-

més entre le réactif Vilsmeier et le composé représenté par la formule (VI), (VII), (IX), (XII) ou (XIII). Comme anhydrides d'acide mixtes, on peut employer des anhydrides d'acide mixtes avec des monoalkyl carbonates tels que monoéthyl carbonate, monoiso-
5 butyl carbonate et analogue; des anhydrides d'acide mixtes avec des acides inférieurs alcanoïques, éventuellement substitués par un halogène tels que l'acide pivalique, trichloroacétique ou analogues. Comme amide d'acide réactif, on peut utiliser, p.ex. N-acylsaccharine, N-acylimidazole, N-acylsulfonamide, N-acylbenzoylamide, N,N'-
10 dicyclohexyl-N-acylurée et analogues. Comme ester réactif, on peut utiliser des esters cyanométhyle, phényle substitués, benzyle substitués, thiényle substitués et analogues. Comme dérivé réactif obtenu avec le réactif Vilsmeier, on peut utiliser un produit de la réaction d'un amide d'acide tel que diméthyl-
15 formamide, N,N-diméthylacétamide ou analogues avec un agent d'halogénéation tel que phosgène, chlorure de thionyle, trichlorure de phosphore, tribromure de phosphore, oxychlorure de phosphore, oxybromure de phosphore, pentachlorure de phosphore, trichlorométhyl chloroformate, chlorure d'oxalyle et analogues.
20 Lorsque le composé de formule (VI), (VII), (IX), (XII) ou (XIII) est utilisé à l'état d'acide libre ou de sel, on utilise un agent approprié de condensation. Comme tel, on peut utiliser des carbodiimides N,N'- disubstitués tels que N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et analogue, un composé azolide tel que N,N'-thionyl-diimidazole et
25 analogue, des agents déshydratants tels que N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroxyquinoléine, oxychlorure de phosphore, alkoxy-acétylène et analogue, 2-halogénopyridinium (sel de) tel que le iodure de 2-chloropyridinium méthyle, iodure de 2-fluoropyridinium méthyle et analogues.
30 Ces réactions d'acylation sont habituellement effectuées dans un solvant approprié en présence ou en absence d'une base. Comme solvant, on emploie souvent des hydrocarbures halogénés tels que chloroforme, dichlorure de méthylène et analogue, des éthers tels que tétrahydrofurane, dioxane et analogue, diméthylformamide, diméthyl-
35 acétamide, acétone, eau et leurs mélanges. La base utilisée comprend des bases inorganiques tels que hydroxydes alcalins, carbonates alcalins ou bicarbonates alcalins, acétates alcalins et analogues, des amines tertiaires telles que triméthylamine, triéthylamine, tributylamine, pyridine, N-méthylpipéridine, N-méthylmorpholine,



lutidine, collidine et analogue, des amines secondaires telles que dicyclohexylamine, diéthylamine et analogue.

La quantité du composé représenté par la formule (VI), (VII), (IX), (XII) ou (XIII) ou son dérivé réactif utilisée dans la réaction d'acylation selon les schémas 1 à 4 est habituellement de 1 mole à plusieurs moles par mole de composé selon la formule (III) ou son sel. La réaction s'effectue à la température de -50°C à $+40^{\circ}\text{C}$ et elle dure de 10 minutes à 48 heures.

Au cours de la réaction d'acylation selon le schéma 3, où A est le groupe $-\text{CH}_2-$, on peut aussi obtenir un composé de formule (XIII), où A est un groupe $-\text{CH}_2-$, ou son sel, par réaction du dicétène et d'un halogène selon la méthode publiée dans le Journal of the Chemical Society, 97, 1987, (1910) et ensuite en faisant réagir le produit de la réaction avec un composé de la formule (III) ou son sel.

Lorsque le composé obtenu par l'acétylation selon les schémas 1 à 4 est un composé de formule (I), (IV), (V), (VIII) ou (X), où R^1 est un groupe protecteur de carboxyle, ce composé peut être converti de manière usuelle en composé correspondant ou son sel, dans lequel R^1 est un atome d'hydrogène; lorsque c'est un composé de formule (I), (IV), (V), (VIII) ou (X), où R^1 est un atome d'hydrogène, ce composé peut être converti de manière usuelle en le composé correspondant ou son sel, dans lequel R^1 est un groupe protecteur de carboxyle; lorsque c'est un sel de formule (I), (IV), (V), (VIII) ou (X), ce composé peut être converti en composé correspondant libre de manière usuelle.

Lorsque, au cours de ces réactions d'acylation, il existe parmi les groupes R^1 , R^2 et R^4 un groupe actif dans la réaction, il peut être protégé au moyen d'un groupe usuel de protection au moment de la réaction et il peut être éliminé à la fin de la réaction.

Les composés de formules (I), (IV), (V), (VIII) et (X) et leurs sels ainsi obtenus peuvent être séparés de façon conventionnelle.

(3) Lorsque dans un composé représenté par la formule (IV) ou dans son sel obtenu par acylation selon le schéma 3, A est $-\text{CH}_2-$, il peut subir une réaction de nitrosation décrite ci-après (et éventuellement une réaction ultérieure d'alkylation) pour convertir A en



h

fermeture du cycle.

La réaction de nitrosation peut s'effectuer de la façon suivante:
 La réaction d'un composé représenté par la formule (VIII) ou de
 son sel avec un agent de nitrosation pour le convertir en compo-
 5 sé représenté par la formule (VII) ou son sel est habituellement
 effectuée en milieu solvant. On emploie des solvants qui ne nu-
 sent pas au déroulement de la réaction, tels que eau, acide acé-
 tique, benzène, méthanol, éthanol, tétrahydrofurane et analogue.
 Comme agent de nitrosation, on utilise de préférence l'acide ni-
 10 trique et ses dérivés tels que halogénures de nitrosyle (chlo-
 rure, bromure, p.ex.), les nitrites de métal alcalin (de sodium,
 de potassium, p.ex.), nitrites d'alkyle (de butyle, de pentyle
 p.ex.). Lorsqu'un sel d'acide nitreux est utilisé comme agent de
 nitrosation, la réaction est de préférence effectuée en présence
 15 d'un acide inorganique ou organique tels que acide chlorhydrique,
 sulfurique, formique, acétique ou analogue. Lorsqu'un ester
 d'acide nitreux est utilisé comme agent de nitrosation, il est
 possible d'effectuer la réaction en présence d'une base forte telle
 que alcoolate de métal alcalin. Bien que la température de réaction
 20 n'est pas critique, il est préférable d'effectuer la réaction en
 refroidissant ou à température ambiante. On peut obtenir par
 une méthode conventionnelle des sels de composés représentés par
 la formule (X), dans laquelle R^5 est un atome d'hydrogène. Ces
 sels peuvent être les mêmes que ceux mentionnés à propos des sels
 25 de composés selon la formule (I). On peut séparer par la méthode
 usuelle, ainsi que purifier, les composés ainsi obtenus conformes
 à la formule (X), dans laquelle R^5 est un atome d'hydrogène et
 leurs sels. On peut aussi les utiliser comme composé de départ pour
 la réaction suivante, sans les séparer.

30 (4) Après la réaction de nitrosation décrite ci-dessus, on
 fait subir au produit la réaction d'alkylation pour obtenir
 un composé de formule (X), dans laquelle R^5 est un groupe alkyle.
 La réaction d'alkylation s'effectue selon une méthode normale.
 Par exemple, elle peut être terminée dans un intervalle de plu-
 35 sieurs minutes à plusieurs heures dans la plupart de cas, si
 on l'effectue en milieu solvant avec refroidissement ou à une
 température approchant la température ambiante. On peut utiliser
 n'importe quel solvant qui ne retarde pas la réaction, p.ex.
 tétrahydrofurane, dioxane, méthanol, éthanol, chloroforme, di-

chlorure de méthylène, acétate d'éthyle ou de butyle, N,N-diméthylformamide, N,N-diméthylacétamide, eau et analogues, ainsi que leurs mélanges.

En tant qu'agent d'alkylation, peuvent être utilisés, p. ex. iodure
 5 ou bromure de méthyle, iodure ou bromure d'éthyle, sulfate de diméthyle ou de diéthyle, diazométhane, diazoéthane, méthyl p-toluène sulfonate et analogues. Lorsqu'on emploie un autre agent d'alkylation que le diazométhane et le diazoéthane, la réaction s'effectue habituellement en présence d'une base telle que carbonate alcalin,
 10 p.ex. de sodium ou de potassium, hydroxyde alcalin tel que la soude ou la potasse, triéthylamine, pyridine, diméthylaniline ou analogues.

On peut obtenir aisément des sels du composé représenté par la formule (X), dans laquelle R^5 est un groupe alkyle par une méthode
 15 usuelle. Ces sels sont les mêmes que les sels mentionnés à propos des sels du composé représenté par la formule (I). On peut séparer et purifier de manière connue les composés ainsi obtenus de formule (X), dans laquelle R^5 est un groupe alkyle. Il est également possible de les utiliser comme produits de départ pour
 20 la réaction suivante, sans les séparer.

(5) Le composé représenté par la formule (IVa) ou son sel s'obtient en faisant réagir le composé selon la formule (X) ou son sel avec un agent d'halogénéation selon le schéma 2. Comme agent d'halogénéation, on peut utiliser des halogènes tels que chlore,
 25 brome ou iode ; halogénures de sulfuryle tels que chlorure ou analogues ; des composés haloimide tels que N-bromosuccinimide, N-chlorosuccinimide ou analogue ; des complexes halogène-pyridine tels que perbromure hydrobromure de pyridinium ou analogues. La quantité d'agent d'halogénéation utilisée est de 1 à plusieurs moles par mole du composé représenté par la formule (X) ou son sel. La réaction est conduite
 30 de préférence en présence d'un acide de Lewis tel que chlorure d'aluminium, trifluorure de bore, tétrachlorure de titane ou analogue. Comme solvant, tout solvant peut être employé lorsqu'il ne nuit pas à la réaction, p.ex. tétrahydrofurane, dioxane, chloroforme,
 35 chlorure de méthylène, benzène ou analogue, seuls ou en mélange de deux ou plusieurs. La réaction s'effectue, soit en refroidissant, soit à température élevée en un intervalle allant de 10 minutes à 24 heures.

(6) Dans la réaction d'oximation selon le schéma 4, on fait réagir un composé représenté par la formule (V) ou son sel avec

un composé représenté par la formule (XIV) ou son sel pour obtenir un composé de la formule (Ic) ou son sel. Le sel du composé représenté par la formule (XIV) comprend les sels du groupe basique, comme mentionné précédemment. La réaction s'effectue normalement dans un solvant tel que eau, un alcool ou analogue ou dans des solvants qui ne nuisent pas à la réaction ou dans un mélange de solvants et la température de la réaction varie entre 0°C à 100°C, de préférence entre 10°C et 50°C. Lorsqu'on utilise un sel du composé selon la formule (XIV), on effectue la réaction de préférence en présence d'une base comprenant une base inorganique telle que hydroxyde alcalin (sodique, potassique par exemple) ou alcalino-terreux (de magnésium ou de calcium par exemple), ou bicarbonate alcalin (de sodium ou de potassium, par exemple) ou carbonate alcalino-terreux (de magnésium ou de calcium, par exemple), phosphate de métal alcalino-terreux (de magnésium ou de calcium, par exemple) et phosphate acide de métal alcalin tel que phosphate acide disodique ou phosphate acide dipotassique, et une base organique telle qu'acétate de métal alcalin, de sodium ou de potassium par exemple, une trialkylamine (par exemple : triméthylamine ou triéthylamine), picoline, N-méthyl pyrrolidone, N-méthylmorpholine, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-nonène, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane, 1,5-diazabicyclo[5,4,0] 7-undécène ou analogue.

(7) La fermeture du cycle selon les schémas 2 et 3 peut s'effectuer en principe de la même façon. Ainsi, un composé représenté par la formule (IV), qui comprend (IVa), ou son sel réagit avec une thioformamide ou thiourée représenté par la formule (XI) pour obtenir un composé représenté par la formule (Ia) ou (Ib) respectivement ou son sel. La réaction s'effectue en milieu solvant qui ne retarde pas la réaction et comme tel on peut employer eau, méthanol, éthanol, acétone, tétrahydrofurane, dioxane, N,N-diméthylformamide, N,N-diméthylacétamide, N-méthyl-pyrrolidone et analogues, seuls ou en mélange de deux ou plusieurs. Bien que l'addition d'un agent de désacidification n'est pas nécessaire, une telle addition régularise parfois le déroulement de la réaction sans produire aucune modification du squelette de la céphalosporine.

Comme agent de désacidification on peut utiliser des bases inorganiques ou organiques telles que hydroxydes de métaux alcalins, carbonates acides de métaux alcalins, triéthylamine, pyridine, N,N-diméthylaniline et analogue. La réaction s'effectue normalement à la température de 0 à 100°C, de préférence de 10 à 50°C. On utilise généralement 1 à plusieurs équivalents de thioformamide ou thiourée représenté par la formule (XI) par équivalent du composé de la formule (IV) comprenant (IVa). La durée de la réaction est généralement de 1 à 48 heures, de préférence 1 à 10 heures. En outre, les

composés de la formule (Ia) ou (Ib) peuvent aussi être convertis en composés correspondants désirés en effectuant la protection du groupe carboxyle, son élimination ou en formant des sels selon une méthode connue. Lorsque les groupes R^1 , R^2 et R^4 possèdent un groupe actif à l'égard de cette réaction, ils peuvent être protégés par un groupe de protection usuel de toutes les manières en cours de réaction et le groupe protecteur peut être éliminé après la réaction. On peut séparer et purifier les composés de formule (Ia) ou (Ib) ainsi obtenus ou leurs sels de manière usuelle.

(8) On prépare un composé représenté par la formule (Ie) ou son sel selon le schéma 5 à partir d'un composé représenté par la formule (Id) ou son sel. Dans ce but, on dissout ou suspend un composé représenté par la formule (Id) dans un solvant inerte tel que tétrahydrofurane, dioxane, éthylène glycoldiéthyl éther, méthylène chlorure, chloroforme, diméthylformamide, N,N-diméthylacétamide, acétonitrile, méthanol, éthanol ou leur mélange.

On ajoute à la solution résultante un composé représenté par la formule (XV) et un alcool inférieur. Le mélange est soumis à la réaction et puis on fait réagir un agent d'halogénéation. L'alcool inférieur est utilisé en excès et la quantité du composé (XV) est de préférence 2 à 6 équivalents par équivalent du composé (Id) utilisé. L'excès signifie plus qu'un équivalent par équivalent du composé (Id). Toutes ces réactions sont effectuées à la température de -120 à -10°C , de préférence de -100 à -50°C . La durée de la réaction est de 5 à 30 minutes et on termine la réaction en acidifiant le milieu réactionnel.

L'agent d'halogénéation utilisé est connu comme source d'atomes positifs d'halogène tel que Cl^+ , Br^+ ou I^+ . De tels agents comprennent les halogènes tels que chlore, brome; N-haloimides tels que N-chlorosuccinimide, N-bromosuccinimide et analogues; N-haloamides tels que N-chloroacétamide, N-bromoacétamide et analogues; N-halosulfonamides tels que N-chlorobenzènesulfonamide, N-chloro-p-toluènesulfonamide et analogues; l-halobenzotriazoles; l-halotriazines; hypohalogénites organiques tels que tert.-butyl hypochlorite, tert.-butyl hypoiodite et analogues; halohydantoines telles que N,N-dibromohydantoïne et analogue. On utilise de préférence le tert.-butyl hypochlorite. La quantité utilisée doit être suffisante pour fournir une quantité d'halogène positif équivalente à celle du composé (Id).

Les acides servant à la fin de la réaction doivent être choisis

de façon telle, que leur addition au mélange réactionnel froid ne cause aucune solidification ni congélation du mélange, qui ne doit pas s'épaissir. Des exemples des acides appropriés sont les acides formique à 98 %, acétique glacial, trichloracétique et méthanesulfonique.

A la fin de la réaction, l'excès d'agent d'halogénéation peut être éliminé par traitement avec un agent réducteur tel que trialkyle phosphite, thiosulfate de sodium ou analogue.

Lorsque B est un atome d'hydrogène dans les composés représentés par les formules (IVa), (VIII) et (X) selon le schéma 2, dans le composé représenté par la formule (IV) selon le schéma 3 et dans le composé représenté par la formule (V) selon le schéma 4 et dans leurs sels, il est possible de convertir B en un groupe alkoxy inférieur de la même façon que dans la réaction ci-dessus nommée d'alkoxylation selon le schéma 5 et puis à soumettre le produit à la réaction ultérieure. Il résulte clairement de l'exposé qui précède de différents schémas de réaction, que l'on peut obtenir facilement les composés représentés par la formule (I) et leurs sels, les composés intermédiaires tels que représentés par les formules (IIIb), (IV) et (V) et leurs sels, ainsi que d'autres nouveaux intermédiaires. L'invention sera expliquée plus en détail à la lumière des exemples de référence et ceux de préparation, donnés à titre d'illustration et qui ne limitent pas la portée de l'invention.

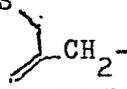
Exemple de référence 1.

(1) On a mis en suspension dans 15 ml d'acétonitrile anhydre 2,72g d'acide 7-aminocéphalosporanique (désigné plus loin par 7-ACA), et on a additionné la suspension de 5,68 g de complexe trifluorure de bore-diéthyl éther pour former une solution, après quoi on a fait réagir la solution à la température ambiante pendant 5 heures. A la fin de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation à pression réduite et le résidu a été dissous dans 20 ml d'acétone aqueux (contenant 50% d'eau en vol. et le pH a été ajusté à la valeur de 3,5 au moyen d'ammoniaque à 28% en poids avec refroidissement à la glace. Les cristaux déposés ont été recueillis par filtration, lavés successivement avec 5 ml d'acétone aqueux contenant 50% d'eau en volume et avec 5 ml d'acétone, puis séchés pour obtenir 2,14 g (rendement de 79%) d'acide 7-amino-3-acétamidométhyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylique dont le point de fusion est de 155°C (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1795, 1640, 1610, 1520

RMN (CF_3COOD) ppm:

2,37 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,82 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),

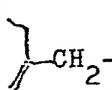
4,60 (2H, s, S ) , 5,41 (2H, ls, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$)

5 (2) On a mis en suspension dans 30 ml de méthanol 2,71 g d'acide
7-amino-3-acétamidométhyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylique obtenu selon
(1) et on a additionné la suspension de 1,90 g d'acide monohydrate
de p-toluènesulfonique pour former une solution. Ensuite, on a
ajouté lentement à la solution à température ambiante 4 g de diphé-
nyldiazométhane et le mélange résultant a été laissé à cette tempé-
10 rature pendant 30 minutes. A la fin de la réaction, le solvant a
été éliminé par distillation à pression réduite et le résidu ainsi
obtenu a été dissous dans un mélange de 20 ml d'eau et de 20 ml
d'acétate d'éthyle, tandis que le pH a été ajusté au moyen de car-
bonate acide de sodium à la valeur de 7.0. Les cristaux déposés ont
15 été filtrés, lavés soigneusement à l'eau et séchés pour obtenir
2,84 g (rendement de 65%) de diphénylméthyl 7-amino-3-acétamido-
méthyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylate ayant un point de fusion de 190°C - 194°C
(décomp.).

20 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1758, 1720, 1647

RMN (CDCl_3) ppm

1,87 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,59 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,65, 4,27 (2H, ABq, $J=14$ cps, S ))

4,71 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,89 (1H, d,

$J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,12 (1H, ls, $-\text{NHCO}-$), 6,90

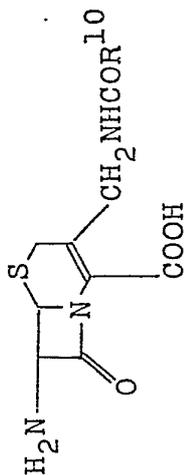
(1H, s, $-\text{COOH}$), 7,36 (10H, s,  x2).

25

Exemple de référence 2 .

On a effectué des réactions et des traitements comme dans l'exem-
ple de référence 1, excepté qu'on a utilisé de l'acide trifluoro-
acétique comme solvant. On a obtenu des produits figurant au ta-
30 bleau 4.

Tableau 4

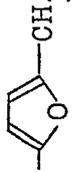
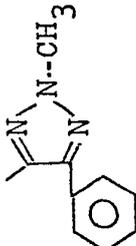
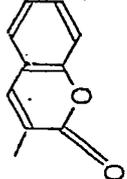
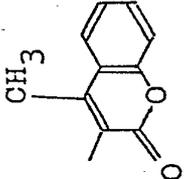


Composé de départ	Acide ou complexe d'acide	Produit		
		R^{10}	Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr) cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$
Butyronitrile	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	168-170 (décomp.)	1795, 1635, 1610, 1520
2-Méthylbutyronitrile	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	170-172 (décomp.)	1795, 1635, 1620, 1530
3-Ethoxypropionitrile	"	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	173-175 (décomp.)	1800, 1640, 1610, 1530
Acrylonitrile	"	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	165-167 (décomp.)	1800, 1650, 1615, 1525
Acide cyanoacétique	"	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	192-195 (décomp.)	1755, 1675, 1620, 1580

Tableau 4 (suite)

Cyanure de benzyle	$\text{*BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	185-190 (décomp.)	1795, 1635, 1620, 1520
Ethyl cyanoacétate	"	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	185-190 (décomp.)	1785, 1730, 1610, 1530
Chloroacétonitrile	"	$-\text{CH}_2\text{Cl}$	185-190 (décomp.)	1790, 1650, 1610, 1520
2-Cyanofurane	"		200-204 (décomp.)	1780, 1630, 1590, 1510
Benzonitrile	"		212-214 (décomp.)	1793, 1630, 1610, 1520
2-Cyanothiophène	"		189-190 (décomp.)	1795, 1620, 1530
p-Tolunitrile	"		173-178 (décomp.)	1790, 1630, 1615, 1530
p-Anisonitrile	"		188-193 (décomp.)	1790, 1620, 1595, 1530
p-Hydroxybenzonitrile	"		182-184 (décomp.)	1795, 1625, 1600, 1530
p-acide cyanobenzoïque	"		178-183 (décomp.)	1800, 1700, 1630, 1530

Tableau 4 (suite)

2-Cyano-5-méthylfuran	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$		188-190 (décomp.)	1780, 1630, 1600, 1530
2-Cyano-3-méthylthiophène	"		175-178 (décomp.)	1790, 1630, 1610, 1530
2-Méthyl-4-cyano-5-phényl-1,2,3-triazole	"		193-195 (décomp.)	1790, 1660, 1610, 1530
3-Cyanocoumarine	"		197-199 (décomp.)	1790, 1710, 1640, 1600, 1530
3-Cyano-4-méthylcoumarine	"		210-212 (décomp.)	1790, 1710, 1640, 1600, 1530
** Acétonitrile	Acide sulfurique concentré	-CH ₃	155 (décomp.)	1795, 1640, 1610, 1520

Note: * $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ désigne le complexe de trifluorure de bore et d'éther diéthylique (ceci reste vrai pour la suite).

** Réaction réalisée en milieu acétonitrile.

Exemple de référence 3.

On a effectué les réactions et le traitement de la même façon que selon l'exemple 1 pour obtenir des composés figurant au tableau 5.

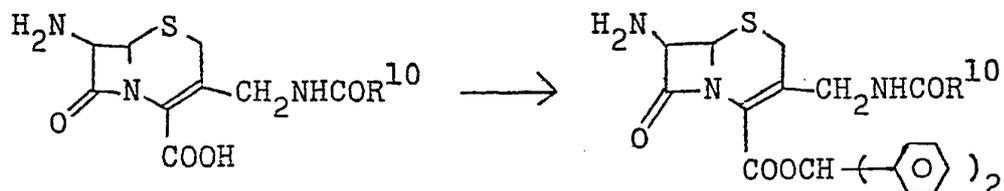


Tableau 5

Composé R ¹⁰	Point de fusion (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : } C=O
	167-169 (décomp.)	1755, 1718, 1642
	192-195 (décomp.)	1755, 1720, 1625
	218-220 (décomp.)	1755, 1720, 1638

Exemple 1

- 5 (1) On a mis en suspension dans 13 ml de sulfolane 2,72 g de 7-ACA et 14,2 g de complexe de trifluorure de bore et de diétyl éther, ensuite on a ajouté à la suspension 1,0 g de 5-méthyl-1,2,3,4-tétrazole. Le mélange a été laissé pendant 17 heures à la température ambiante. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel
- 10 a été versé dans 15 ml d'eau glacée. Le pH a été ajusté à la valeur de 3,5 au moyen d'ammoniaque à 28% en poids avec refroidissement. Les cristaux ont été filtrés, lavés successivement avec 5 ml d'eau et 5 ml d'acétone, puis séchés pour obtenir 1,76 g de mélange d'acide 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -
- 15 cepème-4-carboxylique et d'acide 7-amino-3-[1-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique en forme de cristaux.
- (2) On a mis en suspension dans 18 ml de méthanol 1,76 g de cris-

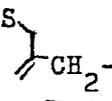
taux obtenus et on a ajouté 1,13 g d'acide p-toluènesulfonique monohydrate pour former une solution, ensuite on a ajouté lentement 4,6 g de diphényldiazométhane.

On a laissé le mélange en réaction pendant 15 minutes à température ambiante. A la fin de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation à pression réduite. Le résidu obtenu a été dissous dans un mélange de 30 ml d'acétate d'éthyle et de 30 ml d'eau et le pH a été ajusté à 8 au moyen de carbonate acide de sodium. Ensuite on a séparé la couche organique et on l'a séchée au moyen de sulfate anhydre de magnésium, le solvant étant éliminé par distillation à pression réduite. Le résidu a été purifié par la chromatographie sur colonne (Wako gel de silice C-200; agent de développement benzène : acétate d'éthyle = 4 : 1 en volume) pour obtenir 0,79 g de diphénylméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)-méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate ayant un point de fusion de 157-160°C (décomp.) et 0,14 g de diphénylméthyl 7-amino-3-[1-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate ayant un point de fusion de 92°C. (décomp.)

Diphénylméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate :

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1720

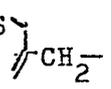
RMN(CDCl_3) ppm

1,75 (2H, 1s, $-\text{NH}_2$), 2,48 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
 3,20 (2H, s, C_2 -H), 4,70 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H), 4,87 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_7 -H), 5,30,
 5,72 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$, S ) , 6,92 (1H,
 s, $-\text{CH}<$), 7,30 (10H, s,  x2).

Diphénylméthyl 7-amino-3-[1-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate :

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1725

RMN(CDCl_3) ppm

1,80 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 2,15 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,30
 (2H, s, C_2 -H), 4,70 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H),
 4,85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_7 -H), 5,00, 5,38 (2H
 ABq, $J=16\text{Hz}$, S ) , 6,90 (1H, s, $-\text{CH}<$),

7,30 (10H, s,  x 2).

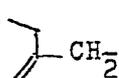
(3) On a dissout dans un mélange de 0,5 ml d'anisole et de 5,0 ml d'acide trifluoroacétique 0,462 g de diphenyl methyl 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate, et on a fait réagir la solution pendant une heure à la température
 5 ambiante. A la fin de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation à pression réduite et on a additionné le résidu de 10 ml d'eau et de 10 ml d'acétate d'éthyle. Le pH a été réglé à 8 par addition d'ammoniaque à 28% en poids avec refroidissement. Ensuite, on a séparé la couche aqueuse et on a réglé le pH à 3,5
 10 par addition d'acide chlorhydrique 2N avec refroidissement. Les cristaux déposés ont été filtrés, lavés successivement avec 5 ml d'eau et 5 ml d'acétone, puis séchés pour obtenir 0,26 g de 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique acide de point de fusion de 178°C (décomp.).

15 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1610, 1530

RMN(CF_3COOD) ppm

2,70 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,73 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),

5,40 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,80, 6,12 (2H,

ABq, $J=16\text{Hz}$, s ).

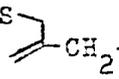
20 On a obtenu de la même façon à partir de 0,462 g de diphenyl-methyl 7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate, 0,25 g d'acide 7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique, dont le point de fusion est de 195°C (décomp.).

25 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1795, 1615, 1530

RMN(CF_3COOD) ppm

2,95 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,90 (2H, ls, $\text{C}_2\text{-H}$),

5,45 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,57, 5,92 (2H

ABq, $J=16\text{Hz}$, s ).

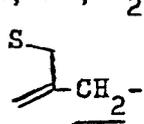
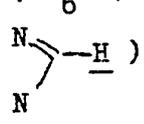
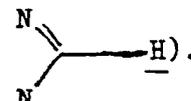
30 Exemple 2.

On a dissout dans 19 ml d'acide trifluoroacétique 2,72 g de 7-ACA et 7,1 g de complexe trifluorure de bore-éther diéthyl et on a ajouté 0,75 g de 1,2,4-triazole à la solution. On a fait réagir le mélange pendant 7 heures à la température ambiante. A la fin de la
 35 réaction, le solvant a été éliminé par distillation à pression réduite et on a ajouté 15 ml d'eau au résidu, puis on a réglé le pH à 3,5

par addition d'ammoniaque à 28% en poids avec refroidissement. Les cristaux déposés ont été filtrés, lavés successivement avec 5 ml d'eau et 5 ml d'acétone, puis séchés pour obtenir 2,5 g d'acide 7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique de point de fusion de 149°C (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1610, 1530

RMN(CF_3COOD) ppm :

4,00 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,47 (4H, 1s, $\text{C}_6\text{-H}$,
 $\text{C}_7\text{-H}$, ) , 8,70 (1H, s, ) ,
 10 9,80 (1H, s, ) .

Exemple 3.

La réaction et les traitements ont été effectués en utilisant des tétrazoles de la même manière que selon les exemples 1 -(1) et 2 pour obtenir des résultats figurant au tableau 6. Par la suite, les
 15 produits spécifiés au tableau 6 ont été estérifiés, puis désestérifiés de la même manière que décrit dans l'exemple 1 -(2) et (3) pour obtenir les esters et acides carboxyliques figurant au tableau 7.

Tableau 6

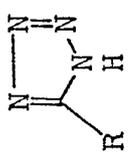
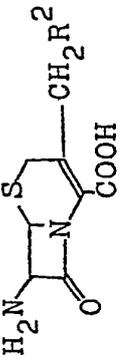
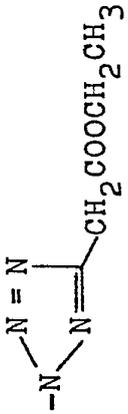
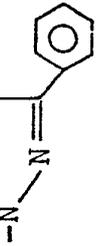
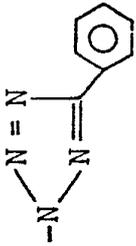
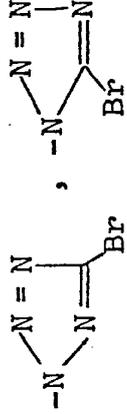
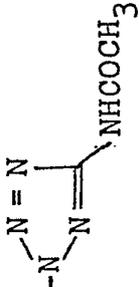
Composé de départ		Conditions de la réaction				Produit brut	
		BF ₃ ·Et ₂ O (g)	Solvant de réaction (ml)	Temps de réaction (°C)	Durée de réaction (h)	Rendement (g)	
7-ACA (g)	 (g)						 R ²
2,72	-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	7,1	CF ₃ COOH 19	Température ambiante	7	0,8	
"		"	"	"	"	0,85	
"	-H	"	Sulfolane 13	"	"	1,4*	
"	-Br	"	CF ₃ COOH 19	"	"	2,2*	

Tableau 6 (suite)

2,72	-SCH ₃	1,3	7,1	CF ₃ COOH 19	Tempé- rature ambiante	7	2,0*	
"	-NH ₂	0,94	"	"	"	"	1,3	
"	-CH ₂ CH ₃	1,08	14,2	Sulfo- lane 13	50	"	1,36*	
"	-COOCH ₂ CH ₃	1,56	"	"	"	"	2,86*	

Tableau 6 (suite)

2,72	-NHCOCH ₃	1,4	7,1	CF ₃ COOH 19	Tempé- rature ambiante	7	1,0	
------	----------------------	-----	-----	----------------------------	------------------------------	---	-----	---

Note: * Ils sont obtenus sous forme de mélange de composés substitués en 1 et en 2.
On fait réagir ces produits bruts et on les traite de la même façon que ceux de l'exemple 1-(2) pour séparer les esters des produits 1-substitués et 2-substitués respectivement. Leurs propriétés figurent au Tableau 7.

Tableau 7

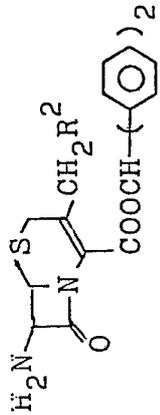
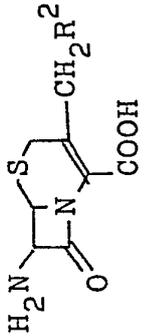
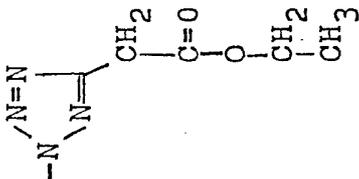
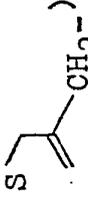
-R ²				
	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	RMN (CDCl ₃) ppm	RMN (CF ₃ COOD) ppm
	107 -110 (dés- comp.)	1770, 1725	1,20 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 1,88 (2H, 1s, -NH ₂), 3,14 (2H, s, C ₂ -H), 3,85 (2H, s, -CH ₂ COO-), 4,10 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 4,55 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,75 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,27, 5,68 (2H, ABq, J=16Hz, -CH=CH ₂), 6,90 (1H, s, -CH<), 7,23 (10H, s, -C ₆ H ₄ x 2)	1,35 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 3,67 (2H, 1s, C ₂ -H), 4,20 (2H, s, -CH ₂ COO-), 4,35 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 5,40 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,96 (2H, 1s, )

Tableau 7 (suite)

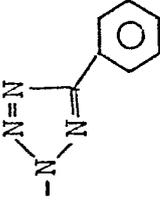
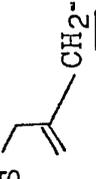
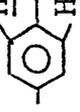
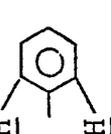
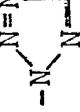
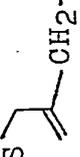
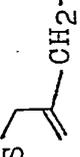
	<p>73 -75 (d�- comp.)</p>	<p>1,80 (2H, 1s, -NH₂), 3,22 (2H, s, C₂-H), 4,65 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,85 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,35, 5,80 (2H, ABq, J=16Hz, S ) , 6,90 (1H, s, -CH<), 7,23 (15Hz, s,  x 3)</p>	<p>1770, 1725</p>	<p>1790, 1610, 1530 : 171 (d�- comp.)</p>	<p>3,75 (2H, s, C₂-H), 5,38 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 6,02 (2H, 1s, S ) , 7,40-7,65 (3H, m, ) , 7,85-8,10 (2H, m, )</p>
	<p>79 -83 (d�- comp.)</p>	<p>1,85 (2H, s, -NH₂), 3,12 (2H, s, C₂-H), 4,60 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,80 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,37, 5,80 (2H, ABq, S ) , J=16Hz, ) ,</p>	<p>1770, 1720</p>	<p>1800, 1610, 1530 220 (d�- comp.)</p>	<p>3,70 (2H, 1s, C₂-H), 5,40 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 6,03 (2H, 1s, S ) , 8,80 (1H, s, )</p>

Tableau 7 (suite)

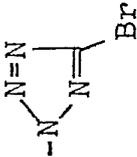
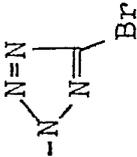
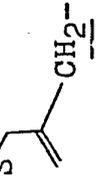
		<p>6,97 (1H, s, -CH<), 7,30 (10H, s, -C₆H₄ x 2), 8,43 (1H, s, N-H)</p>		
	<p>75-78 (dé- comp.)</p>	<p>1,87 (2H, s, -NH₂), 3,24 (2H, s, C2-H), 4,68 (1H, d, J=5Hz, C6-H), 4,87 (1H, d, J=5Hz, C7-H), 5,30, 5,77 (2H, ABq, J=16Hz, -CH<-), 6,92 (1H, s, -CH<), 7,27 (10H, s, -C₆H₄ x 2)</p>	<p>165 (dé- comp.)</p>	<p>3,60 (2H, 1s, C2-H), 5,40 (2H, s, C6-H, C7-H), 5,94 (2H, 1s, )</p>

Tableau 7 (suite)

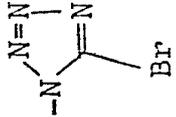
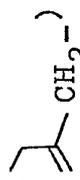
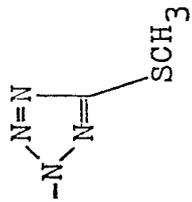
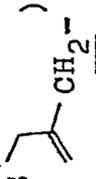
	96-98 (dé- comp.)	1770, 1720	1,85 (2H, s, -NH ₂), 3,20 (2H, s, C ₂ -H), 4,75 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,88 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,03, 5,67 (2H, ABq, J=16Hz,  , 6,98 (1H, s, -CH<), 7,30 (10H, s,  x 2)	-	-	
	64-68 (dé- comp.)	1770, 1720	1,95 (2H, 1s, -NH ₂), 2,58 (3H, s, -SCH ₃), 3,18 (2H, s, C ₂ -H), 4,60 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,80 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,25, 5,72 (2H, ABq,	195 (dé- comp.)	1790, 1610, 1530	2,68 (3H, s, -SCH ₃), 3,62 (2H, s, C ₂ -H), 5,28 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,80 (2H, s, )

Tableau 7 (suite)

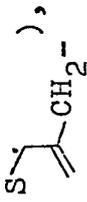
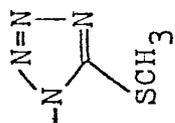
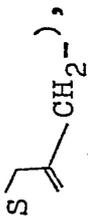
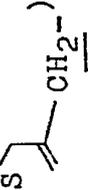
		<p>J=16Hz, , 6,90 (1H, s, -CH<>), 7,25 (10H, s, -C6H4 x 2)</p>		
	<p>158 -162 (dé- comp.)</p>	<p>1,75 (2H, 1s, -NH2), 2,58 (3H, s, -SCH3), 3,10 (2H, s, C2-H), 4,60 (1H, d, J=5Hz, C6-H), 4,80 (1H, d, J=5Hz, C7-H), 4,97, 5,47 (2H, ABq, , J=16Hz, , 6,93 (1H, s, -CH<>), 7,25 (10H, s, -C6H4 x 2)</p>	<p>174 (dé- comp.) 1530</p>	<p>2,87 (3H, s, -SCH3), 3,63 (2H, s, C2-H), 5,35 (2H, s, C6-H), C7-H), 5,60 (2H, s, )</p>

Tableau 7 (suite)

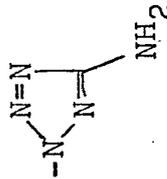
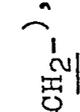
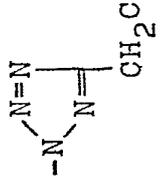
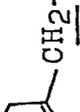
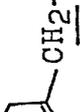
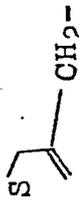
	<p>115 (dé- comp.)</p>	<p>1770, 1720</p>	<p>#3,10 (2H, 1s, -NH₂), 3,43 (2H, s, C₂-H), 4,85 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,30 (2H, s, , 6,06 (2H, 1s, N=C(NH₂), 6,90 (1H, s, -CH<), 7,35 (10H, s,  x 2)</p>	<p>195 (dé- comp.)</p>	<p>1795, 1615, 1530</p>	<p>3,75 (2H, 1s, C₂-H), 5,35 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5,80 (2H, 1s, </p>
	<p>142 -143 (dé- comp.)</p>	<p>1775, 1725</p>	<p>1,32 (3H, t, -CH₂CH₃), 1,75 (2H, 1s, -NH₂), 2,85 (2H, q, -CH₂CH₃), 3,17 (2H, s, C₂-H), 4,67 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,82 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,27, 5,70 (2H, ABq, , J=16Hz, </p>	<p>198 -202 (dé- comp.)</p>	<p>1795, 1615, 1530</p>	<p>1,48 (3H, t, -CH₂CH₃), 3,10 (2H, q, -CH₂CH₃), 3,75 (2H, s, C₂-H), 5,40 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5,85, 6,10 (2H, ABq, </p>

Tableau 7 (suite)

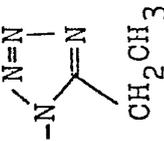
		<p>6,93 (1H, s, -CH<),</p> <p>7,30 (10H, s, - x 2)</p>		
	<p>82-83 (d�� comp.)</p> <p>1770,</p> <p>1720</p>	<p>1,20 (3H, t, -CH₂CH₃), 1,90 (2H, s, -NH₂), 2,50 (2H, q, -CH₂CH₃), 3,25 (2H, s, C₂-H), 4,70 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,90 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,02, 5,40 (2H, ABq, J=16Hz, S -CH₂-), 6,90 (1H, s, -CH<), 7,28 (10H, s, - x 2)</p>	<p>195</p> <p>-197 (d�� comp.)</p>	<p>1,57 (3H, t, -CH₂CH₃), 3,30 (2H, q, -CH₂CH₃), 3,83 (2H, s, C₂-H), 5,40 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5,53, 5,92 (2H, ABq, J=16Hz, S -CH₂-)</p>

Tableau 7 (suite)

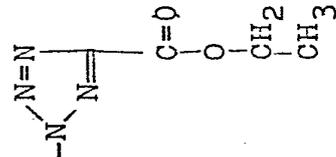
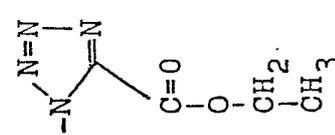
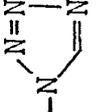
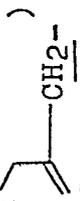
	165 -167 (d�- comp.)	1775, 1735, 1710	1,38 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 1,72 (2H, s, -NH ₂), 3,25 (2H, 1s, C ₂ -H), 4,32 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 4,70 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,82 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,40, 5,90 (2H, ABq, J=16Hz, S  -CH ₂ -), 6,90 (1H, s, -CH<), 7,30 (10H, s, -  x 2)	158 (d�- comp.)	1800, 1735, 1610, 1530	1,50 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 3,55, 3,90 (2H, ABq, J=18Hz, C ₂ -H), 4,60 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 5,40 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 6,05 (2H, 1s, S  -CH ₂ -)
	140 -142 (d�- comp.)	1770, 1735, 1720	1,42 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 1,80 (2H, s, -NH ₂), 3,20 (2H, s, C ₂ -H), 4,45 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 4,70 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,85 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,35,	142 (d�- comp.)	1800, 1740, 1610, 1530	1,50 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 3,70 (2H, 1s, C ₂ -H), 4,55 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 5,40 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 6,02 (2H, 1s, S  -CH ₂ -)

Tableau 7 (suite)

	<p>106 -108 (dé- comp.)</p>	<p>1,95 (2H, 1s, -NH₂), 2,20 (3H, s, -COCH₃), 3,20 (2H, 1s, C₂-H), 4,67 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,82 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,32, 5,68 (2H, ABq, J=16Hz,</p>	<p>1770, 1720, 1700</p>	<p>5,90 (2H, ABq, J=16Hz, s, -CH<), 7,30 (10H, s, -C₆H₄ x 2)</p>
		<p>1,95 (2H, 1s, -NH₂), 2,20 (3H, s, -COCH₃), 3,20 (2H, 1s, C₂-H), 4,67 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,82 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,32, 5,68 (2H, ABq, J=16Hz,</p>	<p>179, (dé- comp.)</p>	<p>2,42 (3H, s, -CH₃), 3,70 (2H, s, C₂-H), 5,40 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5,94 (2H, 1s, </p>

Tableau 7 (suite)

	147 -150 (dé- comp.)	1770, 1720	*3,30 (2H, 1s, -NH ₂), 3,47 (2H, 1s, C2-H), 4,87 (1H, d, J=5Hz, C6-H), 5,04 (1H, d, J=5Hz, C7-H), 5,35 (2H, 1s, ) 6,91 (1H, s, >CH-), 7,34 (10H, s,  x 2), 9,22 (1H, s, )	-	-
---	-------------------------------	---------------	---	---	---

Note: * Le solvant pour mesure : d₆-DMSO

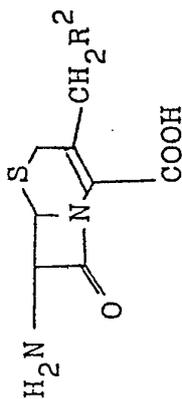
Exemple 4.

On a procédé de la même façon que dans les exemples 1-(1) et 2, en utilisant les triazoles spécifiés au tableau 8, pour obtenir des composés énumérés dans ce tableau.

- 5 Les acides carboxyliques ont été estérifiés de la même façon que dans l'exemple 1-(2) pour obtenir des composés figurant au tableau 9. (On a utilisé comme produit de départ 2,72 g de 7-ACA).

6

Tableau 8



triazole de départ (g)	Composé (g)		Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	RMN (* CF ₃ COOD ** CF ₃ COOD+D ₂ O) ppm
	R ²				
3-Méthyl- 1,2,4- triazole 0,91	 2,39		195 (dé- comp.)	1790, 1610, 1530	** 2,60 (3H, s, -CH ₃), 3,93 (2H, s, C ₂ -H), 5,30 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,10, 5,75 (2H, ABq, J=16Hz,), 9,45 (1H, s,)
3-Chloro- 1,2,4- triazole 1,14	 1,25		191 (dé- comp.)	1790, 1610, 1530	* 3,75 (2H, s, C ₂ -H), 5,40 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,47, 5,80 (2H, ABq, J=16Hz,), 8,50 (1H, s,)

Tableau 8 (suite)

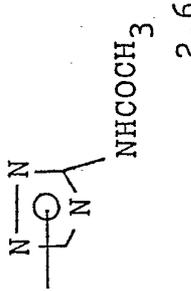
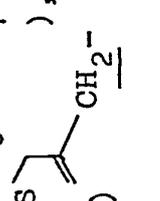
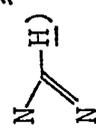
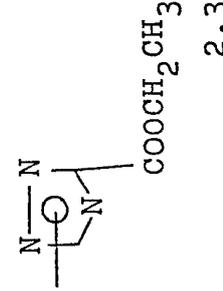
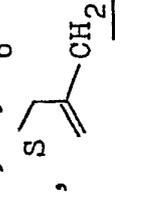
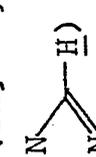
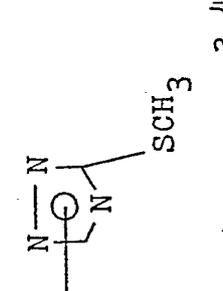
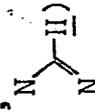
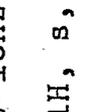
<p>3-Acétamido- 1,2,4- triazole 2,52</p>		<p>150-155 (dé- comp.)</p>	<p>1795, 1680, 1610, 1540</p>	<p>* 2,43 (3H, s, -CH₃), 3,19 (2H, s, C₂-H), 5,35 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5,30-5,95 (2H, m, S ) , 9,45 (1H, s, N )</p>
<p>3-Ethoxy- carbonyl- 1,2,4- triazole 1,55</p>		<p>176 (dé- comp.)</p>	<p>1795, 1720, 1610, 1530</p>	<p>** 1,50 (3H, t, -CH₂CH₃), 3,72 (2H, bs, C₂-H), 4,65 (2H, q, -CH₂CH₃), 5,35 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5,95 (2H, 1s, S ) , 8,65 (1H, s, N )</p>
<p>3-Méthyl- thio-1,2,4- triazole 1,3</p>		<p>147 (dé- comp.)</p>	<p>1770, 1605, 1530</p>	<p>* 2,75 (3H, s, -SCH₃), 4,00 (2H, s, C₂-H), 5,40 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5,23, 5,85 (2H, ABq, J=16Hz, N ) , 9,55 (1H, s, N )</p>

Tableau 8 (suite)

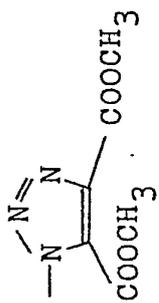
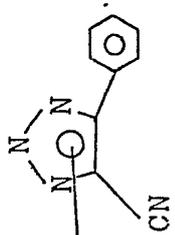
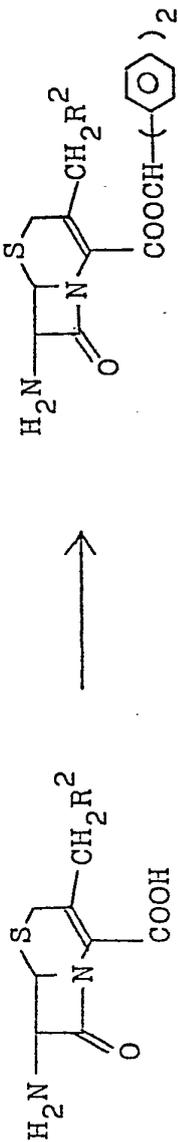
<p>4,5-Diméthoxy-carbonyl-1,2,3-triazole 1,94</p>	 <p>2,0</p>	<p>161 (dé-comp.)</p>	<p>1795, 1725, 1610, 1530</p>	<p>* 3,55 (2H, 1s, C₂-H), 4,10 (6H, s, -CH₂ x 2), 5,35 (2H, s, S-CH₂-CH₂-), 5,90 (2H, s, C₆-H, C₇-H)</p>
<p>4-Cyano-5-phényl-1,2,3-triazole 1,9</p>	 <p>1,3</p>	<p>204 (dé-comp.)</p>	<p>2220, (ν_{CN}) 1790, 1610, 1530</p>	<p>* 3,75 (2H, s, C₂-H), 5,35 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5,85 (2H, 1s, S-CH₂-CH₂-), 7,40-7,70 (3H, m, H-C₆H₄-H), 7,80-8,10 (2H, m, H-C₆H₄-H)</p>

Tableau 9



-R ²	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	RMN (CDCl ₃) ppm
	61-65 (décomp.)	1775, 1720.	2,00 (2H, s, -NH ₂), 3,43 (2H, s, C ₂ -H), 4,70 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,88 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,00 (2H, s, S-CH ₂ -), 6,95 (1H, s, -CH=), 7,30 (10H, s, -C ₆ H ₄ - x 2), 7,85 (1H, s, N=C-H), 8,07 (1H, s, N=C-H)

Tableau 9 (suite)

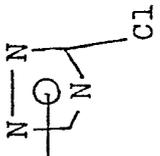
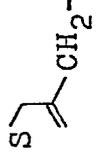
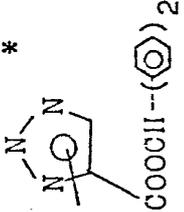
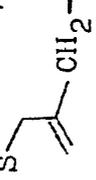
	<p>79-82 (décomp.)</p>	<p>1770, 1720</p>	<p>1,82 (2H, 1s, -NH₂), 3,10 (2H, s, C₂-H), 4,55 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,72 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 4,70, 5,33 (2H, ABq, J=16Hz, ) , 6,93 (1H, 1s, -CH<), 7,30 (10H, s,  x 2), 7,70 (1H, s, )</p>
<p>*</p> 	<p>96-101 (décomp.)</p>	<p>1770, 1720</p>	<p>2,33 (2H, 1s, -NH₂), 2,78, 3,21 (2H, ABq, J=18Hz, C₂-H), 4,71 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,90 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,32, 5,92 (2H, ABq, J=16Hz, ) , 6,86 (2H, s, -CH< x.2), 7,20 (20H, s,  x 4), 8,11 (1H, s, )</p>

Tableau 9 (suite)

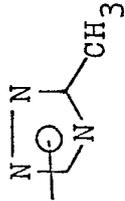
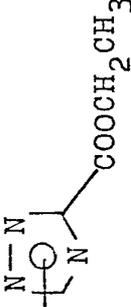
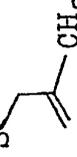
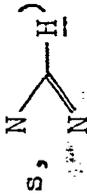
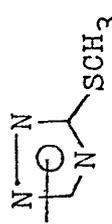
	90 (décomp.)	1770, 1720	<p>2,32 (3H, s, -CH₃), 3,42 (2H, s, C₂-H), 4,70 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,85 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 4,90 (2H, s, ) , 6,90 (1H, s, >CH-), 7,30 (10H, s,  x 2), 7,85 (1H, s, </p>
	167-168	1770, 1720	<p>1,35 (3H, t, -CH₂CH₃), 2,97, 3,30 (2H, ABq, J=18Hz, C₂-H), 4,30 (2H, q, -CH₂CH₃), 4,60 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,80 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,30, 5,80 (2H, ABq, J=16Hz, ) , 6,93 (1H, s, >CH-), 7,30 (10H, s,  x 2), 7,88 (1H, s, </p>

Tableau 9 (suite)

	<p>80-84 (décomp.)</p>	<p>1770, 1720</p>	<p>1,90 (2H, 1s, -NH₂), 2,50 (3H, s, -SCH₃), 3,40 (2H, s, C₂-H), 4,65 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,80 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 4,85 (2H, s, ) , 6,95 (1H, s, >CH-), 7,27 (10H, s,  x 2), 7,90 (1H, s, N-H)</p>
---	----------------------------	-----------------------	---

Note: * Ce composé a été obtenu en soumettant le 4-carboxy-1,2,3-triazole (produit de départ) à réaction et traitement, de la même façon que dans l'exemple 1-(1) et (2).

Exemple 5.

On a effectué la même réaction que dans l'exemple 1 aux conditions spécifiées au tableau 10 pour obtenir des résultats figurant au même tableau 10.

6

Tableau 10

Composé de départ		Conditions de la réaction				Produit brut (g)	Estérification du produit brut #5	
		Acide ou complexe d'acide (g)	Solvant (mL)	Temp. de réaction (°C)	Durée de réaction (H)		Ester de (a)#1 (g)	Ester de (b)#2 (g)
7-ACA (g)	5-Méthyl-tétrazole (g)							
2,72	1,0	BF ₃ ·Et ₂ O 7,1	Sulfolane 13	50	4	1,9 #3	0,3/0,7	
"	"	BF ₃ ·Et ₂ O 14,2	Ethyl acétate 27	Température ambiante	20	2,1 #3	0,95/0,15	
"	"	BF ₃ ·Et ₂ O 14,2	Nitrométhane 27	"	20	1,5 #3	0,63/0,1	
"	0,92	BF ₃ ·Et ₂ O 7,1	Acide trifluoroacétique 19	"	7	1,5 #3	0,71/0,05	
"	1,0	H ₂ SO ₄ Conc. 2,5	Acide acétique 27	60	4	0,4 #3	0,1/0,03	

Tableau 10 (suite)

2,72	1,26	BF ₃ 3,39	Ethyl chloro- acétate 15	Tempér. ambiante	16	1,44 *4	-
"	2,52	BF ₃ 6,78	Ethyl chloro- acétate 30	"	16	1,28 *4	-

Note: *1 (a): acide 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephèn-4-carboxylique.

*2 (b): acide 7-amino-3-[1-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephèn-4-carboxylique.

*3 Le produit brut était un mélange de (a) et (b).

*4 Le produit brut était composé seulement de (a).

*5 Le produit brut obtenu par la réaction a subi la même réaction et les mêmes traitements que dans l'exemple 1-(2.) pour obtenir un benzhydryl ester de (a) et de (b).

Exemple 6.

La même réaction que celle de l'exemple 2 a été effectuée aux conditions spécifiées dans le tableau 11 pour obtenir des résultats figurant également à ce tableau.

h

Tableau 11

Composé de départ		Conditions de la réaction					Produit		
		Acide ou complexe d'acide (g)	Solvant de réaction (ml)	Temp. de réaction (°C)	Durée de réaction (H)	Nom du composé	Rendement (g)	Point de fusion (°C)	
7-ACA (g)	1,2,4-Triazole (g)								
2,72	0,75	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 7,1	CH_3CN 20	Tempér. ambiante	7	Acide 7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique	2,02	149 (décomp.)	
"	"	"	CHCl_2COOH 8	"	"	"	2,0	" " "	
"	"	H_2SO_4 Conc. 5	"	"	"	"	0,34	" " "	
"	"	$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 9,6	CF_3COOH 19	"	"	"	1,31	" " "	
"	"	FSO_3H 8	CH_3COOH 25	"	24	"	1,12	" " "	
"	"	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 12	CH_3COOH 25	"	"	"	1,05	" " "	

Tableau 11 (suite)

#2,88	0,76	BF ₃ ·Et ₂ O 7,1	CF ₃ COOH 23	Tempér. ambiante	7	Acide 7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephém-4-carboxylique.	1,77	149 (décomp.)
-------	------	---	----------------------------	---------------------	---	---	------	------------------

Note: * 7-Amino-3-acétoxyéthyl- Δ^3 -cephém-4-carboxylique acide-1-oxyde a été utilisé comme produit de départ.

Exemple 7.

La même réaction et le même traitement que dans l'exemple 2 ont été répétés, à l'exception du fait que 7-ACA a été remplacé par les composés de départ spécifiés au tableau 12 pour obtenir des produits figurant au même tableau.

Tableau 12

Composé de départ	Produit	Point de fusion (°C)	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
p-Nitrobenzyl 7-amino-3-acétoxy-méthyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylate	p-Nitrobenzyl 7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate	114-116 (décomp.)	1770 1708
Ethyl 7-amino-3-acétoxy-méthyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylate	Ethyl 7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate	68-72 (décomp.)	1770 1720
Diphénylméthyl 7-amino-3-acétoxy-méthyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylate	acide 7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique	149 (décomp.)	1790 1610 1530

Exemple 8.

(1) On a dissous dans 40 ml de chlorure de méthylène anhydre 2,72 g de l'acide 2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl) acétique, puis 1,06 g de N-méthylmorpholine a été ajouté à la solution, après quoi le mélange a été refroidi à -35°C . Ensuite, 1,12 g de chlorocarbonate d'éthyle a été ajouté et on a laissé réagir le mélange pendant 1,5 heure à -35°C à -25°C . On a additionné le mélange réactionnel de 4,62 g de diphénylméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate et on a laissé réagir pendant 1 heure à -30°C à -20°C , puis pendant 1 heure à -10°C à $+10^\circ\text{C}$. A la fin de la réaction, on a séparé le solvant par distillation à pression réduite. Le résidu obtenu a été dissous dans un mélange de 40 ml d'acétate d'éthyle

et de 30 ml d'eau. On a séparé la couche organique, on l'a additionnée de 30 ml d'eau et on a réglé le pH à 1,5 par addition de l'acide chlorhydrique 2N avec refroidissement. La couche organique a été séparée et séchée au sulfate anhydre de magnésium, puis le solvant a été séparé par distillation à pression réduite. On a additionné le résidu de diéthyl éther et on a filtré les cristaux. Ils ont été lavés au diéthyl éther et séchés pour obtenir 6,52 g (rendement de 91,1%) de 7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolylo)méthyl]- Δ^3 -céphème-4-carboxylate de diphénylméthyle, dont le point de fusion est de 103-105°C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1675

RMN (CDCl_3) ppm :

0,90 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-}$), 1,48 (6H, s, $\overset{\text{CH}_3}{\text{I}}\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-O-}$), 1,92 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{-}$),

2,44 (3H, s, $\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3$), 3,08 (2H, ls, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,62 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2\text{-}$), 4,85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,

$\text{C}_6\text{-H}$), 5,50 - 5,90 (3H, m, $\text{S}-\text{CH}_2\text{-}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,53 (1H, s, $\text{N}=\text{C}=\text{S}-\text{H}$), 6,88 (1H, s, $>\text{CH-}$),

7,25 (10H, s, $-\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$),

On a mis en suspension dans 30 ml de benzène anhydre 2,72 g d'acide 2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-acétique et on a ajouté à la suspension 2,54 g de chlorure d'oxazolyle avec refroidissement. On a laissé réagir le mélange à température constante pendant une heure. A la fin de la réaction, le solvant a été séparé par distillation à pression réduite et le résidu a été dissous dans 5 ml de chlorure anhydre de méthylène. On a versé la solution dans une solution de 4,62 g de diphénylméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolylo)méthyl]- Δ^3 -céphème-4-carboxylate et de 1,21 g de diméthylaniline dans 40 ml de chlorure de méthylène anhydre à -50°C à -45°C. L'addition une fois terminée, le mélange réactionnel a été soumis à la réaction à -40°C pendant 30 minutes et à -20°C à -10°C.

pendant 30 minutes. Ensuite, le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu a été dissous dans 40 ml d'acétate d'éthyle et 30 ml d'eau, après quoi la couche organique a été séparée. A cette dernière, a été ajoutée une nouvelle fois 30 ml d'eau et le pH du mélange résultant a été ajusté à 1,5 au moyen d'acide chlorhydrique 2 N tout en refroidissant avec de la glace. La couche organique a ensuite été séparée et 30 ml d'eau y a été ajouté, après quoi le pH du mélange résultant a été ajusté à 7,0 au moyen d'hydrogénocarbonate de sodium avec refroidissement à la glace. La couche organique a été séparée, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi le solvant a été éliminé par distillation par pression réduite. De l'éther diéthylique a été ajouté au résidu et les cristaux précipités ont été collectés par filtration, bien lavés avec de l'éther diéthylique puis séchés, ce qui a conduit à 6,69 g (rendement = 93,5 %) de diphénylméthyl 7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -céphème-4-carboxylate, dont le point de fusion est de 103-105°C (décomp.).

Les propriétés physiques (IR et RMN) de ce composé étaient identiques à celles du composé obtenu ci-dessus.

(2) On a dissous dans un mélange de 32 ml d'acide trifluoroacétique et de 10 ml d'anisole 6,52 g de diphénylméthyl 7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate obtenu précédemment
 5 en (1). On a laissé réagir la solution à température ambiante pendant 2 heures. A la fin de la réaction; on a séparé le solvant par distillation à pression réduite. On a additionné le résidu de diéthyl éther et les cristaux ont été filtrés, lavés au diéthyl éther et séchés pour obtenir 4,61 g (rendement de 92,1%) du sel d'acide
 10 trifluoroacétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique ayant un point de fusion de 184-187°C (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1655, 1630

RMN (d_6 -DMSO) ppm :

15 2,43 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 3,45 (4H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$,
 $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_2)$), 5,08 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
 5,50 - 5,90 (3H, m, $\text{S}-\text{CH}_2$), $\text{C}_7\text{-H}$, 6,37
 (1H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{H})$), 8,96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

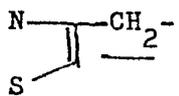
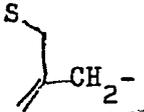
Selon la même méthode on a obtenu le composé suivant : Sel
 20 d'acide trifluoroacétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-acétamidométhyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylique
 Point de fusion : 153-154°C.

(3) On a mis en suspension dans 50 ml d'eau 5,5 g de sel d'acide trifluoroacétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-
 25 3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et on a ajouté 20 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1N lentement à la suspension avec refroidissement. Le mélange a été purifié sur une colonne chromatographique remplie d'Amberlite XAD-2 (éluant: eau) et l'éluat a été évaporé à siccité pour obtenir
 30 4,1 g (rendement de 88,4%) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate de sodium, dont le point de fusion est de 182-187°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1660, 1610

RMN (d_6 -DMSO) ppm:

35 2,41 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,40 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$),

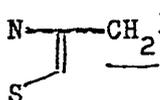
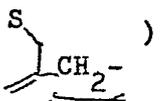
3,62 (2H, s, ) , 4,93 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,25 - 6,02 (3H, m, C₇-H, ) , 6,09 (1H, s, ) , 8,80 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

On a obtenu selon la même méthode que précédemment le composé suivant :
 5 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-acétamidométhyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylate de sodium.

Point de fusion : 155-158°C (décomp.) .

IR(KBr) cm⁻¹ : $\nu_{C=O}$ 1755, 1680 - 1590

RMN(D₂O) ppm:

10 1,98 (3H, s, -COCH₃), 3,16, 3,56 (2H, ABq, J=16Hz, C₂-H), 3,52 (2H, s, ) , 3,84, 4,15 (2H, ABq, J=14Hz ) , 5,02 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,57 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,40 (1H, s, ) .

Exemple 9.

15 (1) On dissout dans 30 ml de chlorure anhydre de méthylène 2,72 g de l'acide 2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl) acétique et 1,06 g de N-méthylmorpholine a été ajouté à la solution, puis on a refroidi le mélange à -35°C. Ensuite, on a ajouté 1,12 g de chlorocarbonate d'éthyle et on a laissé la réaction s'effectuer à -35°C
 20 à -25°C pendant 1,5 heure, après quoi on a refroidi le mélange à -40°C. D'autre part, on a mis en suspension dans 30 ml de chlorure anhydre de méthylène 2,96 g d'acide 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et on a ajouté à la suspension 6,1 g de N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide avec
 25 refroidissement. On a laissé le mélange réagir pendant 40 minutes à 5-10°C jusqu'à obtention d'une solution homogène. La solution a été versée goutte à goutte dans le mélange réactionnel préparé précédemment, en maintenant la température de -40 à -30°C. Ensuite, on a laissé réagir le mélange à -30 à -20°C pendant 1 heure et puis entre -10 et +10°C pendant
 30 1 heure. A la fin de la réaction, le solvant a été séparé par

distillation à pression réduite, on a additionné le résidu pour le dissoudre 40 ml d'acétate d'éthyle et 40 ml d'eau et le pH a été réglé à 7,5 par addition du carbonate acide de sodium avec refroidissement. La couche aqueuse a été séparée et mélangée avec 40 ml d'acétate d'éthyle, tandis que le pH a été réglé à 2,0 par addition d'acide chlorhydrique 2N en refroidissant. Ensuite, la couche organique a été séparée, lavée avec 30 ml d'eau et séchée au sulfate anhydre de magnésium. Le solvant a été séparé par distillation à pression réduite pour obtenir 5,07 g (rendement = 92,2%) d'acide 7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolylo)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique, dont le point de fusion est de 138-142°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1675

RMN (d_6 -DMSO) ppm:

15 0,88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C-}$), 1,40 (6H, s, CH_3), 1,79 (2H, q, $J=\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C-}$), 2,45 (3H, s, N-CH_3), 3,46 (2H, ls, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,54 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{-}$), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,61 (2H, s, $\text{S-CH}_2\text{-}$), 5,77 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,76 (1H, s, N-H), 8,75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-).

(2) On a dissout dans 25 ml d'acide trifluoroacétique et 8 ml d'anisole 5,07 g d'acide 7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolylo)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique obtenu précédemment (1). On a laissé réagir la solution pendant 30 minutes à la température ambiante. A la fin de la réaction, le solvant a été séparé par distillation à pression réduite et on a ajouté au résidu de l'éther diéthylique, les cristaux formés ont été filtrés, lavés au diétyl éther et séchés pour obtenir 4,72 g (rendement de 93,1 %) de sel d'acide trifluoroacétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(5-méthyl-

1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique dont le pont de fusion est de 184-187°C (décomp.)

Les propriétés physiques (IR et RMN) de ce produit sont identiques avec celles du produit obtenu selon l'exemple 8-(2).

5 Exemple 10.

(1) On a versé une solution de 0,46 g de chlore dans 5 ml de tétrachlorure anhydre de carbone à -30°C dans une solution de 0,55 g de dicétène dans 10 ml de chlorure anhydre de méthylène et on a laissé réagir le mélange résultant pendant 30 minutes entre
 10 -30 et -20°C pour obtenir une solution de chlorure acide. D'autre part, on a additionné à une suspension de 1,48 g de l'acide 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique dans 20 ml de chlorure anhydre de méthylène 2,12 g de N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide, en refroidissant. La réaction a été effectuée à la
 15 température ambiante pendant 1 heure, après quoi le mélange a été refroidi à -40°C. Ensuite, on a versé goutte à goutte la solution de chlorure acide préparée précédemment dans le mélange en suspension. Vers la fin de l'addition, la température a été montée lentement et la réaction s'est effectuée à 0-5°C pendant une heure. A la fin de la réaction, le
 20 solvant a été séparé par distillation à pression réduite et le résidu a été dissous dans 30 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau, après cela la couche organique a été séparée, lavée avec 20 ml d'eau puis 20 ml de solution saturée de chlorure de sodium et séchée au moyen de sulfate anhydre de magnésium. Le solvant a été sépa-
 25 ré par distillation à pression réduite. On a additionné le résidu de diéthyl éther et on a filtré les cristaux formés, qui ont été lavés au diéthyl éther et séchés pour obtenir 1,85 g (rendement de 89,4%) d'acide 7-(4-chloro-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique dont le point de fusion est
 30 de 98-101°C (décomp.)

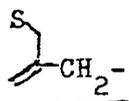
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1725, 1668

RMN (d_6 -DMSO) ppm :

2,44 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,42 (2H, 1s, C_2 -H),

3,56 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 4,52 (2H, s, $-\text{ClCH}_2-$),

35 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H), 5,31 - 5,89 (3H, m,

 , C_7 -H), 8,99 (1H, d $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

(2) On a dissout dans 5 ml de diméthylformamide 0,82 g d'acide 7-(4-chloro-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly]méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique obtenu précédemment (1) et 0,167 g de thiourée et la solution a été laissée au repos pendant 2 heures à la température ambiante. A la fin de la réaction, le mélange a été versé dans 5 ml d'eau et le pH a été réglé à 5,0 par addition de bicarbonate de sodium en refroidissant. Le précipité résultant a été filtré, lavé successivement à l'eau, à l'acétone et au diéthyl éther, puis séché pour obtenir 0,77 g (rendement de 88,3%) d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly]méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique dont le point de fusion est de 203-208°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1650, 1625

RMN(d_6 -DMSO) ppm :

15 2,34 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,40 (4H, 1s, C_2 -H),
 $\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$), 4,92 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H),
 5,18 - 5,80 (3H, m, C_7 -H, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \end{array}$), 6,10
 1H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$), 8,68 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

On obtient le composé suivant en faisant réagir le thioformamide à la place de thiourée :

acide 7-[2-(thiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly]méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique.

Point de fusion : 140-142°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1660

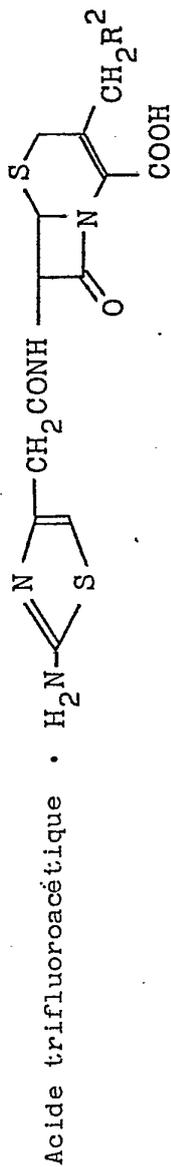
25 RMN(d_6 -DMSO) ppm:

2,44 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,44 (2H, 1s, C_2 -H),
 3,79 (2H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$), 5,06 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,
 C_6 -H), 5,60 (2H, 1s, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \end{array}$), 5,6-5,8
 (1H, m, C_7 -H), 7,45 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, $\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$),
 30 9,08 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, $\text{H} \begin{array}{c} \text{---} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$), 9,00-9,25
 (1H, m, $-\text{CONH}-$)

Exemple 11.

En faisant réagir des composés de départ présentés au tableau 13 de la même façon que selon les exemples 8, 9 ou 10, on obtient des composés correspondants figurant au tableau 13.

Tableau 13



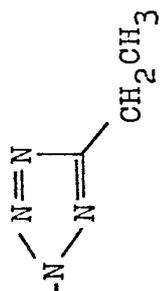
Composé	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν C=O	RMN (d ₆ -DMSO*, CD ₃ OD***, d ₆ -DMSO+D ₂ O**, CF ₃ COOD****) ppm
R ²			
	115 (décomp.)	1780, 1670, 1630	*1,27 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 2,84 (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 3,20 - 3,80 (4H, m, C ₂ -H, N-CH ₂ -), 5,13 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,45 - 5,85 (3H, m, C ₇ -H, CH ₂ -), 6,53 (1H, s, N-CH ₂ -H)

Tableau 13 (suite)

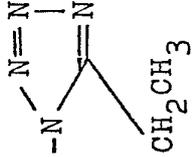
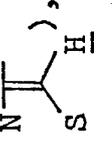
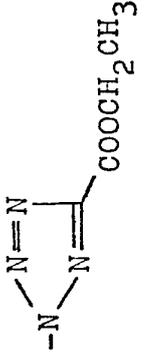
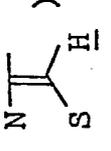
	<p>152 (décomp.)</p>	<p>1775, 1670, 1630</p>	<p>*1,30 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 2,94 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 3,45 (2H, s, C₂-H), 3,56 (2H, s, N-CH₂), 5,12 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,25 - 5,85 (3H, m, C₇-H, ) 9,14 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>137-140 (décomp.)</p>	<p>1770, 1740, 1670, 1630</p>	<p>*1,36 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 3,47 (2H, 1s, C₂-H), 3,70 (2H, s, N-CH₂), 4,41 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 5,08 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,50 - 5,80 (3H, m, C₇-H, )</p>

Tableau 13 (suite)

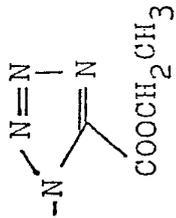
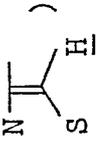
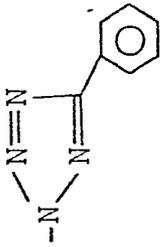
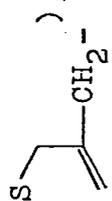
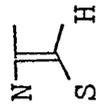
	<p>149-154 (décomp.)</p>	<p>1775, 1740, 1670, 1630</p>	<p>*1,36 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 3,50 (2H, 1s, C₂-H), 3,71 (2H, s, N-CH₂-), 4,40 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,60 - 5,85 (3H, m, C₇-H, ), 6,47 (1H, s, )</p>
	<p>133 (décomp.)</p>	<p>1770, 1670, 1630</p>	<p>*3,55 (4H, 1s, C₂-H, N-CH₂-), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,50 - 5,80 (3H, m, C₇-H, ), 6,55 (1H, s, ), 7,40 - 8,10 (5H, m, )</p>

Tableau 13 (suite)

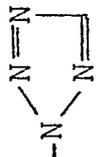
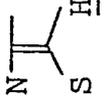
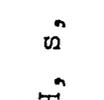
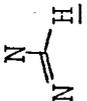
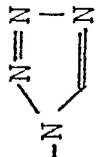
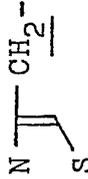
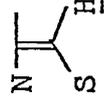
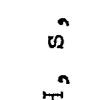
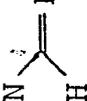
	<p>148 (décomp.)</p>	<p>1778, 1710, 1668</p>	<p>*3,44 (2H, 1s, C₂-H), 3,56 (2H, 1s, ) , 5,08 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,42 - 5,93 (3H, m, ) , 6,57 (1H, s, ) , 8,90 (1H, s, ) , 9,13 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>100-102 (décomp.)</p>	<p>1780, 1710, 1670</p>	<p>*3,60 (2H, 1s, C₂-H), 3,68 (2H, 1s, ) , 5,06 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,30 - 5,85 (3H, m, ) , 6,59 (1H, s, ) , 9,15 (1H, s, ) , 9,17 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tableau 13 (suite)

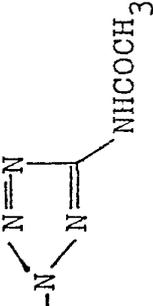
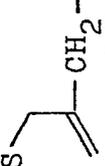
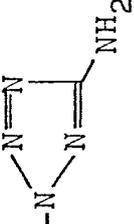
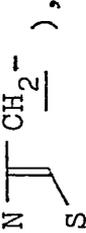
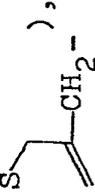
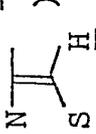
	<p>143 (décomp.)</p>	<p>1770, 1690, 1665, 1630</p>	<p>*2,10 (3H, s, -CH₃), 3,50 (4H, 1s, C₂-H, ) 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,50 - 5,85 (3H, m, , C₇-H), 6,50 (1H, s, ) 9,05 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>185 (décomp.)</p>	<p>1770, 1665, 1630</p>	<p>*3,47 (2H, 1s, C₂-H), 3,55 (2H, s, ) 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,45 (2H, 1s, ) 5,70 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,55 (1H, s, )</p>

Tableau 13 (suite)

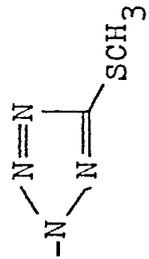
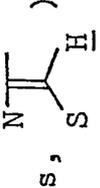
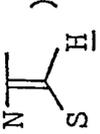
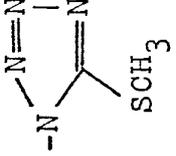
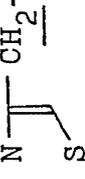
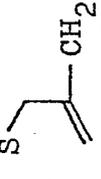
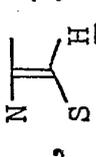
	<p>107 (décomp.)</p>	<p>1765, 1665, 1630</p> <p>*2,60 (3H, s, -CH₃), 3,55 (4H, 1s, C₂-H, ) , 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,50 - 5,80 (3H, m, C₇-H, ) , 6,55 (1H, s, ))</p>
	<p>107 (décomp.)</p>	<p>**2,70 (3H, s, -CH₃), 3,35 (2H, 1s, C₂-H), 3,50 (2H, s, ) , 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,30 (2H, s, ) , 5,70 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,60 (1H, s, ))</p>

Tableau 13 (suite)

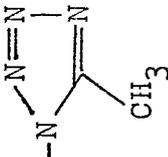
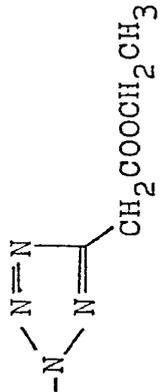
	<p>150-153 (décomp.)</p>	<p>1770, 1665, 1630</p> <p>*2,49 (3H, s, -CH₃), 3,40 (2H, s, C₂-H), 3,52 (2H, s, N-CH₂-), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,28 (2H, 1s, S-CH₂-), 5,62 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,49 (1H, s, N-CH₂-), 9,03 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>120-123 (décomp.)</p>	<p>1765, 1730, 1665, 1630</p> <p>*1,20 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 3,42 (2H, 1s, C₂-H), 3,50 (2H, 1s, N-CH₂-), 4,00 (2H, s, -CH₂COO-), 4,02 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,15, 5,65 (2H, ABq, J=14Hz, S-CH₂-), 5,70 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,50 (1H, s, N-CH₂-)</p>

Tableau 13 (suite)

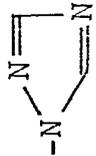
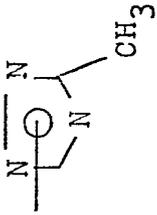
	<p>119 (décomp.)</p>	<p>1770, 1660, 1630</p>	<p>*3,43 (2H, 1s, C₂-H), 3,52 (2H, 1s, N-CH₂⁻), 5,02 - 5,35 (3H, m, C₆-H, S-CH₂⁻), 5,63 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,55 (1H, s, N-CH₂-H), 7,95 (1H, s, N-CH₂-H), 8,47 (1H, s, N-CH₂-H)</p>
	<p>1144-146 (décomp.)</p>	<p>1765, 1665, 1630</p>	<p>*2,23 (3H, s, -CH₃), 3,45 (2H, 1s, C₂-H), 3,58 (2H, 1s, N-CH₂⁻), 5,05 - 5,20 (3H, m, C₆-H, S-CH₂⁻), 5,70 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,60 (1H, s, N-CH₂-H), 8,38 (1H, s, N-CH₂-H)</p>

Tableau 13 (suite)

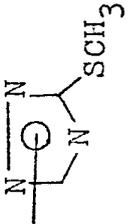
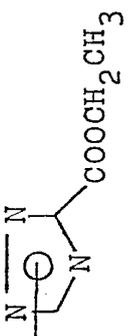
	<p>133 (décomp.)</p>	<p>1765, 1665, 1630</p>	<p>*2,50 (3H, s, -CH₃), 3,50 (2H, 1s, C₂-H), 3,60 (2H, 1s, N-CH₂-), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,10 (2H, s, S-CH₂-), 5,65 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,60 (1H, s, N-CH=), 8,40 (1H, s, N-CH=)</p>
	<p>155-158 (décomp.)</p>	<p>1765, 1725, 1660, 1630</p>	<p>*1,34 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 3,41 (2H, 1s, C₂-H), 3,53 (2H, 1s, N-CH₂-), 4,38 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,50 - 5,85 (3H, m, C₇-H, S-CH₂-), 6,55 (1H, s, N-CH=), 8,14 (1H, s, N-CH=)</p>

Tableau 13 (suite)

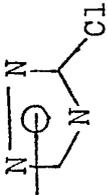
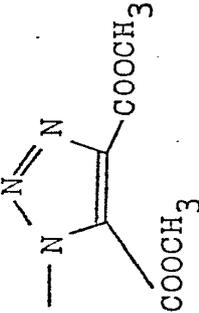
	<p>140 (décomp.)</p>	<p>1765, 1665, 1630</p>	<p>**3,47 (2H, 1s, C₂-H), 3,65 (2H, s, N-CH₂⁻), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,10, 5,40 (2H, ABq, J=16Hz, S-CH=CH₂⁻), 5,70 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,65 (1H, s, S-CH₂-N), 8,02 (1H, s, N-CH₂-H)</p>
	<p>137-140 (décomp.)</p>	<p>1775, 1730, 1640</p>	<p>*3,49 (2H, 1s, C₂-H), 3,70 (2H, s, N-CH₂⁻), 3,82 (3H, s, -OCH₃), 3,87 (3H, s, -OCH₃), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,32 - 5,85 (3H, m, S-CH=CH₂⁻, C₇-H), 6,51 (1H, s, S-CH₂-N), 9,03 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tableau 13 (suite)

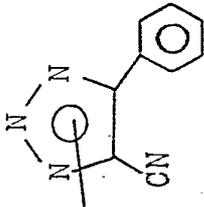
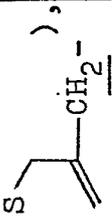
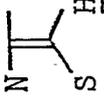
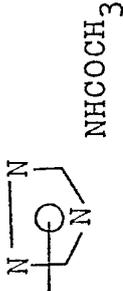
	153 (décomp.)	1770, 1670, 1630	<p>*3,55 (4H, 1s, C₂-H, ) , 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,50 - 5,80 (3H, m, C₇-H, ) , 6,55 (1H, s, ) , 7,40 - 8,20 (5H, m, )</p>
	180 (décomp.)	1770, 1690, 1670, 1630	

Tableau 13 (suite)

$\text{-NHCOCH}_2\text{Cl}$	<p>124-125 (décomp.)</p>	<p>1770, 1660, 1630</p>	<p>*3,50 (2H, 1s, C₂-H), 3,55 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2^-$), 3,91, 4,15 (2H, ABq, J=12Hz, $\text{S}-\text{CH}_2^-$), 4,10 (2H, s, ClCH₂-), 5,03 (1H, d, 5Hz, C₆-H), 5,65 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,53 (1H, s, $\text{N}-\text{CH}_2^-$), 9,01 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
$\text{-NHCOC}_6\text{H}_4$	<p>137-141 (décomp.)</p>	<p>1760, 1660, 1640</p>	<p>*3,58 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2^-$), 3,62, 3,84 (2H, ABq, J=12Hz, C₂-H), 4,18 - 4,53 (2H, m, $\text{S}-\text{CH}_2^-$), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,67 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,57 (1H, s, $\text{N}-\text{CH}_2^-$), 7,22 - 8,03 (5H, m, $\text{-COC}_6\text{H}_4$), 8,60 - 8,92 (1H, m, $\text{>CH}_2\text{NHCO-}$), 9,02 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tableau 13 (suite)

$\text{-NHC(CH}_2)_4\text{CH}_3$	105-108 (décomp.)	<p> *0,87 (3H, t, J=7Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,05 - 1,70 (6H, m, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,08 (2H, t, J=7Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,41 (2H, 1s, C₂-H), 3,57 (2H, s, $\text{N}=\text{CH}_2^-$), 4,01 (2H, 1s, $\text{S}=\text{CH}_2^-$), 5,00 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,63 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,55 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}_2^-$), 8,10 (1H, 1s, $\text{>CH}_2\text{NHCO-}$) </p>
$\text{-NHC(CH}_2)_2\text{CH}_3$	114-116 (décomp.)	<p> *0,84 (3H, t, J=7Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,18 - 1,82 (2H, m, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,05 (2H, t, J=7Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,42 (2H, 1s, C₂-H), 3,51 (2H, s, $\text{N}=\text{CH}_2^-$), 3,85 - 4,26 (2H, m, $\text{S}=\text{CH}_2^-$), 5,01 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,70 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,50 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}_2^-$), 8,07 (1H, t, J=6Hz, $\text{>CH}_2\text{NHCO-}$) </p>

Tableau 13 (suite)

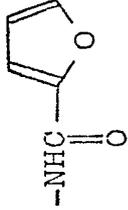
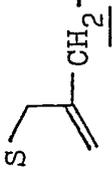
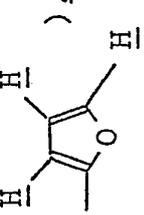
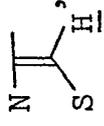
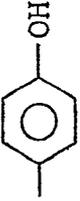
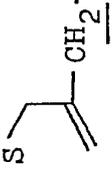
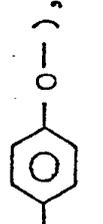
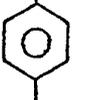
	<p>175-176 (décomp.)</p>	<p>1780, 1710, 1665, 1660</p>	<p>*3,03 - 3,57 (6H, m, C₂-H, , N-CH₂-), 4,87 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,32 - 5,70 (1H, m, , C₇-H), 6,25 - 7,61 (4H, m, , 8,20 (1H, 1s, >CH₂NHCO-), 8,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>161-163 (décomp.)</p>	<p>1760, 1710 1620</p>	<p>*3,04 - 3,83 (6H, m, C₂-H, , 5,00 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,36 - 5,72 (1H, m, , C₇-H), 6,24 - 7,39 (5H, m, , 8,96 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tableau 13 (suite)

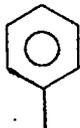
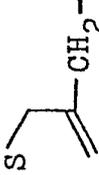
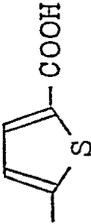
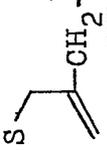
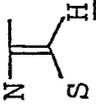
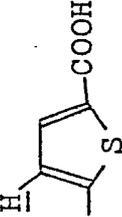
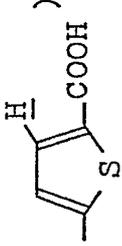
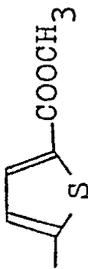
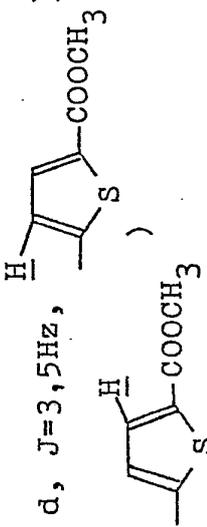
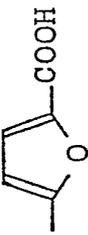
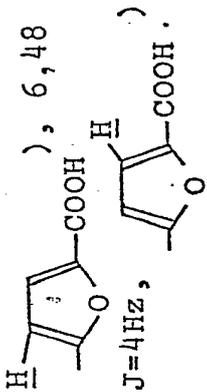
	<p>155 (décomp.)</p>	<p>1760, 1660, 1630</p> <p>***3,43 (2H, 1s, C₂-H), 3,86 (2H, s, N-CH₂-), 4,20 (2H, m, ) , 5,22 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 6,05 (1H, m, C₇-H), 6,62 (1H, s, ) , 7,22 (5H, 1s, -)</p>
	<p>184 (décomp.)</p>	<p>1765, 1710, 1620</p> <p>***3,12 - 4,12 (6H, m, C₂-H, ) , 5,00 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,57 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,45 (1H, s, ) , 7,30 (1H, d, J=3,5Hz, ) , 7,52 (1H, d, J=3,5Hz, )</p>

Tableau 13 (suite)

	151-153 (décomp.)	1768, 1705 { 1620	<p>***3,15, 3,48 (2H, ABq, J=18Hz, C₂-H), 3,62 (2H, s, N-CH₂-), 3,82 (3H, s, -OCH₃), 3,60, 4,03 (2H, ABq, J=15Hz, S-CH₂-), 5,08 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,68 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,54 (1H, s, N-H), 7,53 (1H, d, J=3,5Hz, H), 7,67 (1H, d, J=3,5Hz, H)</p> 
	183-187 (décomp.)	1765, 1710 { 1610	<p>***3,45 (2H, 1s, C₂-H), 3,64 (2H, s, N-CH₂-), 3,90 (2H, 1s, S-CH₂-), 4,92 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,51 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,19 (1H, d, J=4Hz, H), 6,48 (1H, s, N-H), 6,97 (1H, d, J=4Hz, H)</p> 

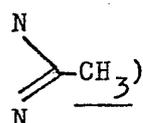
Exemple 12.

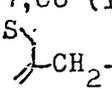
(1) On a versé une solution de 1,92 g de brome dans 12 ml de chlorure anhydre de méthylène à -30°C dans une solution de 1,26 g de dicétène dans 20 ml de chlorure anhydre de méthylène et on a effectué la réaction à -30°C à -20°C pendant 30 minutes. Ensuite, on a versé goutte à goutte le mélange dans une solution de 4,62 g de diphenyl-méthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate et de 4 g de N,O-bis(triméthyl silyl)acétamide dans 50 ml de chloroforme anhydre à la température de -30°C ou en-dessous. On a laissé réagir le mélange à -30°C à -20°C pendant 30 minutes et ensuite à -10°C à 0°C pendant 1 heure. A la fin de la réaction, on sépare le solvant par distillation à pression réduite, on dissout le résidu dans 60 ml d'acétate d'éthyle et 60 ml d'eau, on sépare la couche organique, on la lave successivement avec 30 ml d'eau et 30 ml de solution saturée de chlorure de sodium, on procède au séchage au moyen de sulfate anhydre de magnésium et on sépare le solvant par distillation à pression réduite. On additionne le résidu de diéthyl éther et on filtre les cristaux formés pour obtenir 5,92 g (rendement de 94,7 %) de diphenylméthyl 7-(4-bromo-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate dont le point de fusion est de $82-85^{\circ}\text{C}$ (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1722, 1690 - 1650

RMN

RMN(CDCl_3) ppm :

2,42 (3H, s, , 3,19 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,62 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 3,97 (2H, s, BrCH_2-), 4,86 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,20 - 6,0 (3H, m, , $\text{C}_7\text{-H}$), 6,89 (1H, s, $>\text{CH}-$), 7,25 (10H, s,  x2), 7,91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

(3) On a dissout dans 30 ml de N,N-diméthylformamide 6,52 g de diphenylméthyl 7-(4-bromo-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate et 1,67 g de N-phénylthiourée, et on a laissé réagir la solution à la température ambiante pendant 2 heures. A la fin de la réaction, on a séparé le solvant par distillation à pression réduite, le résidu a été lavé au diéthyl éther, puis mélangé avec 100 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'eau. On a réglé le pH du mélange à 7,5 par

addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium avec refroidissement, ensuite on sépare la couche organique et on la sèche à l'aide de sulfate anhydre de magnésium. On a séparé le solvant par distillation à pression réduite pour obtenir 5,9 g de

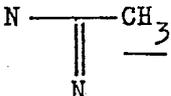
5 diphénylméthyl 7-[2-(2-phénylaminothiazol-4-yl)-acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate comme produit solide brut. Sans procéder à la purification, on l'a dissous dans 59 ml d'anisole, et on y a ajouté goutte à goutte 59ml d'acide trifluoroacétique, ensuite on a laissé réagir le mélange à la tem-

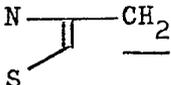
10 pérature ambiante pendant 30 minutes. A la fin de la réaction, on a séparé le solvant par distillation à pression réduite et on a additionné le résidu de diéthyl éther. Les cristaux formés ont été filtrés, soigneusement lavés au diéthyl éther et séchés pour obtenir le sel d'acide trifluoroacétique d'acide 7-[2-(2-phénylaminothiazol-4-yl)acétamido]

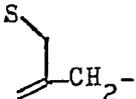
15 -3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique de point de fusion de 165-169°C (décomp.).

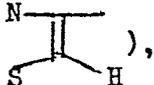
IR(KBr) cm^{-1} : $\checkmark_{\text{C=O}}$ 1775, 1660, 1625

RMN(d_6 -DMSO) ppm :

2,42 (3H, s, ) , 3,47 (2H, 1s, C_2 -H),

20 3,53 (2H, s, ) , 5,07 (1H, d, J=5Hz,

C_6 -H), 5,59 (2H, 1s, ) , 5,80 (1H,

dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7 -H), 6,53 (1H, s, ) ,

7,0 - 7,5 (5H, m, ) , 8,95 (1H, d, J= 8Hz, -CONH-)

Exemple 13.

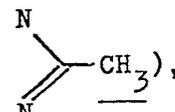
25 On a dissout dans 27 ml de N,N-diméthylformamide 5,5 g d'acide 7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique obtenu selon l'exemple 9-(1). Ensuite, on a additionné la solution en la refroidissant d' 1 g de triéthylamine et de 2,9 g de pivaloyl-

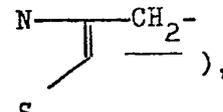
30 oxy-méthyl iodure et on a laissé réagir le mélange pendant 30 minutes. A la fin de la réaction on a versé le mélange dans un solvant mixte de 250 ml d'eau et de 250 ml d'éthyl acétate et le pH a été

réglé à 7.0 à l'aide de bicarbonate de sodium. La couche organique a été séparée, lavée à l'eau et séchée au sulfate anhydre de magnésium. Le solvant a été séparé par distillation à pression réduite pour obtenir 6,02 g de pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-tert.-amyl-
 5 loxycarboxamido thiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate comme produit solide brut. Sans le purifier, on l'a dissous dans 30 ml d'acide trifluoroacétique et on a laissée la solution réagir à la température
 10 ambiante pendant 30 minutes. A la fin de la réaction on a séparé le solvant par distillation à pression réduite, on a additionné le résidu de 80 ml d'acétate d'éthyle et le pH a été réglé à 7,0 par addition de bicarbonate de sodium avec refroidissement. La couche organique a été séparée et séchée au sulfate anhydre de magnésium. On ajouté une solution de 0,8 g de HCl sec dans 20 ml de diéthyl
 15 éther en agitant avec refroidissement à l'aide de la glace, après quoi on obtient un précipité de poudre blanche. On le filtre, lave au diéthyl éther et recristallise à partir d'acétate d'éthyle pour obtenir 3,82 g de chlorhydrate de pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)
 20 méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate dont le point de fusion est de 146-148°C (décomp.).

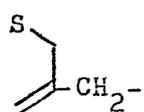
IR(KBr) cm^{-1} : \checkmark 1782, 1750, 1670
 C=O

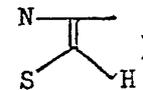
RMN(d_6 -DMSO) ppm :

1,15 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,46 (3H, s, )

25 3,51 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,62 (2H, s, )

5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,26 - 5,79 (3H, m,

, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,87 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$),

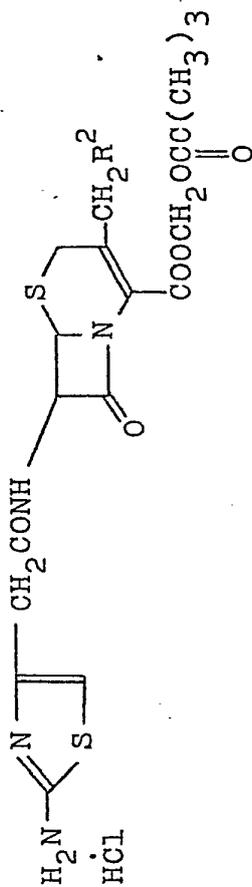
6,62 (1H, s, ) , 9,23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$,

$-\text{CONH}-$).

30 Exemple 14.

En faisant réagir les composés de départ énoncés aux tableaux 14 et 15 de la même manière que selon l'exemple 13, on obtient les composés correspondants qui figurent aux tableaux 14 et 15.

Tableau 14



Composé	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	RMN (*1 d_6 -DMSO, *2 CDCl_3 , *3 D_2O) ppm :
R^2 	124-127 (décomp.)	1780, 1750, 1670	<p>RMN (*1 d_6-DMSO, *2 CDCl_3, *3 D_2O) ppm :</p> <p>*1 1,15 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,26 (3H, t, $\text{J}=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,83 (2H, q, $\text{J}=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,52 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,62 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2-$), 5,14 (1H, d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,46 - 6,00 (5H, m, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 9,22 (1H, d, $\text{J}=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)</p>

Tableau 14 (Suite)

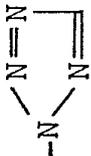
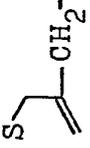
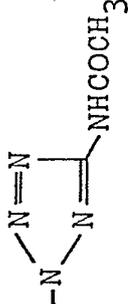
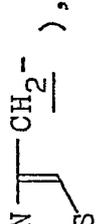
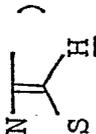
	112-115 (décomp.)	1780, 1750, 1670	<p>*1 1,17 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,32 - 3,86 (4H, m, C₂-H, ) , 5,12 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,39 - 6,00 (5H, m, , C₇-H, -OCH₂O-), 6,59 (1H, s, ) , 8,88 (1H, s, ) , 9,19 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	165 (décomp.)	1780, 1750, 1680	<p>*2, *4 1,19 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2,25 (3H, s, -COCH₃), 3,20 - 3,65 (4H, m, C₂-H, ) , 4,91 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,20 - 6,00 (5H, m, , OCH₂O, C₇-H), 6,18 (1H, s, )</p>

Tableau 14 (Suite)

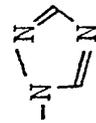
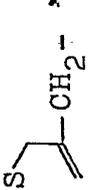
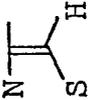
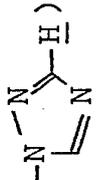
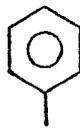
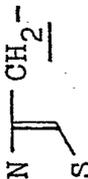
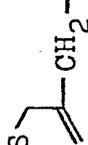
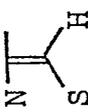
	<p>137-139 (décomp.)</p>	<p>1770, 1740, 1660</p> <p>*2, *4 1,29 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,24 - 3,60 (4H, m, C₂-H, ) , 4,90 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,15 (1H, m, C₇-H), 5,70 - 5,95 (4H, m, ) , -OCH₂O-), 6,14 (1H, s, ) , 7,81 (1H, s, )</p>
	<p>120-132 (décomp.)</p>	<p>*2, *4 1,13 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,16 (2H, s, C₂-H), 3,41 (2H, s, ) , 3,72 (2H, d, J=15Hz, ) , 4,83 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,40 - 6,00 (5H, m, -OCH₂O-, -NH₂, C₇-H), 6,06 (1H, s, ) , 7,10 (5H, m, ) , 7,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

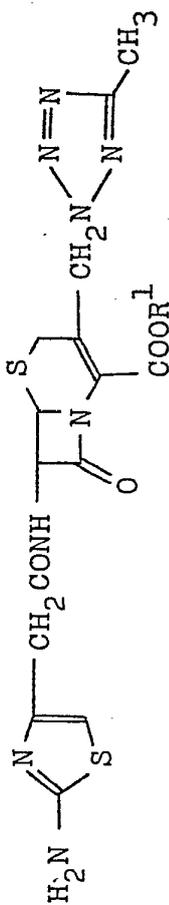
Tableau 14 (Suite)

$\begin{array}{c} \text{-NHCCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$			$^*3 \quad 1,20 \quad (9\text{H}, \text{s}, \text{-C}(\text{CH}_3)_3), 2,01 \quad (3\text{H}, \text{s}, \text{-COCH}_3),$
	135-138 (décomp.)	1778, 1750, 1680 }	$3,33 - 4,38 \quad (6\text{H}, \text{m}, \text{C}_2\text{-H}, \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}, \text{S} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}),$
		1620	$5,09 \quad (1\text{H}, \text{d}, \text{J}=5\text{Hz}, \text{C}_7\text{-H}), 5,64 \quad (1\text{H}, \text{d}, \text{J}=5\text{Hz}, \text{C}_6\text{-H}), 5,81 \quad (2\text{H}, \text{1s}, \text{-OCH}_2\text{O-}), 6,64 \quad (1\text{H}, \text{s},$
			$\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array})$

Note : *1, *2 et *3 signifient que les solvants respectifs indiqués dans le titre de la colonne sont utilisés pour la mesure en RMN.

*4 signifie que les données RMN concernent un composé auquel HCl n'a pas été ajouté.

Tableau 15



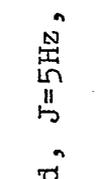
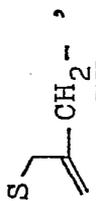
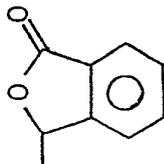
R ¹	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν C=O	RMN (d ₆ -DMSO) ppm :
-CH ₃	131-133 (décomp.)	1780, 1725, 1665	2,45 (3H, s, N-CH ₃), 3,40 - 3,70 (4H, m,  , C ₂ -H), 3,77 (3H, s, -OCH ₃), 5,10 (1H,  , d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,50 - 5,85 (3H, m, S-CH ₂ -  , C ₇ -H), 6,25 (1H, s, N-CH=CH-S-), 8,89 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tableau 15 (Suite)

<p style="text-align: center;">*</p> 	<p style="text-align: center;">152-153 (décomp.)</p>	<p style="text-align: center;">1780, 1750, 1680</p>	<p style="text-align: center;">2,42 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,45 - 3,80 (4H, m, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_2)_2$), 5,12 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,45 - 5,90 (3H, m, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 6,60 (1H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{H})_2$), 7,61 (1H, s, $\text{H}-\text{C}(\text{O})_2$), 9,25 (1H, d, J=7Hz, -CONH-)</p>
--	--	---	--

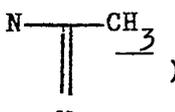
Note: * Chlorhydrate.

Exemple 15.

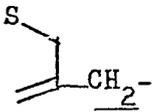
(1) On a additionné une suspension de 2,96 g d'acide 7-amino-3-
 2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylique
 dans 15 ml de N,N-diméthylformamide de 1,34 g de salicyaldéhyde
 et on a laissé réagir le mélange à la température ambiante pendant
 1 heure. Le mélange a été réfrigéré à la glace et additionné de
 0,96 g de triéthylamine et de 2,42 g de iodure de pivaloyloxyméthyle.
 On a laissé réagir le mélange pendant 20 minutes. A la fin de la
 réaction, le mélange a été versé dans un solvant mixte de 150 ml
 d'eau et 150 ml d'acétate déthyle. Après réglage du pH à 7,3 à
 l'aide de bicarbonate de sodium, la couche organique a été séparée,
 lavée avec deux portions de 100 ml d'eau et séchée au sulfate anhydre
 de magnésium. Ensuite, le solvant a été éliminé par distil-
 lation à pression réduite. Le résidu a été additionné d'alcool
 isopropylique et les cristaux formés ont été filtrés, puis recristallisés dans cet alcool
 pour obtenir 2,73 g (rendement de 53,1 %) de pivaloyloxyméthyl
 7-(2-hydroxybenzylidèneamino)-3-2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)-
 méthyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylate de point de fusion de 136-137°C
 (décomp.).

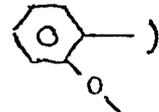
IR(KBr) cm^{-1} : \downarrow 1770, 1765 - 1750
 $\text{C}=\text{O}$

RMN(CDCl_3) ppm :

1,23 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,51 (3H, s, ) ,

3,30 (2H, s, C_2 -H), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H),
 5,32 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_7 -H), 5,38, 5,82 (2H,

ABq, $J=16\text{Hz}$, ) , 5,91 (2H, 1s,

$-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6,70 - 7,50 (4H, m, ) ,

8,49 (1H, s, $-\text{CH}=\text{N}-$)

(2) On a agité dans un solvant mixte de 50 ml d'acide chlorhydrique
 4 N et de 25 ml de diéthyl éther, 5,14 g de pivaloyloxyméthyl
 7-(2-hydroxy-benzylidèneamino)-3-2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)-
 méthyl- Δ^3 -cephème-4-carboxylate obtenu précédemment (1), pendant 1 heure
 à 10-15°C. Ensuite, la couche aqueuse a été séparée et lavée avec
 deux portions de 30 ml de diéthyl éther, 100 ml de diéthyl éther
 a été ajouté à la couche aqueuse et le pH a été réglé à 7,0 par

addition d'ammoniaque à 28 % en poids avec refroidissement. La couche organique a été séparée et séchée au sulfate anhydre de magnésium. Ensuite, on a ajouté en agitant et en réfrigérant une solution de 1 g de HCl sec dans 20 ml de diéthyl éther et on a obtenu un dépôt de poudre blanche. On l'a filtrée puis lavée soigneusement au diéthyl éther et on a procédé à la recristallisation à partir de chloroforme pour obtenir 3,67 g (rendement de 82,2 %) de chlorhydrate de pivaloyloxyméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate de point de fusion de 149-151°C (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : \checkmark 1773, 1741, 1730
C=O

RMN(d_6 -DMSO) ppm :

1,18 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,44 (3H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} - \text{CH}_3$),
3,60 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,23 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
5,62 (2H, s, $\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_2- \end{array}$), 5,78 - 5,92 (2H, m, $-\text{COOCH}_2\text{O}-$)

(3) On a dissout dans 20 ml de chlorure anhydre de méthylène 1 g de dicétène et on l'a additionné goutte à goutte une solution de 0,85 g de chlore dans 9ml de tétrachlorure anhydre de carbone à -30°C et on a laissé agir le mélange à -30°C à -20°C pendant 30 minutes. Ensuite, on a versé goutte à goutte le mélange à -40°C dans une solution de 4,47 g de chlorhydrate de pivaloyloxyméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -céphème-4-carboxylate obtenu précédemment(2) et de 2,43 g de N,N-diméthylaniline dans 50 ml de chlorure anhydre de méthylène. Après l'addition, la température a été légèrement élevée et on a fait réagir le mélange à $0-5^\circ\text{C}$ pendant 1 heure. A la fin de la réaction on a éliminé le solvant par distillation à pression réduite et on a dissous le résidu dans 50 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'eau. La couche organique a été séparée, lavée successivement à l'eau et à une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée au sulfate anhydre de magnésium, après quoi le solvant a été éliminé par distillation à pression réduite pour obtenir un produit visqueux. Le produit visqueux a été dissous dans 15 ml de N,N-diméthylformamide. La solution a été additionnée de 0,76 g de thiourée et on a laissé réagir le mélange à la température ambiante pendant 2 heures. A la fin de la réaction le

mélange a été versé dans un solvant mixte de 150 ml d'eau et de 150 ml d'acétate d'éthyle et le pH a été réglé à 7,0 au moyen de bicarbonate de sodium, après quoi la couche organique a été séparée, séchée au moyen de sulfate anhydre de magnésium et son volume a été
 5 réduit par concentration à pression réduite à 50 ml. Ensuite, on a ajouté en mélangeant et en refroidissant une solution de HCl sec dans du diéthyl éther, ce qui a conduit au dépôt d'une poudre blanche. on l'a filtrée, lavée soigneusement au diéthyl éther et recristallisée à partir d'acétate d'éthyle pour obtenir 4,4 g
 10 (rendement 75,0 %) de chlorhydrate de pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate dont le point de fusion est de 146-148°C (décomp.).

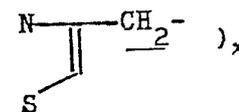
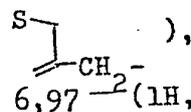
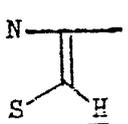
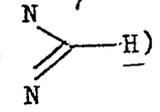
Les propriétés physiques (IR et RMN) de ce composé étaient
 15 identiques à celles du produit selon l'exemple 13.

Exemple 16.

(1) En effectuant la réaction d'acylation de la même manière que dans l'exemple 9-(1), on a obtenu le composé suivant :
 20 acide de 7-[2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)acétamido]-3-[3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique.
 Point de fusion : 120-122°C (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710, 1680, 1650

RMN (d_6 -DMSO) ppm :

25 3,43 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,60 (2H, s, ,
 4,32 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{-}$), 5,09 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,
 $\text{C}_6\text{-H}$), 5,05, 5,39 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, ,
 5,68 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,97 (1H,
 s, , 8,03 (1H, s, , 8,95 (1H,
 30 d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

(2) On a mis en suspension dans 40 ml de CH_2Cl_2 sec 2,13 g d'acide 7-[2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)acétamido]-3-[3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique obtenu précédemment(1) et on l'a
 additionné de 0,01 g de pyridinium p-toluènesulfonate et de 2,88 g
 35 d'éthyl vinyl éther, après quoi le mélange a été soumis au reflux jusqu'à

obtention d'une solution. A la solution refroidie à -75°C on a ajouté 4,48 ml (2,675 millimoles/ml) d'une solution méthanolique de méthylate de lithium. Après agitation pendant 5 minutes, on a ajouté 0,52 g d'hypochlorite de tert.- butyle et on a maintenu l'agitation pendant 15 minutes à cette température. Ensuite, on a ajouté 0,48 g d'acide acétique et on a chauffé à -30°C .

A la fin de la réaction on a éliminé le solvant par distillation à pression réduite et on a additionné le résidu ainsi obtenu de 50 ml d'acétate d'éthyle et de 40 ml d'eau, après quoi le pH a été réglé à 0,5 au moyen d'acide chlorhydrique 2N avec refroidissement. La couche organique a été séparée et séchée au sulfate anhydre de magnésium et le solvant a été éliminé par distillation à pression réduite. Le résidu a été additionné de diéthyl éther et les cristaux formés ont été filtrés pour obtenir 1,53 g (rendement de 68 %) d'acide 7 β -[2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)acétamido]-7 α -méthoxy-3-[3-chloro-1,2,4-triazolyl]-méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique dont le point de fusion est de $145-150^{\circ}\text{C}$ (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1685, 1635

RMN (d_6 -DMSO) ppm :

3,34 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,38 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

3,64 (2H, 1s, $\text{N}=\text{C}=\text{CH}_2$), 4,31 (2H, s,

ClCH_2 -), 5,10 - 5,30 (3H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{S}=\text{C}=\text{CH}_2$),

6,91 (1H, s, $\text{N}=\text{C}=\text{H}$), 7,96 (1H, s, $\text{N}=\text{H}$),

9,25 (1H, s, $-\text{CONH}-$).

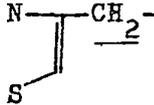
(3) On a dissous dans 7 ml de N,N-diméthylacétamide 1,40 g d'acide 7 β -[2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)acétamido]-7 α -méthoxy-3-[3-chloro-1,2,4-triazolyl]-méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et on a ajouté 0,3 g de thiourée à la solution. La réaction s'est effectuée à la température ambiante pendant 10 heures. A la fin de la réaction le mélange a été additionné de 50 ml de diéthyl éther et la couche surnageante a été séparée par décantation. De nouveau, le résidu a été additionné de 50 ml de diéthyl éther et le même traitement a été répété. Ensuite, le résidu a été additionné d'eau et désintégré, les cristaux ont été filtrés et séchés pour obtenir 0,65 g (rendement de 50 %) de chlorhydrate d'acide

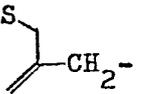
7 β -[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamino]-7 α -méthoxy-3-[3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique dont le point de fusion est de 151-156°C (décomp.).

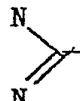
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1660, 1610

5 RMN (d_6 -DMSO) ppm :

3,28 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,35 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

3,60 (2H, 1 s, ) , 5,05 - 5,30 (3H,

m, $\text{C}_6\text{-H}$, ) , 6,82 (1H, s, ) ,

7,95 (1H, s, )

10 Exemple 17.

(1) on a dissous dans 16 ml de N,N-diméthylacétamide 3,15 g d'acide 2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-iminoacétique et on a ajouté goutte à goutte à la solution 1,69 g d'oxychlorure de phosphore à -20°C. On a agité le mélange à cette température pendant 1,5 heure et on l'a versé goutte à goutte dans une solution de 3,16 g d'acide 7-amino-3-[3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et de 6,1 g de N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide dans 32 ml de chlorure anhydre de méthylène à la température de -30 à -20°C. On a laissé réagir le mélange pendant 1 heure à cette température, puis à 0-10°C pendant 30 minutes et finalement à la température ambiante pendant 30 minutes. A la fin de la réaction, le chlorure de méthylène a été éliminé par distillation à pression réduite et le résidu introduit dans un solvant mixte de 80 ml d'eau et de 100 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée, on lui a ajouté 80 ml d'eau et le pH a été réglé à 7,0 par du bicarbonate de sodium. La couche aqueuse a été séparée, 80 ml d'acétate d'éthyle lui a été ajouté et le pH a été réglé à 1,5 par de l'acide chlorhydrique 2N avec refroidissement. La couche organique a été séparée, lavée successivement avec 50 ml d'eau et 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium et séchée au sulfate anhydre de magnésium, après quoi le solvant a été éliminé par distillation à pression réduite. Le résidu a été additionné de diéthyl éther et les cristaux formés ont été filtrés pour obtenir 5,62 g (rendement de 91,8 %) d'acide 7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-

méthoxyiminoacétamido 7-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique dont le point de fusion est de 198-200°C (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1670

5 RMN (d_6 -DMSO) ppm :

0,89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44 (6H, s,

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$), 1,78 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,45

(2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,96 -

5,40 (3H, m, $\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{CH}_2- \\ | \\ \text{C} \end{array}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,82 (1H, dd,

10

$J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,24 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{S} \end{array}$),

8,02 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{N} \end{array}$), 9,61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$,

$-\text{CONH}-$), 11,79 (1H, 1s, $-\text{CONH}-$)

(2) On a dissous dans 30 ml d'acide trifluoroacétique 5,62 g d'acide 7-2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido 7-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique obtenu précédemment (1) et la réaction est effectuée à la température ambiante après 30 minutes. A la fin de la réaction on a éliminé le solvant par distillation à pression réduite. Le résidu a été additionné de diéthyl éther, les cristaux formés ont été filtrés, lavés au diéthyl éther et séchés pour obtenir 5,23g (rendement de 93,1 %) de sel d'acide trifluoroacétique d'acide 7-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido 7-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique dont le point de fusion est de 162°C (décomp.).

25 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1715, 1670, 1630

RMN (d_6 -DMSO) ppm :

3,48 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,98 - 5,42 (3H, m, $\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{CH}_2- \\ | \\ \text{C} \end{array}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

5,78 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,91 (1H,

30

s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{S} \end{array}$), 8,02 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{N} \end{array}$), 9,74 (1H,

d, J=8Hz, -CONH-)

Exemple 18.

(1) On a dissout dans 40 ml de chlorure anhydre de méthylène
 3,15 g d'acide 2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-
 5 (syn)-méthoxyiminoacétique et on a ajouté 1,06 g de N-méthylmor-
 pholine, après quoi on a refroidi le mélange à -35°C. Ensuite, on
 a additionné le mélange de 1,12 g de chlorocarbonate d'éthyle et on
 l'a fait réagir à -35°C à -25°C pendant 1,5 heure. Après
 l'addition de 4,62 g de diphénylméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-
 10 1,2,3,4-tétrazolylo)méthyl]-Δ³-céphème-4-carboxylate, on a fait réa-
 gir le mélange à -30°C à -20°C pendant une heure. Ensuite,
 on a réchauffé lentement et on a fait réagir à la température
 ambiante pendant 3 heures. A la fin de la réaction, le solvant a été
 éliminé par distillation à pression réduite. On a additionné le
 15 résidu de 50 ml d'éthyl acétate et de 40 ml d'eau pour dissoudre
 le résidu. La couche organique a été séparée, on l'a additionné de
 40 ml d'eau et le pH a été réglé à 1,5 au moyen d'acide chlorhy-
 drique 2N avec refroidissement. Ensuite, la couche organique a été
 20 séparée, 40 ml d'eau ont été ajoutés et le pH a été réglé à 7,0 par addi-
 tion de bicarbonate de sodium avec application du refroidissement.
 La couche organique a été séparée et séchée au sulfate anhydre de
 magnésium, après quoi le solvant a été éliminé par distillation à
 pression réduite. Le résidu a été additionné de diéthyl éther et les
 25 cristaux formés ont été filtrés pour obtenir 7,06 g (rendement de 93,0%)
 de diphénylméthyl 7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-
 2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolylo)
 méthyl]-Δ³-céphème-4-carboxylate dont le point de fusion est de
 94-99°C (décomp.).

IR(KBr) cm⁻¹ : $\nu_{C=O}$ 1790, 1725, 1685

30 RMN (d₆-DMSO) ppm :

0,87 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 1,44 (6H, s,

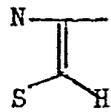
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$), 1,75 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃),

2,4 (3H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array}$ -CH₃), 3,46 (2H, 1 s, C₂-H),

3,81 (3H, s, -OCH₃), 5,15 (1H, d, J=5Hz,

C₆-H), 5,47 (2H, 1 s, $\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$), 5,87 (1H,

dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $C_7\text{-H}$), 6,84 (1H, s, >CH-),

6,93 - 7,52 (11H, m, $\text{-C}_6\text{H}_5 \times 2$, ),

9,61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-), 11,66 (1H, 1 s, -CONH-).

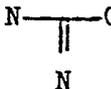
- 5 (2) Le composé obtenu précédemment a été soumis à la même réaction et traitements que selon l'exemple 8-(2) pour obtenir le composé suivant :

5,07 g (rendement de 91,9%) de sel d'acide trifluoroacétique d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylique.

Point de fusion : 123-125°C (décomp.)

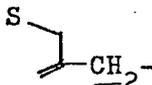
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720 - 1635

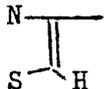
RMN (CD_3OD) ppm :

2,45 (3H, s, ) , 3,44 (2H, 1 s,

15

$C_2\text{-H}$), 3,99 (3H, s, -OCH_3), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $C_6\text{-H}$), 5,50, 5,81, (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$,

) , 5,80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $C_7\text{-H}$),

6,93 (1H, s, ).

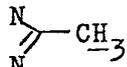
- 20 (3) On a fait réagir le composé obtenu sous (2) de la même façon que selon l'exemple 8-(3) pour obtenir le composé suivant :

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephème-4-carboxylate de sodium.

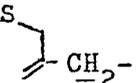
Point de fusion : 183-187°C (décomp.)

25 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1665, 1610

RMN(d_6 -DMSO- D_2O) ppm :

2,50 (3H, s, ) , 3,30 (2H, 1 s, $C_2\text{-H}$),

3,91 (3H, s, -OCH_3), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,

$C_6\text{-H}$, 5,66 (2H, 1 s, ) , 5,74 (1H, d,

$J=5\text{Hz}$, $C_7\text{-H}$), 6,83 (1H, s,

).

30

Le composé suivant a été obtenu de la même manière :

7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido-3- $\sqrt{3}$ -chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl- Δ^3 -cephème-4- carboxylate de sodium.

Point de fusion : 168°C (décomp.)

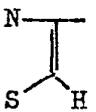
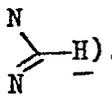
5 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1670, 1605

RMN (D_2O) ppm :

3,30 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), -3,97 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,93 - 5,60 (3H, m, , $\text{C}_6\text{-H}$),

5,77 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,91 (1H, s,

10 , 7,96 (1H, s, ).

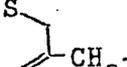
Exemple 19.

On a mis en suspension dans 25ml d'eau 6,13 g de sel d'acide trifluoroacétique d'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido-3- $\sqrt{3}$ -chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl- Δ^3 -cephème-4- carboxylique et on a réglé le pH de la suspension à 8,0 par addition, en refroidissant, de bicarbonate de sodium pour obtenir une solution. Ensuite, le pH a été abaissé à 2,5 par addition d'acide chlorhydrique concentré et les cristaux apparus ont été filtrés, lavés à l'eau, puis à l'acétone et séchés pour obtenir 4,71 g (rendement de 94,5%) d'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido-3- $\sqrt{3}$ -chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl- Δ^3 -cephème-4- carboxylique dont le point de fusion est d'au moins 200°C.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1660, 1625

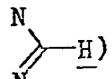
RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) ppm :

25 3,44 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,85 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

5,20 (2H, 1s, , 5,20 (1H, d,

$J=6\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,78 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$,

$\text{C}_7\text{-H}$), 6,71 (1H, s, , 7,16 (2H, 1s,

$-\text{NH}_2$), 8,04 (1H, s, , 9,60 (1H, d,

30 $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

On a obtenu en procédant de la même façon que ci-dessus le composé suivant :

Acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido-3-

-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]-7- Δ^3 -cephème-4-carboxylique

Point de fusion : supérieur à 200°C

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1660, 1625

Exemple 20.

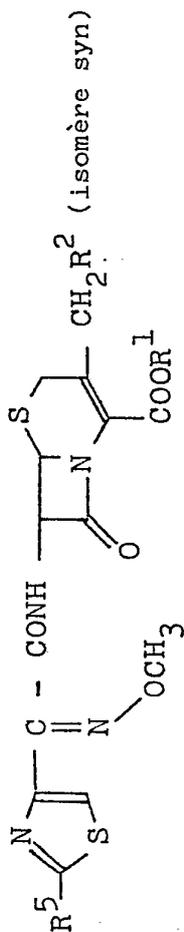
- 5 En effectuant la réaction d'acylation de la même manière que dans l'exemple 17-(1) ou l'exemple 18-(1), on a obtenu les composés présentés au tableau 16.

Exemple 21.

- 10 En procédant de la même façon que dans les exemples 17 et 18, on obtient des composés présentés aux tableaux 17 et 18.

h

Tableau 16



$-R^1$	$-R^2$	$R^5 -$	Point de fusion (°C)	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$
-H		$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_3CH_2C-OCONH- \\ \\ CH_3 \end{array}$	180-183 (décomp.)	1780, 1710, 1670
-H	-NHCOCH ₃	ClCH ₂ CONH-	>200	1780, 1710, 1640
-H		ClCH ₂ CONH-	147-150 (décomp.)	1780, 1720, 1650

Tableau 16 (suite)

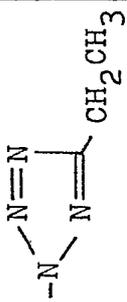
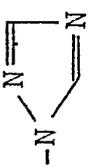
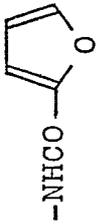
$-\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_4)_2$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\text{OCONH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	104-109 (décomp.)	1780, 1720, 1680
$-\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_4)_2$		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}-\text{OCONH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	130-132 (décomp.)	1780, 1720, 1680
"	$-\text{NHCOCH}_3$	"	163 (décomp.)	1780, 1720, 1680 } 1620
"		"	165-166 (décomp.)	1780, 1720, 1680 } 1620

Tableau 16 (suite)

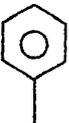
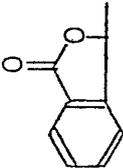
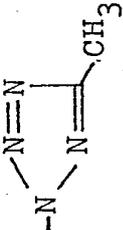
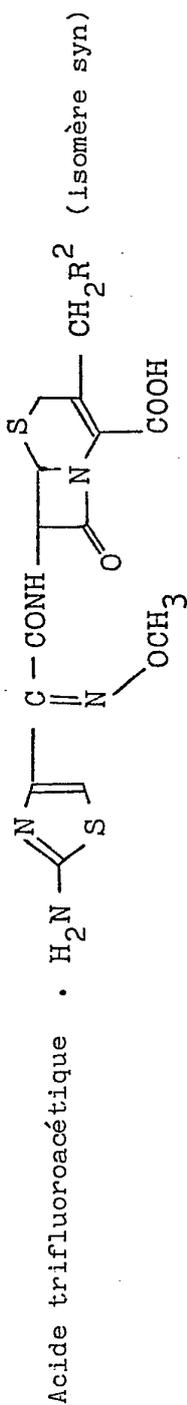
"		"	98-105 (décomp.)	1780, 1723, 1680
"		"	94-101 (décomp.)	1775, 1720, 1670
		ClCH ₂ CONH-	156-157 (décomp.)	1780, 1745, 1680, 1655

Tableau 17



Composé	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	RMN (d ₆ -DMSO) ppm
R ²			
	153-159 (décomp.)	1775, 1670, 1630	1,27 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 2,82 (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 3,43 (2H, s, C ₂ -H), 3,85 (3H, s, -OCH ₃), 5,13 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,5 - 5,9 (3H, m, S-CH ₂ -, C ₇ -H), 6,74 (1H, s, N-CH ₂ -), 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Tableau 17 (suite)

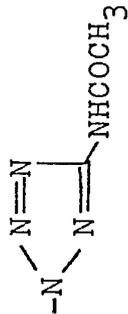
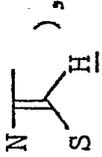
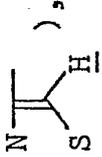
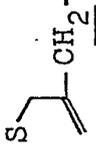
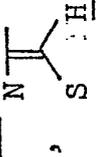
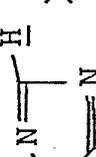
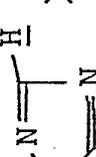
	<p>1765, 1700, 1665, 1630</p> <p>156-159 (décomp.)</p>	<p>2,10 (3H, s, -COCH₃), 3,44 (2H, s, C₂-H), 3,82 (3H, s, -OCH₃), 5,14 (1H, d, J=6Hz, C₆-H), 5,55 - 5,85 (3H, m, , C₇-H), 6,72 (1H, s, , S^H), 9,05 (1H, d, J=8Hz, -CONH-), 11,02 (1H, s, -CONH-)</p>
	<p>1770, 1705, 1665, 1630</p> <p>135 (décomp.)</p>	<p>Solvant (CD₃OD)</p> <p>3,50 (2H, s, C₂-H), 3,98 (3H, s, -OCH₃), 5,00 - 5,50 (3H, m, , C₆-H), 5,80 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 7,01 (1H, s, , S^H), 7,97 (1H, s, , S^H), 8,44 (1H, s, -N-)</p>

Tableau 17 (suite)

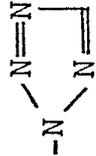
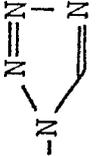
	<p>142 (décomp.)</p>	<p>1775, 1660, 1630</p>	<p>3,51 (2H, 1s, C₂-H), 3,91 (3H, s, -OCH₃), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,77 (2H, 1s, S-CH₂-), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, J=7Hz, C₇-H), 6,85 (1H, s, S-H), 7,93 (3H, 1s, -NH₃⁺), 8,95 (1H, s, N-H), 9,76 (1H, d, J=7Hz, -CONH-)</p>
	<p>150 (décomp.)</p>	<p>1775, 1660, 1630</p>	<p>3,52 (2H, 1s, C₂-H), 3,90 (3H, s, -OCH₃), 5,17 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,43 (2H, 1s, S-CH₂-), 5,81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,29 (3H, 1s, -NH₃⁺), 6,81 (1H, s, S-H), 9,31 (1H, s, N-H), 9,67 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tableau 17 (suite)

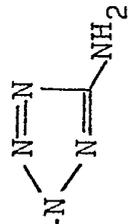
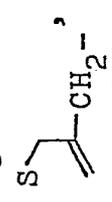
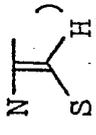
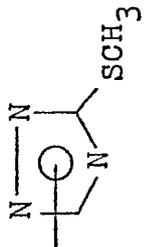
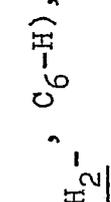
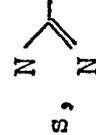
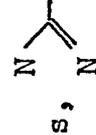
	<p>121-125 (décomp.)</p>	<p>1775 1670 1630</p> <p>3,53 (2H, 1s, C₂-H), 3,88 (3H, s, -OCH₃), 5,18 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,48 - 5,88 (3H, m, , C₇-H), 6,83 (1H, s, , 9,66 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>181 (décomp.)</p>	<p>1775, 1710, 1665, 1630</p> <p>2,51 (3H, s, -SCH₃), 3,50 (2H, 1s, C₂-H), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 4,96 - 5,34 (3H, m, , C₆-H), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,85 (1H, s, , 8,40 (1H, s, , 9,69 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).</p>

Tableau 17 (suite)

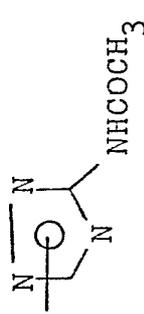
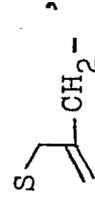
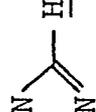
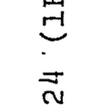
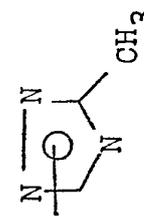
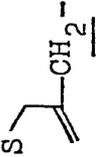
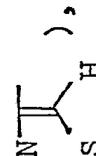
 <chem>CN1C=NC=C1NC(=O)C</chem>	<p>168-180 (décomp.)</p>	<p>1775, 1710, 1680 } 1630</p>	<p>2,02 (3H, s, -COCH₃), 3,42 (2H, 1s, C₂-H), 3,86 (3H, s, -OCH₃), 4,75 - 5,55 (3H, m, , C₆-H), 5,68 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,76 (1H, s, , H), 8,24 (1H, s, , H), 9,60 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
 <chem>CN1C=NC=C1NC(=O)C</chem>	<p>141-144 (décomp.)</p>	<p>1778, 1710, 1670 1630</p>	<p>Solvant (CD₃OD) 2,39 (3H, s, -CH₃), 3,56 (2H, 1s, C₂-H), 4,03 (3H, s, -OCH₃), 4,92 - 5,37 (3H, m, , C₆-H), 5,86 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 7,00 (1H, s, , H), 8,63 (1H, s, , H)</p>

Tableau 17 (suite)

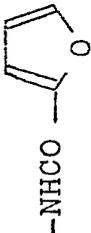
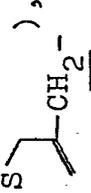
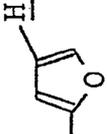
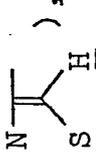
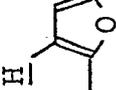
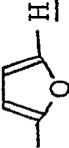
	183 (décomp.)	1778, 1710 ∫ 1630	<p>3,52 (2H, 1s, C₂-H), 3,62 - 4,27 (2H, m, ) ,</p> <p>3,88 (3H, s, -OCH₃), 5,07 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),</p> <p>5,75 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,54 (1H, dd, J=2Hz, J=4Hz, ) , 6,81 (1H, s, ) ,</p> <p>7,08 (1H, d, J=4Hz, ) , 7,73 (1H, d, J=2Hz, ) , 8,25 - 8,67 (1H, m, -NHCO-), 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	------------------	----------------------------	--

Tableau 17 (suite)

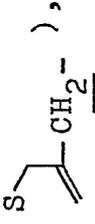
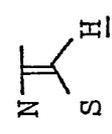
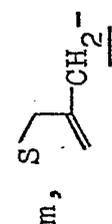
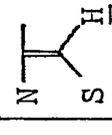
<p style="text-align: center;">-NHCOCH₃</p>	<p style="text-align: center;">166 (décomp.)</p>	<p style="text-align: center;">1775, 1710 ∫ 1620</p>	<p>1,85 (3H, s, -COCH₃), 3,42 (2H, 1s, C₂-H), 3,86 (3H, s, -OCH₃), 3,60 - 4,21 (2H, m, , 5,08 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,67 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,79 (1H, s, , 7,84 - 8,26 (1H, m, -NHCO-), 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
<p style="text-align: center;">-NHCO-</p>	<p style="text-align: center;">137-141 (décomp.)</p>	<p style="text-align: center;">1760, 1660, 1630</p>	<p>3,51 (2H, 1s, C₂-H), 3,85 (3H, s, -OCH₃), 4,08 - 4,50 (2H, m, , 5,09 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,71 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,78 (1H, s, , 7,20 - 7,98 (5H, m, , 8,39 - 9,34 (4H, m, -NH₃⁺, -NHCO-), 9,59 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tableau 17 (suite)

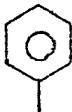
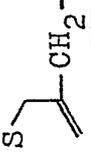
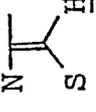
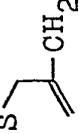
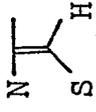
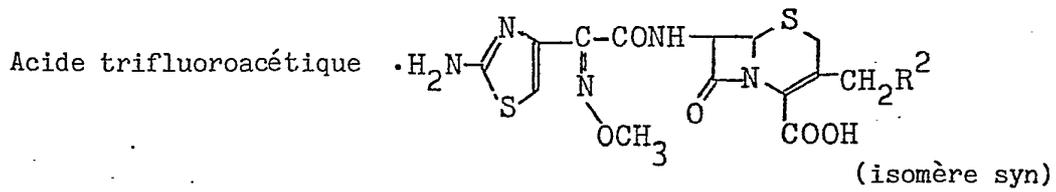
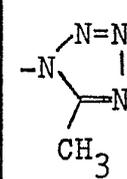
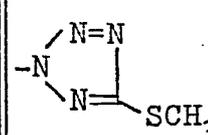
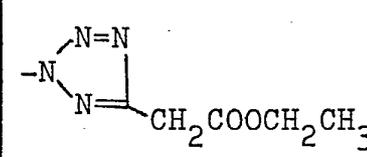
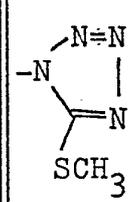
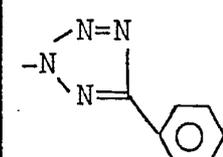
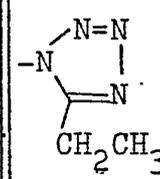
	<p>155-159 (décomp.)</p>	<p>1770, 1710 } 1620</p>	<p>3,09, 3,50 (2H, ABq, J=18Hz, C₂-H), 3,50 - 4,16 (2H, m, ) , 3,82 (3H, s, -OCH₃), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,61 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,73 (1H, s, ) , 7,19 (5H, 1s, -) , 9,57 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>165 (décomp.)</p>	<p>1770, 1710 } 1630</p>	<p>3,05 - 4,14 (4H, m, C₂-H, ) , 3,82 (3H, s, -OCH₃), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,65 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,62, 7,01 (4H, ABq, J=8Hz, -) , 6,75 (1H, s, ) , 9,55 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

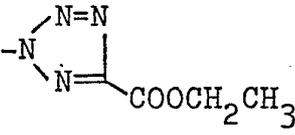
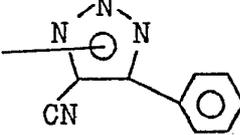
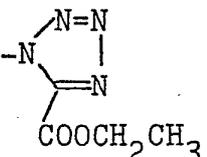
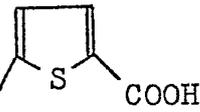
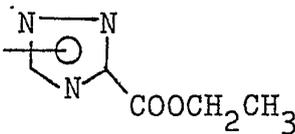
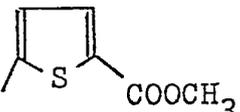
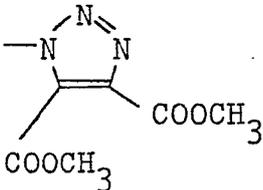
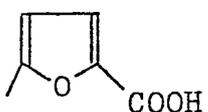
Tableau 18



R^2	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	R^2	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
	1770, 1665, 1630		1770, 1665, 1630
	1770, 1730, 1665, 1630		1775, 1660, 1630
	1770, 1665, 1630		1775, 1665, 1630

h

Tableau 18 (suite)

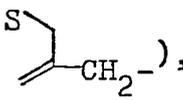
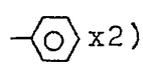
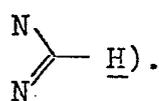
R ²	IR(KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	R ²	IR(KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
	1770, 1730, 1670, 1630		1775, 1670, 1630
	1775, 1740, 1670, 1630		1770, 1710 § 1620
	1775, 1725, 1660, 1630		1770, 1710 § 1620
	1775, 1730, 1665, 1630		1770, 1710 § 1620

Exemple 22.

(1) On a dissous dans 25 ml de chlorure anhydre de méthylène 2,2 g de dicétène et on a versé dans la solution à -30°C une solution de 1,85 g de chlore dans 20 ml de tétrachlorure de carbone anhydre. On a fait réagir la solution résultante entre -30 et -20°C pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel a été versé goutte à goutte à la température de -30°C ou moins dans une solution de 9,63 g de diphénylméthyl 7-amino-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)-méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate et de 4 g de bis(triméthyl-silyl)acétamide dans 100 ml de chlorure anhydre de méthylène, puis on a fait réagir le mélange entre -30 et -20°C pendant 30 minutes et à $0-10^{\circ}\text{C}$ pendant une heure. A la fin de la réaction, on a éliminé le solvant par distillation à pression réduite et le résidu obtenu a été dissous dans 100 ml d'acétate d'éthyle et 80 ml d'eau. La couche organique a été séparée, lavée successivement avec 50 ml d'eau et 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée au sulfate anhydre de magnésium. Le solvant a été éliminé par distillation à pression réduite. On a additionné le résidu de diisopropyl éther et les cristaux formés ont été filtrés pour obtenir 10,7 g (rendement de 89,2%) de diphénylméthyl 7-(4-chloro-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)-méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate, dont le point de fusion est de $73-75^{\circ}\text{C}$.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1725, 1690 - 1650

RMN($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) ppm |

25 3,19 (2H, 1 s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,50 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$),
 4,12 (2H, s, ClCH_2-), 4,88 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,
 $\text{C}_6\text{-H}$), 4,82, 5,35 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, ,
 5,72 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,90 (1H, s, $>\text{CH}-$),
 7,26 (10H, s,  x2), 7,71 (1H, s, .

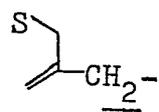
30 (2) On a dissous dans 40 ml d'acide acétique 6 g de diphénylméthyl 7-(4-chloro-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate,

et on a versé goutte à goutte en une heure, en refroidissant, dans la solution résultante une solution de 1 g de nitrite de sodium dans 6 ml d'eau. Ensuite, on a laissé la solution à la température ambiante pendant 2 heures. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel a été versé dans 600 ml d'eau pour obtenir un dépôt de cristaux, qui ont été filtrés, lavés à l'eau et séchés pour obtenir 5,24 g (rendement de 83,3%) de

diphénylméthyl 7-(4-chloro-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate, dont le point de fusion est de 93-95°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1700 - 1650

RMN(CDCl₃-D₂O) ppm

3,20 (2H, 1 s, C₂-H), 4,59 (2H, s, ClCH₂-),
 4,93 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,79, 5,16 (2H,
 15 ABq, J=16Hz, , 5,78 (1H, d, J=5Hz,
 C₇-H), 6,90 (1H, s, >CH-), 7,24 (10H, s,
 x2), 7,71 (1H, s, ).

(3) On a dissous dans 35ml de N,N-diméthylformamide 6,29 g de diphénylméthyl 7-(4-chloro-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate.

En refroidissant à la glace, on a ajouté 1,5 g carbonate de sodium et 2,1 g de diméthyl sulfate, puis on a laissé réagir le mélange à 5-10°C pendant une heure. A la fin de la réaction, on a versé le mélange réactionnel dans 600 ml d'eau pour obtenir un dépôt de cristaux, qui ont été filtrés et purifiés par chromatographie (Wako gel de silice C-200; développement par solvant benzène : acétate d'éthyle = 9:1) pour obtenir 2,7 g (rendement 42%) de diphénylméthyl 7-(4-chloro-2-(syn)-

méthoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate, dont le point de fusion est de 102-104°C (décomp.)

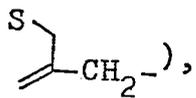
h
1

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1782, 1720, 1690, 1670

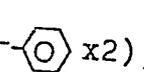
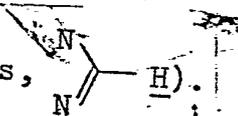
^1RMN ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) ppm :

3,20 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,05 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,50 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{-}$), 4,95 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,

5 $\text{C}_6\text{-H}$), 4,82, 5,36 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, )

5,85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,95 (1H, s, $>\text{CH-}$),

7,35 (10H, s,  x2), 7,72 (1H, s, ).

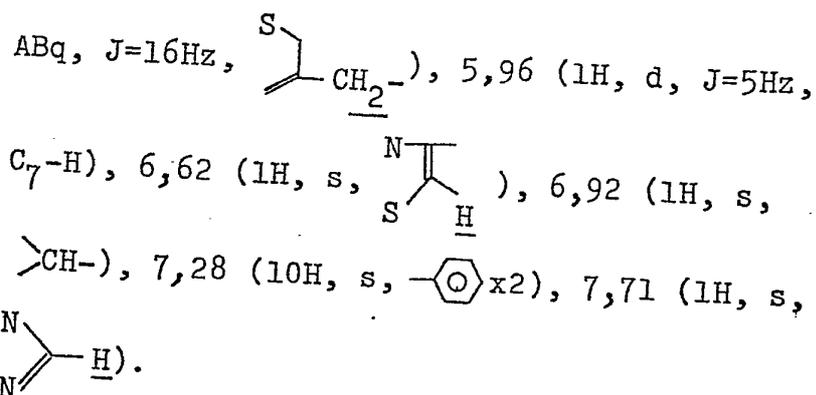
(4) On a dissous dans 48 ml de N,N-diméthylacétamide 6,43 g de
diphénylméthyl 7-(4-chloro-2-(syn)-
10 méthoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-triazo-
lyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate et 1 g de thourée et on a
laissé réagir la solution à la température ambiante pendant deux
heures. A la fin de la réaction, on a versé le mélange dans un
solvant mixte de 600 ml d'eau et 600 ml d'éthyl acétate. Ensuite,
15 on a réglé le pH à 6,7 au moyen de bicarbonate de sodium et on a
séparé la couche organique. La couche aqueuse a été extraite en
outre au moyen des deux portions de 300 ml d'acétate d'éthyle,
on a réuni la couche organique, on l'a lavée avec deux portions
de 800 ml d'eau et séchée au sulfate anhydre de magnésium, après
20 quoi le solvant a été éliminé par distillation à pression réduite;
on a ajouté du diéthyl éther au résidu et les cristaux résultants
ont été filtrés pour obtenir 5,87 g (rendement de 88%) de diphényl-
méthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyimino-
acétamido]-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -
25 cephèm-4-carboxylate, dont le point de fusion est de
155-157°C (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1781, 1725, 1672

^1RMN ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) ppm :

3,20 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,99 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,82, 5,41 (2H,



5 (5) On a dissous dans un solvant mixte de 35 ml d'acide trifluoroacétique et 10 ml d'anisole 6,65 g de

diphénylméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate.

10 et on a laissé réagir la solution à la température ambiante pendant 1 heure. A la fin de la réaction, le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite et on a additionné le résidu de diéthyl éther, puis les cristaux ont été filtrés, lavés au diéthyl éther et séchés pour obtenir 5,71 g (rendement de 93,2%) de sel d'acide trifluoro-
 15 acétique d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique dont le point de fusion était de 162°C (décomp.).

Les propriétés physiques (IR et RMN) de ce produit étaient identiques à celles
 20 du produit obtenu selon l'exemple 17-(2).

Exemple 23.

On a dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre 2,24 g d'acide 4-bromo-3-oxo-2-méthoxyiminobutyrique, 2,0 g de 1-oxybenzotriazole et 4,62 g de
 25 méthyl 7-amino-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate.

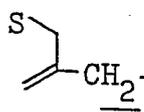
et on a refroidi la solution à 5°C . Ensuite, on a ajouté 2,5 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et on a laissé réagir le mélange à cette température pendant 30 minutes, puis à la température ambiante pen-
 30 dant 5 heures. A la fin de la réaction, on a filtré les parties

insolubles et on a évaporé le solvant par distillation à pression réduite. Le résidu a été additionné de 40 ml d'éthyl acétate et on a séparé par filtration les insolubles. On a lavé la solution d'acétate d'éthyle successivement avec une solution à 5% en poids de bicarbonate de sodium et à l'eau et on a séché sur du sulfate anhydre de magnésium. Le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite. Le résidu a été purifié par passage sur une colonne chromatographique (Wako, gel de silice C-200, agent de développement benzène:acétate d'éthyle=9:1) pour obtenir 3,65 g (rendement de 54,6%) de

10 bromo-2-méthoxyimino-3-oxobutyramido)-3-(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate dont le point de fusion était de 91-94°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680

RMN (d_6 -DMSO) ppm :

15 3,55 (2H, 1s, C_2 -H), 3,84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
4,16 (2H, s, BrCH_2-), 4,99 - 5,53 (3H, m,
, C_6 -H), 5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$,
 C_7 -H), 7,06 (1H, s, $>\text{CH}-$), 7,40 (10H, 1s,
 x2), 8,04 (1H, s,  H), 10,01 (1H, d,
20 $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

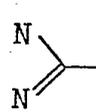
De la même manière, on a obtenu le composé suivant :

Diphénylméthyl 7-(4-bromo-2-méthoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

25 Point de fusion 80-82°C (décomp.).

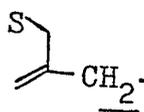
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680

RMN(CDCl_3) ppm |

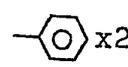
2,41 (3H, s,  CH_3), 3,16 (2H, 1s, C_2 -H),

4,00 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,25 (2H, s, BrCH_2-),

4,88 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6-H), 5,38 (2H, 1s,

), 5,78 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$,

C_7-H), 6,81 (1H, s, $>\text{CH}-$), 7,18 (10H, 1s,

5  x2), 9,10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Exemple 24.

On a dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre 1,45 g de 3-oxo-2-méthoxyiminobutyrique acide, 2,0 g de 1-oxybenzotriazole et 4,62 g de diphénylméthyl
 15 7-amino-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate et on a refroidi la solution à 5°C. Ensuite, 2,5 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ont été ajoutés et on a laissé réagir le mélange à la même température pendant 30 minutes, puis à la température ambiante pendant 5 heures. A la fin de la réaction,
 20 on a filtré les insolubles et on a évaporé le solvant par distillation à pression réduite. Le résidu a été additionné de 40 ml d'acétate d'éthyle, on a filtré les insolubles; le filtrat a été lavé successivement avec une solution de bicarbonate de sodium à 5% en poids et à l'eau, puis séché au sulfate anhydre de magnésium.
 25 Le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite. Le résidu a été purifié sur une colonne chromatographique (Wako gel de silice C-200, agent de développement benzène:acétate d'éthyle =8:1) pour obtenir 3,7 g (rendement = 62,8%) de diphénylméthyl 7-(2-méthoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate,
 30

dont le point de fusion était de 102-103°C (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1740, 1670

RMN(d_6 -DMSO) ppm |

2,31 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3,47 (2H, 1s, C_2-H),

4,00 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,90 - 5,40 (3H, m, C_6-H ,

$\text{S}-\text{CH}_2-$), 5,89 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
 6,93 (1H, s, $-\text{CH}<$), 7,30 (10H, s, $-\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$),
 7,95 (1H, s, $\text{N}=\text{C}=\text{H}$), 9,43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$,
 $-\text{CONH}-$).

5 De la même façon que ci-dessus, on a obtenu le composé suivant :

Diphénylméthyl 7-(2-méthoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

Point de fusion : 88-90°C (décomp)

10 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1775, 1720, 1685, 1670

RMN(d_6 -DMSO) ppm :

2,27 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2,37 (3H, s, $\text{N}=\text{C}=\text{CH}_3$),

3,46 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,42 (2H, 1s,

15 $\text{S}-\text{CH}_2-$), 5,82 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,82 (1H, s, $>\text{CH}-$), 7,17 (10H, 1s, $-\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$),

9,27 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Exemple 25.

(1) On a mis en suspension dans 90 ml de chlorure anhydre de méthylène
 20 2,96 g d'acide 7-amino-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)-

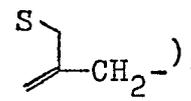
méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique

et on a ajouté à la suspension, en refroidissant, 2,02 g de tri-
 éthylamine et 1,7 g de dicétène, puis on a laissé réagir le mé-
 lange à 5-10°C pendant 4 heures. A la fin de la réaction, on a
 25 ajouté 100 ml d'eau et on a séparé la couche aqueuse. Ensuite,
 la couche aqueuse a été additionnée de 100 ml d'acétate d'éthyle

et le pH a été réglé à 1.0 par addition d'acide chlorhydrique 2N. Après la séparation de petites quantités des insolubles, la couche organique a été séparée et séchée sur du sulfate anhydre de magnésium. On a ajouté lentement en agitant environ 1,6 g de diphenyl-
 5 diazométhane et on a fait réagir le mélange pendant 30 minutes. A la fin de la réaction, on a évaporé le solvant par distillation à pression réduite; on a additionné le résidu d'éther isopropylique et les cristaux formés ont été filtrés, lavés à l'éther isopropylique et séchés pour obtenir 3,3 g (rendement de 60,4%) de diphenyl-
 10 méthyl 7-(3-oxobutyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)-méthyl]- Δ^3 -cephém-4-carboxylate dont le point de fusion était de 75-77°C (décomp.).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1670

RMN(d_6 -DMSO) ppm :

15 2,17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3,48 (4H, 1s, C_2 -H, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 5,00-5,40 (3H, m, C_6 -H, )
 5,86 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, C_7 -H), 6,99 (1H, s, $-\text{CH}<$), 7,36 (10H, s,  x 2),
 20 8,03 (1H, s, )
 9,12 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

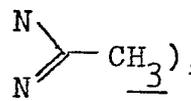
De la même façon que ci-dessus, on a obtenu le composé suivant :

Diphénylméthyl 7-(3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephém-4-carboxylate

25 Point de fusion : 84-86°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1670

RMN(d_6 -DMSO) ppm :

2,06 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2,31 (3H, s, )
 3,34 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 3,46 (2H, 1s, C_2 -H),
 30 5,00 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H), 5,31 (2H, 1s,

S
 CH_2
), 5,63 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),
 6,71 (1H, s, >CH-), 7,06 (10H, 1s, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$),
 8,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

(2) On a fait réagir et on a traité le
 5 diphénylméthyl 7-(3-oxobutyramido)-3-
 [(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-
 carboxylate
 obtenu précédemment de la même manière que dans l'exemple 22-(2)
 pour obtenir le diphénylméthyl 7-(2-hydroxyimino-3-
 10 oxobutyramido)-[3-(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]-
 Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

dont le point de fusion était de 108-110°C (décomp.)

IR(KBr) cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680

RMN(d₆-DMSO) ppm

15 2,32 (3H, s, -COCH₃), 3,44 (2H, 1s, C₂-H),
 4,90 - 5,40 (3H, m, C₆-H, S
 CH_2), 5,88 (1H,
 dd, J=8Hz, J=5Hz, C₇-H), 6,94 (1H, s, -CH<),
 7,33 (10H, s, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$), 8,00 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{H}$),
 9,30 (1H, d, J=8Hz, -CONH-), 12,82 (1H, s,
 20 =N-OH).

En procédant de la même manière que ci-dessus, on a obtenu le composé suivant :

Diphénylméthyl 7-(2-hydroxyimino-3-oxobutyramid_e)-3-
 [2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-
 25 4-carboxylate
 Point de fusion : 102-105°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680

RMN: (d_6 -DMSO) ppm

2,25 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2,35 (3H, s, $\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$),

3,44 (2H, 1 s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,

5 $\text{C}_6\text{-H}$), 5,37 (2H, 1 s, $\text{S} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2$), 5,76 (1H, dd,

$J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,71 (1H, s, $>\text{CH-}$),

7,11 (10H, 1 s, $-\text{C}_6\text{H}_6 \times 2$), 9,04 (1H, d, $J=8\text{Hz}$,
-CONH-).

(3) On a utilisé le diphénylméthyl 7-(2-hydroxyimino-3-oxo-
10 butyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -
cephèm-4-carboxylate et le diphénylméthyl 7-(2-hydroxy-
imino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-
tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate
obtenu précédemment en (2)

15 de la même manière que selon l'exemple 22-(3) pour obtenir le
diphénylméthyl
7-(2-méthoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloro-1,2,4-
triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate, dont le point de
fusion était de 102-103°C (décomp.) et le diphénylméthyl 7-
(2-méthoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-
20 tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate
dont le point de fusion était de 88-90°C (décomp.).

Les propriétés physiques (IR et RMN) de ces composés étaient iden-
tiques à celles des composés obtenus dans l'exemple 24.

Exemple 26.

25 On a dissous dans 120 ml de tétrahydrofurane anhydre 5,89 g de
diphénylméthyl 7-(2-méthoxyimino-3-oxobuty-

amido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly1)méthyl]- Δ^3 -
cephèm-4-carboxylate,

et on a ajouté 1,34 g de chlorure d'aluminium. La solution a été
additionnée de 5,0 g de perbromure de bromhydrate de pyridinium à
5 la température ambiante et on a agité le mélange pendant 30 minutes à cette
température. A la fin de la réaction, le solvant a été évaporé à pression
réduite et le résidu a été additionné de 50 ml d'acétate d'éthyle
et de 50 ml d'eau. On a séparé les insolubles par filtration et la
couche organique a été séparée, lavée à l'eau et séchée sur du
10 sulfate anhydre de magnésium, après quoi on a évaporé le solvant
à pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié sur colonne chro-
matographique (Wako, gel de silice C-200, agent de développement ben-
zène:acétate d'éthyle=9:1) pour obtenir 4,13 g (rendement de 61,8
%) de diphénylméthyl 7-[4-bromo-2-méthoxyimino-3-oxobutyr-
15 amido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly1)méthyl]- Δ^3 -
cephèm-4-carboxylate
dont le point de fusion était de 80-82°C (décomp.).

Exemple 27.

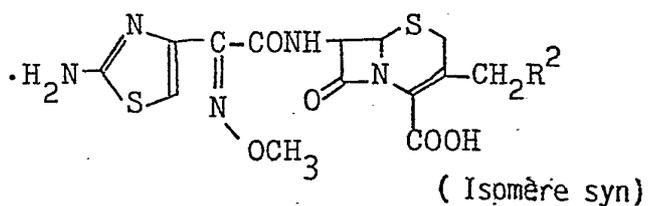
En effectuant la même réaction que celle de l'exemple 22 au moyen
20 de composés variés, on obtient des composés représentés au tableau
19.

Les propriétés physiques de ces composés étaient identiques à celles
des composés obtenus dans l'exemple 21.

167

Tableau 19

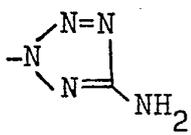
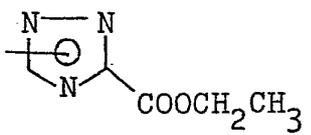
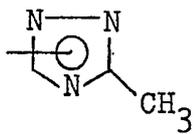
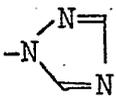
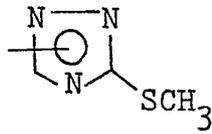
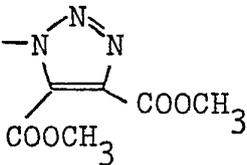
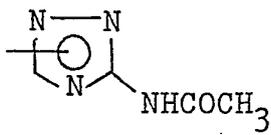
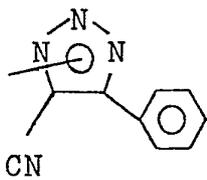
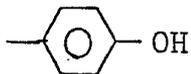
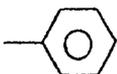
Acide trifluoroacétique



R ²	R ²	R ²

b

Tableau 19 (Suite)

R^2	R^2
	
	
	
	
	

4

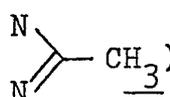
Exemple 28.

(1) On a dissous dans 40 ml d'acide acétique 6,25 g de
 diphénylméthyl 7-(4-bromo-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-
 méthyl-1,2,3,4-tétrazoly]méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate
 obtenu dans l'exemple 12-(1). On a ajouté goutte à goutte à la solution lentement
 5 une solution de 1 g de nitrite de sodium dans 6 ml d'eau, en re-
 froidissant, et ce en une heure. Ensuite, on a laissé le mélange
 réagir à la température ambiante pendant 2 heures. A la fin de la
 réaction, on a versé le mélange dans 600 ml d'eau pour obtenir des
 cristaux qui ont été filtrés, lavés à l'eau et séchés pour obtenir
 10 5,43 g (rendement de 83,0%) de diphénylméthyl 7-(4-
 bromo-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-
 1,2,3,4-tétrazoly]méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate
 dont le point de fusion était de 97-100°C

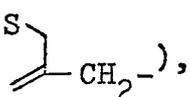
15

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1695-1650

RMN (CDCl_3) ppm :

2,49 (3H, s, , 3,23 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),

4,42 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{-}$), 4,92 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,

20 $\text{C}_6\text{-H}$), 5,32, 5,70 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$, ,

5,78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,89 (1H, s, >CH-),

7,23 (10H, s,  x2), 9,10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$,

-CONH-).

25 (2) On a dissous dans 35 ml de N,N-diméthylacétamide 6,54 g de

diphénylméthyl 7-(4-bromo-2-
 hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-
 tétrazoly]méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

30 et 1 g de thiourée, puis on a laissé réagir à la température ambian-
 te pendant 2 heures. A la fin de la réaction, le mélange a été ver-
 sé dans un solvant mixte de 500 ml d'eau et 500 ml d'acétate d'éthy-
 le. Ensuite, le pH a été réglé à 7,0 au carbonate de sodium et

M

la couche organique a été séparée. La couche aqueuse a été extraite en outre à l'aide de deux portions de 200 ml d'acétate d'éthyle. Les couches organiques ont été réunies et séchées au moyen de sulfate anhydre de magnésium, après quoi le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite. Le résidu a été purifié sur une colonne chromatographique (Wako, gel de silice C-200, agent de développement chloroforme:méthanol=20:1) pour obtenir 3,2 g (rendement de 50,7%) de

10 diphenylméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly1)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

dont le point de fusion était de 164°C (décomp.).

15 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1730, 1670

RMN (d_6 -DMSO) ppm

2,40 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{N})-\text{CH}_3$), 3,41 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$),

5,14 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,20 - 6,10 (3H,

m, $\text{S}-\text{CH}_2-$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,63 (1H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{H})-\text{S}$),

20 6,90 (1H, s, $>\text{CH}-$), 7,28 (10H, s, $-\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$),

9,46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

(3) On a dissous dans un solvant mixte de 32 ml d'acide trifluoroacétique et de 10 ml d'anisole 6,31g de diphenylméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly1)-méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

25

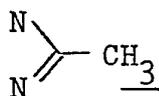
et on a laissé la solution réagir à la température ambiante pendant 1,5 heure. A la fin de la réaction, le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite et le résidu a été additionné de diéthyl éther. Les cristaux formés ont été filtrés, lavés au diéthyl éther et séchés pour obtenir 5,33 g (rendement de 92,1%) de sel d'acide trifluoroacétique d'acide

30

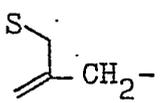
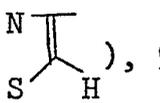
7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique dont le point de fusion était de 175°C (décomp.)

5 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1680 - 1630

RMN (d_6 -DMSO) ppm

2,43 (3H, s, , 3,41 (2H, 1s, C_2 -H),

5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H), 5,26 - 5,95 (3H, m,

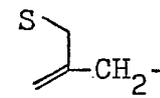
, C_7 -H), 6,67 (1H, s, , 9,48 (1H,

10 d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-).

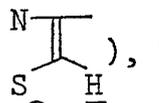
De la même façon que précédemment, on a obtenu les composés suivants:
Sel d'acide trifluoroacétique d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-benzyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique. Point de fusion : 139°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1710, 1660

RMN (d_6 -DMSO) ppm

3,40 (2H, 1s, C_2 -H), 3,89 (2H, 1s, ,)

5,18 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, C_6 -H), 5,50 - 5,84 (1H, m,

C_7 -H), 6,89 (1H, s, , 7,25 (5H, s, ,)

8,20 - 9,95 (4H, m, -NH_3^+ , -CONH-).

Sel d'acide trifluoroacétique d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-acétamidométhyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710 - 1620

5 (4) On a fait réagir et traité le sel d'acide trifluoroacétique d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-acétamidométhyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique

obtenu précédemment en (3) de la même manière que selon l'exemple 8-(3) pour obtenir le composé suivant :

10 Sodium 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-acétamidométhyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

Point de fusion : supérieur à 200°C

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1750, 1680, 1665, 1605

$^1\text{RMN}(\text{D}_2\text{O})$ ppm

15 1,98 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3,29 , 3,62 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,86, 4,20 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$,

S
 CH_2), 5,11 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

5,76 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,84 (1H, s, N
 S H).

Exemple 29.

(1) On a dissous dans 13 ml de N,N-diméthylacétamide 2,49 g d'acide 2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)-glyoxylique et on a additionné la solution goutte-à-goutte, de 3,07 g d'oxychlorure de phosphore à -20°C. On a laissé réagir le mélange entre -20°C et -10°C pendant 1 heure et on a ajouté 4,62 g de diphénylméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate. On a laissé réagir le mélange entre -20°C et -10°C pendant 30 min.

puis à la température ambiante pendant 30 minutes. A la fin de la réaction, on a versé le mélange dans un solvant mixte de 40 ml d'eau et de 60 ml d'acétate d'éthyle. Ensuite, le pH a été réglé à 7,0 avec du bicarbonate de sodium et la couche organique a été
 5 séparée, lavée avec 30 ml d'eau et séchée au sulfate anhydre de magnésium. Le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite et le résidu a été additionné de diétyl éther, après quoi les cristaux formés ont été filtrés pour obtenir 6,35 g (rendement de
 91,6%) de

10 diphénylméthyl 7-[2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate¹

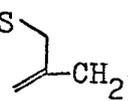
dont le point de fusion était de 115-119°C.

15 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1670

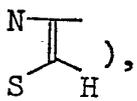
RMN (d_6 -DMSO) ppm :

2,46 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,62 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$),

4,47 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{-}$), 5,37 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,

$\text{C}_6\text{-H}$), 5,63 (2H, 1s, , 6,06 (1H,

20 dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,07 (1H, s, >CH-),

7,41 (10H, 1s, $-\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$), 8,52 (1H, s, ,

10,07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

De la même manière que ci-dessus, on a obtenu un composé suivant:

Diphénylméthyl 7-[2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)-
 25 glyoxylamido]-3-[(3-chloro-1,2,4-triazoly)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

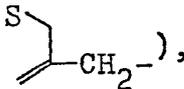
Point de fusion : 121-123°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1663

RMN(d_6 -DMSO) ppm :

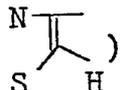
30 3,52 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,43 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{-}$),

M

4,94 - 5,57 (3H, m, C₆-H, ,

5,98 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 7,00 (1H,

s, >CH-), 7,07 - 7,67 (10H, m,  x 2),

7,99 (1H, s, , 8,42 (1H, s, ,

5 9,93 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

(2) On a dissous 0,84 g de chlorhydrate de méthoxyamine dans 30 ml de méthanol et on ajouté à la solution 0,76 g de triéthylamine et 3,46 g de

diphénylméthyl 7-[2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-
10 3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

obtenu précédemment en (1). On a laissé réagir le mélange à la température ambiante pendant 3 heures. A la fin de la réaction, le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite et le résidu a été additionné de 30 ml d'eau et de 30 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée, lavée avec 20 ml d'eau et séchée au sulfate anhydre de magnésium. Le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite. Le résidu a été additionné de diéthyl
15 20 éther et les cristaux formés ont été filtrés pour obtenir 2,80 g (rendement 77,6%) de

diphénylméthyl 7-[2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate
25

dont le point de fusion était 129-132°C (décomp.)

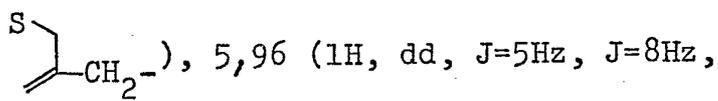
IR(KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1675

RMN (d₆-DMSO) ppm :

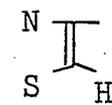
30 2,44 (3H, s, -CH₃), 3,53 (2H, 1s, C₂-H),

3,88 (3H, s, -OCH₃), 4,38 (2H, s, ClCH₂-),

5,26 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,55 (2H, 1s,



C₇-H), 6,92 (1H, s, >CH-), 7,00 - 7,63 (11H,

m, -C₆H₅ x 2, , 9,73 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

5 De la même manière que ci-dessus, on a obtenu le composé suivant:

Diphénylméthyl 7-[2-(2-chloroacétamidothiazol-4-yl)-
2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[(3-chloro-1,2,4-
triazolyl)méthyl]-Δ³-cephèm-4-carboxylate

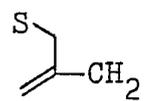
Point de fusion: 120-124°C (décomp.)

10 IR(KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1720, 1675

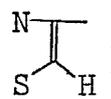
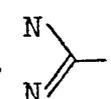
RMN(d₆-DMSO) ppm :

3,50 (2H, 1s, C₂-H), 3,90 (3H, s, -OCH₃),

4,41 (2H, s, ClCH₂-), 4,99 - 5,41 (3H, m,

C₆-H, , 5,98 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz,

15 C₇-H), 6,96 (1H, s, >CH-), 7,03 - 7,67 (11H,

m, -C₆H₅ x 2, , 7,99 (1H, s, ,

9,73 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

(3) On a dissous dans 10 ml de N,N-diméthylformamide 2,0 g de
diphénylméthyl 7-[2-(2-chloro-

20 acétamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-
3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]-Δ³-cephèm-4-
carboxylate

obtenu précédemment en (2) et on a ajouté 0,27 g de thiourée, après
quoi on a laissé réagir le mélange à la température ambiante

25 pendant 3 heures. A la fin de la réaction, on a versé le mélange

dans un solvant mixte de 20 ml d'eau et de 30 ml d'acétate d'éthyle et le pH a été réglé à 7,0 par addition de bicarbonate de sodium. La couche organique a été séparée, lavée successivement avec 15 ml d'eau et 15 ml de solution saturée de chlorure de sodium et séchée

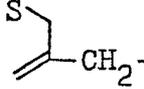
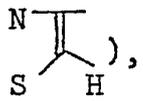
5 au sulfate anhydre de magnésium, après quoi, le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite. Le résidu a été additionné de diéthyl éther et les cristaux formés ont été filtrés pour obtenir 1,45 g (rendement de 81,0%) de

diphénylméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-
 10 2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolylo)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

dont le point de fusion était de 102-105°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1720, 1660

RMN (d_6 -DMSO) ppm :

15 2,43 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,45 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$),
 3,84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,29 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,
 $\text{C}_6\text{-H}$), 5,52 (2H, 1s, , 5,93 (1H, dd,
 $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,78 (1H, s, ,
 6,91 (1H, s, $>\text{CH-}$), 7,32 (10H, 1s,  x 2),
 20 9,64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

De la même manière que ci-dessus, on a obtenu le composé suivant:

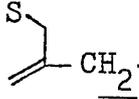
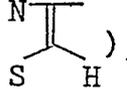
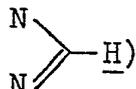
Diphénylméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-
 méthoxyiminoacétamido]-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolylo)-
 méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

25 Point de fusion : 118-122°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1660

RMN (d_6 -DMSO) ppm :

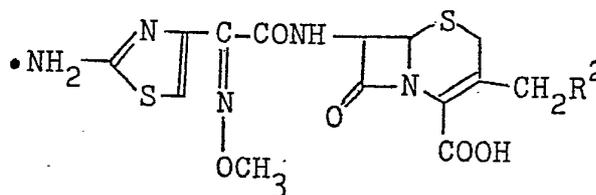
6

- 3,42 (2H, 1s, C₂-H), 3,84 (3H, s, -OCH₃),
 4,99 - 5,39 (3H, m, , C₆-H), 5,92 (1H,
 dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,77 (1H, s, ,
 6,97 (1H, s, >CH-), 7,34 (10H, 1s, -C₆H₄ x 2),
 5 8,01 (1H, s, , 9,67 (1H, d, J=8Hz,
 -CONH-).

(4) On a traité et fait réagir le composé obtenu en (3) ci-dessus de la même manière que dans l'exemple 17-(2) pour obtenir les composés figurant au tableau 20.

Tableau 20

10 Acide trifluoroacétique



(isomère syn)

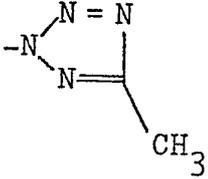
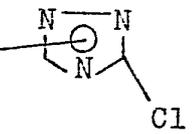
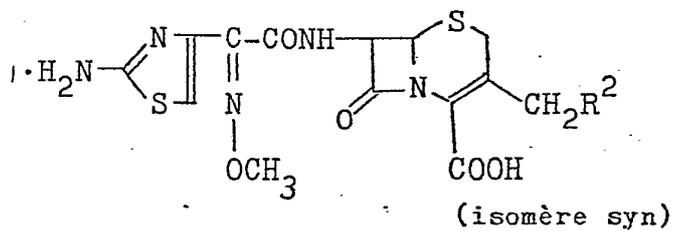
Composé (R ²)	Point de fusion (°C)
	123 - 125 (décomp.)
	162 (décomp.)

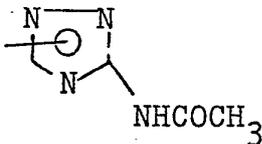
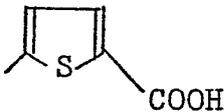
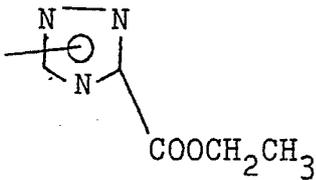
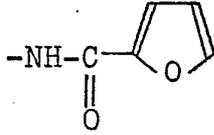
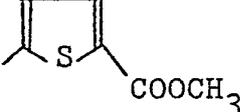
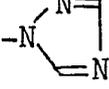
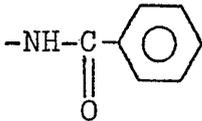
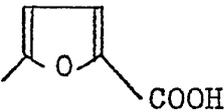
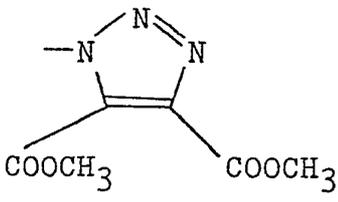
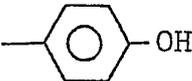
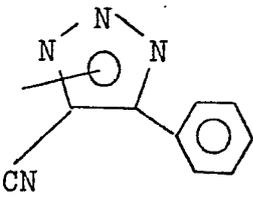
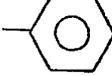
Tableau 21

Acide
trifluoroacétique



R ²	R ²	R ²

Tableau 21 (suite)

R ²	R ²	R ²
	$-\text{NHCOCH}_3$	
		
		
		
		

Exemple 30.

En procédant comme dans l'exemple 29, on obtient des composés représentés au tableau 21.

Les propriétés physiques de ces composés étaient identiques à celles
5 des composés obtenus selon l'exemple 21.

Exemple 31.

(1) On a dissous dans 50 ml de chlorure de méthylène anhydre
3,70 g d'acide 2-/2- (benzyloxycarboxamido)-5-chlorothiazol-4-yl/
-2-(syn)-méthoxyiminoacétique et 1,06 g de N-méthylmorpholine ont
10 été ajoutés à la solution, après quoi on a refroidi le mélange à -35°C.
Ensuite, on a ajouté 1,12 g de chlorocarbonate d'éthyle et on a
laissé réagir le mélange entre -30°C et -20°C pendant 2 heures et
on l'a additionné goutte à goutte une solution de 4,37 g de

15 diphénylméthyl 7-amino-3-
acétamidométhyl- Δ^3 -cephém-4-carboxylate

dans 50 ml de chloroforme anhydre. On a laissé réagir le mélange
entre -20°C et -10°C pendant 1 heure et puis à la température
ambiante pendant 3 heures. A la fin de la réaction, le solvant
20 a été évaporé par distillation à pression réduite et le résidu
obtenu a été dissous dans 40 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle,
après quoi on a séparé la couche organique. De nouveau, on a addi-
tionné la couche organique de 40 ml d'eau et le pH a été réglé à
1,5 par addition d'acide chlorhydrique 2N en refroidissant. La
25 couche organique a été séparée et séchée au sulfate anhydre de
magnésium. Le solvant a été évaporé par distillation à pression ré-
duite et le résidu a été additionné de diéther. Les cristaux
formés ont été filtrés pour obtenir 6,50 g (rendement de 82,4%) de
composé suivant, dont le point de fusion était de 132-136°C (décomp):

30 diphénylméthyl 7-[2-
{2-(benzyloxycarboxamido)-5-chlorothiazol-4-yl}-2-
(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-acétamidométhyl- Δ^3 -
céphém-4-carboxylate.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680 - 1640

RMN (d_6 -DMSO) ppm . . .

1,85 (3H, s, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_3$), 3,51 (2H, ls, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,71 - 4,35 (2H, m, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 3,89 (3H, s,

5 $-\text{OCH}_3$), 5,14 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,21 (2H,

s, $\text{C}_6\text{-CH}_2-$), 5,86 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$,

$\text{C}_7\text{-H}$), 6,88 (1H, s, $>\text{CH}-$), 6,98 - 7,67 (15H,

m, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 3$), 7,78 - 8,21 (1H, m, $-\text{NHCO}-$),

9,69 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

10 (2) On a dissous dans 15 ml d'anisole 0,79 g de

diphénylméthyl 7-[2-{2-(benzyloxycarboxamido)-5-chloro-
thiazol-4-yl}-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-
acétamidométhyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate,

15 et on a ajouté à la solution, en refroidissant, 1,33 g de chlorure
d'aluminium, a rès quoi on a laissé réagir le mélange à 5-10°C
pendant 2 heures. A la fin de la réaction, le mélange a été addi-
tionné de 30 ml d'eau glacée et le pH a été réglé à 7,5 par du
bicarbonate de sodium et les insolubles ont été filtrés. Le fil-
trat a été lavé avec 30 ml d'acétate d'éthyle, puis on a ajouté
20 50 ml de méthyléthyl cétone et le pH a été réglé à 2,0 à l'aide
d'acide chlorhydrique 2N. La couche organique a été séparée, la-
vée avec 30 ml de solution saturée de chlorure de sodium et séchée
au sulfate anhydre de magnésium. Le solvant a été séparé par dis-
tillation à pression réduite et du diéthyl éther a été ajouté au résidu.
25 Les cristaux formés ont été filtrés pour obtenir 0,37 g (ren-
dement 75,7%) d'acide

7-[2-(2-amino-5-
chloro-thiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacetamido]-
3-acétamidométhyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique

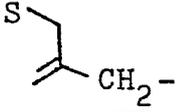
30 dont le point de fusion était de 148-152°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1710, 1680 - 1620

RMN (d_6 -DMSO) ppm

1,83 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3,42 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3,70 - 4,22 (2H, m,

5 ) , 5,02 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

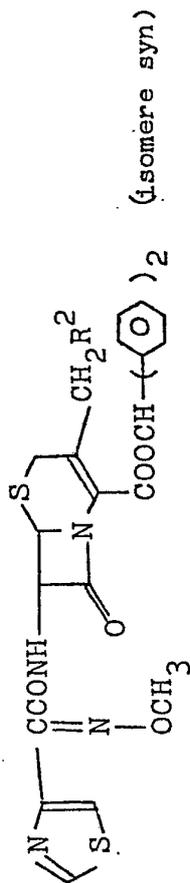
5,67 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,85 - 8,21 (1H,

m, $-\text{NHCO}-$), 9,46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Exemple 32.

(1) On a procédé comme dans l'exemple 18-(1) et (2), en remplaçant l'acide 2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-iminoacétique par l'acide 2-(thiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétique. En résultat, on a obtenu les composés représentés aux tableaux 22 et 23.

Tableau 22



-R ²	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	HMN (CDCl ₃) ppm:
	102-104 (décomp.)	1785, 1730, 1680	3,14 (2H, 1 s, C ₂ -H), 3,90 (3H, s, -OCH ₃), 4,77, 5,34 (2H, ABq, J=15Hz,), 4,94 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8,5Hz, C ₇ -H), 6,82 (1H, s, >CH-), 7,18 (10H, 1s, x 2), 7,54 (1H, d, J=2Hz, S H), 7,59 (1H, s,), 8,11 (1H, d, J=8,5Hz, -CONH-), 8,58 (1H, d, J=2Hz, H-C=S)

Tableau 22 (Suite)

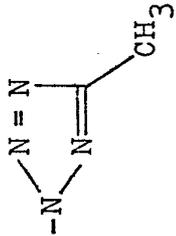
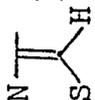
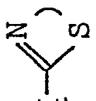
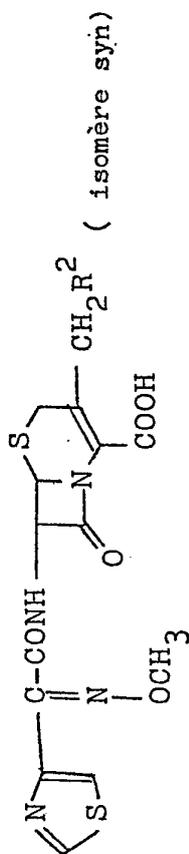
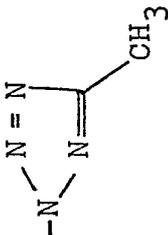
	106-109 (décomp.)	1780, 1730, 1630	<p>2,44 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 3,20 (2H, 1 s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,98 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,97 (1H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,30, 5,70 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, ) , 5,92 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,89 (1H, s, $>\text{CH}-$), 7,25 (10H, 1 s,  x 2), 7,65 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, ) , 7,74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$), 8,67 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, )</p>
---	----------------------	------------------------	--

Tableau 23



-R ²	Point de fusion (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	RMN (d ₆ -DMSO) ppm :
	130-140 (décomp.)	1780, 1715, 1670	3,39 (2H, 1s, C ₂ -H), 3,83 (3H, s, -OCH ₃), 4,88 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,12 (2H, 1s,), 5,79 (1H, dd, J=5Hz, J=8,5Hz, C ₇ -H), 7,83 (1H, d, J=2Hz,), 7,93 (1H, s,), 9,02 (1H, d, J=2Hz,), 9,56 (1H, d, J=8.5Hz, -CONH-)

Tableau 23 (Suite)

	129-134 (décomp.)	1780, 1720, 1675	<p>2,44 (3H, s, $\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3$), 3,41 (2H, 1 s, C₂-H),</p> <p>3,86 (3H, s, -OCH₃), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,60 (2H, 1 s, CH_2-), 5,81 (1H, dd, J=5Hz, J=8,5Hz, C₇-H), 7,86 (1H, d, J=2Hz, $\text{N}=\text{N}-\text{H}$), 9,07 (1H, d, J=2Hz, $\text{H}-\text{N}=\text{N}$), 9,63 (1H, d, J=8,5Hz, --CONH-)</p>
---	----------------------	------------------------	--

Exemple 33.

(1) On a dissous dans 30 ml de N,N-diméthylformamide 6,13g d'acide
7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-
4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[(3-chloro-
1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -céphèm-4-carboxylique

5 et on a ajouté à la solution 1 g de triéthylamine et 2,9 g d'io-
dure de pivaloyloxyméthyle en refroidissant, puis on a laissé réa-
gir le mélange pendant 30 minutes. A la fin de la réaction, on a
versé le mélange dans 300 ml d'eau et 300 ml d'acétate d'éthyle et
le pH a été réglé à 7,0 au moyen de bicarbonate de sodium. Ensuite
10 la couche organique a été séparée, lavée successivement avec 100
ml d'eau et 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium et
séchée au sulfate anhydre de magnésium, après quoi le solvant a
été évaporé par distillation à pression réduite. Le résidu a été
additionné de diisopropyl éther et les cristaux formés ont été filtrés,
15 lavés au diisopropyl éther et séchés pour obtenir 6,6 g (rende-
ment de 90,8%) de

pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-tert.-amyloxy-
carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-
3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-
20 carboxylate.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1750, 1720, 1675

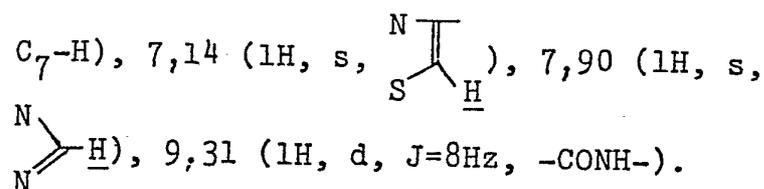
RMN (CDCl_3) ppm

0,96 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,30 (9H, s,

$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,57 (6H, s, $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}$), 1,91 (2H,

25 q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,33 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$),
4,02 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,89 - 5,34 (3H, m,

$\text{S} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \end{array} \text{CH}_2-$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,70 - 6,27 (3H, m, $-\text{COOCH}_2-$,



(2) On a dissous dans 33 ml d'acide trifluoroacétique 6,6 g de

pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-tert.-amyloxy-
 5 carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-
 3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-
 carboxylate.

et on a laissé réagir la solution à la température ambiante pen-
 dant 30 minutes. A la fin de la réaction, le solvant a été élimi-
 10 né par distillation à pression réduite et le résidu a été additio-
 nné de 80 ml d'eau et de 80 ml d'acétate d'éthyle, après quoi le
 pH a été réglé au moyen de bicarbonate de sodium à 7,0 en refroi-
 dissant. La couche organique a été séparée et séchée sur du sul-
 fate anhydre de magnésium et on lui a ajouté une solution de HCl
 15 sec dans du diéthyl éther en refroidissant et en agitant pour ob-
 tenir un dépôt de poudre blanche. La poudre a été filtrée, lavée
 au diéthyl éther et séchée pour obtenir 5,2 g (rendement de 88,2%)
 de chlorhydrate de

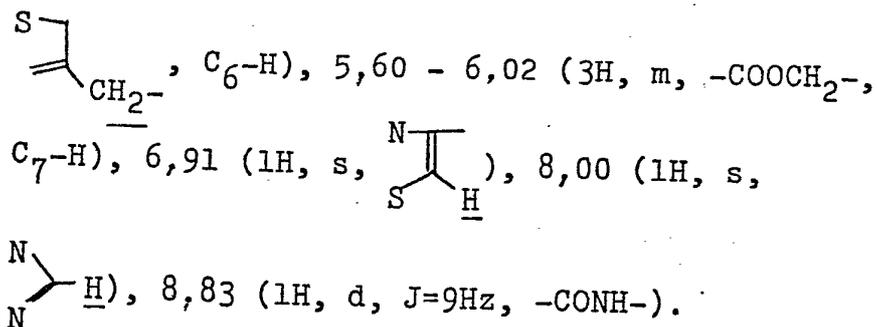
pivaloyloxy-
 méthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
 20 iminoacétamido]-3-[(3-chloro-1,2,4-triazolyl)méthyl]-
 Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

dont le point de fusion était de 134-136°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1790, 1755, 1680

NMR:(d_6 -DMSO) ppm :

25 1,17 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,49 (2H, 1s, C₂-H),
 3,93 (3H, s, -OCH₃), 4,95 - 5,40 (3H, m,



Exemple 34.

- 5 (1) On a mis en suspension dans 20 ml de N,N-diméthylformamide
 2,96 g d'acide 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyloxy)méthyl]-
 - Δ^3 -cephèm-4-carboxylique. Ensuite, on a transformé la suspension en solution
 en ajoutant 1,1 g de triéthylamine en refroidissant. La solution
 a été additionnée de 2,7 g d'iodure de pivaloyloxyméthyl et on a
 10 laissé réagir le mélange à 0-5°C pendant 1 heure. A la fin de la
 réaction, le mélange a été versé dans un solvant mixte de 250 ml
 d'eau et de 200 ml d'acétate d'éthyle et le pH a été réglé à 7,0
 au moyen de bicarbonate de sodium. Après la séparation des insol-
 lubles, la couche organique a été séparée et séchée au sulfate
 15 anhydre de magnésium et le solvant a été évaporé par distillation
 à pression réduite. Le résidu a été lavé au diéthyl éther et
 dissous dans 30 ml d'acétate d'éthyle. On a additionné la solu-
 tion de 1 g de HCl sec dans 30 ml de diéthyl éther en agitant et
 en refroidissant. Les cristaux formés ont été filtrés, lavés au diéthyl
 20 éther et recristallisés à partir du chloroforme pour obtenir 2,72g
 (rendement de 60,9%) de chlorhydrate de

pivaloyloxyméthyl

7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyloxy)méthyl]-
 Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

- 25 dont le point de fusion était de 149-151°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1773, 1741, 1730

RMN.(d_6 -DMSO) ppm :

1,18 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,44 (3H, s, $-\text{CH}_3$),

3,60 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,23 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$,

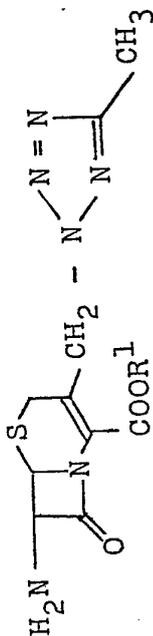
$\text{C}_7\text{-H}$), 5,62 (2H, s, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_2^- \end{array}$), 5,78 - 5,92

(2H, m, -COOCH₂O-).

En faisant réagir des composés variés selon la même réaction que ci-dessus, on obtient les composés correspondants qui figurent aux tableaux 24 et 25.

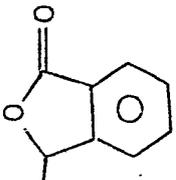
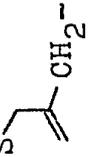
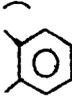
4

Tableau 24



Composé	Point de fusion (°C)	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	RMN $\text{d}_6\text{-DMSO}^*$ (CDCl_3^{**}) ppm: $\text{CD}_3\text{OD}^{***}$	Note (traitement)
R^1 -CH_3 $\text{-CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$	-	1775, 1758	1,28 (3H, t, J=7Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1,58 (3H, d, J=6Hz, >CHCH_3), 2,02 (2H, 1 s, -NH_2), 2,51 (3H, s, -CH_3), 3,33 (2H, 1 s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,20 (2H, q, J=7Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 4,90 (2H, 1 s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,61 (2H, 1 s, S $\text{CH}_2\text{-}$), 6,69 - 7,06 (1H, m, >CHCH_3) **	Colonne de chromatographie (Wako gel de silice C-200 ; agent de développement, benzène: acétate d'éthyle = 3:1)

Tableau 24 (Suite)

	98-101	1788, 1740	<p>1,80 (2H, s, -NH₂), 2,42 (1.5H, s, -CH₃), 2,49 (1.5H, s, -CH₃), 3,27 (1H, s, C₂-H), 3,30 (1H, s, C₂-H), 4,62 - 4,95 (2H, m, C₆-H, C₇-H), 5,30, 5,65 (2H, ABq, J=17Hz, ) , 7,37 (0,5H, s, \equivCH), 7,42 (0,5H, s, \equivCH), 7,54 - 7,87 (4H, m, )</p>	<p>Colonne de chromatographie (Wako gel de silice C-200 ; agent de développement; benzène : acétate d'éthyle = 3:1)</p>
---	--------	---------------	--	---

**

Tableau 24 (Suite)

$\begin{array}{c} \text{---CHOCC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	135-137 (décomp.)	1800, 1735	<p>1,14 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 2,44 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), 3,49 (2H, 1 s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,86 (1H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,06 (1H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,50 (2H, 1 s, $\text{CH}_2\text{-}$), 6,80 (1H, q, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 7,03 (3H, 1s, $\text{H}_3\text{N}^{\oplus}$)</p>	De l'acide oxalique a été ajouté à la solution d'acétate d'éthyle pour former un oxalate.

*

Tableau 24 (Suite)

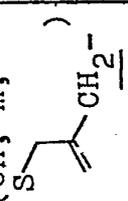
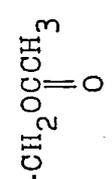
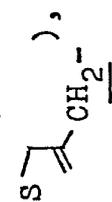
**** -CH ₂ OCH ₂ CH ₃	125-130 (décomp.)	1790, 1780	1,18 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 2,47 (3H, s, -CH ₃), 3,27 (2H, 1 s, C ₂ -H), 3,55 (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 5,08 - 5,68 (6H, m, C ₆ -H, C ₇ -H, -COOCH ₂ O-, ) ***	De l'acide oxalique a été ajouté à la solution d'acétate d'éthyle pour former un oxalate.
**** -CH ₂ OCCH ₃ 	107-110 (décomp.)	1785, 1735	2,08 (3H, s, -OCCH ₃), 2,45 (3H, s, N-CH ₃), 3,50 (2H, 1 s, C ₂ -H), 4,96 (1H, d, J=6Hz, C ₆ -H), 5,11 (1H, d, J=6Hz, C ₇ -H), 5,58 (2H, 1 s, ) 5,82 (2H, s, -COOCH ₂ O-), 7,66 (3H, 1 s, H ₃ N ⁺) #	"

Tableau 24 (Suite)

<p>****</p> $\text{-CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	<p>117-120 (décomp.)</p>	<p>1780, 1750</p>	<p>0,87 (3H, t, J=7Hz, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,00 - 1,90 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,30 - 2,54 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,47 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,52 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,96 (1H, d, J=6Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,14 (1H, d, J=6Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,42 (2H, 1s, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,74 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 7,66 (3H, 1s, H_3N^+) #</p>	<p>De l'acide oxalique a été ajouté à la solution d'acétate d'éthyle pour former un oxalate.</p>
--	------------------------------	-----------------------	---	--

Tableau 24 (Suite)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCO(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	1780, 1758	<p>0,92 (3H, t, J=6Hz, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,12 - 1,70 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,60 (3H, d, J=6Hz, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 1,89 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 2,52 (3H, s, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$), 3,32 (2H, 1 s, C₂-H), 4,14 (2H, t, J=6Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,78 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,91 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,44, 5,77 (2H, ABq, J=15Hz, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2-\text{CH}_3$), 6,96 (1H, q, J=6Hz, $>\text{CH}-\text{CH}_3$)</p>	<p>Colonne de chromatographie (Wako gel de silice C-200 ; agent de développement, benzène : acétate d'éthyle = 5:1)</p>
**				

Tableau 24 (Suite)

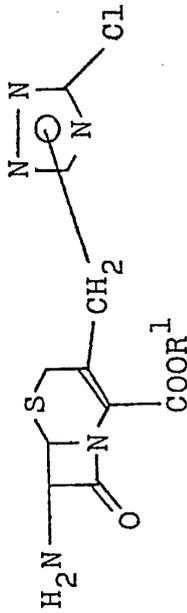
**** -CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	118-120 (décomp.)	1800, 1700	0,87 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,10 - 1,75 (4H, m, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,48 (3H, s, N=C(CH ₃) ₂), 3,52 (2H, 1s, C ₂ -H), 3,64 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 5,00 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,17 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,44 (2H, s, -OCH ₂ O-), 5,64 (2H, s, S ) (CH ₂ ⁺ NH ₃), 7,83 (3H, 1s, -NH ₃) *	De l'acide oxalique a été ajouté à la solution d'acétate d'éthyle pour former un oxalate.
---	----------------------	---------------	--	---

Tableau 24 (Suite)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3\text{)}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	1770, 1750	<p>1,55 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,66 (3H, d, J=6Hz, >CH-CH₃), 2,20 (2H, s, -NH₂), 2,60 (3H, s, N-CH₃), 3,44 (2H, 1 s, C₂-H), 4,98 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,11 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 5,80 (2H, 1 s, CH₂-), 7,10 (1H, q, J=6Hz, >CH-CH₃) **</p>	
---	---	---------------	---	--

Note: *** Oxalate

Tableau 25



Composé	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	RMN (ppm):		Note (traitement)
			$\text{d}_6\text{-DMSO}^{\#1}$	$(\text{CDCl}_3)^{\#2}$	
$\text{-CH}_2\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ 	152-155 (décomp.)	1803, 1750	1,13 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,39 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,90 (1H, d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,10 (2H, 1s, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 5,72 (1H, d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,28 (3H, 1s, H_3N^+), 7,89 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$) $\#1$	De l'acide oxalique a été ajoutée à la solution d'acétate d'éthyle pour former un oxalate.	

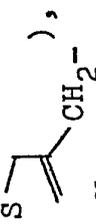
Tableau 25 (Suite)

$* \begin{array}{c} \text{---CHOCOCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	146-148	1778, 1720	<p>1,27 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,57 (3H, d, J=6Hz, $>\text{CHCH}_3$), 3,22 (2H, 1 s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,17 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,70 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,86 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 4,91, 5,51 (2H, ABq, J=15Hz, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2\text{---} \\ \diagdown \end{array}$), 6,85 (1H, q, J=6Hz, $>\text{CH-CH}_3$), 7,73 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{---H} \\ \diagdown \end{array}$)</p>	<p>Colonne de chromatographie (Wako gel de silice C-200 ; agent de développement, benzène : acétate d'éthyle = 3:1)</p>
*4	#2			

Tableau 25 (Suite)

<p>* $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CHOC(=O)CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$</p>	<p>67-70</p>	<p>1780, 1760</p>	<p>1,32 (3H, t, J=7Hz, $\text{—CH}_2\text{CH}_3$), 1,59 (3H, d, J=6Hz, >CH—CH_3), 1,86 (2H, s, —NH_2), 3,20 (2H, s, $\text{C}_2\text{—H}$), 4,20 (2H, q, J=7Hz, $\text{—CH}_2\text{CH}_3$), 4,72 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{—H}$), 4,87 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_7\text{—H}$), 4,99, 5,52 (2H, ABq, J=15Hz, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{—CH}_2\text{—} \end{array}$), 6,95 (1H, q, J=6Hz, >CH—CH_3), 7,75 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C} \text{—} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \end{array}$) *2</p>	<p>Colonne de chromatographie (Wako gel de silice C-200 ; agent de développement, benzène : acétate d'éthyle = 3:1)</p>
<p>*5</p>				

Tableau 25 (Suite)

<p>*3</p> <p>$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$</p>	<p>128-135</p>	<p>1773, 1720</p>	<p>0,90 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,15 - 1,71 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,30 - 3,65 (4H, m, $\text{C}_2\text{-H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,95 - 5,40 (6H, m, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$, ), 8,01 (1H, s, , 8,84 (3H, NH_3^+), $-\text{NH}_3$)</p> <p>*</p>	<p>De l'acide oxalique a été ajouté à la solution d'acétate d'éthyle pour former un oxalate.</p>
--	----------------	-----------------------	---	--

Note: * Isomère optique

*3 Oxalate

*4 Composant supérieur

*5 Composant inférieur

Exemple 35.

On a introduit dans un solvant mixte de 8 ml de chlorure anhydre de méthylène et de 2,2 ml de N,N- diméthylacétamide 3,7 g d'oxychlorure de phosphore à 0-5°C et on a laissé réagir le mélange
 5 à cette température pendant 30 minutes. Ensuite, on a refroidi le mélange entre -15°C à -10°C et on l'a additionné de 2,4 g d'acide 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétique et on a laissé réagir le mélange à cette température pendant 20 minutes. Ensuite, on a versé goutte à goutte dans le mélange une
 10 solution de 4,47 g de chlorhydrate de pivaloyl-

oxyméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)]-méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

et de 1,01 g de triéthylamine dans 20 ml de chlorure anhydre de
 15 méthylène à -10° C. Après cette addition, on a laissé réagir le mélange à -10° C pendant 30 minutes, à 0°C pendant 30 minutes et à la température ambiante pendant 30 minutes. A la fin de la réaction, le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite et le résidu a été additionné de 50 ml d'eau et de 50 ml d'acétate d'éthyle, après quoi
 20 le pH a été réglé à 7,0 au moyen de bicarbonate de sodium. La couche organique a été séparée, lavée avec 30 ml d'eau et 30 ml de solution saturée de chlorure de sodium et séchée au sulfate de magnésium. Le solvant a été évaporé par distillation à pression réduite et le résidu a été additionné de diéthyl éther. Les Cristaux
 25 formés ont été filtrés pour obtenir 5,1 g (rendement de 86%) de

pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)]méthyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

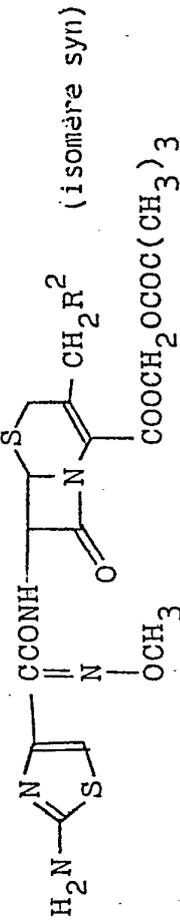
30 dont le point de fusion était de 127-128°C (décomp.)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1743, 1675

Exemple 36.

En procédant avec divers composés de départ comme dans les exemples 33 ou 35, on obtient des composés correspondants suivants figurant aux tableau 26, 27 et 28.

TABLEAU 26



Composé	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	RMN (d_6 -DMSO) ppm :
R^2 	144-148 (décomp.)	1790, 1750, 1675	1,17 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,46 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,55 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,96 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,19 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,39 - 6,00 (5H, m, 6,96 (1H, s, $\text{N}=\text{C}-\text{H}$), 9,84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

TABLEAU 26 (suite)

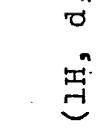
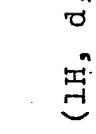
*		119-123 (décomp.)	1780, 1740, 1670	<p>1,15 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,18, 3,60 (2H, ABq, J=18Hz, C₂-H), 3,58 - 4,22 (2H, m, S , C₆-H), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 5,17 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,48 - 6,02 (3H, m, -OCH₂O-, C₇-H), 6,92 (1H, s, , 7,21 (5H, 1s, -C₆H₅), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).</p>
*		144-146 (décomp.)	1780, 1745, 1660	<p>1,16 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2,39 (3H, s, N , 3,56 (2H, 1s, C₂-H), 3,88 (3H, s, -OCH₃), 4,85 - 5,46 (3H, m, S , C₆-H), 5,52 - 6,01 (3H, m, -OCH₂O-, C₇-H), 6,86 (1H, s, N , 7,80 (1H, s, N , 9,74 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).</p>

TABLEAU 26 (suite)

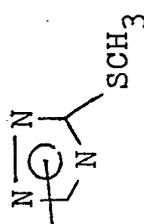
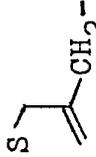
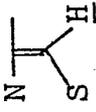
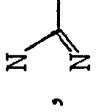
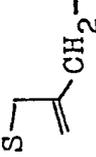
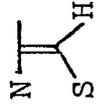
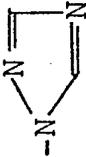
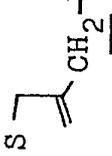
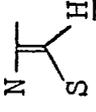
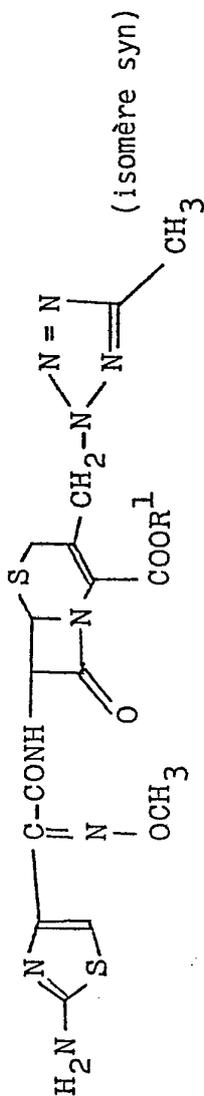
<p style="text-align: center;">*</p> 	<p style="text-align: center;">135-137 (décomp.)</p>	<p style="text-align: center;">1785, 1745, 1672</p>	<p>1,17 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2,49 (3H, s, -SCH₃), 3,52 (2H, 1s, C₂-H), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 4,87 - 5,38 (3H, m, , C₆-H), 5,50 - 6,05 (3H, m, -OCH₂O-, C₇-H), 6,92 (1H, s, , 8,50 (1H, s, , 9,80 (1H, d, J=8Hz, -CONH-))</p>
<p style="text-align: center;">-NHCOCH₃</p>	<p style="text-align: center;">133-135 (décomp.)</p>	<p style="text-align: center;">1780, 1740, 1680 ∫ 1620</p>	<p>1,16 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,81 (3H, s, -COCH₃), 3,46 (2H, 1s, C₂-H), 3,61 - 4,18 (2H, m, , 3,80 (3H, s, -OCH₃), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,48 - 6,00 (3H, m, -COOCH₂-), 6,66 (1H, s, , 7,12 (2H, 1s, -NH₂), 7,78 - 8,09 (1H, m, -NHCO-), 9,45 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

TABLEAU 26 (suite)

	130-132 (décomp.)	1780, 1745, 1665	<p>1,21 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,50 (2H, 1s, C₂-H), 3,90 (3H, s, -OCH₃), 4,88 - 5,30 (3H, m, , C₆-H), 5,64 - 6,04 (3H, m, -COOCH₂-, , 7,83 (1H, s, N-H), 8,37 (1H, s, N-H), 9,46 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	----------------------	------------------------	---

Note: * chlorhydrate

TABLEAU 27



R ¹	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	RMN (d ₆ -DMSO) ppm
-CH ₃	154 (décomp.)	1785, 1730, 1655	2,48 (3H, s, $\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3$), 3,53 (2H, 1s, C ₂ -H), 3,81 (3H, s, -COOCH ₃), 3,96 (3H, s, -OCH ₃), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,61 (2H, 1s, $\text{S}-\text{CH}_2$), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,95 (1H, s, $\text{N}=\text{N}-\text{H}$), 9,88 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 27 (suite)

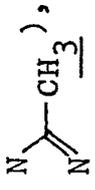
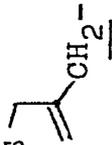
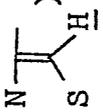
$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{OCCH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	121-124 (décomp.)	1780, 1745, 1670	<p>2,10 (3H, s, -OCCH₃), 2,46 (3H, s, ) ,</p> <p>3,52 (2H, 1s, C₂-H), 3,82 (3H, s, -OCH₃), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,59 (2H, 1s, ) ,</p> <p>5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 5,83 (2H, s, -COOCH₂O-), 6,69 (1H, s, ) , 7,12 (2H, 1s, -NH₂), 9,55 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	----------------------	------------------------	--

TABLEAU 27 (suite)

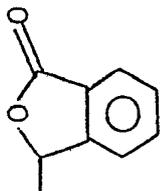
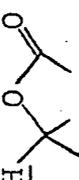
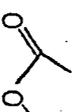
<p style="text-align: center;">*</p> 	<p style="text-align: center;">166-168 (décomp.)</p>	<p style="text-align: center;">1775, 1745, 1665</p>	<p>2,41 (3H, s, $\text{N}=\text{CH}_3$), 3,58 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,19 (1H, d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,62 (2H, 1s, $\text{S}-\text{CH}_2$), 5,78 (1H, dd, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{J}=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,88 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$), 7,62 (1H, s, , 7,67 - 8,00 (4H, m, ) , 9,80 (1H, d, $\text{J}=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)</p>
--	--	---	---

TABLEAU 27 (suite)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCC(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	127-130 (décomp.)	1780, 1740, 1675	<p>1,14 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,48 (3H, d, J=5,5Hz, >CH-CH₃), 2,45 (3H, s, N-CH₃), 3,48 (2H, 1s, C₂-H), 3,82 (3H, s, -OCH₃), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,54 (2H, 1s, S-CH₂), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, C₇-H), 6,69 (1H, s, N-CH₂-H), 6,86 (1H, q, J=5,5Hz, >CH-CH₃), 7,11 (2H, 1s, -NH₂), 9,56 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
--	----------------------	------------------------	--

TABLEAU 27 (suite)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	130-136 (décomp.)	1780, 1775, 1665	<p>1,20 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,51 (3H, d, J=6Hz, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 2,45 (3H, s, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 3,55 (2H, 1s, C₂-H), 3,85 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,16 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,55 (2H, 1s, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 5,81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,72 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}-\text{H}$), 6,81 (1H, q, J=6Hz, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 9,60 (1H, d, J=8Hz, $-\text{CONH}-$)</p>
--	----------------------	------------------------	--

TABLEAU 27. (suite)

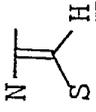
$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	148-152 (décomp.)	1785, 1730, 1675	<p>0,88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,05 - 1,75 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,45 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,45 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,55 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,43 (2H, s, $-\text{COOCH}_2\text{O}-$), 5,62 (2H, 1s, , 5,86 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,74 (1H, s, , 9,63 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$))</p>
--	----------------------	------------------------	---

TABLEAU 27 (suite)

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	107-108	1780, 1760, 1670	<p>0,87 (3H, t, J=7Hz, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,0 - 1,7 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,25 - 2,55 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,45 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 3,33 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,85 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,20 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,58 (2H, 1s, $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,88 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5,73 - 5,97 (1H, m, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,70 (1H, s, $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,18 (2H, 1s, $-\text{NH}_2$), 9,60 (1H, d, J=9Hz, $-\text{CONH}-$)</p>
---	---------	------------------------	---

TABLEAU 27 (suite)

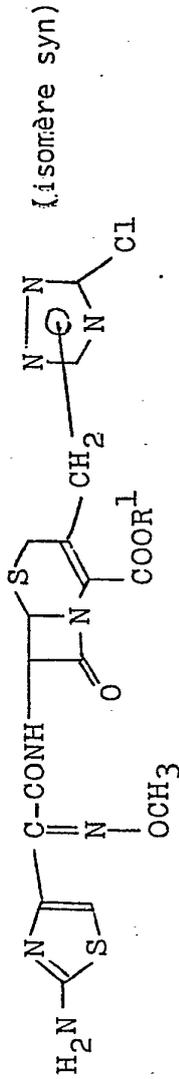
$ \begin{array}{c} \text{-CHOCO(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	<p>125-130 (décomp.)</p>	<p>1780, 1760, 1667</p>	<p>0,87 (3H, t, J=6Hz, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,15 - 1,70 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,53 (3H, d, J=6Hz, >CH-CH_3), 2,46 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 3,54 (2H, 1s, C₂-H), 3,86 (3H, s, -OCH₃), 4,11 (2H, t, J=6Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,59 (2H, 1s, $\text{S}-\text{CH}_2$), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,76 (1H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 6,81 (1H, q, J=6Hz, >CH-CH_3), 9,65 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	------------------------------	---------------------------------	---

TABLEAU 27 (suite)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3\text{)}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	128-135	1780, 1755, 1665	<p>1,41 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,51 (3H, d, J=7Hz, >CH-CH_3), 2,50 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,56 (2H, 1s, C₂-H), 3,92 (3H, s, -OCH₃), 5,29 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,63 (2H, 1s, $\text{S}-\text{CH}_2$), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,84 (1H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 6,91 (1H, q, J=7Hz, >CH-CH_3), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -NHCO-)</p>
---	---------	------------------------	--

Note: * Chlorhydrate

TABLEAU 28



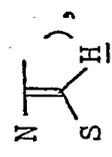
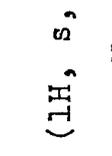
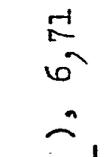
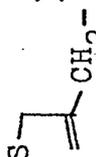
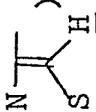
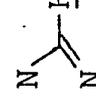
R ¹	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	RMN (d ₆ -DMSO) ppm :
-CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	125-130	1780, 1722, 1670	0,87 (3H, t, J=7Hz, -(CH ₂) ₃ CH ₃), 1,15 - 1,58 (4H, m, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,45 (2H, 1s, C2-H), 3,48 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,83 (3H, s, -OCH ₃), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,25 (1H, dd, J=5Hz, C ₇ -H), 5,30 (2H, s, -COOCH ₂ O-), 5,41 (2H, 1s,  , 6,71 (1H, s,  , 7,18 (2H, 1s, -NH ₂), 8,01 (1H, s,  , 9,57 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 28 (suite)

$ \begin{array}{c} * \\ \text{---CHOC(=O)CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $ <p>*1</p>	133-135	1778, 1755, 1670	<p>1,23 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 1,52 (3H, d, J=5Hz, >CH-CH₃), 3,49 (2H, 1s, C₂-H), 3,84 (3H, s, -OCH₃), 4,19 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 4,95 - 5,52 (3H, m, C₆-H, ) , 5,81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,71 (1H, s, ) , 6,76 (1H, q, J=5Hz, >CH-CH₃), 7,16 (1H, 1s, -NH₂), 8,04 (1H, s, ) , 9,60 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	---------	------------------------	---

Note: * Isomère optique

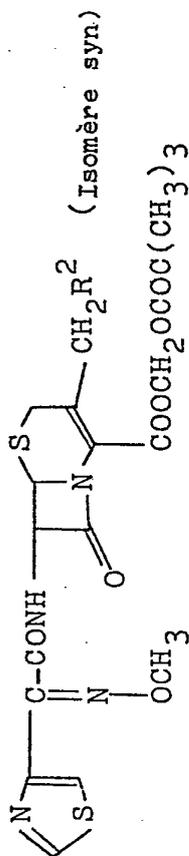
*1 Le composant supérieur figurant dans le tableau 24 a été utilisé comme composé de départ

Exemple 37.

On a procédé comme dans l'exemple 33-(1) pour obtenir les composés figurant au tableau 29.

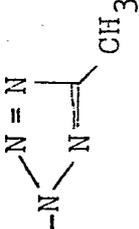
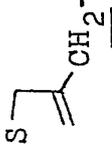
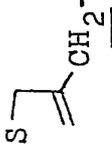
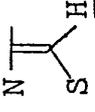
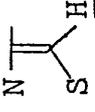
M

Tableau 29



-R ²	Point de fusion (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	RMN ¹ (CDCl ₃) ppm :
	65-81 (décomp.)	1785, 1750, 1675	<p>1,20 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,25 (2H, 1 s, C₂-H), 3,98 (3H, s, -OCH₃), 5,00, 5,45 (2H, ABq, J=15Hz,), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,84 (2H, s, -OCH₂O-), 5,91 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 7,68 (1H, d, J=2Hz,), 7,75 (1H, s,), 7,93 (1H, d, J=8Hz, -CONH-), 8,77 (1H, d, J=2Hz,)</p>

Tableau 29

	71-81 (décomp.)	1785, 1745, 1675	<p>1,20 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2,47 (3H, s, )₃),</p> <p>3,30 (2H, 1s, C₂-H), 3,98 (3H, s, -OCH₃),</p> <p>5,04 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,39, 5,76 (2H, ABq, )₂),</p> <p>J=15Hz, )₂), 5,85 (2H, s, -OCH₂O-),</p> <p>5,94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 7,69 (1H, d, )₂), 7,91 (1H, d, J=8Hz, -CONH-),</p> <p>J=2Hz, )₂), 8,77 (1H, d, J=2Hz, )₂)</p>
---	--------------------	------------------------	---

Exemple 38.

On a ajouté une solution de 2,5g d'acide mésitylène-sulfonique dihydraté dans 20 ml d'acétate d'éthyle à une solution dans 50 ml d'acétate d'éthyle de 5,93 g de

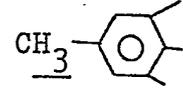
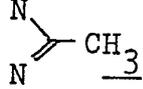
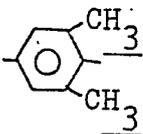
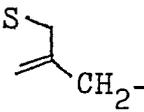
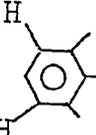
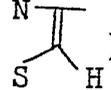
5 pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate.

Les cristaux déposés ont été filtrés, lavés à l'acétate d'éthyle et séchés pour obtenir 7,39 g (rendement 93,2%) du composé suivant, dont le point de fusion était de 218-220°C (décomp.) :

10 sel d'acide mésitylènesulfonique du pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1782, 1745, 1680

RMN (d_6 -DMSO) ppm

15 1,15 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,14 (3H, s, ) ,
 2,43 (3H, s, ) , 2,53 (6H, s, ) ,
 3,52 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,56 (2H, 1s, ) , 5,78 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
 20 5,85 (2H, s, $-\text{COOCH}_2\text{O}-$), 6,50 (3H, 1s, H_3N^+),
 6,75 (2H, s, ) , 6,93 (1H, s, ) ,
 9,81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Exemple 39.

On a procédé comme dans les exemples 12-(1) et 28-(1) et (2) en utilisant le pivaloyloxyméthyl 7-amino-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

pour obtenir le

pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly]méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate.

5 Ce composé a été traité dans de l'acétate d'éthyle par une solution de HCl sec dans du diéthyl éther pour obtenir le chlorhydrate de

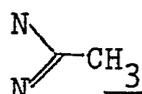
pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly]méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate

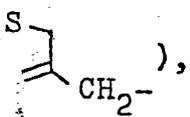
dont le point de fusion était de 142-145°C (décomp.).

10 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1750, 1675

RMN $-(\text{d}_6\text{-DMSO})$ ppm

1,20 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,49 (3H, s,

, 3,55 (2H, 1s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,26 (1H,

d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,63 (2H, 1s, ,

15 5,78 - 5,95 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{COOCH}_2\text{O-}$),

6,84 (1H, s, , 9,76 (1H, d, $J=7\text{Hz}$,

$-\text{CONH-}$).

Exemple de préparation 1.

Conformément à la formulation figurant ci-dessous, on a
20 d'abord mélangé et malaxé le composant principal avec du lactose.
Le mélange a été additionné d'une solution aqueuse d'hydroxypropyl
cellulose. Le mélange résultant a été malaxé, séché et réduit en
poudre. La poudre a été mélangée au stéarate de magnésium, préa-
25 tionné en forme de tablettes.

Formulation

Chlorhydrate de pivaloyloxyméthyl

7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-
méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-
méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]-

5	Δ^3 -cephèm-4-carboxylate	-----	130 mg
	Lactose	-----	20 mg
	Amidon	-----	44 mg
	Hydroxypropyl cellulose	-----	5,4 mg
	Magnésium stéarate	-----	0,6 mg

10

200 mg/tablette

Des tablettes analogues peuvent être obtenues en utilisant d'autres composés à la place de ceux figurant ci-dessus.

Exemple de préparation 2.

Selon la composition figurant ci-dessous, une partie de l'amidon
15 et du stéarate de magnésium ont été mélangés et triturés, puis
le mélange a été mélangé avec la partie restante de l'amidon, de
l'hydroxypropyl cellulose et le composant principal. Le produit
a été conditionné en capsules selon un procédé conventionnel.

4

Formulation

Chlorhydrate de pivaloyloxyméthyl		
7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-		
méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-		
méthyl-1,2,3,4-tétrazoly1)méthyl]-		
5	Δ^3 -cephém-4-carboxylate -----	136 mg
	Amidon -----	54 mg
	Hydroxypropyl cellulose -----	6 mg
	Magnésium stéarate -----	4 mg

200 mg/capsule

10 Des capsules analogues peuvent être obtenues en utilisant d'autres composés que ceux figurant ci-dessus.

Exemple de préparation 3.

Selon la formulation représentée ci-après, le composant principal a été mélangé et malaxé au préalable avec du lactose. Le mélange a été additionné d'une solution aqueuse de hydroxypropyl cellulose. Le mélange résultant a été malaxé, séché et réduit en poudre. La poudre a été mélangée avec du stéarate de magnésium malaxé préalablement avec de l'amidon, puis le mélange final a été mis sous forme de tablettes.

h

Formulation

	Sel de l'acide mésitylènesulfonique de	
	pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2- aminothiazol-4-yl)-2-(syn)- méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5- 5 méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylate	----- 130 mg
	Lactose	----- 20 mg
	Amidon	----- 44 mg
10	Hydroxypropyl cellulose	----- 5,4 mg
	Magnésium stéarate	----- 0,6 mg

200 mg/tablette

En utilisant d'autres composés, on obtient des tablettes analogues.
Exemple de préparation 4.

15 Selon la formulation ci-après, une partie de l'amidon et du stéarate de magnésium ont été mélangés et malaxés, puis le mélange a été mélangé avec le restant d'amidon, l'hydroxypropyl cellulose et le composant principal. Le mélange final a été conditionné en forme de capsules selon un procédé conventionnel.

7

Formulation

Sol de l'acide
mésitylènesulfonique de

5	pivaloyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)-méthyl]- Δ^3 -cephém-4-carboxylate: -----	136 mg
	Amidon -----	54 mg
	Hydroxypropyl cellulose -----	6 mg
	Magnésium stéarate -----	4 mg

200 mg/capsule

10 En utilisant d'autres composés, on obtient des formulations de capsule analogues.

Exemple de préparation 5.

On a traité de manière conventionnelle un mélange de bicarbonate de sodium et d'acide

15 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -cephém-4-carboxylique

pour obtenir un sel de sodium stérilisé et lyophilisé. Un gramme du sel de sodium (activité) a été dissous dans une solution physiologique

20 saline pour obtenir une dose injectable.

Exemple de préparation 6.

Un gramme (activité) du produit lyophilisé obtenu selon l'exemple de préparation 5 a été dissous dans 4 ml d'une solution de chlorhydrate de lidocaïne (solution aqueuse à 0,5% en poids/vol.) pour

25 obtenir un produit injectable à diluer.

Exemple de préparation 7.

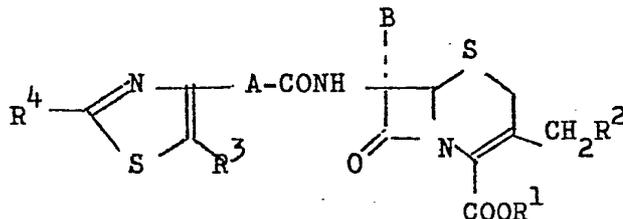
Un gramme (activité) du produit lyophilisé obtenu selon l'exemple de préparation 5 a été dissous dans 20 ml de solution de glucose à 5% pour obtenir un produit injectable.

Les autres composés (acides carboxyliques libres) selon la présente invention représentés par la formule (I) peuvent aussi être transformés en produits lyophilisés (sels de sodium) ou produits injectables en procédant selon les exemples de préparation 5-7.

h

REVENDEICATIONS

1. Céphalosporines répondant à la formule suivante et leurs sels :



5 dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de carboxyle; R^2 représente un groupe, substitué ou non, aryle, acylamino, hétérocyclique aromatique, triazolyle, ou tétrazolyle, ledit groupe hétérocyclique aromatique étant
 10 un atome d'hydrogène ou d'halogène; R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino qui peut éventuellement être protégé ou substitué; A représente un groupe selon la formule
 $-CH_2-$ ou un groupe selon la formule



15 dans laquelle R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et la liaison \sim signifie que le composé peut être un isomère syn ou anti ou un mélange des deux; B représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkoxy inférieur.

2. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 1, caractérisées en ce que B est un atome d'hydrogène.

20 3. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 2, caractérisées en ce que R^2 est un groupe aryle, substitué ou non.

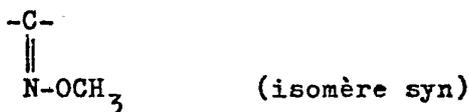
4. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 3, caractérisées en ce que A est un groupe $-CH_2-$.

25 5. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 3, caractérisées en ce que A est un groupe représenté par la formule:

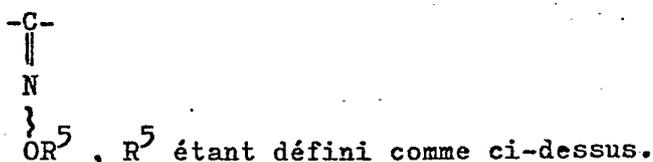


, R^5 étant défini comme ci-dessus.

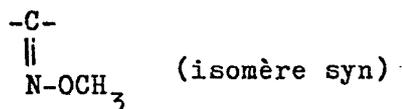
6. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 5, caractérisées en ce que A est un groupe représenté par la formule :



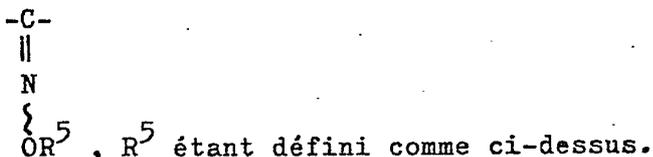
7. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 2, caractérisées en ce que R^2 est un groupe acylamino, substitué ou non.
- 5 8. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 7, caractérisées en ce que A est un groupe $-\text{CH}_2-$.
9. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 7, caractérisées en ce que A représente un groupe de formule:



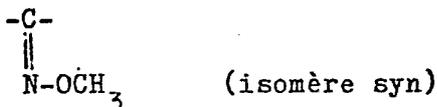
- 10 10. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 9, caractérisées en ce que A représente un groupe de formule:



11. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 2, caractérisées en ce que R^2 est un groupe aromatique hétérocyclique substitué ou non rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-carbone.
- 15 12. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 11, caractérisées en ce que A est un groupe $-\text{CH}_2-$.
13. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 11, caractérisées en ce que A est représenté par un groupe de formule:



- 20 14. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 13, caractérisées en ce que A est représenté par la formule:



15. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 1, caractérisées en ce que R^2 est un groupe triazolyle ou tétrazolyle, substitué ou non, rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-azote.
- 25

M

16. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 15, caractérisées en ce que A est un groupe $-\text{CH}_2-$.
17. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 16, caractérisées en ce que R^2 est un groupe, substitué ou non, 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-azote.
18. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 17, caractérisées en ce que R^2 est un groupe 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) ayant éventuellement au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant halogène, alkyle, aralkyle, aryle, alkényle, hydroxyle, hydroxyle protégé, oxo, alkoxy, alkylthio, nitro, cyano, amino, amino protégé, alkylamino, dialkylamino, acylamino, acyle, acyloxy, acylalkyle, carboxyle, carboxyle protégé, alkoxy-carbonyl, carbamoyl, aminoalkyle, N-alkylaminoalkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, hydroxyalkyle, hydroxyiminoalkyle, alkoxyalkyle, carboxyalkyle, alkoxy-carbonylalkyle, aralkoxy-carbonylalkyle, sulfoalkyle, sulfo, sulfamoylalkyle, sulfamoyl, carbamoylalkyle, carbamoylalkényle et N-hydroxy-carbamoylalkyle.
19. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 18, caractérisées en ce que R^2 est un groupe 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) ayant éventuellement au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant halogène, alkyle, aryle, alkylthio, amino, acylamino, alkoxy-carbonyl et alkoxy-carbonylalkyle.
20. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 19, caractérisées en ce que R^3 et B sont des atomes d'hydrogène.
21. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 20, caractérisées en ce que R^4 est un groupe amino.
22. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 21, caractérisées en ce que R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupe formant ester éliminé facilement dans l'organisme vivant.
23. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 22, caractérisées en ce que R^2 est un groupe 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) ayant éventuellement au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant halogène, alkyle, aryle, alkylthio, amino, acylamino, alkoxy-carbonyl et alkoxy-carbonylalkyle.
24. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 15, caractérisées en ce que A est un groupe de formule:

$$\begin{array}{c} \text{-C-} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{OR}^5, \text{R}^5 \end{array}$$

OR^5, R^5 étant défini comme ci-dessus.

25. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 24, caractérisées en ce que R^2 est un groupe, substitué ou non, 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-azote.
26. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 25, caractérisées en ce que R^2 est un groupe 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) ayant éventuellement au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant halogène, alkyle, aralkyle, aryle, alkényle, hydroxyle, hydroxyle protégé, oxo, alkoxy, alkylthio, nitro, cyano, amino, amino protégé, alkyl-amino, dialkylamino, acylamino, acyle, acyloxy, acylalkyle, carboxyle, carboxyle protégé, alkoxycarbonyle, carbamoyle, aminoalkyle, N-alkylaminoalkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, hydroxyalkyle, hydroxyiminoalkyle, alkoxyalkyle, carboxyalkyle, alkoxycarbonylalkyle, aralkoxycarbonylalkyle, sulfoalkyle, sulfo, sulfamoylalkyle, sulfamoyle, carbamoylalkyle, carbamoylalkényle et N-hydroxy-carbamoylalkyle.
27. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 26, caractérisées en ce que R^2 est un groupe 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) ayant éventuellement au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant halogène, alkyle, aryle, alkylthio, amino, acylamino, alkoxy-carbonyle et alkoxycarbonylalkyle.
28. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 27, caractérisées en ce que R^3 et B sont des atomes d'hydrogène.
29. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 28, caractérisées en ce que R^4 est un groupe amino.
30. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 30, caractérisées en ce que R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupe formant ester facilement éliminé dans l'organisme vivant.
31. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 30, caractérisées en ce que A est un groupe de formule:

$$\text{-C-}$$

$$\parallel$$

$$\text{N-OCH}_3$$

(isomère syn)

32. Céphalosporines ou leurs sels selon la revendication 31, caractérisées en ce que R^2 est un groupe 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) substitué éventuellement par au moins un composé choisi dans le groupe comprenant halogène,

alkyle, aryle, alkylthio, amino, acylamino, alkoxy-carbonyle et alkoxy-carbonylalkyle.

33. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-[(3-acétamido-1,2,4-triazolyl)méthyl]-
5 Δ^3 -cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant un groupe
formant ester facilement éliminé dans les organismes vivants.
et ses sels.
34. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-(furan-2-yl-carboxamido)méthyl- Δ^3 -
10 cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant un groupe
formant ester facilement éliminé dans les organismes vivants
et ses sels.
35. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-acétamidométhyl- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique,
15 ses esters comportant un groupe formant ester facilement
éliminé dans les organismes vivants et ses sels.
36. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-(4-hydroxybenzyl)- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique,
20 ses esters comportant un groupe formant ester facilement
éliminé dans les organismes vivants et ses sels.
37. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxy-
iminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)-
méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant
25 un groupe formant ester facilement éliminé dans les organismes
vivants, et ses sels.
38. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-[2-(1,2,3,4-tétrazolyl)méthyl]- Δ^3 -
30 cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant un groupe
formant ester facilement éliminé dans les organismes vivants,
et ses sels.

M

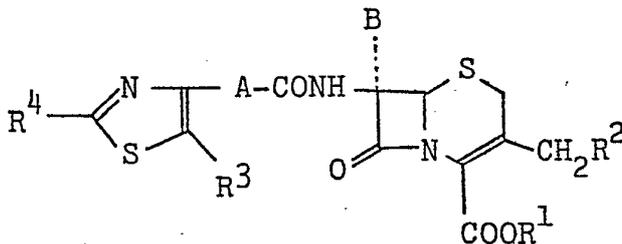
39. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-[1-(1,2,3,4-tétrazoly1)méthyl]- Δ^3 -
cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant un groupe formant
ester facilement éliminé dans les organismes vivants, et ses sels.
- 5 40. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-[2-(5-amino-1,2,3,4-tétrazoly1)méthyl]-
 Δ^3 -cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant un groupe
formant ester facilement éliminé dans les organismes vivants,
et ses sels.
- 10 41. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-[2-(5-acétamido-1,2,3,4-tétrazoly1)-
méthyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylique, ses esters comportant
un groupe formant ester facilement éliminé dans les organismes
vivants, et ses sels.
- 15 42. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-[2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly1)-
méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant
un groupe formant ester facilement éliminé dans les organismes
vivants, et ses sels.
- 20 43. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-[2-(5-éthyl-1,2,3,4-tétrazoly1)méthyl]-
 Δ^3 -cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant un groupe
formant ester facilement éliminé dans les organismes vivants,
et ses sels.
- 25 44. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxy-
iminoacétamido]-3-[(3-chloro-1,2,4-triazoly1)méthyl]-
 Δ^3 -cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant un groupe
ester facilement éliminé dans les organismes vivants, et ses
sels.

M

45. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(5-acétamido-1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant un groupe formant ester facilement éliminé dans les organismes vivants, et ses sels.

5 46. Acide 7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-[2-(1,2,3,4-tétrazoly)méthyl]- Δ^3 -cephèm-4-carboxylique, ses esters comportant un groupe formant ester facilement éliminé dans les organismes vivants, et ses sels.

10 47. Procédé de préparation des céphalosporines répondant à la formule suivante, et leurs sels :



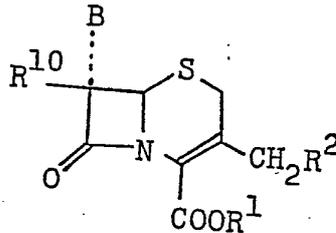
15 dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de carboxyle; R^2 représente un groupe, substitué ou non, aryle, acylamino, hétérocyclique aromatique, triazolyle ou tétrazolyle; ledit groupe hétérocyclique aromatique étant rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-carbone et ledit groupe triazolyle ou

20 tétrazolyle étant rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-azote; R^3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène; R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, éventuellement protégé ou substitué; A représente $-CH_2-$ ou un groupe selon la formule

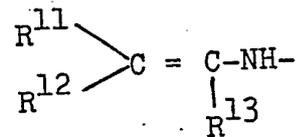


dans laquelle R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et le trait \sim signifie que le composé peut être un isomère syn ou anti ou le mélange des deux; B représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkoxy inférieur, caracté-

5 risé en ce qu'on fait réagir (A) un composé répondant à la formule suivante, ou son sel :



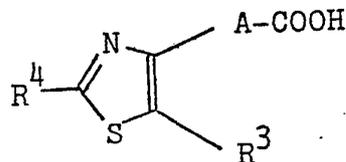
dans laquelle R^{10} représente un groupe amino ou un groupe de formule



dans laquelle R^{11} , R^{12} et R^{13} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou des restes organiques ne participant pas à la réaction, ou un groupe

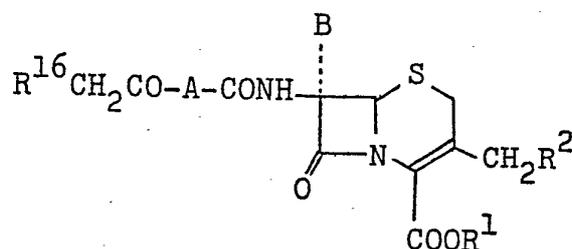
10 $\begin{array}{c} R^{14} \\ \diagdown \\ C=N- \\ \diagup \\ R^{15} \end{array}$, dans lequel R^{14} et R^{15} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou des restes organiques ne participant pas à la réaction, et R^1 , R^2 et B sont définis comme ci-dessus, avec un composé représenté par la formule :

15

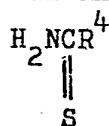


dans laquelle R^3 , R^4 et A sont définis comme ci-dessus ou avec un dérivé réactif au niveau du groupe carboxyle du même composé, ou (B) en faisant réagir un composé de formule suivante, ou son sel :

5

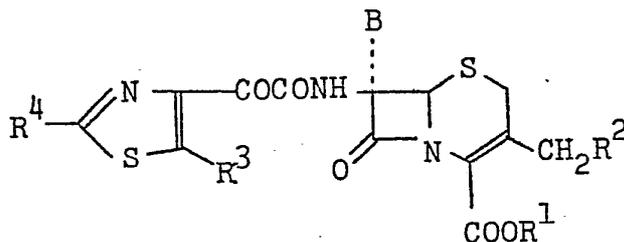


dans laquelle R^{16} représente un atome d'halogène et R^1, R^2 , A et B sont définis comme ci-dessus, avec un composé répondant à la formule suivante :

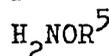


dans laquelle R^4 est défini comme ci-dessus;

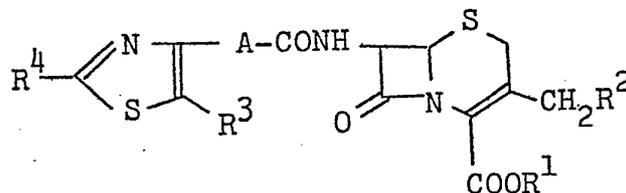
5 ou (C) en faisant réagir un composé répondant à la formule suivante, ou son sel :



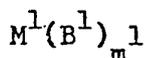
dans laquelle R^1, R^2, R^3, R^4 et B sont définis comme ci-dessus, avec un composé répondant à la formule suivante, ou son sel :



10 dans laquelle R^5 est défini comme ci-dessus; ou (D) en faisant réagir un composé répondant à la formule suivante, ou son sel :



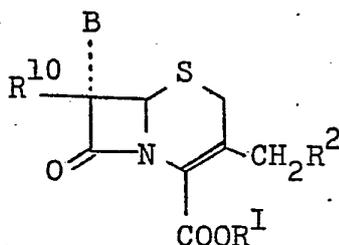
15 dans laquelle R^1, R^2, R^3, R^4 et A sont définis comme ci-dessus, en présence d'un alcool inférieur, avec un alcoolate inférieur d'un métal alcalin ou alcalino-terreux représenté par la formule



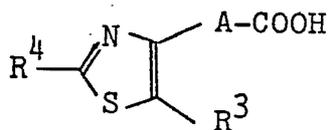
dans laquelle B^1 représente un groupe alkoxy inférieur, M^1 représente un métal alcalin ou alcalino-terreux, m^1 est 1 ou 2, et ensuite, en faisant réagir le produit de réaction obtenu

avec un agent d'halogénéation et, après la réaction (A), (B), (C) ou (D), éventuellement, en éliminant le groupe de protection, en protégeant le groupe carboxyle ou en convertissant le produit en sel.

- 5 48. Procédé selon la revendication 47, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé répondant à la formule suivante, ou son sel :



dans laquelle R^I , R^2 , R^{10} et B sont définis comme dans la revendication 47, avec un composé répondant à la formule :



- 10 dans laquelle R^3 , R^4 et A sont définis comme ci-dessus, ou avec un dérivé réactif au niveau du groupe carboxyle de ce composé, puis éventuellement, en éliminant le groupe protecteur, en protégeant le groupe carboxyle ou en convertissant le produit en sel.

49. Procédé selon la revendication 48, caractérisé en ce que A représente un groupe $-CH_2-$.
- 15 50. Procédé selon la revendication 48, caractérisé en ce que A représente un groupe de formule $-C-$, dans laquelle R^5 et le

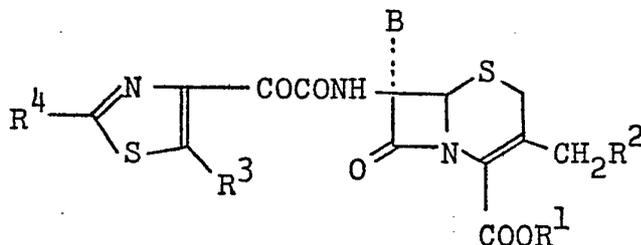


trait \sim sont définis comme dans la revendication 47.

51. Procédé selon la revendication 49 ou 50, caractérisé en ce que R^2 représente un groupe, substitué ou non, 1,2,4-triazolyle ou
- 20 2-(1,2,3,4-tétrazolyle).
52. Procédé selon l'une des revendications 48 à 51, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de -50°C à 40°C .
53. Procédé selon la revendication 47, caractérisé en ce qu'on pré-
- 25 pare le composé répondant à la formule :

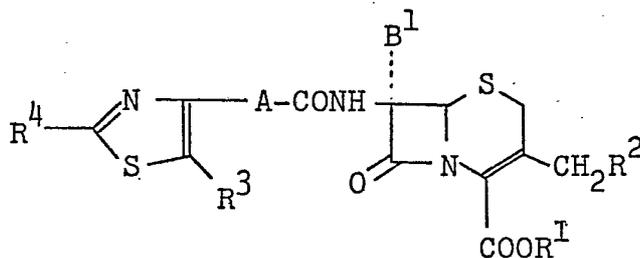
A

dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et le trait \sim sont définis comme dans la revendication 47, en faisant réagir un composé répondant à la formule suivante, ou son sel :

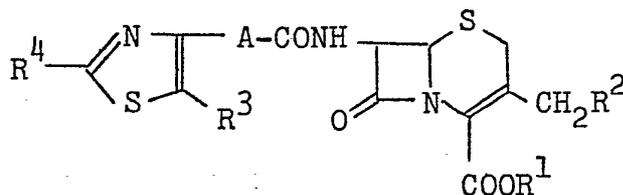


dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et B sont définis comme dans la revendication 47, avec un composé représenté par la formule suivante, ou son sel : H_2NOR^5 , dans laquelle R^5 est défini comme dans la revendication 47, puis, éventuellement, en éliminant le groupe protecteur, en protégeant le groupe carboxyle ou en transformant le produit en sel.

59. Procédé selon la revendication 58, caractérisé en ce que R^2 représente un groupe, substitué ou non, 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle).
60. Procédé selon la revendication 58 ou 59, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à la température de $0^\circ C$ à $100^\circ C$.
61. Procédé selon la revendication 47, caractérisé en ce qu'on prépare le composé répondant à la formule :



dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A et B^1 sont définis comme dans la revendication 47, en faisant réagir le composé répondant à la formule suivante, ou son sel :



dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et A sont définis comme dans la revendication 47, en présence d'un alcool inférieur, avec un

alcoolate inférieur d'un métal alcalin ou alcalino-terreux répondant à la formule $M^1(B^1)_m$, dans laquelle B^1 , M^1 et m^1 sont définis comme dans la revendication 47, puis en faisant réagir le produit de réaction avec un agent d'halogénéation et en éliminant le groupe protecteur, en protégeant le groupe carboxyle

5

62. Procédé selon la revendication 61, caractérisé en ce que A représente le groupe $-\text{CH}_2-$.

63. Procédé selon la revendication 61, caractérisé en ce que A répond à la formule $-\text{C}-$, dans laquelle R^5 et le trait ~

10



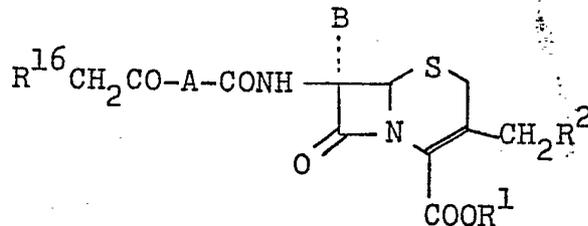
sont définis comme dans la revendication 47.

64. Procédé selon la revendication 62 ou 63, caractérisé en ce que R^2 représente un groupe, substitué ou non, 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle).

65. Procédé selon l'une des revendications 61 à 64, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à la température de -120°C à -10°C .

15

66. Céphalosporines répondant à la formule suivante et leurs sels :



20

dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de carboxyle, R^2 représente un groupe, substitué ou non, aryle, acylamino, hétérocyclique aromatique, triazolyle ou tétrazolyle, ledit groupe hétérocyclique aromatique étant rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-carbone et ledit groupe triazolyle ou tétrazolyle étant rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-azote, A représente le groupe $-\text{CH}_2-$ ou un groupe de formule $-\text{C}-$, dans laquelle

25



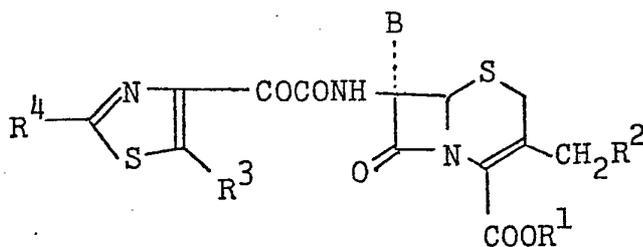
30

R^5 représente un atome d'hydrogène ou groupe alkyle et le trait ~ signifie que le composé peut être un isomère syn ou anti

A

ou un mélange des deux, R^{16} représente un atome d'halogène, B représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkoxy inférieur.

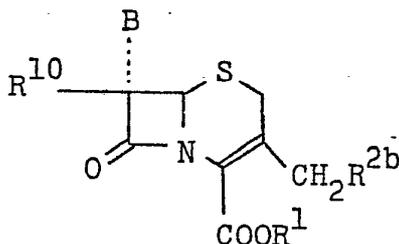
67. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 66, caractérisées en ce que R^2 est un groupe, substitué ou non, acylamino, ou un groupe triazolyle ou tétrazolyle, substitué ou non, rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-azote.
68. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 67, caractérisées en ce que B est un atome d'hydrogène.
69. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 68, caractérisées en ce que A représente le groupe $-\text{CH}_2-$.
70. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 69, caractérisées en ce que R^2 est un groupe, substitué ou non, 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-azote.
71. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 68, caractérisées en ce que A représente un groupe de formule
- $$\begin{array}{c} -\text{C}- \\ \parallel \\ \text{N} \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$$
- dans laquelle R^5 et le trait \sim sont définis comme dans la revendication 66.
72. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 71, caractérisées en ce que R^2 est un groupe, substitué ou non, 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison carbone-azote.
73. Céphalosporines répondant à la formule suivante et leurs sels:



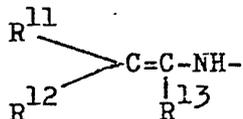
dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de carboxyle, R^2 représente un groupe, substitué ou non, aryle, acylamino, hétérocyclique aromatique, triazolyle ou

- tétrazolyle, ledit groupe hétérocyclique aromatique étant
rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème
par une liaison carbone-carbone et ledit groupe triazolyle
ou tétrazolyle étant rattaché au groupe exométhylène en po-
5 sition 3 du cycle cephème par une liaison carbone-azote, R^3
représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, R^4 représente
un atome d'hydrogène ou un groupe amino qui peut éventuelle-
ment être protégé ou substitué, B représente un atome d'hydro-
gène ou un groupe alkoxy inférieur.
- 10 74. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 73, ca-
ractérisées en ce que B est atome d'hydrogène.
75. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 74, ca-
ractérisées en ce que R^2 est un groupe, substitué ou non,
1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) rattaché au groupe
15 exométhylène en position 3 du cycle cephème par une liaison
carbone-azote.
76. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 75, ca-
ractérisées en ce que R^3 est un atome d'hydrogène.
77. Céphalosporines et leurs sels selon la revendication 76, ca-
20 ractérisées en ce que R^4 est un groupe amino.
78. Acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-
4-carboxylique

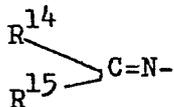
répondant à la formule suivante, et ses sels :



- 25 dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un grou-
pe protecteur de carboxyle, R^{2b} représente un groupe, sub-
stitué ou non, 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle)
rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cephème
par une liaison carbone-azote, R^{10} représente un groupe amino,
30 un groupe de formule



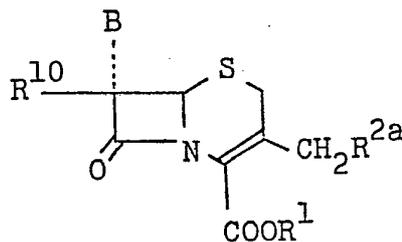
dans laquelle R^{11} , R^{12} et R^{13} , qui sont identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou des restes organiques ne participant pas à la réaction, ou un groupe de formule



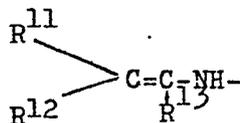
dans laquelle R^{14} et R^{15} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou des restes organiques ne participant pas à la réaction, B représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkoxy inférieur.

79. Acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et ses sels selon la revendication 78, caractérisés en ce que B est un atome d'hydrogène.
80. Acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et ses sels selon la revendication 79, caractérisés en ce que R^{2b} est un groupe 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) qui peut être substitué par au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant halogène, alkyle, aralkyle, aryle, alkényle, hydroxyle, hydroxyle protégé, oxo, alkoxy, alkylthio, nitro, cyano, amino, amino protégé, alkylamino, dialkylamino, acyle, acyloxy, acylalkyle, carboxyle, carboxyle protégé, alkoxy-carbonyle, carbamoyle, aminoalkyle, N-alkylaminoalkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, hydroxyalkyle, hydroxyiminoalkyle, alkoxyalkyle, carboxyalkyle, alkoxy-carbonylalkyle, aralkoxy-carbonylalkyle, sulfoalkyle, sulfo, sulfamoylalkyle, sulfamoyle, carbamoylalkényle et N-hydroxycarbamoylalkyle.
81. Acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et ses sels selon la revendication 80, caractérisés en ce que R^{2b} est un groupe 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle) qui peut être substitué par au moins un substituant choisi dans le groupe comprenant halogène, alkyle, hydroxyle, hydroxyle protégé, aralkyle, alkoxy, alkythio, cyano, amino, amino protégé, carboxyle, carboxyle protégé, alkoxyalkyle, aminoalkyle, N-alkylaminoalkyle, haloalkyle, acyle, acylamino, aryle, alkoxy-carbonylalkyle et alkoxy-carbonyle.
82. Acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et ses sels selon la revendication 81, caractérisés en ce que R^{10} est un groupe amino.

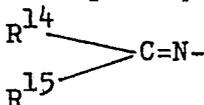
83. Acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et ses sels selon la revendication 82, caractérisés en ce que R^{2b} est un groupe choisi dans le groupe comprenant
- 2-(5-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyle), 2-(5-acétamido-1,2,3,4-tétrazolyle), 2-(5-éthoxycarbonylméthyl-1,2,3,4-tétrazolyle), 2-(5-phényl-1,2,3,4-tétrazolyle), 2-(1,2,3,4-tétrazolyle), 2-(5-bromo-1,2,3,4-tétrazolyle), 2-(5-méthylthio-1,2,3,4-tétrazolyle), 2-(5-amino-1,2,3,4-tétrazolyle), 2-(5-éthyl-1,2,3,4-tétrazolyle) et 2-(5-éthoxycarbonyl-1,2,3,4-tétrazolyle).
84. Acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et ses sels selon la revendication 82, caractérisés en ce que R^{2b} est un groupe 1,2,4-triazolyle substitué par un substituant choisi dans le groupe comprenant 1,2,4-triazol-1-yl rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cepème par une liaison carbone-azote, méthyle, méthylthio, chloro et éthoxy carbonyle.
85. Procédé de préparation de l'acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique répondant à la formule suivante, et ses sels :



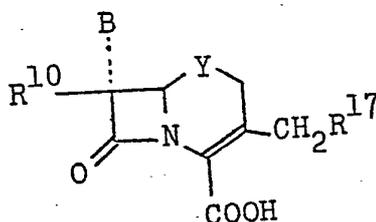
dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de carboxyle, R^{2a} représente un groupe, substitué ou non, triazolyle ou tétrazolyle rattaché au groupe exométhylène en position 3 du cycle cepème par une liaison carbone-azote, R^{10} représente un groupe amino, un groupe de formule



dans laquelle R^{11} , R^{12} et R^{13} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou des restes organiques ne participant pas à la réaction ou un groupe de formule :



- 5 dans laquelle R^{14} et R^{15} , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou des restes organiques ne participant pas à la réaction, B représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkoxy inférieur, caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide céphalosporanique répondant à la formule :
- 10



- dans laquelle R^{10} et B sont définis comme ci-dessus, R^{17} représente un groupe, substitué ou non, acyloxy ou carbamoyloxy, Y représente $>S$ ou $>S \rightarrow O$, ou son dérivé au niveau du groupe
- 15 carboxy ou son sel, avec du triazole ou tétrazole, substitué ou non, dans un solvant organique en présence d'un acide ou d'un composé complexe d'acide et ensuite éventuellement, on élimine le groupe protecteur, on protège le groupe carboxyle ou on transforme le produit en sel.
- 20 86. Procédé de préparation de l'acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et de ses sels selon la revendication 85, caractérisé en ce que B est un atome d'hydrogène.
- 25 87. Procédé de préparation de l'acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique ou de ses sels, selon la revendication 86, caractérisé en ce que ledit acide ou composé complexe d'acide est un acide protonique, un acide de Lewis ou un composé complexe d'acide de Lewis.
- 30 88. Procédé de préparation de l'acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique ou de ses sels selon la revendication 87, caractérisé en ce que l'acide protonique est l'acide sulfurique, sulfonique ou un super-acide.
89. Procédé de préparation de l'acide 7-(amino substitué ou non)-3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique et de ses sels

A

selon la revendication 87, caractérisé en ce que ledit acide de Lewis ou le composé complexe de l'acide de Lewis est le trifluorure de bore ou un complexe de ce composé.

90. Procédé de préparation de l'acide 7-(amino substitué ou non)-
5 3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique ou de ses sels selon l'une des revendications 85 à 89, caractérisé en ce que ledit solvant organique est un acide carboxylique organique, une cétone, un éther, un ester, un nitrile, un nitroalkane ou un sulfolane.
- 10 91. Procédé de préparation de l'acide 7-(amino substitué ou non)-
3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique ou de ses sels selon l'une des revendications 85 à 90, caractérisé en ce que R^{17} est un groupe acétoxy.
- 15 92. Procédé de préparation de l'acide 7-(amino substitué ou non)-
3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique ou de ses sels selon l'une des revendications 85 à 91, caractérisé en ce que R^{2a} est un groupe, substitué ou non, 1,2,4-triazolyle ou 2-(1,2,3,4-tétrazolyle).
- 20 93. Procédé de préparation de l'acide 7-(amino substitué ou non)-
3-méthyl substitué- Δ^3 -cephème-4-carboxylique ou de ses sels selon l'une des revendications 85 à 92, caractérisé en ce que la température de la réaction est de 0-80°C.
- 25 94. Composition pharmaceutique pour le traitement des affections infectieuses d'origine bactérienne dans la thérapeutique humaine et animale, caractérisée par la présence d'une quantité appropriée d'une céphalosporine ou de son sel acceptable du point de vue pharmacologique selon l'une des revendications 1, 16, 24 ou 31, conditionné au moyen d'un diluant ou support inerte acceptable.