

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 27254

(54)

Nouveaux dérivés de céphalosporine et composition pharmaceutique les contenant.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 501/16; A 61 K 31/545.

(22)

Date de dépôt..... 22 décembre 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 25-6-1982.

(71)

Déposant : Société dite : ICI PHARMA, résidant en France et Société dite : IMPERIAL
CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

(72)

Invention de : Frederic Henri Jung et Gareth Morse Davies.

(73)

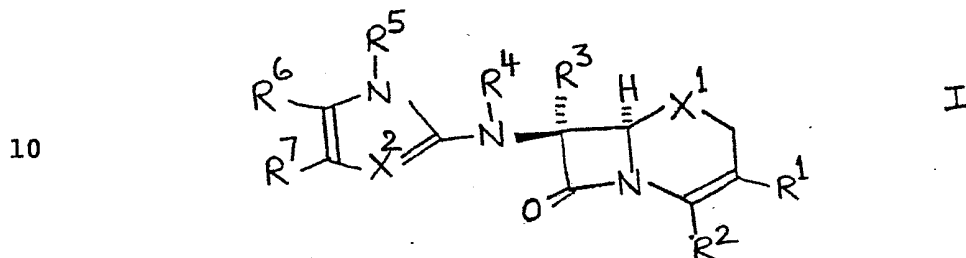
Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Rinuy, Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

La présente invention concerne des dérivés de céphalosporine qui sont doués de propriétés anti-bactériennes.

L'invention propose un dérivé de céphalosporine
5 de formule :



15

dans laquelle :

R^1 est l'un quelconque des substituants en position C-3 des céphalosporines douées d'activité anti-bactérienne connues dans l'art antérieur ;

R^2 est l'un quelconque des substituants en position C-4 des céphalosporines douées d'activité anti-bactérienne connues dans l'art antérieur ;

R^3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle), un radical alkoxy (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthoxy) ou un radical alkylthio (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthylthio) ;

X^1 est un atome de soufre ou d'oxygène, un radical CH_2 ou un radical de formule NR^8 dans laquelle R^8 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle), formyle ou benzyle ;

X^2 est un atome d'azote ou un radical de formule $N-R^9$;

R^4 , R^5 et R^9 , qui peuvent être identiques ou différents, sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle), alcanoyloxy (par exemple en C_1 à C_6 , tel qu'acétyloxy), hydroxy, alkoxy (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthoxy), amino, alcanoyl-

- amino (par exemple en C_1 à C_6 tel qu'acétylamino), alkyl-
 amino (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthylamino), amino-
 alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que 2-aminoéthyle),
 hydroxyalkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que 2-hydroxy-
 5 éthyle), carboxyalkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que
 2-carboxyéthyle), alcényle (par exemple en C_2 à C_6 , tel
 qu'allyle), alkoxyalkyle (par exemple en C_3 à C_6 , tel que
 méthoxyméthyle), alkoxycarbonylalkyle (par exemple en C_3 à
 C_8 , tel que méthoxycarbonylméthyle), furylméthyle, phényle,
 10 ou phénylalkyle (par exemple en C_7 à C_{11} , tel que benzyle),
 le noyau phényle dans les deux derniers cas étant éventuelle-
 ment substitué par un atome d'halogène (par exemple F, Cl,
 Br) ou par un radical méthyle, méthoxy, nitro, hydroxy,
 amino, carboxy ou méthoxycarbonyle ;
 15 R^6 et R^7 , qui peuvent être identiques ou diffé-
 rents, représentent un radical halogénalkyle (par exemple en
 C_1 à C_6 , tel que fluorométhyle, chlorométhyle, bromométhyle,
 difluorométhyle, trifluorométhyle), azido-alkyle (par
 exemple en C_1 à C_6 , tel qu'azidométhyle), cyanalkyle (par
 20 exemple en C_2 à C_6 , tel que cyanométhyle), carboxyalkyle (par
 exemple en C_2 à C_6 , tel que carboxyméthyle), alkoxycarbonyl-
 alkyle (par exemple en C_3 à C_8 , tel que méthoxycarbonyl-
 méthyle), carbamoylalkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que
 carbamoylméthyle), alkylcarbamoylalkyle (par exemple en C_3 à
 25 C_8 , tel que méthylcarbamoylméthyle), dialkylcarbamoylalkyle
 (par exemple en C_4 à C_{10} , tel que diméthylcarbamoylméthyle),
 (amino)(carboxy)-alkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que 2-
 amino-2-carboxyéthyle), alcényle (par exemple en C_2 à C_6 , tel
 qu'allyle), nitroalcényle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que 2-
 30 nitrovinyle), arylalcényle (par exemple en C_8 à C_{15} , tel que
 1-phénylvinyle, 2-phénylvinyle, 2-phénylallyle, 3-phényl-
 allyle), diarylalcényle (par exemple en C_{14} à C_{25} , tel que
 1,2-diphénylvinyle, 2,2-diphénylvinyle, 2,3-diphénylallyle,
 3,3-diphénylallyle), triarylalcényle (par exemple en C_{20} à
 35 C_{35} , tel que 1,2,2-triphénylvinyle, 2,3,3-triphénylallyle),
 alkylthio (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthylthio),
 aminoalkylthio (par exemple en C_2 à C_6 , tel que 2-aminoéthyl-
 thio), alkylaminoalkylthio (par exemple en C_3 à C_8 , tel que

- 2-méthylaminoéthylthio), dialkylaminoalkylthio (par exemple en C₄ à C₁₂, tel que 2-diméthylaminoéthylthio), aminoalkoxy (par exemple en C₂ à C₆, tel que 2-aminoéthoxy), alkylaminoalkoxy (par exemple en C₃ à C₈, tel que 2-méthylaminoéthoxy),
- 5 dialkylaminoalkoxy (par exemple en C₄ à C₁₂, tel que 2-diméthylaminoéthoxy), arylthio (par exemple en C₆ à C₁₀, tel que phénylthio), aryloxy (par exemple en C₆ à C₁₀, tel que phénoxy), arylalkyle (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que benzyle), amino, alkylamino (par exemple en C₁ à C₆, tel que
- 10 méthylamino), dialkylamino (par exemple en C₂ à C₈, tel que diméthylamino), arylamino (par exemple en C₆ à C₁₀, tel que phénylamino), arylalkylamino (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que benzylamino, diarylamino (par exemple en C₁₂ à C₂₀, tel que diphénylamino), alcanoyle (par exemple en C₁ à C₆, tel
- 15 qu'acétyle), aroyle (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que benzoyle), alkoxycarbonylamino (par exemple en C₂ à C₆, tel que méthoxycarbonylamino), aryloxcarbonylamino (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que phénoxycarbonylamino), alkoxythiocarbonylamino (par exemple en C₂ à C₆, tel que méthoxythiocarbonylamino),
- 20 aryloxythiocarbonylamino (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que phénoxythiocarbonylamino), alcanoylamino (par exemple en C₁ à C₆, tel qu'acétylamino), aroylamino (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que benzoylamino), alkyluréido (par exemple en C₂ à C₆, tel que 3-méthyluréido), aryluréido (par
- 25 exemple en C₇ à C₁₁, tel que 3-phényluréido), hydroxyalcényle (par exemple en C₃ à C₈, tel que 3-hydroxyprop-1-ényle), carbamoyle, alkylcarbamoyle (par exemple en C₂ à C₆, tel que méthylcarbamoyle), dialkylcarbamoyle (par exemple en C₃ à C₈, tel que diméthylcarbamoyle), (dialkylaminoalkyl)carbamoyle
- 30 (par exemple en C₅ à C₁₀, tel que (2-diméthylaminoéthyl)carbamoyle), arylcarbamoyle (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que phénylcarbamoyle), thiocarbamoyle, (alkyl)thiocarbamoyle (par exemple en C₂ à C₆, tel que (méthyl)thiocarbamoyle), (dialkyl)thiocarbamoyle (par exemple en C₃ à C₈, tel que
- 35 (diméthyl)thiocarbamoyle), (aryl)thiocarbamoyle (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que (phényl)thiocarbamoyle), (dialkylaminoalkyl)thiocarbamoyle (par exemple en C₅ à C₁₀, tel que (2-diméthylaminoéthyl)thiocarbamoyle), alkoxyalkyle (par

- exemple en C_2 à C_6 , tel que méthoxyméthyle), alcanoyloxyalkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel qu'acétoxyméthyle), carbamoyloxyalkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que carbamoyloxyméthyle), alkylcarbamoyloxyalkyle (par exemple en C_3 à C_8 , tel que méthylcarbamoyloxyalkyle), dialkylcarbamoyloxyalkyle (par exemple en C_4 à C_{12} , tel que diméthylcarbamoyloxyméthyle), (aryl)(hydroxy)alkyle (par exemple en C_7 à C_{11} , tel que (phényl)(hydroxy)méthyle), (aryl)(amino)alkyle (par exemple en C_7 à C_{11} , tel que (phényl)(amino)méthyle), alcanoylaminoalkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel qu'acétylaminoéthyle), halogénalcanoylaminoalkyle (par exemple en C_3 à C_8 , tel que 2-trifluoracétylaminoéthyle), aroylaminoalkyle (par exemple en C_8 à C_{15} , tel que benzoylaminoalkyle), uréidoalkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel qu'uréidométhyle), (alkyluréido)alkyle (par exemple en C_3 à C_8 , tel que (3-méthyluréido)-méthyle), (dialkyluréido)alkyle (par exemple en C_4 à C_{12} , tel que (3,3-diméthyluréido)méthyle), (aryluréido)alkyle (par exemple en C_8 à C_{15} , tel que (3-phényluréido)méthyle), guanidinoalkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que guanidinométhyle), formimidoylaminoalkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que formimidoylaminoéthyle), alkylimidoylaminoalkyle (par exemple en C_3 à C_8 , tel que méthylimidoylaminoéthyle), alkoxy (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthoxy), formyle, formylalkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que formylméthyle), alcanesulfonylaminoalkyle (par exemple en C_2 à C_{10} , tel que méthanesulfonylaminoéthyle) ou arènesulfonylaminoalkyle (par exemple en C_7 à C_{15} , tel que benzènesulfonylaminoéthyle),
- ou bien R^6 et R^7 sont des radicaux alkyle (par exemple en C_2 à C_6 , tels qu'éthyle, propyle) qui sont substitués sur des atomes différents de carbone par deux radicaux choisis entre des radicaux hydroxy, nitro, amino, alkylamino (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthylamino), dialkylamino (par exemple en C_2 à C_8 , tel que diméthylamino), arylamino (par exemple en C_6 à C_{10} , tel que phénylamino), arylalkylamino (par exemple en C_7 à C_{11} , tel que benzylamino), (aryl)(alkyl)amino (par exemple en C_7 à C_{15} , tel que (phényl)(méthyl)amino), (arylalkyl)(alkyl)amino

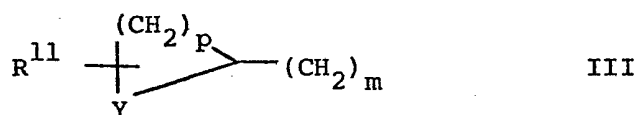
(par exemple en C₈ à C₂₀, tel que (benzyl) (méthyl) amino), pyrrolidino, pipéridino, pipérazino, N-méthylpipérazino, morpholino, alkoxy (par exemple en C₁ à C₆, tel que méthoxy), alkylthio (par exemple en C₁ à C₆, tel que méthylthio),
 5 aryloxy (par exemple en C₆ à C₁₀ tel que phénoxy), arylthio (par exemple en C₆ à C₁₀, tel que phénylthio), arylalkoxy (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que benzyloxy) et arylalkylthio (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que benzylthio),

ou bien R⁶ et R⁷ sont des radicaux alkyle (par
 10 exemple en C₂ à C₆, tels qu'éthyle, propyle) qui sont substitués sur un atome de carbone par un radical nitro, amino, alkylamino (par exemple en C₁ à C₆, tel que méthylamino), dialkylamino (par exemple en C₂ à C₁₀, tel que diméthylamino) ou alcanoylamino (par exemple en C₁ à C₆, tel
 15 qu'acétylamino) et sur un atome différent de carbone par un radical méthyle qui est lui-même substitué par deux radicaux choisis entre des radicaux cyano, alkoxy-carbonyl (par exemple en C₂ à C₆, tel que méthoxycarbonyl) et alcanoyl (par exemple en C₁ à C₆, tel qu'acétyl),

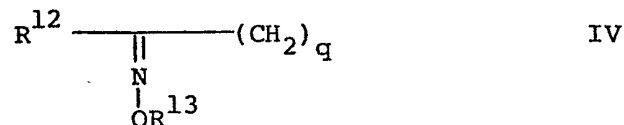
20 ou bien R⁶ et R⁷ sont des radicaux de formule :



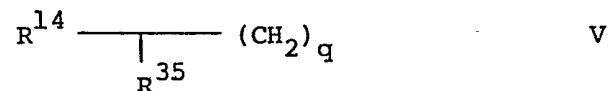
25

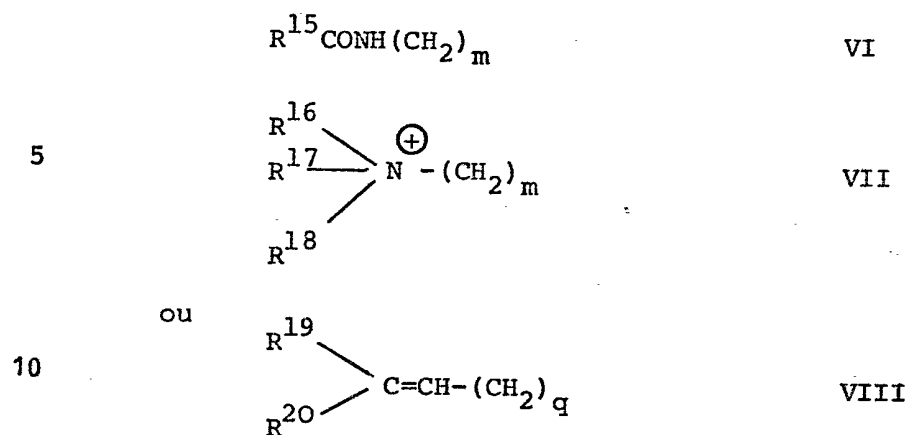


30



35





- 15 dans laquelle Y est un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical CH_2 , m a une valeur de 1 à 6, q a une valeur de 0 à 6, n a la valeur 0, 1 ou 2, p a une valeur de 1 à 4, R^{10} est un radical alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle), aryle (par exemple en C_6 à C_{10} , tel que phényle) ou aralkyle
- 20 (par exemple en C_7 à C_{11} , tel que benzyle), R^{11} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle) ou aryle (par exemple en C_6 à C_{10} , tel que phényle), R^{12} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle), aryle (par exemple
- 25 en C_6 à C_{10} , tel que phényle), arylalkyle (par exemple en C_7 à C_{11}), tel que benzyle) ou un radical hétérocyclyle, R^{13} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle, isopropyle), qui est éventuellement substitué par un radical
- 30 carboxy, alkoxycarbonyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que méthoxycarbonyle), carbamoyle ou cyano, R^{14} est un radical hétérocyclyle, R^{15} est un radical pyridyle, R^{16} , R^{17} et R^{18} , qui peuvent être identiques ou différents, sont des atomes
- 35 d'hydrogène ou des radicaux alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle) ou aryle (par exemple en C_6 à C_{10} , tel que phényle) et R^{19} et R^{20} , qui peuvent être identiques ou différents, sont des radicaux cyano, nitro, alkoxycarbonyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que méthoxycarbonyle), aryloxy-

carbonyle (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que phénoxy-carbonyle), alcanoyle (par exemple en C₁ à C₆, tel qu'acétyle) ou aroyle (par exemple en C₇ à C₁₁, tel que benzoyle), R³⁵ est OH ou NH₂,

5 ou bien R⁶ et R⁷ sont des radicaux hétéro-cycliques qui sont liés (au noyau d'imidazole) par une liaison directe ou par un pont méthylénique ou thio-méthylénique (SCH₂),

ou bien R⁶ ou R⁷ est un atome d'hydrogène ou
 10 d'halogène (par exemple F, Cl, Br) ou un radical alkyle (par exemple en C₁ à C₆, tel que méthyle), cyano, hydroxy, carboxy, alkoxy-carbonyle (par exemple en C₂ à C₆, tel que méthoxycarbonyle), aminoalkyle (par exemple en C₁ à C₆, tel qu'aminométhyle, 2-aminoéthyle), alkylaminoalkyle (par
 15 exemple en C₂ à C₁₀, tel que méthylaminométhyle), dialkyl-aminoalkyle (par exemple en C₃ à C₁₅, tel que diméthylaminométhyle), hydroxyalkyle (par exemple en C₁ à C₆, tel qu'hydroxyméthyle, 2-hydroxyéthyle) ou pyridyle (par exemple 4-pyridyle), ou un radical phényle éventuellement substitué
 20 par un ou deux radicaux choisis entre des atomes d'halogènes, (par exemple F, Cl, Br) et des radicaux nitro, amino, hydroxy, carboxy, cyano, alkyle (par exemple en C₁ à C₆, tel que méthyle) et alkoxy-carbonyle (par exemple en C₂ à C₆, tel que méthoxycarbonyle) ;

25 à condition que lorsque X¹ est un atome de soufre, X² est un atome d'azote ou un groupe $\text{N}-\text{R}^9$ dans lequel R⁹ est un atome d'hydrogène, et R⁴ est un atome d'hydrogène, R⁶ et R⁷ ne puissent pas être tous deux choisis entre des atomes d'hydrogène et d'halogènes et des radicaux alkyle, cyano,
 30 hydroxy, carboxy, alkoxy-carbonyle, aminoalkyle, alkylamino-alkyle, dialkylaminoalkyle, hydroxyalkyle et pyridyle et des radicaux phényle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis entre des atomes d'halogènes et des radicaux nitro, amino, hydroxy, carboxy, cyano, alkyle et alkoxy-
 35 carbonyle ;

et, lorsque le composé de formule I renferme un groupe basique ou acide libre, les sels d'addition d'acides ou de bases acceptables du point de vue pharmaceutique de ce composé.

Lorsque R^6 ou R^7 renferme un radical aryle, ce radical aryle peut éventuellement être substitué par un ou deux radicaux choisis entre des atomes d'halogènes et des radicaux nitro, amino, hydroxy, carboxy, cyano, alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle), alkoxy-carbonyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que méthoxycarbonyle), sulfo, alkoxy (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthoxy), halogénalkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que trifluorométhyle), alkyl-sulfamoyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthylsulfamoyle) et dialkylsulfamoyle (par exemple en C_2 à C_8 , tel que diméthylsulfamoyle).

Lorsque R^6 ou R^7 est ou contient un hétérocycle, il y a lieu de remarquer que la définition de cet hétérocycle est limitée à la définition suivante :

Hétérocycle aromatique ou non aromatique pentagonal ou hexagonal qui renferme 1, 2, 3 ou 4 hétéroatomes choisis entre des atomes d'azote, d'oxygène et de soufre, ce noyau étant éventuellement condensé avec un noyau benzénique. Un exemple particulier d'un tel noyau est un noyau de furanne, de thiophène, de pyrrole, d'oxazole, de thiazole, l'imidazole, d'isoxazole, d'isothiazole, de thiadiazole, d'oxadiazole, de triazole, de tétrazole, de pyridine, de pyrimidine, de pyrazine ou de triazine. Dans un tel hétérocycle, un atome d'azote peut être sous la forme d'un N-oxyde. Le noyau benzénique condensé et/ou (si possible) le noyau hétérocyclique peuvent éventuellement être substitués par un ou deux substituants choisis entre des atomes d'halogènes (par exemple F, Cl, Br) et des radicaux alkyle (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthyle), hydroxy, alkoxy (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthoxy), phénoxy, thiol, alkylthio (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthylthio), phénylthio, carboxy, alkoxy-carbonyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que méthoxycarbonyle), phénoxy-carbonyle, carbamoyle, alkylcarbamoyle (par exemple en C_2 à C_6 , tel que méthylcarbamoyle), dialkylcarbamoyle (par exemple en C_3 à C_{10} , tel que diméthylcarbamoyle), phénylcarbamoyle, diphenylcarbamoyle, nitro, amino, alkylamino (par exemple en C_1 à C_6 , tel que méthylamino), dialkylamino (par exemple en C_2 à C_8 ,

tel que diméthylamino), phénylamino, (phényl) (alkyl) amino, (par exemple en C₇ à C₁₂, tel que (phényl) (méthyl) amino), diphénylamino, carboxyamino, (carboxy) (alkyl) amino (par exemple en C₂ à C₆, tel que (carboxy) (méthyl) amino),

5 (carboxy) (phényl) amino, alcanoylamino (par exemple en C₁ à C₆, tel qu'acétylamino), (alcanoyl) (alkyl) amino (par exemple en C₂ à C₁₀, tel que (acétyl) (méthyl) amino), benzoylamino, (benzoyl) (alkyl) amino (par exemple en C₈ à C₁₄, tel que (benzoyl) (méthyl) amino), cyano, phényle, sulfamoyle, alkyl-

10 sulfamoyle (par exemple en C₁ à C₆, tel que méthylsulfamoyle), dialkylsulfamoyle (par exemple en C₂ à C₁₀, tel que diméthylsulfamoyle), phénylsulfamoyle, halogénalkyle (par exemple en C₁ à C₆, tel que trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoréthyle), aminoalkyle (par exemple en C₁ à C₆, tel

15 que 2-aminoéthyle), alkylaminoalkyle (par exemple en C₂ à C₈, tel que 2-méthylaminoéthyle), dialkylaminoalkyle (par exemple en C₃ à C₁₂, tel que 2-diméthylaminoéthyle), carboxyalkyle (par exemple en C₂ à C₆, tel que 2-carboxyéthyle), sulfalkyle (par exemple en C₁ à C₆, tel que 2-sulféthyle). Il

20 y a également lieu de remarquer que l'hétérocycle peut être lié par l'intermédiaire d'un atome d'azote (ainsi, par exemple, il peut s'agir d'un radical pyridinium éventuellement substitué).

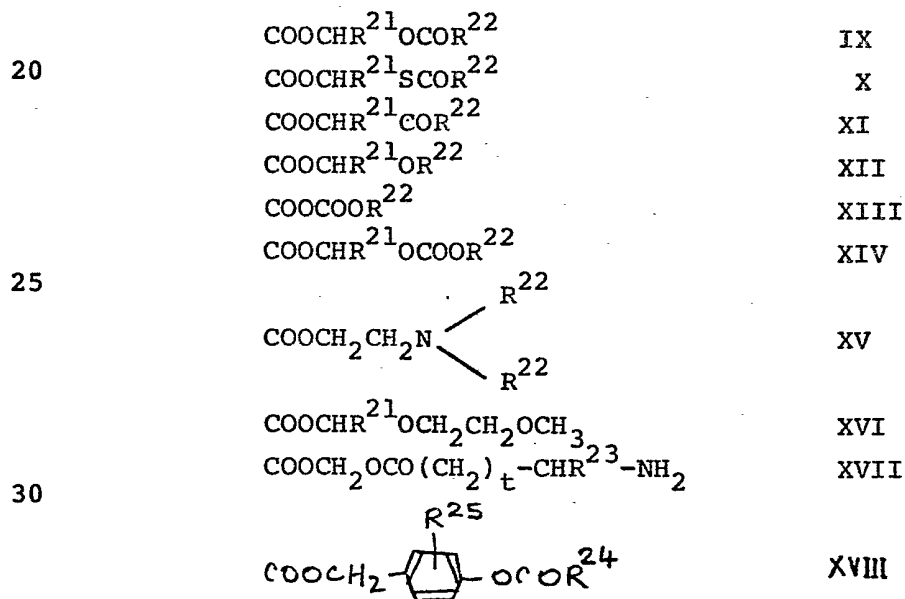
R¹ a par exemple pour valeur particulière un

25 atome d'hydrogène ou un atome d'halogène (par exemple Cl ou Br), un radical alkyle ou alkoxy (par exemple en C₁ à C₆, tel que méthyle, méthoxy) ou un radical de formule CH₂P dans laquelle P est un atome ou un groupe qui est le résidu d'un nucléophile ou un dérivé d'un résidu d'un nucléophile (par

30 exemple un nucléophile azoté, carboné, sulfuré ou oxygéné). Des exemples de ces nucléophiles sont donnés dans le brevet britannique N° 1 497 039. Ainsi, par exemple, R¹ peut être un radical alcanoyloxyalkyle ou carbamoyloxyalkyle (par exemple en C₁ à C₆, tel qu'acétoxyméthyle, carbamoyloxyméthyle) ou un

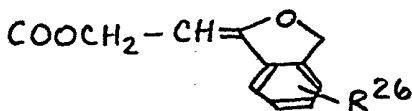
35 radical pyridiniumméthyle, 1-méthyltétrazol-5-ylthiométhyle, 2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiométhyle, 1H-1,2,3-triazol-4-yl-thiométhyle, 1,3,4-thiadiazol-5-ylthiométhyle ou 1,2,3-thiadiazol-5-ylthiométhyle. D'autres valeurs particulières

- de R^1 sont indiquées par M.L. Sassiver et A. Lewis dans Advances in Microbiology, 1970, 13, 181-205, dans "Cephalosporins and Penicillins ; Chemistry and Biology" édité par E.H. Flynn, Academic Press, New York, 1972, pages 151-166 et 554-569 et dans "Structure Activity Relationships among the Semi-Synthetic Antibiotics" édité par D. Perlman, Academic Press, New York, 1977, pages 105-143 et 190-228. D'autres exemples particuliers de R^1 sont les groupes de formule générale $CH_2-S-Het$ dans laquelle Het est un noyau hétérocyclique éventuellement substitué et les analogues vinyliques des valeurs de R^1 indiquées ci-dessus. On trouve encore d'autres exemples particuliers de R^1 dans la demande de brevet britannique GB N° 2 002 761A et dans le brevet britannique N° 1 455 016.
- Une valeur particulière de R^2 est un radical carboxy, un radical de formule :



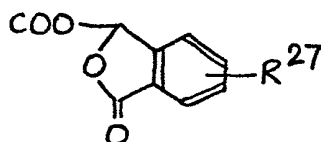
5

ou



XIX

10

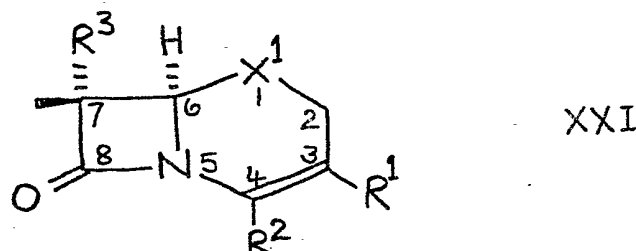


XX

- 15 dans laquelle R^{21} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_6 (par exemple méthyle), R^{22} est un radical alkyle en C_1 à C_6 (par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, tertio-butyle), R^{23} est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_6 (par exemple
- 20 méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, iso-butyle, s-butyle), un radical arylalkyle en C_7 à C_{11} (par exemple benzyle) ou un radical alkoxy-carbonyle en C_2 à C_6 (par exemple méthoxycarbonyle), t est égal à 0 ou à 1, R^{24} est un radical alkyle en C_1 à C_6 (par exemple méthyle, éthyle), un
- 25 radical aryle en C_6 à C_{10} (par exemple phényle) ou un radical aralkyle en C_7 à C_{11} (par exemple benzyle), R^{25} est un atome d'hydrogène ou un, deux ou trois radicaux choisis entre des atomes d'halogènes (par exemple Cl, Br) et des radicaux nitro, cyano, alkyle, alkoxy, alkylthio, alkyl-
- 30 sulfinyle et alcanesulfonyl ayant chacun 1 à 6 atomes de carbone (par exemple méthyle, méthoxy, méthylthio, méthylsulfinyle, méthylsulfonyl), des radicaux alkoxy-carbonyl, alkoxythiocarbonyl et acylamino ayant chacun 2 à 6 atomes de carbone (par exemple méthoxycarbonyl, méthylthiocarbonyl, acétylamino), des radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aryl-
- 35 sulfinyle et arylsulfonyl ayant chacun 6 à 10 atomes de carbone (par exemple phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyl) et des radicaux aryloxy-

carbonyle, arylthiocarbonyle et aryloxythiocarbonyle ayant chacun 7 à 11 atomes de carbone (par exemple phénoxy-carbonyle, phénylthiocarbonyle, phénoxythiocarbonyle), R^{26} est un atome d'hydrogène ou bien l'une des valeurs indiquées pour R^{24} ci-dessus et R^{27} est un atome d'hydrogène ou un, deux ou trois radicaux choisis entre des atomes d'halogènes, (par exemple Cl, Br) et des radicaux alkyle et alkoxy ayant chacun 1 à 6 atomes de carbone (par exemple méthyle, méthoxy), ou bien R^2 est un radical tétrazol-5-yle.

Il y a lieu de remarquer que dans la formule I donnée ci-dessus et en tous points du présent mémoire, la stéréochimie illustrée pour le noyau céph-3-em de formule :



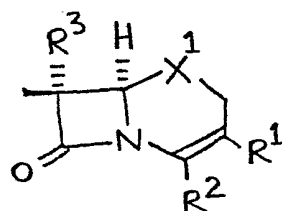
est la configuration absolue. Il y a également lieu de remarquer que, bien que les doubles liaisons dans la formule I aient été insérées dans des positions particulières, d'autres formes tautomères sont dans certains cas possibles, et ces autres formes entrent dans le cadre de la présente invention. On remarquera toutefois que la double liaison Δ^3 a une position fixe. Il y a lieu de remarquer également que lorsque le composé de formule I comprend à la fois un centre acide ou un centre basique, ce composé peut exister sous la forme d'un zwitterion.

Un sel d'addition d'acide particulier du dérivé de céphalosporine de l'invention est par exemple un sel formé avec l'acide chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, sulfurique, citrique ou maléique. Un sel d'addition de base convenable du dérivé de céphalosporine de l'invention est par exemple un sel de métal alcalin (par exemple un sel de sodium ou de potassium), un sel de métal alcalino-terreux (par

exemple un sel de calcium ou de magnésium) ou un sel d'une amine organique primaire, secondaire ou tertiaire (par exemple triéthylamine, procaïne, dibenzylamine et N,N'-dibenzyléthylènediamine, ainsi que d'autres amines qui ont
5 été utilisées pour former des sels avec des céphalosporines).

Le dérivé de céphalosporine de formule I peut être préparé par des procédés connus en eux-mêmes pour la production de composés analogues du point de vue chimique. Les procédés ci-après, dans lesquels R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ,
10 R^7 , X^1 et X^2 ont les définitions indiquées ci-dessus, sauf spécification contraire, sont donc inclus comme autres particularités de l'invention. Dans le procédé, la contraction -céph représente un radical de formule :

15



XXII

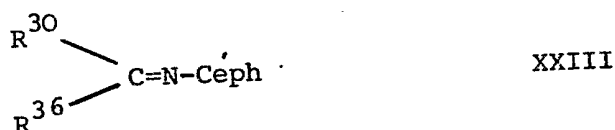
20

Le procédé de l'invention est caractérisé par :
(a) pour les composés dans lesquels R^2 est un radical
25 carboxy ou un radical hétérocyclique portant un proton acide et un radical carboxy se trouve facultativement dans une autre partie de la molécule : déprotection du composé correspondant qui porte un ou plusieurs groupes protecteurs à la place de l'atome ou des atomes acides d'hydrogène. Lorsque
30 R^2 est un radical carboxy, un groupe protecteur particulièrement apprécié est le radical diphenylméthyle ou p-méthoxybenzyle. Un tel groupe protecteur peut être éliminé par traitement avec un acide organique fort, par exemple l'acide trifluoracétique. Un autre groupe protecteur particulièrement
35 utile est le radical tertio-butyle. Ce groupe protecteur peut être éliminé par traitement avec un acide organique fort tel que l'acide trifluoracétique ou l'acide formique. D'autres groupes protecteurs utiles sont le radical

5 triméthylsilyle (éliminé par l'eau), le radical benzyle et les radicaux benzyle substitués, par exemple le radical p-nitrobenzyle ou p-méthoxybenzyle (éliminé par hydrogénolyse) et le radical 2,2,2-trichloréthyle (éliminé par le zinc et l'acide acétique).

(b) pour les composés dans lesquels x^2 est un atome d'azote et R^4 est un atome d'hydrogène : réaction d'un composé de formule :

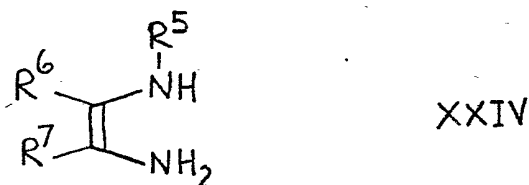
10



15

20 dans laquelle R^{30} et R^{36} , qui peuvent être identiques ou différents, sont des radicaux déplaçables (par exemple Cl ou Br), avec un composé de formule :

25



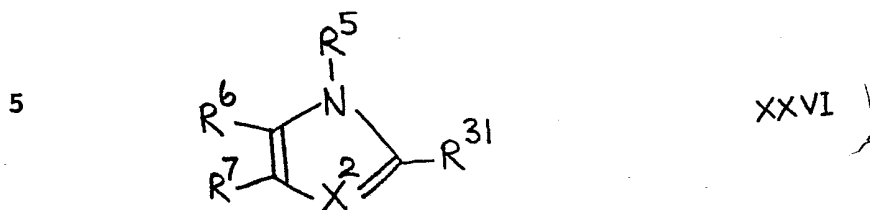
ou un tautomère défini de ce composé.

(c) réaction d'un composé de formule :

30



avec un composé de formule :



10

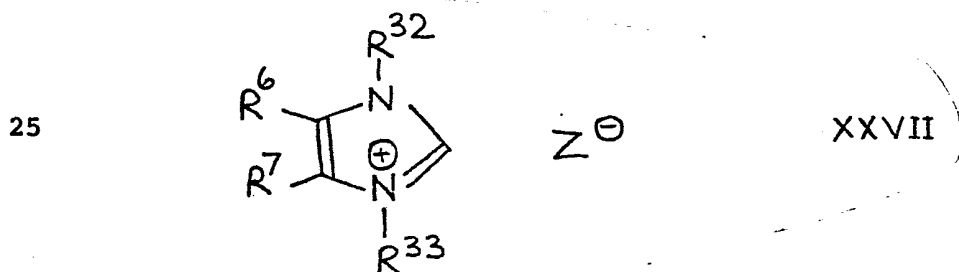
dans laquelle R^{31} est un radical déplaçable. R^{31} est par exemple un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou de chlore. Lorsque R^5 est un atome d'hydrogène, le composé de formule XXVI peut avantageusement être préparé in situ par réaction préalable du dérivé de N-triphénylméthyle correspondant avec l'acide toluène-p-sulfonique. Le composé

15

de formule XXV est ensuite ajouté au mélange réactionnel.
(d) pour les composés dans lesquels R^5 représente autre chose qu'un atome d'hydrogène et X^2 est un atome d'azote : réaction d'un composé de formule XXV avec un

20

composé de formule :



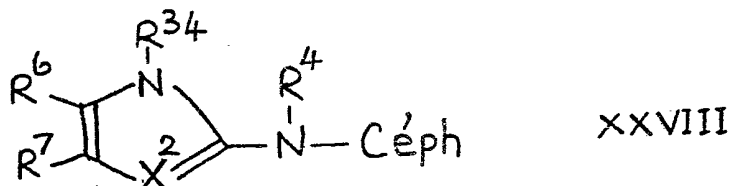
30

dans laquelle R^{32} a la valeur donnée ci-dessus pour R^5 autre qu'un atome d'hydrogène, R^{33} est un radical déplaçable et $Z^{\ominus}$ est un anion. R^{33} est, par exemple, un radical alkoxy ou alkylthio ayant 1 à 6 atomes de carbone, par exemple un radical méthoxy ou méthylthio. $Z^{\ominus}$ est par exemple un anion halogénure, par exemple un anion chlorure, bromure ou iodure, ou un anion méthanesulfonate ou toluène-p-sulfonate.

35

(e) pour les composés dans lesquels R^1 est un radical de formule CH_2P : réaction d'un composé de formule I dans laquelle R^1 est un radical de formule CH_2-R^{31} où R^{31} est un radical déplaçable, avec un composé de formule $P-H$. R^{31} est par exemple un atome d'halogène ou un radical acétoxy.

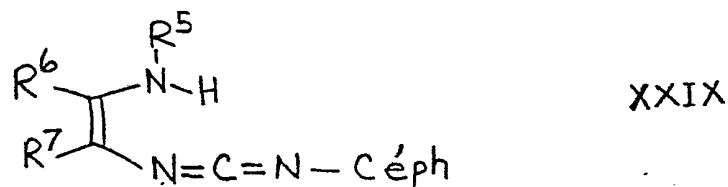
(f) pour les composés dans lesquels R^5 est un atome d'hydrogène : remplacement par l'hydrogène du radical R^{34} dans un composé de formule :



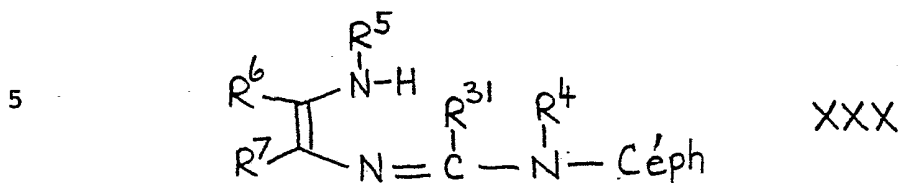
dans laquelle R^{34} est un radical hydroxy, méthoxy ou méthylthio. Le procédé peut être mis en oeuvre en présence de trichlorure de titane.

(g) pour les composés dans lesquels R^4 ou R^5 est un radical alkyle ou acyle éventuellement substitué et/ou dans lesquels R^6 ou R^7 contient un tel radical lié à un atome basique d'azote : alkylation ou acylation du composé correspondant dans lequel R^4 ou R^5 est un atome d'hydrogène et/ou dans lequel l'atome basique d'azote de R^6 ou R^7 porte un atome d'hydrogène :

(h) pour les composés dans lesquels R^4 est un atome d'hydrogène : cyclisation d'un composé de formule :



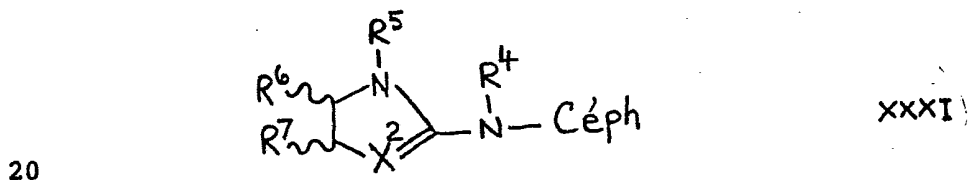
(i) cyclisation d'un composé de formule :



10 ou d'un tautomère de ce composé, formule dans laquelle R^{31} est un radical déplaçable, par exemple un atome de chlore ou de brome.

(j) déshydrogénation d'un composé de formule :

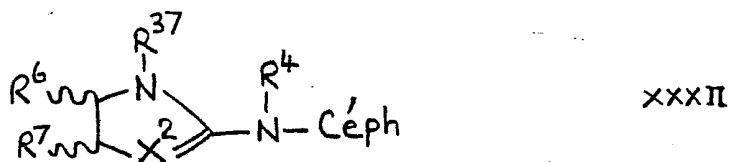
15



25 La déshydrogénation peut par exemple être conduite avec NiO_2 ou MnO_2 , notamment lorsque R^5 est un atome d'hydrogène ; ou

(k) pour les composés dans lesquels R^5 est un atome d'hydrogène : élimination de $R^{37}-H$ d'un composé de formule :

30



35

dans laquelle R^{37} est un radical déplaçable, par exemple un radical hydroxy, alcanesulfonyloxy (par exemple méthanesulfonyloxy, trifluorométhanesulfonyloxy) ou un radical arène-sulfonyloxy (par exemple toluène-p-sulfonyloxy). L'élimination peut être effectuée par exemple avec du toluène-p-sulfonate de 2-fluoro-1-méthylpyridinium ou avec l'un des réactifs décrits dans Angewandte Chemie, International Edition, 1979, 18, 707.

Lorsque le procédé de l'invention donne le composé de formule I sous la forme de l'acide libre ou de la base libre ou du zwitterion et que l'on désire un sel, le composé de formule I sous la forme acide libre ou sous la forme zwitterionique est amené à réagir avec une base, qui donne un cation acceptable du point de vue pharmaceutique, ou bien le composé de formule I sous la forme de la base libre ou sous la forme zwitterionique est amené à réagir avec un acide qui donne un anion acceptable du point de vue pharmaceutique. Lorsque le procédé de l'invention produit le composé de formule I sous la forme d'un sel d'addition d'acide et que l'on désire obtenir la forme zwitterionique, le composé de formule I sous la forme du sel d'addition d'acide est amené à réagir avec un époxyde de bas poids moléculaire tel que l'époxypropane.

Le composé de formule XXIII dans laquelle X^1 représente autre chose qu'un atome de soufre et, lorsque R^2 est un radical carboxy, les esters (par exemple les esters de diphénylméthyle, tertio-butyle, triméthylisilyle, benzyle, benzyle substitué et 2,2,2-trichloréthyle) de ce composé, sont des intermédiaires intéressants pour la préparation de nombreux composés de l'invention. Ce composé est donc indiqué comme une autre particularité de l'invention. On peut le préparer par formylation du composé de formule XXV dans laquelle R^4 est un atome d'hydrogène, ou d'un ester de ce composé, suivie de la réaction du composé formylamino résultant avec le phosgène pour former l'isonitrile. Ce composé est ensuite halogéné pour former le composé de formule XXIII ou son ester. Lorsque R^2 est un radical carboxy, des étapes additionnelles de protection et de déprotection peuvent être nécessaires.

Comme indiqué ci-dessus, les dérivés de céphalosporine de l'invention sont doués de propriétés antibactériennes. Ils constituent donc des agents antibactériens utiles, beaucoup d'entre eux ayant un large champ d'activité antibactérienne, in vitro contre des micro-organismes normaux de laboratoire, tant Gram-négatifs que Gram-positifs, qui sont utilisés pour les essais sélectifs d'activité contre des bactéries pathogènes. Le spectre antibactérien d'un composé particulier peut être déterminé par un test normal. Le composé de l'invention peut donc être utilisé pour combattre des infections dues à des bactéries, de la même manière générale que la céphalothine, la céfoxitine et d'autres dérivés connus de céphalosporine utilisés en médecine. Ainsi, pour la voie préférée d'administration, la dose parentérale quotidienne pour un être humain se situe généralement dans la plage de 0,5 à 50 g; en plusieurs prises ou par infusion continue, et pour un composé plus puissant, la dose parentérale quotidienne se situe dans la plage de 0,5 à 10 g.

Le dérivé de céphalosporine de l'invention, administré par voie intrapéritonéale, pour le traitement d'infections bactériennes expérimentales chez la souris, ne produit pas de symptômes manifestes de toxicité à une dose allant jusqu'à dix fois la dose efficace contre les bactéries.

Le dérivé de céphalosporine de l'invention peut être utilisé sous la forme d'une composition pharmaceutique qui comprend le dérivé de céphalosporine en association avec un diluant ou support non toxique acceptable du point de vue pharmaceutique.

La composition pharmaceutique peut par exemple se présenter sous une forme qui convient à l'administration orale, rectale, topique ou parentérale et à ces fins, on peut la formuler par des moyens connus par exemple sous la forme de comprimés, capsules, solutions ou suspensions aqueuses ou huileuses, émulsions, poudres dispersibles, suppositoires ou solutions ou suspensions aqueuses ou huileuses stériles injectables.

Outre le dérivé de céphalosporine, la composition de l'invention peut aussi contenir un ou plusieurs agents antibactériens connus ou être co-administrée avec eux.

5 Une composition orale représentative est un comprimé ou une capsule qui contient entre 100 mg et 1 g du dérivé de céphalosporine. Une composition pharmaceutique appréciée est une composition qui convient à l'injection intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, par exemple
10 une composition injectable stérile renfermant 1 à 10 % en poids/poids du dérivé de céphalosporine.

L'invention est illustrée par les exemples suivants, donnés à titre non limitatif. Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont établis en δ par rapport au tétraméthylsilane ($\delta = 0$) comme étalon interne
15 (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, l = large). Les températures sont exprimées en degrés Celsius. Les abréviations utilisées ont les définitions suivantes :

20	TFA	=	acide trifluoracétique
	THF	=	tétrahydrofuranne
	HOAc	=	acide acétique
	EtOAc	=	acétate d'éthyle
	MeOH	=	méthanol
	DMF	=	diméthylformamide
25	DMSO	=	diméthylsulfoxyde
	CLHP	=	chromatographie en phase liquide sous haute pression.

Le terme "éther" désigne l'éther de diéthyle.

30 Dans les exemples, le dérivé de céphalosporine de l'invention est isolé sous la forme d'un sel, qui est ou bien un sel interne (zwitterion) ou bien un sel avec un acide tel que HBr ou CF_3COOH . Le sel réel qui est isolé dépend de plusieurs facteurs tels que la basicité du produit, les
35 conditions utilisées pour la réaction, le traitement et la purification, ainsi que la nature de la matière de départ (sel ou base libre).

EXEMPLE 1

On agite à la température ambiante pendant 30 minutes une solution de 106 mg de 3-acétoxyméthyl-7-(4-benzylimidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle dans un mélange de 0,7 ml d'anisole et de 0,4 ml de TFA, puis on l'évapore à sec à 25°C. On dissout le résidu dans la quantité minimale de chlorure de méthylène et on effectue une précipitation à l'hexane pour obtenir 61 mg de trifluoracétate d'acide 7-(4-benzylimidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylique fondant à 200-220°, présentant le spectre de résonance magnétique nucléaire suivant dans d_6 DMSO : 2,0 (s, 3H) ; 3,6 (s, 2H) ; 3,9 (s, 2H) ; 4,7 (d, 1H) ; 5,0 (d, 1H) ; 5,2 (d, 1H) ; 5,6 (dd, 1H) ; 6,8 (s, 1H) ; 7,3 (s, 5H) ; 9,3 (d, 1H).

Le 3-acétoxyméthyl-7-(4-benzylimidazol-2-yl)-aminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle utilisé comme matière de départ peut être préparé comme suit :

On chauffe au reflux sous agitation pendant 5 heures un mélange de 25,95 g de 1-bromo-3-phénylacétone, 50 ml de toluène distillé et 22,5 g de phtalimide de potassium, puis on l'agite à la température ambiante pendant environ 18 heures. On filtre le mélange, on concentre le filtrat et on reprend le résidu dans du DMF, puis on agite la solution par secousses avec un litre d'eau. Le précipité résultant est recueilli et séché. On obtient davantage de matière par extraction du filtrat, ce qui donne un total de 23,4 g de 1-phényl-3-phtalimidoacétone.

Un mélange de 9 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'une solution de 23,4 g de 1-phényl-3-phtalimidoacétone dans un mélange pyridine/éthanol (80 ml/80 ml) est agité à la température ambiante pendant trois jours. La solution résultante est concentrée, le résidu est lavé deux fois avec un mélange de toluène et de chlorure de méthylène et séché. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice activé en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/EtOAc à 7:3 volume/volume pour obtenir 7,35 g de 2-oximino-1-phényl-3-phtalimidopropane sous la forme d'un mélange des isomères syn et anti.

On ajoute 1,21 ml d'hydrate d'hydrazine à une suspension sous agitation de 7,35 g de 2-oximino-1-phényl-3-phthalimidopropane dans 140 ml d'éthanol immergée dans un bain à 45°. La dissolution est rapidement obtenue et au bout de deux heures, une substance solide précipite. Au bout de 24 heures, on laisse le mélange s'équilibrer avec la température ambiante et on ajoute, en agitant, 25 ml de HCl 1N. Au bout d'une heure, on évapore la suspension à sec, on reprend le résidu dans l'eau, on filtre et on évapore le filtrat à sec pour obtenir 4,3 g de chlorhydrate de 2-oximino-3-phénylpropylamine.

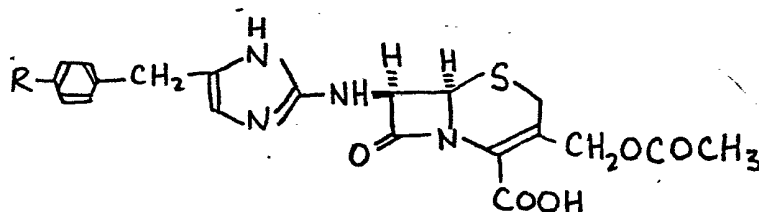
On ajoute en agitant une solution d'un équivalent de méthylate de potassium à une solution de 3,88 g de chlorhydrate de 2-oximino-3-phénylpropylamine dans 35 ml de méthanol. Le chlorure de potassium précipité est séparé par filtration et le filtrat est évaporé à sec à la température ambiante. On ajoute 4,9 ml de triméthylchlorosilane et 5,4 ml de triéthylamine en agitant, sous atmosphère d'argon, à une suspension de 3,16 g de base libre résiduelle dans 150 ml de THF anhydre. On continue d'agiter pendant 24 heures et on filtre le mélange sous un courant d'azote. On ajoute cette solution en agitant à une solution de 3,9 g de 3-acétoxy-méthyl-7-dibromométhylèneaminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle dans 20 ml de THF anhydre refroidi dans un bain de CO₂ solide et d'acétone à -30°. Au bout d'une heure et demie, on ajoute 1,6 ml de TFA, on évapore la solution à sec et on reprend le résidu dans du chlorure de méthylène. On filtre le mélange et on évapore le filtrat puis on sèche le résidu. On le purifie par chromatographie sur colonne à basse température, sur du gel de silice activé, en utilisant comme éluant un mélange CH₂Cl₂/MeOH de 100:0 à 98,5:1,5 volume/volume pour obtenir 1,85 g de 3-acétoxyméthyl-7-(4-benzyl-3-hydroxyimidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle.

On ajoute 5,14 ml de trichlorure de titane à une solution de 1,57 g de l'hydroxyimidazole ci-dessus dans 25 ml de MeOH. On chauffe le mélange à 40-45° pendant 10 minutes, puis on ajuste le pH à 7 par addition d'une solution aqueuse

à 10 % en poids/volume de bicarbonate de sodium. Le précipité orangé est filtré, lavé à l'eau et séché. La substance solide est extraite au chlorure de méthylène et au méthanol et les extraits rassemblés sont évaporés à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression (10^5 Pa) à basse température sur du gel de silice finement divisé, en utilisant comme éluant un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ de 100:0:0 à 98:1:1 v/v/v pour obtenir 0,588 g de 3-acétoxyméthyl-7-(4-benzylimidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle qui est utilisé sans autre purification.

EXEMPLE 2

On répète le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 en utilisant les matières premières convenables et on obtient donc les composés suivants :



R	Remarques
NH_2	1
NO_2	2, 3

Remarques

1. Le produit, à savoir le di-trifluoracétate, présente le spectre RMN suivant dans d_6 DMSO + CD_3CO_2D :
2,0 (s, 3H) ; 3,5-3,8 (m, 4H) ; 4,7 (d, 1H) ; 5,0 (d, 1H) ;
5 5,2 (d, 1H) ; 5,7 (d, 1H) ; 6,5 (s, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ;
6,9 (d, 2H).
2. La réaction est conduite pendant 5 minutes.
3. Le produit obtenu, qui est le trifluoracétate, présente le spectre RMN suivant dans d_6 DMSO + CD_3COOD : 2,0
10 (s, 3H) ; 3,5-3,7 (m, 2H) ; 4,0 (s, 2H) ; 4,7 (d, 1H) ; 5,0
(d, 1H) ; 5,2 (d, 1H) ; 5,6 (d, 1H) ; 6,8 (s, 1H) ; 7,5 (d,
2H) ; 8,2 (d, 2H).

Les matières de départ utilisées dans le procédé ci-dessus peuvent être obtenues comme suit :

- 15 On chauffe au reflux sous agitation pendant 4 heures un mélange de 1-bromo-3-(4-nitrophényl)acétone et de 7,2 g de phtalimidure de potassium dans 100 ml de toluène. On filtre le mélange et on évapore le filtrat. On purifie le résidu par chromatographie sur du gel de silice en utilisant
20 CH_2Cl_2 comme éluant pour obtenir la 1-phtalimido-3-(4-nitrophényl)acétone fondant à 184°.

- 25 Un mélange de 1,92 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'une solution de 6 g de la cétone ci-dessus dans un mélange pyridine/éthanol (1:1 volume/volume, 70 ml) est agité à la température ambiante pendant 20 heures. On évapore le solvant, on lave le résidu avec un mélange toluène/ CH_2Cl_2 pour éliminer la pyridine résiduelle et on lave la substance solide résultante avec de l'eau (deux fois) puis avec une
30 petite quantité de chlorure de méthylène pour obtenir le 2-oximino-1-phtalimido-3-(4-nitrophényl)propane fondant à 181-183°C.

- 35 On ajoute 0,54 ml d'hydrate d'hydrazine à une suspension sous agitation de l'oxime (3,78 g) ci-dessus dans 80 ml d'éthanol dans un bain à 45°. On laisse le mélange sous agitation refroidir à la température ambiante en 24 heures. On ajoute 11,1 ml d'acide chlorhydrique 1N en agitant et au bout de 2 heures, on évapore le mélange à sec, on reprend le résidu dans l'eau, on filtre la solution et on évapore le

filtrat à sec pour obtenir le chlorhydrate de 2-oximino-3-(4-nitrophényl)propylamine.

On ajoute 1,23 g de 2-oximino-3-(4-nitrophényl)-propylamine (obtenue à partir du chlorhydrate avec une solution aqueuse de NH_4OH 2N dans 200 ml de THF à une solution sous agitation de 1,21 g de 3-acétoxyméthyl-7-dibromométhylèneaminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle dans 10 ml de THF à -35° . Au bout de 15 minutes, on ajoute 0,45 ml de TFA. On évapore le mélange à sec et on reprend le résidu dans du chlorure de méthylène, on filtre le mélange et on évapore le filtrat à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur du gel de silice à basse température en utilisant comme éluant un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 100:0 à 97,5:2,5 volume/volume pour obtenir le 3-acétoxyméthyl-7-(4-(4-nitrobenzyl)-3-hydroxyimidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle.

On ajoute goutte à goutte 9,15 ml de trichlorure de titane à une solution de 0,685 g du dérivé d'imidazole ci-dessus dans 30 ml de MeOH à 25° . Au bout de 15 minutes, on ajoute une solution aqueuse à 10 % en poids/volume de bicarbonate de sodium pour élever le pH à 7. Le précipité résultant est filtré et lavé au méthanol et les filtrats rassemblés sont évaporés. Le résidu est repris dans du chlorure de méthylène, la solution est filtrée et le filtrat est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie à basse température sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ de 100:0:0 à 90:5:5 v/v/v et on obtient ainsi le ditrifluoracétate de 3-acétoxyméthyl-7-(4-(4-aminobenzyl)imidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle fondant à 140° (en se décomposant), que l'on utilise sans autre purification.

On agite pendant deux heures une suspension de 0,45 g de 3-acétoxyméthyl-7-(4-(4-nitrobenzyl)-3-hydroxyimidazol-2-yl)-aminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle et de 0,8 ml de phosphite de triméthyle dans du chlorure de méthylène (1ml) à 45° . On évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie à basse température sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ de 100:0:0 à 98:1:1 v/v/v pour obtenir le trifluoracétate de 3-acétoxyméthyl-7-(4-(4-nitrobenzyl)-imidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle que l'on utilise sans autre purification.

5

EXEMPLE 3

Une suspension de 0,34 g de 3-méthyl-7-(4-(2-trifluoracétylaminoéthyl)imidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylate de tertio-butyle dans 5 ml de TFA est agitée pendant deux heures à la température ambiante puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par précipitation en solution dans le THF avec de l'éther en donnant le trifluoracétate d'acide 3-méthyl-7-(4-(2-trifluoracétylaminoéthyl)imidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylique sous la forme d'une substance solide de couleur crème (0,2 g) fondant à 165° en se décomposant et présentant le spectre de résonance magnétique nucléaire suivant dans CH_3OD : 2,14 (s, 3H) ; 2,82 (t, 2H) ; 3,5 (m, 4H) ; 5,14 (d, 1H) ; 5,38 (d, 1H) ; 6,7 (s, 1H).

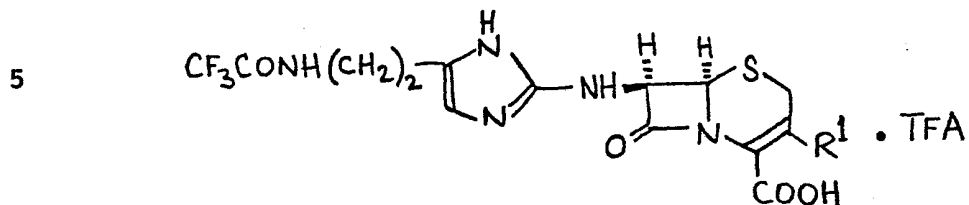
Le 3-méthyl-7-(4-(2-trifluoracétylaminoéthyl)-imidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylate de tertio-butyle utilisé comme matière de départ peut être obtenu comme suit :

On agite un mélange de 0,442 g de toluène-p-sulfonate de 3-méthyl-7-aminocéph-3-em-4-carboxylate de tertio-butyle et de 0,45 g de 2-fluoro-4-(2-trifluoracétylaminoéthyl)imidazole dans l'acétonitrile (10 ml, déshydraté sur un tamis moléculaire) à 70-75° pendant une heure et demie. On filtre le mélange et on purifie le filtrat sur 500 g de gel de silice que l'on élue avec du chlorure de méthylène contenant 1 %, 2 %, 3 %, 4 % et finalement 5 % en v/v de méthanol. Les fractions intéressantes sont rassemblées et donnent 0,34 g de 3-méthyl-7-(4-(2-trifluoracétylaminoéthyl)imidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylate de tertio-butyle que l'on utilise sans autre purification.

35

EXEMPLE 4

On répète le mode opératoire de l'exemple 3 en utilisant les matières de départ convenablement choisies et on obtient ainsi les composés suivants :



10

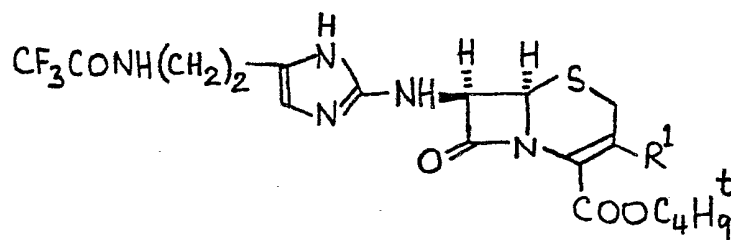
R ¹	Remarques
CH ₃ COOCH ₂	1
15	2

20 Remarques

1. Le produit, obtenu en un rendement de 12 %, présente le spectre RMN suivant dans CD₃OD : 2,04 (s, 3H) ; 3,74 (t, 2H) ; 3,6 (m, 3H) ; 4,9 (m, 2H) ; 5,20 (d, 1H) ; 5,50 (d, 1H) ; 6,73 (s, 1H).

25 2. Le produit, obtenu en un rendement de 7 %, présente le spectre RMN suivant dans d₆DMSO/CD₃CO₂H : 2,70 (s, 3H) ; 3,45 (m, 4H) ; 3,72 (t, 2H) ; 4,42 (q, 2H) ; 5,19 (d, 1H) ; 5,58 (d, 1H) ; 6,78 (s, 1H).

30 Les matières de départ utilisées dans le procédé ci-dessus peuvent être obtenues par la répétition du mode opératoire décrit dans la seconde partie de l'exemple 3 en utilisant les matières de départ convenablement choisies. On obtient ainsi les composés suivants :



R ¹	Remarques
CH ₃ COOCH ₂	1
$ \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{SCH}_2 \end{array} $	2

Remarques

- 25 1. La réaction est conduite à 90-95° sous atmosphère d'argon.
2. La réaction est conduite à 85° pendant une heure sous atmosphère d'argon.

EXEMPLE 5

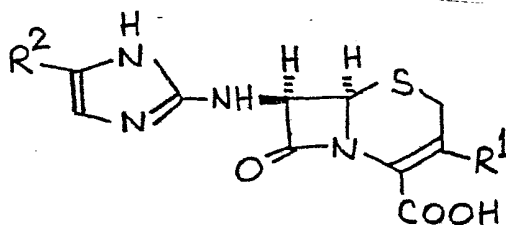
30 Un mélange de 1,21 g de 4-allyl-2-fluoro-1-triphénylméthylimidazole et de 0,635 g de monohydrate d'acide p-toluènesulfonique dans 8,5 ml de DMF est agité à la température ambiante pendant une minute puis à 80°. On ajoute

35 0,904 g d'acide 3-acétoxyméthyl-7-aminocéph-3-em-4-carboxylique et on chauffe le mélange à 80° pendant deux heures et demie. On évapore la solution à sec sous vide et on ajoute de l'eau et de l'EtOAc au résidu. On sépare la phase

aqueuse, on l'évapore à sec, on redissout le résidu dans l'eau et on purifie la solution par CLHP préparative sur "Partisil 10" Whatman en utilisant comme éluant un mélange eau/MeOH/HOAc à 70:30:1 v/v/v pour obtenir 0,142 g d'acide 3-acétoxyméthyl-7-(3-allylimidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylique ayant le spectre RMN suivant dans d_6 DMSO + CD_3COOD : 2,0 (s, 3H) ; 3,15 (d, 2H) ; 3,23 (d, 1H) ; 3,54 (d, 1H) ; 4,7 (d, 1H) ; 4,97 (d, 1H) ; 4,9-5,2 (m, 3H) ; 5,48 (d, 1H) ; 5,8 (m, 1H) ; 6,3 (s, 1H).

EXEMPLE 6

On répète le mode opératoire de l'exemple 5 en utilisant les matières de départ convenablement choisies et on obtient ainsi les composés suivants :



R^1	R^2	Remarques
	$CH_2CH=CH_2$	1, 2, 3
	$CH_2CH=CH_2$	4, 5
CH_2OCOCH_3	$^tPhCH=CH$	6, 7
CH_2OCOCH_3	CH_3S	8, 9

Remarques

1. On conduit la réaction à 40° pendant 3 jours.
 2. Eluant de CHLP : eau/MeOH/HOAc à 65:35:1 v/v/v.
 3. Le produit présente le spectre RMN suivant dans
5 d_6 DMSO + CO_3CO_2D : 3,22 (d, 2H) ; 3,51 (d, 1H) ; 3,77 (d, 1H) ; 3,93 (s, 3H) ; 4,33 (s, 2H) ; 5,0-5,33 (m, 3H) ; 5,60 (d, 1H) ; 5,62-6,10 (m, 1H) ; 6,54 (s, 1H).
 4. Eluant de CLHP : eau/MeOH/HOAc à 60:40:1 v/v/v.
 5. Le produit présente le spectre RMN suivant dans
10 d_6 DMSO : 3,20 (d, 2H) ; 3,48 (d, 1H) ; 3,72 (d, 1H) ; 4,0 (s, 2H) ; 4,9-5,2 (m, 3H) ; 5,48 (d, 1H) ; 5,83 (m, 1H) ; 6,50 (s, 1H) ; 7,84 (s, 1H).
 6. Le produit est purifié par évaporation du mélange réactionnel, trituration du résidu avec un mélange eau/EtOAc,
15 dissolution de la matière non dissoute dans la quantité minimale de DMF et précipitation à l'eau.
 7. Le produit a le spectre RMN suivant dans
 d_6 DMSO + CD_3COOD : 2,0 (s, 3H) ; 3,4 (d, 1H) ; 3,7 (d, 1H) ; 4,7 (d, 1H) ; 5,02 (d, 1H) ; 5,17 (d, 1H) ; 5,76 (d, 1H) ;
20 6,8-7,5 (m, 8H).
 8. Eluant de CLHP : eau/MeOH/HOAc 75:25:1.
 9. Le produit a le spectre RMN suivant dans d_6 DMSO :
2,08 (s, 3H) ; 2,28 (s, 3H) ; 3,4 (d, 1H) ; 3,64 (d, 1H) ; 4,7 (d, 1H) ; 5,05 (d, 1H) ; 5,15 (d, 1H) ; 5,62 (q, 1H) ;
25 6,60 (s, 1H) ; 6,95 (d, 1H).
- Le 2-fluoro-1-triphénylméthyl-4-(2-phényl-trans-vinyl)imidazole utilisé comme matière de départ peut être préparé comme suit :
- On ajoute 0,048 g d'hydruure de sodium à un
30 mélange sous agitation de 0,356 g de 2-fluoro-4-formyl-1-triphénylméthylimidazole et de 0,228 g de diéthylbenzylphosphonate dans du 1,2-diméthoxyéthane sous une atmosphère d'argon à la température ambiante. On continue d'agiter pendant 18 heures puis on ajoute 15 ml d'eau. On filtre le
35 précipité et on le sèche pour obtenir 0,415 g de 2-fluoro-1-triphénylméthyl-4-(2-phényl-trans-vinyl)imidazole fondant à 167-170°.

Le 2-fluoro-4-méthylthio-1-triphénylméthylimidazole utilisé comme matière de départ peut être obtenu comme suit :

Un mélange de 0,328 g de 2-fluoro-1-triphénylméthylimidazole et de 1,0 ml de solution de tertio-butyl-lithium 2M dans le pentane, dans 3 ml de THF, est agité à -78° pendant 2 heures. On ajoute 0,18 ml de disulfure de diméthyle et on agite le mélange pendant une demi-heure à -78° puis une heure à -15°. On ajoute de l'éther et on lave la phase organique jusqu'à neutralité avec de l'eau et finalement avec une solution saturée de sel. On déshydrate la solution et on évapore le solvant pour obtenir 0,368 g de 2-fluoro-4-méthylthio-1-triphénylméthylimidazole fondant à 142-143°.

EXEMPLE 7

On ajoute 32 µl de complexe d'éther du trifluorure de bore à 48 % en poids/poids à une suspension de 0,038 g d'acide 3-acétoxyméthyl-7-(3-allylimidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylique et de 0,012 g de 2-mercapto-1,3,4-thiadiazole dans 0,2 ml d'acétonitrile et on chauffe le mélange à 60° pendant 2,5 heures. On évapore le solvant et on dissout le résidu dans 2 ml de mélange eau/MeOH/HOAc à 70:30:1 v/v/v. On sépare la solution par décantation du goudron résiduel puis on la purifie par CLHP en utilisant un mélange eau/MeOH/HOAc à 70:30:1, puis à 60:40:1 v/v/v comme éluants pour obtenir 5 mg d'acide 7-(3-allylimidazol-2-yl)amino-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiométhylcéph-3-em-4-carboxylique présentant le spectre RMN suivant dans d₆DMSO + CD₃CO₂D : 3,20 (d, 2H) ; 3,50 (d, 1H) ; 3,75 (d, 1H) ; 4,31 (d, 1H) ; 4,60 (d, 1H) ; 5,0-5,38 (m, 3H) ; 5,52 (d, 1H) ; 5,8 (m, 1H) ; 6,5 (s, 1H) ; 9,49 (s, 1H).

EXEMPLE 8

On répète le mode opératoire de l'exemple 5 en utilisant comme matière de départ le 2-fluoro-4-hydroxyiminométhyl-1-triphénylméthylimidazole et comme éluant de CLHP un mélange d'eau, de MeOH et de HOAc à 80:20:1 v/v/v. Le

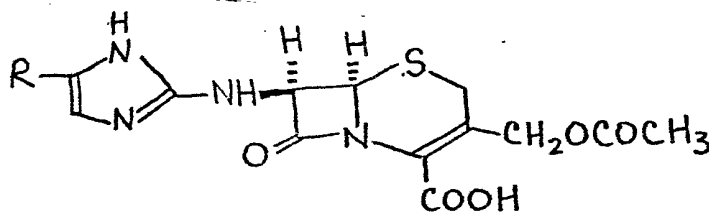
produit, à savoir l'acide 3-acétoxyméthyl-7-(4-hydroxy-
 iminométhylimidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylique, est
 obtenu sous la forme d'un mélange à 1:1 des isomères E et Z et
 présente le spectre RMN suivant dans d_6 DMSO + CD_3COOD : 2,05
 5 (s, 3H) ; 3,45 (d, 1H) ; 3,70 (d, 1H) ; 4,7 (d, 1H) ; 5,04
 (d, 1H) ; 5,17 (d, 1H) ; 5,72 (d, 1H) ; 6,81 (s, 0,5H) ; 7,11
 (s, 0,5H) ; 7,20 (s, 0,5H) ; 7,80 (s, 0,5H).

Le 2-fluoro-4-hydroxyiminométhyl-1-triphényl-
 méthylimidazole utilisé comme matière de départ peut être
 10 obtenu comme suit :

On ajoute 0,2 ml de pyridine à un mélange sous
 agitation de 0,356 g de 4-formyl-2-fluoro-1-triphénylméthyl-
 imidazole et de 0,035 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans
 4 ml d'éthanol. On continue d'agiter à la température
 15 ambiante pendant 18 heures et on filtre la substance solide
 précipitée pour obtenir le 2-fluoro-4-hydroxyiminométhyl-1-
 triphénylméthylimidazole fondant à 147-149°. Des quantités
 additionnelles de produit ont pu être isolées des liqueurs-
 mères.

20 EXEMPLE 9

On répète le mode opératoire de l'exemple 5 en
 utilisant les matières de départ convenablement choisies et
 on obtient ainsi les composés suivants :



5

R	Remarques
$\text{CH}_3\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3$	1, 2
$\text{CH}_3\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_3$	1, 3

10

Remarques

1. Eluant de CLHP : eau/MeOH/HOAc à 70:30:1 v/v/v.

2. Le produit présente le spectre RMN suivant dans $\text{d}_6\text{DMSO} + \text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$: 1,80 (m, 2H) ; 2,00 (s, 3H) ; 2,04 (s, 3H) ; 2,5 (t, 2H) ; 3,51 (q, 2H) ; 4,02 (t, 2H) ; 4,89 (q, 2H) ; 5,13 (d, 1H) ; 5,55 (d, 1H) ; 6,60 (s, 1H).

3. Le produit présente le spectre RMN suivant dans $\text{d}_6\text{DMSO} + \text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$: 1,80 (m, 2H) ; 2,03 (s, 3H) ; 2,4 (t, 2H) ; 2,57 (s, 3H) ; 3,50 (q, 2H) ; 3,96 (t, 2H) ; 4,90 (q, 2H) ; 5,12 (d, 1H) ; 5,57 (d, 1H) ; 6,56 (s, 1H).

Les matières de départ utilisées dans le procédé ci-dessus peuvent être obtenues comme suit :

On chauffe en agitant à 85° pendant 100 minutes une solution de 2-fluoro-4-(3-hydroxy)propyl-1-triphénylméthylimidazole (386 mg dans 2 ml de pyridine anhydre) et de 78,5 µl de chlorure d'acétyl. On verse la solution dans 25 ml d'eau et on extrait le mélange avec 3 x 15 ml de chlorure de méthylène. On lave l'extrait à l'eau et à la saumure, on le déshydrate sur du sulfate de magnésium, on le filtre, on l'évapore et on soumet le résidu à une ébullition azéotropique avec du toluène. L'huile obtenue de couleur orangée est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 100:0 à 98:2 v/v en donnant 127 mg de 4-(3-acétoxy)propyl-2-fluoro-1-triphénylméthylimidazole présentant le spectre RMN suivant dans CDCl_3 : 1,9 (m, 2H) ; 2,02 (s, 3H) ; 2,47 (t, 2H) ; 4,07 (t, 2H) ; 6,22 (s, 1H) ; 7,0-7,5 (m, 15H).

On chauffe sous agitation à 85° pendant deux heures une solution de 386 mg de 2-fluoro-4-(3-hydroxy)-

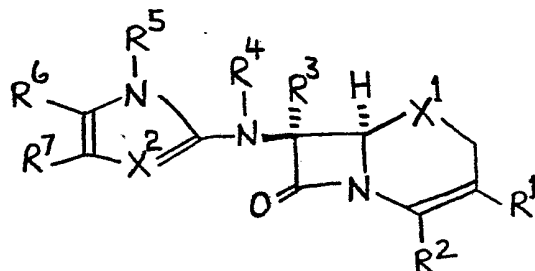
propyl-1-triphénylméthylimidazole et de 100 µl d'isocyanate de méthyle dans 2 ml de pyridine anhydre. On verse la solution dans 25 ml d'eau et on extrait le mélange trois fois avec à chaque fois 15 ml de CH_2Cl_2 . On lave l'extrait avec de l'eau puis de la saumure, on le déshydrate sur du sulfate de magnésium, on le filtre, on l'évapore et on soumet le résidu à une distillation azéotropique avec du toluène. L'huile incolore résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluee avec un mélange de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 100:0 à 98:2 v/v, et on obtient ainsi 280 mg de 2-fluoro-4-(3-méthylcarbamoyloxy)propyl-1-triphénylméthylimidazole présentant le spectre RMN suivant dans d_6DMSO : 1,8 (m, 2H) ; 2,40 (t, 2H) ; 2,53 (s, 3H) ; 3,94 (t, 2H) ; 6,30 (s, 1H) ; 7,0-7,5 (m, 15H).

EXEMPLE 10

On agite à 80-85° pendant deux heures et demie une suspension de 0,156 g d'acide 7-amino-3-(1,2,3-triazol-5-yl)thiométhylcéph-3-em-4-carboxylique, 0,190 g de 2-fluoro-4-(2-trifluoracétylamino)éthylimidazole et 0,095 g d'acide toluène-p-sulfonique monohydraté dans 2 ml de DMF (déshydraté sur un tamis moléculaire). On évapore la solution pour obtenir une gomme qu'on partage entre EtOAc et de l'eau. La phase aqueuse est purifiée par CLHP préparative sur "Partisil 10" Whatman, en utilisant comme éluant un mélange eau/MeOH/HOAc à 65:35:1 v/v/v, et on obtient ainsi 0,017 g d'acide 3-(1,2,3-triazol-5-yl)thiométhyl-7-(4-(2-trifluoracétylamino)éthylimidazol-2-yl)aminocéph-3-em-4-carboxylique présentant le spectre RMN suivant dans $\text{d}_6\text{DMSO} + \text{CD}_3\text{COOD}$: 2,6 (t, 2H) ; 3,38 (t, 2H) ; 3,59 (d, 2H) ; 4,0 (s, 2H) ; 5,06 (d, 1H) ; 5,48 (d, 1H) ; 6,53 (s, 1H) ; 7,8 (s, 1H).

REVENDICATIONS

1. Un dérivé de céphalosporine de formule :



dans laquelle R^1 est l'un quelconque des substituants en position C-3 des céphalosporines connues douées d'activité antibactérienne ;

R^2 est l'un quelconque des substituants en position C-4 des céphalosporines connues douées d'activité antibactérienne ;

R^3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio ;

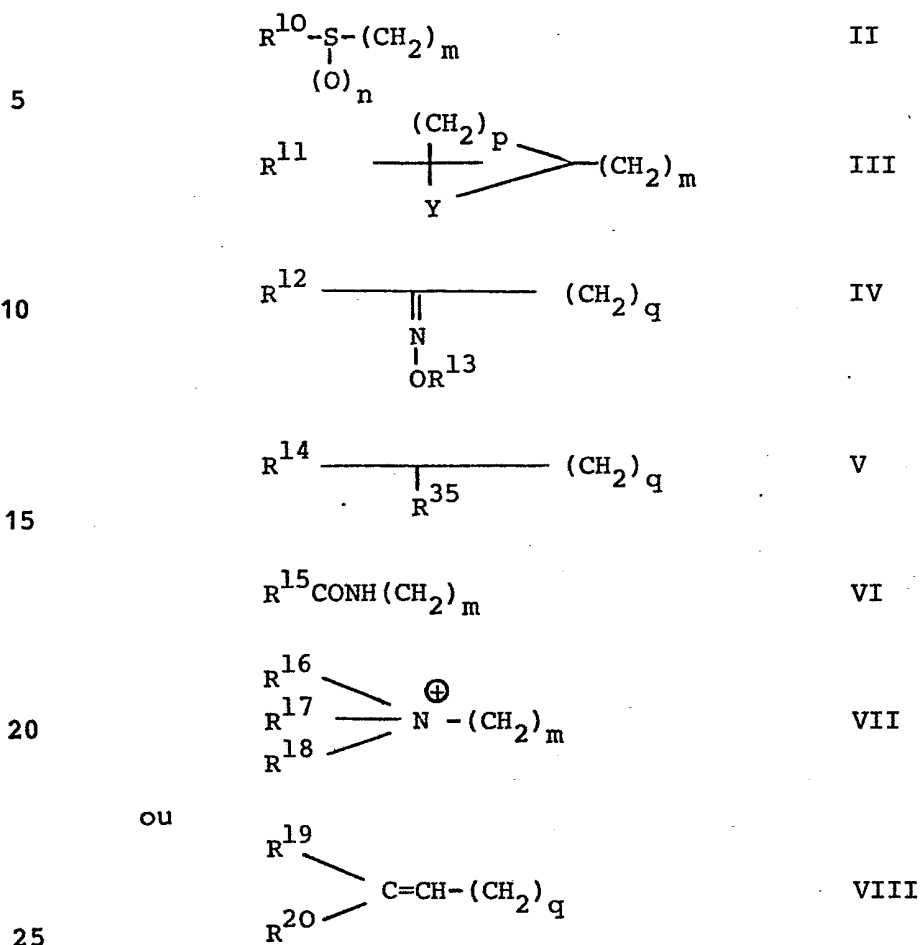
X^1 est un atome de soufre ou d'oxygène, un radical CH_2 ou un radical de formule NR^8 dans laquelle R^8 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, formyle ou benzyle ;

X^2 est un atome d'azote ou un radical de formule N^+-R^9 ;

R^4 , R^5 et R^9 , qui peuvent être identiques ou différents, sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyle, alcanoyloxy, hydroxy, alkoxy, amino, alcanoylamino, alkylamino, aminoalkyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, alcényle, alkoxyalkyle, alkoxy-carbonylalkyle, furylméthyle, phényle ou phénylalkyle, le noyau phényle de chacun des deux derniers radicaux étant éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical méthyle, méthoxy, nitro, hydroxy, amino, carboxy ou méthoxycarbonyle ;

R^6 et R^7 , qui peuvent être identiques ou différents, sont des radicaux halogénalkyle, azidoalkyle, cyanalkyle, carboxyalkyle, alkoxy-carbonylalkyle, carbamoylalkyle, alkylcarbamoylalkyle, dialkylcarbamoylalkyle,

- (amino) (carboxy) alkyle, alcényle, nitroalcényle, aryl-alcényle, diarylalcényle, triarylalcényle, alkylthio, amino-alkylthio, alkylaminoalkylthio, dialkylaminoalkylthio, aminoalkoxy, alkylaminoalkoxy, dialkylaminoalkoxy, arylthio,
- 5 aryloxy, arylalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino, aryl-amino, arylalkylamino, diarylamino, alcanoyle, aroyle, alkoxy-carbonylamino, aryloxy-carbonylamino, alkoxythio-carbonylamino, aryloxythio-carbonylamino, alcanoylamino, aroylamino, alkyluréido, aryluréido, hydroxyalcényle,
- 10 carbamoyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, (dialkyl-aminoalkyl)carbamoyle, arylcarbamoyle, thiocarbamoyle, (alkyl)thiocarbamoyle, (dialkyl)thiocarbamoyle, (aryl)thio-carbamoyle, (dialkylaminoalkyl)thiocarbamoyle, alkoxyalkyle, alcanoyloxyalkyle, carbamoyloxyalkyle, alkylcarbamoyl-oxyalkyle, dialkylcarbamoyloxyalkyle, (aryl) (hydroxy) alkyle,
- 15 (aryl) (amino) alkyle, alcanoylaminoalkyle, halogénalcanoyl-aminoalkyle, aroylaminoalkyle, uréidoalkyle, (alkyluréido)-alkyle, (dialkyluréido)alkyle, (aryluréido)alkyle, guanidinoalkyle, formimidoylaminoalkyle, alkylimidoylamino-alkyle,
- 20 alkoxy, formyle, formylalkyle, alcanesulfonyl-aminoalkyle ou arènesulfonylaminoalkyle,
ou bien R^6 et R^7 sont des radicaux alkyle qui sont substitués sur des atomes différents de carbone par deux radicaux choisis entre des radicaux hydroxy, nitro, amino,
- 25 alkylamino, dialkylamino, arylamino, arylalkylamino, (aryl)-(alkyl)amino, (arylalkyl) (alkyl)amino, pyrrolidino, pipéridino, pipérazino, N-méthylpipérazino, morpholino, alkoxy, alkylthio, aryloxy, arylthio, arylalkoxy et aryl-alkylthio,
- 30 ou bien R^6 et R^7 sont des radicaux alkyle qui sont substitués sur un atome de carbone par un radical nitro, amino, alkylamino, dialkylamino ou alcanoylamino et sur un atome différent de carbone par un radical méthyle qui est lui-même substitué par deux radicaux choisis entre des
- 35 radicaux cyano, alkoxy-carbonyl et alcanoyl,
ou bien R^6 et R^7 sont des radicaux de formule :



30 dans laquelle Y est un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical CH_2 , m a une valeur de 1 à 6, q a une valeur de 0 à 6, n est égal à 0, 1 ou 2, p a une valeur de 1 à 4, R^{10} est un radical alkyle, aryle ou aralkyle, R^{11} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle, R^{12} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aryle, arylalkyle ou

35 hétérocyclyle, R^{13} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée qui est éventuellement substitué par un radical carboxy, alkoxy-carbonyl, carbamoyl ou cyano, R^{14} est un radical hétérocyclyle, R^{15}

- est un radical pyridyle, R^{16} , R^{17} et R^{18} , qui peuvent être identiques ou différents, sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyle ou aryle, R^{19} et R^{20} , qui peuvent être identiques ou différents, sont des radicaux cyano, nitro, alkoxy-carbonyle, aryloxy-carbonyle, alcanoyle ou aroyle et R^{35} est un radical OH ou NH_2 ;
- ou bien R^6 et R^7 sont des radicaux hétéro-cycliques qui sont liés (au noyau d'imidazole) par une liaison directe ou par un pont méthylène ou thiométhylène (SCH_2),
- ou bien R^6 ou R^7 est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle, cyano, hydroxy, carboxy, alkoxy-carbonyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkyl-aminoalkyle, hydroxyalkyle ou pyridyle, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux radicaux choisis entre des atomes d'halogènes et des radicaux nitro, amino, hydroxy, carboxy, cyano, alkyle et alkoxy-carbonyle ;
- à condition que lorsque X^1 est un atome de soufre, X^2 est un atome d'azote ou un groupe $N-R^9$, dans lequel R^9 est un atome d'hydrogène et R^4 est un atome d'hydrogène, R^6 et R^7 ne puissent pas tous deux être choisis entre un atome d'hydrogène et des atomes d'halogènes et des radicaux alkyle, cyano, hydroxy, carboxy, alkoxy-carbonyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, hydroxyalkyle et pyridyle et des radicaux phényle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis entre des atomes d'halogènes et des radicaux nitro, amino, hydroxy, carboxy, cyano, alkyle et alkoxy-carbonyle ;
- ou lorsque le composé de formule I porte un groupe basique ou acide libre, les sels d'addition d'acides ou de bases acceptables du point de vue pharmaceutique de ce composé.

2. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de céphalosporine suivant la revendication 1 en association avec un diluant ou support non toxique acceptable du point de vue pharmaceutique.