



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1007544A3

NUMERO DE DEPOT : 09301020

Classif. Internat. : C07D A61K

Date de délivrance le : 01 Août 1995

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 29 Septembre 1993 à 15H05 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SHIONOGI & CO., LTD.
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, OSAKA 541(JAPON)

représenté(e)s par : DE PALMENAER Roger, BUREAU VANDER HAEGHEN - K.O.B. S.A., Rue Colonel Bourg 108A,- B 1040 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : DERIVES DE THIOALKYLTHIOCARBACEPHALOSPORINES.

INVENTEUR(S) : Kubota Tadatoshi, 295, Kuranouchi, Habikino-shi, Osaka-fu (JP); Kume Masaharu, Shionogi Seiyaku Terae-ryou, 1-4-41, Kuiseterashima, Amagasaki-shi, Hyogo-ken (JP)

PRIORITE(S) 30.09.92 JP JPA 4261478

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 01 Août 1995
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur.

Dérivés de thioalkylthiocarbacéphalosporines.

Domaine de l'invention

La présente invention concerne de nouveaux antibiotiques β -lactamiques et, de manière plus spécifique, elle concerne des dérivés de thioalkylthiocarbacéphalosporines, des procédés de production des composés en question, des compositions antibiotiques qui contiennent, à titre d'ingrédient actif, un composé de l'invention et des procédés pour combattre des bactéries ou traiter des infections bactériennes.

Contexte de l'invention

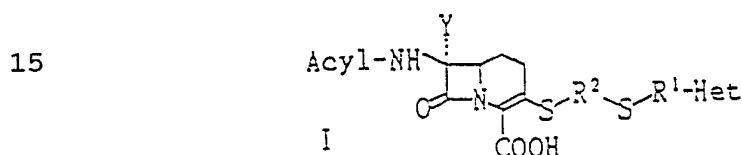
Les antibiotiques β -lactamiques constituent une famille d'antibiotiques très intéressante en raison du large spectre antibactérien de ces composés. Les présents inventeurs ont mis au point des dérivés de la céphalosporine efficaces par la voie buccale, qui possèdent, en position 3 du noyau céphème, une chaîne latérale thioalkylthio substituée par un radical hétérocyclique, que l'on décrit dans la demande de brevet US n° 07/729,413 déposée le 12 juillet 1991 et la demande de brevet européen n° 0 467 647 A2 (janvier 22, 1992). Cependant, en raison de l'augmentation du nombre de bactéries à faible sensibilité, ou de l'apparition de bactéries résistantes, il est sans cesse nécessaire de développer des antibiotiques efficaces.

Les présents inventeurs ont procédé à des études poussées dans le but de mettre au point des antibiotiques nouveaux et efficaces, ainsi que des dérivés de thioalkylthiocarbacéphalosporines de synthèse possédant, en position 3 du noyau 1-carbacéphème, une chaîne latérale thioalkylthio éventuellement substituée par un radical hétérocyclique, les dérivés en question correspondants à ceux décrits dans la demande de brevet US susmentionnée n° 07/729,413 et dans la demande de brevet

européen n° 0 467 647 A2 (janvier 22, 1992). Lorsque l'on a évalué ces dérivés de carbacéphalosporines quant à leurs propriétés antibiotiques, certains de ces composés, par exemple, ceux possédant une chaîne latérale thioalkylthio substituée par un radical triazolyle éventuellement substitué, ont fait preuve de propriétés préférables quant à l'activité antibiotique, l'aptitude de liaison des protéines plasmatiques et analogues.

10 Résumé de l'invention

L'invention a donc plus particulièrement pour objet un composé de la formule I :



20 dans laquelle Acyl représente un radical acyle en C₁-C₁₂, Het représente un radical hétérocyclique monocyclique, éventuellement substitué, contenant un ou plusieurs hétéroatomes, R¹ représente une simple liaison ou un radical alkylène en C₁-C₄, R² représente un radical alkylène en C₁-C₄, linéaire ou ramifié et Y représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy, ou un sel pharmaceutiquement acceptable avec un dérivé amino-, carboxy- et/ou hydroxy- protégé.

30 Comme on peut le constater en regardant la formule ci-dessus, le composé de l'invention peut former un sel avec une base couramment utilisée dans le domaine des antibiotiques β -lactamiques. Il faut également comprendre que les radicaux amino, carboxyle et hydroxyle contenus dans les groupes Het et Acyl de la molécule peuvent être protégés par des groupements protecteurs intéressants pour empêcher un composé de varier au cours

35

de sa production et/ou de sa mise en composition, ou alors qu'il est emmagasiné. De nombreux radicaux protecteurs sont connus des spécialistes ordinaires de la technique, radicaux protecteurs que l'on peut aisément
5 éliminer de manière à obtenir un ingrédient actif lorsqu'il est administré ou appliqué à un sujet et/ou qui sont inoffensifs pour un corps vivant et/ou qui n'affectent pas l'activité pharmacologique d'un ingrédient actif.

10 L'invention a par conséquent pour objet un composé de la formule I, un sel et un dérivé protégé d'un tel composé ou sel.

Description détaillée de l'invention

15 Aux fins de la présente invention, telle que décrite et revendiquée dans le présent mémoire, on définira les termes suivants ci-dessous.

Dans la définition de Het, l'expression "radical hétéroaromatique" se rapporte à un noyau monocyclique
20 à 5 ou 6 chaînons, qui contient un ou plus d'un, de préférence 3 ou 4, hétéroatomes choisis parmi l'azote et/ou le soufre. A titre d'exemples spécifiques, les radicaux hétéroaromatiques convenables, on peut citer les groupes pyridyle, triazolyle, comme 1,2,3- ou 1,2,4-
25 triazolyle, thiadiazolyle, tel que 1,2,3- ou 1,2,4-thiadiazolyle, tétrazolyle et analogues. Les radicaux hétéroaromatiques peuvent comporter un ou plusieurs substituants choisis parmi, par exemple les radicaux alkyle inférieurs, comme les groupes méthyle, éthyle et ana-
30 logues. Les radicaux hétéroaromatiques particulièrement souhaitables sont des radicaux 1,2,3-triazolyle éventuellement substitués, substitués par des groupes méthyle.

Dans la définition de Acyl, l'expression
35 "acyle en C₁-C₁₂" se rapporte à un radical acyle qui

comporte de 1 à 12 atomes de carbone. A titre d'exemples de radicaux acyle en C_1 à C_{12} convenables, on peut citer les radicaux alcanoyle, aralcanoyle et aroyle, contenant éventuellement un ou plusieurs substituants de 1 à 15 atomes de carbone. Dans le radical acyle, un groupement aryle peut être un radical hétérocyclique et, en outre, un ou plusieurs radicaux fonctionnels peuvent être protégés par un ou plusieurs groupes protecteurs généralement utilisés dans le domaine des céphalosporines. Des radicaux acyle préférés sont les radicaux alcanoyle en C_1 - C_8 , aroyle en C_7 - C_{11} et aralcanoyle homo- ou hétérocycliques, à 5 ou 6 chaînons, qui possèdent un ou plusieurs substituants. A titre d'exemples de substituants, on peut citer les radicaux alkyle en C_1 - C_5 , carboxyalkyle en C_1 - C_5 , alcényle, cycloalcényle, amino, imino, hydroxylimino, alkyloxyimino en C_1 - C_5 , alcényloxyimino en C_1 - C_5 , cycloalkyloxyimino en C_3 - C_5 , alcényloxyimino en C_1 - C_5 , cycloalkyloxyimino en C_3 - C_5 , carboxyalkylthio en C_1 - C_5 , hydroxyle, oxo, alcoxy en C_1 - C_5 , halogéno et analogues. Les substituants préférés, sont des radicaux haloalkylthio, alcoxyimino, alcoxyiminocyclique, alcényloxyimino, amino, amino protégé, hydroxyle, oxo, hydroxylimino, hydroxylimino protégé, carboxylalcoxyimino, carboxylalcényloxyimino et analogues.

A titre d'exemples typiques de radicaux acyle éventuellement substitués, on peut citer les groupes qui suivent : (Z)-(2-aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétyle, 2-(2-aminothiazole-4-yl)acétyle, α -phénylglycyle, D-mandéloyle, 2-(2-aminothiazole-4-yl)glyoxylyle, difluorométhylthioacétyle, (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-penténoyle, (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-tétrahydropyranyloxyiminoacétyle, (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-trityloxyiminoacétyle, (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(2-propényloxyimino)acétyle, (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacétyle, (Z)-2-(2-

aminothiazole-4-yl)-2-(carboxyméthoxyimino)acétyle, (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-[(S)-1-carboxyéthoxyimino)]-acétyle, (Z)-2-(1-carboxy-1-méthyléthoxyimino)acétyle, (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(1-carboxyvinylloxyimino)-acétyle, (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(2-méthoxyimino)acétyle et analogues. On préfère tout particulièrement les radicaux (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétyle dans lesquels le groupe hydroxylimino est éventuellement modifié par un groupe protégeant la fonction hydroxyle, alkyle en C₁-C₅, ou carboxylalkyle en C₂-C₅.

L'expression alkylène en C₁-C₅ linéaire ou ramifié" se rapporte aux radicaux méthylène, éthylène, méthylméthylène et analogues.

Comme on l'a précédemment indiqué, des groupes fonctionnels, tels que carboxyle, amino et hydroxyle, peuvent être classiquement protégés par des radicaux protecteurs convenables, couramment employés dans le domaine des antibiotiques β -lactamiques.

A titre de radicaux protégeant la fonction carboxyle utilisables aux fins de la présente invention, on peut citer ceux qui sont connus et généralement employés dans le domaine de la pénicilline et de la céphalosporine pour protéger un radical carboxyle au cours d'une réaction. De tels radicaux protecteurs contiennent de 1 à 19 atomes de carbone et peuvent se lier de manière réversible à un radical carboxyle sans affecter les autres parties de la molécule.

Des exemples typiques de radicaux protecteurs comprennent des groupes estérogènes, tels que les radicaux alkyle en C₁-C₈ (méthyle, méthoxyméthyle, éthyle, éthoxyméthyle, iodométhyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, éthoxyéthyle, méthylthioéthyle, méthanesulfonyle, trichloréthyle, t-butyle et analogues), alcényle en C₃-C₈ (propényle, allyle, prényle, hexényle,

phénylpropényle, diméthylhexényle et analogues), aralkyle en C_7-C_{19} (benzyle, méthylbenzyle, diméthylbenzyle, méthoxybenzyle, éthoxybenzyle, nitrobenzyle, aminobenzyle, diphénylméthyle, phényléthyle, trityle, di-
5 butylhydroxybenzyle, phtalidyle, phénacyle et analogues), aryle en C_6-C_{12} (phényle, toluyle, diisopropylphényle, xylyle, trichlorophényle, pentachlorophényle, indanyle et analogues), amino en C_1-C_{12} qui peut former un ester avec l'acétonoxime, l'acétophénoxime, l'acétaldoxime, le N-hydroxysuccinimide, le N-hydroxyphtalimide et analogues, silyle hydrocarboné en C_3-C_{12} (triméthylsilyle, diméthylméthoxysilyle, t-butyldiméthylsilyle et analogues), stannyle hydrocarboné en C_3-C_{12} (triméthylstannyle et analogues).
10
15 D'autres radicaux protégeant la fonction carboxyle sont des groupes estérogènes pharmaceutiquement actifs. A titre d'exemples de radicaux de ce genre, on peut citer les groupes alkyle en C_2 à C_{15} 1-(oxygéo-substitués) {un radical alcanoyloxyalkyle à
20 chaîne droite, à chaîne ramifiée, cyclique ou partiellement cyclique (acétoxyméthyle, acétoxyéthyle, propionyloxyméthyle, pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, cyclohexaneacétoxyéthyle, cyclohexanecarbonyloxy-
25 cyclohexylméthyle et analogues), alcoxycarbonyloxyalkyle en C_3 à C_{15} (éthoxycarbonyloxyéthyle, isopropoxycarbonyloxypropyle, isopropoxycarbonyloxyéthyle, t-butoxycarbonyloxyéthyle, isopentyloxy-
30 carbonyloxypropyle, cyclohexyloxy-
35 carbonyloxyéthyle, cyclohexylméthoxycarbonyloxyéthyle, bornyloxy-
carbonyloxyisopropyle et analogues), alkoxyalkyle en C_2 à C_8 (méthoxyméthyle, méthoxyéthyle et analogues), 2-oxacycloalkyle en C_4 à C_8 (tétrahydropyrannyle, tétrahydrofurannyle et analogues) et analogues}, des radicaux aralkyle en C_8 à C_{12} substitués (phénacyle, phtalidyle et analogues), aryle en C_6 à C_{12} (phényle, xylyle, indanyle et analogues), alcényle en C_2

à C₁₂ (allyle, isoprényle, 2-oxo-1,3-dioxolyl-4-yl-méthyle et analogues) et analogues.

Etant donné que les radicaux protégeant la fonction carboxyle que l'on emploie pour bloquer le radical carboxyle au cours de réactions sont habituellement éliminés à l'étape finale de la réaction, on peut choisir un tel groupe ou radical, indépendamment de la structure, parmi divers radicaux équivalents, y compris des amides, des anhydrides d'acides formés avec l'acide carbonique ou des acides carboxyliques et analogues, pour autant que le radical carboxyle visé soit protégé de manière convenable.

Ces groupes protecteurs possèdent des substituants.

Les radicaux protégeant la fonction hydroxyle que l'on peut introduire et éliminer sans provoquer d'effets nuisibles sur d'autres parties de la molécule sont bien connus dans le domaine des antibiotiques β -lactamiques. A titre d'exemples typiques de tels groupes, on peut citer un groupe estérogène facilement éliminable, par exemple un radical carboxylique en C₁-C₁₀ (formyle, acétyle, propionyle, pivaloyle et aroyle en C₇-C₁₀, tel que benzoyle, toluoyle, xyloyle et analogues) acyle carbonique en C₁-C₁₀ (alcoxycarbonyle, trichloralcoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, p-nitrobenzyloxycarbonyle, p-méthoxybenzyloxycarbonyle, o-nitrobenzyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle et analogues), un radical formant un éther en C₂-C₄, facilement éliminable (tétrahydropyrannyle, tétrahydrofurannyle, méthoxyméthyle, méthoxyéthoxyméthyle et analogues), un radical hydrocarbylsilyle en C₃-C₁₈ (triméthylsilyle, triéthylsilyle, diméthylphénylsilyle, diphényl-t-butylsilyle, diméthyl-t-pentylsilyle et analogues) et aralkyle réactif en C₇-C₁₉ (triphénylméthyle et analogues).

Un radical protégeant la fonction amino que

l'on peut introduire et enlever sans provoquer d'effets nuisibles sur d'autres parties de la molécule, est également connu dans le domaine des antibiotiques β -lactamiques. A titre d'exemples typiques de tels radicaux, on
5 peut citer les groupes alkyle en C_1-C_8 (t-butyle, méthoxyméthyle, méthoxyéthoxyméthyle, trichloréthyle, tétrahydropyrannyle et analogues), aralkyle en C_7-C_{19} (benzyle, méthylbenzyle, benzhydryle, méthoxybenzyle, nitrobenzyle et analogues), arylthio en C_6-C_{12} (nitrophénylthio et analogues), acyle en C_1-C_8 [alcanoyle en C_1-C_8
10 (acétyle, chloracétyle, trifluoracétyle et analogues), alcoxycarbonyle en C_2-C_{12} possédant des groupes méthyle, éthyle, propyle, cyclopropylméthyle, cyclopropyléthyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, hexyle, trichloréthyle, pyridylméthyle, cyclopentyle, cyclohexyle
15 et analogues à titre de partie alkylique, des radicaux aralcoxycarbonyle en C_3-C_{19} possédant des groupes benzyle, benzhydryle, nitrobenzyle et analogues à titre de partie aralkylique, des groupes aroyle en C_7-C_{15} (benzoyle, nitrobenzoyle et analogues), des radicaux acyle en C_3-C_{10} d'un acide dibasique (succinyle, phtaloyle et analogues), un radical chlorosulfonyle, un radical acyle
20 phosphorique en C_0-C_{10} (dialkylphosphoryle, dichlorophosphoryle et analogues) et analogues], un radical trialkylsilyle en C_3-C_9 , alcoxydialkylsilyle en C_3-C_9 , alkylidène en C_1-C_8 ou aralkylidène en C_7-C_{14} (benzylidène, méthylbenzylidène, nitrobenzylidène et analogues). Un sel d'addition d'acide peut également être un composé
25 amino protégé. Un ou deux des groupes protecteurs susmentionnés peuvent se lier à un ou plusieurs groupes
30 amino.

Des composés typiques de la formule I sont énumérés ci-dessous, mais il faut cependant comprendre qu'ils ne sont cités qu'à des fins purement illustratives et ne limitent en rien la portée de la présente
35

invention.

On citera donc plus précisément les acides qui suivent :

- 5 7β-Difluorométhylthioacétamido-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β-Phénylacétylamino-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 10 7β-D-Mandelamido-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-penténoyl-amino]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 15 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β-[2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]amino-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 20 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-cyclopentyloxyiminoacétamido]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-(2-propényloxyiminoacétamido)-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 25 7β-(2-Phénylglycylamino)-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β-[2-(2-Aminothiazole-4-yl)acétamido]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 30 7β-[2-(2-Aminothiazole-4-yl)glyoxylamido]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 35 7β-[(Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimi-

- noacétamido]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 5 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β -{(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-[(S)-1-carboéthoxyimino]acétamido}-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 10 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-(1-carboxyvinylloxyiminoacétamido)-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-(1-carboxy-1-méthyléthoxyimino)acétamido]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 15 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-(1-méthyl-1,2,3-triazole-4-yl)thiométhylthio-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-(2-méthyl-1,2,3-triazole-4-yl)thiométhylthio-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 20 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-(3-méthyl-1,2,3-triazole-4-yl)thiométhylthio-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-(1,2,4-triazole-3-yl)thiométhylthio-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 25 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétylamino]-3-(1-méthyl-1,2,4-triazole-3-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 30 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyaminoacétylamino]-3-(2-méthyl-1,2,4-triazole-3-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 7β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétylamino]-3-(4-méthyl-1,2,4-triazole-3-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;
- 35

7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétylamino]-3-(1,2,3-thiadiazole-5-yl)thiométhylthio-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;

5 7 β -[(Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-(1,2,4-thiadiazole-2-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;

7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-(2-méthyl-1,3,4-thiadiazole-5-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;

10 7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétylamino]-3-(5-tétrazolyl)thiométhylthio-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;

7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétylamino]-3-(1-méthyl-5-tétrazolyl)thiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;

15 7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétylamino]-3-(2-méthyltétrazole-5-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique;

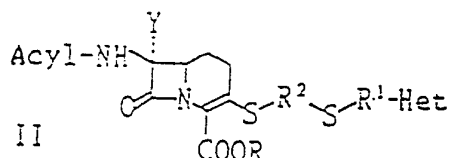
20 7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-(2-pyridylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique.

Les composés I de l'invention peuvent être produits par n'importe quels procédés que l'on utilise
25 généralement dans le domaine des antibiotiques β -lactamiques, y compris la préparation de la chaîne latérale 7-acylique, du substituant en position 3 et du noyau céphème, l'introduction d'une chaîne latérale du type 7-acyle et d'un substituant en position 3 dans un
30 noyau céphème, la déprotection, la formation de sel, la neutralisation et analogues. Cependant, le composé I peut être commodément produit suivant l'une quelconque des méthodes 1, 2 et 3 de l'invention suivantes.

Méthode 1

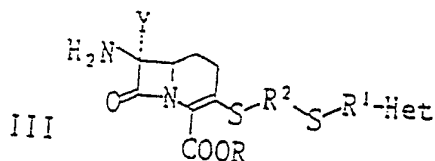
Selon la première méthode, on prépare un composé de la formule II :

5

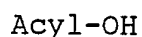


10 dans laquelle Acyl, Het, R¹, R² et Y possèdent les significations définies ci-dessus et R représente un atome d'hydrogène ou un radical protégeant la fonction carboxyle, en faisant réagir un composé de la formule :

15



20 dans laquelle Het, R, R¹, R² et Y possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, ou son dérivé réactif, avec un acide de la formule :



25

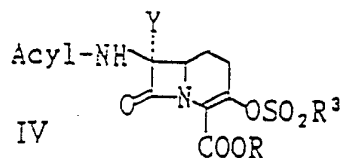
dans laquelle Acyl est un groupe acyle éventuellement protégé, ou son dérivé réactif et on déprotège le composé II ainsi obtenu pour obtenir un composé I de l'invention.

30

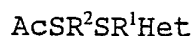
Méthode 2

On fait réagir un composé de la formule IV :

35



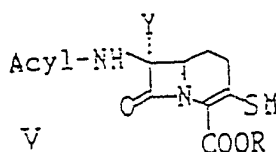
dans laquelle Acyl, R et Y possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et R³ représente un groupe alkyle ou aryle, ou son dérivé réactif, avec un composé de la formule :



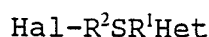
dans laquelle Ac représente un radical acyle et Het, R¹ et R² possèdent les significations qui leur ont été attribuées ci-dessus, ou son dérivé réactif, de manière à obtenir un composé II que l'on déprotège ensuite pour obtenir un composé I de l'invention.

Méthode 3

On fait réagir un composé de la formule V :



dans laquelle Acyl, R et Y possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et M représente un atome d'hydrogène ou un métal lourd, ou son dérivé réactif, avec un composé de la formule :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Het, R¹ et R² possèdent les significations qui leur ont été

précédemment attribuées, ou son dérivé réactif, de manière à obtenir un composé II que l'on déprotège ensuite pour obtenir un composé I de l'invention.

5 Toutes les matières de départ nécessaires à la mise en oeuvre des méthodes ci-dessus, c'est-à-dire des composés possédant le noyau 1-carba-3-céphème, des acides de la chaîne latérale en position 7 et des substituants en position 3, sont préparés, par exemple, selon les procédés décrits dans l'exemple de préparation qui
10 suit. Cependant, le procédé de l'invention n'est en aucune manière limité à l'emploi des composés de départ préparés par les procédés décrits dans le présent mémoire, mais peut être réalisé en utilisant n'importe quels composés équivalents obtenus par des procédés bien
15 connus des spécialistes ordinaires de la technique.

Chaque méthode est explicitée de la manière décrite ci-dessous.

Un groupe acyle est introduit en position 7 d'un noyau céphème par amidation lorsqu'une amine ou son
20 dérivé réactif est amenée à réagir avec un acide carboxylique ou un dérivé réactif de celui-ci.

L'amidation se réalise généralement en utilisant un faible excès d'acide dans un solvant approprié et en présence d'un agent de condensation, à
25 une température qui varie d'environ -30 à 50°C, de préférence d'environ -10 à 30°C, pendant environ 10 minutes à 10 heures, de préférence environ 30 minutes à 2 heures.

Des exemples d'agents de condensation
30 comprennent des carbodiimides, comme le N,N'-diéthylcarbodiimide, le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et analogues; des composés carbonylés, comme le carbonyldiimidazole et analogues; des sels d'isoxazolinium; des composés du type acylamino, comme la 2-éthoxy-1-éthoxy-
35 carbonyl-1,2-dihydroquinoléine et analogues; des acides

phosphoriques halogénés; des halogénures de sulfonyle; des enzymes amidées et analogues.

De préférence, on fait réagir une amine avec 1-2 équivalents d'un acide carboxylique en présence de 1-2 équivalents d'un ou plusieurs agents de condensation dans un solvant exempt d'hydrogène actif, comme le dichlorométhane, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, l'acétonitrile et analogues.

Les dérivés réactifs d'une amine comprennent des composés dont le radical 7-amino est activé à l'aide de divers radicaux, par exemple un radical silyle, comme le groupe triméthylsilyle, méthoxydiméthylsilyle, t-butyltriméthylsilyle et analogues; un radical stannyle, tel que triméthylstannyle et analogues; un radical alkylène par l'intermédiaire duquel le radical amino se lie à un alcanal, l'acétone, l'acétylacétone, l'acétoacétate-ester, l'acétoacétoanilide, l'acétacétonitrile, la cyclopentanedione, l'acétylbutyrolactone et analogues pour former l'énamine; un radical alkylidène, tel que 1-haloalkylidène, 1-haloaralkylidène, 1-alcoxyalkylidène, 1-alcoxyaralkylidène, 1-alcoxy-1-phénoxyalkylidène, alkylidène, aralkylidène et analogues; un acide, comme un acide minéral, un acide carboxylique, un acide sulfonique et analogues, avec lequel le radical amino forme un sel; un radical acyle qui aisé à éliminer, comme un groupe alcanoyle et analogues; ou d'autres radicaux réactifs en C_1 à C_{10} , convenant à cette fin. Des dérivés réactifs d'une amine comprennent aussi des composés dans lesquels des radicaux fonctionnels autres que le radical 7-amino ont été protégés.

A titre d'exemples de dérivés réactifs d'acides carboxyliques, on peut citer des anhydrides, par exemple des anhydrides symétriques ou mixtes [anhydride d'acide mixte avec un acide minéral (acide phosphorique, acide sulfurique, hémierster de l'acide carbonique et

analogues), un acide organique (acide alcanoïque, aralcanoïque, sulfonique et analogues)]; un anhydride intramoléculaire (cétène, isocyanate et analogues); un halogénure d'acide (anhydride mixte avec un halogénure d'hydrogène); un halogénure d'acide; un ester actif [ester énoïque (ester vinylique, ester propénylique et analogues), un ester arylique (ester phénylique, ester halophénylique, ester nitrophénylique et analogues), un ester hétérocyclique (ester pyridylique, ester benzotriazolique et analogues), un ester d'un composé N-hydroxy, un ester de diacylhydroxylamine (ester N-hydroxysuccinimidoylique, ester N-hydroxyphtalimidoylique et analogues), un ester thiologique (ester aralkylthiologique, ester thiologique hétérocyclique et analogues)]; un amide actif (amide aromatique formé avec l'imidazole, le triazole, la 2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine et analogues, ou un diacylanilide).

Les dérivés réactifs susmentionnés d'amines et/ou d'acides carboxyliques sont mis en réaction en présence de réactifs fixant les acides, y compris des bases minérales (oxydes, hydroxydes, carbonates, hydrocarbonates et analogues, de métaux alcalins ou de métaux alcalino-terreux); des bases organiques (amine tertiaire, amine aromatique et analogues; des oxiranes (oxyde d'alkylène, oxyde d'aralkylène et analogues); des sels de pyridinium (trichlorure de tripyridiniumtriazine et analogues); des adsorbants (célite et analogues).

De préférence, on fait réagir l'amine avec 1 à 2 moles d'un dérivé réactif d'acide carboxylique (Acyl-OH) et 0 à 2 moles d'un agent fixant les acides, dans un solvant inerte exempt d'hydrogène actif. La réaction entre un ester enzymatique et un halogénure d'acide se déroule même dans un solvant aqueux.

Une fois la réaction achevée, on neutralise le mélange réactionnel avec un acide, on l'extraie par un

solvant et on le concentre. Le résidu, lorsqu'il est purifié, par exemple, par recristallisation dans un solvant ou par chromatographie sur colonne, donne un produit II protégé qui est ensuite classiquement déprotégé pour donner le composé recherché I.

L'un des composés de départ de la méthode 2, à savoir un composé de la formule IV peut être préparé, par exemple, par l'amidation d'un composé correspondant possédant un radical amino en position 7β , selon l'un quelconque des procédés généralement employés dans la technique et tels que décrits plus haut.

L'autre composé de départ, à savoir un composé du type acylthioalkylthio ($\text{AcSR}^2\text{SR}^1\text{Het}$), peut se préparer en traitant un thiol hétérocyclique correspondant par de l'hydruure de sodium à une température qui varie de -30 à 30°C , dans un solvant tel que le diméthylformamide et analogues, pour former un mercaptide de métal alcalin et en faisant réagir le mercaptide avec un thiolcarboxylate d'halométhyle.

En alternative, on peut préparer un composé du type acylthiométhyle $\text{AcSR}^2\text{SR}^1\text{Het}$ en faisant réagir un mercaptide hétérocyclique de métal alcalin avec un réactif tel que le bromochlorométhane, de manière à obtenir un composé de la formule $\text{ClR}^2\text{SR}^1\text{Het}$ et en traitant ce dernier par un sel du type thiolcarboxylate.

La réaction entre un composé IV et un composé du type acylthioalkylthio peut s'effectuer, de préférence, en faisant réagir le composé VI avec une proportion égale à excédentaire, de préférence 1-10 équivalents, plus avantageusement 1-3 équivalents, de dérivé du type acétyl- ou benzoyl-thiométhylthio, dans un solvant approprié et en présence d'une base, comme le méthylate de sodium, à une température qui varie d'environ -90 à 50°C , de préférence d'environ -80 à -10°C , pendant environ 5 minutes à environ 20 heures à

7 heures. On peut utiliser n'importe quels solvants organiques ordinaires, à l'exception de ceux qui sont acides. A titre d'exemples de solvants particulièrement préférés, on peut citer le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide, l'acétonitrile, le diméthylacétamide, l'hexaméthylphosphoramide, le sulfoxyde de diméthyle, le méthanol, l'éthanol, le propanol et analogues.

On peut obtenir le même composé recherché en faisant réagir un composé IV avec un dérivé du type thioalkylthio de métal alcalin, préparé en faisant réagir un composé du type acylthioalkylthio avec un alcoolate de métal alcalin.

Une fois que la réaction est achevée, on neutralise le mélange réactionnel avec un acide, tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique, on le dilue à l'eau et on l'extrait à l'aide d'un solvant convenable. Des exemples de solvants extractifs sont l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et analogues.

On sèche ensuite l'extrait, on le concentre sous pression réduite et on purifie le résidu de manière appropriée, par exemple par extraction, lavage, recristallisation ou chromatographie en colonne sur gel de silice. A titre d'exemples de solvants convenant à la recristallisation, on peut citer le toluène, l'acétate d'éthyle, l'acétonitrile, le dichlorométhane, le méthanol et analogues. Comme exemples d'éluants pour la chromatographie, on peut citer un mélange de toluène et d'acétate d'éthyle et analogues. Le produit, une fois déprotégé, engendre le composé souhaité de la formule I.

La matière de départ de la méthode 3, à savoir un composé V, peut être un sel de métal, comme de l'argent, ou une base organique, telle que la pyridine, de préférence un sel d'argent. L'atome d'halogène de l'halogénure de méthylthiométhyle peut être du chlore, du brome ou de l'iode, de préférence l'iode.

Un composé V peut être préparé à partir d'une matière de départ convenable, comprenant des composés IV, comme suit. Ainsi, on prépare un dérivé de 3-thiol à partir d'un composé IV et on le convertit en un sel, de préférence un sel d'argent.

On peut préparer un composé du type 3-thiol en faisant réagir une solution d'un composé du type 3-sulfonyloxy, dans un solvant approprié, avec l'hydrosulfure de sodium, à une température qui varie d'environ -40 à 0°C pendant environ 30 à 60 minutes, en neutralisant avec un acide, tel que l'acide chlorhydrique et en procédant à une extraction avec un solvant organique convenable, comme l'acétate d'éthyle. On sèche l'extrait et on le concentre de manière à obtenir le 3-thiol voulu. Les exemples de solvants de réaction convenables sont le diméthylformamide, l'acétonitrile et analogues.

On peut obtenir un sel du 3-thiol par la mise en contact d'un thiol avec une quantité légèrement excédentaire de nitrate d'argent dans un solvant convenable, à une température d'environ -30 à 20°C pendant environ 10 à 30 minutes. Des exemples de solvants sont le tétrahydrofuranne, le dichlorométhane et analogues. On peut séparer le sel d'argent en diluant le mélange réactionnel avec de l'eau, en l'extrayant au dichlorométhane et en concentrant l'extrait.

On peut préparer le dérivé du type alkylthio halogéné de la formule : $\text{Hal-R}^2\text{SR}^1\text{Het}$ en faisant réagir un thiol hétérocyclique correspondant avec le bromochlorométhane dans un solvant, comme le diméthylformamide, en présence d'une base, telle que l'hydrure de sodium. Au besoin, on fait réagir le produit chlorométhylé résultant avec l'iodure de sodium pour le remplacement d'iode.

La réaction entre un composé V et un dérivé du type alkylthio 2-halogéné se réalise dans un solvant

convenable, à une température qui fluctue d'environ 0 à 30°C, pendant environ 2 à 20 heures. A titre d'exemples de solvants convenables, on peut citer l'hexaméthylphosphorotriamide, le diméthylformamide et analogues. Le produit est extrait avec un solvant convenable, comme l'acétate d'éthyle et l'extrait est concentré. Le résidu est purifié, par exemple, par chromatographie en colonne sur gel de silice.

Au cours de l'étape finale, on déprotège le produit II pour obtenir le composé I.

La déprotection du radical carboxyle protégé peut être entreprise dans un solvant inerte, selon n'importe quels procédés classiques. Par exemple, lorsque le groupe protégeant la fonction carboxyle est un radical estérogène réactif, on peut procéder à la déprotection en traitant le produit protégé dans un solvant inerte par un acide, une base, une solution tampon, une résine échangeuse d'ions et analogues. Dans le cas d'un radical estérogène insuffisamment réactif, la déprotection peut être effectuée après une activation convenable. Ainsi, on peut activer des esters trichloréthyliques par un métal et un acide; on peut activer des esters p-nitrobenzyliques par hydrogénation ou traitement avec des sels de l'acide dithionique, ou un métal et un acide; on active des esters phénacyliques par un photorayonnement. On peut enlever les radicaux protégeant la fonction carboxyle qui sont aralkyliques par hydrogénation catalytique sur du palladium, du platine, du nickel et analogues. Les radicaux protégeant la fonction carboxyle qui sont des groupes alkyle tertiaires, cyclopropylméthyle, 2-alcényle, aralkyle, sulfonyléthyle, peuvent être éliminés en traitant le produit par un acide en présence d'un agent capteur de cations, comme l'anisole, le benzénethiol et analogues, si cela se révèle nécessaire. A titre d'exemples d'acides, on

peut citer des acides minéraux, des acides de Lewis, comme le chlorure d'aluminium, le chlorure stannique, le tétrachlorure de titane et analogue; des acides sulfoniques, tels que l'acide benzènesulfonique, l'acide méthanesulfonique, l'acide trifluorométhanesulfonique et analogues; des acides carboxyliques forts, comme l'acide trifluoracétique et analogues. Lorsque le radical protégeant la fonction carboxyle est un groupe 2-alcényle, on peut l'enlever en traitant le produit par des composés du type chélate de palladium-triarylphosphine. Lorsque le groupe protégeant la fonction carbonyle est un radical phénacyle, 2-alcényle, hydroxyaralkyle et analogues, on peut l'éliminer en traitant le produit par un alcali ou un réactif nucléophile. Il est évident pour les spécialistes de la technique, que d'autres procédés de déprotection équivalents peuvent aussi se mettre en oeuvre.

La déprotection d'un radical hydroxyle protégé peut s'effectuer de manière classique, par exemple, une liaison éther est scindée en faisant réagir le composé hydroxylprotégé avec un acide, par exemple un acide de Lewis, tel que le chlorure d'aluminium, le chlorure stannique ou le tétrachlorure de titane, un acide carboxylique fort, comme l'acide trifluoracétique et analogues, éventuellement en présence d'un capteur de cations, comme l'anisole ou le benzène thiol. La réaction s'entreprend habituellement dans un solvant à une température de -10 à 50°C pendant 30 minutes à 10 heures, de manière à obtenir le composé hydroxylé recherché.

La déprotection du radical amino peut être réalisée selon n'importe quels procédés classiques, en fonction de la nature du radical protecteur, comme on le décrit ci-dessous.

1) Alcoxycarbonyle (t-butoxycarbonyle, etc.) et analogues : traitement par un acide fort (acide

trifluoracétique, acide trifluorométhanesulfonique, etc.), un acide de Lewis (chlorure d'aluminium, chlorure stannique, chlorure de titane, chlorure de zinc, etc.), ou d'autres acides, si on le souhaite, en présence d'un
5 capteur de cations, comme l'anisole, le benzèthiol, et analogues.

2) Aralcoxy-carbonyle (carbobenzoxy, méthyl-carbenzoxy, diphénylméthoxycarbonyle, etc.) et analogues : traitement par un acide de Lewis et un capteur
10 de cations, ou bien hydrogénation catalysée par du palladium ou du nickel et analogues.

3) Alcanoyle inférieur (formyle, acétyle, chloracétyle, etc.), groupe formant une base de Schiff (un radical carboné divalent, par exemple éthylidène, propylidène, benzylidène, benzylidène substitué, etc.),
15 aralkyle (trityle, trityle substitué, etc.), arylthio (phénylsulfényle, etc.), tétrahydropyrannyle, silyle ou stannyle (triméthylstannyle, triméthylsilyle, etc.) et analogues : traitement par un acide, comme l'acide
20 chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide méthane-sulfonique et analogues.

4) Autres : un procédé spécifique pour l'élimination d'un radical protecteur individuel peut être
choisi. Par exemple, la thiourée est spécifique pour un
25 groupe amino protecteur du type haloacétyle ou N-alkyl-dithiocarbamate, l'hydrazine est spécifique pour un groupe acyle acide dibasique et le pentachlorure de phosphore et un alcanol sont spécifiques du radical
amide.

30

Des procédés de déprotection décrits ci-dessus et ceux qui leur sont analogues sont décrits dans la littérature, comme dans "Protective Groups in Organic Chemistry" J.F.W. éd. McOmie, p. 183 (1973), Pleum PLUM
35 Press, N. Y.; "The Chemistry of Functional Groups", S.

Patai, éd. (1969), Interscience Publ., John Wiley & Sons Ltd., London; "Cephalosporins and Penicillins" Flynn éd. Academic Press, N. Y. (1972).

L'acide libre I résultant est ensuite converti
5 en sels pharmaceutiquement acceptables, si cela se
révèle souhaitable, de manière classique. De préférence,
les bases utilisées pour former de tels sels sont des
métaux légers couramment employés dans le domaine des
antibiotiques céphalosporiniques, qui peuvent rendre un
10 ion physiologiquement compatible, par exemple, le li-
thium, le sodium, le potassium, le magnésium, l'alumi-
nium et analogues. De plus, on préfère également des
alkylammoniums en C_1 à C_{12} , comme le triméthylammonium,
le triéthylammonium, le méthylmorpholinium, ou des bases
15 aromatiques en C_4 à C_9 , comme le pyridinium, le colli-
dinium, le picolinium, le quinoléinium, le diméthylani-
linium et analogues.

En outre, un acide libre de la formule I peut
former un ester possédant des activités antibactériennes
20 par administration par la voie orale et parentérale avec
un radical estérogène pharmaceutiquement actif en C_2 à
 C_{15} , comme mentionné plus haut.

On peut obtenir des sels en faisant réagir un
acide libre I ou un sel d'une base d'un acide carboxy-
25 lique faible, de manière classique. Par exemple, on
neutralise un acide I avec une base, comme un hydroxyde,
carbonate ou bicarbonate de métal léger, ou bien on le
soumet à une décomposition d'échange avec un sel d'un
acide carboxylique inférieur, comme l'acétate de sodium,
30 le lactate de sodium, ou le 2-éthylhexanoate de sodium,
dans un solvant polaire, comme un alcool, une cétone, un
ester et analogues. On peut isoler le sel ainsi obtenu
par séparation ou dilution du mélange réactionnel avec
un solvant approprié dans lequel le sel ne se dissout
35 que difficilement ou légèrement, ou par lyophilisation.

La réaction s'achève généralement en l'espace d'environ 1 à 10 minutes, à une température inférieure à environ 50°C. Lorsque l'on n'observe pas de réactions secondaires, on peut laisser la réaction se poursuivre pendant une période de temps supplémentaire.

Les sels du composé I, lorsqu'ils sont neutralisés, donnent le composé I de l'invention. Par conséquent, la présente invention a aussi pour objet un procédé de production du composé I par la neutralisation d'un sel du composé I avec un acide.

Lorsque le composé I comporte un radical basique, comme un radical amino, on peut obtenir un sel d'addition d'acide par réaction du composé I avec un acide, tel que l'acide chlorhydrique, l'acide acétique et analogues, d'une manière classique dans le domaine des céphalosporines, sel que l'on peut à son tour convertir en un composé de la formule I comportant un ou plusieurs radicaux amino libres, si cela se révèle nécessaire. Ainsi, on fait réagir un composé de la formule I comportant un radical amino libre avec environ 1 à 2 moles d'un acide à environ 0-50°C pendant environ 10 à 90 minutes. On peut entreprendre la neutralisation en faisant réagir le sel avec environ 1 à 2 moles d'une base dans des conditions similaires à celles citées ci-dessus.

On procède aux réactions des méthodes 1, 2 et 3, généralement à une température qui varie de -80 à 100°C, de préférence d'environ -40 à 50°C, pendant environ 10 minutes à 20 heures. Lorsque le produit est stable, on peut prolonger la durée réactionnelle. A chaque réaction, on applique éventuellement n'importe quelles conditions classiquement utilisées par les spécialistes, y compris le solvant réactionnel, les conditions anhydres, l'introduction d'un gaz inerte et/ou une agitation.

A titre d'exemples de solvants réactionnels utilisables, on peut citer des hydrocarbures (pentane, hexane, octane, benzène, toluène, xylène et analogues); des hydrocarbures halogénés (dichlorométhane, chloroforme, tétrachlorure de carbone, dichloréthane, tri-chloréthane, chlorobenzène et analogues); des éthers (éther diéthylique, éther méthylisobutylique, dioxanne, tétrahydrofuranne et analogues); des cétones (acétone, méthyléthylcétone, cyclohexanone et analogues); des esters (acétate d'éthyle, acétate d'isobutyle, benzoate de méthyle et analogues); des nitrohydrocarbures (nitrométhane, nitrobenzène et analogues); des nitriles (acé-tonitrile, benzonitrile et analogues); des amides (for-mamide, acétamide, diméthylformamide, diméthylacétamide, hexaméthylphosphoramide et analogues); des sulfoxydes tels que le sulfoxyde de diméthyle et analogues; des acides carboxyliques (acide formique, acide acétique, acide propionique et analogues); des bases organiques (diéthylamine, triéthylamine, pyridine, picoline, colli-dine, quinoléine et analogues); des alcools (méthanol, éthanol, propanol, hexanol, octanol, alcool benzylique et analogues); de l'eau et d'autres séries de solvants industriels ou des mélanges de ces produits.

Pour isoler le composé recherché, on soumet le mélange réactionnel à l'élimination des substances con-taminantes, comme les matières de départ non entrées en réaction, les sous-produits ou solvants, d'une manière classique, par exemple par extraction, évaporation lavage, concentration, précipitation, filtration, sécha-ge et analogues, opérations suivies d'un procédé de traitement faisant appel à un ou plusieurs processus couramment employés par les spécialistes de la tech-nique, par exemple une adsorption, une élution, une distillation, une précipitation, une recristallisation, une chromatographie et analogues.

Ainsi, la présente invention concerne aussi un procédé de production d'un composé de la formule I, caractérisé en ce que l'on introduit un substituant en position 3 et un radical 7-acyle, on procède à l'estérification de l'acide 4-carboxylique, à la déprotection, à la formation de sel, à la neutralisation et analogues. Des variantes en structure peuvent être obtenues par l'introduction du ou des substituants dans les noyaux céphème.

Bien que les méthodes 1, 2 et 3 susmentionnées soient préférables pour la production du composé I, la présente invention ne se limite nullement aux composés préparés par ces 3 méthodes mais, bien plutôt, tous les composés I préparés par n'importe quels autres procédés connus des spécialistes de la technique tombent sous la portée de la présente invention.

Le composé de l'invention, lorsque l'on en a évalué l'activité antibactérienne in vitro, se révéla être extrêmement efficace contre des bactéries Gram-positives, telles que Staphylococcus aureus et Streptococcus pyogenes et des bactéries Gram-négatives, telles que Klebsiella pneumoniae, Proteus, Morganella morganii, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Escherichia coli et analogues.

La vitesse d'absorption du composé de l'invention lors de son administration par la voie buccale a également été évaluée sur la souris en mesurant le taux sanguin après administration. Le résultat a indiqué un taux sanguin de composé I élevé, prouvant l'efficacité du composé I lors de son administration par la voie orale.

Par conséquent, la présente invention a pour objet un procédé pour combattre des bactéries en mettant ces bactéries en contact avec une quantité efficace du composé I. On peut appliquer les composés de l'invention

sur toute une série de sujets, comme, non seulement des animaux et des êtres humains infestés de bactéries sensibles, mais également des matières périssables, des instruments à désinfecter et analogues.

5 La présente invention a aussi pour objet des compositions pharmaceutiques pour le traitement ou la prophylaxie d'infections bactériennes, qui comprennent une proportion pharmaceutiquement efficace d'un composé de la formule I, d'un sel de celui-ci, ou d'un dérivé
10 amino-, carboxy- et/ou hydroxy-protégé d'un tel composé.

Lorsque l'on utilise le composé I de l'invention pour le traitement, une proportion efficace d'un composé de la formule I ou d'un dérivé de celui-ci, tel qu'un sel, est administrée à un animal ou à un être
15 humain, par la voie buccale ou parentérale. On préfère recourir à l'administration par la voie buccale. En vue de l'administration par la voie buccale, on peut présenter le composé I dans des compositions classiques, comme des gélules, des comprimés, des poudres, des granules et
20 analogues, en même temps que des excipients, diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables. En vue de l'administration parentérale, on présente le composé I sous forme de suspensions ou de solutions injectables par la voie intrapéritonéale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. On peut également présenter le
25 composé I sous forme de pommade, de suppositoire, de liniment et analogues.

La dose quotidienne convenable d'un composé de la formule I peut varier d'environ 10 mg à environ
30 4000 mg, de préférence 100 mg à environ 2000 mg par administration buccale et environ 10 mg et environ 4000 mg, de préférence environ 50 mg à environ 2000 mg, par administration parentérale.

Les exemples qui suivent servent à illustrer
35 davantage la présente invention mais ne doivent pas être

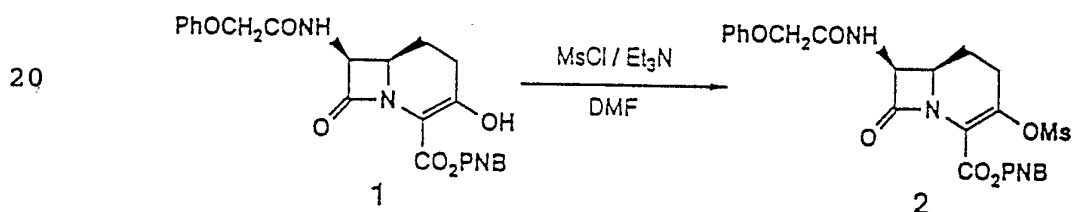
considérés comme limitant cette dernière d'une manière quelconque.

Les abréviations utilisées dans les exemples ont les significations ci-dessous :

5
Ac = radical acétyle, BH = radical diphénylméthyle, Boc = radical t-butoxycarbonyle, Et = radical éthyle, Me = radical méthyle, Ms = radical méthanesulfonyle, Ph = radical phényle, PMB = radical p-méthoxybenzyle, 10 Tr = radical trityle, DMF = diméthylformamide, THF = tétrahydrofuranne, NMR = résonance magnétique nucléaire.

Exemple 1

15 Acide 7 β -[(Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyimino acétamido]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique



25 A une solution du composé 1 (7 β -phénoxyacétamido-3-hydroxy-1-carba-3-céphème-4-carboxylate de p-nitrobenzyle (11,53 g, 3,28 mmoles) dans du diméthylformamide (15 ml), on a ajouté du chlorure de méthanesulfonyle (0,37 ml, 4,78 mmoles) et de la triéthylamine (0,62 ml, 4,45 mmoles) à -40°C et on a agité le mélange 30 à la même température pendant 30 minutes. On a dilué le mélange réactionnel à l'eau et on l'a extrait à l'acétate d'éthyle. On a lavé l'extrait avec une saumure, on l'a séché sur du sulfate de sodium et on l'a concentré. 35 Le résidu, purifié par chromatographie sur gel de silice

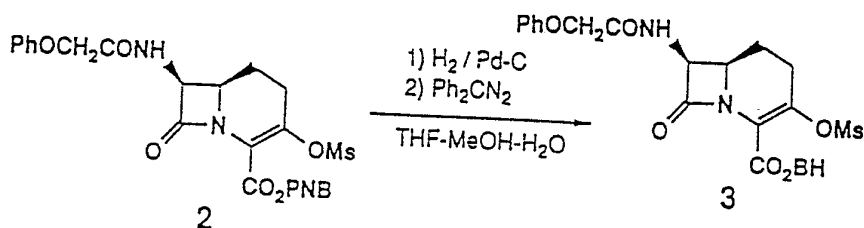
(toluène/acétate d'éthyle 1:1) a donné le composé 2 (7β-phénoxyacétamido-3-méthanesulfonyloxy-1-carba-3-céphème-4-carboxylate de p-nitrobenzyle) (1,10 g, rendement : 62) sous forme d'une mousse incolore.

5

Composé 2 :

¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 8,24-8,20 et 7,62-7,58 (4H, AA'BB'), 7,40-6,87 (6H, m), 5,47-5,41 (1H, m), 5,40 et 5,30 (2H, qAB, J=13,0Hz); 4,55 (2H, s), 3,96 (1H, ddd, J=3,8Hz, J=5,1Hz, J=12,7Hz), 3,22 (3H, s), 2,9-2,55 (2H, m), 2,1-1,95 (1H, m), 1,8-1,5 (1H, m).

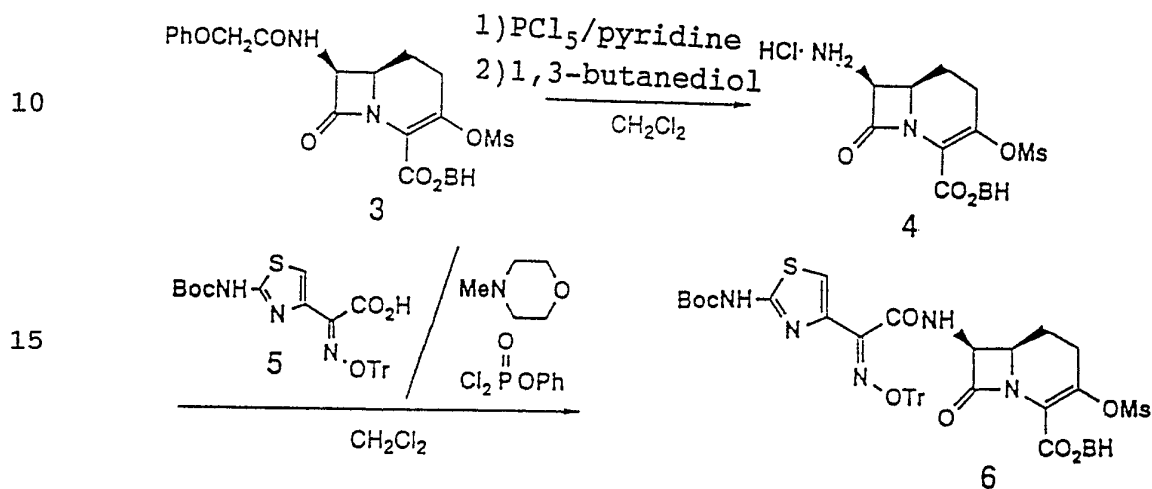
15



A une suspension du composé 2 (870 mg, 1,60 mmole) dans un mélange de tétrahydrofuranne (8 ml), de méthanol (8 ml) et d'eau (8 ml), on a ajouté du palladium à 10% sur du carbone (40 mg) et on a agité le mélange pendant 1,5 heure à la température ambiante sous une atmosphère d'hydrogène. On a poursuivi l'agitation pendant 1,5 heure supplémentaire à la température ambiante après l'addition de diphényldiazométhane (920 mg, 4,74 mmoles). On a filtré le mélange réactionnel et on l'a extrait à l'acétate d'éthyle. On a lavé l'extrait avec une saumure, on l'a séché sur du sulfate de sodium et on l'a concentré. Le résidu, purifié par chromatographie sur du gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 2:1) a permis d'obtenir le composé 3 (7β-phénoxyacétamido-3-méthanesulfonyloxy-1-carba-3-céphème-4-carboxylate de diphenylméthyle) (921 mg, rendement quantitatif) sous forme d'une mousse jaune.

Composé 3

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 7.5-6.85 (17H, m), 5.45 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$), 4.55 (2H, s), 3.96 (1H, ddd, $J=3.5\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$, $J=11.5\text{Hz}$), 2.90 (3H, s), 2.85-2.5 (2H, m), 2.1-1.9 (1H, m), 1.75-1.45 (1H, m).



A une solution du composé 3 (894 mg, 1,55 mmole) dans du dichlorométhane (10 ml), on a ajouté de la pyridine (0,25 ml, 3,09 mmole) et du pentachlorure de phosphore (582 mg, 2,79 mmoles), sous refroidissement à la glace. On a agité le mélange à la même température pendant 10 minutes et à la température pendant 30 minutes. On a ajouté la solution réactionnelle goutte-à-goutte à une solution à -30°C de 1,3-butanediol (0,84 ml, 9,37 mmoles) dans le dichlorométhane (3 ml) et on agité le mélange à une température variant de -20 à -30°C pendant 5 minutes et à la température ambiante pendant 30 minutes. On a dilué le mélange réactionnel au dichloréthane. On a lavé la solution ainsi obtenue avec une saumure, on l'a séchée sur du sulfate de sodium et on l'a concentrée. On a lavé le résidu à l'éther, on l'a précipité, filtré et séché de manière à obtenir le composé 4 brut (chlorhydrate de 7β -amino-3-méthane-

20

25

30

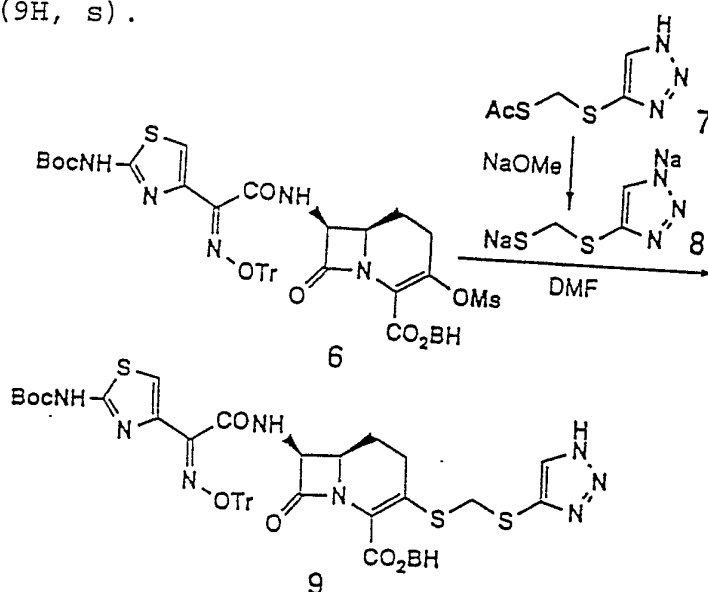
35

sulfonyloxy-1-carba-3-céphème-4-carboxylate de diphénylméthyle) (800 mg) sous forme d'une poudre jaune.

On a dissous le composé 4 brut (800 mg) et le composé 5 (acide (Z)-2-(2-t-butoxycarbonylaminothiazole-4-yl)-2-trityloxyiminocarboxylique) (1,23 g, 2,33 mmol) dans du dichlorométhane (10 ml). A la solution, on a ajouté de la N-méthylmorpholine (0,61 ml, 5,55 mmol) et du dichlorure d'acide phénylphosphorique (0,28 ml, 1,87 mmol) et on a agité le mélange à la même température pendant 2 heures. On a dilué la solution réactionnelle avec de l'acétate d'éthyle. On a lavé la solution ainsi obtenue avec de l'acide chlorhydrique dilué, une solution à 5% de bicarbonate de sodium et une saumure, on l'a séchée sur du sulfate de sodium et on l'a concentrée. Le résidu, purifié par chromatographie sur gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 5:1) a donné le composé 6 (7β -[(Z)-2-(2-t-butoxycarbonylaminothiazole-4-yl)-2-trityloxyiminoacétamido]-3-(méthanesulfonyloxy-1-carba-3-céphème-4-carboxylate de diphénylméthyle) (891 mg, rendement: 60% sur base du composé 3).

Composé 6

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 8.5-8.25 (1H, brs), 7.5-7.2 (26H, m), 7.02 (1H, s), 6.94 (1H, s), 5.47 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, $J=6.2\text{Hz}$), 3.95 (1H, ddd, $J=3.7\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$, $J=11.8\text{Hz}$), 2.85 (3H, s), 2.7-2.3 (2H, m), 2.0-1.8 (1H, m), 1.55-1.3 (1H, m), 1.50 (9H, s).

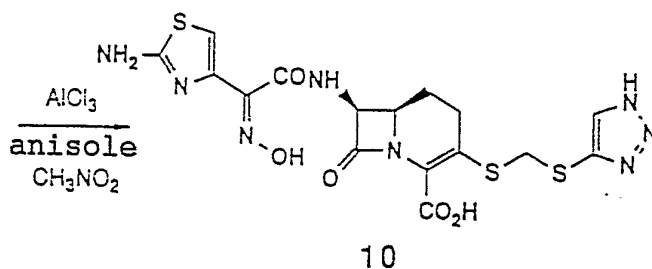
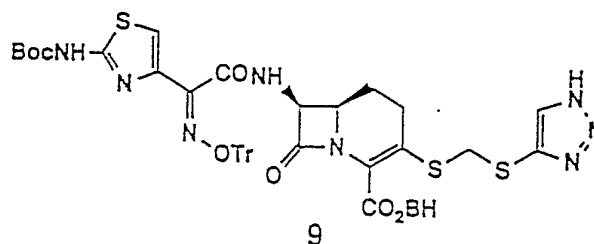


On a dissous le composé 7 (4-(acétylthiométhylthio)-1,2,3-triazole) (213 mg, 1,13 mmole) dans du diméthylformamide (5 ml) et on a refroidi la solution à -60°C . A cette solution, on a ajouté une solution 1,26 N de méthylate de sodium dans du méthanol (1,76 ml, 2,22 mmoles) et on a agité le mélange à une température de -55 à -60°C pendant 30 minutes pour obtenir une solution du composé 8 (4-acétylthiométhylthio)-1,2,3-triazole disodique). On a ajouté une solution du composé 6 (881 mg, 0,924 mmole) à la solution dans du diméthylformamide (3 ml) à -78°C et on a agité le mélange à la même température pendant 1,5 heure et à une tempéra-

ture de -60 à -70°C pendant 40 minutes. Après neutralisation avec de l'acide chlorhydrique à 10%, on a dilué la solution avec de l'eau et on l'a extraite à l'acétate d'éthyle. On a lavé l'extrait avec une saumure, on l'a séché sur du sulfate de sodium et on l'a concentré. Le résidu, purifié par chromatographie sur gel de silice (toluène/acétate d'éthyle 2:1), a permis d'obtenir le composé 9 7β -[(Z)-2-(2-t-butoxycarbonylaminothiazole-4-yl)-2-trityloxyiminoacétamido]-3-(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylate de diphénylméthyle (628 mg, rendement 68%) sous forme d'une mousse jaune.

Composé 9

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 7.56 (1H, s), 7.53-7.2 (26H, m), 7.04 (1H, s), 6.91 (1H, s), 5.42 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$), 4.02 (2H, s), 3.81 (1H, ddd, $J=3.3\text{Hz}$, $J=5.0\text{Hz}$, $J=11.7\text{Hz}$), 2.5-2.1 (2H, m), 1.85-1.65 (1H, m), 1.51 (9H, s), 1.5-1.2 (1H, m).



A une solution du composé 9 (609 mg, 0,607 mmole) dans un mélange d'anisole (3 ml) et de nitrométhane (12 ml), on a ajouté une solution de chlorure d'aluminium (645 mg, 4,85 mmoles) dans de l'anisole (3 ml) à -40°C et on a agité le mélange à une température de -30 à -40°C pendant 40 minutes. Après l'addition d'acide chlorhydrique 1 N (5 ml), on a dilué le mélange réactionnel par de l'eau et on l'a lavé à l'acétate d'éthyle. On a réextrait la liqueur de lavage par de l'eau. On a réuni les solutions aqueuses obtenues par la dilution et la réextraction et on les a introduites dans une colonne d'une résine de copolymère de styrène-divinylbenzène (HP-20) (Mitsubishi Kasei, Japon) et on a élué la colonne avec un mélange de méthanol et d'eau (4:1). La poudre ainsi obtenue, lavée à l'acétate d'éthyle et concentrée, a donné le composé 10 (238 mg, rendement: 79%) sous forme d'une poudre jaune pâle.

Composé 10

$^1\text{H-NMR}$ δ ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$) ppm: 7.99(1H, s), 6.92(1H, s), 5.50(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.25 and 4.06(2H, ABq, $J=13.7\text{Hz}$), 4.0-3.85(1H, m), 2.6-2.3(2H, m), 2.2-2.0(1H, m), 1.8-1.5(1H, m).

IR ν (KBr) cm^{-1} : 3100(br), 1745, 1640, 1605, 1525, 1390, 1375, 1350.

Essai d'évaluation de l'activité in vitro et de l'activité in vivo du composé I

L'activité antibactérienne in vitro d'un composé tel que préparé selon les exemples susmentionnés a été évaluée comme suit. On a dissous un composé à tester dans une solution aqueuse 0,01 N de bicarbonate de sodium et on a appliqué la solution à une plaque de

gélose et on a mesuré la concentration inhibitrice minimale (MIC) contre chaque bactérie par un procédé de dilution double selon la méthode standard de la Japan Society of Chemotherapy.

5 On a également examiné les données pharmacocinétiques in vivo chez la souris en mesurant le taux sanguin 3 heures après l'administration du composé testé à une souris (10 mg/kg).

10 Pour le titrage, on a utilisé, à titre de composé témoin, l'acide 7 β -[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-(1,2,3-triazole-4-yl)thiométhylthio-3-céphème-4-carboxylique; (une thiométhylthiocéphalosporine décrite dans la demande de brevet US n° 07/729,413, déposée le 12 juillet 1991 et la demande
15 de brevet européen n° 0 467 647 A2).

Les résultats sont indiqués dans les tableaux 1 et 2 qui suivent. Dans les tableaux, le composé A est un composé de l'invention et le composé B est le composé témoin.

20

Tableau 1

Activité antibactérienne in vitro

	Bactérie	MIC (μ g/ml)	
		Composé A	Composé B
25	E. coli JC-2	0,05	0,3
	E. coli EC-14	0,025	0,1
	E. coli SR377	0,2	0,8
	E. coli SR73	0,39	1,6
	K. pneumoniae SR1	0,025	0,1
30	E. cloacae SR233	0,1	0,8
	E. cloacae ATCC 13047	12,5	100
	S. marcescense ATCC 13880	0,2	3,2

35 E. cloacae : Enterobacter cloacae et
S. marcescense : Serratia marcescense

Tableau 2Données pharmacocinétiques in vivo

	Composé A	Composé B
5 Aptitude de liaison aux protéines plasmatiques*	90%	96%
Taux sanguin (3 heures)	82 µg/ml	18 µg/ml

* : valeur expérimentale

10

Compositions médicales

1.	Granules	
	Acide 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]-3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique	100 mg
	lactose	600 mg
	amidon de maïs	290 mg
15	hydroxypropylcellulose	10 mg

On a granulé les matières précitées selon le procédé en voie humide et on a conditionné à chaque fois 1 g sous forme de compositions de granule que l'on a administrée 3 fois par heure à un patient souffrant d'une infection provoquée par des bactéries sensibles.

2.	Gélules dures	
	Acide 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl-2-hydroxyiminoacétamido(1,2,3-triazole-4-ylthiométhylthio)-1-carba-3-céphème-4-carboxylique	100 mg
25	Amidon de maïs	47 mg
	Stéarate de magnésium	1,5 mg
	Talc en poudre	1,5 mg

On a granulé les matières précitées d'une manière classique et on les a introduites dans des

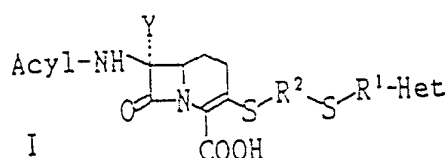
gélules en gélatine dure d'un calibre n° 4, que l'on administrées 3 fois par jour à une patient souffrant d'une infection provoquée par des bactéries sensibles.

5 On a granulé les matières précitées selon un procédé en voie humide classique et on les a introduites dans une machine de fabrication de comprimés pour obtenir des comprimés d'un diamètre de 7,5 mm, pouvant être administrés 3 fois par jour à un patient souffrant d'une infection provoquée par des bactéries sensibles.

R e v e n d i c a t i o n s

1. Composé de la formule I :

5



10 dans laquelle Acyl représente un radical acyle en C₁ à C₁₂, Het représente un radical hétéroaromatique monocyclique, éventuellement substitué, contenant un ou plusieurs hétéroatomes, R¹ représente une simple liaison ou un radical alkylène en C₁ à C₄, R² représente un
 15 radical alkylène en C₁ à C₄, à chaîne droite ou à chaîne ramifiée et Y représente un atome d'hydrogène ou le radical méthoxy, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Acyl représente un radical alcanoyle en
 20 C₁ à C₈, alcanoyle en C₁ à C₈ substitué, aroyle en C₇ à C₁₁, aroyle en C₇ à C₁₁ substitué, ou un radical aralcanoyle homocyclique pentagonal ou hexagonal, un radical aralcanoyle homocyclique pentagonal ou hexagonal, substitué,
 25 un radical aralcanoyle hétérocyclique pentagonal ou hexagonal, ou un radical aralcanoyle hétérocyclique pentagonal ou hexagonal, substitué.

3. Composé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le substituant est choisi dans le
 30 groupe formé par les radicaux haloalkylthio, alcoxyimino, alcoxyiminocyclique, alcényloxyimino, amino, amino protégé, hydroxyle, oxo, hydroxylimino, hydroxylimino protégé, carboxyalcoxyimino et carboxyalcényloxyimino.

35 4. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le substituant est choisi dans le groupe formé par les radicaux haloalkylthio, alcoxyimino, alcoxyiminocyclique, alcényloxyimino, amino, amino protégé, hydroxyle, oxo, hydroxylimino, hydroxylimino protégé, carboxyalcoxyimino et carboxyalcényloxyimino.

térisé en ce qu'Acyl représente un groupe 2-(2-amino-thiazole-4-yl)-2-hydroxyliminoacétyle dans lequel le radical hydroxylimino est éventuellement modifié par un groupe protégeant la fonction hydroxyle, un radical alkyle en C₁ à C₅, ou carboxyalkyle en C₂ à C₅.

5 5. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Het représente un radical hétéroaromatique pentagonal 3 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre.

10 6. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que Het représente un radical pyridyle, pyridyle à substitution alkylique en C₁ à C₅, triazolyle; triazolyle à substitution alkylique en C₁ à C₅, thiadiazolyle, thiadiazolyle à substitution alkylique en C₁ à C₅, tétrazolyle ou tétrazolyle à substitution alkylique en C₁ à C₅.

15 7. Composé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que Het représente un groupe 1,2,3-triazolyle à substitution méthylrique.

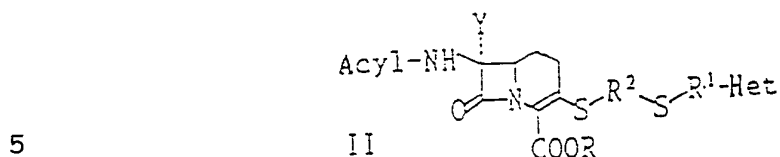
20 8. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R¹ représente une simple liaison et/ou R² représente le radical méthylène et/ou Y représente l'hydrogène.

25 9. Composés suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R¹ représente une simple liaison, R² représente le radical méthylène, Het représente un radical 1,2,3-triazolyle à substitution méthylrique éventuelle, Y représente l'hydrogène et Acyl représente le radical 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyliminoacétyle.

30 10. Procédé de production d'un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un sel du composé I par un acide.

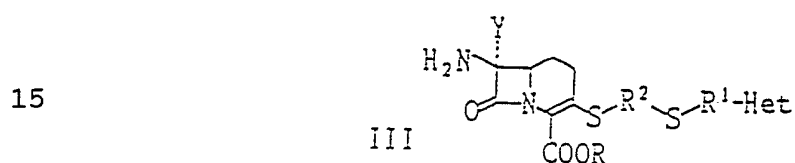
35 11. Procédé de production d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9 et représenté

par la formule II :

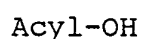


dans laquelle Acyl, Het, R¹, R² et Y possèdent les signi-
fications qui leur ont été précédemment attribuées et R
représente un atome d'hydrogène ou un radical protégeant
la fonction carboxyle, caractérisé en ce que :

1) On fait réagir un composé de la formule
III:

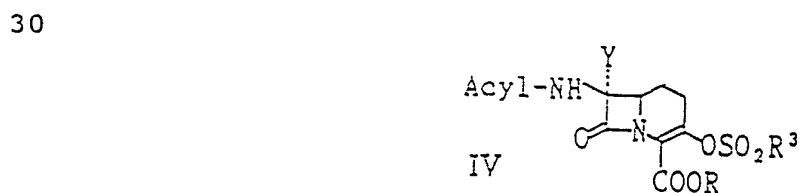


dans laquelle Het, R, R¹, R² et Y possèdent les signifi-
cations qui leur ont été précédemment attribuées, ou un
dérivé réactif d'un tel composé, avec un acide de la
formule :



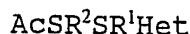
25 dans laquelle Acyl représente un radical acyle éventuel-
lement protégé, ou un dérivé réactif d'un tel composé,
de manière à obtenir une substance de la formule II,

2) On fait réagir un composé de la
formule IV :



dans laquelle Acyl, R et Y possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et R³ représente un radical alkyle ou aryle, ou un dérivé réactif d'un tel composé, avec une substance de la formule :

5

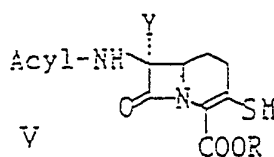


dans laquelle Ac représente un radical acyle et Het, R¹ et R² possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, de manière à obtenir un composé de la formule II,

10

3) On fait réagir un composé de la formule V:

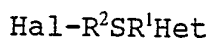
15



dans laquelle acyle, R et Y possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées et M représente un atome d'hydrogène ou un métal lourd, ou un dérivé réactif d'un tel composé, avec une substance de la formule :

20

25



dans laquelle Hal représente un halogène et Het, R¹ et R² possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées, ou un dérivé réactif d'un tel composé, de manière à obtenir une substance de la formule II,

30

4) On fait réagir un composé de la formule II dans laquelle R représente un atome d'hydrogène avec une base de manière à obtenir un sel du composé tel que défini dans la revendication 1, ou

35

5) On déprotège un composé de la formule II dans laquelle Acyl et/ou Het comporte un radical amino, hydroxyle ou carboxyle, protégé et/ou R représente un radical protégeant la fonction carboxyle, par mise en oeuvre d'un procédé classique pour chaque groupe protecteur.

Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une proportion pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour le traitement ou la prophylaxie d'infections bactériennes.

13. Procédé pour combattre des bactéries en mettant ces bactéries en contact avec une proportion efficace d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9.

14. Utilisation d'un composé suivant l'une quelconque des 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement ou à la prophylaxie d'infections bactériennes.



Europees
Octrooibureau

VERSLAG BETREFFENDE HET ONDERZOEK

opgesteld krachtens artikel 21 § 1 en 2
van de Belgische wet op de uitvindingsoctrooien
van 28 maart 1984

Nummer van de
nationale aanvraag:

BO 4686
BE 9301020

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of tekeningen	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	CLASSIFICATIE VAN DE AANVRAAG (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 495 585 (ELI LILLY AND COMPANY) *Complet*	1-14	C07D471/04 A61K31/435
D,A	EP-A-0 467 647 (SHIONGI SEIYAKU KABUSHIKI) *Complet*	1-14	/(C07D471/04, 221:00,205:00)
			ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK (Int.Cl.6)
			C07D
Datum waarop het onderzoek werd voltooid		Vooronderzoeker	
3 Februari 1995		Luyten, H	
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR			
X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : eerdere octrooi-publicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur			

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,
UITGEVOERD IN DE BELGISCHE OCTROOIAANVRAGE NR.**

BO 4686
BE 9301020

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd ; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

03-02-1995

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
EP-A-0495585	22-07-92	US-A- 5077287	31-12-91
		AU-B- 642334	14-10-93
		AU-A- 1013592	23-07-92
		CN-A- 1063284	05-08-92
		JP-A- 4321686	11-11-92

EP-A-0467647	22-01-92	AT-T- 110081	15-09-94
		AU-B- 634074	11-02-93
		AU-A- 8110291	23-01-92
		CN-A- 1058595	12-02-92
		DE-D- 69103490	22-09-94
		DE-T- 69103490	15-12-94
		EP-A- 0594263	27-04-94
		ES-T- 2062688	16-12-94
		JP-A- 5059066	09-03-93
		US-A- 5352792	04-10-94
		US-A- 5214037	25-05-93
