

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②

N° 81 23457

⑤④ Dérivés d'acide 7-acylaminocephalosporanique et procédé pour leur préparation.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 501/14; A 61 K 31/545.

②② Date de dépôt 15 décembre 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 15 décembre 1980, n° 8040108; 30 décembre 1980, n° 8041516; 16 mars 1981, n° 8108135; Japon, 23 décembre 1980, n° 183299/80.*

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 24 du 18-6-1982.

⑦① Déposant : Société dite : FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD, résidant au Japon.

⑦② Invention de : Tsutomu Teraji, Keiji Takai, Shigetaka Nishino, Ikuo Ueda, Fumio Shimojo,
Takao Takaya et Higashi Takasugi.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Novapat et cabinet Chereau,
107, bd Pereire, 75017 Paris.

1.

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et à leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Plus particulièrement, elle se rapporte à de nouveaux dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et à leurs sels pharmaceutiquement acceptables, qui ont une activité antimicrobienne, à des procédés pour leur préparation, à une composition pharmaceutique les comprenant, et à un procédé pour les utiliser de manière thérapeutique dans le traitement de maladies infectieuses
10 chez les êtres humains et les animaux.

En conséquence, un objet de la présente invention est de prévoir de nouveaux dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et de leurs sels pharmaceutiquement
15 acceptables, qui sont fortement actifs contre un certain nombre de microorganismes pathogènes et sont utiles comme agents antimicrobiens, spécialement pour l'administration orale.

Un autre objet de la présente invention est de
20 prévoir des procédés pour la préparation de nouveaux dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et de leurs sels.

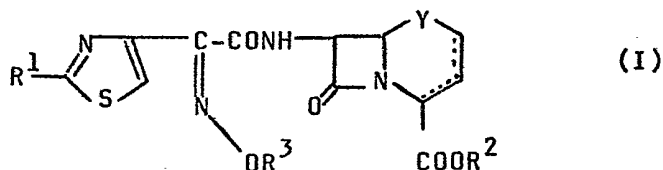
Un autre objet de la présente invention est de prévoir une composition pharmaceutique comprenant en tant

qu'ingrédients actifs, des dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Un autre objet encore de la présente invention est de prévoir un procédé pour utiliser ces dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et leurs sels pharmaceutiquement acceptables dans le traitement de maladies infectieuses par les microorganismes pathogènes chez les êtres humains et les animaux.

Les dérivés recherchés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique ayant la configuration syn sont nouveaux et peuvent être représentés par la formule générale suivante:

15



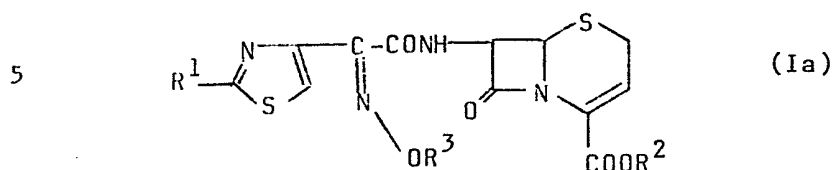
où R^1 est le groupe amino ou un groupe amino protégé et R^2 est un groupe dialkyloxyalkyle inférieur, le groupe alkyle ayant un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe se composant des groupes hydroxy, hydroxy protégé, alcoxy, carboxy, carboxy protégé, cycloalkylcarbonyloxy et des groupes hétérocycliques; un groupe alcoxy (inférieur) carbonyloxyalkyle inférieur; un groupe azidoalcoxy (inférieur) carbonyloxyalkyle inférieur; un groupe aroyloxyalkyle inférieur; un groupe alcanoyl (supérieur) oxyalkyle inférieur; le groupe phtalidyle, ou un groupe phtalidylidène-alkyle inférieur, R^3 est un groupe alkyle inférieur, Y est le groupe thio (-S-) ou sulfinyle (-SO-), et la ligne en pointillé représente le noyau de 2- ou de 3-céphem.

25

30

Parmi les composés (I), les composés (Ia) sont

plus utiles comme agents antimicrobiens et peuvent être représentés par la formule suivante :



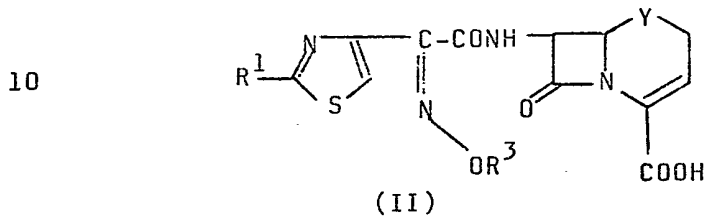
où R^1 est le groupe amino ou un groupe amino protégé, R^2
 10 est un groupe dialkylalcanoyloxyalkyle inférieur; un groupe alkyle ayant un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe se composant de groupes hydroxy, hydroxy protégé, alcoxy, carboxy, cycloalkylcarbonyloxy et des groupes hétérocycliques; alcoxy(inférieur)carbonyloxyalkyle inférieur;
 15 azidoalcoxy(inférieur)carbonyloxyalkyle inférieur; aroyloxyalkyle inférieur; alcanoyl(supérieur)oxyalkyle inférieur, phtalidyle ou phtalidylidènealkyle inférieur, et R^3 est un groupe alkyle inférieur.

Des sels convenables pharmaceutiquement acceptables des composés recherchés (I) sont des sels non toxiques classiques et peuvent comprendre un sel avec une base ou un sel d'addition avec un acide tel qu'un sel avec une base minérale, par exemple un sel de métal alcalin (par exemple un sel de sodium, un sel de potassium, etc.), un
 20 sel de métal alcalino-terreux (par exemple un sel de calcium, un sel de magnésium, etc.), un sel d'ammonium; un sel avec une base organique par exemple un sel d'amine organique (par exemple un sel de triéthylamine, un sel de pyridine, un sel de picoline, un sel d'éthanolamine, un sel
 25 de triéthanolamine, un sel de dicyclohexylamine, un sel de N,N'-dibenzyléthylènediamine, etc.), etc.; un sel d'addition avec un acide minéral (par exemple un chlorhydrate, un bromhydrate, un sulfate, un phosphate, etc.); un sel d'addition avec un acide sulfonique ou un acide carboxylique organique (par exemple un formiate, un acétate, un trifluoroacétate, un maléate, un tartrate, un méthanesulfonate, un benzènesulfonate, un p-toluènesulfonate, etc.); un sel avec un aminoacide acide ou basique (par

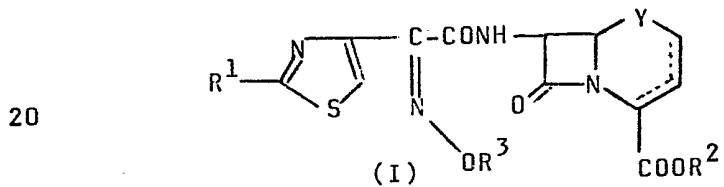
exemple l'arginine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, etc.) et analogues.

Selon la présente invention, les composés recherchés (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par les procédés comme illustrés par le schéma de réaction suivant :

Procédé 1 :

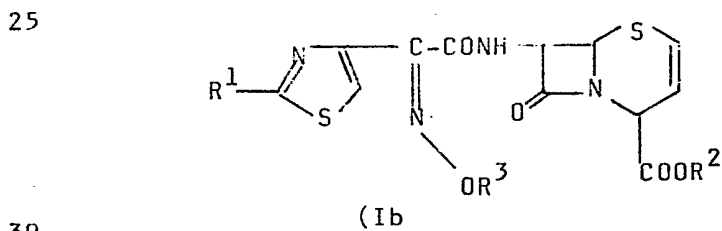


ou son sel

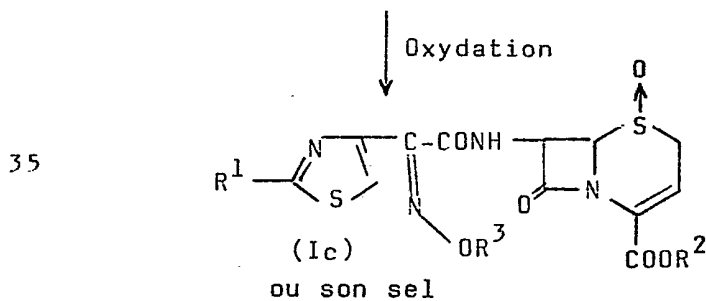


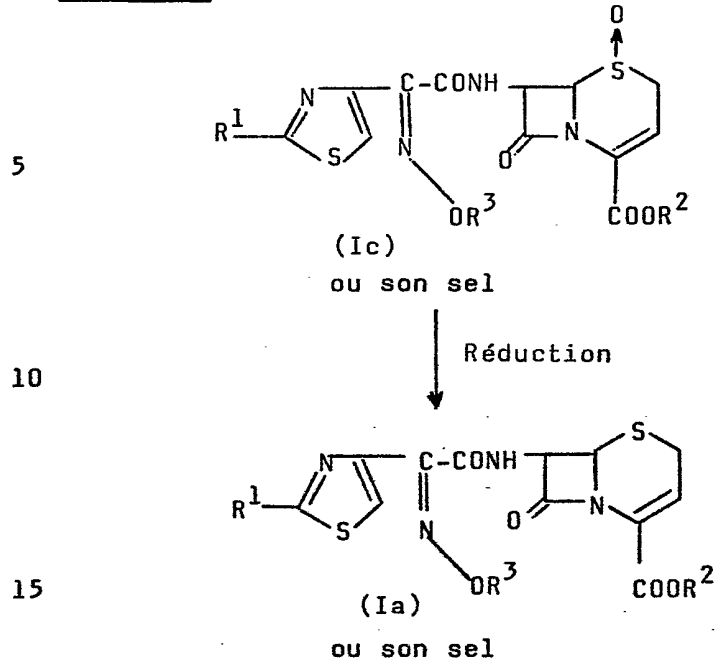
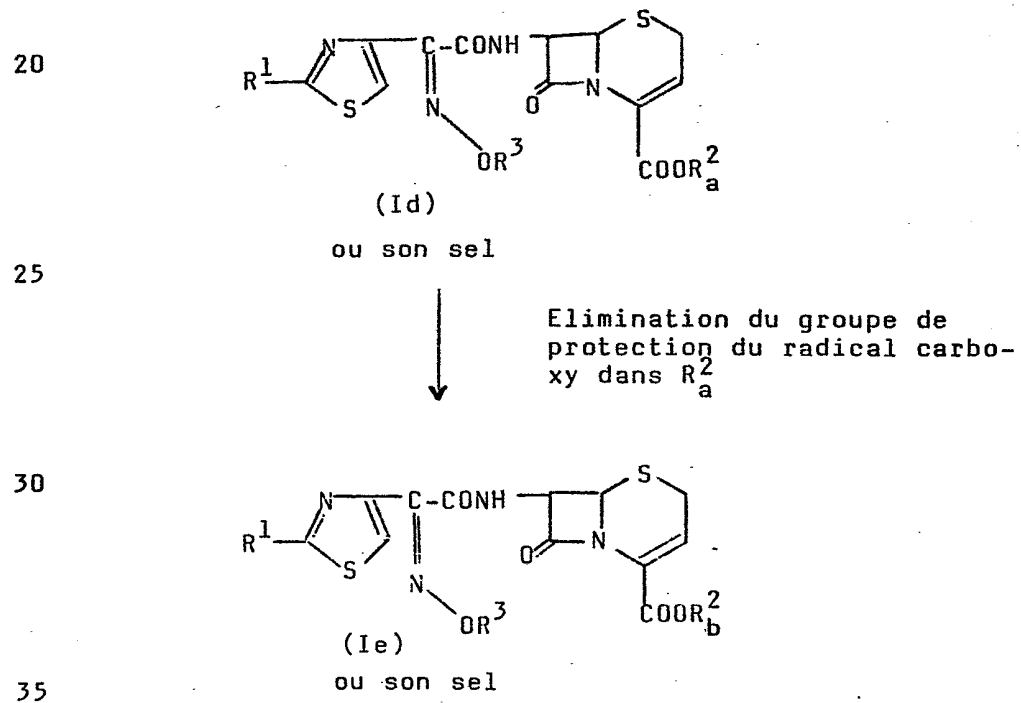
ou son sel

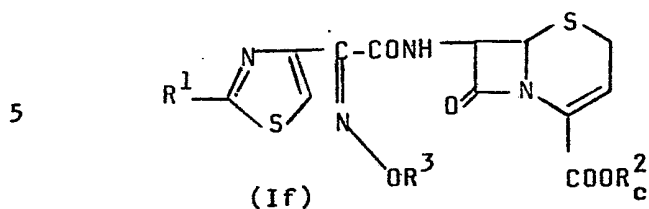
Procédé 2 :



ou son sel



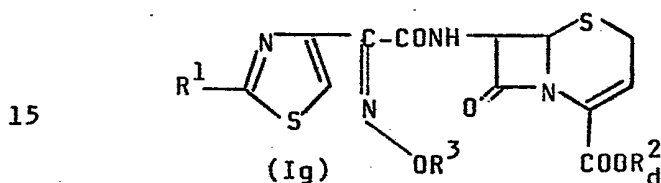
Procédé 3 :Procédé 4 :

Procédé 5 :

ou son sel

10

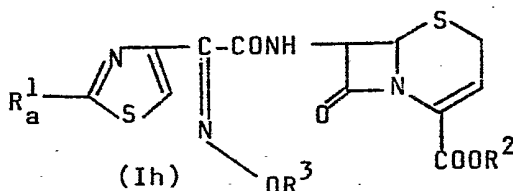
Elimination du groupe de protection du radical hydroxy dans R^2_c



ou son sel

Procédé 6 :

20

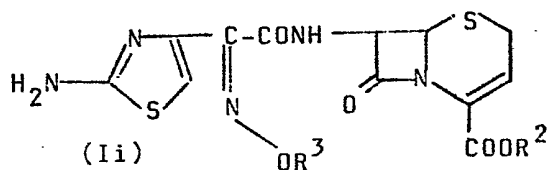


ou son sel

25

Elimination du groupe de protection du radical amino dans R^1_a

30



ou son sel

35

Dans ces différentes formules, R^1 , R^2 , R^3 et γ sont chacun tels que défini ci-dessus, R^1_a est le groupe amino protégé, R^2_a est un groupe carboxy(protégé)alkyle

inférieur, R_b^2 est un groupe carboxyalkyle inférieur, R_c^2 est un groupe di(hydroxyprotégé)alkyle inférieur, et R_d^2 est un groupe dihydroxyalkyle inférieur, X est le groupe hydroxy ou son dérivé réactif, et la ligne en pointillé
5 représente le noyau de 2- ou de 3-céphem.

Dans la description ci-dessus et dans la description ultérieure de la présente invention, des exemples et des illustrations convenables des diverses définitions à inclure dans le domaine de protection de la présente invention sont expliqués en détail comme suit.
10

Le terme "inférieur" est destiné à signifier un groupe ayant 1 à 6 atomes de carbone, et le terme "supérieur" est destiné à signifier un groupe ayant 7 à 20 atomes de carbone, sauf indication contraire.

15 Le groupe "amino protégé" convenable peut comprendre un groupe amino substitué par un groupe classique de protection du groupe amino qui est utilisé dans les composés de pénicilline et de céphalosporine, par exemple un groupe acyle comme mentionné ci-dessous, un groupe aralkyle inférieur tel qu'un groupe mono-(ou di- ou tri)phénylalkyle inférieur (par exemple les groupes benzyle, benzhydryle, trityle, etc.), un groupe alcoxy(inférieur)carbonylalkylidène inférieur ou son tautomère énamine (par exemple le groupe 1-méthoxycarbonyl-1-propén-2-yle, etc.),
20 un groupe dialkyl(inférieur)aminométhylène (par exemple le groupe diméthylaminométhylène, etc.) etc.

Le groupe "acyle" convenable peut comprendre un groupe acyle aliphatique, un groupe acyle aromatique, un groupe acyle hétérocyclique et un groupe acyle aliphatique substitué par un ou plusieurs groupes aromatique(s) hétérocyclique(s).
30

Le groupe acyle aliphatique peut comprendre des groupes acyles saturés ou non saturés, cycliques ou acycliques, tels qu'un groupe alcanoyle inférieur (par exemple les groupes formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, pivaloyle, hexanoyle, etc.), un groupe alcane(inférieur)sulfonyle (par exemple

les groupes mésyle, éthanesulfonyle, propanesulfonyle, etc.), un groupe alcoxy(inférieur)carbonyle (par exemple les groupes méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butoxycarbonyle, t-butoxycarbonyle, etc.), un
5 groupe alkénoyle inférieur (par exemple les groupes acryloyle, méthacryloyle, crotonoyle, etc.), un groupe cycloalcan(e en C₃-C₇)carbonyle (par exemple les groupes cyclohexanecarbonyle, etc.) amidino et analogues.

Le groupe acyle aromatique peut comprendre un
10 groupe aroyle (par exemple les groupes benzoyle, toluoyle, xyloyle, etc.), un groupe arènesulfonyle (par exemple le groupe benzènesulfonyle, le groupe tosyle, etc.) et analogues.

Le groupe acyle hétérocyclique peut comprendre un
15 groupe carbonyle hétérocyclique (par exemple les groupes furoyle, thénoyle, nicotinoyle, isonicotinoyle, thiazolylcarbonyle, thiadiazolylcarbonyle, tétrazolylcarbonyle, etc.) et analogues.

Le groupe acyle aliphatique substitué par un ou
20 plusieurs groupes aromatiques peut comprendre un groupe aralcanoyle inférieur tel qu'un groupe phénylalkanoyle inférieur (par exemple les groupes phénylacétyle, phénylpropionyle, phénylhexanoyle etc.), un groupe aralcoxy(inférieur)carbonyle tel qu'un groupe phénylalcoxy(inférieur)
25 carbonyle (par exemple les groupes benzyloxycarbonyle, phénéthylloxycarbonyle, etc.), un groupe phénoxyalcanoyle inférieur (par exemple les groupes phénoxyacétyle, phénoxypropionyle, etc.) et analogues.

Le groupe acyle aliphatique substitué par un ou
30 plusieurs groupes hétérocycliques peut comprendre les groupes thiénylacétyle, imidazolylacétyle, furylacétyle, tétrazolylacétyle, thiazolylacétyle, thiadiazolylacétyle, thiénylpropionyle, thiadiazolylpropionyle et analogues.

Ces groupes acyles peuvent encore être substi-
35 tués par un ou plusieurs substituants appropriés tels que des groupes alkyle inférieur (par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, pentyle, hexyle, etc.),

halogène (par exemple chlore, brome, iode, fluor), alcoxy inférieur (par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy, etc.), (alkyl inférieur) thio (par exemple méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, pentylthio, hexylthio, etc.), nitro et analogues, et un groupe acyle préféré portant ce ou ces substituants peut être un groupe mono(ou di ou tri)halo (alcanoyl inférieur) (par exemple chloracétyle, bromacétyle, dichloracétyle, trifluoracétyle, etc.), mono(ou di ou tri) halo(alcoxy inférieur)carbonyle (par exemple chlorométhoxycarbonyle, dichlorométhoxycarbonyle, 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle, etc.), nitro (ou halo ou alcoxy inférieur)phényl(alcoxy inférieur)carbonyle (par exemple nitrobenzyloxy-carbonyle, chlorobenzyloxy-carbonyle, méthoxybenzyloxy-carbonyle, et analogues.

Comme partie "alcanoyloxy" appropriée dans le terme "dialcanoyloxy(alkyle inférieur)" on citera les groupes formyloxy, acétoxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valéryloxy, isovaléryloxy, pivaloyloxy, hexanoyloxy, heptanoyloxy, octanoyloxy, nonanoyloxy, décanoyloxy, ou analogues, et de préférence un groupe alcanoyloxy en C_1 à C_{10} .

Comme partie "alkyle inférieur" dans les termes "dialkanoyloxy(alkyle inférieur)", "carboxy protégé (alkyle inférieur)", "di(hydroxy-protégé)(alkyle inférieur)", et "dihydroxy(alkyle inférieur)" on citera les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, hexyle ou analogues et de préférence le groupe alkyle en C_1 à C_4 .

Comme groupe "alkyle" approprié on citera un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_{15} tels que les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, tridécyle, tétradécyle, pentadécyle ou analogues, et de préférence un groupe alkyle en C_1 à C_{10} .

Comme partie "hydroxy protégé" et "hydroxy protégé" dont le terme "di(hydroxy protégé)-(alkyle inférieur)" on citera le groupe hydroxy protégé par un groupe protecteur classique, par exemple avec un composé cétonique tel qu'une di(alkyle inférieur)cétone, par exemple
5 l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthyl-n-propylcétone, la diéthylcétone, la 2-hexanone, la 3-hexanone, la t-butylméthylcétone, etc.), la cyclohexanone, le biacétyle, l'acétylacétone, l'acétophénone, la propiophénone, la benzophénone, et analogues.
10

Comme "alcoxy" on citera un alcoxy linéaire ou ramifié en C_1 à C_{15} tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy, nonyloxy, décylxy, undécylxy, dodécylxy, tridécylxy, tétradécylxy, pentadécylxy ou analogues et de préférence un groupe alcoxy en C_1 à C_{12} .
15

Comme partie "carboxy protégé" et "carboxy protégé" dans le terme "(carboxy protégé)-(alkyle inférieur)", on citera un carboxy estérifié tel qu'un groupe (alcoxy inférieur)carbonyle (par exemple un groupe méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, butoxycarbonyle, t-butoxycarbonyle, etc.), un groupe mono (ou di ou tri)phényl-(alcoxy inférieur)carbonyle qui peut porter un groupe nitro (par exemple un groupe benzyloxy-carbonyle, 4-nitrobenzyloxy-carbonyle, phénéthylxy-carbonyle, benzhydryloxy-carbonyle, trityloxy-carbonyle, etc.)
20 etc.

Comme groupe "cycloalkylcarbonyloxy" approprié, on citera un groupe cycloalkylcarbonyloxy en C_3 à C_8 tel qu'un groupe cyclopentylxy-carbonyle, cyclohexylxy-carbonyle, cycloheptylxy-carbonyle, etc. et de préférence un groupe (cycloalkyle en C_5 à C_6)carbonyle.
30

Comme "groupe hétérocyclique" approprié, on citera un groupe hétérocyclique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique, contenant au moins un hétéroatome tel qu'un atome d'oxygène, de soufre, d'azote, etc. On préfère particulièrement un groupe hétérocyclique tel qu'un
35

groupe hétéromonocyclique insaturé à 3 à 8 maillons et de préférence à 5 ou 6 maillons contenant 1 à 4 atomes d'azote, tel que les groupes pyrrolyle, pyrrolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle et son N-oxyde, dihydropyridyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, triazolyle (par exemple 4H-1,2,4-triazolyle, 1H-1,2,3-triazolyle, 2H-1,2,3-triazolyle, etc.), tétrazolyle (par exemple 1H-tétrazolyle, 2H-tétrazolyle, etc.) etc. et analogues.

Comme groupe "(alcoxy inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur)" on citera les groupes méthoxycarbonyloxy-méthyle, éthoxycarbonyloxyméthyle, 2-méthoxycarbonyloxy-éthyle, 1-éthoxycarbonyloxyéthyle, 1-isopropoxycarbonyloxy-éthyle et analogues.

Comme groupe "azido(alcoxy inférieur)carbonyloxy (alkyle inférieur)" on citera les groupes azidométhoxycarbonyloxyméthyle, 2-azidoéthoxycarbonyloxyméthyle, 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyle, 2-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyle, etc. et analogues.

Comme groupe "aroyloxy(alkyle inférieur)" approprié, on citera un groupe benzoyloxy(alkyle inférieur) (par exemple benzoyloxyméthyle, 1-benzoyloxyéthyle, etc.), toluoyloxy(alkyle inférieur) (par exemple toluoyloxyméthyle, 1-toluoyloxyéthyle, etc.) et analogues.

Comme groupe "(alcanoyloxy supérieur)-(alkyle inférieur)" on citera les groupes 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle, tridécanoyloxyméthyle, octanoyloxyméthyle, tétradécanoyloxyméthyle, tétradécanoyloxyéthyle, etc.

Comme groupe "phtalidylidène(alkyle inférieur)" on citera les groupes 3-phtalidylidèneméthyle, 1-(3-phtalidylidène)éthyle, 2-(3-phtalidylidène)éthyle, 1-(3-phtalidylidène)propyle, 2-(3-phtalidylidène)propyle, 3-(3-phtalidylidène)propyle, 1-(3-phtalidylidène)butyle, 2-(3-phtalidylidène)butyle, 3-(3-phtalidylidène)butyle, 4-(3-phtalidylidène)butyle, 1-(3-phtalidylidène)heptyle, etc...

Comme "dérivé réactif de l'hydroxy" pour X, on citera un radical acide tel qu'un halogène (par exemple le chlore, le brome, l'iode, etc.), un sulfonate, un sulfate

etc.

Comme exemples préférés de R^2 , on citera les groupes dialcanoyloxy(alkyle inférieur) (par exemple dia-
cétoxyméthyle, 1,2-diacétoxyéthyle, 1,2-dinonanoyloxyéthyle,
5 le, 1,2-dipropionyloxypropyle, 1,3-dipropionyloxypropyle,
1,3-dihexanoyloxypropyle, 1,3-diheptanoyloxypropyle, 1,3-
dioctanoyloxypropyle, 1,3-dinonanoyloxypropyle, 1,3-didéca-
noyloxypropyle, 1,3-dinonanoyloxybutyle, 1,3-dinonanoylo-
xypentyle, 1,3-dinonanoyloxyhexyle, 2-nonanoyloxy-1-nona-
10 noyloxyméthyléthyle, etc.) et de préférence di(C_1-C_{10})al-
canoyloxy(C_1-C_6)alkyle;

alkyle (par exemple méthyle, éthyle, propyle,
isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, néo-
pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undé-
15 cyle, etc.);

dihydroxy(alkyle inférieur) (par exemple 1,2-di-
hydroxyéthyle, 1,2-dihydroxypropyle, 1,3-dihydroxypropyle,
2,3-dihydroxypropyle, 1,2-dihydroxybutyle, 1,3-dihydro-
xybutyle, 1,4-dihydroxybutyle, 1,2-dihydroxypentyle, 1,3-di-
20 hydroxypentyle, etc.);

di(hydroxy protégé)(alkyle inférieur) tel qu'un
groupe [2,2-di(alkyle inférieur)1,3-dioxolane-4-yl]-(alky-
le inférieur [par exemple (2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-
yl)méthyle, (2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-yl)éthyle, (2,2-
25 diméthyl-1,3-dioxolane-4-yl)propyle, (2,2-diéthyl-1,3-
dioxolane-4-yl)méthyle, (2,2-dipropyl-1,3-dioxolane-4-yl)-
butyle, (2-méthyl-2-éthyl-1,3-dioxolane-4-yl)hexyle,
etc.] etc.

dialcoxy(alkyle inférieur) (par exemple dimétho-
30 xyméthyle, 1,2-diméthoxyéthyle, 1,2-dipropoxyéthyle, 1,3-
diméthoxypropyle, 1,3-diéthoxypropyle, 1,3-diisopropoxy-
propyle, 1,3-di-t-butoxypropyle, 1,3-dipentyloxypropyle,
1,3-diheptyloxypropyle, 1,3-dioctyloxypropyle, 1,3-dinona-
nyloxypropyle, 1,3-diundécyloxypropyle, 1,3-didodécyloxy-
35 propyle, 1,2-diméthoxypropyle, 1,2-dibutoxypropyle, 2,3-
dioctyloxypropyle, 1,4-dibutoxybutyle, 2-éthoxy-1-éthoxy-
méthyléthyle, 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle, 2-

butoxy-1-butoxyméthyléthyle, 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle, 2-octyloxy-1-octyloxyméthyléthyle, 2-dodécyloxy-1-dodécyloxyméthyléthyle, etc., et de préférence di(C₁-C₁₂)alcoxy(C₁-C₆)alkyle;

5 carboxy(alkyle inférieur) (par exemple carboxyméthyle, carboxyéthyle, 1-carboxypropyle, 2-carboxypropyle, 3-carboxypropyle, 1-carboxybutyle, 2-carboxybutyle, 4-carboxybutyle, 5-carboxypentyle, 6-carboxyhexyle, etc.);

(carboxy protégé)(alkyle inférieur) tel qu'un
 10 groupe carboxy(alkyle inférieur)estérifié etc.. et de préférence (alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur (par exemple méthoxycarbonylméthyle, éthoxycarbonylméthyle, propoxycarbonylméthyle, t-butoxycarbonylméthyle, t-butoxycarbonylpropyle, 1-t-butoxycarbonylpropyle, 3-t-butoxycarbonylpropyle, 5-t-butoxycarbonylpentyle, etc.), mono(ou di
 15 ou tri)phényl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur) qui peut porter un groupe nitro (par exemple benzyloxycarbonylméthyle, 4-nitrobenzyloxycarbonylméthyle, benzhydryloxycarbonylméthyle, 2-benzyloxycarbonyléthyle, 3-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)propyle, 3-benzhydryloxycarbonylpropyle,
 20 1-benzhydryloxycarbonylpropyle, 5-benzhydryloxycarbonylpentyle, 5-(4-nitrobenzyloxycarbonyl) pentyle, 6-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)hexyle, trityloxycarbonylméthyle, etc.)
 etc.

25 cycloalkylcarbonyloxy(alkyle inférieur) (par exemple cyclobutylcarbonyloxyméthyle, cyclopentylcarbonyloxyméthyle, cyclopentylcarbonyloxyéthyle, cyclopentylcarbonyloxypropyle, cyclopentylcarbonyloxybutyle, cyclopentylcarbonyloxypropyle, cyclopentylcarbonyloxyhexyle, cyclohexylcarbonyloxyméthyle, cyclohexylcarbonyloxyéthyle, cyclohexylcarbonyloxybutyle, cyclohexylcarbonyloxypropyle, etc.), et
 30 de préférence (cycloalkyle en C₅ à C₆)carbonyloxyalkyle en C₁ à C₆).

Un groupe hétérocyclique(alkyle inférieur) tel
 35 qu'un groupe hétéromonocyclique(alkyle inférieur) insaturé à 5 ou 6 maillons contenant 1 à 4 atomes d'azote, (par exemple pyrrolylméthyle, imidazolylméthyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, pyridylpropyle, pyridylbutyle, pyridylpentyle,

pyridylhexyle, pyrimidinylméthyle, pyrimidinylpentyle, triazolyléthyle, tétrazolylméthyle, tétrazolylbutyle, tétrazolylpentyle, etc.), et de préférence pyridyl(alkyle en C_1 à C_6).

5 alcoxycarbonyloxy(alkyle inférieur) (par exemple méthoxycarbonyloxyméthyle, éthoxycarbonyloxyméthyle, 2-méthoxycarbonyloxyéthyle, 1-éthoxycarbonyloxyéthyle, 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle, 1-méthoxycarbonyloxyéthyle, etc.) et de préférence (alcoxy en C_1 à C_4)carbonyloxy
10 (alkyle en C_1 à C_4) et mieux encore (alcoxy en C_1 à C_3) carbonyloxy(alkyle en C_1 à C_3)

 azido(alcoxy inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur) (par exemple azidométhoxycarbonyloxyméthyle, 2-azidoéthoxycarbonyloxyméthyle, 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyle, 2-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyle, etc.) et
15 de préférence azido(alcoxy en C_1 à C_3)carbonyloxyalkyle en C_1 à C_3 ;

 aroyloxy(alkyle inférieur) tel que benzoyloxy(alkyle inférieur) (par exemple benzoyloxyméthyle, 1-benzoyloxyméthyle, etc.), toluoyloxy(alkyle inférieur)
20 (par exemple toluoyloxyméthyle, 1-toluoyloxyéthyle, etc.) etc. et de préférence benzoyloxy(alkyle en C_1 à C_3)(alcanoyloxy supérieur)oxyalkyle inférieur, par exemple 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle, tridécanyloxyméthyle, octanoyloxy
25 méthyle, tétradécanyloxyméthyle, tétradécanyloxyéthyle, etc.) et de préférence (alcanoyloxy en C_7 à C_{16})(alkyle en C_1 à C_3)

 phtalidylidène(alkyle inférieur) (par exemple 3-phtalidylidèneméthyle, 1-(3-phtalidylidène)éthyle, 2-
30 (3-phtalidylidène)éthyle, 1-(3-phtalidylidène)propyle, 2-(3-phtalidylidène)propyle, 3-(3-phtalidylidène)propyle, 1-(3-phtalidylidène)butyle, 2-(3-phtalidylidène)butyle, 3-(3-phtalidylidène)butyle, 4-(3-phtalidylidène)butyle, 1-(3-phtalidylidène)heptyle, etc.) et de préférence
35 phtalidylidène(alkyle en C_1 à C_4) et phtalidyle (par exemple 3-phtalidyle, etc.).

 Comme "alkyle inférieur" pour R^3 , on citera les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-

butyle, t-butyle, pentyle, hexyle, etc.

Les procédés 1 à 6 pour la préparation du composé (I) de l'invention sont expliqués en détail dans ce qui suit.

5 (1) Procédé 1

Le composé (I) ou un de ses sels peut être préparé en faisant réagir le composé (II) ou un de ses sels avec un agent estérifiant répondant à la formule : $X-R^2$ (III) dans laquelle R^2 et X sont tous deux tels que définis
10 ci-dessus. Comme sels appropriés du composé (II) on citera ceux donnés comme exemple pour le composé (I).

La réaction peut être effectuée en présence d'une base organique ou minérale telle qu'un métal alcalin (par exemple le lithium, le sodium, le potassium, etc.),
15 métal alcalino-terreux (par exemple le calcium, etc.), d'un hydrure de métal alcalin (par exemple l'hydrure de sodium), d'un hydrure de métal alcalino-terreux (par exemple l'hydrure de calcium, etc.), d'un hydroxyde de métal alcalin (par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, etc.),
20 d'un carbonate de métal alcalin (par exemple le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, etc.), d'un bicarbonate de métal alcalin (par exemple le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, etc.), d'un alcoolate de métal alcalin (par exemple le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium, le t-butylate de potassium,
25 etc.), d'un sel de métal alcalin d'acide alcanoïque (par exemple l'acétate de sodium, etc.), d'une trialkylamine (par exemple la triéthylamine, etc.), d'une pyridine (par exemple la pyridine, la lutidine, la picoline, etc.),
30 d'une quinoléine, etc. et elle peut aussi être effectuée en présence d'un iodure métallique (par exemple l'iodure de sodium, etc.).

Cette réaction s'effectue habituellement dans un solvant classique qui n'influence pas dans un sens défavora-
35 ble la réaction, tel que la N,N-diméthylformamide, le tétrahydrofurane, le diméthylsulfoxyde, la pyridine, le dioxane, le méthanol, l'éthanol, l'eau, l'acétone, l'acéto-

nitriile, le chloroforme, le benzène, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, l'acétate d'éthyle, l'hexaméthylphosphoramide, etc. ou un mélange de ceux-ci.

Lorsque l'alcool est utilisé comme agent
5 d'estérification (III), la réaction est effectuée de préférence en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, le N-cyclohexyl-N'-(4-diéthylaminocyclohexyl)carbodiimide, le N,N'-diéthylcarbodiimide, le N,N'-diisopropylcarbodiimide,
10 de, le N-éthyl-N'-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide, etc.), d'une cétèneimine (par exemple le N,N'-carbonylbis(2-méthylimidazole), d'une pentaméthylènegétène-N-cyclohexylimine, d'une diphenylcétène-N-cyclohexylimine, etc. des composés d'éther oléfinique ou acétylénique (par exemple
15 l'éthoxyacétylène, l'éther β -chlorovinyléthylque), d'un ester d'acide sulfonique de dérivé de N-hydroxybenzotriazole (par exemple le 1-(4-chlorobenzènesulfonyloxy)-6-chloro-1H-benzotriazole, etc.), d'une combinaison de phosphite de trialkyle ou de triphénylphosphine et de tétra-
20 chlorure, de disulfure de carbone ou de diazènedicarboxylate (par exemple diazènedicarboxylate de diéthyle, etc.) d'un composé du phosphore (par exemple d'un polyphosphate d'éthyle, d'un polyphosphate d'isopropyle, d'un chlorure de phosphoryle, le trichlorure de phosphore, etc.),
25 de chlorure de thionyle, de chlorure de benzènesulfonyle, de chlorure d'oxalyle, d'un sel de N-éthylbenzisoazolium, de 3-sulfonate de N-éthyl-5-phénylisoxazolium, d'un réactif (désigné sous le nom de "réactif de Vilsmeier") formé par la réaction d'une amide tel que la N,N-di(alkyle inférieur)formamide (par exemple la diméthylformamide, etc.),
30 la N-méthylformamide, etc. avec un composé halogéné tel que le chlorure de thionyle, le chlorure de phosphoryle ou le phosgène, de tamis moléculaires, etc.

La température de réaction n'est pas déterminante et la réaction est habituellement effectuée en refroidissant, à une température supérieure à la température ambiante.

Certains des composés de départ (III) utilisés dans le procédé 1 sont nouveaux et peuvent être préparés, par exemple à partir des composés connus par des procédés classiques. L'explication détaillée de ces procédés est donnée dans les préparations 2 à 6 ci-après.

(2) Procédé 2:

Le composé de l'invention (Ic) ou un de ses sels peut être préparé en oxydant le composé (Ib) ou un de ses sels.

Comme sels appropriés du composé (Ib), on peut citer les sels donnés comme exemple pour le composé (I).

La réaction d'oxydation de l'invention peut être effectuée par un procédé classique utilisé pour la transformation de -S- en $\overset{\text{O}}{\text{S}}$ - par exemple en utilisant un agent oxydant tel que l'acide m-chloroperbenzoïque, l'acide perbenzoïque, l'acide peracétique, l'ozone, le peroxyde d'hydrogène, l'acide périodique, etc...

La réaction de l'invention est habituellement effectuée dans un solvant tel que l'eau, l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle ou n'importe quel autre solvant qui n'agit pas dans un sens défavorable sur la réaction.

La température de réaction n'est pas déterminante et la réaction est de préférence effectuée en refroidissant ou à la température ambiante.

(3) Procédé 3 :

Le composé (Ia) ou un de ses sels peut être préparé en réduisant le composé (Ic) ou un de ses sels.

Comme sels appropriés du composé (Ic), on citera ceux donnés comme exemples pour le composé (I).

La réduction conformément à l'invention peut être effectuée par un procédé classique utilisé pour la transformation de $\overset{\text{O}}{\text{S}}$ - en -S-, par exemple, en utilisant du trichlorure de phosphore, une combinaison de chlorure stanneux et de chlorure d'acétyle, une combinaison d'un iodure de métal alcalin (par exemple l'iodure de sodium, etc.) et

d'un anhydride trihaloacétique (par exemple l'anhydride trifluoroacétique, etc.).

La réduction est habituellement effectuée dans un solvant tel que l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, le benzène, l'hexane, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle, ou tout autre solvant qui n'agit pas dans un sens défavorable sur la réaction.

La température de réaction n'est pas déterminante et la réaction peut habituellement être effectuée en refroidissant ou à la température ambiante.

(4) Procédé 4 :

Le composé (Ie) ou un de ses sels peut être préparé en soumettant le composé (Id) ou un de ses sels à une réaction d'élimination du groupe protecteur du carboxy dans R_a^2 .

Comme procédé approprié pour la réaction d'élimination on citera un procédé classique tel que l'hydrolyse, la réduction etc.

(i) Pour l'hydrolyse :

L'hydrolyse est de préférence effectuée en présence d'un acide.

Comme acide approprié, on citera un acide minéral (par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, etc.), un acide organique (par exemple l'acide formique, l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide propionique, l'acide méthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, etc.), une résine échangeuse d'ions acide, etc. Lorsqu'on utilise, dans cette réaction, un acide organique tel que l'acide trifluoroacétique et l'acide p-toluènesulfonique, la réaction est de préférence effectuée en présence d'agents capteurs de cations (par exemple l'anisole, etc.).

L'acide convenant pour cette hydrolyse peut être choisi suivant la nature du groupe protecteur à éliminer, par exemple cette hydrolyse peut de préférence être utilisée dans les cas où le groupe protecteur du carboxy est

un groupe alkyle inférieur substitué ou non substitué, un groupe mono(ou di ou tri)phényl(alkyle inférieur) substitué ou non substitué, etc.

5 L'hydrolyse est habituellement effectuée dans un solvant classique qui n'agit pas dans un sens défavorable sur la réaction tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'alcool t-butylique, le tétrahydrofurane, la N,N-diméthylformamide, le dioxane ou un mélange de ceux-ci, et en outre les acides ci-dessus peuvent également être
10 utilisés comme solvant lorsqu'ils sont sous forme liquide.

La température de réaction de cette hydrolyse n'est pas déterminante, et la réaction est habituellement effectuée en refroidissant à une température supérieure à la température ambiante.

15 (II) Pour la réduction :

La réduction est effectuée d'une manière classique comprenant une réduction chimique et une réduction catalytique.

20 Comme agents réducteurs appropriés utilisables dans la réduction chimique, on citera une combinaison d'un métal (par exemple l'étain, le zinc, le fer, etc.) ou d'un composé métallique (par exemple le chlorure de chrome, l'acétate de chrome, etc.), et d'un acide organique ou
25 minéral (par exemple l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide trifluoroacétique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, etc.).

30 Comme catalyseurs appropriés pour l'utilisation dans la réduction catalytique, on citera des catalyseurs classiques tels que des catalyseurs au platine (par exemple une plaque de platine, une éponge de platine, du noir de platine, du platine colloïdal, de l'oxyde de platine, un fil de platine, etc.), des catalyseurs au palladium (par exemple une éponge de palladium, du noir de palladium, de
35 l'oxyde de palladium, du palladium sur carbone, du palladium colloïdal, du palladium sur sulfate de baryum, du palladium sur du carbonate de baryum, etc.), des catalyseurs au nickel (par exemple du nickel réduit, de l'oxyde

de nickel, du nickel de Raney), etc.), des catalyseurs au cobalt (par exemple du cobalt réduit, du cobalt de Raney, etc), des catalyseurs du fer (par exemple du fer réduit, du fer de Raney, etc.), des catalyseurs au cuivre (par exemple du cuivre réduit, du cuivre de Raney, du cuivre d'Ullman, etc.) etc.

La manière d'effectuer la réduction peut être choisie en fonction de la nature du groupe protecteur à éliminer, par exemple la réduction chimique peut être utilisée de préférence lorsque le groupe protecteur du carboxy est un groupe halo(alkyle inférieur) ou un groupe analogue et la réduction catalytique est de préférence utilisée lorsque le groupe protecteur du carboxy est un groupe mono(ou di ou tri)phényl(alkyle inférieur) substitué ou non substitué, etc.

La réduction est habituellement effectuée dans un solvant classique qui n'influe pas sur la réaction tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le propanol, la N,N-diméthylformamide ou un mélange de ceux-ci. En outre, lorsque les acides ci-dessus devant être utilisés dans la réduction chimique sont sous forme liquide, ils peuvent être aussi utilisés comme solvant. En outre, un solvant utilisable dans la réduction catalytique peut être le solvant indiqué ci-dessus, et un autre solvant classique tel que l'éther diéthylique, le dioxane, le tétrahydrofurane, etc. ou un mélange de ceux-ci.

La température de réaction de cette réduction n'est pas déterminante et la réaction est habituellement effectuée sous refroidissement ou à chaud.

Les procédés indiqués ci-dessus peuvent être choisis en fonction de la nature du groupe protecteur à éliminer.

(5) Procédé 5 :

Le composé (Ig) ou un de ses sels peuvent être préparés en soumettant le composé (If) ou un de ses sels à une réaction d'élimination du groupe protecteur de l'hydroxy dans R_c^2

Le sel approprié du composé (If) peut être l'un de ceux donnés comme exemple pour le composé (I).

La réaction est effectuée par un procédé classique tel qu'hydrolyse, réduction etc.

5 Le procédé d'hydrolyse et de réduction, et les conditions de réaction (par exemple la température de réaction, le solvant, etc.) sont pratiquement les mêmes que ceux donnés comme exemple pour l'élimination du groupe protecteur du carboxy dans le procédé 4.

13 La présente invention comprend les cas où le ou les groupes amino protégés, et/ou le ou les groupes carboxy protégés sont transformés en le ou les groupes amino libres et/ou le ou les groupes carboxy libres correspondants, respectivement, pendant la réaction.

15 (6) Procédé 6:

Le composé (Ii) ou un de ses sels peut être préparé en soumettant le composé (Ih) ou un de ses sels à la réaction d'élimination du groupe protecteur du groupe amino dans R_a^1 .

20 Comme sel approprié du composé (Ih), on peut citer ceux donnés comme exemple pour le composé (I).

Cette réaction est effectuée par un procédé classique tel qu'hydrolyse, réduction, etc.

25 La procédé d'hydrolyse et de réduction, et les conditions réactionnelles (par exemple température de réaction, solvant, etc.) sont pratiquement les mêmes que celles données comme exemple pour l'élimination du groupe protecteur du carboxy dans le procédé 4.

30 La présente invention couvre les cas où le ou les groupes carboxy protégés et/ou le ou les groupes hydroxy protégés sont transformés en le ou les groupes carboxy libres et/ou le ou les groupes hydroxy libres correspondants, respectivement, pendant la réaction.

35 Les composés (I) dans lesquels R^2 est un groupe alkyle peuvent se préparer par les procédés indiqués ci-dessus, et des explications détaillées sont données pour ceux-ci dans les exemples ci-dessous.

Les composés (I) de l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont nouveaux et présentent une activité antimicrobienne élevée, ils inhibent le développement d'une grande variété de microorganismes pathogènes
5 parmi lesquels des microorganismes gram-positifs et gram-négatifs et ils sont utiles comme agents antimicrobiens, en particulier pour l'administration orale.

Pour l'administration thérapeutique, les composés de l'invention (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont utilisés sous forme d'une préparation pharmaceutique classique contenant ce composé comme ingrédient
10 actif, en mélange avec des supports pharmaceutiquement acceptables tels qu'un excipient organique ou minéral solide ou liquide convenant pour l'administration orale, parentérale et externe.

Les composés de l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables possèdent une activité antimicrobienne élevée et seront utilisés pour l'administration par injection, en suppositoire ou orale en particulier pour
15 l'administration orale, leur préparation étant expliquée, par exemple comme il est indiqué ci-dessous.

Les préparations pharmaceutiques peuvent être sous forme solide, telle que comprimé, granulé, poudre, capsule ou sous une forme liquide telle que solution, suspension,
25 sirop, émulsion, limonade, etc.

Si nécessaire, on peut incorporer dans les préparations ci-dessus des substances auxiliaires, des agents stabilisants, des agents mouillants, et tous autres additifs qui sont communément et classiquement utilisés dans les
30 préparations de céphalosporine telles que le lactose, le stéarate de magnésium, l'argile blanche, le saccharose, l'amidon de maïs, le talc, l'acide stéarique, la gélatine, l'agar-agar, la pectine, l'huile d'arachide, l'huile d'olive, le beurre de cacao, l'éthylèneglycol, etc.

35 La posologie des composés (I) peut varier; elle dépend de l'âge, de l'état du malade, de la nature de la maladie, de la nature des composés (I) administrés etc. En

général, on peut administrer à un malade des quantités comprises entre 1 mg et environ 4000 mg ou même davantage par jour. Une dose unique moyenne d'environ 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg des composés (I) de l'invention peut être utilisée pour le traitement de maladies infectieuses provoquées par des microorganismes pathogènes.

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration de la présente invention.

Préparation 1

Du chlorure de n-nonyloyle (23 g) a été ajouté goutte à goutte à une solution agitée de glycérine (6,0 g) dans de la pyridine sèche (60 ml) entre 0 et 5°C pendant 5 30 minutes. Le mélange a été agité à la même température pendant une heure, et puis on l'a laissé reposer à la température ambiante toute la nuit. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (300 ml), et extrait avec de l'acétate d'éthyle (50 ml x 2). L'extrait 10 a été lavé avec de l'eau (10 ml), une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (40 ml) tour à tour, et puis séché sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide, et le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (636 g) avec un 15 mélange de chloroforme et d'acétone (30 : 1). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner du 1,3-di-n-nonyloxy-2-propanol, p.f. 30-31°C.

IR (Film) : 3480, 1745 cm^{-1}

20 R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 0,7-2,0 (30 H, m), 2,33 (4H, t, J=7Hz), 2,87 (1H, large s), 3,9-4,4 (5H, large s).

Préparation 2

Du chlorure de bromoacétyle (113 g) a été ajouté 30 goutte à goutte à une solution agitée d'alcool 4-nitrobenzylique (9,2 g) et de pyridine (10 ml) dans du tétrahydrofurane sec (100 ml) à 0°C pendant 50 minutes. Le mélange a été agité entre 0 et 5°C pendant 30 minutes et évaporé sous vide. Le résidu a été dissous dans un mélange de chloroforme (70 ml) et d'eau (20 ml), et puis la couche organique a été séparée. La couche organique a été lavée avec une 30 solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique et de l'eau, tour à tour, et puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide, et le résidu 35 a été recristallisé dans du méthanol pour donner des cristaux (6,74 g) de bromoacétate de 4-nitrobenzyle.

I.R. (Nujol) : 1760, 1610 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 4,13 (2H, s), 5,32 (2H, s),
7,52 (2H, d, J=9Hz), 8,23 (2H, d, J=9Hz).

Préparation 3

5 Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 2.

(1) 6-bromohexanoate de 4-nitrobenzyle

IR (Film) : 1740, 1605 cm^{-1}

10 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,1-2,1 (6H, m), 2,41 (2H, t, J=6Hz), 3,40 (2H, t, J=6Hz), 5,20 (2H, s),
7,47 (2H, d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz).

(2) 4-chlorobutyrate de 4-nitrobenzyle

IR (Film) : 1740 cm^{-1}

15 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,9-2,3 (2H, m), 2,6 (2H, t, J=7Hz), 3,7 (2H, t, J=6Hz), 5,3 (2H, s),
7,5 (2H, d, J=9Hz), 8,2 (2H, d, J=9Hz).

Préparation 4

20 De l'iodure de sodium (3,5 g) a été lentement ajouté à une solution agitée de bromoacétate de 4-nitrobenzyle (5,0 g) dans de l'acétone (50 ml) à la température ambiante pendant 5 minutes, et la solution a été agitée à la même température pendant 2,25 heures. Le mélange résultant a été évaporé sous vide, et le résidu a été dissous dans un mélange d'acétate d'éthyle (40 ml) et d'eau (15 ml). La

25 couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, tour à tour, et puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Après que la solution a été évaporée sous vide, on a laissé le résidu reposer dans un

30 réfrigérateur toute la nuit et on l'a trituré avec du méthanol (10 ml) pour donner des cristaux (5,25 g) d'iodoacétate de 4-nitrobenzyle, p.f. 62,5 à 63,5°C.

IR (Nujol) : 1735 cm^{-1}

35 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 3,80 (2H, s), 5,28 (2H, s),
7,55 (2H, d, J=9Hz), 8,25 (2H, d, J=9Hz).

Préparation 5

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 4.

(1) 6-iodohexanoate de 4-nitrobenzyle

IR (Film) : 1740 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,2-2,1 (6H, m), 2,40 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,15 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5,17 (2H, s), 7,43 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,15 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),

(2) 4-iodobutyrate de 4-nitrobenzyle

IR (Film) : 1745 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,9-2,4 (2H,m), 2,56 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,27 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5,27 (2H, s), 7,53 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,23 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

EXEMPLE 1

De l'iodure de n-butyle (13,4 g) et de la triéthylamine (6,1 ml) ont été ajoutés à une solution d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 10,0 g) dans de la N,N-diméthylformamide sèche (100 ml) en refroidissant par de la glace, et agités à 40°C pendant 3 heures et demie. La solution résultante a été déversée dans un mélange d'acétate d'éthyle (300 ml) et d'eau (500 ml) et réglée à un pH de 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N. Après séparation de la couche organique, la couche aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (100 ml x 2). La couche organique et l'extrait ont été combinés et lavés avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, une solution aqueuse à 5 % de thiosulfate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium tour à tour. Après traitement de la solution avec du charbon activé, la solution a été séchée sur du sulfate de magnésium anhydre.

La solution a été évaporée sous vide, et le résidu a été trituré avec de l'éther diéthylique (100 ml). Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'éther diéthylique (20 ml) deux fois et séchés sur du pentoxyde de phosphore sous vide pour donner du 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-butyle (isomère syn, 7,6 g).

IR (Nujol) : 3250, 3170, 3050, 1790, 1780, 1770, 1725, 1700, 1660, 1635, 1565, 1550 cm^{-1}

R.H.N. (DMSO-d₆, δ) : 0,88 (3H, t, J=6Hz), 1,13-1,92
 (4H, large), 3,62 (2H, d, J=4Hz), 3,88
 (3H, s), 4,17 (2H, t, J=6Hz), 5,10 (1H, d,
 J=5Hz), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,47
 5 (1H, t, J=4Hz), 7,35 (1H, s), 8,45 (1H, s),
 9,63 (1H, d, J=8Hz), 12,82 (1H, s).

EXEMPLE 2

Des tamis moléculaires (3 Å) (10 g) ont été ajoutés à une solution d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-
 10 2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 5 g) dans de la pyridine sèche (45 ml) et agités à la température ambiante pendant 40 minutes. Du tétrahydrofurane sec (15 ml) et du 2,2-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1,3-dioxolane (1,6 g) ont été ajoutés à la solution et puis refroidis avec de l'eau et de la glace. Après addition de dicyclohexylcarbodiimide (3,8 g) à la solution, celle-ci a été agitée entre 0 et 3°C sous une atmosphère d'azote gazeux pendant 6 heures. Le mélange résultant a été ajouté à de l'eau et de la glace (300 ml) et séparé par filtration. Le filtrat a été extrait avec de l'acétate d'éthyle
 20 (300 ml) deux fois. De l'eau et de la glace ont été ajoutées à l'extrait et la solution a été réglée à un pH de 3 à 4 avec de l'acide chlorhydrique 3N et lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La couche organique a été réglée à un pH de 7 à 8 avec une solution
 25 aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et lavée avec de l'eau. La solution a été séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide pour donner une huile marron (3,8 g). L'huile a été purifiée
 30 par chromatographie sur colonne sur du gel de silice pour donner du 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de (2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyle (isomère syn, 2,4 g).

IR (Nujol) : 3500, 3250, 3200, 3160, 3040,
 35 1780, 1710, 1680, 1630 cm⁻¹

R.H.N. (CDCl₃, δ) : 1,37 (3H, s), 1,43 (3H, s),
 3,5-3,7 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,6-4,6

(5H, m), 5,07 (1H, d, J=5Hz), 6,02 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,5-6,8 (1H, m), 7,85 (1H, d, J=9Hz), 8,57 (1H, s), 11,7 (1H, large s).

EXEMPLE 3

5 Des tamis moléculaires (3 Å) (15 g) ont été ajoutés à une solution d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 8,2 g) dans de la pyridine sèche (80 ml), et agités à la température ambiante pendant 30 minutes. Du tétrahydrofurane sec (15 ml) et de la 2-hydroxyméthylpyridine (2,2 g) ont été ajoutés à la solution et refroidis avec de l'eau et de la glace. Après addition de dicyclohexylcarbodiimide (6,2 g) à la solution, celle-ci a été agitée entre 0 et 3°C sous une atmosphère d'azote gazeux pendant 4 heures et, en outre, à la température ambiante pendant 14 heures. De l'acétate d'éthyle (200 ml) a été ajouté au mélange résultant et séparé par filtration. Le filtrat a été réglé à un pH de 3 à 4 avec de l'acide chlorhydrique 3N. Après avoir retiré la couche organique de la solution résultante, de l'acétate d'éthyle (400 ml) a été ajouté à la solution aqueuse. Celle-ci a été réglée à un pH de 8 à 9 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La couche aqueuse a été extraite avec une solution mélangée d'acétate d'éthyle (200 ml) et de tétrahydrofurane (200 ml). La couche organique a été combinée et lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous vide pour donner une huile de couleur orange (6,0 g). L'huile a été purifiée par chromatographie sur colonne sur du gel de silice pour donner de l'huile pure (3,5 g). L'huile a été pulvérisée avec de l'éther diisopropylique pour donner une poudre jaune pâle (2,8 g de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-pyridylméthyle (isomère syn).

35 IR (Nujol) : 3250, 3150, 3050, 1760, 1730,
1690, 1650 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 3,5-3,8 (2H,m), 3,93 (3H, s),

5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,37 (2H, s), 5,98 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,8 (1H, m), 7,3-8,1 (4H, m), 8,5-8,8 (2H, m), 9,75 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLE 4

5 De la dicyclohexylcarbodiimide (6,5 g) a été ajoutée à une solution agitée d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 8,6 g) et de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxyméthyléthanol (7,8 g) dans un mélange de pyridine sèche (80
10 ml) et de tétrahydrofurane sec (25 ml) à 3°C, et puis agitée entre 0 et 5°C pendant 4 heures et on l'a laissée au repos à la température ambiante toute la nuit. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (450 ml) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (450 ml). De l'eau
15 (50 ml) a été ajoutée à l'extrait et réglée à un pH de 2 à 3 avec de l'acide sulfurique à 20 %. La couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (100 ml x 2) et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, tour à tour, et séchée sur du sulfa-
20 te de magnésium anhydre. Après avoir retiré la solution sous vide, le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (370 g) avec un mélange de chloroforme et d'acétone (5 : 1). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner une poudre (4,62 g) de 7-[2-(2-formamido-
25 thiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3330, 3260, 1785, 1740, 1680 cm^{-1}

30 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-1,8 (30H, m), 2,30 (4H, t, J=6Hz), 3,4-3,6 (2H, large s), 3,92 (3H, s), 4,1-4,4 (4H, m), 5,06 (1H, d, J=5Hz), 5,3-5,5 (1H, m), 6,03 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,48-6,65 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=8Hz), 8,52 (1H, s).

35

EXEMPLE 5

De l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 6,0 g)

a été dissous dans une solution mélangée de diméthylsulfoxyde sec (90 ml) et de diméthylformamide sèche (30 ml). Après addition de triéthylamine (1,58 g) à la solution agitée à 9°C pendant 2 minutes, on y a ajouté du cyclohexanecarboxylate d'iodométhyle (4,2 g) avec agitation pendant 5 minutes, et puis on a agité avec refroidissement par de la glace pendant 35 minutes. De l'eau et de la glace (500 ml) ont été ajoutées à la solution résultante et on a extrait avec de l'acétate d'éthyle trois fois. La solution a été ultérieurement lavée avec une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium, une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et on a séché sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide, et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne sur du gel de silice (100 g) avec une solution mélangée de chloroforme et d'acétone (10 : 3). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner le résidu purifié. Le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diisopropylique et séché sous vide pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de cyclohexylcarbonyloxyméthyle (isomère syn, 4,0 g).

IR (Nujol) : 3410, 3300, 1775, 1745, 1670,
1620 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,0-2,5 (11H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,05 (3H, s), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (2H, s), 5,92 (2H, s), 6,10 (1H, ABq, $J=9\text{Hz}, 5\text{Hz}$), 6,6-6,9 (1H, m), 6,75 (1H, s), 8,00 (1H, d, $J=9\text{Hz}$).

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de cyclohexylcarbonyloxyméthyle, (isomère syn).

EXEMPLE 6

A une solution de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de sodium (isomère syn, 5,0 g) dans de la N,N-diméthylformamide (100 ml), on a ajouté du bromoacétate de t-butyle (2,9 g), et la solution a été agitée pendant 3 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été extrait avec de l'acétate d'éthyle. La couche organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et

de l'eau, tour à tour, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de t-butoxycarbonylméthyle (isomère syn, 3,2 g), p.f. 188-190°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3250, 3080, 1775, 1730, 1654,
1620 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO, d_6 , δ) : 1,45 (9H, s), 3,65 (2H, m),
3,85 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,15 (1H, d,
J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,67
(1H, m), 6,72 (1H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLE 7

Un mélange d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 6,0 g) et de tamis moléculaires (20 g) dans de la pyridine sèche (60 ml), a été agité entre 0 et 5°C pendant une heure, et on y a ajouté du 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyl-éthanol (4,6 g). Du chlorure de benzènesulfonyle (2,6 g) a été ajouté goutte à goutte à la solution agitée entre -5 et -3°C pendant 30 minutes, et puis agité à 0°C pendant une heure. Le mélange résultant a été déversé dans de la glace broyée (300 g), réglé à un pH de 1 à 2 avec de l'acide sulfurique à 20 %, et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (300 ml). L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, tour à tour, et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous pression réduite, et le résidu a été soumis à une chromatographie sur colonne sur du gel de silice (200 g) avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20 : 1). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner une poudre (3,1 g) de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyle (isomère syn).

I.R. (Nujol) : 3270, 1785, 1750, 1700, 1665 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 0,6-2,1 (30H, m), 3,2-3,8
(8H, m), 4,0 (3H, s), 4,9-5,2 (2H, m)
5,3 (1H, d, J=5Hz), 5,7-6,7 (3H, m), 7,2

(1H, s), 8,0 (1H, d, J=8Hz), 8,6 (1H, s),
11,8 (1H, s).

EXEMPLE 8

De la dicyclohexylcarbodiimide (3,96 g) a été
5 ajoutée à une solution agitée d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique
(isomère syn, 6,58 g) et de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxy-
méthyléthanol (8,23 g) dans un mélange de pyridine sèche
(60 ml) et de tétrahydrofurane sec (20 ml) à 3°C, et puis
10 agitée entre 0 et 5°C pendant 4,75 heures, et, en outre, à
la température ambiante pendant une heure. Le mélange ré-
sultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (350 ml)
et extrait avec de l'acétate d'éthyle (500 ml). De l'eau
(50 ml) a été ajoutée à l'extrait et on a réglé à un pH de
15 2 à 3 avec de l'acide sulfurique à 20 %. La couche organi-
que a été séparée et lavée avec une solution aqueuse satu-
rée de chlorure de sodium (100 ml x 2) et une solution
aqueuse de bicarbonate de sodium, tour à tour, et séchée
sur du sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation de
20 la solution sous vide, le résidu a été soumis à une chroma-
tographie sur colonne sur du gel de silice (266 g) avec un
mélange de chloroforme et de méthanol (20 : 1). L'éluat a
été évaporé sous vide pour donner une poudre (6,24 g) de
7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-
25 céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyl-
éthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3250, 1795, 1735, 1695, 1670 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-2,1 (46H, m), 3,3-3,8

(8H, m), 4,0 (3H, s), 4,9-5,4 (3H, m),

30 5,7-6,7 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,8 (1H,

d, J=8Hz), 8,5 (1H, s), 11,7 (1H, large s).

EXEMPLE 9

Les exemples suivants ont été obtenus d'une ma-
nière semblable à celle des exemples 1 à 8.

35 (1) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétami-
do]-3-céphem-4-carboxylate de n-hexyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3250, 3170, 3050, 1790, 1740, 1720,

1700, 1660, 1640, 1570, 1550 cm^{-1}

- R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,82 (3H, t, J=6Hz),
 1,00-1,77 (8H, large), 3,57 (2H, d, J=4Hz),
 3,87 (3H, s), 4,13 (2H, t, J=6Hz), 5,10
 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
 5 6,48 (1H, t, J=4Hz), 7,37 (1H, s), 8,48
 (1H, s), 9,65 (1H, d, J=8Hz), 12,73 (1H, s)
- (2) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-octyle (isomère syn).
 IR (Nujol) : 3250, 3150, 3050, 1790, 1730, 1690,
 10 1550 cm^{-1}
- R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,92 (3H, t, J=6Hz), 1,10-
 1,90 (12H, large), 3,60 (2H, d, J=4Hz),
 3,90 (3H, s), 4,17 (2H, t, J=6Hz), 5,13
 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
 15 6,50 (1H, t, J=4Hz), 7,22 (1H, s), 8,50
 (1H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz), 12,77 (1H, s)
- (3) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-décyle (isomère syn).
 IR (Nujol) : 3250, 3150, 3050, 1790, 1730,
 20 1690, 1660, 1550 cm^{-1}
- R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,83 (3H, t, J=6Hz), 1,13-
 1,83 (16H, large), 3,58 (2H, d, J=4Hz),
 3,88 (3H, s), 4,17 (2H, t, J=6Hz), 5,13
 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
 25 6,50 (1H, t, J=4Hz), 7,37 (1H, s), 8,50
 (1H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz)
- (4) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 82 à 84°C.
 IR (Nujol) : 3310, 1790, 1740, 1690 (large) cm^{-1}
 30 R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 0,7-1,1 (6H, m), 1,1-2,7
 (8H, m), 3,3-3,7 (8H, m), 4,0 (3H, s),
 4,8-5,4 (3H, m), 5,7-6,6 (3H, m), 7,2
 (1H, s), 7,8 (1H, d, J=9Hz), 8,5 (1H, s),
 35 11,7 (1H, large s)
- (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 4-nitrobenzyloxycarbonylméthyl-

le (isomère syn).

IR (Nujol) : 3450, 3320, 1775, 1740, 1680 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 3,56 (2H, large s), 4,02 (3H, s),
 4,83 (2H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,28
 5 (2H, s), 5,75 (2H, large s), 6,06 (1H, q,
 J=8Hz, 5Hz), 6,66 (1H, t, J=4Hz), 6,72
 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=9Hz), 7,93 (1H, d,
 J=8Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz).

10 (6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-
 céphem-4-carboxylate de 5-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)
 pentyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1720, 1670 cm^{-1}

15 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,2-2,0 (6H, m), 2,40 (2H, t,
 J=6Hz), 3,35-3,65 (2H, m), 4,00 (3H, s),
 4,23 (2H, t, J=6Hz), 5,02 (1H, d, J=5Hz),
 5,17 (2H, s), 5,73 (2H, large s), 6,05
 (1H, q, J=9Hz, 5Hz), 6,4-6,6 (1H, m), 6,70
 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=10Hz), 7,83 (1H,
 d, J=9Hz), 8,15 (2H, d, J=10Hz)

20 (7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-
 3-céphem-4-carboxylate de 3-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)
 propyle (isomère syn), p.f. 98 à 100°C.

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1775, 1725, 1675 cm^{-1}

25 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,8-2,3 (2H, m), 2,58 (2H, t,
 J=6Hz), 3,4-3,6 (2H, m), 4,0 (3H, s), 4,3
 (2H, t, J=6Hz), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,18
 (2H, s), 5,63 (2H, large s), 6,03 (1H, q,
 J=9Hz, 5Hz), 6,52 (1H, q, J=6Hz, 4Hz),
 30 6,70 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8Hz), 7,70
 (1H, d, J=9Hz), 8,13 (2H, d, J=8Hz)

(8) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-
 céphem-4-carboxylate de 1-diphénylméthoxycarbonylpro-
 pyle (isomère syn), p.f. 133 à 138°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 1776, 1730, 1672 cm^{-1}

35 R.M.N. ($\text{DMSO}-d_6, \delta$) : 0,92 (3H, m), 1,90 (2H, m),
 3,62 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,07 (1H, m),
 5,17 (1H, m), 5,80 (1H, m), 6,60 (1H, m),

6,68 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,3 (10H, m),
9,53 (1H, d, J=8Hz)

(9) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-hexyle (isomère syn).

5 IR (Nujol) : 3500, 3250, 3100, 3000-2200, 1780,
1730, 1660, 1630, 1540 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (3H, t, J=6Hz), 1,17-
1,90 (8H, large), 3,65 (2H, d, J=4Hz),
3,90 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6Hz), 5,17 (1H,
10 d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
6,57 (1H, d, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23
(2H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz)

(10) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-octyle (isomère syn).

15 IR (Nujol) : 3500, 3260, 3100, 3000-2200, 1780,
1730, 1680, 1630, 1540 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (1H, t, J=6Hz), 1,10-
1,83 (12H, large), 3,63 (2H, d, J=4Hz),
3,90 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6Hz), 5,17
20 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
6,58 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23
(2H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz).

(11) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-décyle (isomère syn).

25 IR (Nujol) : 3500, 3260, 3100, 3000-2000, 1780,
1730, 1660, 1630, 1540 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (3H, t, J=6Hz), 1,13-
1,83 (16H, large), 3,63 (2H, d, J=4Hz),
3,87 (3H, s), 4,20 (2H, t, J=6Hz), 5,15 (1H,
30 d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,57
(1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23 (2H, s),
9,63 (1H, d, J=8Hz)

(12) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-pyridylméthyle (isomère syn).

35 IR (Nujol) : 3550, 3400, 3300, 3150, 1780, 1730,
1690, 1670, 1650, 1630 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 3,5-3,8 (2H, m), 3,87 (3H, s),

5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,34 (2H, s), 5,89 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,4-7,0 (1H, m), 6,74 (1H, s), 7,0-8,6 (6H, m), 9,59 (1H, d, J=8Hz)

5 (13) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) 3400, 3300, 1770, 1725, 1670 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,6-2,0 (30H, m), 3,3-3,8 (10H, m), 4,0 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,1-5,4 (1H, m), 5,75 (2H, large s), 6,07 (1H, q, J=5Hz, 9Hz), 6,3-6,7 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=9Hz)

10

15

(14) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 97 à 98°C.

IR (Nujol) : 3420, 3250, 1760, 1725, 1650 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-1,8 (46H, m), 3,5-3,8 (10H, m), 4,05 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,27 (1H, m), 5,6 (2H, large s), 6,05 (1H, q, J=5Hz, 9Hz), 6,47-6,67 (1H, m), 6,78 (1H, (1H, s), 7,70 (1H, d, J=9Hz)

20

25

(15) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 83 à 85°C.

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1725, 1675 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,92 (6H, t, J=6Hz), 1,1-1,7 (8H, m), 3,2-3,8 (10H, m), 4,0 (3H, s), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,24 (1H, m), 5,7-6,2 (3H, m), 6,52 (1H, large s), 6,71 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=8Hz).

30

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-N-butoxy-1-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

35

(16) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxy-méthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3420, 3320, 1780, 1735, 1675 cm^{-1}

5

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-2,0 (30H, m), 2,1-2,6 (4H, m), 3,4-3,7 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,15-4,50 (4H, m), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,2-5,8 (3H, m), 6,10 (1H, q, J=5Hz, 8Hz),

6,5-6,7 (1H, m), 6,76 (1H,s), 7,93 (1H, d, J=8Hz)

(17) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-dihydroxypropyle (isomère syn)

5

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1720, 1660 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 3,3-5,0 (9H,m), 3,82 (3H, s), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,8 (1H,m), 6,68 (1H, s), 7,12 (2H, large s), 9,50 (1H, d, J=8Hz)

10

(18) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyacédamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-butyle (isomère syn)

IR (Nujol) : 3500-2200, 1780, 1730, 1680, 1620, 1540 cm^{-1}

15

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,9 (3H, t, J=6Hz), 1,13-1,80 (4H,large), 3,63 (2H, d, J=4Hz), 3,85 (3H, t), 4,18 (2H,t, J=6Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,51 (1H, t, J=4Hz), 6,73 (1H, s), 7,18 (2H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

20

EXEMPLE 10

Une solution d'acide 3-chloroperbenzoïque (0,9 g) dans du chlorure de méthylène (10 ml) a été ajoutée goutte à goutte à une solution agitée de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyle (isomère syn, 3,0 g) dans du chlorure de méthylène (30 ml) entre -7 et -3°C pendant 30 minutes, et puis agitée à 0°C pendant 35 minutes. Le mélange résultant a été lavé avec une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, tour à tour et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Après avoir retiré le solvant de la solution sous vide, le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (120 g) avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20 : 1). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner une poudre (2,44 g) de 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octy-

25

30

35

loxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3200 (large), 1795, 1730, 1695,
1650 cm^{-1}

5 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-1,8 (30H, m), 3,2-3,8
(10H, m), 3,90 (3H s), 4,62 (1H, d, J=5Hz),
5,0-5,4 (1H, m), 6,0-6,4 (2H, m), 7,22
(1H, s), 8,22 (1H, d, J=9Hz), 8,43 (1H,
s).

EXEMPLE 11

10 Les composés suivants ont été obtenus d'une ma-
nière semblable à celle de l'exemple 10.

(1) l-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxy-
iminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécylo-
xy-1-n-dodécyloxyméthyléthyle (isomère syn), p.f.
15 179 à 182°C.

IR (Nujol) : 3500, 3230, 1790, 1725, 1685,
1655 cm^{-1}

20 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-2,0 (46H, m), 3,2-3,3
(10H, m), 3,9 (3H, s), 4,6 (1H, d, J=4Hz),
5,0-5,4 (1H, m), 6,0-6,4 (2H, m), 7,3
(1H, s), 8,2 (1H, d, J=8Hz), 8,5 (1H, s)

(2) l-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxy-
iminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-
1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 186 à
25 188°C.

IR (Nujol) : 3500, 3260, 3170, 1790, 1735,
1695, 1665 cm^{-1}

3P R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,75-1,75 (14H, m), 3,30-3,85
(10H, m), 3,93 (3H, s), 4,72 (1H, d,
J=5Hz), 5,2-5,5 (1H, m), 6,15-6,55 (2H,
m), 7,3 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=8Hz),
8,60 (1H, s), 11,8 (1H, large s)

EXEMPLE 12

35 De l'anhydride 2,2,2-trifluoroacétique (2,12 g)
a été ajouté goutte à goutte à une solution agitée de l-oxy-
de de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétami-
do]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxy-

méthyléthyle (isomère syn, 2,34 g) et d'iode de sodium (1,56 g) dans de l'acétone sèche (40 ml) entre 0 et 5°C pendant 45 minutes, et agité entre 0 et 5°C pendant 2 heures. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (200 ml) et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (110 ml). L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, tour à tour, et puis séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation de la solution sous vide, le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (100 g) avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20 : 1). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner une poudre (1,57 g) de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyle (isomère syn, 1,57 g).

IR (Nujol) : 3200 (large), 1785, 1725, 1680, 1650 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-1,7 (30H, m), 3,3-3,8 (10H, m), 4,0 (3H, s), 5,07 (1H, d, J=5Hz), 5,1-5,4 (1H, m), 6,05 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,7 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=8Hz), 8,53 (1H, s).

EXEMPLE 13

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de l'exemple 12.

(1) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3350, 3300, 3200, 1780, 1730, 1700, 1660 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-2,0 (46H, m), 3,3-3,8 (10H, m), 3,95 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,22 (1H, m), 6,02 (1H, q, J=5Hz, 9Hz), 6,47-6,70 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=9Hz), 8,50 (1H, s).

(2) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-n-butoxy-méthyléthyle (isomère syn), p.f. 83 à 87°C.

IR (Nujol) : 3250, 1785, 1735, 1695, 1665 cm^{-1}

5 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,65-1,8 (14H, m), 3,30-3,83 (10H, m), 3,93 (3H, s), 5,03 (1H, d, J=5Hz), 5,23 (1H, m), 6,00 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,43-6,73 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8Hz), 8,50 (1H, s), 11,8 (1H, large s).

10

EXEMPLE 14

Une suspension de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 4-nitrobenzyloxycarbonylméthyle (isomère syn, 1,34 g) et de palladium à 10 % sur du carbone (0,7 g) dans du tétrahydrofurane (50 ml) et de méthanol (15 ml) a été soumise à la réduction catalytique sous une atmosphère d'hydrogène, sous 1 atmosphère, jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène ait cessé. Après avoir retiré la substance insoluble par filtration, le filtrat a été concentré sous vide. Le résidu a été trituré avec de l'acétate d'éthyle pour donner une poudre (0,35 g) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de carboxyméthyle (isomère syn), p.f. >250°C

15

20

IR (Nujol) : 3600, 3410, 3260, 1770, 1720, 1600 cm^{-1}

25

R.M.N. ($\text{DMSO-d}_6, \delta$) : 3,5-3,8 (2H, large d), 3,85 (3H, s), 4,73 (2H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, q, J=8Hz, 5Hz), 6,55-6,87 (2H, m), 6,75 (1H, s), 7,2 (2H, large s), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

30

EXEMPLE 15

A une solution d'anisol (5 ml) et d'acide trifluoroacétique (6 ml), on a ajouté du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de t-butoxycarbonylméthyle (isomère syn, 1,5 g) avec agitation à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité pendant une heure à la même température. Ensuite, la so-

35

lution résultante a été ajoutée goutte à goutte à de l'éther diisopropylique (150 ml). Les précipités ont été rassemblés par filtration et lavés avec de l'éther diisopropylique. Les précipités ont été dissous dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La solution aqueuse a été réglée à un pH de 2,5 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'eau et séchés sur du pentoxyde de phosphore sous pression réduite pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de carboxyméthyle (isomère syn, 0,85 g), les spectres infrarouges et de résonance magnétique nucléaire étant les mêmes que ceux du composé recherché de l'exemple 14.

15

EXEMPLE 16

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle des exemples 14 et 15.

(1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-carboxypentyle (isomère syn), p.f. 120-140°C.

20

IR (Nujol) : 3400 (épaulement), 3280, 3170
(épaulement), 1770, 1715, 1670 cm^{-1}

25

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,2-1,9 (6H, m), 2,20 (2H, t, J=6Hz), 3,60 (2H, large d, J=4Hz), 3,83 (3H, s), 4,16 (2H, t, J=5Hz), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,5 (1H, t, J=4Hz), 6,72 (1H, s), 7,15 (2H, large s), 9,57 (1H, d, J=8Hz)

30

(2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-carboxypropyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400 (épaulement), 3280, 3170, 1770, 1720, 1665 cm^{-1}

35

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,7-2,2 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=6Hz), 3,66 (2H, large d, J=4Hz), 3,90 (3H, s), 4,26 (2H, t, J=6Hz), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,60 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,20 (2H, large s), 9,70 (1H, d, J=8Hz).

(3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-carboxypropyle (isomère syn), p.f. 145 à 154°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 1776, 1724, 1666 cm^{-1}

5 R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,95 (3H, t, J=6Hz), 1,85 (2H, quintet, J=6Hz), 3,67 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,95 (1H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,73 (1H, s), 9,55 (1H, d, J=8Hz).

10

EXEMPLE 17

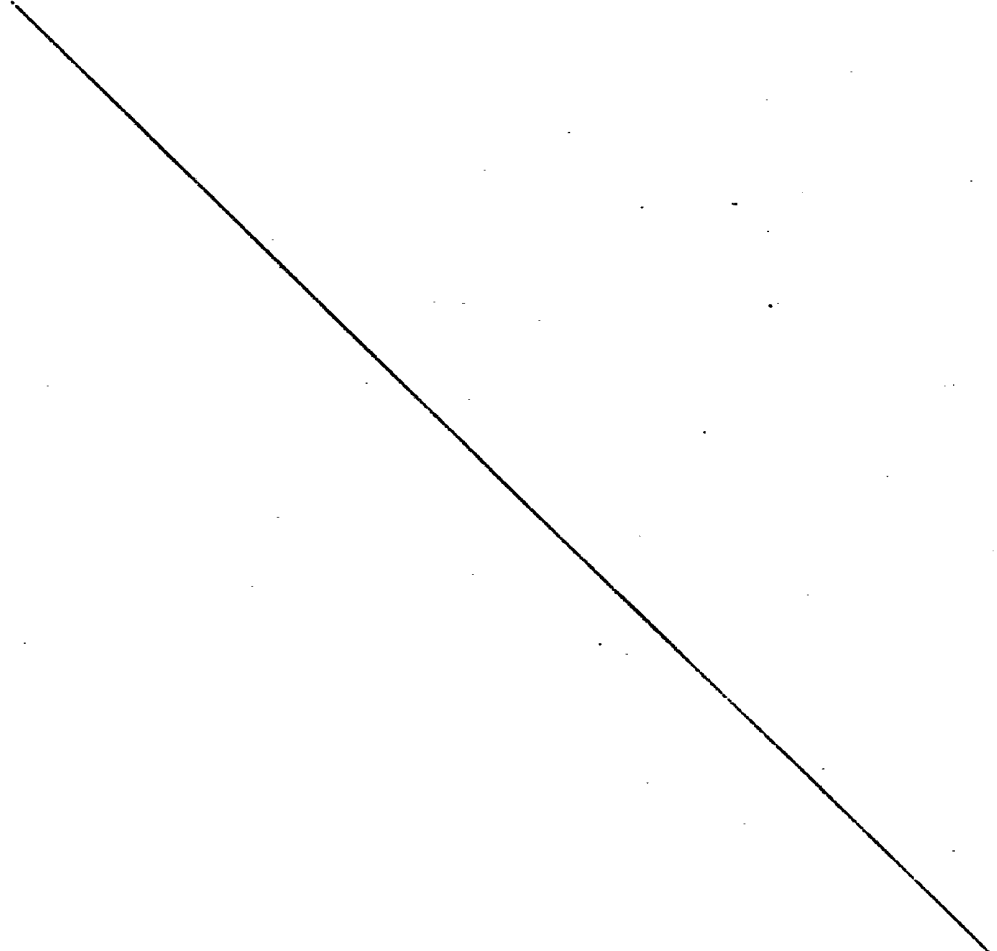
De l'acide chlorhydrique 12 N (1,4 ml) a été ajouté à une solution de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de (2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyle (isomère syn, 1,8 g) dans
 15 du méthanol (40 ml), et agité à la température ambiante pendant 2 heures. Après addition d'eau et de glace (200 ml) à la solution résultante, la solution a été réglée à un pH de 7 à 8 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La solution a été extraite avec une solu-
 20 tion mélangée d'acétate d'éthyle (200 ml) et de tétrahydrofurane (100 ml) deux fois. L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide pour donner une huile marron (1,2 g).

25 L'huile a été purifiée par chromatographie sur colonne sur de l'alumine neutre pour donner une huile jaune (0,7 g). L'huile a été pulvérisée avec de l'éther diéthylique pour donner une poudre jaune pâle (0,5 g) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate
 30 de 2,3-dihydroxypropyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1720, 1660 cm^{-1}

35 R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 3,3-5,0 (9H, m), 3,82 (3H, s), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,8 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,12 (2H, large s), 9,50 (1H, d, J=8Hz).

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du
5 chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyimino-acétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2,3-dihydroxypropyle (isomère syn).



EXEMPLE 18

De l'acide chlorhydrique concentré (4 ml) a été ajouté goutte à goutte à une suspension de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-butyle (isomère syn, 7,5 g) dans le méthanol (120 ml) pendant 5 minutes en refroidissant par de la glace, et agité à la température ambiante pendant 4,25 heures. La solution résultante a été déversée dans de l'eau refroidie (75 ml), et réglée à un pH de 5,5 avec une solution aqueuse 4N de soude à 5°C. Après traitement de la solution avec du charbon activé (0,38 g), la solution a été concentrée sous vide. Le résidu aqueux a été agité en refroidissant par de la glace pendant 30 minutes. Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'eau (10 ml x 2) et puis séchés sur du pentoxyde de phosphore pour donner une poudre jaune (6,55 g) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-butyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3500-2200, 1780, 1730, 1680, 1620, 1540 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,9 (3H, t, J=6Hz), 1,13-1,80 (4H, large), 3,63 (2H, d, J=4Hz), 3,85 (3H, s), 4,18 (2H, t, J=6Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,51 (1H, t, J=4Hz), 6,73 (1H, s), 7,18 (2H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLE 19

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celles des exemples 17 et 18.

(1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-hexyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3500, 3250, 3100, 3000-2200, 1780, 1730, 1660, 1630, 1540 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (3H, t, J=6Hz), 1,17, 1,90 (8H, large), 3,65 (2H, d, J=4Hz), 3,90 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6Hz), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,57 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23 (2H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz)

(2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-

- céphem-4-carboxylate de n-octyle (isomère syn)
 IR (Nujol) : 3500, 3260, 3100, 3000-2200, 1780,
 1730, 1680, 1630, 1540 cm^{-1}
 R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (3H, t, J=6Hz), 1,10-
 1,83 (12H, large), 3,63 (2H, d, J=4Hz),
 3,90 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6Hz), 5,17 (1H,
 d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,58
 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23 (2H, s),
 9,67 (1H, d, J=8Hz)
- 10 (3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-
 céphem-4-carboxylate de n-décyle (isomère syn)
 IR (Nujol) : 3500, 3260, 3100, 3000-2000, 1780,
 1730, 1660, 1630, 1540 cm^{-1}
 R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (3H t, J=6Hz), 1,13-
 1,83 (16H, large), 3,63 (2H, d, J=4Hz),
 3,87 (3H, s), 4,20 (2H, t, J=6Hz), 5,15
 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
 6,57 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23
 (2H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz)
- 15 (4) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-
 céphem-4-carboxylate de 2-pyridylméthyle (isomère syn)
 IR (Nujol) : 3550, 3400, 3300, 3150, 1780,
 1730, 1690, 1670, 1650, 1630 cm^{-1}
 R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 3,5-3,8 (2H, m), 3,87 (3H,
 s), 5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,34 (2H, s), 5,89
 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,4-7,0 (1H, m),
 6,74 (1H, s), 7,0-8,6 (6H, m), 9,59 (1H,
 d, J=8Hz)
- 20 (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-
 céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxymé-
 thyléthyle (isomère syn).
 IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1725, 1670 cm^{-1}
 R.M.N. (CDCl $_3$, δ) : 0,6-2,0 (30H, m), 3,3-3,8
 (10H, m), 4,0 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz),
 5,1-5,4 (1H, m), 5,75 (2H, large s), 6,07
 (1H, q, J=5Hz, 9Hz), 6,3-6,7 (1H, m), 7,27
 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=9Hz)
- 25
 30
 35

- (6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxy-méthyléthyle (isomère syn), p.f. 97 à 98°C.
 IR (Nujol) : 3420, 3250, 1760, 1725, 1650 cm^{-1}
 5 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-1,8 (46H, m), 3,3-3,8 (10H, m), 4,05 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,27 (1H, m), 5,6 (2H, large s), 6,05 (1H, q, J=5Hz, 9Hz), 6,47-6,67 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=9Hz)
- 10 (7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 83 à 85°C.
 IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1725, 1675 cm^{-1}
 15 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,92 (6H, t, J=6Hz), 1,1-1,7 (8H, m), 3,2-3,8 (10H, m), 4,0 (3H, s), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,24 (1H, m), 5,7-6,2 (3H, m), 6,52 (1H, large s), 6,71 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=8Hz)
- 20 (8) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxy-méthyléthyle (isomère syn).
 IR (Nujol) : 3420, 3320, 1780, 1735, 1675 cm^{-1}
 25 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,7-2,0 (30H, m), 2,1-2,6 (4H, m), 3,4-3,7 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,15-4,50 (4H, m), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,2-5,8 (3H, m), 6,10 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,7 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=8Hz)
- 30 (9) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 4-nitrobenzyloxy-carboxyméthyle (isomère syn).
 IR (Nujol) : 3450, 3320, 1775, 1740, 1680 cm^{-1}
 35 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 3,56 (2H, large s), 4,02 (3H, s), 4,83 (2H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,28 (2H, s), 5,75 (2H, large s), 6,06 (1H, q, J=8Hz, 5Hz), 6,66 (1H, t, J=4Hz), 6,72 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=9Hz), 7,93 (1H, d, J=8Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz).

- (10) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-(4-nitrobenzyloxycarbonyl) pentyle (isomère syn).
 IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1720, 1670 cm^{-1}
 5 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,2-2,0 (6H, m), 2,40 (2H, t, J=6Hz), 3,35-3,65 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6Hz), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,17 (2H, s), 5,73 (2H, large s), 6,05 (1H, q, J=9Hz, 5Hz), 6,4-6,6 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,45 (2H, d, J=10Hz), 7,83 (1H, d, J=9Hz), 8,15 (2H, d, J=10Hz)
- (11) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-(4-nitrobenzyloxycarbonyl) propyle (isomère syn), p.f. 98 à 100°C.
 15 IR (Nujol) : 3400, 3300, 1775, 1725, 1675 cm^{-1}
 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,8-2,3 (2H, m), 2,58 (2H, t, J=6Hz), 3,4-3,6 (2H, m), 4,0 (3H, s), 4,3 (2H, t, J=6Hz), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,18 (2H, s), 5,63 (2H, large s), 6,03 (1H, q, J=9Hz, 5Hz), 6,52 (1H, q, J=6Hz, 4Hz), 6,70 (1H, s), 7,47 (2H, d, J=8Hz), 7,70 (1H, d, J=9Hz), 8,13 (2H, d, J=8Hz)
- (12) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de t-butoxycarbonyloxyméthyle (isomère syn), p.f. 188 à 190°C (décomposition).
 25 IR (Nujol) : 3250, 3080, 1775, 1730, 1654, 1620 cm^{-1}
 R.M.N. ($\text{DMSO-d}_6, \delta$) : 1,45 (9H, s), 3,65 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,67 (1H, m), 6,72 (1H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz)
- (13) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-diphénylméthoxycarbonyl-propyle (isomère syn), p.f. 133 à 138°C (décomposition)
 35 IR (Nujol) : 3300, 1776, 1730, 1672 cm^{-1}
 R.M.N. ($\text{DMSO-d}_6, \delta$) : 0,92 (3H, m), 1,90 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,07 (1H, m), 5,17 (1H, m), 5,80 (1H, m), 6,60 (1H, m),

6,68 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,3 (10H, m),
9,53 (1H, d, J=8Hz)

(14) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-carboxypentyle (isomère syn),
p.f. 120 à 140°C.

IR (Nujol) : 3400 (épaulement), 3280, 3170
(épaulement), 1770, 1715, 1670 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,2-1,9 (6H, m), 2,20
(2H, t, J=6Hz), 3,60 (2H, large d, J=4Hz),
3,83 (3H, s), 4,16 (2H, t, J=5Hz), 5,10
(1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, q, J=5Hz, 8Hz),
6,5 (1H, t, J=4Hz), 6,72 (1H, s), 7,15
(2H, large s), 9,57 (1H, d, J=8Hz)

(15) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-carboxypropyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400 (épaulement) 3280, 3170,
1770, 1720, 1665 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,7-2,2 (2H, m), 2,36
(2H, t, J=6Hz), 3,66 (2H, large d, J=4Hz),
3,90 (3H, s), 4,26 (2H, t, J=6Hz), 5,17
(1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, q, J=5Hz, 8Hz),
6,60 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,20
(2H, large s), 9,70 (1H, d, J=8Hz)

(16) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-carboxypropyle (isomère syn). p.f. 145 à 154°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 1776, 1724, 1666 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,95 (3H, t, J=6Hz), 1,85
(2H, quintet, J=6Hz), 3,67 (2H, m), 3,87
(3H, s), 4,95 (1H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz),
5,83 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,73 (1H, s),
9,55 (1H, d, J=8Hz)

(17) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de cyclohexylcarbonyloxyméthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3410, 3300, 1775, 1745, 1670,
1620 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,0-2,5 (1H, m), 3,5-3,7
 (2H,m), 4,05 (3H, s), 5,08 (1H, d, J=5Hz),
 5,83 (2H,s), 5,92 (2H, s), 6,10 (1H, ABq,
 J=9,0Hz, 5,0Hz), 6,6-6,9 (1H, m), 6,75
 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=9,0Hz).

5

(18) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-
 3-céphém-4-carboxylate de carboxyméthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3600, 3410, 3260, 1770, 1720,
 1660 cm^{-1}

10

R.M.N. ($\text{DMSO-d}_6, \delta$) : 3,5-3,8 (2H, large d),
 3,85 (3H, s), 4,73 (2H, s), 5,15 (1H, d,
 J=8Hz), 5,87 (1H, q, J=8Hz, 5Hz), 6,55-
 6,87 (2H, m), 6,75 (1H, s), 7,2 (2H, large
 s), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

15 Préparation 6

Du chlorure de p-toluènesulfonyle (1,2 g) a été
 ajouté à une solution agitée de 2,3-di-n-octyloxy-1-propa-
 nol (930 mg) dans de la pyridine sèche (10 ml) à 2°C pen-
 dant 7 minutes. Le mélange réactionnel a été agité entre 0
 et 5°C pendant 2 heures et à la température ambiante toute
 la nuit. La solution résultante a été déversée dans de
 l'eau et de la glace (50 ml) et extraite avec de l'acétate
 d'éthyle (40 ml). L'extrait a été lavé avec de l'acide
 chlorhydrique dilué (20 ml) et une solution aqueuse saturée
 de chlorure de sodium (20 ml), tour à tour, et séché sur
 du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé
 sous pression réduite pour donner une huile (920 mg) de p-
 toluènesulfonate de 2,3-di-n-octyloxy-1-propyle.

20

25

IR (Film) : 1600, 1465, 1365, 1190, 1180 cm^{-1}

30

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,65-2,0 (30H, m), 2,42 (3H,
 s), 3,2-3,75 (7H, m), 3,83-4,30 (2H,m),
 7,27 (2H, d, J=8Hz), 7,75 (2H, d, J=8Hz).

Préparation 7

De l'iodure de sodium (4,07 g) a été ajouté à une
 solution agitée de p-toluènesulfonate de 2,3-di-n-octyloxy-
 1-propyle (860 mg) dans de l'acétone (14 ml) à la tempéra-
 ture ambiante et chauffé au reflux pendant 11 heures. Le mé-

35

lange résultant a été évaporé sous pression réduite, et le résidu a été dissous dans un mélange d'eau (20 ml) et d'éther diéthylique (10 ml). La solution aqueuse a été séparée et extraite avec de l'éther diéthylique, et puis la
 5 couche organique et l'extrait ont été combinés. La solution organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium deux fois, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé sous
 10 pression réduite pour donner une huile (620 mg) d'iodure de 2,3-di-n-octyloxy-1-propyle.

IR (Film) : 1465, 1120 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,67-1,9 (30H), 3,20-3,70 (9H, m).

EXEMPLE 20

15 A une solution agitée d'iodure de 2,3-di-n-octyloxy-1-propyle (529 mg) dans du diméthylsulfoxyde (14 ml), on a ajouté de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1.427 mg) et de la triéthylamine (0,52 ml) à la température
 20 ambiante, et on a agité à 40°C pendant 4 heures et à 50°C pendant 4 heures. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (200 ml), réglé à un pH de 8 avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle (140 ml). L'extrait a
 25 été lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 ml) et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Après lavage du résidu avec du n-hexane (8 ml), le résidu a été trituré avec de l'éther de pétrole et puis les précipités
 30 ont été rassemblés par filtration pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-di-n-octyloxypropyle (isomère syn, 160 mg), p.f. 75 à 78°C.

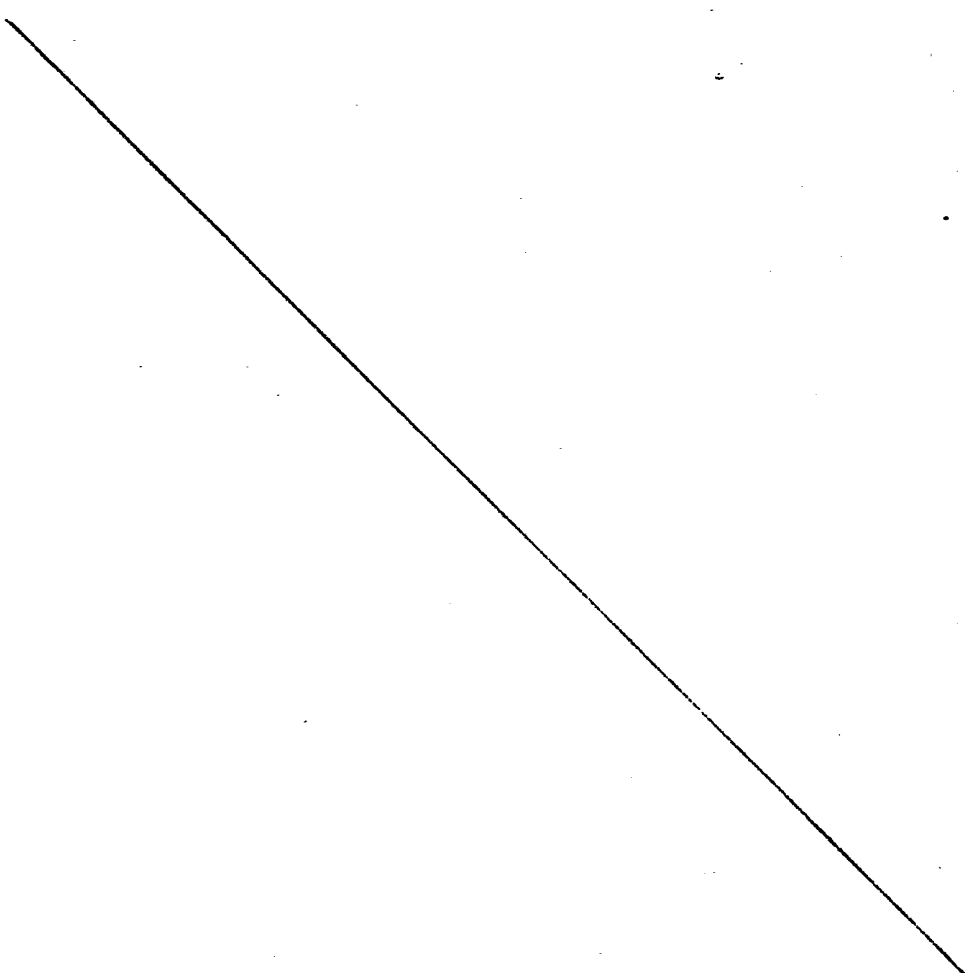
IR (Nujol) : 3400 (épaulement), 3300, 3200 (épaulement), 1780, 1730, 1670 cm^{-1}

35 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 0,6-2,0 (30H, m), 3,2-3,8 (9H, m) 4,0 (3H, s), 4,1-4,5 (2H, m),

53.

5,03 (1H, d, J=6Hz), 5,4-6,2 (3H, m),
6,4-6,65 (1H, m), 6,72 (1H, s),
7,8-8,0 (1H, m).

5 A une solution froide du composé précédent dans
l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide
chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités
ont été recueillis par filtration de façon à donner du
chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyimino-
acétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2,3-di-N-octyloxypro-
10 pyle (isomère syn).



- (1) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3500, 3250, 1775, 1745 (épaulement),
1680 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,15 (12H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,33-
3,80 (6H, m), 3,95 (3H, s),
4,9-5,4 (3H, m), 5,7-6,5 (3H,
m), 7,18 (1H, s), 7,95 (1H, d,
 $J=9\text{Hz}$), 8,53 (1H, s),
11,8 (1H, large s)

- (2) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3500, 3300, 3250, 1775, 1750
(épaulement), 1680 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,2 (18H, s), 3,55 (4H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 4,05 (3H, s), 4,9-5,3
(2H, m), 5,35 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
5,8-6,1 (2H, m), 6,3-6,6 (1H,
m), 7,3 (1H, s), 8,0 (1H, d,
 $J=9\text{Hz}$), 8,7 (1H, s), 11,8 (1H,
large s)

- (3) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3500, 3220, 1785, 1725, 1680, 1660
 cm^{-1}

- (4) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3300, 1780, 1720, 1690, 1660 cm^{-1}

- (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200 (épaulement), 1775,
1725, 1675 cm^{-1}

EXEMPLE 21

5 De la dicyclohexylcarbodiimide (9,0 g) a été ajoutée à une solution agitée d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 10,5 g), et de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthanol (3,8 g) dans un mélange de pyridine séchée (120 ml) et de
10 tétrahydrofurane séché (37 ml) à 3°C. Le mélange réactionnel a été agité entre 0 et 5°C pendant 4 heures et puis on l'a laissé reposer à la même température toute la nuit. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (500 ml) et l'extrait avec de l'acétate d'éthyle (450
15 ml). De l'eau et de la glace (70 ml) ont été ajoutées à l'extrait et puis la solution a été réglée à un pH de 2 à 3 avec de l'acide sulfurique à 20 %. La couche organique a été séparée et lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (200 ml) et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, tour à tour. La solution a été séchée sur du
20 sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice avec un mélange de chloroforme et d'acétone (3 : 1). L'éluat a été concentré
25 sous pression réduite pour donner du 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyle (isomère syn, 4,37 g), p.f. 104 à 106°C.

30 IR (Nujol) : 3500, 3250, 3200 (épaulement), 1780, 1730, 1680 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,16 (6H, t, J=7Hz), 3,3-3,8 (10H, m), 3,93 (3H, s), 4,95-5,35 (2H, m), 6,0 (1H, q, J=8Hz, 5Hz), 6,55 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=8Hz),
35 8,5 (1H, s).

EXEMPLE 22

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle des exemples 20 et 21.

(6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-
3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxy-
méthyléthyle (isomère syn)

5 IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200, 1775, 1725,
1670 cm^{-1}

10 A une solution froide du composé précédent dans
l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'aci-
de chlorhydrique en agitant le mélange, puis les préci-
pités ont été recueillis par filtration de façon à don-
ner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopro-
poxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn).

(7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200, 1775, 1725, 1670 cm^{-1} .

EXEMPLE 23

Une solution d'acide m-chloroperbenzoïque (pureté 70 %: 3,2 g) dans du chlorure de méthylène (50 ml) a été ajoutée goutte à goutte à une solution agitée de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn, 7,5 g) dans du chlorure de méthylène (75 ml) entre 2 et 5°C pendant 25 minutes, et agitée entre 0 et 5°C pendant 20 minutes. Du sulfure de diméthyle (1 ml) a été ajouté au mélange résultant. Le mélange résultant a été lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, tour à tour. Après séchage de la solution sur du sulfate de magnésium anhydre, le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été trituré avec de l'éther diéthylique (100 ml), et puis les précipités ont été rassemblés par filtration, pour donner du 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn 6,77 g).

IR (Nujol) : 3500, 3220, 3150 (épaulement), 1790, 1725, 1680 (épaulement), 1660 cm^{-1}

R.H.N. (CDCl_3, δ) : 1,13 (12H, d, J=6Hz), 3,33-3,83 (8H, m), 3,93 (3H, s), 4,7 (1H, d, J=5Hz), 5,2 (1H, m), 6,05-6,50 (2H, m), 7,25 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=9Hz), 8,50 (1H, s), 11,6 (1H, large s)

EXEMPLE 24

Le composé suivant a été obtenu d'une manière semblable à celle de l'exemple 23.

- 5 (1) 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3500, 3320, 3240, 1790, 1720, 1690
(épaulement), 1660 cm^{-1}

- 10 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,2 (18H, s), 3,4-3,7 (6H, m),
3,9 (3H s), 4,75 (1H, d, J=4Hz),
5,1 (1H, m), 6,2 (1H, q, J=8Hz,
4Hz), 6,35 (1H, m), 7,3 (1H, s),
8,35 (1H, d, J=8Hz), 8,5 (1H, s).

15 EXEMPLE 25

- Dans une solution agitée de 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn, 6,5 g) et d'iodure de sodium (5 g) dans de l'acé-
20 tone sèche (130 ml), on a ajouté goutte à goutte de l'anhydride trifluoroacétique (7 g) à -2°C pendant 16 minutes, et on a agité entre 0 et 5°C pendant 1,2 heure. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (650 ml), et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (200 ml).
25 L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse de sulfite de sodium (50 ml) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 ml), tour à tour. La solution a été séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été trituré avec de
30 l'éther diéthylique (100 ml). Les précipités ont été rassemblés par filtration, pour donner du 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn, 5,6 g).

- 35 IR (Nujol) : 3500, 3220, 1785, 1725, 1680, 1660
 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,13 (12H, d, J=6Hz), 3,40-

3,85 (8H, m), 3,97 (3H, s), 5,03-5,37
 (2H, m), 5,8-6,2 (1H, m), 6,6 (1H, m),
 7,23 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=8Hz),
 8,57 (1H, s)

5

EXEMPLE 26

Le composé suivant a été obtenu d'une manière semblable à celle de l'exemple 25.

(1) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxy méthyléthyle (isomère syn).

10

IR (Nujol) : 3300, 1780, 1720, 1690, 1660 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,2 (18H, s), 3,4-3,8 (6H, m),
 4,0 (3H, s), 5,0-5,3 (2H, m),
 5,95-6,2 (1H, m), 6,65 (1H, m),
 7,25 (1H, s), 8,0 (1H, d, J=9Hz),
 8,6 (1H, s), 11,8 (1H, large s)

15

EXEMPLE 27

Dans une solution agitée de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyle (isomère syn, 2,85 g) dans du méthanol (57 ml), on a ajouté lentement de l'acide chlorhydrique concentré (1,13 ml) à la température ambiante, et on a agité à la température ambiante pendant 3 heures. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (280 ml), réglé à un pH de 7 à 8 avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (150 ml). L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Après que le solvant a été évaporé sous pression réduite, le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice avec un mélange de chloroforme et de méthanol (30 : 1). L'éluat a été concentré sous pression réduite pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyle (isomère syn, 1,77 g), p.f. 95 à 97°C.

20

25

30

35

IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200 (épaulement), 1775,
 1725, 1675 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,17 (6H, t, J=7Hz), 3,3-3,7
 (10H, m), 4,0 (3H, s), 4,9-5,4
 (2H, m), 5,65-6,15 (3H, m),
 6,5 (1H, m), 6,7 (1H, s), 7,92
 (1H, d, J=9Hz).

EXEMPLE 28

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de l'exemple 27.

- (1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-
 3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 102 à 106°C.
 IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200, 1775, 1725, 1670 cm^{-1}
 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,13 (12H, d, J=6Hz), 3,37-
 3,83 (8H, m), 4,0 (3H, s), 4,97-5,40 (2H, m),
 5,73 (2H, large s), 6,02 (1H, q, J=9Hz, 5Hz),
 6,55 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=9Hz)
- (2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 120,5 à 124,5°C.
 IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200, 1775, 1725, 1670 cm^{-1}
 R.M.N. (CDCl_3, δ) : 1,15 (18H, s), 3,4-3,7 (6H, m),
 4,05 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 4,9-5,2
 (1H, m), 5,7 (2H, large s), 6,0 (1H, q, J=9Hz),
 5Hz), 6,5 (1H, m), 6,7 (1H, s), 7,8 (1H, d, J=9Hz).

EXEMPLE 29

- | | |
|-------------------------|-------|
| Composé A | 50 mg |
| Ethylcellulose | 10 mg |
| Produit dit Migryol 812 | 1 ml |
- Le composé A [c'est-à-dire le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn)] a été mis en suspension dans le produit dit Migryol 812 (marque déposée d'un produit fabriqué par la société dite Dynamit Nobel Chemicals) et dans de l'éthylcellulose pour produire la composition pour l'administration orale.

Les composés suivants ont été utilisés à la place du composé A [c'est-à-dire le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn)].

- 5 (1) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-hexyle (isomère syn).
- (2) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-octyle (isomère syn).
- (3) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-10 -3-céphem-4-carboxylate de n-décyle (isomère syn).
- (4) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-pyridylméthyle (isomère syn).
- (5) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-15 -3-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxy-méthyléthyle (isomère syn).
- (6) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthyle (isomère syn).
- 20 (7) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxyméthyléthyle (isomère syn).
- (8) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 4-nitrobenzyloxy-carbonyl-25 méthyle (isomère syn).
- (9) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-(4-nitrobenzyloxy-carbonyl)pentyle (isomère syn).
- (10) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-30 -3-céphem-4-carboxylate de 3-(4-nitrobenzyloxy-carbonyl)propyle (isomère syn).
- (11) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de t-butoxycarbonyloxyméthyle (isomère syn).
- 35 (12) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-diphénylméthoxycarbonylpropyle (isomère syn).

- (13) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-carboxypentyle (isomère syn).
- 5 (14) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-carboxypropyle (isomère syn).
- (15) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-carboxypropyle (isomère syn).
- 10 (16) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de cyclohexylcarbonyloxy-méthyle (isomère syn).
- (17) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de carboxyméthyle (isomère syn).
- 15 (18) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-di-n-octyloxypropyle (isomère syn).
- (19) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyl-éthyle (isomère syn).
- 20 (20) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn).
- 25 (21) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

EXEMPLE 30

A une solution de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de sodium (isomère syn) (4,0 g) dans du diméthylsulfoxyde (40 ml), on a ajouté du 1-iodoéthoxyformiate d'isopropyle (5,1 g). Le mélange a été agité pendant 30 minutes à la température ambiante et déversé dans un mélange d'eau froide et d'acétate d'éthyle. La couche organique a été séparée et la couche aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les couches organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec. Le

résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (50 g) en utilisant un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (3 : 2) en tant qu'éluant. Les éluats contenant un composé recherché ont été rassemblés et évaporés à sec pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle (isomère syn) (1,5 g), p.f. 120 à 125°C. (décomposition).

IR (Nujol) : 3450, 3370, 3150, 1790, 1760, 1680, 1620 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,25 (6H, d, J=6,5Hz), 1,50 (3H, d, J=5Hz), 3,4-3,9 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,5-5,1 (1H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, 2d, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,8 (2H, m), 6,73 (1H, s), 7,20 (2H, large s), 9,57 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLE 31

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de l'exemple 30.

(1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)-éthyle (isomère syn), p.f. 100 à 110°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 2090, 1780-1760, 1670 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,53 (3H, d, J=5Hz), 3,6 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,30 (2H, t, J=4Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,7 (2H, m), 6,73 (1H, s), 7,18 (2H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz)

(2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-benzoyloxyéthyle (isomère syn), p.f. 140 à 150°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 1773, 1734, 1670 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,70 (3H, d, J=5Hz), 3,6 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,7-6,2 (1H, m), 6,67 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,2 (3H, m), 7,4-8,1 (5H, m)

(3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-

céphem-4-carboxylate de 1-éthoxycarboxyloxyéthyle (isomère syn), p.f. 120 à 130°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3310, 1780-1755, 1670 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,23 (3H, t, J=8Hz), 1,51 (3H, d, J=5,5Hz), 3,63 (2H, m), 5,83 (3H, s), 4,02 (2H, q, J=8Hz), 5,12 (1H, d, J=4,5Hz), 5,85 (1H, dd, J=4,5Hz, 8Hz), 6,60 (1H, t, J=3,5Hz), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, q, J=5,5Hz), 7,15 (2H, s), 9,53 (1H, d, J=8Hz).

(4) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-phthalidyle (isomère syn), p.f. 200 à 205°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3310, 1780, 1744, 1670 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 3,6 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=4,5Hz), 5,80 (1H, dd, J=4,5Hz, 7,5Hz), 6,65 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,56, 7,66 (1H, s), 7,80 (4H, s), 9,52 (1H, d, J=7,5Hz).

(5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de tétradécanoyloxyméthyle (isomère syn), p.f. 133 à 137°C (décomposition)

IR (Nujol) : 3420, 3310, 1770, 1750, 1730, 1670, 1620, 1530, 1280, 1210 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (3H, t, J=5Hz), 1,26 (20H, s), 1,4-1,7 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=6Hz), 3,6 (2H, m), 3,86 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,6-6,0 (3H, m), 6,5-6,7 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,18 (2H, large s), 9,54 (1H, d, J=9Hz).

(6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1745, 1670, 1620 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl $_3$, δ) : 0,9-2,0 (13H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,00 (3H, s), 5,03 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (2H, s), 6,0 (2H, s), 6,03 (1H, ABq, J=5Hz, 9Hz), 6,6-6,8 (1H, m), 6,67 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=9Hz).

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-isopropoxycarboxyéthyle (isomère syn).

EXEMPLE 31

10 A une solution de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de sodium (isomère syn, 2,02 g) dans du diméthylsulfoxyde (35 ml) on a ajouté du carbonate d'éthyle 1-iodoéthyle (4 g) et le mélange est agité pendant 10 minutes à la température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'eau froide (150 ml) et d'acétate d'éthyle, et la couche organique séparée. La couche aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle et les extraits combinés sont lavés avec du thiosulfate de sodium aqueux à 5 % et du chlorure de sodium aqueux, et cette extraction est suivie d'un séchage sur du sulfate de magnésium. La solution est concentrée à 50 ml sous pression réduite et soumise à une chromatographie sur colonne sur du gel de silice (50 g) en utilisant un solvant mélangé de benzène et d'acétate d'éthyle (3 : 2 à 2 : 3) comme éluant. Les éluats contenant un composé de la présente invention sont recueillis et évaporés jusqu'à siccité pour donner des précipités amorphes de 1-éthoxycarboxyéthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate (isomère syn, 0,9 g), p.f. 120 à 130°C (décomposition).

15
20
25
30

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle (isomère syn).

EXEMPLE 32

10 A une solution de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de sodium (isomère syn) (1,4 g) dans de la N,N-diméthylformamide (40 ml), on a ajouté du bromure de 3-phthalidylidèneéthyle (1,0 g), et le mélange a été agité à la température ambiante
15 pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel a été déversé dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle (chacun en quantité de 200 ml) avec agitation. La solution organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium et puis avec de l'eau, suivi du séchage
20 sur du sulfate de magnésium. La solution résultante a été évaporée à sec pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-(3-phthalidylidène)éthyle (isomère syn) (1,5 g), p.f. 150 à 156°C (décomposition).

25 IR (Nujol) : 3300, 1780, 1725, 1680, 1620 cm^{-1}
R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 3,65 (2H, q, J=17Hz), 3,83 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,16 (2H, d, J=7Hz), 5,95 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,17 (1H, t, J=7Hz), 6,62 (1H, m), 6,75 (1H, s), 7,63-8,25 (4H, m), 9,60 (1H, d, J=8Hz).
30

EXEMPLE 33

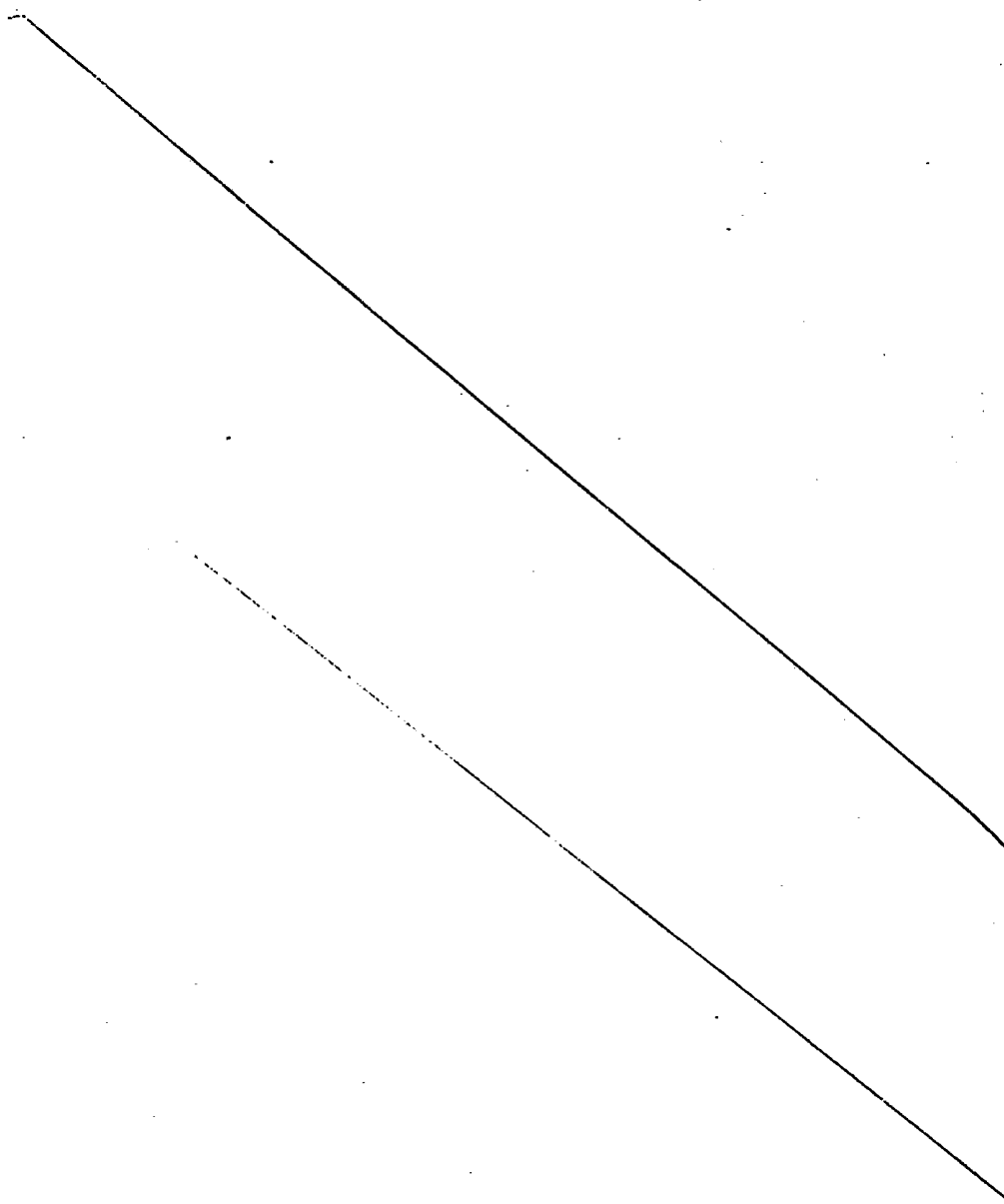
Du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyle (isomère syn) a été préparé par réaction
35 d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) avec du 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthanol en présence de chlorure de benzènesulfonyle d'une manière semblable à celle de l'exemple 7

67.

IR (Nujol) : 3250, 1795, 1735, 1695, 1670 cm^{-1}

EXEMPLE 34

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle des exemples 17 et 18.



(1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-
3-céphem-4-carboxylate de 1-isopropoxycarbonyloxy-
éthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3450, 3370, 3150, 1790, 1760,
1680 cm^{-1}

5

A une solution froide du composé précédent
dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de
l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les
précipités ont été recueillis par filtration de façon à
10 donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-isopro-
poxycarbonyloxyéthyle (isomère syn).

- (2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-(2-azidoéthoxycarboxyloxy)éthyle (isomère syn), p.f. 100 à 110°C (décomposition).
IR (Nujol) : 3300, 2090, 1780-1760, 1670 cm^{-1}
5 R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,53 (3H, d, J=5Hz), 3,6 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,30 (2H, t, J=4Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,7 (2H, m), 6,73 (1H, s), 7,18 (2H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz)
- 10(3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-benzoyloxyéthyle (isomère syn), p.f. 140 à 150°C (décomposition).
IR (Nujol) : 3300, 1773, 1734, 1670 cm^{-1}
15 R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,70 (3H, d, J=5Hz), 3,6 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,7-6,2 (1H, m), 6,67 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,2 (3H, m), 7,4-8,1 (5H, m)
- 20 (4) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-éthoxycarboxyloxyéthyle (isomère syn), p.f. 120 à 130°C (décomposition).
IR (Nujol) : 3310, 1780-1755, 1670 cm^{-1}
25 R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 1,23 (3H, t, J=8Hz), 1,51 (3H, d, J=5,5Hz), 3,63 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,02 (2H, q, J=8Hz), 5,12 (1H, d, J=4,5Hz), 5,85 (1H, dd, J=4,5Hz, 8Hz), 6,60 (1H, t, J=3,5Hz), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, q, J=5,5Hz), 7,15 (2H, s), 9,53 (1H, d, J=8Hz)
- 30 (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-phthalidyle (isomère syn), p.f. 200 à 205°C (décomposition).
IR (Nujol) : 3310, 1780, 1744, 1670 cm^{-1}
R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 3,6 (2H, m), 3,83 (3H, s),

- 5,12 (1H, d, J=4,5Hz), 5,80 (1H, dd, J=4,5Hz, 7,5Hz), 6,65 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,56, 7,66 (1H, s), 7,80 (4H, s), 9,52 (1H, d, J=7,5Hz)
- 5 (6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de tétradécanoyloxyméthyle (isomère syn), p.f. 133 à 137°C (décomposition).
IR (Nujol) : 3420, 3310, 1770, 1750, 1730, 1670, 1620, 1530, 1280, 1210 cm^{-1}
R.M.N. (DMSO- d_6 , δ) : 0,86 (3H, t, J=5Hz), 1,26 (20H, s), 1,4-1,7 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=6Hz), 3,6 (2H, m), 3,86 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,6-6,0 (3H, m), 6,5-6,7 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,18 (2H, large s), 9,54 (1H, d, J=9Hz)
- 10 (7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle (isomère syn).
IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1745, 1670, 1620 cm^{-1}
R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 0,9-2,0 (13H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,00 (3H, s), 5,03 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (2H, s), 6,0 (2H, s), 6,03 (1H, ABq, J=5Hz, 9Hz), 6,6-6,8 (1H, m), 6,67 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=9Hz)
- 15 (8) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-(3-phthalidylidène)éthyle (isomère syn)
IR (Nujol) : 3300, 1780, 1725, 1680, 1620 cm^{-1} .

EXEMPLE 35

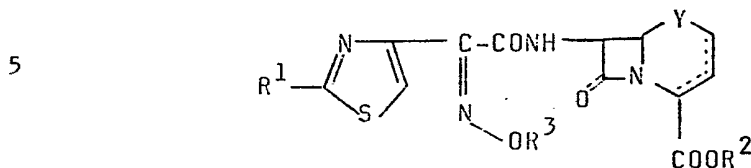
- 30 Les composés suivants ont été utilisés à la place du composé A dans l'exemple 29.
- (1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle (isomère syn)
- 35 (2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyle (isomère syn)

- (3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-benzoyloxyéthyle (isomère syn)
- 5 (4) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-éthoxycarbonyloxyéthyle (isomère syn)
- (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-phthalidyle (isomère syn)
- 10 (6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de tétradécanoyloxyméthyle (isomère syn)
- (7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle (isomère syn)
- 15 (8) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-(3-phthalidylidène)éthyle (isomère syn).

20 La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de modifications et de variantes qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDEICATIONS

1 - Isomère syn répondant à la formule :



où R^1 est un groupe amino ou amino protégé; R^2 est un groupe
 10 dialcanoyloxyalkyle inférieur, le groupe alkyle ayant un
 ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydro-
 xy, hydroxy protégé, alcoxy, carboxy, carboxy protégé,
 cycloalkylcarbonyloxy et hétérocycliques, un groupe alcoxy
 (inférieur)carbonyloxyalkyle inférieur; un groupe azidoal-
 15 coxy(inférieur)carbonyloxyalkyle inférieur; un groupe aroy-
 loxyalkyle inférieur; un groupe alcanoyloxy(supérieur)oxy-
 alkyle inférieur; le groupe phtalidyle ou un groupe phtali-
 dylidènealkyle inférieur; R^3 est un groupe alkyle infé-
 rieur, Y est un groupe thio (-S-) ou sulfinyle (-SO-),
 20 et la ligne en pointillé représente le noyau de 2- ou 3-
 céphem et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composé selon la revendication 1, caractéri-
 sé en ce que R^1 est un groupe amino ou acylamino, R^2 est
 un groupe dialkylalcanoyloxyalkyle inférieur, dihydroxyalky-
 25 le(inférieur), di(hydroxy protégé)alkyle(inférieur), dial-
 coxyalkyle(inférieur), carboxyalkyle (inférieur), carboxy-
 alkyle(inférieur)estérifié, cycloalkylcarbonyloxyalkyle(in-
 férieur), hétérocyclique alkyle(inférieur), alcoxy(infé-
 rieur)carbonyloxyalkyle(inférieur), azido(alcoxy inférieur)
 30 carbonyloxy(alkyle inférieur), aroyloxy(alkyle inférieur),
 (alcanoyloxy supérieur)(alkyle inférieur), phtalidyle ou
 phtalidyldène(alkyle inférieur), Y est un groupe thio et
 la ligne en pointillé représente un noyau 3-céphem, et ses
 sels d'addition aux acides.

35 3 - Composé selon la revendication 2, caractéri-
 sé en ce que R^1 est un groupe amino et R^3 est le groupe
 méthyle.

- 4 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe di(alcanoyloxy en C_1 à C_{10})(alkyle en C_1 à C_6) et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .
- 5 5 - Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce que R^3 est un groupe méthyle.
- 6 - Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R^2 est le 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxyméthyléthyle 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]
- 10 -3-céphem-4-carboxylate.
- 7 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe dihydroxy(alkyle en C_1 à C_6), et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .
- 15 8 - Composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que R^3 est le groupe méthyle.
- 9-Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est 2,3-dihydroxypropyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.
- 20 10 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est le groupe amino, R^2 est un groupe di(alcoxy en C_1 à C_{15})(alkyle en C_1 à C_6), et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .
- 11 - Composé selon la revendication 10, caractérisé
- 25 en ce que R^3 est le groupe méthyle.
- 12 - Composé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il est le 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyl 7-[2-
- 30 (2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-
- 35 carboxylate, le 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 2,3-di-n-octyloxypropyl 7-[2-(2-aminothia-

zol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate ou le 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

5 13 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe carboxy(alkyle en C_1 à C_6) et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

10 14 - Composé selon la revendication 13, caractérisé en ce que R^3 est le groupe méthyle.

15 15 - Composé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il est le carboxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 1-carboxypropyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 3-carboxypropyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate ou le 5-carboxypentyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

20 16 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe cycloalkyl(en C_5 à C_6)carbonyloxy(alkyle en C_1 à C_6) et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

17 - Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que R^3 est le groupe méthyle.

25 18 - Composé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il est le cyclohexylcarbonyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

30 19 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe pyridyl(alkyle en C_1 à C_6) et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

20 - Composé selon la revendication 19, caractérisé en ce que R^3 est un groupe méthyle.

35 21 - Composé selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'il est le 2-pyridylméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate

22 - Composé selon la revendication 2, caractérisé

sé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe alcoxy(alcoxy en C_1 à C_6) carbonyloxy(alkyle en C_1 à C_6) et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

23 - Composé selon la revendication 22, caractérisé en ce que R^3 est le groupe méthyle.

24-Composé selon la revendication 24, caractérisé en ce qu'il est le 1-éthoxycarbonyloxyéthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate ou le 1-isopropoxycarbonyloxyéthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

25 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe azido(alcoxy en C_1 à C_6) carbonyloxy(alkyle en C_1 à C_6) et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

26 - Composé selon la revendication 25, caractérisé en ce que R^3 est un groupe méthyle.

27 - Composé selon la revendication 26, caractérisé en ce qu'il est le 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

28 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe benzoyloxy(alkyle en C_1 à C_6) et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

29 - Composé selon la revendication 28, caractérisé en ce que R^3 est le groupe méthyle.

30 - Composé selon la revendication 28, caractérisé en ce qu'il est le 1-benzoyloxyéthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

31 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe (alcanoyloxy en C_1 à C_6) alkyle en C_1 à C_6 , et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

32 - Composé selon la revendication 31, caractérisé en ce que R^3 est le groupe méthyle.

33 - Composé selon la revendication 32, caractérisé en ce qu'il est le 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyl 7-[2-

(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate ou le tétradécanoyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

5 34 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est le groupe amino, R^2 est un groupe phtalidyle, et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

35 - Composé selon la revendication 34, caractérisé en ce que R^3 est le groupe méthyle.

10 36 - Composé selon la revendication 35, caractérisé en ce qu'il est le 3-phtalidyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

37 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe phtalidylidène(alkyle en C_1 à C_6), et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

38 - Composé selon la revendication 37, caractérisé en ce que R^3 est un groupe méthyle.

20 39 - Composé selon la revendication 38, caractérisé en ce qu'il est le 2-(3-phtalidylidène)éthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

40 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe amino, R^2 est un groupe (alcoxy en C_1 à C_6)carbonyl(alkyle en C_1 à C_6) ou mono(ou di ou tri)phényl(alcoxy en C_1 à C_6)carbonyl(alkyle en C_1 à C_6) qui peut porter un groupe nitro, et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

30 41 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est un groupe alcanamido en C_1 à C_6 , R^2 est un groupe di(alcanoyloxy(en C_1 à C_6)alkyle en C_1 à C_6 , un groupe dialcoxy(alcoxy en C_1 à C_{15})alkyle en C_1 à C_6), un groupe pyridyl(alkyle en C_1 à C_6) ou un groupe [2,2-di(alkyle en C_1 à C_6)-1,3-dioxolan-4-yl]-(alkyle en C_1 à C_6), et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 .

42 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 est un groupe acylamino, R^2 est un groupe dialcoxy(alkyle inférieur) Y est un groupe sulfinyle et la ligne en pointillé représente le noyau 3-céphem.

5 43 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 est un groupe acylamino, R^2 est un groupe dialcoxy(alkyle inférieur), Y est un groupe thio, et la ligne en pointillé représente le noyau 2-céphem.

10 44 - Composition pharmaceutique antimicrobienne, comprenant, comme ingrédient actif, un ou plusieurs des composés suivant la revendication 1, en mélange avec des supports pharmaceutiquement acceptables.

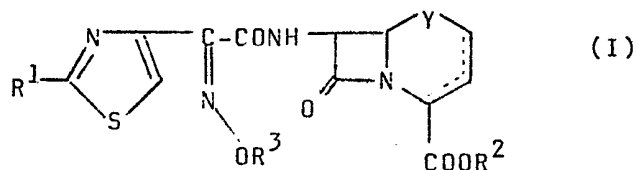
15 45 - Composition pharmaceutique antimicrobienne selon la revendication 44, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est choisi parmi les composés suivant la revendication 2.

20 46 - Composition pharmaceutique antimicrobienne selon la revendication 45, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est choisi parmi les composés selon la revendication 3.

47 - Composition pharmaceutique antimicrobienne selon la revendication 44, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est choisi parmi les composés selon les revendications 4 à 43.

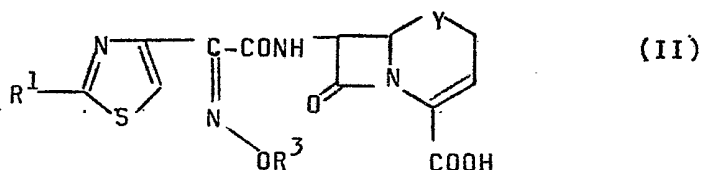
25 48 - Composition pharmaceutique antimicrobienne selon les revendications 44 à 47, caractérisée en ce que cette composition est utilisée pour l'administration orale.

30 49 - Procédé de préparation d'un isomère syn ré- pondant à la formule :



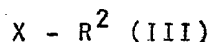
dans laquelle R^1 est un groupe amino ou amino protégé; R^2 est un groupe alcanoyloxy(alkyle inférieur), un groupe alkyle ayant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydroxy, hydroxy protégé, alcoxy, carboxy, carboxy protégé, cycloalkylcarbonyloxy, et un groupe hétérocyclique; (alcoxy inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur); azido(alcoxy inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur); aroyloxy(alkyle inférieur); (alcanoyloxy supérieur)(alkyle inférieur); phtalidyle ou phtalidylidène(alkyle inférieur), R^3 est un groupe alkyle inférieur, Y est un groupe thio (-S-), ou sulfinyle (-SO-), et la ligne en pointillé représente des noyaux 2- ou 3-céphem, et un sel de ceux-ci, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé répondant à la formule :

15



20

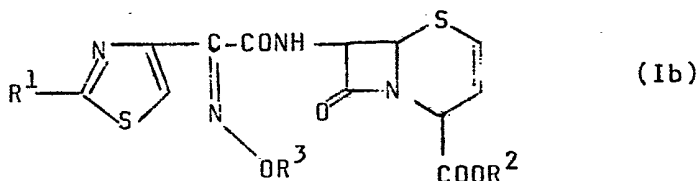
dans laquelle R^1 , R^3 et Y répondent aux définitions ci-dessus ou un de ces sels avec un composé répondant à la formule :



25 où R^2 est tel que défini ci-dessus et X est un groupe hydroxy ou un de ses dérivés réactifs, pour donner le composé (I) ou un de ses sels.

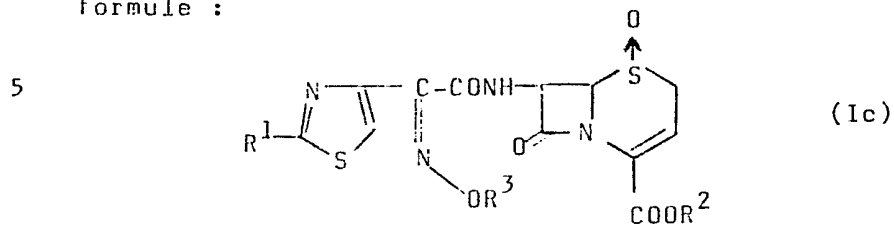
50 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce qu'on procède à l'oxydation d'un composé répondant à la formule :

30



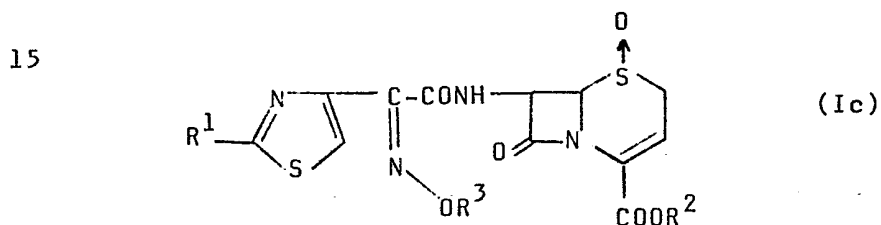
35

dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels pour donner un composé répondant à la formule :

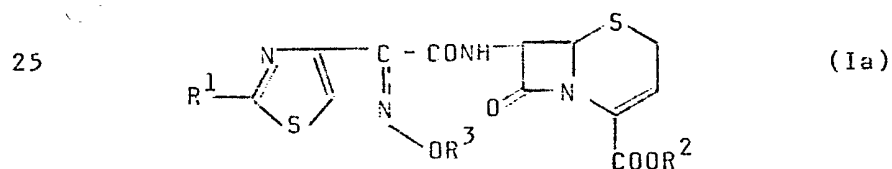


10 où R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels.

51 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce qu'on réduit un composé répondant à la formule:



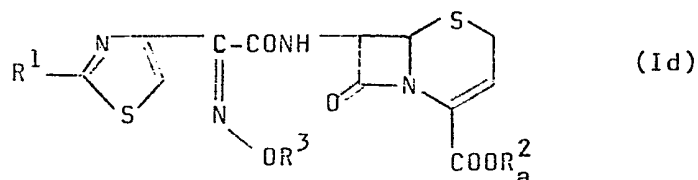
20 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus. ou un de ses sels pour donner un composé répondant à la formule :



30 où R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels.

52 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce qu'on soumet un composé répondant à la formule :

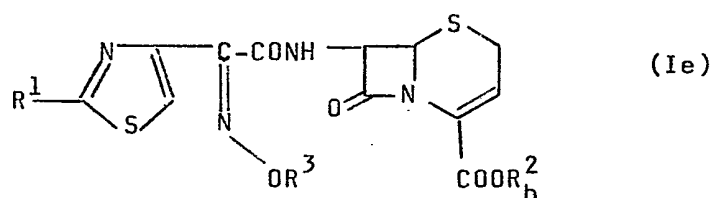
5



10

dans laquelle R^1 et R^3 sont tels que définis ci-dessus, et R_a^2 est un groupe carboxy protégé (alkyle inférieur) ou un de ses sels, à une élimination du groupe protecteur du groupe carboxy dans R_a^2 pour donner un composé répondant à la formule :

15



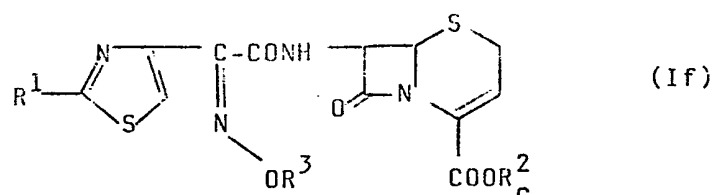
20

dans laquelle R^1 et R^3 sont tels que définis ci-dessus et R_b^2 est un groupe (carboxy inférieur)alkyle ou un de ses sels.

25

53 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce qu'on soumet un composé répondant à la formule:

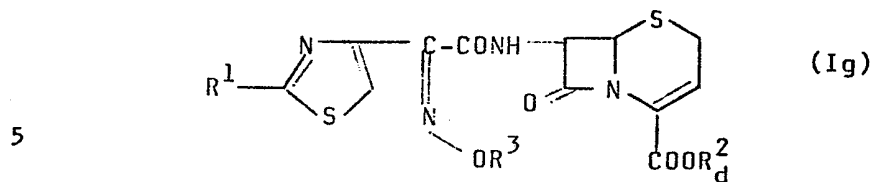
30



35

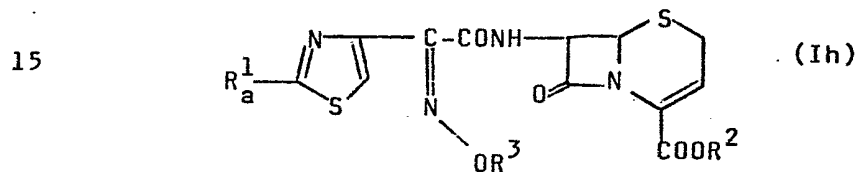
dans laquelle R^1 et R^3 sont tous deux tels que définis ci-dessus et R_c^2 est un groupe di(hydroxy protégé)(alkyle inférieur) ou un de ses sels à l'élimination du groupe protecteur de l'hydroxy dans R_c^2 pour donner un composé répondant

à la formule :

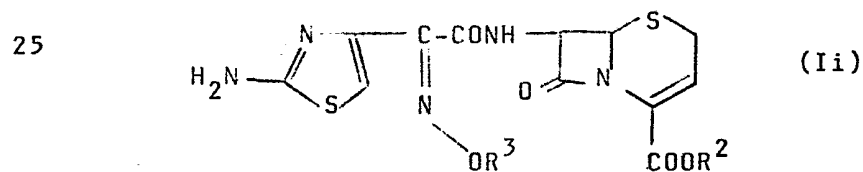


dans laquelle R^1 et R^3 sont tels que définis ci-dessus,
 et R_d^2 est un dihydroxy(alkyle inférieur), ou un de ses
 10 sels.

54 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé
 en ce qu'on soumet un composé répondant à la formule :



dans laquelle R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus, et
 20 R_a^1 est un groupe amino protégé, ou un de ses sels à l'éli-
 mination du groupe protecteur du groupe amino dans R_a^1 pour
 donner un composé répondant à la formule :



dans laquelle R^2 et R^3 sont tels que définis ci-dessus,
 30 ou un de ses sels.