

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 509 733

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 17660**

(54) Dérivés de céphalosporine.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 501/56; A 61 K 31/545.

(22) Date de dépôt..... 18 septembre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : US, 17 juillet 1981, n° 284.160; CH, 4 août 1981, n° 5018/81.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 3 du 21-1-1983.

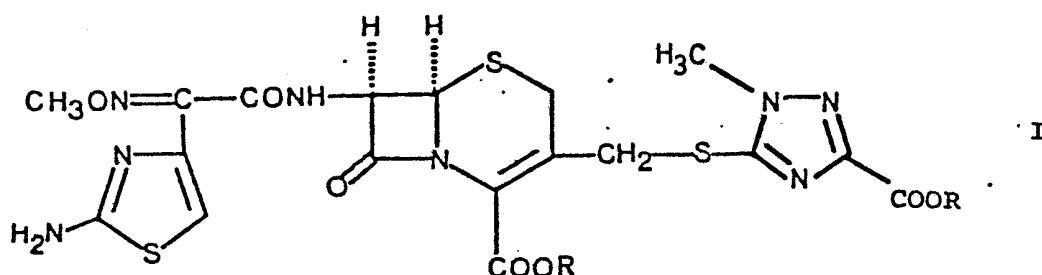
(71) Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, société anonyme. — CH.

(72) Invention de : Marc Montavon et Roland Reiner.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de céphalosporine de formule générale



5 où R représente le groupe pivaloyloxyméthyle ou acétoxyméthyle,

ainsi que les sels d'addition acides de ces composés et les hydrates des composés de formule I ou de leurs sels d'addition acides.

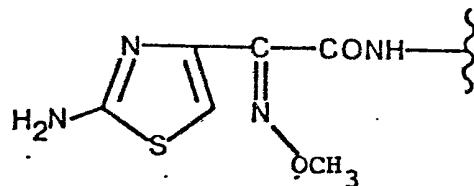
10 Les composés de formule I forment des sels d'addition acides avec des acides organiques ou inorganiques. Comme exemples de tels sels on peut citer les halohydrates, p ex. les chlorhydrates, bromhydrates, iodhydrates, ainsi que d'autres sels d'acides minéraux, comme les sulfates, nitrates, phosphates, etc, les alcoyl- et monoaryl-sulfonates, comme les éthanesulfonates, toluènesulfonates, benzènesulfonates, etc, et aussi d'autres sels d'acides organiques, comme les acétates, tartrates, maléates, citrates, benzoates, salicylates, ascorbates, etc.

15

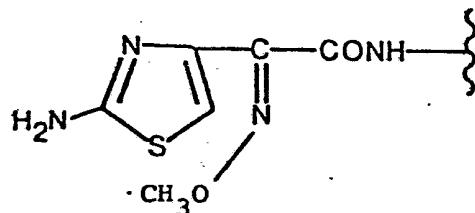
20 Les composés de formule I ainsi que leurs sels d'addition acides peuvent être hydratés. L'hydratation

peut se dérouler au cours du procédé de préparation ou peu apparaître peu à peu comme conséquence des propriétés hygroscopiques d'un produit tout d'abord anhydre.

5 Les produits selon l'invention peuvent se présenter sous la forme isomérique syn



ou sous la forme isomérique anti



ou sous forme de mélanges de ces deux formes. On préfère la forme isomérique syn ou les mélanges dans lesquels la forme isomérique syn prédomine.

10 Les produits préférés sont le

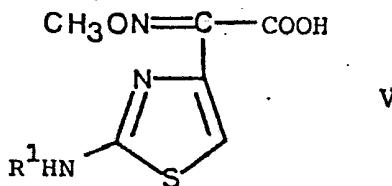
Méthylène(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[(pivaloyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxylate-pivalate,
et ses sels d'addition acides ainsi que les hydrates correspondants.

Selon l'invention, on peut préparer les dérivés de céphalosporine ci-dessus en soumettant l'acide dicarboxylique correspondant, c'est-à-dire l'acide [6R,7R]-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(méthoxyimino)acétamido]-3-[(3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (Composé II), ou un sel de ce composé, à une estérification correspondante et si on le désire en transformant le produit obtenu en un sel d'addition acide ou hydrate ou un hydrate de ce sel d'addition acide.

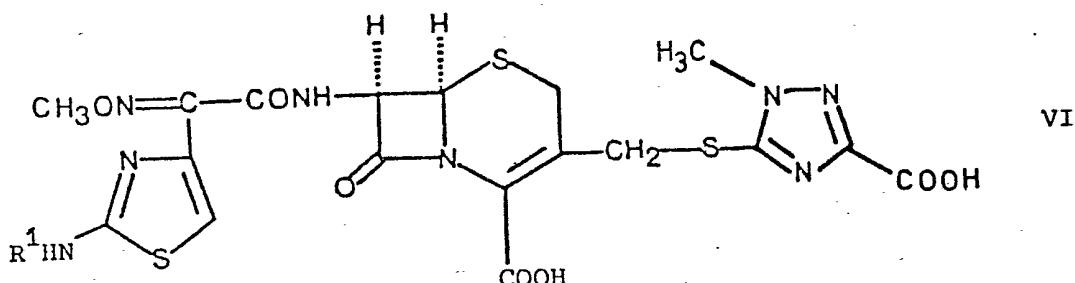
On peut préparer l'acide dicarboxylique utilisé dans le procédé ci-dessus (Composé II) en partant de l'acide 7-aminocéphalosporanique comme suit:

On fait réagir l'acide 7-aminocéphalosporanique en solution aqueuse avec l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique (Composé III), c'est-à-dire à une température comprise entre environ 40 et 80°C, en pratique à environ 60°C. On tamponne la solution de préférence à un pH d'environ 6 à 7, de préférence 6,5.

On fait réagir l'acide [6R,7R]-7-amino-3-[(3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (Composé IV) ensuite avec un acide carboxylique de formule générale



où R^1 représente un groupe détachable,
ou avec un dérivé fonctionnel réactif de cet acide, et on obtient un composé de formule générale



où R^1 a la signification ci-dessus.

Les groupes protecteurs de R^1 possibles sont p. ex. des groupes protecteurs séparables par hydrolyse, comme p. ex. le t-butoxycarbonyle ou le trityle, ou encore des groupes protecteurs séparables par hydrolyse basique, comme p. ex. le trifluoracétyle. Les groupes protecteurs de R^1 préférés sont le chlor-, le brom- et l'iodacétyle, en particulier le chloracétyle. Ces derniers groupes protecteurs peuvent être séparés par traitement avec de la thiourée.

Comme dérivés fonctionnels réactifs d'acides carboxyliques de formule V il faut mentionner p. ex. les halogénures, c'est-à-dire les chlorures, bromures et fluorures; les azothydrures; les anhydrides, en particulier les anhydrides mixtes avec des acides plus forts; les esters réactifs, p. ex. le N-hydroxysuccinimidester, et les amides, p. ex. les imidazolides.

La réaction du composé 7-amino IV avec l'acide carboxylique de formule V ou un de ses dérivés fonctionnels réactifs peut s'effectuer de façon classique. On peut ainsi p. ex. faire réagir un halogénure d'acide, de préférence le chlorure d'un acide carboxylique de

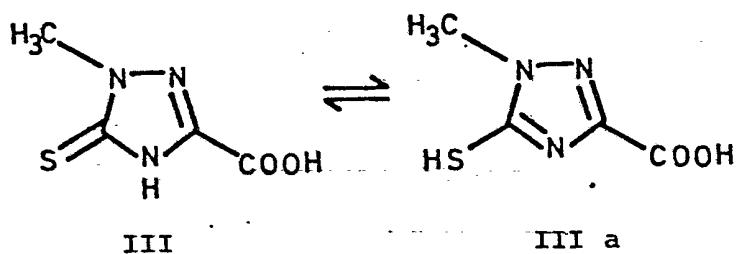
formule V avec l'amine IV. La réaction s'effectue de préférence en présence d'un agent liant acide, p. ex. en présence d'une base aqueuse, de préférence de lessive de soude, ou encore en présence d'un carbonate de métal alcalin, comme le carbonate de potassium, ou en présence d'une alcoyle inférieur-amine, comme la triéthylamine. Comme solvant on utilise de préférence de l'eau, le cas échéant mélangée à un solvant organique inerte, comme le tétrahydrofurane et le dioxane. On peut également 5 travailler dans un solvant organique aprotique, comme p. ex. le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou le triamide de l'acide hexaméthylphosphorique. La réaction peut se dérouler en pratique à des températures comprises entre environ -40°C et la température ambiante, par exemple 10 à environ 0-10°C.

15 Ensuite on sépare le groupe protecteur d'amino R¹ dans le composé de formule VI obtenu, et l'on obtient l'acide dicarboxylique désiré (Composé II). Les groupes protecteurs séparables par hydrolyse acide sont retirés de 20 préférence à l'aide d'un acide alcanecarboxylique inférieur, qui peut être éventuellement halogéné. On utilise en par exemple l'acide Formique ou l'acide trifluoracétique. La température est en règle générale la température ambiante, bien qu'on puisse également employer une température 25 légèrement augmentée ou légèrement abaissée, par exemple dans un intervalle d'environ 0°C à +40°C. Les groupes protecteurs séparables de façon alcaline sont généralement hydrolysés avec de la lessive aqueuse diluée à 0 à 30°C. Les groupes protecteurs chloracétyle, bromacétyle ou ioda-30 cétyle peuvent être séparés avec de la thiourée en milieu acide, neutre ou alcalin à environ 0-30°C. Une séparation par hydrogénolyse (p.ex. la séparation du benzyle) ne convient pas ici, étant donné que dans l'hydrogénolyse la fonction oxime serait réduite en groupe amino.

35 On peut ensuite transformer l'acide dicarboxyli-

que II obtenu en un sel, p. ex. en un sel d'addition acide comme il est dit ci-dessus pour les produits finaux de formule I, ou encore en sels avec des bases, p. ex. des sels de métaux alcalins, comme le sel de sodium et de potassium; des sels de métaux alcalino-terreux, comme le sel de calcium; des sels avec des bases organiques, comme des sels avec des amines, p. ex. des sels avec la N-éthylpipéridine, la procaine, la dibenzylamine, la N,N'-dibenzyl-éthylénediamine, des alcoylamines ou des dialcoylamines, ainsi que des sels avec des acides aminés, comme p. ex. des sels avec l'arginine ou la lysine. Les sels peuvent être des monosels ou encore des disels. On prépare les sels de façon classique, p. ex. par réaction de l'acide dicarboxylique II avec une quantité équivalente de l'acide ou de la base désiré(e), en pratique dans un solvant comme l'eau ou dans un solvant organique comme l'éthanol, le méthanol, l'acétone et d'autres encore. Lorsqu'on utilise un deuxième équivalent de base, la salification se produit également sur la deuxième fonction carboxy. La température de salification n'est pas critique. Elle se situe généralement à la température ambiante, mais peut aussi être légèrement au-dessus ou en-dessous, p. ex. dans un intervalle de 0°C à +50°C.

L'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique est en équilibre tautomère avec le thiol correspondant au sens des formules suivantes:



La préparation de ce composé est décrite dans l'exemple 1.

L'estérification selon l'invention de l'acide dicarboxylique II s'effectue par réaction avec un agent donneur de groupe pivaloyloxyméthyle ou acétoxyméthyle, de préférence par réaction avec l'halogénure correspondant, en particulier avec l'iodure. La réaction peut être accélérée à l'aide d'une base, p. ex. d'un hydroxyde ou carbonate de métal alcalin, ou d'une amine organique, comme la triéthylamine. On utilise de préférence un excès de l'halogénure correspondant. La réaction d'estérification s'effectue de préférence dans un solvant organique inerte, le cas échéant mélangé avec de l'eau, comme le diméthyl-acétamide, le triamide de l'acide hexaméthylphosphorique, le diméthylsulfoxyde ou, de préférence, le diméthylformamide. La température se situe de préférence dans un intervalle d'environ 0 à 40°C.

La préparation des sels d'addition acides et hydrates des composés de formule I ou des hydrates de ces sels peut s'effectuer de façon classique, celle des sels d'addition acide p. ex. par réaction du composé de formule I avec une quantité équivalente de l'acide désiré, en pratique dans un solvant comme l'eau ou dans un solvant organique, comme l'éthanol, le méthanol, l'acétone et d'autres encore. La température de la salification n'est pas critique. Elle se situe généralement à la température ambiante, mais peut aussi être légèrement au-dessus ou en-dessous, p. ex. dans un intervalle de 0 à +50°C.

La préparation des hydrates s'effectue le plus souvent automatiquement au cours du procédé de préparation ou comme conséquence des propriétés hygroscopiques d'un produit tout d'abord anhydre. Si l'on désire préparer un hydrate, on peut soumettre un produit entièrement ou partiellement anhydre à une atmosphère humide,

p. ex. à environ +10°C à +40°C.

On peut dédoubler de façon classique un mélange syn/anti d'un composé de formule I éventuellement obtenu pour donner les formes syn et anti correspondantes, p. ex. 5 par recristallisation ou par des procédés chromatographiques en utilisant un solvant ou un mélange de solvants approprié. Cependant on obtient de préférence le composé de formule I sous la forme isomérique syn en utilisant un composé de départ de formule V sous forme syn.

10 Les composés de formule I ainsi que les sels d'addition acides correspondants ou les hydrates de ces produits sont actifs comme antibiotiques, en particulier comme bactéricides. Ils possèdent un large champ d'activité contre les bactéries gram-positives, p. ex. les 15 streptocoques, et contre les bactéries gram-négatives, comme p. ex. *Neisseria meningitidis*, ainsi que contre divers agents pathogènes gram-négatifs formant de la bêta-lactamase, comme *Escherichia coli* et *Serratia marcescens*.

20 Les composés de formule I ainsi que les sels d'addition acides correspondants ou les hydrates de ces produits peuvent être utilisés pour le traitement et la prophylaxie des maladies infectueuses. Pour les adultes on peut envisager une dose quotidienne d'environ 0,1 g à environ 4 g, en particulier d'environ 0,25 g à environ 25 2 g. L'administration entérale ou parentérale est possible, mais on préfère en particulier utiliser les produits selon l'invention pour l'administration entérale, p. ex. orale.

30 On peut prouver l'efficacité anti-microbienne par voie orale des composés selon l'invention à l'aide d'expériences *in vivo* chez la souris. Ci-dessous, la dose curative (DC_{50} , mg/kg) représente la dose pour laquelle 50% des souris testées survivent.

Composés expérimentaux:

Produit A: Méthylène-[6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[2-méthyl-5-[(pivaloyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxylate-pivalate.

5

Céphaléxine: (Céphalosporine antérieurement connue, reconnue comme efficace par voie orale).

Résultats (DC₅₀, mg/kg)

10	Agent pathogène	Produit A		Céphalexine	
		p.o.	s.c.	p.o.	s.c.
	Escherichia coli	0,047	0,002	3,2	2,1
	Serratia marcescens	0,68	0,05	> 50	> 50
	Neisseria meningitidis	0,14		1,2	
15	Streptococcus pyogenes	0,95	0,044	1,8	1,2

Le produit A est significativement plus efficace que la céphaléxine aussi bien après administration per-
orale qu'après administration sous-cutanée.

Les niveaux sanguins obtenus après administration
20 orale se présentent selon le tableau comparatif suivant
chez le rat.

	Dose orale mg/kg	Concentration d'antibiotique dans le sang en μ g/ml après ... minutes					
		15	30	45	60	90	150
5	Produit A 20	6	12	12	10	8	5
	Céphalexin 50	8	12	14	18		5

Le produit A est au moins aussi peu毒ique que la Céphaléxine (DL_{50} p.o. chez la souris au bout de 24 h: supérieure à 4000 mg/kg pour le produit A, à 1600-4500 mg/kg pour la Céphaléxine).

10 Les produits selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments, p. ex. sous forme de préparations pharmaceutiques qui les contiennent, ou leurs sels, mélangés à un support pharmaceutique inerte, organique ou inorganique, approprié à l'application entérale ou parentérale, de préférence entérale, comme p. ex. l'eau, la gélatine, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, les huiles végétales, les polyalcoyléneglycols, la vaseline, etc. Les préparations pharmaceutiques peuvent se présenter sous forme solide, p. ex. sous forme de comprimés, de dragées, de suppositoires ou de capsules; ou sous forme liquide, p. ex. sous forme de solutions, de suspensions ou d'émulsions. Elles sont éventuellement stérilisées et selon les cas contiennent des adjuvants comme des agents de conservation, des agents stabilisants, des agents mouillants ou des émulsifiants, des sels pour modifier la pression osmotique, des anesthésiques ou des tampons. Elles peuvent également contenir encore d'autres substances thérapeutiquement utiles.

Exemple 1

Préparation de méthylène-[6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazoly1]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[2-méthyl-5-[(pivaloyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]-thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate-pivalate:

On dissout 3,9 g du sel disodique de l'acide [6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazoly1]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique dans un mélange de 100 ml de diméthylformamide et de 25 ml d'eau. On mélange cette solution à 0-5°C en faisant passer de l'azote avec 3,13 g d'iodométhylpivalate. On agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à 0-5°C, puis on le verse sur 500 ml d'eau et on extrait 3 fois avec à chaque fois 200 ml d'acétate d'éthyle. On jette la phase aqueuse. On lave les phases acétate d'éthyle réunies successivement avec de l'eau, une solution aqueuse diluée de carbonate acide de sodium, et encore avec de l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre fortement sous vide à 40°C. Après avoir ajouté de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition on essore le produit brut précipité, on le lave avec de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche sous un vide poussé à 40°C. On obtient un produit brut amorphe de couleur beige. Aux fins de purification on chromatographie ce produit dans une colonne avec 100 g de gel de silice [0,2-0,5 mm] et de l'acétate d'éthyle comme éluant. On obtient la substance du titre pure, amorphe, de couleur beige, avec $R_f = 0,31$ en chromatographie en couche mince sur des lames à couche mince instantanée de gel de silice 60F-254 avec l'acétate d'éthyle comme éluant. Le pouvoir rotatoire spécifique est $[\alpha]_D^{25} = -121,6^\circ$, ($c = 0,4924$ dans l'acétone);

le spectre de résonance nucléaire et la microanalyse correspondent à la structure donnée.

Le composé utilisé comme produit de départ dans le procédé ci-dessus peut être préparé comme suit:

- 5 a) Préparation de l'ester méthylique de l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique:

On verse 12,9 g de 1-méthoxyoxalyl-2-méthyl-thiosemicarbazide dans une solution de 1,6 g de sodium dans 200 ml de méthanol. On fait bouillir le mélange au reflux pendant 4 h. On sépare la substance précipitée au bout d' $\frac{1}{2}$ h. On concentre la liqueur-mère sous vide à 40°C. On dissout le résidu de concentration dans 100 ml d'eau et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le produit de cristallisation qui se sépare alors donne après recristallisation à partir de l'eau l'ester méthylique de l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique incolore pur de P_f 188-190°C [déc.].

- 20 b) Préparation de l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique:

On dissout 3,46 g d'ester méthylique de l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique dans 50 ml de lessive de soude 1 N. Après avoir agité pendant $\frac{1}{2}$ h à 25°C on rend la solution réactionnelle acide avec 25 ml d'acide chlorhydrique 2 N et on concentre sous vide à 40°C, et l'acide désiré cristallise. On l'essore, on le lave avec de l'eau glacée et on sèche sous un vide poussé à 45°C. On obtient l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique de P_f 177-178°C [déc.].

c) Préparation de l'acide [6R,7R]-7-amino-3-[[3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yl]thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique:

On met en suspension 34 g d'acide 7-amino-céphalo-
 5 sporanique avec 25,5 g d'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-
 1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique dans 500 ml d'eau. On amène
 le pH à 6,5 avec de la lessive de soude 3 N. On agite le
 mélange pendant 4 h à 55°C en faisant passer de l'azote,
 et on maintient le pH constant à 6,5 avec de la lessive de
 10 soude 3 N à l'aide d'un autotitrateur. On refroidit la
 solution foncée à 25°C et on l'amène à pH 3,5 avec de
 15 l'acide chlorhydrique concentré. Au bout de 15 minutes
 on essore la matière précipitée, on la met en suspension
 dans 500 ml d'eau et on l'amène en solution à pH 7 avec
 de la lessive de soude 3 N. On amène la solution rouge
 orange à pH 3 avec de l'acide chlorhydrique concentré.
 On essore la substance précipitée et on la lave successi-
 vement avec 250 ml d'eau, 500 ml d'acétone et 500 ml
 20 d'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche
 pendant la nuit sous vide à 40-45°C. On obtient l'acide
 [6R,7R]-7-amino-3-[[3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-
 y]-thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-
 25 2-carboxylique sous la forme d'une poudre colorée en beige.

d) Préparation de l'acide [6R,7R]-3-[[3-carboxy-1-méthyl-
 25 1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio)méthyl]-7-[2-[2-[2-chloro-
 acétamido]-4-thiazolyl]-2-[(2-méthoxyimino)acétamido]-8-
 oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique:

A 600 ml de chlorure de méthylène séché sur
 chlorure de calcium on ajoute 75 g de pentachlorure de
 30 phosphore. On refroidit la solution à -10°C tout en
 agitant, et pendant 5 minutes on verse goutte à goutte
 138 ml de N,N-diméthylacétamide, et la température monte
 à -5°C. On refroidit la suspension à -15°C et on agite

pendant 15 minutes. Après refroidissement à -20°C on ajoute 100 g d'acide 2-[2-chloracétamido-4-thiazolyl]-2-[Z]-méthoxyimino-acétique et on agite pendant 45 minutes à -15°C, et une solution jaune orange apparaît. On refroidit cette 5 solution à -30°C, on la mélange avec 150 g de glace et on agite pendant 10 minutes à -5°C. On sépare la phase chlorure de méthylène contenant le chlorure d'acide formé et on la garde tout d'abord à environ -15°C. On verse goutte à goutte pendant 30 minutes en agitant fortement 10 cette solution de chlorure d'acide dans une solution refroidie à 0-5°C, que l'on a préparé en mélangeant 111,5 g d'acide [6R,7R]-7-amino-3-[[3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yl]thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-èn-carboxylique avec de la lessive de soude 15 3 N jusqu'à pH 8,2 dans 500 ml d'eau, et on maintient le pH à 8,0-8,2 avec de la lessive de soude 3 N à l'aide d'un auto-titrageur. On agite le mélange pendant 2 h à 25°C. On verse ensuite 900 ml de chlorure de méthylène et 6 litres de n-butanol. En agitant fortement on ramène le 20 pH à 2 avec de l'acide chlorhydrique 3 N. On sépare la phase organique, on la lave 3 fois avec à chaque fois 3 litres d'eau, on délaie avec 60 g de charbon décolorant pendant 15 minutes et on filtre. On concentre fortement le filtrat jaune clair sous vide à 60°C, et le produit 25 réactionnel précipite. On essore ce dernier et on le lave successivement avec du n-butanol, de l'éther et de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche pendant la nuit sous vide à 40°C. On obtient l'acide [6R,7R]-3-[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio)méthyl]-7- 30 [2-[2-chloracétamido]-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique.

é) Préparation du sel disodique de l'acide [6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]acétamido]-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio]-méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-

5 carboxylique:

On met en suspension 53 g d'acide [6R,7R]-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio]méthyl]-7-[2-[2-chloracétamido]-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]acétamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique dans 1 l d'eau avec 34 g de thiourée.

On amène le pH à 7 en versant goutte à goutte de la lessive de soude 1 N, et une solution brun foncé apparaît.

On agite celle-ci pendant la nuit à pH 7 en faisant passer de l'azote, et on maintient le pH constant avec de la lessive de soude 1 N à l'aide d'un auto-titrificateur.

On ramène le pH de la solution réactionnelle à 3,5 en agitant avec de l'acide chlorhydrique 1 N. On essore la substance précipitée [fraction I], on la lave avec 250 ml d'eau et on sèche sous vide à 40°C. La fraction I est colorée en brun et fortement impure; on la jette. On ramène la liqueur-mère orange à pH 2,65 avec de l'acide chlorhydrique 1 N tout en agitant. On essore la matière précipitée et on la lave avec 250 ml d'eau. On fait subir au produit d'essorage coloré en beige une distillation azéotropique sous une pression réduite avec de l'éthanol, on essore, on lave avec de l'éthanol et de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche sous vide à 40°C. On obtient ainsi une fraction II beige-brune, que, aux fins de purification et de transformation en son sel disodique, on met en suspension dans 2 litres de méthanol, qu'on mélange avec 50 ml d'une solution 2 N du sel de sodium de l'acide 2-éthyl-caproïque dans l'acétate d'éthyle puis qu'on agite avec 200 ml d'eau pendant 30 minutes. On sépare par filtration un peu de matière brune non dissoute et on jette. On fait évaporer environ 1 litre du filtrat

coloré en orange sous vide à 40°C, puis on ajoute 1 litre d'éthanol et on concentre sous vide à un volume d'environ 500 ml. On sépare par décantation de la résine brune graisseuse qui se précipite alors, et qui représente un mélange concentré. On mélange la solution jaune orange séparée par décantation avec 1 litre d'éthanol et on concentre fortement sous vide à 40°C, et une substance précipite en partie. Après addition de 2,5 litres de méthanol il apparaît une solution claire que l'on concentre fortement sous vide à 40°C. On essore le sel disodique qui se précipite alors, on le lave avec du méthanol et de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche sous un vide poussé à 35°C. On obtient le sel disodique pur, coloré en beige, de l'acide [6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]acétamido]-3-[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxylique avec $[\alpha]_D^{25} = -38,7^\circ$ ($c = 1$ dans l'eau).

Exemple 2

Préparation du méthylène-[6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[2-méthyl-5-[[[acétoxy]-méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxylate-acétate:

On dissout 5,98 g de sel disodique de l'acide [6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-oct-2-én-2-carboxylique dans un mélange de 70 ml de diméthylformamide et de 25 ml d'eau. On mélange la solution en faisant passer de l'azote à 0-5°C avec 6,12 g de bromométhylester de l'acide acétique et on agite pendant 3 h à 0-5°. On verse le mélange réactionnel sur 500 ml d'eau et on l'extract 2 fois avec de l'acétate d'éthyle en ajoutant un peu d'acétone. On lave les phases organiques réunies successivement avec

une solution aqueuse diluée de carbonate acide de sodium et de l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre fortement sous vide à 40°C. Après addition d'éther de pétrole à bas point d'ébullition on essore la substance précipitée sous forme amorphe, on la lave avec de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche pendant la nuit sous un vide poussé à 25°C. On obtient un produit brut beige que, aux fins de purification, l'on chromatographie dans une colonne avec 80 g de gel de silice [0,2-0,5 mm de diamètre] et de l'acétate d'éthyle comme éluant. On obtient la substance du titre pure, beige et amorphe (à partir de l'acétate d'éthyle/éther de pétrole à bas point d'ébullition) avec $[\alpha]_D^{25} = -107,16^\circ$ ($c = 1,0358$ dans l'acétone). Le spectre de résonance nucléaire et la microanalyse correspondent à la structure donnée.

Exemple 3

On prépare de manière habituelle une capsule de gélatine ayant la composition suivante:

20	Méthylène-(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[(pivaloyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxylate-pivalate	500 mg
25	Luviskol [polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau]	20 mg
	Mannitol	20 mg
	Talc	15 mg
	Stéarate de magnésium	<u>2 mg</u>
		557 mg

Exemple 4

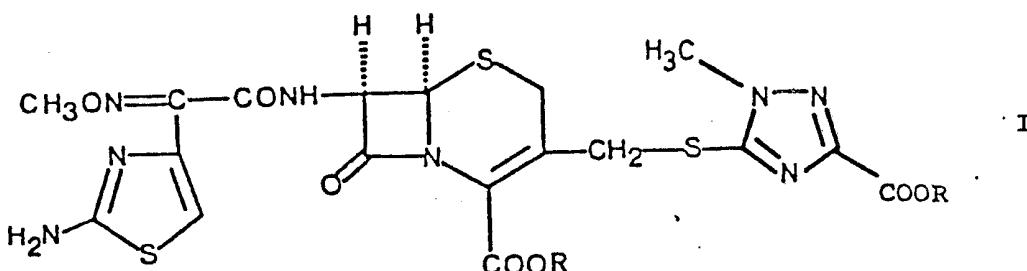
On prépare de manière habituelle un comprimé ayant la composition suivante:

5	Méthylène-(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[(pivaloyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate pivalate	250 mg
10	Lactose	70 mg
	Amidon de maïs	65 mg
	Polyvinylpyrrolidone	10 mg
	Stéarate de magnésium	5 mg
		400 mg

15 Avec la substance active, le lactose, la polyvinylpyrrolidone et 40 parties en poids d'amidon de maïs, on prépare de manière habituelle un granulé. On mélange celui-ci avec les 25 fractions pondérales restantes d'amidon de maïs et 5 parties en poids de stéarate de magnésium et on comprime pour donner des comprimés.

REVENDICATIONS

1. Dérivés de céphalosporine de formule générale



où R représente le groupe pivaloyloxyméthyle ou acétoxy-méthyle,

5 ainsi que les sels d'addition acides de ces composés et les hydrates des composés de formule I ou de leurs sels d'addition acides.

10 2. Dérivés de céphalosporine selon la revendication 1 sous la forme isomérique syn ou mélanges dans lesquels la forme isomérique syn prédomine.

15 3. Méthylène-(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[(z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[(pivaloyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxylate pivalate ainsi que les sels d'addition acides de ce composé et les hydrates de ce composé ou leurs sels d'addition acides.

20 4. Méthylène-(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[(z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[(acétoxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxylate acétate

ainsi que les sels d'addition acides de ce composé et les hydrates de ce composé ou leurs sels d'addition acides.

5. Composés selon l'une des revendications 1-4 comme substances actives pharmaceutiques.
5. Composés selon l'une des revendications 1-4 comme substances actives pharmaceutiques pour le traitement par voie entérale, p. ex. orale, et la prophylaxie des maladies infectieuses.
7. Méthylène-[6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[2-méthyl-5-[[[pivaloyloxy]-méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxylate-pivalate ainsi que les sels d'addition acides de ce composé et les hydrates de ce composé ou leurs sels d'addition acides pour le traitement par voie entérale, p. ex. orale, et la prophylaxie des maladies infectieuses.
8. Préparations pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé selon l'une des revendications 1-4.
9. Préparations pharmaceutiques pour le traitement par voie entérale, p. ex. orale, et la prophylaxie des maladies infectieuses, caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé selon l'une des revendications 1-4.
10. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant le méthylène-[6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[2-méthyl-5-[[[pivaloyl-oxy]méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-carboxylate-pivalate ou un sel d'addition acide de ce composé ou un

hydrate de ce composé ou un de ses sels d'addition acides.

11. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1-4, caractérisé en ce qu'on soumet l'acide dicarboxylique correspondant, c'est-à-dire l'acide [6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[méthoxyimino]-acétamido]-3-[(3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-thia]-méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique ou un sel de ce composé à une estérification correspondante et si on le désire en ce qu'on transforme le produit obtenu en un sel d'addition acide ou un hydrate ou un hydrate de ce sel d'addition acide.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on utilise comme agent estérifiant un halogénure de pivaloyloxyméthyle, en particulier l'iodure.

13. Application des composés selon l'une des revendications 1-4 au traitement ou à la prophylaxie des maladies.

14. Application des composés selon l'une des revendications 1-4 au traitement par voie entérale, p ex. orale, ou à la prophylaxie des maladies infectieuses.

15. Application du méthylène-[6R,7R]-7-[2-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[(2-méthyl-5-[[[pivaloyloxy]méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl)-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate-pivalate ainsi que des sels d'addition acides de ce composé et des hydrates de ce composé ou de leurs sels d'addition acides selon la revendication 14.