

PT



N° 878.637

Classif. Internat.: C07D/A61K

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

Mis en lecture le: 06-03-1980

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;*

*Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;*

*Vu le procès-verbal dressé le 6 septembre 1979 à 14 h. 40*

*au Service de la Propriété Industrielle ;*

## ARRÊTE :

**Article 1.** — Il est délivré à la Sté dite : FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD

3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka (Japon)

repr. par Mr M. Van Malderen, p/a Freylinger & Associés  
s.p.r.l., 22, avenue J.-S Bach, Bte 43, 1080 Bruxelles

*un brevet d'invention pour:* Procédé de préparation de composés d'acide 3-céphém-4-carboxylique 3, 7-disubstitué et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, nouveaux produits ainsi obtenus et leur utilisation pour leurs activités antimicrobiennes (Inv. T.Takaya, T.Masugi, H.Takasugi, H. Kochi) qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées en Grande-Bretagne le 11 septembre 1978 n° 36 399/78, le 13 mars 1979, n° 7908799 et le 26 mars 1979 n° 7910499.

**Article 2.** — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 6 mars 1980.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

L. SALPÊTEUR  
Directeur



BP-699/gd

B R E V E T   D ' I N V E N T I O N

au nom de : FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD

pour : PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES D'ACIDE 3-CEPHEM-4-CARBOXYLIQUE 3,7-DISUBSTITUE ET DE LEURS SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES, NOUVEAUX PRODUITS AINSI OBTENUS ET LEUR UTILISATION POUR LEURS ACTIVITES ANTIMICROBIENNES

Priorité : Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne  
le 11 septembre 1978 sous le n° 36 399/78  
le 13 mars 1979 sous le n° 7908799  
le 26 mars 1979 sous le n° 7910499

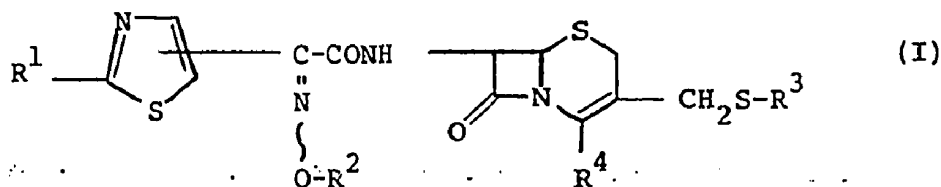
Inventeurs : Takao TAKAYA - Takashi MASUGI - Hisashi TAKASUGI  
Hiromu KOCHI

07007

La présente invention se rapporte à de nouveaux composés de céphem. Plus particulièrement, elle se rapporte à de nouveaux acides 3-céphem-4-carboxyliques 3,7-disubstitués et à leurs sels pharmaceutiquement acceptables, qui ont des activités antimicrobiennes, ainsi qu'à des procédés pour leur préparation, aux compositions pharmaceutiques les renfermant et à des procédés pour les utiliser de manière prophylactique et thérapeutique pour le traitement de maladies infectieuses chez les êtres humains et les animaux.

En conséquence, les objets de la présente invention consistent à prévoir de nouveaux acides 3-céphem-4-carboxyliques 3,7-disubstitués et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, qui présentent d'excellentes activités antimicrobiennes contre un grand nombre de microorganismes pathogènes, comprenant des bactéries gram-négatives et gram-positives, à des procédés pour leur préparation, à des compositions pharmaceutiques comprenant un de ces produits comme ingrédient actif et à un procédé pour les utiliser de manière prophylactique et thérapeutique pour le traitement de maladies infectieuses provoquées par les microorganismes pathogènes chez les êtres humains et les animaux.

Les composés de céphem fournis par la présente invention peuvent être représentés par la formule (I) :



où  $R^1$  est le groupe amino ou un groupe amino protégé,  $R^2$  est un groupe alkyle inférieur, aminoalkyle inférieur, amino(protégé)alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, hydroxy(protégé)alkyle inférieur, alkyl(inférieur)thioalkyle inférieur, carboxyalkyle inférieur, carboxy(estérifié)alkyle inférieur, cycloalkyle en  $C_3$  à  $C_8$ , alkényle inférieur ou alkynyle inférieur,  $R^3$  est un groupe hétérocyclique substitué par un groupe aminoalkyle inférieur, amino(protégé)alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou à la fois un groupe amino et un groupe alkyle inférieur,  $R^4$  est le

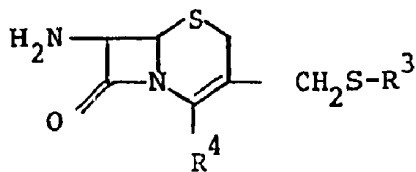
*[Signature]*

groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé, pourvu que  $R^3$  soit un groupe hétérocyclique substitué par un groupe hydroxyalkyle inférieur, ou à la fois un groupe amino et un groupe alkyle inférieur, quand  $R^2$  est un groupe alkyle inférieur, et son sel pharmaceutiquement acceptable.

Le composé (I) de la présente invention peut être préparé par des procédés tels que présentés dans le schéma suivant.

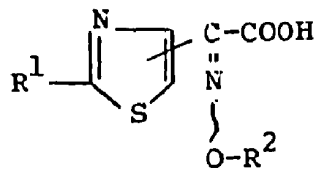
Procédé A : N-acylation

10



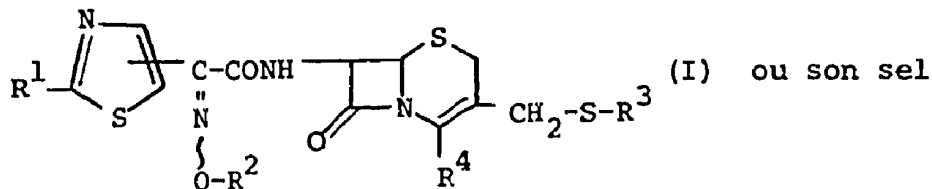
(II) ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel

15



(III) ou son dérivé réactif sur le groupe carboxy ou son sel

20

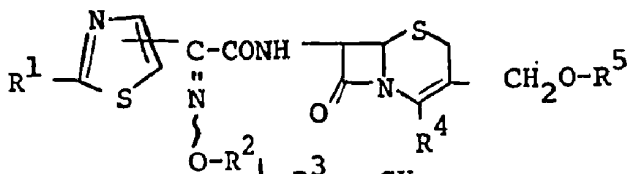


(I) ou son sel

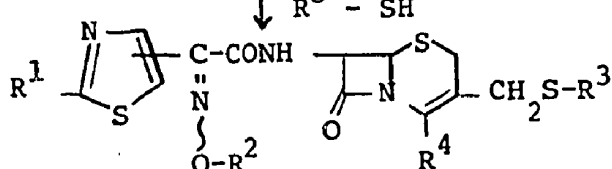
25

Procédé B : Thioéthérification

30



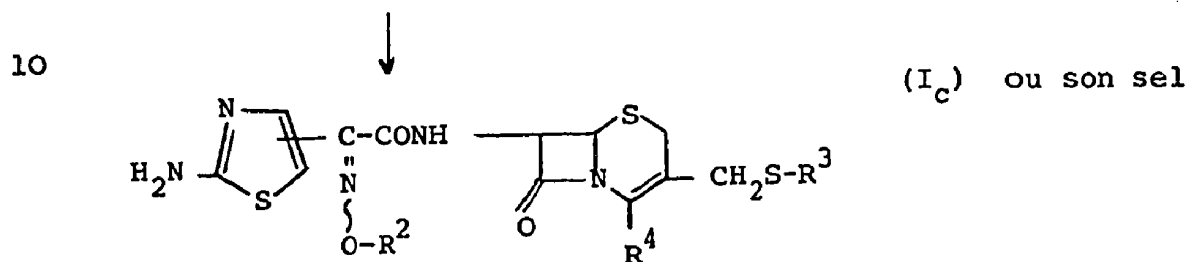
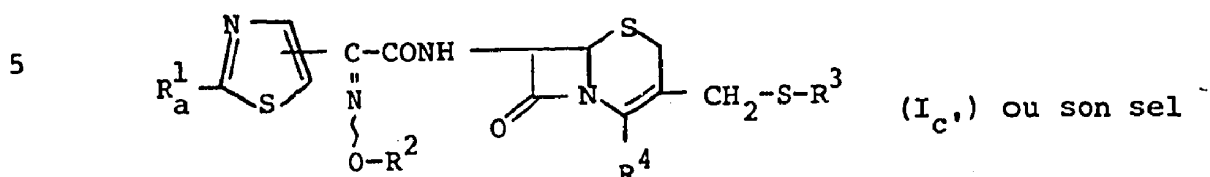
(IV) ou son sel



(V) ou son sel

(I) ou son sel

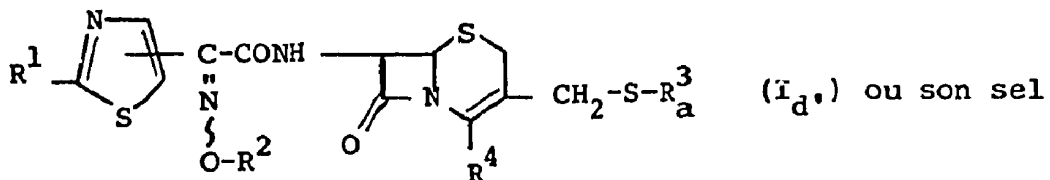
Procédé C : Elimination du groupe de protection du radical amino  
dans  $R_a^1$



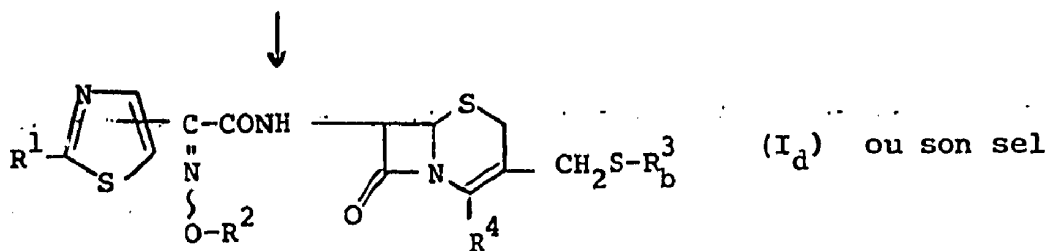
15

Procédé D : Elimination du groupe de protection du radical amino  
dans  $R_a^3$

20

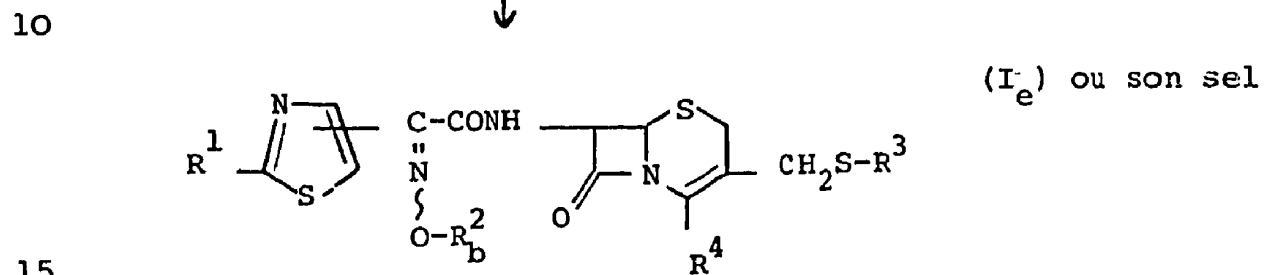
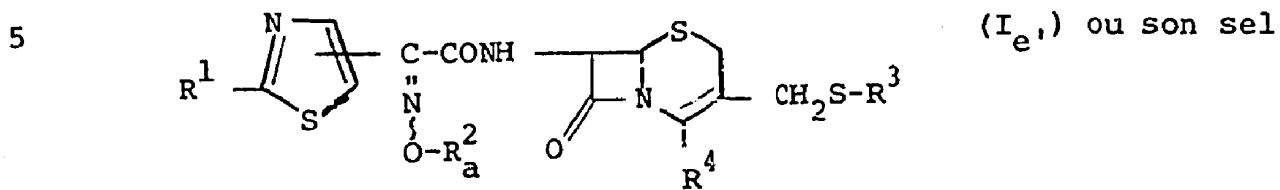


25

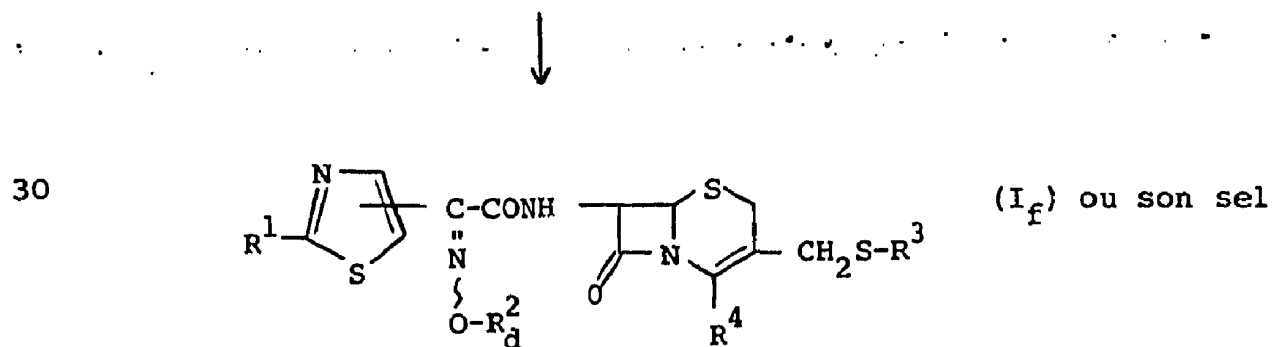
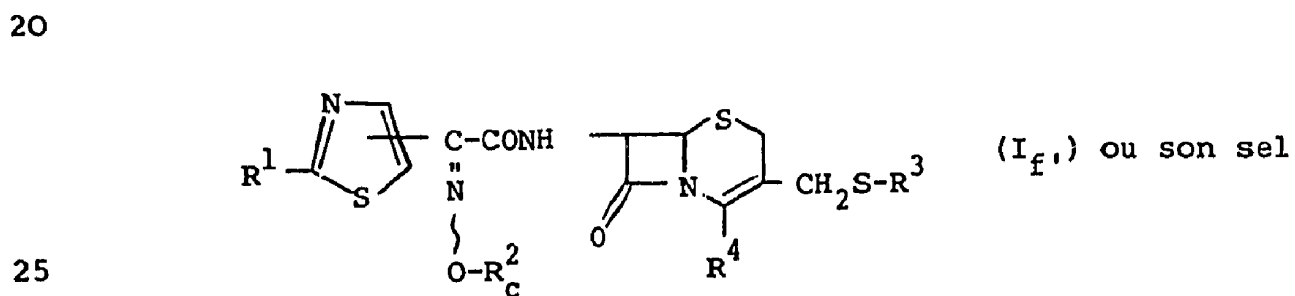


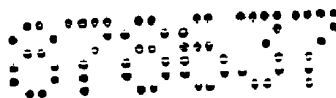
30

Procédé E : Elimination du groupe de protection du radical hydroxy dans  $R_a^2$

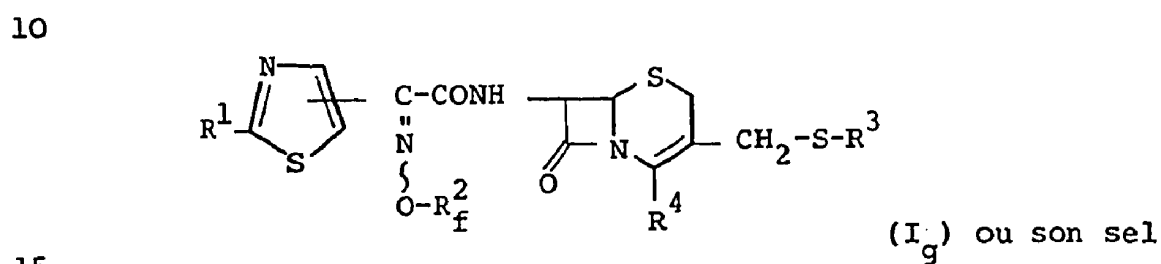
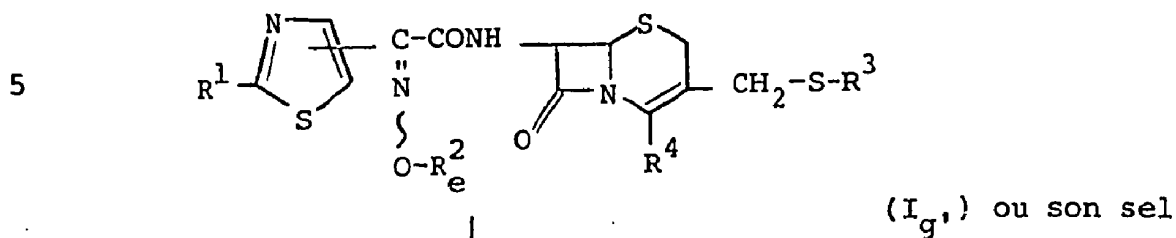


Procédé F : Elimination du groupe de protection du radical amino dans  $R_c^2$

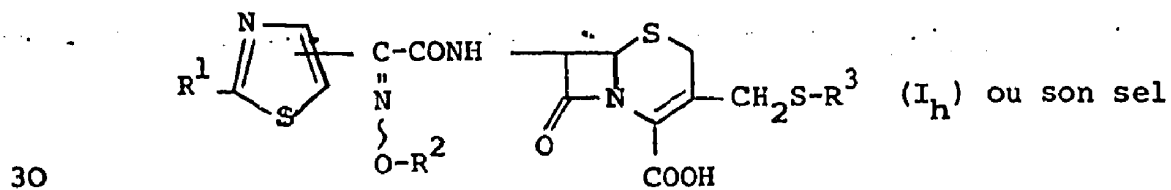
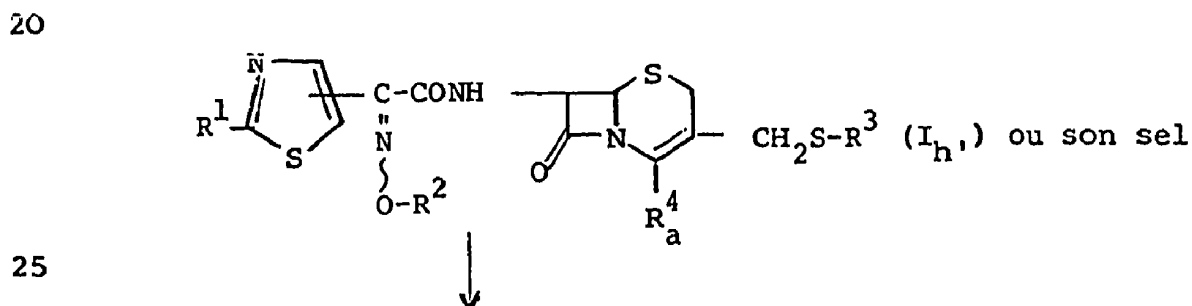




Procédé G : Formation du radical carboxy dans  $R_e^2$

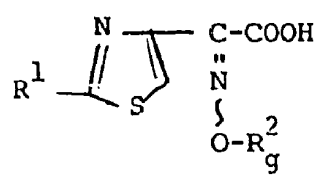
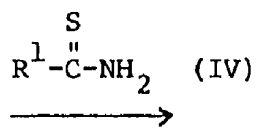
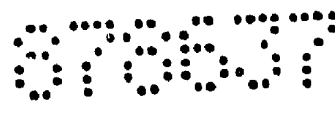


Procédé H : Formation du radical carboxy







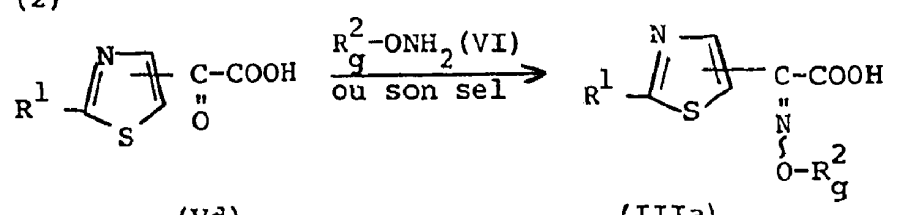


5

(III'a)  
ou son es-  
ter ou  
son sel

10

(2)



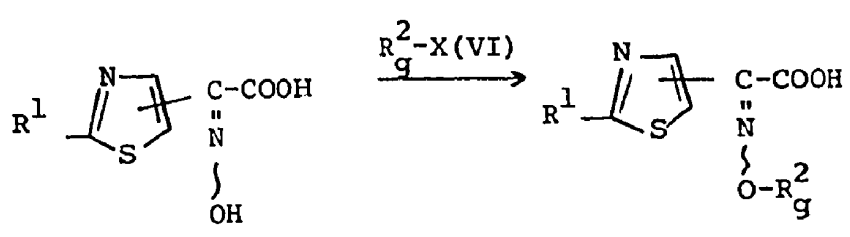
15

(Vd)  
ou son ester ou  
son sel

(IIIa)  
ou son ester ou  
son sel

20

(3)



25

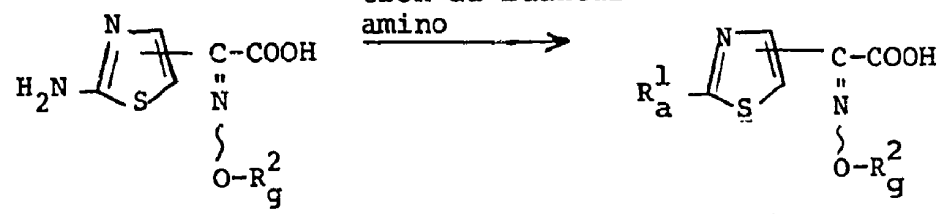
(Ve)  
ou son ester ou  
son sel

(IIIa)  
ou son ester ou  
son sel

30

(4)

Introduction du  
groupe de protec-  
tion du radical  
amino



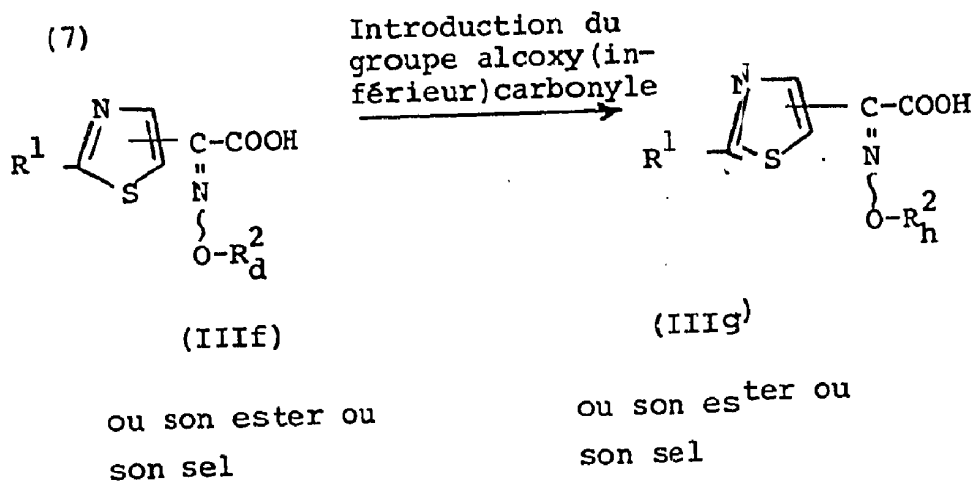
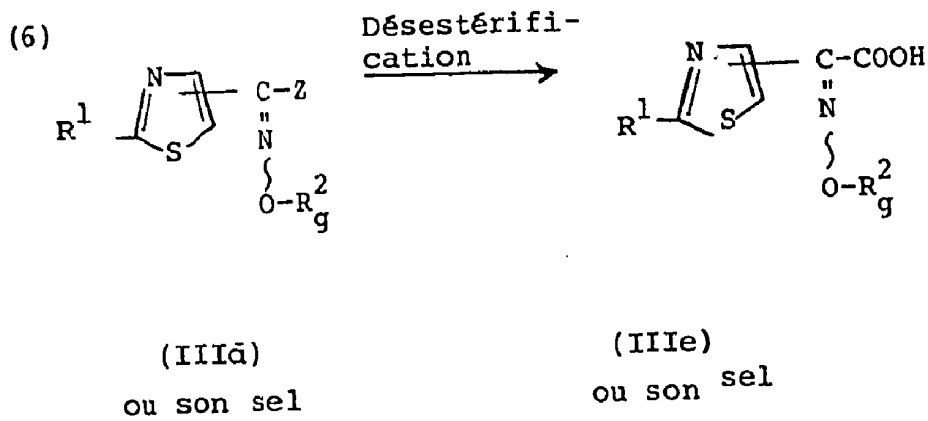
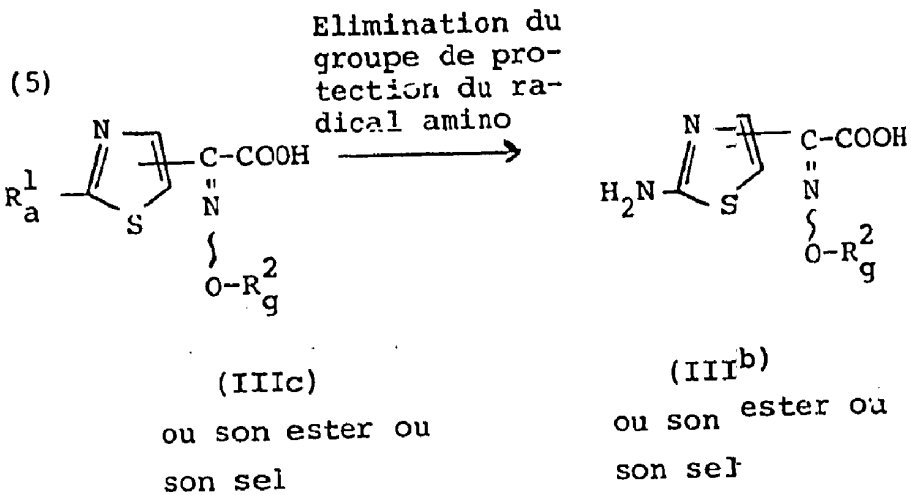
35

(IIIb)  
ou son ester ou  
son sel

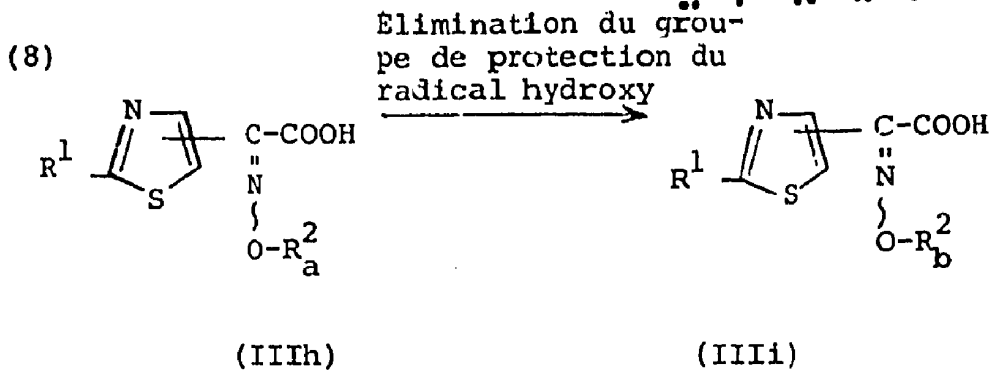
(IIIc)  
ou son ester ou  
son sel

38



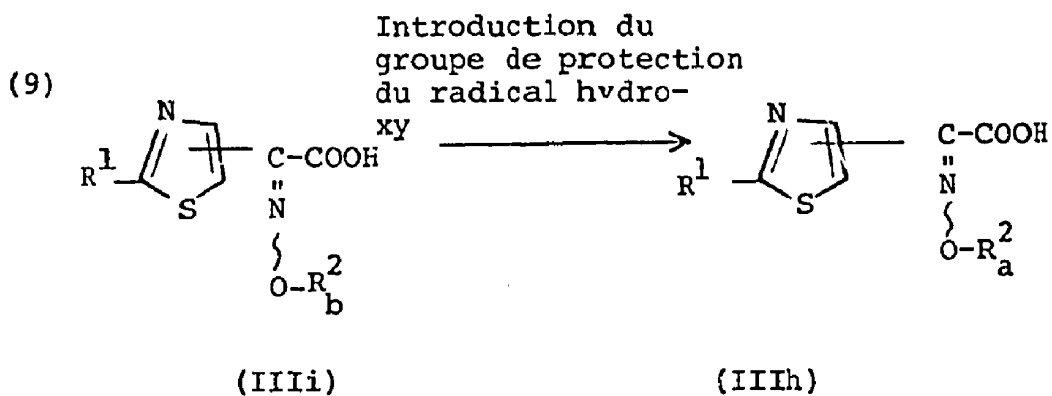


SECRET



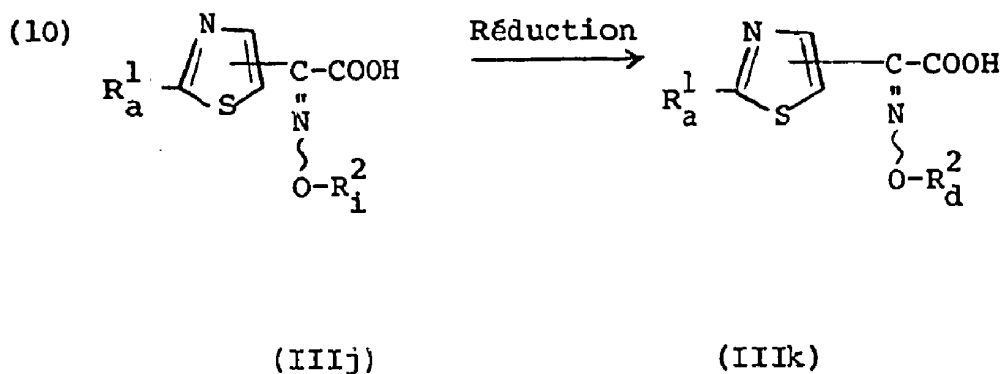
ou son ester ou  
son sel

ou son ester ou  
son sel



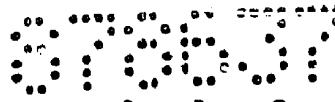
ou son ester ou  
son sel

ou son ester ou  
son sel



ou son ester ou  
son sel

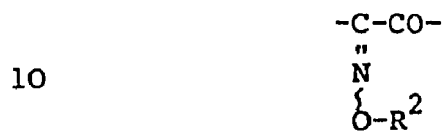
ou son ester ou  
son sel



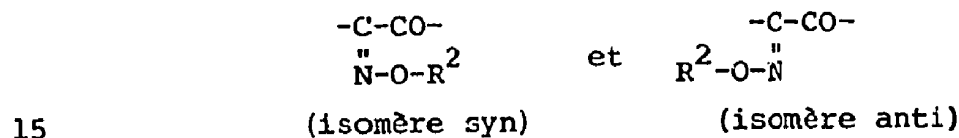
Dans ces différentes formules,  $R^1$ ,  $R_a^1$ ,  $R_a^2$ ,  $R_b^2$ ,  $R_d^2$  et  $R_g^2$  sont chacun tels que définis ci-dessus,  $R_{h2}^2$  est un groupe alcoxy (inférieur) carbonylaminoalkyle inférieur,  $R_i^2$  est un groupe azidoalkyle inférieur, X est un halogène et Z est un groupe carboxy estérifié.

Les termes et les définitions indiqués dans cette description sont illustrés comme suit.

a) La structure partielle de formule :



est destinée à signifier les deux formules géométriques :

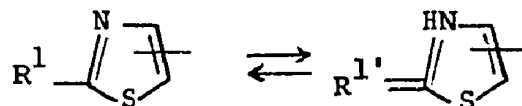


20 Du point de vue de la relation structure-activité, on doit noter qu'un isomère syn du composé (I) tend à avoir une activité microbienne bien supérieure à l'isomère anti correspondant et, en conséquence, l'isomère syn du composé (I) est un agent antimicrobien bien préférable à l'isomère anti correspondant du point de vue de la valeur prophylactique et thérapeutique.

b) le groupe thiazolyle de formule :

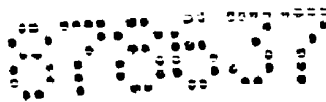


30 (où  $R^1$  est tel que défini ci-dessus) est, comme cela est bien connu, en relation tautomère avec un groupe thiazolinyle, et la tautomérie entre les groupes thiazolyle et thiazolinyle peut être illustrée par l'équilibre suivant :

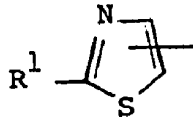


35 (où  $R^1$  est tel que défini ci-dessus, et  $R^{1'}$  est un groupe imino ou un groupe imino protégé).

38 En conséquence, on doit comprendre que les deux groupes sont sensiblement les mêmes, et les tautomères se composant de ces groupes sont considérés comme étant les mêmes composés. En



conséquence, les deux formes tautomères des composés ayant ces groupes dans leur molécule sont comprises dans le domaine de protection de la présente invention, désignées inclusivement par une seule expression "thiazolyle" et représentées par la formule :



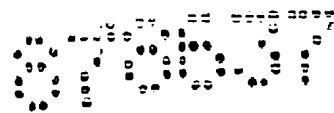
10 (où R<sup>1</sup> est tel que défini ci-dessus) seulement pour plus de commodité dans toute cette description.

Dans les descriptions indiquées ci-dessus et ultérieurement de la présente invention, des exemples et des illustrations convenables des diverses définitions que la présente invention a l'intention d'inclure dans son domaine de protection sont expliqués en détail comme suit.

Le terme "inférieur" est utilisé pour désigner un groupe ayant 1 à 6 atomes de carbone, sauf indication contraire.

20 L'expression "groupe de protection" dans les termes "groupe amino protégé" et "groupe amino(protégé)alkyle inférieur" peut comprendre un groupe classique de protection sur l'azote, tel qu'un groupe acyle, un groupe aralkyle inférieur substitué ou non substitué (par exemple les groupes benzyle, benzhydryle, tri-  
25 tyle, 4-méthoxybenzyle, 3,4-diméthoxybenzyle, etc.), un groupe haloalkyle inférieur (par exemple les groupes trichlorométhyle, trichloroéthyle, trifluorométhyle, etc.), le groupe tétrahydropyranyle, phénylthio substitué, alkylidène substitué, aralkylidène substitué, cycloalkylidène substitué ou analogues.

30 Un groupe acyle convenable pour le groupe de protection sur l'azote peut être un groupe acyle aliphatique et un groupe acyle contenant un noyau aromatique ou hétérocyclique. Des exemples convenables de ce groupe acyle peuvent être un groupe alcanoyle inférieur (par exemple les groupes formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle,  
35 succinyle, pivaloyle, etc.), de préférence un groupe ayant 1 à 4 atomes de carbone, de préférence encore un groupe ayant 1 à 2 atomes de carbone; un groupe alcoxy(inférieur)carbonyle ayant 2 à 7  
38 atomes de carbone (par exemple les groupes méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, iso-



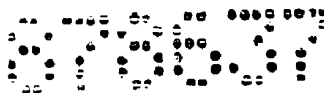
propoxycarbonate, butoxycarbonate, t-butoxycarbonate, pentyloxy-  
 carbonate, t-pentyloxy carbonate, hexyloxy carbonate, etc.), de  
 préférence un groupe ayant 2 à 6 atomes de carbone; un groupe al-  
 cane (inférieur) sulfonyle (par exemple les groupes méthyle, éthane-  
 sulfonyle, propanesulfonyle, isopropanesulfonyle, butanesulfonyle,  
 5 etc.); un groupe arènesulfonyle (par exemple les groupes benzène-  
 sulfonyle, tosyle, etc.); un groupe aroyle (par exemple les grou-  
 pes benzoyle, toluoyle, naphtoyle, phthaloyle, indanecarbonate,  
 etc.); un groupe aralcanoyle inférieur (par exemple les groupes  
 10 phénylacétyle, phénylpropionyle, etc.); un groupe aralcoxy (infé-  
 rieur) carbonate (par exemple les groupes benzyloxy carbonate,  
 phénéthoxy carbonate, etc.) et analogues.

Le groupe acyle, comme indiqué ci-dessus, peut avoir  
 1 à 3 substituants convenables tels qu'un halogène (par exemple  
 15 le chlore, le brome, l'iode ou le fluor), les groupes hydroxy,  
 cyano, nitro, alcoxy inférieur (par exemple les groupes méthoxy,  
 éthoxy, propoxy, isopropoxy, etc.), alkyle inférieur (par exem-  
 ple les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, etc.),  
 alkényle inférieur (par exemple les groupes vinyle, allyle, etc.),  
 20 les groupes aryles (par exemple les groupes phényle, tolyle,  
 etc.), ou analogues, et un exemple préférable est un groupe mono  
 (ou di- ou tri-) haloalcanoyle inférieur (par exemple les groupes  
 chloroacétyle, dichloroacétyle, trifluoroacétyle, etc.).

En outre, le produit réactionnel d'un composé de sila-  
 25 ne, de bore, d'aluminium ou de phosphore avec le groupe amino peut  
 être aussi inclus dans le groupe de protection sur l'azote. Des  
 exemples convenables de ces composés peuvent être le chlorure de  
 triméthylsilyle, le chlorure de triméthoxy silyle, le trichlorure  
 de bore, le dichlorure de butoxybore, le trichlorure d'aluminium,  
 30 le chlorure de diéthoxyaluminium, le dibromure de phosphore, le  
 dibromure de phénylphosphore ou analogues.

Les termes "alkyle inférieur" et "partie alkyle infé-  
 rieur" dans les termes "aminoalkyle inférieur", "amino (protégé)  
 alkyle inférieur", "hydroxyalkyle inférieur", "hydroxy (protégé)  
 35 alkyle inférieur", "alkyl (inférieur) thioalkyle inférieur", "car-  
 boxyalkyle inférieur", "carboxy (estérifié) alkyle inférieur" et  
 "alcoxy (inférieur) carbonylaminoalkyle inférieur" peuvent compren-  
 38 dre un reste de groupe alcane à chaîne droite et ramifiée,  
 ayant 1 à 6 atomes de carbone, tels que les groupes méthyle, éthyle,





propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, néo-pentyle, hexyle et analogues, et, de préférence, un groupe ayant 1 à 4 atomes de carbone.

5 L'expression "groupe de protection" dans les termes "hydroxy(protégé)alkyle inférieur" peut comprendre un groupe de protection classique sur l'oxygène, tel que le groupe acyle comme mentionné précédemment, ou analogues.

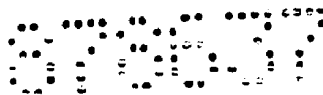
10 L'expression "groupe cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>" peut comprendre les groupes cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et analogues, et, de préférence, un groupe cycloalkyle en C<sub>5</sub> à C<sub>6</sub>.

15 Les termes "groupe alkényle inférieur" peuvent comprendre un reste d'un alcène à chaîne droite ou ramifiée, ayant 2 à 6 atomes de carbone, tels que les groupes vinyle, allyle, 1-propényle, isopropényle, butényle, isobutényle, pentényle, hexényle et analogues, et, de préférence, des groupes ayant jusqu'à 5 atomes de carbone.

20 L'expression "alkynyle inférieur" peut comprendre un reste d'un alcyne à chaîne droite ou ramifiée ayant 2 à 6 atomes de carbone, tels que les groupes éthyne, propargyle, 1-propynyle, 3-butynyle, 2-butynyle, 4-pentynyle, 3-pentynyle, 2-pentynyle, 1-pentynyle, 5-hexynyle et analogues et, de préférence, des groupes ayant jusqu'à 5 atomes de carbone.

25 L'expression "groupe hétérocyclique" dans les termes "un groupe hétérocyclique substitué par un groupe aminoalkyle inférieur, amino(protégé)alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou à la fois un groupe amino et un groupe alkyle" peut comprendre un groupe hétérocyclique insaturé, pentagonal à hexagonal, contenant au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes  
30 d'oxygène, de soufre et d'azote.

Un groupe hétérocyclique préférable peut être un groupe tel qu'un groupe hétérocyclique insaturé, pentagonal à hexagonal, contenant 1 à 2 atomes d'oxygène, par exemple le groupe furyle; un groupe hétérocyclique insaturé, pentagonal  
35 à hexagonal, contenant 1 à 4 atomes d'azote, par exemple les groupes pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, picolyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, triazolyle (par exemple  
38 les groupes 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., un groupe hétérocyclique pentagonal  
 à hexagonal insaturé, contenant 1 à 2 atomes d'oxygène et 1 à 3  
 atomes d'azote, par exemple les groupes oxazolyle, isoxazolyle,  
 5 oxadiazolyle (par exemple les groupes 1,2,4-oxadiazolyle, 1,3,4-  
 oxadiazolyle, 1,2,5-oxadiazolyle, etc.), etc.; un groupe hétéro-  
 cyclique pentagonal à hexagonal insaturé, contenant 1 à 2 atomes  
 de soufre et 1 à 3 atomes d'azote, par exemple, les groupes thia-  
 zolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle (par exemple les groupes  
 10 1,2,4-thiadiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle, 1,2,5-thiadiazolyle,  
 etc.), etc.; et analogues.

Les termes "carboxy protégé" peuvent comprendre un  
 groupe carboxy estérifié, un groupe carboxy amidé ou analogues.

Des exemples convenables de "l'ester" et de "la par-  
 15 tie ester" dans l'expression "carboxy estérifié" peuvent être  
 un ester alkylique inférieur (par exemple un ester méthylique,  
 un ester éthylique, un ester propylique, un ester isopropylique,  
 un ester butylique, un ester isobutylique, un ester t-butyli-  
 que, un ester pentylique, un ester t-pentylique, un ester hexyli-  
 20 que, un ester 1-cyclopropyléthylique, etc.); un ester alkénylique  
 inférieur (par exemple un ester vinylique, un ester allylique,  
 etc.); un ester alkynylique inférieur (par exemple un ester éthy-  
 nylique, un ester propynylique, etc.); un ester alcoxy (inférieur)  
 alkylique inférieur (par exemple un ester méthoxyméthylique,  
 25 un ester éthoxyméthylique, un ester isopropoxyméthylique, un ester  
 1-méthoxyéthylique, un ester 1-éthoxyéthylique, etc.); un ester  
 alkyl (inférieur) thioalkylique inférieur (par exemple un ester  
 méthylthiométhylique, un ester éthylthiométhylique, un ester éthyl-  
 thioéthylique, un ester isopropylthiométhylique, etc.); un ester  
 30 haloalkylique inférieur (par exemple un ester 2-iodoéthylique, un  
 ester 2,2,2-trichloroéthylique, etc.); un ester alcanoyl (infé-  
 rieur) oxyalkylique inférieur (par exemple, un ester acétoxyméthyl-  
 que, un ester propionyloxyméthylique, un ester butyryloxyméthyl-  
 que, un ester valéryloxyméthylique, un ester pivaloyloxyméthyl-  
 35 que, un ester hexanoyloxyméthylique, un ester 2-acétoxyéthylique,  
 un ester 2-propionyloxyéthylique, etc.); un ester alcane (infé-  
 rieur) sulfonylalkylique inférieur (par exemple un ester mésyl-  
 38 méthylique, un ester 2-mésyléthylique, etc.), un ester aralkyli-





que inférieur, par exemple, un ester phénylalkylique inférieur qui peut avoir un ou plusieurs substituants convenables (par exemple un ester benzylique, un ester 4-méthoxybenzylique, un ester 4-nitrobenzylique, un ester phénéthylique, un ester tritylique, un ester benzhydrique, un ester bis(méthoxyphényl)méthylique, un ester 3,4-diméthoxybenzylique, un ester 4-hydroxy-3,5-di-t-butylbenzylique, etc.); un ester arylique qui peut avoir un ou plusieurs substituants convenables (par exemple un ester phénylique, un ester tolylique, un ester t-butylphénylique, un ester xylylique, un ester mésitylique, un ester cuménylique, un ester salicylique, etc.); un ester avec un composé silylique tel qu'un composé trialkyl(inférieur)silylique, un composé dialkyl(inférieur)alcoxysilylique ou un composé trialcoxy(inférieur)silylique, par exemple un ester trialkyl(inférieur)silylique (par exemple un ester triméthylsilylique, un ester triéthylsilylique, etc.); un ester dialkyl(inférieur)alcoxysilylique (par exemple un ester diméthylméthoxysilylique, un ester diméthyléthoxysilylique, un ester diéthylméthoxysilylique, etc.) ou un ester trialcoxy(inférieur)silylique (par exemple un ester triméthoxysilylique, un ester triéthoxysilylique, etc.) ou analogues.

Plus particulièrement, l'exemple préférable d'ester peut être un ester nitrophénylalkylique inférieur (par exemple un ester 4-nitrobenzylique, un ester 4-nitrophénéthylique, etc.), un groupe alkylique inférieur (par exemple un ester méthylique, un ester éthylique, un ester propylique, un ester isopropylique, un ester butylique, un ester isobutylique, un ester t-butylique, un ester pentylique, un ester néopentylique, un ester hexylique, etc.).

L'expression "partie carboxy estérifiée" dans l'expression "carboxy(estérifié)alkyle inférieur" peut être indiquée comme étant un des exemples mentionnés précédemment pour le groupe carboxy estérifié.

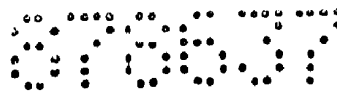
Plus particulièrement, les exemples préférables de  $R^1$  à  $R^4$  sont illustrés comme suit.

Les exemples préférables de  $R^1$  peuvent être un groupe amino ou un groupe acylamino [de préférence encore, un groupe alcanoyl(inférieur)amino (par exemple les groupes formamido, acétamido, etc.) ou trihaloalcanoyl(inférieur)amino (par exemple, trifluoroacétamido, etc.)].



Les exemples préférables de  $R^2$  peuvent être un groupe alkyle inférieur (par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, hexyle, etc.); aminoalkyle inférieur (par exemple aminométhyle, aminoéthyle, aminopropyle, etc.), acylaminoalkyle inférieur [de préférence encore, un groupe alcoxy(inférieur)carbonylaminoalkyle inférieur (par exemple les groupes méthoxycarbonylaminoéthyle, éthoxycarbonylaminoéthyle, propoxycarbonylaminoéthyle, t-butoxycarbonylaminoéthyle, t-butoxycarbonylaminoéthyle, etc.)], hydroxyalkyle inférieur (par exemple les groupes hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, etc.), un groupe acyloxyalkyle inférieur [de préférence encore, un groupe alcanoyl(inférieur)oxyalkyle inférieur (par exemple les groupes formyloxyméthyle, formyloxyéthyle, acétoxyéthyle, formyloxypropyle, etc.)]; un groupe alkyl(inférieur)thioalkyle inférieur (par exemple les groupes méthylthiométhyle, méthylthioéthyle, éthylthioéthyle, etc.), un groupe carboxyalkyle inférieur (par exemple les groupes carboxyméthyle, carboxypropyle, etc.), un groupe carboxy(estérifié)alkyle inférieur [de préférence encore, un groupe alcoxy(inférieur)carbonylalkyle inférieur (par exemple des groupes méthoxycarbonylméthyle, éthoxycarbonylméthyle, t-butoxycarbonylméthyle, propoxycarbonyléthyle, etc.)], un groupe cycloalkyle en  $C_3$  à  $C_8$  [de préférence encore, un groupe cycloalkyle en  $C_5$  à  $C_6$  (par exemple les groupes cyclopentyle, cyclohexyle, etc.)], un groupe alkényle inférieur (par exemple les groupes vinyle, allyle, etc.) ou alkynyle inférieur (par exemple les groupes éthynyle, propargyle, etc.).

Les exemples préférables de  $R^3$  peuvent être un groupe hétérocyclique insaturé, pentagonal à hexagonal, contenant 1 à 4 atomes d'azote substitués par un groupe aminoalkyle inférieur, alcoxy(inférieur)carbonylaminoalkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou à la fois un groupe amino et un groupe alkyle inférieur [de préférence encore, un groupe aminoalkyl(inférieur)tétrazolyle (par exemple, un groupe 1-aminométhyl-1H-tétrazol-5-yle, 1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yle, 1-(3-aminopropyl)-1H-tétrazol-5-yle, etc.), alcoxy(inférieur)carbonylaminoalkyl(inférieur)tétrazolyle (par exemple 1-méthoxycarbonylaminoéthyl-1H-tétrazol-5-yle, 1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yle, 1-(3-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yle, etc.), hydroxyalkyl(inférieur)tétrazolyle (par exemple les groupes 1-hydroxyméthyl-1H-tétrazol-5-yle, 1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-yle, 1-(3-hydroxypropyl)-



1H-tétrazol-5-yle, etc.) ou triazolyle substitué par un groupe amino et un groupe alkyle inférieur (par exemple les groupes 4-amino-5-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yle, 4-amino-5-éthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yle, etc.) ] ou un groupe hétérocyclique insaturé, pentagonal à hexagonal, contenant 1 à 2 atomes de soufre et 1 à 3 atomes d'azote, substitué par un groupe aminoalkyle inférieur ou alcoxy (inférieur) carbonylamoalkyle inférieur [de préférence encore, un groupe aminoalkyl (inférieur) thiadiazolyle (par exemple 5-aminométhyl-1,3,4-thiadiazol-2-yle, 5-(2-aminoéthyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yle, etc.)] ou alcoxy (inférieur) carbonylamoalkyl (inférieur) thiadiazolyle (par exemple 5-méthoxycarbonylaminométhyl-1,3,4-thiadiazol-2-yle, 5-t-butoxycarbonylaminométhyl-1,3,4-thiadiazol-2-yle, 5-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yle, etc.) ].

L'exemple préférable de  $R^4$  peut être le groupe carboxy.

Un "sel pharmaceutiquement acceptable" convenable du composé (I) comprend un sel non toxique classique, et peut être un sel avec une base minérale ou un acide, par exemple, un sel métallique tel qu'un sel de métal alcalin (par exemple un sel de sodium, un sel de potassium, etc.), et un sel de métal alcalino-terreux (par exemple un sel de calcium, un sel de magnésium, etc.), un sel d'ammonium, un sel d'acide minéral (par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le phosphate, le carbonate, le bicarbonate, etc.), un sel avec une base organique ou un acide, par exemple un sel d'amine (par exemple un sel de triméthylamine, un sel de triéthylamine, un sel de pyridine, un sel de procaine, un sel de picoline, un sel de dicyclohexylamine, un sel de N,N'-dibenzyléthylènediamine, un sel de N-méthylglucamine, un sel de diéthanolamine, un sel de triéthanolamine, un sel de tris(hydroxyméthylamino)méthane, un sel de phénéthylbenzylamine, etc.); un sel d'acide carboxylique organique ou d'acide sulfonique organique (par exemple un acétate, un maléate, un lactate, un tartrate, un mésylate, un benzènesulfonate, un tosylate, etc.), un sel d'acide aminoacide ou basique (par exemple un sel d'arginine, un sel d'acide aspartique, un sel d'acide glutamique, un sel de lysine, un sel de sérine, etc.) et analogues.

Les procédés pour préparer les composés recherchés (I) de la présente invention sont expliqués avec plus de détails dans ce qui suit.



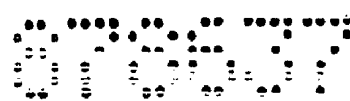
Procédé A : N-acylation

Un composé (I) ou son sel peut être préparé en faisant réagir un composé (II), ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel, avec un composé (III), ou son dérivé réactif sur le  
 5 groupe carboxy ou son sel, d'une manière classique par la réaction dite d'amidation bien connue dans la chimie des  $\beta$ -lactames.

Un dérivé réactif convenable sur le groupe amino du composé (II) peut comprendre un dérivé réactif classique, tel qu'utilisé dans un grand nombre de réactions d'amidation, par exem-  
 10 ple, un groupe isocyanato, isothiocyanato, un dérivé formé par la réaction d'un composé (II) avec un composé silylique (par exemple la triméthylsilylacétamide, la bis(triméthylsilyl)acétamide, etc.), avec un composé aldéhydique (par exemple l'acétaldéhyde, l'isopentaldéhyde, le benzaldéhyde, le salicylaldéhyde, le phénylacétal-  
 15 déhyde, le p-nitrobenzaldéhyde, le m-chlorobenzaldéhyde, l'hydroxynaphtaldéhyde, le furfural, le thiophèncarboaldéhyde, etc. ou l'hydrate correspondant, l'acétal correspondant, l'hémiacétal correspondant ou l'énolate correspondant), avec un composé cétonique (par exemple l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutyl-  
 20 cétone, l'acétylacétone, l'acétoacétate d'éthyle, etc., ou le cétal correspondant, l'hémicétal correspondant ou l'énolate correspondant), avec un composé de phosphore (par exemple l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de phosphore, etc.) ou avec un composé de soufre (par exemple le chlorure de thionyle, etc.), et analogues.

Un sel convenable du composé (II) peut être indiqué  
 25 comme étant un de ceux fournis à titre d'exemples pour le composé (I).

Un dérivé réactif convenable sur le groupe carboxy du composé (III) peut comprendre, par exemple, un halogénure  
 30 d'acide, un anhydride d'acide, une amide activée, un ester activé et analogues, et, de préférence, un halogénure d'acide tel qu'un chlorure d'acide, un bromure d'acide; un anhydride d'acide mixte avec un acide tel qu'un acide phosphorique substitué (par exemple un acide dialkylphosphorique, l'acide phénylphosphorique,  
 35 l'acide diphénylphosphorique, l'acide dibenzylphosphorique, un acide phosphorique halogéné, etc.); un acide dialkylphosphoreux, l'acide sulfureux, l'acide thiosulfurique, l'acide sulfurique, un  
 38 acide alkylcarbonique, un acide carboxylique aliphatique (par exemple l'acide pivalique, l'acide pentanoïque, l'acide isopenta-



noïque, l'acide 2-éthylbutyrique, l'acide trichloroacétique, etc.), un acide carboxylique aromatique (par exemple l'acide benzoïque, etc.); un hydrure d'acide symétrique; une amide d'acide activée avec l'imidazole, l'imidazole 4-substitué, le diméthylpyrazole, le triazole ou le tétrazole; un ester activé (par exemple un ester cyanométhylé, un ester méthoxyméthylé, un ester diméthylaminométhylé, un ester vinylique, un ester propargylique, un ester p-nitrophénylique, un ester 2,4-dinitrophénylique, un ester trichlorophénylique, un ester pentachlorophénylique, un ester mésylphénylique, un ester phénylazophénylique, un thioester phénylique, un thioester p-nitrophénylique, un thioester p-crésylique, un thioester carboxyméthylé, un ester pyranyle, un ester pyridyle, un ester pipéridyle, un thioester 8-quinonylique, un ester avec un composé N-hydroxylé tel que la N,N-diméthylhydroxylamine, la 1-hydroxy-2-(1H)-pyridone, la N-hydroxysuccinimide, la N-hydroxyphthalimide, le 1-hydroxybenzotriazole, le 1-hydroxy-6-chlorobenzotriazole, etc.), et analogues.

Un sel convenable du composé (III) peut comprendre un sel avec une base minérale telle qu'un sel de métal alcalin (par exemple sel de sodium, sel de potassium, etc.), et un sel de métal alcalino-terreux (sel de calcium, sel de magnésium, etc.), un sel avec une base organique telle qu'une amine tertiaire (par exemple sel de triméthylamine, sel de triéthylamine, sel de N,N-diméthylaniline, sel de pyridine, etc.), un sel avec un acide minéral (par exemple chlorhydrate, bromhydrate, etc.) et analogues.

Les dérivés réactifs convenables des composés (II) et (III) peuvent être choisis de manière facultative à partir de ceux indiqués ci-dessus, selon le genre de composés (II) et (III) à utiliser en pratique, et selon les conditions réactionnelles.

La réaction est ordinairement réalisée dans un solvant classique, tel que l'eau, l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, le chloroforme, le benzène, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle, la N,N-diméthylformamide, la pyridine ou tout autre solvant qui n'influence pas défavorablement la réaction, ou un mélange facultatif de ces solvants.

Quand l'agent d'acylation (III) est utilisé sous forme d'acide libre ou de sel dans cette réaction, la réaction est de préférence réalisée en présence d'un agent de condensation, tel



qu'un composé de carbodiimide (par exemple N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N-cyclohexyl-N'-morpholinoéthylcarbodiimide, N-cyclohexyl-N'-(4-diéthylaminocyclohexyl)carbodiimide, N,N'-diéthylcarbodiimide, N,N'-diisopropylcarbodiimide, N-éthyl-N'-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide, etc.), un composé de bisimidazole (par exemple N,N'-carbonylbis(2-méthylimidazole), etc.), un composé d'imine (par exemple la pentaméthylènenecétène-N-cyclohexylimine, la diphenylcétène-N-cyclohexylimine, etc.), un composé d'éther oléfinique ou acétylénique (par exemple l'éthoxyacétylène, l'éther  $\beta$ -chlorovinyléthylrique, etc.), le 1-(4-chlorobenzènesulfonyloxy)-6-chloro-1H-benzotriazole, le sel de N-éthylbenzisoazolium, le 3'-sulfonate de N-éthyl-5-phénylisoxazolium, un composé de phosphore (par exemple l'acide polyphosphorique, le phosphite de trialkyle, un polyphosphate d'éthyle, un polyphosphate d'isopropyle, l'oxychlorure de phosphore, le trichlorure de phosphore, le chlorophosphite de diéthyle, le chlorophosphite d'orthophénylène, etc.), le chlorure de thionyle, le chlorure d'oxalyle, un produit réagissant de Vilsmeier préparé par la réaction de diméthylformamide avec le chlorure de thionyle, le chlorure de phosphoryle, le phosgène ou analogues.

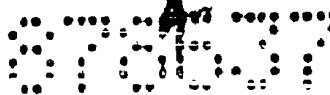
La température de réaction n'est pas critique, et la réaction est ordinairement réalisée en refroidissant ou à la température ambiante.

Pour obtenir un isomère syn du composé (I), sélectivement et avec un rendement élevé, il est préférable d'utiliser un isomère syn de l'agent d'acylation (III), et de conduire la réaction dans des conditions réactionnelles choisies. Ainsi, un isomère syn du composé (I) peut être obtenu sélectivement et avec un rendement élevé en conduisant la réaction d'un composé (II) avec un isomère syn de l'agent d'acylation (III), par exemple, en présence d'un produit réagissant de Vilsmeier comme mentionné ci-dessus, et dans des conditions à peu près neutres.

Le composé recherché (I) et son sel sont utiles comme agents antimicrobiens, et une partie peut être aussi utilisée comme matière de départ dans les autres procédés, comme expliqué ci-dessous.

#### Procédé B : Thioéthérification

Un composé (I) ou son sel peut être préparé en faisant



réagir un composé (IV) ou son sel avec un composé de thiol (V) ou son sel.

Le groupe "acyle" pour  $R^5$  du composé de départ (IV) peut être un groupe alcanoyle inférieur ayant 2 à 6 atomes de carbone (par exemple le groupe acétyle, le groupe propionyle, etc.), un groupe aroyle (par exemple le groupe benzoyle, le groupe toluoyle, etc.) ou analogues.

Un sel convenable du composé (IV) peut être indiqué comme étant un de ceux fournis à titre d'exemples pour le composé (I).

Un sel convenable du composé de thiol (V) peut inclure un sel métallique, tel qu'un sel de métal alcalin (par exemple le sel de sodium, le sel de potassium, etc.), et un sel d'acide tel qu'un halogénéhydrate (par exemple un chlorhydrate, un bromhydrate, etc.) ou analogues.

Cette réaction peut être réalisée dans un solvant, tel que l'eau, l'acétone, le chloroforme, le nitrobenzène, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, la diméthylformamide, le méthanol, l'éthanol, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le diméthylsulfoxyde, une solution tampon ou tout autre solvant qui n'affecte pas défavorablement la réaction, de préférence dans des solvants ayant de fortes polarités. Parmi les solvants, des solvants hydrophiles peuvent être utilisés dans un mélange avec de l'eau. La réaction est de préférence conduite dans des conditions faiblement basiques ou à peu près neutres. Quand le composé (IV) et/ou le composé de thiol (V) sont utilisés sous une forme libre, la réaction est de préférence conduite en présence d'une base, par exemple une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin, un carbonate de métal alcalin, un bicarbonate de métal alcalin, une base organique telle qu'une trialkylamine, la pyridine, et analogues. La température de réaction n'est pas critique, et la réaction est ordinairement réalisée à la température ambiante ou en chauffant.

Procédé C : Elimination du groupe de protection du radical amino dans  $R_a^1$

Un composé ( $I_c$ ) ou son sel peut être préparé en soumettant un composé ( $I_c$ ) ou son sel, à une réaction d'élimination du groupe de protection du groupe amino protégé pour  $R_a^1$ .



La réaction d'élimination peut être conduite selon un procédé classique, tel que l'hydrolyse, la réduction ou analogues. Ces procédés peuvent être choisis selon le genre de groupe de protection à éliminer.

5 L'hydrolyse peut inclure un procédé utilisant un acide (hydrolyse acide), une base (hydrolyse basique) ou l'hydrazine et analogues. Parmi ces procédés, l'hydrolyse acide est un des procédés courants et préférables pour éliminer le groupe de protection, tel qu'un groupe acylalcanoyle inférieur (par exemple 10 formeyle, acétyle, etc.), un groupe aralkyle (par exemple tri-tyle, etc.), un groupe alcoxy (inférieur) carbonyle (par exemple un groupe t-pentyloxy carbonyle, etc.), un groupe alcanoyle inférieur substitué, un groupe alcoxy (inférieur) carbonyle substitué, un groupe aralcoxy (inférieur) carbonyle substitué ou non substitué, un groupe cycloalcoxy (inférieur) carbonyle, un groupe phénylthio substitué, un groupe alkylidène substitué, un groupe aralkylidène substitué, un groupe cycloalkylidène substitué ou analogues. Un acide convenable à utiliser dans cette hydrolyse acide peut comprendre un acide organique ou minéral, tel que l'acide 20 formique, l'acide trifluoroacétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide chlorhydrique, une résine échangeuse de cations et analogues. Un acide préférable est celui qui peut être facilement séparé du produit réactionnel d'une manière classique, telle que la neutralisation ou la distillation sous pression réduite, par exemple, l'acide formique, 25 l'acide trifluoroacétique, l'acide chlorhydrique ou analogues. L'acide convenable pour la réaction peut être choisi en considérant la propriété chimique du composé de départ et du produit, ainsi que le genre de groupe de protection à éliminer.

30 L'hydrolyse acide peut être conduite en présence ou en l'absence d'un solvant. Un solvant convenable peut être un solvant organique classique, l'eau ou son mélange qui n'influence pas défavorablement cette réaction. L'hydrolyse utilisant l'acide trifluoroacétique est accélérée par addition d'anisol.

35 L'hydrolyse basique peut être, de préférence, appliquée pour éliminer le groupe de protection, tel qu'un groupe acyle, par exemple un groupe haloalcanoyle (par exemple trifluoroacétyle, etc.) et analogues. Une base convenable peut comprendre, par exemple, une base minérale telle qu'un hydroxyde de mé-

38



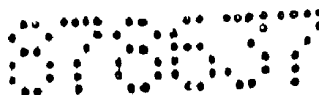
SECRET

tal alcalin (par exemple la soude, la potasse, etc.), un hydroxyde de métal alcalino-terreux (par exemple la magnésie, la chaux, etc.), un carbonate de métal alcalin (par exemple le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, etc.), un carbonate de métal alcalino-terreux (par exemple le carbonate de magnésium, le carbonate de calcium, etc.), un bicarbonate de métal alcalin (par exemple le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, etc.), un phosphate de métal alcalino-terreux (par exemple le phosphate de magnésium, le phosphate de calcium, etc.), un phosphate acide de métal alcalin (par exemple le phosphate acide disodique, le phosphate acide dipotassique, etc.), ou analogues, et une base organique telle qu'un acétate de métal alcalin (par exemple l'acétate de sodium, l'acétate de potassium, etc.), une trialkylamine (par exemple la triméthylamine, la triéthylamine, etc.), la picoline, la N-méthylpyrrolidine, la N-méthylmorpholine, le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonène, le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octane, le 1,5-diazabicyclo[5.4.0]-7-undécène, une résine échangeuse d'anions ou analogues. L'hydrolyse utilisant une base est souvent réalisée dans l'eau ou dans un solvant organique classique ou leur mélange.

L'hydrolyse utilisant de l'hydrazine peut être appliquée à l'élimination du groupe de protection, tel qu'un groupe acyle dicarboxylique, par exemple le groupe succinyle, le groupe phtaloyle ou analogues.

La réduction peut être appliquée à l'élimination du groupe de protection tel qu'un groupe acyle, par exemple, un groupe haloalcoxy (inférieur) carbonyle (par exemple trichloroéthoxycarbonyle, etc.), un groupe aralcoxy (inférieur) carbonyle substitué ou non substitué (par exemple le groupe benzyloxycarbonyle, p-nitrobenzyloxycarbonyle, etc.), le groupe 2-pyridylméthoxycarbonyle, etc. un groupe aralkyle inférieur (par exemple benzyle, benzhydryle, trityle, etc.) et analogues. Une réduction convenable peut inclure, par exemple, la réduction utilisant un borohydrure de métal alcalin (par exemple le borohydrure de sodium, etc.), une hydrogénolyse catalytique classique, et analogues.

En outre, le groupe de protection, tel qu'un groupe haloalcoxy (inférieur) carbonyle ou 8-quinolyloxycarbonyle, peut être



éliminé par traitement avec un métal lourd tel que le cuivre,  
le zinc ou analogues.

La température de réaction n'est pas critique et peut  
être choisie de manière facultative en considérant la propriété  
chimique du composé de départ et du produit réactionnel, ainsi que  
le genre du groupe de protection sur l'azote et le procédé à ap-  
pliquer; la réaction est de préférence réalisée dans des condi-  
tions modérées, par exemple en refroidissant, à la température am-  
biente ou à une température légèrement élevée.

Le procédé comprend, dans son domaine de protection  
les cas où les groupes de protection du radical amino de la partie  
amino (protégé) alkyle inférieur dans  $R^2$  et  $R^3$  sont éliminés et/ou  
le cas où le groupe carboxy protégé pour  $R^4$  est simultanément trans-  
formé en groupe carboxy libre, au cours de la réaction indiquée ci-  
dessus ou dans le post-traitement.

En ce qui concerne ce procédé, on doit comprendre que  
le but de ce procédé est de fournir le composé ( $I_c$ ) généralement  
plus actif en éliminant le groupe de protection dans le groupe  
amino protégé du composé ( $I_c$ ) préparé par les autres procédés  
que ceux mentionnés ci-dessus ou ci-dessous.

Procédé D : Elimination du groupe de protection du radical amino  
dans  $R_a^3$

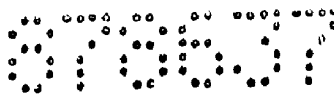
Un composé ( $I_d$ ) ou son sel peut être préparé en soumet-  
tant un composé ( $I_d$ ) ou son sel à une réaction d'élimination du  
groupe de protection dans la partie amino (protégé) alkyle inférieure  
pour  $R_a^3$ .

La réaction d'élimination peut être conduite de la même  
manière que le procédé C ci-dessus.

Ce procédé comprend, dans son domaine de protection,  
les cas où les groupes de protection du radical amino du groupe  
amino protégé pour  $R^1$  et du groupe amino (protégé) alkyle inférieur  
pour  $R^2$  sont éliminés et/ou le cas où le groupe carboxy protégé  
pour  $R^4$  est simultanément transformé en groupe carboxy libre,  
au cours de la réaction ci-dessus ou dans le post-traitement.

Procédé E : Elimination du groupe de protection du radical hydroxy

Un composé ( $I_e$ ) ou son sel peut être préparé en soumet-  
tant un composé ( $I_e$ ) ou son sel à une réaction d'élimination du  
groupe de protection du groupe hydroxy (protégé) alkyle inférieur  
pour  $R_a^2$ .



Cette réaction peut être conduite d'une manière semblable à celle du procédé C mentionné ci-dessus.

5 Ce procédé comprend, dans son domaine de protection, les cas où les groupes de protection du radical amino du groupe amino protégé pour  $R^1$  et/ou de la partie amino(protégé)alkyle inférieure dans  $R^2$  et  $R^3$  sont éliminés au cours de la réaction ou dans le post-traitement.

Le composé obtenu selon les procédés comme expliqué ci-dessus peut être isolé et purifié d'une manière classique.

10 Dans le cas où le composé recherché (I) a un groupe amino libre pour  $R^1$ , un groupe hétérocyclique à substitution amino(libre)alkyle inférieure pour  $R^3$  et/ou un groupe carboxy libre pour  $R^4$ , il peut être transformé en son sel pharmaceutiquement acceptable par un procédé classique.

15 Procédé F : Elimination du groupe de protection du radical amino dans  $R_c^2$

20 Un composé ( $I_f$ ) ou son sel peut être préparé en soumettant un composé ( $I_{f,}$ ) ou son sel à une réaction d'élimination du groupe de protection dans le groupe amino(protégé)alkyle inférieur pour  $R_c^2$ .

La réaction d'élimination peut être conduite de la même manière que dans le procédé C ci-dessus.

25 Ce procédé comprend, dans son domaine de protection, les cas où les groupes de protection du radical amino dans le radical amino protégé pour  $R^1$  et/ou dans la partie amino protégée pour  $R^3$  sont éliminés, et/ou le cas où le groupe carboxy protégé pour  $R^4$  est simultanément transformé en groupe carboxy libre au cours de la réaction ci-dessus ou dans le post-traitement.

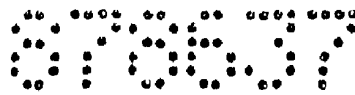
30 Procédé G : formation de groupe carboxy dans  $R_e^2$

Un composé ( $I_g$ ) ou son sel peut être préparé en soumettant un composé ( $I_{g,}$ ) ou son sel à une réaction de transformation d'une partie carboxy estérifiée en partie carboxy.

La réaction est réalisée par un procédé classique, tel que l'hydrolyse, la réduction ou analogues.

35 L'hydrolyse peut être conduite de la même manière que dans le procédé C indiqué ci-dessus.

38 La réduction peut être conduite avec un réducteur classique qui est utilisé pour transformer le groupe carboxy estérifié en groupe carboxy libre, par exemple, un borohydru-  
fure de mé-



tal alcalin (par exemple le borohydrure de sodium, etc.), du carbone palladié, l'oxyde de palladium, l'oxyde de platine, et analogues.

La température de réaction n'est pas critique et peut être convenablement choisie selon le genre d'ester et le procédé à appliquer, et la présente réaction est de préférence réalisée dans des conditions modérées telles qu'en refroidissant, à la température ambiante ou à une température légèrement élevée.

Procédé H : Formation de groupe carboxy

Un composé ( $I_h$ ) ou son sel peut être préparé en soumettant un composé ( $I_h$ ) ou son sel à une réaction d'élimination du groupe de protection sur le radical carboxy pour  $R_a^4$ .

La réaction d'élimination de ce procédé peut être conduite de la même manière que dans le procédé G ci-dessus.

Le composé obtenu selon les procédés comme expliqué ci-dessus peut être isolé et purifié d'une manière classique.

Dans le cas où le composé recherché (I) a un groupe amino libre pour  $R^1$ , un groupe amino(libre)alkyle inférieur pour  $R^2$ , un groupe hétérocyclique à substitution amino(libre)alkyle inférieure pour  $R^3$  et/ou un groupe carboxy libre pour  $R^4$ , il peut être transformé en son sel pharmaceutiquement acceptable par un procédé classique.

Le composé recherché (I) et son sel pharmaceutiquement acceptable présentent des activités antimicrobiennes importantes, inhibant la croissance d'un grand nombre de microorganismes pathogènes comprenant des bactéries gram-positives et gram-négatives et sont utiles comme agents antimicrobiens.

Pour présenter l'utilité du composé (I), les données expérimentales de certains composés représentatifs (I) sont présentées dans ce qui suit.

#### 1. Activité antibactérienne in vitro :

(1) Procédé expérimental :

L'activité antibactérienne in vitro a été déterminée par le procédé de dilution double sur plaque d'agar-agar, comme décrit ci-dessous.

Le contenu d'une boucle d'une culture, réalisée toute la nuit, de chaque souche expérimentale dans un bouillon de trypti-case-soja a été amené à se développer en stries (ou en bandes) sur de l'agar-agar-infusion de coeur (agar-agar-HI) contenant une con-



centration graduelle du composé expérimental, et soumis à l'incubation à 37°C pendant 20 heures. La concentration d'inhibition minima (CIM) est exprimée en µg/ml.

(2) Composé expérimental :

- 5 N° 1 le trichlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(3-aminopropoxyimino)acétamido]-3-(5-aminométhyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhyl-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn).
- 10 N° 2 le trichlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-aminoéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn).
- 15 N° 3 l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl]-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn).
- N° 4 le chlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-hydroxyéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl]-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn).
- 20 N° 5 l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl]-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn).

(3) Résultats expérimentaux.

CIM (µg/ml)

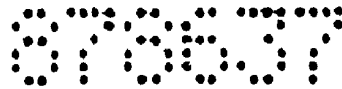
25

30

35

38

Composé N°	1	2	3	4	5
Souches expérimentales					
Escherichia coli NIHJ JC-2	0,200	0,390	0,100	0,200	0,390
Klebsiella pneumoniae 20	0,200	0,100	0,100	0,050	0,100
Proteus vulgaris 2	1,560	1,560	0,050	0,050	0,050
Serratia marcescens 35	100,000	3,130	12,500	25,000	50,000
Enterobacter eloacae 60	6,250	1,560	12,500	25,000	50,000
Enterobacter aerogenes 20	6,250	0,390	6,250	12,500	6,250



Pour l'administration prophylactique et/ou thérapeutique, le composé (I) de la présente invention est utilisé sous la forme de préparation pharmaceutique classique, qui contient ce composé, en tant qu'ingrédient actif, mélangé avec des supports pharmaceutiquement acceptables, tels que des excipients solides ou liquides, organiques ou minéraux, qui conviennent à l'administration orale, parentérale ou externe. Les préparations pharmaceutiques peuvent être sous forme solide telle que des capsules, des tablettes, des dragées, des onguents ou des suppositoires, ou sous forme liquide telle que des solutions, des suspensions ou des émulsions. Si cela est nécessaire, on peut inclure dans les préparations ci-dessus des substances auxiliaires, des agents stabilisants, des agents mouillants ou émulsionnants, des tampons et d'autres additifs couramment utilisés.

Alors que la dose des composés peut varier selon l'âge et l'état du malade, le genre de maladie et le degré d'infection, et en outre selon le genre de composé actif (I) à appliquer, etc. et peut dépendre également de ces facteurs, une dose unique moyenne d'environ 50 mg, 100 mg, 250 mg et 500 mg du composé actif (I) est suffisante pour traiter des maladies infectieuses provoquées par des bactéries pathogènes. En général, le composé actif (I) peut être administré en quantité comprise entre 1 mg/kg et 100 mg/kg, de préférence entre 5 mg/kg et 50 mg/kg.

Les préparations et les exemples suivants sont donnés seulement à titre d'explication de la présente invention avec plus de détail.

#### Préparation 1

(1) Du bromure d'allyle (2,91 g) a été ajouté goutte à goutte à une suspension agitée de 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacétate d'éthyle (isomère syn, 10 g), de N,N-diméthylformamide (100 ml) et de carbonate de potassium (4,54 g), en refroidissant par de la glace en 5 minutes, et agité à la même température pendant 4 heures. Après addition d'eau (200 ml), à la solution résultante, la solution a été extraite deux fois avec de l'éther diéthylique. L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séché sur du sulfate de magnésium. La solution a été concentrée sous vide, et le résidu a été trituré avec une solution de n-hexane et d'éther diéthylique. Les précipités ont été rassemblés par filtration pour donner du

2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétate d'éthyle  
(isomère syn, 9,4 g), p.f. 130 à 132°C.

I.R.  $\gamma$  Nujol : 3380, 1735, 1520, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
max

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,08 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3,96 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,54 (2H,  
large d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,0-5,5 (2H,  
m), 5,6-6,3 (1H, m), 6,90 (15H,  
large s), 7,74 (1H, s).

5

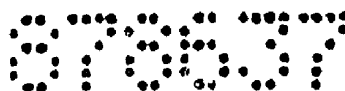
(2) Une solution de 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-  
allyloxyiminoacétate d'éthyle (isomère syn, 8,7 g), d'acide  
10 formique à 50 % (42,5 ml) et de tétrahydrofurane (42,5 ml) a été  
agitée à 60°C pendant 40 minutes. Après concentration de la  
solution résultante sous vide, le résidu a été dissous dans l'acé-  
tate d'éthyle, lavé avec une solution aqueuse de bicar-  
15 bonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, tour  
à tour, et séché sur du sulfate de magnésium. Après concentration  
de la solution résultante sous vide, le résidu a été soumis à  
une chromatographie sur colonne sur du gel de silice avec du ben-  
zène et de l'acétate d'éthyle, tour à tour, pour donner du 2-(2-  
20 aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétate d'éthyle (isomère syn,  
3,7 g), p.f. 102 à 104°C.

I.R.  $\gamma$  Nujol : 3460, 3260, 3130, 1725, 1620,  
1540, 1460  $\text{cm}^{-1}$   
max

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,25 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
25 4,30 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,61 (2H,  
d, d,  $J=5\text{Hz}$ , 1Hz), 5,0-5,5 (2H,  
m), 5,6-6,5 (1H, m), 6,95 (1H,  
s, 7,28 (2H, s)

25

(3) Une solution de 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxy-  
30 iminoacétate d'éthyle (isomère syn, 3,6 g), une solution aqueu-  
se 2N de soude (14,1 ml), du tétrahydrofurane (14,1 ml) et du  
méthanol (15 ml) ont été agités à 40°C pendant 1 heure et de-  
mie. La solution résultante a été concentrée sous vide, et le  
résidu a été dissous dans l'eau. Après que la solution a été  
35 réglée à un pH de 2,8 avec de l'acide chlorhydrique à 10 % en  
refroidissant par de la glace, les précipités ont été rassemblés  
par filtration, lavés avec de l'eau et de l'acétone, tour à tour,  
38 et séchés pour donner de l'acide 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ally-  
loxyiminoacétique (isomère syn, 1,91 g), p.f. 187°C (décomposi-



tion).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3350, 1630, 1580, 1460  $\text{cm}^{-1}$   
 R.M.N.  $\delta(\text{DMSO-d}_6, \text{ppm})$  : 4,61 (2H, d, J=6Hz),  
 5,1-5,5 (2H, m), 5,7-6,2 (1H,  
 m), 6,84 (1H, s), 7,25 (2H,  
 large s).

### Préparation 2

(1) Un mélange de 2-hydroxyimino-3-oxobutyrates d'éthyle (isomère syn, 56,7 g), de N,N-diméthylformamide (280 ml), de carbonate de potassium (72,3 g) et de bromure de propargyle (43 g) a été agité à la température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel a été traité de manière classique pour donner du 2-propargyloxyimino-3-oxobutyrates d'éthyle (isomère syn, 71,2 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Film}}$  : 3280, 3220, 2120, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$

(2) Un mélange de 2-propargyloxyimino-3-oxobutyrates d'éthyle (isomère syn, 71,2 g), d'acide acétique (81 ml) et de chlorure de sulfuryle (50,2 g) a été agité à 40°C pendant 10 minutes et puis à la température ambiante pendant 5 heures et demie. Le mélange réactionnel a été traité de manière classique pour donner du 4-chloro-3-oxo-2-propargyloxyiminobutyrates d'éthyle (isomère syn, 61,6 g), huile.

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Film}}$  : 3300, 2130, 1745, 1720, 1675  $\text{cm}^{-1}$   
 R.M.N.  $\delta(\text{CCl}_4, \text{ppm})$  : 1,39 (3H, t, J=7Hz), 2,57  
 (1H, t, J=2Hz), 4,36 (2H, q, J=7Hz),  
 4,56 (2H, s), 4,86 (2H, d, J=2Hz).

(3) Un mélange de 4-chloro-3-oxo-2-propargyloxyiminobutyrates d'éthyle (isomère syn, 61 g), de thiourée (20 g), de trihydrate d'acétate de sodium (35,8 g), d'eau (150 ml) et d'éthanol (180 ml) a été agité à 40°C pendant 1,25 heure. Le mélange réactionnel a été traité de manière classique pour donner du 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétate d'éthyle (isomère syn, 35,6 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3290, 2220, 1729  $\text{cm}^{-1}$   
 R.M.N.  $\delta(\text{DMSO-d}_6, \text{ppm})$  : 1,28 (3H, t, J=7Hz),  
 3,49 (1H, t, J=3Hz), 4,31 (2H,  
 q, J=7Hz), 4,76 (2H, d, J=3Hz),  
 6,95 (1H, s), 7,29 (2H, s).

(4) Un mélange de 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxy-



BIBLIOTHEQUE

iminoacétate d'éthyle (isomère syn, 2,8 g), de méthanol (23 ml), de tétrahydrofurane (20 ml) et d'une solution aqueuse 1N de soude (22,17 ml) a été agité à 30°C pendant 5 heures. Le mélange réactionnel a été traité de manière classique pour donner l'acide 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétique (isomère syn, 1,924 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}$  Nujol : 2190, 1740  $\text{cm}^{-1}$   
 R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,47 (1H, t, J=1,5Hz),  
 4,74 (2H, d, J=1,5Hz), 6,90  
 (1H, s)

### Préparation 3

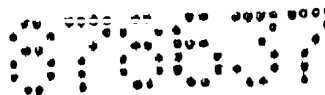
(1) Un mélange de 2-hydroxyimino-3-oxobutyrate d'éthyle (isomère syn, 15,7 g), de benzoate de 2-bromoéthyle (27,5 g), de carbonate de potassium (20,7 g), de N,N-diméthylformamide (25 ml) et d'acétate d'éthyle (25 ml) a été agité à la température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel a été traité de manière classique pour donner du 2-(2-benzoyloxyéthoxyimino)-3-oxobutyrate d'éthyle (isomère syn, 28 g).

(2) Une solution de 2-(2-benzoyloxyéthoxyimino)-3-oxobutyrate d'éthyle (isomère syn, 28 g), de chlorure de sulfuryle (13,5 g) et d'acide acétique (30 ml) a été agité à 40°C pendant 10 minutes et à la température ambiante pendant 5 heures et demie. Le mélange réactionnel a été traité de manière classique pour donner du 2-(2-benzoyloxyéthoxyimino)-4-chloro-3-oxobutyrate d'éthyle (isomère syn, 29 g).

(3) Un mélange de 2-(2-benzoyloxyéthoxyimino)-4-chloro-3-oxobutyrate d'éthyle (isomère syn, 29 g), de thiourée (7,76 g), d'acétate de sodium (8,37 g), d'eau (75 ml), et d'éthanol a été agité à 40°C pendant une heure. Le mélange réactionnel a été traité de manière classique pour donner du 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-benzoyloxyéthoxyimino)acétate d'éthyle (isomère syn, 9 g).

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,28 (3H, t, J=7Hz),  
 4,34 (2H, q, J=7Hz), 4,56 (4H, m), 6,44 (2H, large s), 6,68  
 (1H, s), 7,68-7,34 (3H, m),  
 8,06 (2H, d, d, J=8Hz), 2Hz).

(4) Une solution de 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-benzoyloxyéthoxyimino)acétate d'éthyle (isomère syn, 8,5 g) dans un mélange de solution aqueuse de soude 1N (35 ml), de méthanol (40 ml) et de



tétrahydrofurane (40 ml) a été agitée à 40°C pendant 9 heures et à la température ambiante pendant 12 heures. Le mélange réactionnel a été traité de manière classique pour donner de l'acide 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-hydroxyéthoxyimino)acétique (isomère syn, 3,3 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3350, 3075, 1680, 1620  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,64 (2H, t, J=5Hz),  
4,10 (2H, t, J=5Hz), 6,84 (1H, s),  
7,16 (2H, m).

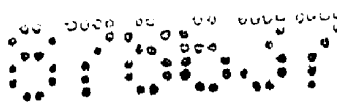
(5) Une solution d'acide formique (1,6 g) et d'anhydride acétique (3,6 g) a été agitée à 50°C pendant une heure. Après refroidissement, de l'acide 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-hydroxyéthoxyimino)acétique (isomère syn, 1 g) a été ajouté à la solution et agité à la température ambiante pendant 3 heures. De l'éther diisopropylique a été ajouté à la solution résultante et les précipités ont été séparés par filtration. Le filtrat a été concentré sous vide, et le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diisopropylique. Les précipités ont été rassemblés par filtration pour donner de l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-formyloxyéthoxyimino)acétique (isomère syn, 0,7 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3200, 1710, 1690  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 4,38 (4H, s),  
7,58 (1H, s), 8,26 (1H, s),  
8,54 (1H, s)

#### 25 Préparation 4

(1) Un mélange de chlorométhylthiométhane (7,97 g), d'iodure de potassium en poudre (15,1 g) et d'acétone (79 ml) a été agité à la température ambiante pendant une heure; le mélange résultant a été filtré et lavé avec une petite quantité d'acétone. Les lavages et le filtrat ont été combinés et ajoutés à une suspension agitée de 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacétate d'éthyle (isomère syn, 17,5 g) et de carbonate de potassium en poudre (15,5 g) dans l'acétone (300 ml). Le mélange a été agité à la température ambiante pendant 3 heures, filtré et lavé avec de l'acétone. Les lavages et le filtrat ont été combinés et concentrés sous vide. Le résidu a été dissous dans l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium deux fois, séché sur du sulfate de magnésium et concentré sous vide. Le résidu huileux



a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice et élué avec du chloroforme pour donner du 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthylthiométhoxyiminoacétate d'éthyle (isomère syn, 2,4 g), p.f. 130 à 131°C.

5 I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3160, 3125, 3050, 1740, 1695  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,32 (3H, t, J=7Hz),  
2,22 (3H, s), 4,38 (2H, q, J=7Hz),  
5,33 (2H, s), 7,67 (1H, s),  
8,56 (1H, s)

10 (2) Un mélange de 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthylthiométhoxyiminoacétate d'éthyle (isomère syn, 2,4 g), de solution aqueuse de soude 1N (23,8 ml) et de méthanol (19,8 ml) a été agité à 30°C pendant 2 heures et demie. La solution résultante a été réglée à un pH de 7 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %  
15 et du méthanol a été retiré par distillation sous vide. La solution aqueuse a été réglée à un pH de 1 avec de l'acide chlorhydrique à 10 % en refroidissant par de la glace, et extraite à l'acétate d'éthyle trois fois. Les extraits ont été lavés avec  
20 une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchés sur du sulfate de magnésium et concentrés sous vide pour donner de l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthylthiométhoxyiminoacétique (isomère syn, 1,13 g), p.f. 157°C (décomposition).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3210, 3160, 3075, 1700,  
1555  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2,24 (3H, s),  
5,31 (2H, s), 7,61 (1H, s),  
8,57 (1H, s), 12,73 (1H, s)

### Préparation 5

30 De l'hydraté d'hydrazine (13,2 g) a été ajouté à une suspension de N-phthalimidoxyéthylphthalimide (38,4 g) dans l'éthanol (400 ml) à 65°C et agité entre 65 et 70°C pendant une heure. Après avoir ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (28 ml) et de l'eau (280 ml) à la solution résultante en refroidissant par de la glace, la substance insoluble a été retirée  
35 par filtration. Le filtrat a été concentré sous vide, lavé avec de l'acétate d'éthyle et réglé à un pH de 7,0 avec une solution de soude à 10 %. Après lavage de la solution avec de l'acétate  
38 d'éthyle, de l'éthanol (400 ml) et de l'acide 2-(2-formamido-

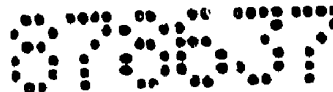
thiazol-4-yl)glyoxylique (16,0 g), ont été ajoutés à la solution et agités à la température ambiante, à un pH de 4,5 à 4,8, pendant 2 heures. Le solvant a été retiré sous vide, et de l'acétate d'éthyle a été ajouté au résidu. La solution a été réglée à un pH de 0,3 avec de l'acide chlorhydrique concentré. La solution aqueuse a été séparée et réglée à un pH de 5,6 avec une solution de soude à 10 %. Dans la solution, on a ajouté du dioxane (600 ml) de la triéthylamine (16,0 g) et du 2-t-butoxycarbonyloxyimino-2-phénylacétonitrile (23,6 g) et on a agité à la température ambiante toute la nuit. Après avoir retiré le solvant sous vide, le résidu a été lavé avec de l'acétate d'éthyle. La solution aqueuse a été séparée et de l'acétate d'éthyle y a été ajouté. Le mélange a été réglé à un pH de 2,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10 % en refroidissant par de la glace. La couche organique a été séparée et lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La solution a été séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diisopropylique pour donner de l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthoxyimino)acétique (isomère syn, 13,3 g).

I.R.  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3140, 1698, 1604  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,37 (9H, s), 3,20 (2H, m), 3,97 (2H, m), 7,33 (1H, s), 8,50 (1H, s)

#### 25 Préparation 6

Du phosphite de triméthylsilyle (8,0 g) a été ajouté à une solution d'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-azidoéthoxyimino)acétique (isomère syn, 3,4 g) et de bis(triméthylsilyl)acétamide (5,4 g) dans la pyridine (20 ml), on a agité à la température ambiante pendant 20 heures. De l'eau (10 ml) a été ajoutée à la solution résultante entre 5 et 10°C et évaporée sous vide. L'eau et l'acétate d'éthyle ont été ajoutés au résidu et réglés à un pH de 1,5 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. La couche aqueuse a été séparée et réglée à un pH de 7,0 avec de la soude à 10 %. Du dioxane (30 ml), de la triéthylamine (6,0 g) et du 2-t-butoxycarbonyloxyimino-2-phénylacétonitrile (4,9 g) ont été ajoutés à la solution résultante et agités à la température ambiante pendant 15 heures. Après avoir retiré le solvant sous vide, de l'acétate d'éthyle



a été ajouté au résidu et réglé à un pH de 6,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10 % en refroidissant par de la glace. La solution aqueuse a été séparée et de l'acétate d'éthyle y a été ajouté. Le mélange a été réglé à un pH de 2,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %, en refroidissant par de la glace. La couche d'acétate d'éthyle a été séparée, lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur du sulfate de magnésium. La solution a été concentrée sous vide et le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diisopropylique pour donner de l'acide

2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthoxyimino)acétique (isomère syn, 1,7 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3140, 1698, 1604  $\text{cm}^{-1}$

#### Préparation 7

De l'hydrate d'hydrazine à 100 % (10,0 g), de la N-phthaliminoxypropylphthalimide (35 g), de l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxylique (8,86 g) et du 2-t-butoxycarbonyloxyimino-2-phénylacétonitrile (29,6 g) ont été traités d'une manière semblable à celle de l'exemple 5 pour donner de l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxycarbonylamino-propoxyimino)acétique (isomère syn, 6,0 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3360, 3170, 1700, 1570, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,40 (9H, s), 1,80

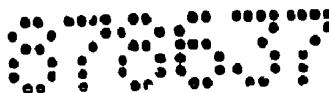
(2H, m), 3,07 (2H, m), 4,18 (2H,

t, J=7Hz), 7,57 (1H, s),

8,57 (1H, s), 12,7 (1H, large s).

#### Préparation 8

(1) Une solution de N-(3-aminopropyl)acétamide (146 g) dans du dioxane (710 ml) a été ajoutée à une solution de soude à 97 % (52 g) dans l'eau (620 ml), et puis du sulfure de carbone (96 g) y a été ajouté goutte à goutte en 35 minutes entre -1 et 3°C. Le mélange a été agité pendant 1 heure entre 0 et 2°C. Dans le mélange contenant du N-(3-acétamidopropyl)dithiocarbamate de sodium, on a ajouté goutte à goutte de l'iodure de méthyle (179 g), en 35 minutes, entre 0 et 5°C, et puis le mélange résultant a été agité pendant 3 heures à la même température. Du dioxane a été retiré par distillation sous vide à partir du mélange réactionnel, et le résidu a été extrait à l'acétate d'éthyle (300 ml, 200 ml x 4). Les extraits ont été séchés sur du sulfate de magnésium et concentrés sous vide pour donner une huile de N-(3-



acétamidopropyl)dithiocarbamate de méthyle (193,18 g).

(2) Un mélange d'une solution de N-(3-acétamidopropyl)dithiocarbamate de méthyle (193 g) dans du dioxane (610 ml) et d'une solution d'azothydrure de sodium (79,42 g) dans l'eau (500 ml) a été chauffé au reflux avec agitation pendant 4 heures. Du dioxane a été retiré par distillation et la couche aqueuse restante a été lavée avec de l'éther diéthylique (150 ml x 2), réglée à un pH de 1 avec de l'acide chlorhydrique à 17,5 %, et refroidie dans un bain de glace. Les précipités ont été rassemblés par filtration et lavés avec de l'eau et de la glace pour donner une poudre blanche de 1-(3-acétamidopropyl)-1H-tétrazole-5-thiol (91,75 g), p.f. 152 à 154°C.

R.M.N. ( $d_6$ -DMSO)

$\delta$  : 1,87 (3H,s), 1,97 (2H,m), 3,17 (2H, m), 4,28 (2H, t, J=7Hz), 9,7 (1H,large s), 15,0 (1H, large s)

(3) Un mélange de 1-(3-acétamidopropyl)-1H-tétrazole-5-thiol (85 g) et d'acide chlorhydrique 6N (1 l), a été chauffé au reflux pendant 75 minutes avec agitation. Le mélange réactionnel a été concentré sous vide et les précipités ont été rassemblés par filtration et lavés avec de l'hexane et de l'éther diéthylique pour donner du chlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-1H-tétrazole-5-thiol (67,15 g).

R.M.N. ( $D_2O$ )

$\delta$  : 2,45 (2H,m), 3,23 (2H, t, J=7Hz), 4,50 (2H, t, J=7Hz)

(4) Une solution de 2-t-butoxycarbonyloxyimino-2-phénylacétonitrile (12,3 g) dans du dioxane (30 ml) a été ajoutée, en refroidissant par de la glace, à une solution agitée de chlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-1H-tétrazole-5-thiol (9,78 g) et de triéthylamine (11,1 g) dans un mélange de dioxane (25 ml) et d'eau (25 ml), et puis le mélange résultant a été agité pendant 1,75 heure à la température ambiante. Du dioxane a été retiré par distillation et, dans le résidu, on a ajouté de l'éther diéthylique et une petite quantité d'eau. Après agitation, la couche aqueuse a été séparée et la couche organique a été extraite deux fois avec du carbonate de potassium à 10 %. Les extraits combinés avec la couche aqueuse séparée ont été lavés trois fois avec



de l'éther diéthylique, réglés à un pH de 1 avec de l'acide chlorhydrique et extraits avec de l'éther diéthylique. L'extrait a été lavé avec de l'eau, séché et évaporé sous vide. L'huile résiduelle (10,92 g) a été pulvérisée avec de l'éther diisopropylique pour donner du 1-[3-(N-t-butoxycarbonylamino)propyl]-1H-tétrazole-5-thiol (9,6 g), p.f. 75 à 77°C.

I.R. (Nujol) : 3380, 3260, 1650, 1530, 1170,  
1050  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ )

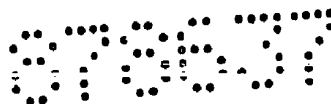
$\delta$  : 1,50 (9H, s), 2,14 (2H, m), 3,25  
(2H, m), 4,39 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
4,9-6,7 (1H, large)

#### EXEMPLE 1

(1) Une solution d'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétique (isomère syn, 1,4 g) dans de l'acétate d'éthyle sec (20 ml) a été ajoutée à un mélange de diméthylformamide sèche (0,5 g), d'acétate d'éthyle sec (2,0 ml) et de chlorure de phosphoryle (1,0 g) pour donner une solution d'acide activée. D'autre part, de l'acide 7-amino-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (2,0 g) et de la triméthylsilylacétamide (5,9 g) ont été ajoutés à de l'acétate d'éthyle sec (40 ml), agités à 40°C et refroidis à -10°C. Dans la solution, on a ajouté la solution d'acide activé, entre -5 et -10°C, et on a agité à la même température pendant 1 heure. De l'eau (40 ml) a été ajoutée au mélange réactionnel et réglée à un pH de 7,0 avec du bicarbonate de sodium. La couche aqueuse a été séparée et lavée avec de l'acétate d'éthyle et de l'éther diéthylique, successivement. Après avoir retiré l'acétate d'éthyle restant et l'éther diéthylique en faisant barboter de l'azote gazeux, la solution aqueuse a été réglée à un pH de 2,0 avec de l'acide chlorhydrique concentré et agitée pendant 30 minutes. Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'eau refroidie et puis séchés sur du pentoxyde de phosphore pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,10 g).

I.R. (Nujol)

$\gamma$  max : 1760, 1660  $\text{cm}^{-1}$



R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ ppm : 3,46-4,04 (4H, m), 3,90 (3H, s),  
4,12-4,53 (4H, m), 5,12 (1H, d,  
J=5,0Hz), 5,79 (1H, d, d, J=5,0Hz,  
8,0Hz), 7,42 (1H, s), 8,52 (1H, s),  
9,67 (1H, d, J=8,0Hz).

5

(2) Un mélange d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,0 g),

10

d'acide chlorhydrique concentré (0,73 g) et de méthanol (14,0 ml) a été agité à la température ambiante pendant 3 heures et évaporé sous vide. Le résidu a été dissous dans une solution aqueu-

15

se de bicarbonate de sodium, et puis acidifié jusqu'à un pH de 3 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. Les précipités ont été rassemblés, lavés avec de l'eau refroidie et séchés sur du pentoxyde de phosphore, pour donner de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,1 g).

I.R. (Nujol)

γ max : 3350, 1775, 1670, 1635 cm<sup>-1</sup>

20

R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ ppm : 3,33-4,10 (4H, m), 3,83 (3H, s),  
4,10-4,61 (4H, m), 5,11 (1H, d,  
J=4,3Hz), 5,77 (1H, d, d, J=4,3Hz,  
8,0Hz), 6,76 (1H, s), 9,60 (1H, d,  
J=8,0Hz)

25

#### EXEMPLE 2

(1) Une solution d'acide 7-amino-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (2,0 g)

30

et de triméthylsilylacétamide (5,9 g) dans de l'acétate d'éthyle sec (40,0 ml) et une solution d'acide 2-(2-formamidothiazol-4-

yl)-2-allyloxyiminoacétique (isomère syn, 1,6 g), de diméthylformamide sèche (0,5 g) et de chlorure de phosphoryle (1,0 g) dans

35

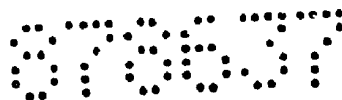
de l'acétate d'éthyle sec (22,0 ml) ont été traités de manière semblable à celle de l'exemple 1-(1) pour donner de l'acide 7-

[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique

38

(isomère syn, 2,79 g).





I.R. (Nujol)

$\gamma$  max : 3180, 1770, 1665  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $\text{d}_6$ )

$\delta$  ppm : 3,48-3,95 (4H, m), 4,03-4,50 (4H, m), 4,50-4,78 (2H, m), 5,01-5,54 (3H, m), 5,65-6,60 (2H, m), 7,41 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,67 (1H, d,  $J=8,5\text{Hz}$ ).

5

10

15

(2) L'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,7 g) a été traité avec de l'acide chlorhydrique concentré (0,94 g), d'une manière semblable à celle de l'exemple 1-(2), pour donner le chlorhydrate de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthioéthyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,72 g).

I.R. (Nujol)

$\gamma$  max: 3340, 3210, 1772, 1730, 1665  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $\text{d}_6$ )

$\delta$  ppm : 3,44-3,83 (4H, m), 4,00-4,40 (4H, m), 4,57 (2H, m), 4,95-5,47 (3H, m), 5,53-6,74 (4H, m), 6,82 (1H, s), 9,77 (1H, d,  $J=8,0\text{Hz}$ ).

20

### EXEMPLE 3

25

30

35

38

(1) Une solution d'acide 7-amino-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (2,0 g) et de triméthylsilylacétamide (5,9 g) dans de l'acétate d'éthyle sec (40,0 ml) et une solution d'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétique (isomère syn, 1,6 g), de diméthylformamide sèche (0,5 g) et de chlorure de phosphoryle (1,0 g) dans de l'acétate d'éthyle sec (52,0 ml) ont été traitées de manière semblable à celle de l'exemple 1-(1) pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,00 g).

I.R. (Nujol)

$\gamma$  max : 3260, 1780, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $\text{d}_6$ )

$\delta$  ppm : 3,49 (1H, m), 3,57-4,05 (4H, m),



4,09-4,67 (4H, m), 4,79 (2H, m),  
 5,15 (1H, d, J=5,0Hz), 5,81 (1H,  
 d, d, J=5,0Hz; 8,0Hz), 7,46 (1H, s),  
 8,55 (1H, s), 9,76 (1H, d, J=8,0Hz)

5 (2) De l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,9 g) a été traité par de l'acide chlorhydrique concentré (0,67 g), d'une manière semblable à celle de l'exemple 1-(2), pour donner de  
 10 l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,19 g).

I.R. (Nujol)

$\gamma$  max : 3300, 1775, 1670  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N. (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  ppm : 3,47 (1H, m), 3,56-4,00 (4H, m),  
 4,00-4,56 (4H, m), 4,72 (2H, m),  
 5,14 (1H, d, J=5,0Hz), 5,79 (1H,  
 d, d, J=5,0Hz; 8,0Hz), 6,82 (1H,  
 s), 9,67 (1H, d, J=8,0Hz).

20

#### EXEMPLE 4

(1) Une solution d'acide 7-amino-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (2,16 g), dans une solution aqueuse d'acétone à 50 % (22 ml), et une  
 25 solution d'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthylthiométhoxyiminoacétique (isomère syn, 1,5 g), de la diméthylformamide (0,48 g) et du chlorure de phosphoryle (1,01 g) dans du tétrahydrofurane (15 ml) ont été traitées d'une manière semblable à celle de l'exemple 1-(1) pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthylthiométhoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-  
 30 hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,58 g).

I.R. (Nujol)

$\gamma$  max : 3420, 3250, 3050, 1770, 1660,  
 1540  $\text{cm}^{-1}$

35

R.M.N. (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  ppm : 2,23 (3H, s), 3,52-3,97 (4H, m),  
 4,11-4,62 (4H, m), 5,17 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,28 (2H, s), 5,85 (1H,

38

d, d, J=5Hz, 8Hz), 7,47 (1H, s),  
8,54 (1H, s), 9,75 (1H, d, J=8Hz),  
12,69 (1H, large s)

(2) De l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthyl-  
5 thiométhoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-  
ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,5 g) a été  
traité avec de l'acide chlorhydrique concentré (0,88 g) d'une ma-  
nière semblable à celle de l'exemple 1-(2), pour donner de l'aci-  
de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthylthiométhoxyiminoacétamido]-  
10 3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-car-  
boxylique (isomère syn, 1,8 g).

I.R. (Nujol)

$\gamma$  max : 3350, 1780, 1670, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $\text{d}_6$ )

15  $\delta$  ppm : 2,16 (3H, s), 3,3-3,9 (4H, m),  
4,0-4,6 (4H, m), 5,08 (1H, d,  
J=5Hz), 5,15 (2H, s), 5,76 (1H, d,  
d, J=5Hz, 8Hz), 6,76 (1H, s),  
7,22 (2H, large s), 9,77 (1H, d,  
20 J=8Hz)

#### EXEMPLE 5

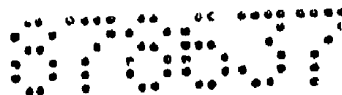
(1) Une solution d'acide 7-amino-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-  
1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (2,0 g)  
et de la triméthylsilylacétamide (5,9 g) dans de l'acétate  
25 d'éthyle sec (40 ml), et une solution d'acide 2-(2-formamidothia-  
zol-4-yl)-2-(2-formyloxyéthoxyimino)acétique (isomère syn, 1,8 g),  
de la diméthylformamide sèche (0,5 g) et du chlorure de phosphory-  
le (1,0 g) dans de l'acétate d'éthyle sec (22,0 ml) ont été trai-  
tées de manière semblable à celle de l'exemple 1-(1), pour donner  
30 de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-formyloxyéthoxy-  
imino)acétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-  
3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,10 g).

I.R. (Nujol)

$\gamma$  max : 3170, 1770, 1660  $\text{cm}^{-1}$

35 R.M.N. (DMSO- $\text{d}_6$ )

$\delta$  ppm : 3,43-3,88 (4H, m), 3,95-4,60  
(8H, m), 5,11 (1H, d, J=5,0Hz),  
5,79 (1H, d, d, J=5,0Hz, 8,0Hz),  
38 7,42 (1H, s), 8,22 (1H, s),  
8,51 (1H, s), 9,65 (1H, d, J=8,0Hz)



(2) De l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-formyloxyéthoxyiminoacétamido)]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,0 g) a été traité avec de l'acide chlorhydrique concentré (0,66 g), d'une manière semblable à celle de l'exemple 1-(2) pour donner de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-hydroxyéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 0,97 g).

I.R. (KBr)

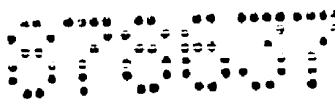
10  $\gamma$  max : 3300, 3100, 2970, 1770, 1735,  
1640  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ )

15  $\delta$  ppm : 3,50-3,95 (6H, m), 4,00-4,63  
(6H, m), 5,14 (1H, d, J=5,0Hz),  
5,28-6,85 (3H, m), 6,93 (1H, s)  
9,71 (1H, d, J=8,0Hz).

#### EXEMPLE 6

(1) Le produit réagissant de Vilsmeier a été préparé à partir de N,N-diméthylformamide (0,65 g) et de chlorure de phosphoryle (1,4 g) à la manière ordinaire. De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxycarbonylaminopropoxyimino)acétique (isomère syn, 3,0 g) a été ajouté à une suspension agitée du produit réagissant de Vilsmeier dans de l'acétate d'éthyle (30 ml), en refroidissant par de la glace, et agité à la même température pendant 30 minutes [Solution A]. De la triméthylsilylacétamide (8,1 g) a été ajoutée à une suspension agitée d'acide 7-amino-3-(5-t-butoxycarbonylaminométhyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (3,7 g) dans de l'acétate d'éthyle (40 ml) et agitée à la température ambiante pendant 30 minutes. La solution A a été ajoutée à la solution en une seule fois à  $-30^\circ\text{C}$ , et agitée entre  $-10$  et  $-40^\circ\text{C}$  pendant 1 heure. De l'eau et de l'acétate d'éthyle (100 ml) ont été ajoutés au mélange résultant à  $-10^\circ\text{C}$ , et la couche d'acétate d'éthyle a été séparée. De l'eau (100 ml), a été ajoutée à la couche d'acétate d'éthyle et réglée à un pH de 7,0, avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La couche aqueuse a été séparée. De l'acétate d'éthyle a été ajouté à la solution et réglé à un pH de 3,8 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %, en refroidissant par de la glace. La couche d'acétate d'éthyle a été séparée et lavée avec une solution saturée de chlo-



rure de sodium. La solution a été séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diisopropylique pour donner l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxycarbonylamino-propoxyimino)acétamido]-3-(5-t-butoxycarbonylamino-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,6 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3400-3200, 1780, 1690, 1530  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,42 (9H, s), 1,80

(2H,m), 3,70 (2H,m), 3,73 (2H,

10

large s), 4,00-4,87 (6H, m),

5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H,

dd, J=5Hz, 8Hz), 7,10 (1H, s),

8,55 (1H, s), 9,67 (1H, d,

J=8Hz).

15

(2) Un mélange d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxycarbonylamino-propoxyimino)acétamido]-3-(5-t-butoxycarbonylamino-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,5 g), d'acide chlorhydrique concentré (0,8 ml) de méthanol (30 ml) et de tétrahydrofurane (30 ml) a été agité à la température ambiante pendant 3 heures. Après évaporation, du méthanol a été ajouté au résidu. La solution a été évaporée sous vide de nouveau, et le résidu a été dissous dans l'eau (30 ml). La solution a été réglée à un pH de 3,5 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, en refroidissant par de la glace. La solution a été soumise à une chromatographie sur colonne sur une résine macroporeuse non ionique d'adsorption, dite "Diaion HP-20" (marque déposée de la société dite Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), et éluee avec une solution aqueuse à 30 % d'alcool isopropylique. L'éluat a été concentré sous vide et lyophilisé pour donner l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(3-aminopropoxyimino)acétamido]-3-(5-aminométhyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 0,6 g).

20

25

30

35

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3400-3100, 1770, 1660, 1610, 1530  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2,03 (2H, m), 3,00

(2H, m), 3,70 (2H, m), 3,93-

4,83 (6H, m), 5,13 (1H, d,

38

J=5Hz), 5,77 (1H, dd, J=5Hz,

8Hz), 6,78 (1H, s), 9,62 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLE 7

(1) De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxy-carbonylamino-propoxyimino)acétique (isomère syn, 2,6 g), de la N,N-diméthylformamide (0,6 g), du chlorure de phosphoryle (1,2 g), de l'acide 7-amino-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (3,2 g), de la triméthylsilylacétamide (5,5 g) et de l'acétate d'éthyle (65 ml) ont été traités d'une manière semblable à celle de l'exemple 6-(1) pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxycarbonylamino-propoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,3 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3350, 3200, 1780, 1690, 1650, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,40 (18H, s), 1,83 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,20-3,66 (2H, m), 3,77 (2H large s), 3,92-4,73 (6H, m), 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,45 (1H, s), 8,58 (1H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz), 12,72 (1H, large s)

(2) De l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxycarbonylamino-propoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,8 g), de l'acide chlorhydrique concentré (1,6 ml) et du méthanol (60 ml) ont été traités d'une manière semblable à celle de l'exemple 6-(2) pour donner l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(3-aminopropoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]-thiométhyl-3-méthyl-4-carboxylique (isomère syn, 1,1 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3500-3100, 1770, 1660, 1640-1560, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2,00 (2H, m), 2,97 (2H, m), 3,17-4,17 (4H, m), 4,17-4,93 (6H, m), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,75 (1H, m), 6,77 (1H, s), 9,55 (1H, m).

EXEMPLE 8

(1) De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthoxyimino)acétique (isomère syn, 2 g), de la N,N-diméthylformamide (0,45 g), du chlorure de phosphoryle (1,03 g), de l'acide 7-amino-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (2,6 g), de la triméthylsilylacétamide (5,9 g), et de l'acétate d'éthyle (50 ml) ont été traités d'une manière semblable à celle de l'exemple 6-(1) pour donner l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 3,7 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3300, 1780, 1680, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,37 (18H, s),  
 3,07-3,60 (4H,m), 3,75 (2H,  
 large s), 3,93-4,57 (4H, m),  
 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H,  
 dd, J=8Hz, 5Hz), 7,47 (1H, s),  
 8,57 (1H,s), 9,62 (1H, d, J=8Hz),  
 12,72 (1H,large s)

(2) De l'acide chlorhydrique concentré (3,2 g) a été ajouté à une solution d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 3,5 g) dans du méthanol (50 ml) et agité à la température ambiante pendant 2 heures. Après avoir retiré le solvant sous vide, du méthanol a été ajouté au résidu. Le mélange a été concentré de nouveau sous vide. Les précipités ont été rassemblés par filtration, et lavés avec de l'éther diéthylique pour donner du trichlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-aminoéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,8 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3500-3100, 1770, 1700, 1670, 1620,  
 1560, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,0-3,53 (4H, m),  
 3,80 (2H,m), 4,17-4,83 (6H, m),  
 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,80 (1H,  
 dd, J=8Hz, 5Hz), 7,10 (1H, s),  
 9,93 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLE 9

(1) De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthoxyimino)acétique (isomère syn, 2 g), de la N,N-diméthylformamide (0,45 g), du chlorure de phosphoryle (1,03 g), de l'acide 7-amino-3-(5-t-butoxycarbonylaminoéthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (2,6 g), de la triméthylsilylacétamide (5,9 g), de la bis(triméthylsilyl)acétamide (3,4 g) et de l'acétate d'éthyle (50 ml) ont été traités de manière semblable à celle de l'exemple 6-(1), pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthoxyimino)acétamido]-3-(5-t-butoxycarbonylaminoéthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 4,0 g).

I.R.  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3400, 3200, 1775, 1680, 1535  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,12-3,43 (2H, m),  
 3,60 (2H, m), 4,03 (2H, m),  
 4,37 (2H, q, J=13Hz),  
 4,17-4,57 (2H, m), 5,08 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,57 (1H, dd, J=8Hz,  
 5Hz), 7,30 (1H, s), 8,40 (1H, s),  
 9,43 (1H, d, J=8Hz), 12,55  
 (1H, large s)

(2) De l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthoxyimino)acétamido]-3-(5-t-butoxycarbonylaminoéthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 3,7 g), de l'acide chlorhydrique concentré (2,9 g) et du méthanol (50 ml) ont été traités de manière semblable à celle de l'exemple 8-(2) pour donner du trichlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-aminoéthoxyimino)acétamido]-3-(5-aminoéthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,9 g).

I.R.  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3500-3100, 1770, 1700, 1670,  
 1625, 1570, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,30 (2H, m),  
 3,73 (2H, m), 4,10-4,80 (6H, m),  
 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,77  
 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7,0 (1H, s),  
 9,90 (1H, d, J=8Hz)



●●●●●  
●●●●●  
●●●●●

EXEMPLE 10

(1) Du produit réagissant de Vilsmeier a été préparé à partir de N,N-diméthylformamide (0,4 g) et de chlorure de phosphore (0,8 g) dans de l'acétate d'éthyle sec (1,6 g). De l'acétate d'éthyle sec (16 ml) et de l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxycarbonylaminopropoxyimino)acétique (isomère syn, 1,6 g) ont été ajoutés au produit réagissant de Vilsmeier [Solution A]. La solution a été ajoutée goutte à goutte à une solution d'acide 7-amino-3-(4-amino-5-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (1,5 g), et du bicarbonate de sodium (1,1 g) dans l'eau (9 ml) et dans l'acétone (9 ml) entre -2 et 3°C, tout en réglant à un pH de 7,0 à 8,0 avec de la triéthylamine, et agitée à la même température pendant 30 minutes. De l'acétate d'éthyle et de l'eau ont été ajoutés à la solution résultante. La couche aqueuse a été séparée et lavée avec de l'acétate d'éthyle. La solution a été concentrée sous vide et le résidu a été réglé à un pH de 2,5 avec de l'acide phosphorique en refroidissant par de la glace. Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'eau et séchés sur du sulfate de magnésium pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxycarbonylaminopropoxyimino)acétamido]-3-(4-amino-5-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,55 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 1770, 1675  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,39 (9H, s),  
1,80 (2H, m), 2,31 (3H, s),  
3,01 (2H, m), 3,67 (2H, m),  
4,19 (4H, m), 5,13 (1H, d,  
J=4,0Hz), 5,78 (1H, dd, J=4,0Hz,  
8,0Hz), 7,41 (1H, s), 8,53 (1H,  
s), 9,62 (1H, d, J=8Hz)

(2) Une solution d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(3-t-butoxycarbonylaminopropoxyimino)acétamido]-3-(4-amino-5-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,45 g), et d'acide chlorhydrique concentré (1,1 g) dans du méthanol (10,2 ml) a été traitée de manière semblable à celle de l'exemple 8-(2) pour donner le trichlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(3-aminopropoxyimino)acétamido]-3-(4-amino-5-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,21 g).



I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 1780, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2,11 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,79 (2H, m), 4,04-4,75 (4H, m), 5,23 (1H, d, J=5,0Hz), 5,82 (1H, dd, J=5,0Hz, 9,0Hz), 7,01 (1H, s), 9,94 (1H, d, J=9,0Hz)

EXEMPLE 11

(1) De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-t-butoxycarbonylméthoxyiminoacétique (isomère syn, 1,62 g) a été ajouté à une solution de N,N-diméthylformamide (432 mg) et de chlorure de phosphoryle (905 mg) dans du tétrahydrofurane (16 ml), et traité d'une manière semblable à celle de l'exemple 6-(1). La solution a été ajoutée à une solution d'acide 7-amino-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (3,0 g), et de triéthylamine dans une solution aqueuse d'acétone à 50 % (30 ml) entre -5 et -3°C et à un pH de 7 à 7,5, et agitée pendant 30 minutes. De l'acétate d'éthyle a été ajouté à la solution résultante et réglé à un pH de 2,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. Après avoir retiré la substance insoluble par filtration, de l'eau et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés au filtrat. La couche d'acétate d'éthyle a été séparée et lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium. La solution a été séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le résidu a été pulvérisé, avec de l'éther diéthylique et les précipités ont été rassemblés par filtration pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-t-butoxycarbonylméthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,93 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3270, 1790, 1695, 1550, 1460  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,28 (9H, s), 1,38 (9H, s), 3,27 (2H, large s), 3,63 (2H, s), 4,24 (4H, s), 4,50 (2H, s), 5,04 (1H, d, J=5Hz), 5,72 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 8,36 (1H, s), 9,42 (1H, d, J=8Hz), 12,52 (1H, s)

(2) Une solution d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-t-butoxycarbonylméthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique

o o o o  
o o o o  
o o o o

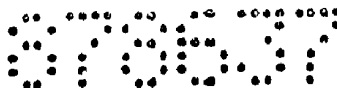
(isomère syn, 3,5 g) et d'acide chlorhydrique concentré (1,9 g) dans du méthanol (35 ml) a été agitée à la température ambiante pendant 1 heure et demie. Après concentration, le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diéthylique pour donner du chlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-t-butoxycarbonylméthoxyimino-  
5 acétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn, 3,32 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3350 (large), 1775, 1720, 1680,  
1635, 1570, 1550  $\text{cm}^{-1}$

10 R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,42 (9H, s),  
1,57 (9H, s), 3,36 (2H,  
large s), 3,72 (2H, q, J=18Hz),  
4,32 (2H, s), 4,64 (4H,  
large s), 5,15 (1H, d, J=5Hz),  
15 5,74 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
7,02 (1H, s), 7,36 (2H, large s),  
9,75 (1H, d, J=8Hz).

(3) De l'acide trifluoroacétique (12,8 ml) a été ajouté par parties à une suspension refroidie d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-  
20 4-yl)-2-t-butoxycarbonylméthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-t-butoxy-  
carbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphém-4-carbo-  
xylique (isomère syn, 3,2 g) dans l'anisol (3,2 ml), et agité à  
la température ambiante pendant 70 minutes. Après avoir retiré le  
25 solvant du mélange résultant sous vide, le résidu a été trituré  
avec de l'éther diéthylique. Les précipités ont été rassemblés  
par filtration, séchés et dissous dans l'eau (40 ml). La solution  
a été réglée à un pH de 4,8 avec une solution de soude à 10 %, en  
refroidissant par de la glace. La solution a été soumise à une  
30 chromatographie sur colonne sur une résine non ionique macroporeu-  
se d'adsorption, dite "Diaion HP-20" (marque déposée de la socié-  
té dite Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) et éluée avec une  
solution aqueuse à 20 % d'alcool isopropylique. L'éluat a été con-  
centré sous vide et lyophilisé pour donner de l'acide 7-[2-(2-ami-  
nothiazol-4-yl)-2-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-  
35 1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn,  
1,2 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3300, 3170, 1760, 1660, 1530  $\text{cm}^{-1}$



R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,44 (2H, large s),  
 3,72 (2H, s), 3,9-5,2 (7H, m),  
 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H,  
 large s), 6,87 (1H, s),  
 7,22 (2H, large s)

5

EXEMPLE 12

(1) De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-éthoxycarbonyl-  
 méthoxyiminoacétique (isomère syn, 1,32 g), de la N,N-diméthylfor-  
 mamide (447 mg), du chlorure de phosphoryle (939 mg), de l'acide  
 10 7-amino-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiomé-  
 thyl-3-céphem-4-carboxylique (3,0 g), du tétrahydrofurane (13 ml),  
 et une solution aqueuse d'acétone à 50 % (30 ml) ont été traités  
 de manière semblable à celle de l'exemple 11-(1) pour donner de  
 l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-éthoxycarbonylméthoxy-  
 15 iminoacétamidô]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-  
 yl] thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,78 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3260 (large), 1760, 1690  
 (épaulement), 1540  $\text{cm}^{-1}$

20

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,21 (3H, t, J=7Hz),  
 3,37 (2H, large s), 3,72 (2H,  
 large s), 4,16 (2H, q, J=7Hz),  
 4,34 (4H, s), 4,73 (2H, s),  
 5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,85 (1H,  
 dd, J=5Hz, 8Hz), 7,48 (1H, s),  
 25 8,58 (1H, s), 9,52 (1H, d, J=8Hz),  
 12,24 (1H, s)

25

(2) De l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-éthoxycarbo-  
 nylméthoxyiminoacétamidô]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-  
 tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,7 g)  
 30 de l'acide chlorhydrique concentré (1,52 g) et de l'éthanol (27  
 ml) ont été traités de manière semblable à celle de l'exemple 11-(2)  
 pour donner de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-éthoxycarbo-  
 nylméthoxyiminoacétamidô]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]  
 thiométhyl-3-céphem-4) carboxylique (isomère syn, 0,57 g).

35

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3300, 3170, 1760, 1670, 1530  $\text{cm}^{-1}$

38

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,22 (3H, t, J=7Hz),  
 3,42 (2H, large s), 3,60 (2H,  
 large s), 4,16 (2H, q, J=7Hz),  
 4,42 (2H, large s), 5,07  
 (1H, d, J=5Hz), 5,72 (1H,

large s), 6,80 (1H, s),  
7,25 (2H, large s),  
9,48 (1H, large s)

EXEMPLE 13

5 (1) De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxy-carbonylaminoéthoxyimino)acétique (isomère syn, 2 g), de la N,N-diméthylformamide (0,45 g), du chlorure de phosphoryle (1,0 g) de l'acide 7-amino-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (2 g), de la triméthylsilylacétamide  
10 (5,9 g) et de l'acétate d'éthyle (50 ml) ont été traités de manière semblable à celle de l'exemple 6-(1) pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,7 g).

15 I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3300, 1780, 1680, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,35 (9H, s), 3,33 (2H, m), 3,75 (4H, m), 4,07 (2H, m),  
4,33 (4H, m), 5,17 (1H, d, J=5Hz),  
5,87 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz),  
20 7,40 (1H, s), 8,50 (1H, s),  
9,53 (1H, d, J=8Hz),  
12,57 (1H, m)

(2) De l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonylaminoéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,5  
25 g), de l'acide chlorhydrique concentré (1,9 g) et du méthanol (40 ml) ont été traités d'une manière semblable à celle de l'exemple 6-(2) pour donner de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-aminoéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1,4 g).

30 I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3300, 3170, 1765, 1660, 1600, 1530  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,13 (2H, m),  
3,50 (2H, m), 3,73 (2H, m),  
35 4,60-3,93 (6H, m), 4,97 (1H, d, J=5Hz), 5,67 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,75 (1H, s), 9,43 (1H, m).

32.

O N O N

EXEMPLE 14

(1) Le produit réagissant de Vilsmeier a été préparé à partir de N,N-diméthylformamide (0,53 g) et de chlorure de phosphoryle (1,1 g) à la manière ordinaire. De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétique (isomère syn, 1,5 g) a été ajouté à une suspension du produit réagissant de Vilsmeier dans de l'acétate d'éthyle sec (12 ml), en refroidissant par de la glace, et agité à la même température pendant 30 minutes [Solution A].

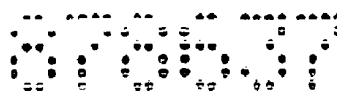
De la triméthylsilylacétamide (4,72 g) a été ajoutée à une suspension agitée d'acide 7-amino-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphém-4-carboxylique (3,05 g) dans de l'acétate d'éthyle (30 mg), et le mélange a été agité à la température ambiante pendant 30 minutes. Dans la solution, on a ajouté la [solution A] ci-dessus en une seule fois à -30°C et on a agité entre -10 et -40°C pendant une heure. De l'eau et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés au mélange réactionnel à -10°C.

La couche d'acétate d'éthyle a été séparée et extraite avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (pH 7,0). Dans la solution aqueuse, on a ajouté de l'acétate d'éthyle et on a réglé à un pH de 5,0, en refroidissant par de la glace. La couche d'acétate d'éthyle a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous vide pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn, 1,16 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3275, 1780, 1690, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,32 (9H, s), 3,03-3,58 (3H, m), 3,7 (2H, large s), 4,18-4,5 (4H, m), 4,73 (2H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,43 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,78 (1H, d, J=8Hz).

(2) Un mélange d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pro-



pargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarboxyaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 0,63 g) et d'acide chlorhydrique concentré (0,3 g) dans du méthanol (5 ml) a été agité à 35°C pendant 1 heure et demie.

Après évaporation du solvant à partir du mélange résultant sous vide, le résidu a été dissous dans du méthanol (10 ml). Du méthanol a été ajouté au résidu et évaporé de nouveau sous vide. Le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diisopropylique pour donner du dichlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 0,52 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3300-3100, 1770, 1700 (sh), 1670, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,35 (2H, m), 3,55 (1H, m), 3,75 (2H, large s), 5,05-4,15 (4H, m), 4,78 (2H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,93 (1H, s), 9,78 (1H, d, J=8Hz)

#### EXEMPLE 15

(1) Le produit réagissant de Vilsmeier a été préparé à partir de N,N-diméthylformamide (0,6 g) et de chlorure de phosphoryle (1,3 g) dans de l'acétate d'éthyle sec (2,4 ml) à la manière ordinaire. De l'acétate d'éthyle sec (18 ml) et de l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétique (isomère syn, 1,8 g) ont été ajoutés à la solution de produit réagissant de Vilsmeier ultérieurement, et puis agités [Solution A].

De la triméthylsilylacétamide (6,1 g) a été ajoutée à une suspension agitée d'acide 7-amino-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (3,0 g) dans de l'acétate d'éthyle sec (60 ml) et agitée à 40°C pendant 30 minutes.

La solution A a été ajoutée à la solution agitée entre -5 et -10°C et agitée à la même température pendant 30 minutes. Après avoir ajouté de l'eau au mélange résultant, la substance insoluble a été rassemblée par filtration et dissoute dans le tétrahydrofurane. La couche d'acétate d'éthyle a été séparée du filtrat et combinée avec la solution de tétrahydrofurane. La solution a été



lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur du sulfate de magnésium. Après concentration de la solution sous vide, le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diisopropylique, rassemblé par filtration et lavé avec de l'éther diisopropylique pour donner de l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,98 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 1780, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,35 (9H, s), 3,37 (2H,m),  
3,67 (2H,m), 4,37 (4H, m),  
4,66 (2H,m), 5,03-5,62  
(3H, m), 5,67-6,34 (2H,m),  
7,43 (1H, s), 8,54 (1H, s),  
9,71 (1H, d, J=8,0Hz)

(2) Une suspension d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,9 g) et d'acide chlorhydrique concentré (1,7 g) dans du méthanol (20, 3 ml) a été agitée à la température ambiante pendant 2,7 heures. Après avoir retiré le solvant sous vide, du méthanol (20 ml) a été ajouté au résidu et évaporé de nouveau sous vide.

De l'eau et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés au résidu et réglés à un pH de 7,5 avec du bicarbonate de sodium. La solution aqueuse a été séparée, lavée avec de l'acétate d'éthyle et le solvant organique restant a été retiré sous vide. La solution aqueuse a été réglée à un pH de 3,7 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'eau, et séchés sur du pentoxyde de phosphore pour donner de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl]thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 0,3 g). La solution mère et la solution aqueuse de lavage ont été combinées, soumises à une chromatographie sur colonne sur une résine non ionique macroporeuse d'adsorption dite "Diaion HP-20" [marque déposée de la société dite Mitsubishi Chemical Industries Ltd.] et éluées avec une solution aqueuse à 10 % d'alcool isopropylique. L'éluat a été concentré sous vide et lyophilisé pour donner le même composé





recherché (0,8 g). Rendement total : 1,1 g .

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3270, 3150, 1760, 1660, 1610  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,37 (2H,m), 3,60 (2H, m),  
 3,23 (2H, m), 4,30-4,91  
 (4H, m), 4,91-5,50 (3H, m),  
 5,50-6,43 (2H,m), 6,69  
 (1H, s), 7,17 (2H,large  
 s), 9,51 (1H, d, J=8,0Hz)

#### EXEMPLE 16

10 (1) Un mélange d'acide 7-aminocéphalosporanique (252,3 g),  
 de 1-(3-t-butoxycarbonylamino-  
 propyl)-1H-tétrazole-5-thiol (240 g),  
 de bicarbonate de sodium (171 g), de l'eau (6 l) et d'acétone  
 (1,5 l) a été agité entre 60 et 65°C pendant 3 heures. Le mélange  
 résultant a été refroidi entre 10 et 15°C et réglé à un pH de  
 15 4,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. Les précipités ont été  
 rassemblés par filtration, et lavés avec de l'eau et de l'acétone  
 tour à tour pour donner de l'acide 7-amino-3-[1-(3-t-butoxycarbo-  
 nylamino-  
 propyl)-1H-tétrazole-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxy-  
 lique (189,4 g).

20 I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3350, 3150, 1800, 1700, 1620,  
 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DCI + D<sub>2</sub>O, ppm) : 1,25 (9H, s), 2,37  
 (2H, m), 3,23 (2H, m), 3,87 (2H,s),  
 4,37 (2H, s), 4,67 (2H,t, J=7Hz), 5,18  
 (1H, d, J=5Hz), 5,37 (1H, d, J=5Hz)

25 (2) De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-t-butoxy-  
 carbonylméthoxyiminoacétique (isomère syn, 16,5 g), de la N,N-  
 diméthylformamide (4,4 g), du chlorure de phosphoryle (9,2 g),  
 de l'acide 7-amino-3-[1-(3-t-butoxycarbonylamino-  
 propyl)-1H-  
 30 tétrazole-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (23,6 g) du  
 carbonate de sodium (5,3 g), du tétrahydrofurane (100 ml), de  
 l'acétone (150 ml) et de l'eau (150 ml) ont été traités d'une  
 manière semblable à celle de l'exemple 11-(1) pour donner de  
 l'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-t-butoxycarbonylmétho-  
 35 xyiminoacétamido]-3-[1-(3-t-butoxycarbonylamino-  
 propyl)-1H-tétra-  
 zol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 39,1 g).

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3250, 1780, 1680 (large s),  
 1540  $\text{cm}^{-1}$

38



R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,40 (18H, s), 2,07  
 (2H, m), 2,97 (2H, m), 3,73 (2H, m),  
 4,37 (4H, m), 4,67 (2H, s), 5,22 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz),  
 7,50 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,62 (1H, d,  
 J=8Hz)

(3) De l'acide chlorhydrique concentré (20,8 g) a été ajouté à un mélange d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4 yl)-2-t-butoxycarbonylméthoxyiminoacétamido]-3-[1-(3-t-butoxycarbonylamino-propyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 39,1 g) dans du méthanol (400 ml), et agité à la température ambiante pendant 4 heures. Après avoir retiré le solvant sous vide, du tétrahydrofurane (40 ml), et de l'anisol (40 ml) ont été ajoutés au résidu et agités à la température ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel a été ajouté à de l'acétate d'éthyle à la température ambiante. Les précipités ont été rassemblés par filtration et lavés avec de l'acétate d'éthyle pour donner de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-[(1-(3-aminopropyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique (mélange d'isomères syn et anti). Le produit a été soumis à une chromatographie sur colonne sur une résine non ionique macroporeuse d'adsorption dite "HP-20" (marque déposée d'un produit fabriqué par la société dite Mitsubishi Chemical Industries Co.) pour donner l'isomère syn du composé recherché.

I.R.  $\nu_{\text{max}}$  Nujol : 3300, 1760, 1660, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2,34 (2H, m), 3,16  
 (2H, m), 3,64 (2H, q, J=17Hz), 4,24  
 (2H, q, J=13Hz), 4,56 - 4,34 (4H, m),  
 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,74 (1H, d, J=5Hz),  
 7,04 (1H, s)

#### EXEMPLE 17

Du bicarbonate de sodium (0,5 g) a été dissous dans un tampon phosphaté à pH 6,8 (30 ml). De l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-céphalosporanique (isomère syn, 1,5 g) et du 1-(2-t-butoxycarbonylaminoéthyl)-1H-tétrazole-5-thiol (1,1 g) ont été ajoutés à la solution entre 60 et 65°C et agités à la même température pendant 3 heures. De l'acétate d'éthyle et du tétrahydrofurane (2 : 1) ont été ajoutés

o o o o o  
o o o o o  
o o o o o  
o o o o o  
o o o o o

au mélange résultant et réglés à un pH de 3,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10 %. La couche organique a été séparée et la couche aqueuse a été extraite à l'acétate d'éthyle. L'extrait d'acétate d'éthyle et la couche organique ont été combinés, lavés avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchés sur du sulfate de magnésium. Après avoir retiré le solvant sous vide, le résidu a été dissous dans du méthanol (30 ml). Après addition d'acide chlorhydrique concentré (0,6 ml), le mélange a été évaporé à maintes reprises en ajoutant du méthanol. Le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diéthylique et rassemblé par filtration pour donner du dichlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 0,3 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3300 - 3100, 1770, 1700 (épaulement)  
1670, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3,35 (2H, m), 3,55 (1H, m), 3,75 (2H, large s), 5,05 - 4,15 (4H, m), 4,78 (2H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,93 (1H, s), 9,78 (1H, d, J=8Hz).

#### EXEMPLE 18

Du 4-amino-5-méthyl-3-mercapto-4H-1,2,4-triazole-(1,5-g) a été ajouté à une suspension agitée d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céphalosporanique (isomère syn, 3,7 g) dans un tampon phosphaté 0,2 M (30,0 ml) à 65°C, et réglé à un pH de 6,5 à 6,8. La solution a été agitée à 65°C pendant 5 heures 2/3. Le mélange résultant a été réglé à un pH de 5,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10 % et soumis à une chromatographie sur colonne sur une résine non ionique macroporeuse d'adsorption dite "Diaion HP-20" (marque déposée d'un produit fabriqué par la société dite Mitsubishi Chemical Industries Co.), avec une solution à 10 - 20 % d'alcool isopropylique. L'éluat a été concentré sous vide et lyophilisé pour donner de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-(4-amino-5-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 0,38 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3350, 3250, 1770, 1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$   
R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2,25 (3H, s), 3,45 (2H, m),

3,79 (3H, s), 4,15 (2H, m), 4,91 (1H, d, J=5Hz), 5,53 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 5,83 (2H, large s), 6,69 (1H, s), 7,16 (2H, large s), 9,72 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLE 19

5 (1) De l'acide 2-[2-(2,2,2-trifluoroacétamido)thiazol-4-yl]-2-cyclopentyloxyiminoacétique (isomère syn, 1,5 g), de la N,N-diméthylformamide sèche (0,4 g), du phosphore de phosphoryle (0,8 g), de l'acide 7-amino-3-[1-(3-t-butoxycarbonylamino)propyl]-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (2,0 g), du bicarbonate de sodium (1,4 g), de l'eau (12,0 ml), de l'acétone (12,0 g) et de l'acétate d'éthyle sec (0,4 g) ont été traités de manière semblable à celle de l'exemple 11-(1) pour donner l'acide 7-[2-[2-(2,2,2-trifluoroacétamido)thiazol-4-yl]-2-cyclopentyloxyiminoacétamido]-3-[1-(3-t-butoxycarbonylamino)propyl]-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,60 g).

I.R.  $\gamma_{\max}^{\text{Nujol}}$  : 3180, 1780, 1680  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,25-2,26 (10H, m),

1,41 (9H, s), 2,97 (2H, m), 3,74

(2H, m), 4,06-4,57 (4H, m),

4,78 (1H, m), 5,21 (1H, d, J=4,0Hz),

5,87 (1H, dd, J=4,0Hz, 8,0Hz),

7,53 (1H, s), 9,70 (1H, d, J=8,0Hz).

20 (2) De l'acide 7-[2-[2-(2,2,2-trifluoroacétamido)thiazol-4-yl]-2-cyclopentyloxyiminoacétamido]-3-[1-(3-t-butoxycarbonylamino)propyl]-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 2,5 g) a été dissous dans une solution d'acide chlorhydrique concentré (0,65 g) dans du méthanol (20 ml).

25 Après évaporation du méthanol sous vide, le résidu a été dissous dans du méthanol (20 ml) et évaporé sous vide. De l'eau (40 ml) a été ajoutée au résidu et réglée à un pH de 2,0 avec du bicarbonate de sodium. Dans le mélange, on a ajouté du trihydrate d'acétate de sodium (4,2 g) et du tétrahydrofurane (15 ml) et on a agité à la température ambiante toute la nuit. La solution résultante a été concentrée sous vide, et réglée à un pH de 3,8 avec de l'acide chlorhydrique 1N. Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'eau et séchés sur du sulfate de magnésium pour donner de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacétamido]-3-[1-(3-aminopropyl)-1H-tétrazol-5-ylthio-

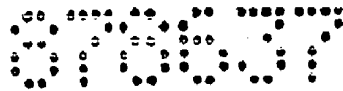
méthyl-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn, 0,31 g).

Le filtrat a été soumis à une chromatographie sur colonne sur une résine macroporeuse non ionique d'adsorption, dite "Diaion-HP-20" (marque déposée d'un produit fabriqué par la société dite Mitsubishi Chemical Industries Co.) avec une solution aqueuse à 15-20 % d'alcool isopropylique. L'éluat a été concentré sous vide et le résidu a été lyophilisé pour donner la même substance recherchée (0,62 g); rendement total 0,93 g.

I.R.  $\gamma_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  : 3270, 3160, 1760, 1610  $\text{cm}^{-1}$

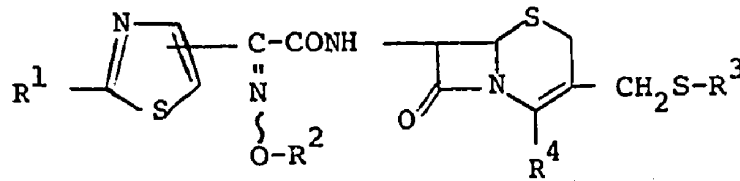
R.M.N.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1,28-1,96 (8H, m),  
 2,16 (2H, m), 2,88 (2H, m), 3,54 (2H, m),  
 4,12-4,81 (5H, m), 5,02 (1H, d, J=5,0Hz),  
 5,67 (1H, dd, J=5,0Hz, 8,0Hz), 6,67 (1H, s),  
 9,40 (1H, d, J=8,0Hz).

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



## REVENDICATIONS

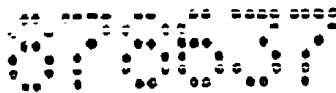
1 - Composé, caractérisé en ce qu'il a la formule :



10 où  $R^1$  est le groupe amino ou un groupe amino protégé,  $R^2$  est un  
groupe alkyle inférieur, aminoalkyle inférieur, amino(protégé)  
alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, hydroxy(protégé)alkyle  
inférieur, alkyl(inférieur)thioalkyle inférieur, carboxyalkyle  
15 inférieur, carboxy(estérifié)alkyle inférieur, cycloalkyle en  
 $C_3$  à  $C_8$ , alkényle inférieur, ou alkynyle inférieur,  $R^3$  est un  
groupe hétérocyclique substitué par un groupe aminoalkyle infé-  
rieur, amino(protégé)alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou  
à la fois un groupe amino et un groupe alkyle inférieur, et  $R^4$   
20 est le groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé, pourvu que  $R^3$   
soit un groupe hétérocyclique substitué par un groupe hydroxyalkyle  
inférieur ou à la fois le groupe amino est un groupe alkyle infé-  
rieur quand  $R^2$  est un groupe alkyle inférieur, et son sel pharma-  
ceutiquement acceptable.

25 2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce  
qu'il est formé par l'isomère syn.

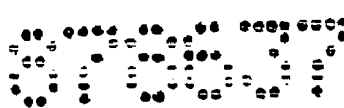
30 3 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce  
que  $R^1$  est le groupe amino ou un groupe acylamino,  $R^2$  est un  
groupe aminoalkyle inférieur, alcoxy(inférieur)carbonylaminoalkyle  
inférieur, hydroxyalkyle inférieur, alcanoyl(inférieur)oxyalkyle  
inférieur, alkyl(inférieur)thioalkyle inférieur, carboxyalkyle in-  
férieur, alcoxy(inférieur)carbonylalkyle inférieur, cycloalkyle en  
 $C_3$  à  $C_8$ , alkényle inférieur ou alkynyle inférieur,  $R^3$  est un  
groupe aminoalkyl(inférieur)tétrazolyle, alcoxy(inférieur)carbonyl-  
35 aminoalkyl(inférieur)tétrazolyle, hydroxyalkyl(inférieur)tétrazo-  
lyle, aminoalkyl(inférieur)thiadiazolyle, alcoxy(inférieur)carbo-  
nylaminoalkyl(inférieur)thiadiazolyle ou triazolyle substitué  
à la fois par un groupe amino et un groupe alkyle inférieur, et  
38  $R^4$  est le groupe carboxy.



4 - Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R<sup>4</sup> est le groupe amino et R<sup>3</sup> est un groupe aminoalkyl (inférieur) tétrazolyle ou hydroxyalkyl (inférieur) tétrazolyle.

5 5 - Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe formé par l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn), l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) ou son dichlorhydrate, l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-aminoéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) ou son trichlorhydrate, l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(3-aminopropoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn), l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn), l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-[1-(3-aminopropyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn), l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-éthoxycarbonylméthoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-aminoéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn), l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacétamido]-3-[1-(3-aminopropyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn), l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) ou son chlorhydrate, l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn), l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-aminoéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn), l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthylthiométhoxyiminoacétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) et l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-hydroxyéthoxyimino)acétamido]-3-[1-(2-hydroxyéthyl)-1H-tétrazol-5-ylthiométhyl]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) ou son chlorhydrate.

10  
15  
20  
25  
30  
35  
38



6 - Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que  $R^1$  est le groupe amino et  $R^3$  est un groupe aminoalkyl (inférieur) thiadiazolyle.

5 7 - Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-aminoéthoxyimino)acétamido]-3-(5-aminométhyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn), ou son trichlorhydrate, et l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(3-aminopropoxyimino)acétamido]-3-(5-aminométhyl-1,3,4-

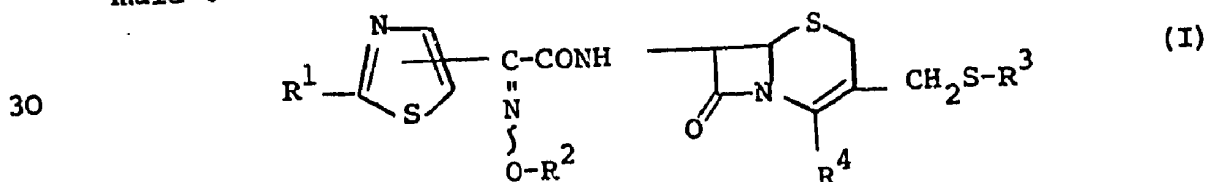
10 8 - Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que  $R^1$  est le groupe amino et  $R^3$  est le groupe triazolyle substitué à la fois par un groupe amino et un groupe alkyle inférieur.

15 9 - Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est formé par l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(3-aminopropoxyimino)acétamido]-3-(4-amino-5-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthiométhyl)-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn).

20 10 - Composition pharmaceutique antibactérienne, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de la revendication 1, associé à un support ou à un excipient sensiblement non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

25 11 - Procédé de production d'une composition pharmaceutique antibactérienne, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger un composé de la revendication 1, en tant qu'ingrédient actif, avec un support inerte.

12 - Procédé de préparation d'un composé ayant la formule :



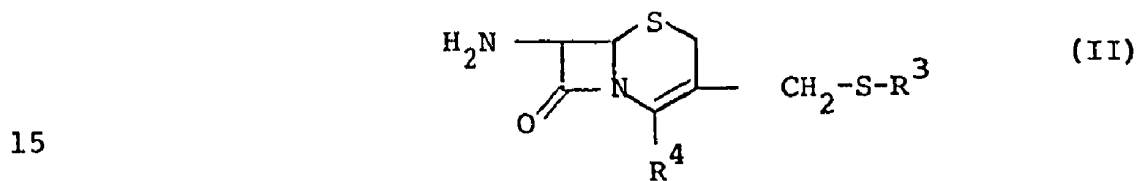
35 où  $R^1$  est le groupe amino ou un groupe amino protégé,  $R^2$  est un groupe alkyle inférieur aminoalkyle inférieur, amino(protégé) alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, hydroxy(protégé)alkyle

38 inférieur, alkyl (inférieur) thioalkyle inférieur, carboxyalkyle

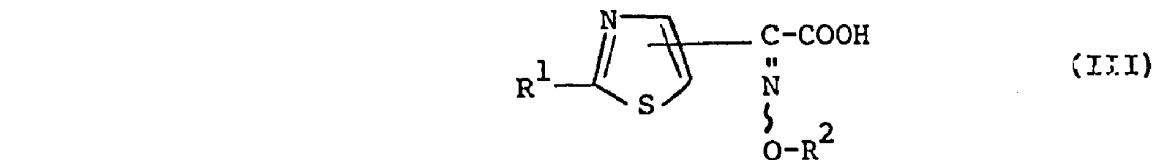


SECRET

inférieur, carboxy(estérifié)alkyle inférieur, cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, R<sup>3</sup> est un groupe hétérocyclique substitué par un groupe aminoalkyle inférieur, amino(protégé)alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, ou à la fois un groupe amino et un groupe alkyle inférieur, et R<sup>4</sup> est le groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé, pourvu que R<sup>3</sup> soit un groupe hétérocyclique substitué par un groupe hydroxyalkyle inférieur ou à la fois un groupe amino et un groupe alkyle inférieur lorsque R<sup>2</sup> est un groupe alkyle inférieur, ou de son sel pharmaceutiquement acceptable, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé (II) ayant la formule :

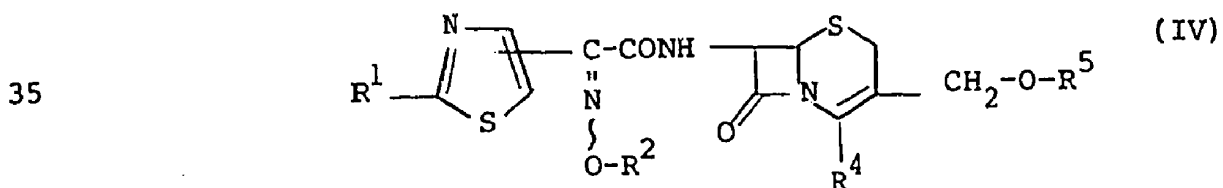


où R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont chacun tels que définis ci-dessus, ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel, avec un composé ayant la formule :



où R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont chacun tels que définis ci-dessus, ou son dérivé réactif sur le groupe carboxy ou son sel, pour fournir un composé de formule (I) ou son sel.

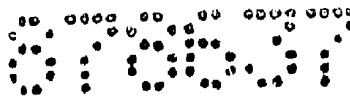
30 13 - Procédé de préparation d'un composé ayant la formule (I) indiquée dans la revendication 12, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule :



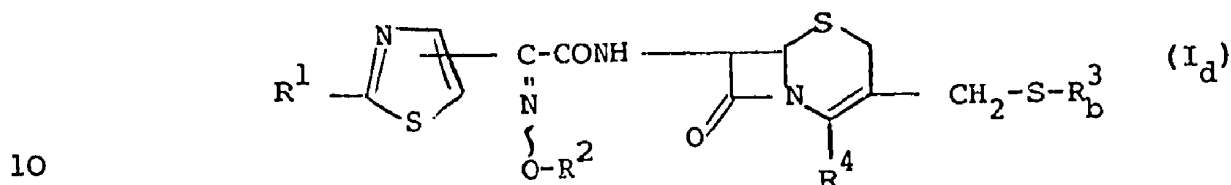
38

~~SECRET~~



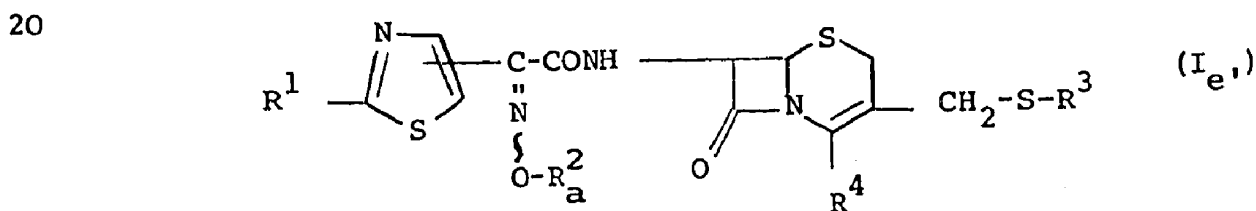


où  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^4$  sont chacun tels que définis dans la revendication 12,  $R_a^3$  est un groupe hétérocyclique substitué par un groupe amino(protégé)alkyle inférieur, ou son sel, à une réaction d'élimination du groupe de protection dans la partie amino(protégé)alkyle inférieur pour  $R_a^3$  pour fournir un composé de formule :



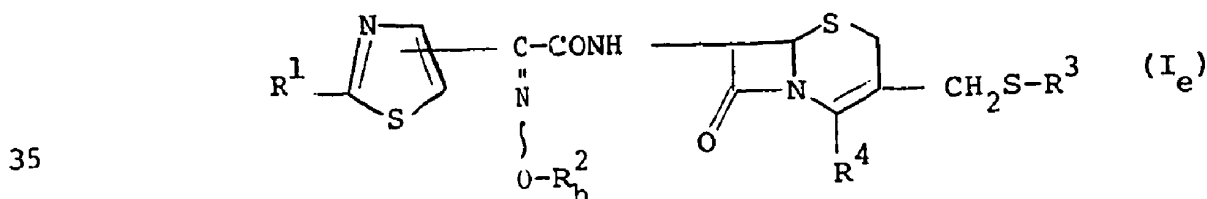
15 où  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^4$  sont chacun tels que définis dans la revendication 12, et  $R_b^3$  est un groupe hétérocyclique substitué par un groupe aminoalkyle inférieur ou son sel.

16 - Procédé de préparation d'un composé ayant la formule (I) telle qu'indiquée dans la revendication 12, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre un composé ayant la formule :

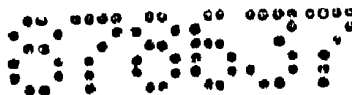


25 où  $R^1$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont chacun tels que définis dans la revendication 12,  $R_a^2$  est un groupe hydroxy(protégé)alkyle inférieur, ou son sel, à une réaction d'élimination du groupe de protection dans le groupe hydroxy(protégé)alkyle inférieur pour  $R_a^2$ , pour

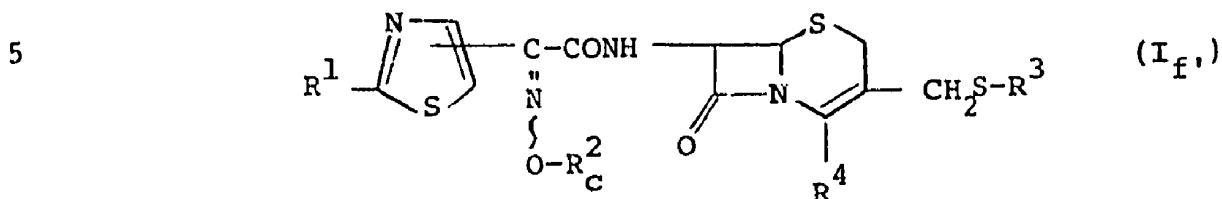
30 fournir un composé de formule :



38 où  $R^1$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont chacun tels que définis dans la revendication 12 et  $R_b^2$  est un groupe hydroxyalkyle inférieur, ou son sel.

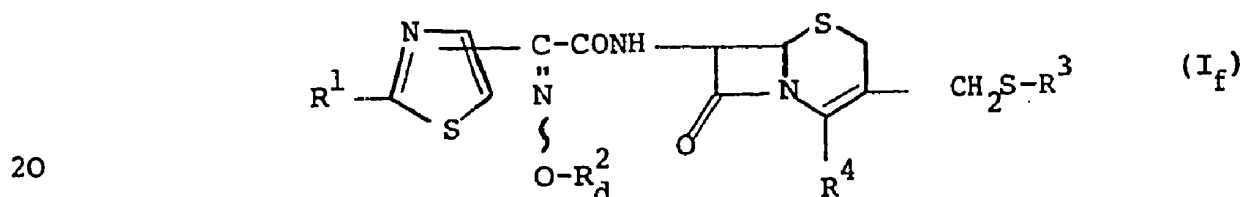


17 - Procédé de préparation d'un composé ayant la formule (I) telle qu'indiquée dans la revendication 12, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre un composé ayant la formule :



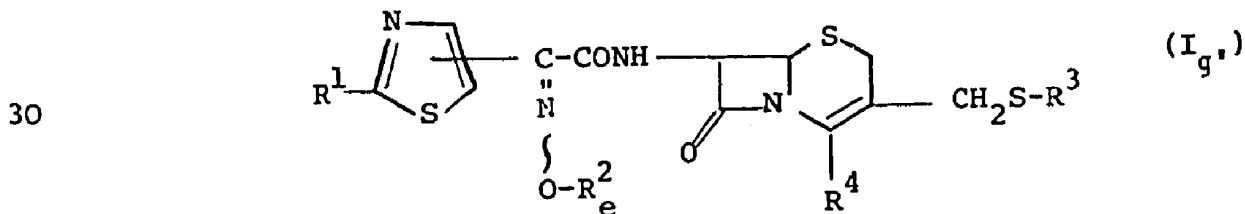
10 où  $R^1$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont chacun tels que définis ci-dessus, et  $R^2_C$  est un groupe amino(protégé)alkyle inférieur, ou son sel, à une réaction d'élimination du groupe de protection dans le groupe amino(protégé)alkyle inférieur pour  $R^2_C$ , pour fournir un composé ayant la formule :

15



25 où  $R^1$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont chacun tels que définis dans la revendication 12 et  $R^2_d$  est un groupe aminoalkyle inférieur, ou son sel.

18 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) telle qu'indiquée dans la revendication 12, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre un composé ayant la formule :



35 où  $R^1$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont chacun tels que définis dans la revendication 12, et  $R^2_e$  est un groupe carboxy(estérifié)alkyle inférieur, ou son sel, à une réaction de transformation d'une partie carboxy estérifiée en partie carboxy, pour former un composé ayant la formule :

38

