

Brevet N°

du 29 juin 1983

Titre délivré : 7 MARS 1984

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

ML-3-1-1/1/13



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite CLARO GROUP LIMITED, d'abord sise à 6-12 Clarendon Street, (1)
London W1X 8PH, England

représentée par M. FREDERICK Ernest S. A. JAMES BAKER, ingénieur en chef,
ind., 46, rue du Simétière, Luxembourg, agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce vingt-neuf juin mil neuf cent quatre-vingt-trois (3)
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
antibiotiques de la nature des céphalosporines et leur procédé de (4)
préparation.

2. la délégation de pouvoir datée de le

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires :

4. / planches de dessin en deux exemplaires :

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg.

Le vingt-neuf juin mil neuf cent quatre-vingt-trois
déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

FRANK EDWARD LINDAB, Brompton Avenue, London, Middlesex, England (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) Brevet no 6216074 déposée(s) en (7) Grande-Bretagne
le 30 juin 1982 (8)

au nom de CLARO GROUP LIMITED (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

46, rue du Simétière (10)

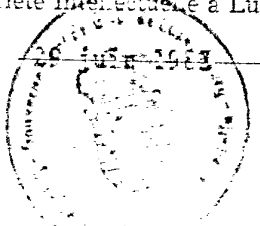
solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à six (11)
mois.

Leur des mandataires

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes.
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu représenté par un agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'unité — (7)
pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6 à 12 mois

Revendication de la priorité d'une
demande de brevet déposée en
Grande-Bretagne le 30 juin 1982
sous le No 8218874

B r e v e t d' i n v e n t i o n

Antibiotiques de la nature des céphalosporines et leur procédé
de préparation

GLAXO GROUP LIMITED
Clarges House, 6-12 Clarges Street
London W1Y 8DH, England

La présente invention concerne des perfectionnements relatifs aux céphalosporines. L'invention a plus particulièrement trait à de nouvelles céphalosporines et à leurs dérivés qui possèdent une activité antibiotique intéressante.

5 Les composés de la nature des céphalosporines dont il sera question dans le présent mémoire sont appelés en référence au "céphame" d'après l'ouvrage J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, le terme "céphème" se rapportant à la structure céphame de base qui comporte une double liaison.

10 Les antibiotiques du genre des céphalosporines sont largement utilisés pour le traitement de maladies provoquées par des bactéries pathogènes chez les êtres humains et les animaux et sont tout particulièrement intéressants pour le traitement de maladies provoquées par des bactéries qui résistent à d'autres antibiotiques, comme des composés de la nature des pénicillines et pour le traitement de patients sensibles aux pénicillines. Dans de nombreuses circonstances, il est souhaitable d'employer un antibiotique du type des céphalosporines qui manifeste une activité tant
15 contre les microorganismes Gram-positifs que contre les microorganismes Gram-négatifs et on a consacré d'importantes recherches à la mise au point de divers types d'antibiotiques du genre céphalosporines à large spectre. C'est ainsi, par exemple, que le mémoire descriptif du brevet britannique N° 1.399.086 décrit une nouvelle classe de
20 céphalosporines qui contiennent un groupe 7β -(α -oximino éthérifié)-acylamido, le groupe oximino possédant la configuration syn. Cette classe de composés antibiotiques se caractérise par une activité antibactérienne élevée contre
25 toute une série d'organismes Gram-positifs et Gram-négatifs, associée à une stabilité particulièrement élevée vis-à-vis des β -lactamases engendrées par divers organismes Gram-négatifs.

30 La découverte de cette classe de composés a stimulé la poursuite de recherches dans le même domaine, destinées à découvrir des composés possédant des propriétés améliorées,
35 par exemple, vis-à-vis de classes particulières d'organismes,

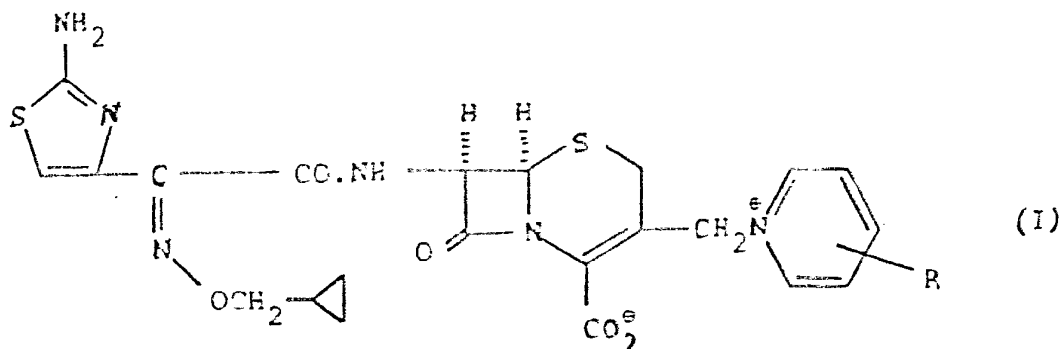
plus spécialement des organismes Gram-négatifs.

Le mémoire descriptif du brevet britannique N° 1 604 971 décrit toute une gamme d'antibiotiques de la nature des céphalosporines dans lesquelles la chaîne latérale en position 7 β peut être choisie, entre autres, parmi un groupe
 5 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(oxymino étherifié)acétamido, où le groupe étherifiant, entre de nombreuses autres significations possibles, peut être un radical alkyle substitué par un groupe cycloalkyle, bien qu'il ne soit donné aucune
 10 illustration spécifique de composés comportant un tel groupe. Le radical en position 3 peut également se choisir parmi un grand nombre de possibilités et un éventuel substituant en position 3 est un radical pyridiniumméthyle à substitution facultative, bien que l'on ne donne aucune illustration spécifique de la préparation de composés comportant un tel substituant en position 3.
 15

Le mémoire descriptif du brevet britannique N° 2 025 398 A décrit, entre autres, le composé qu'est le (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)acétamido]-7-
 20 3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate, que l'on connaît à l'heure actuelle sous l'appellation de "ceftazidime". D'autres composés de la nature des céphalosporines, qui possèdent un radical 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(oxymino étherifié)acétamido en position 7 β sont décrits, par exemple, dans
 25 les mémoires descriptifs des brevets britanniques N° 1 536 281 et 1 576 625.

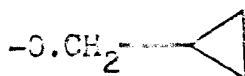
La demanderesse a découvert à présent que par le choix d'un radical (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyimino-acétamido en position 7 β en combinaison avec un
 30 groupe pyridiniumméthyle ou un groupe 3- ou 4- carbamoylpyridiniumméthyle en position 3, on pouvait obtenir des composés de la nature des céphalosporines possédant une activité particulièrement avantageuse (qui sera décrite plus en détail dans la suite du présent mémoire) contre toute une série
 35 d'organismes pathogènes que l'on rencontre couramment.

Par conséquent, la présente invention a pour objet des antibiotiques du genre des céphalosporines qui répondent à la formule générale (I)

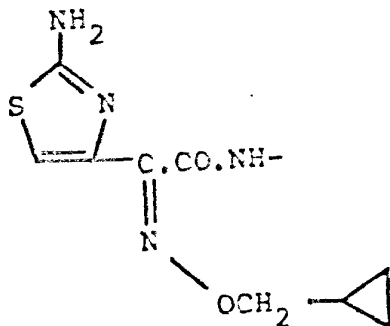


dans laquelle R représente un groupe 3- ou 4- carbamoyl ou un atome d'hydrogène, ainsi que les sels atoxiques et les esters métaboliquement labiles et atoxiques de ces composés.

Les composés conformes à la présente invention sont des isomères syn. La forme isomère syn se définit par la configuration du groupe



par rapport au radical carboxamido. Dans le présent mémoire, la configuration syn se représente en structure par la formule suivante:



Il faut bien comprendre qu'étant donné que les composés conformes à la présente invention sont des isomères géométriques, un certain mélange à l'isomère anti correspondant peut se présenter.

La portée de la présente invention s'étend également aux solvates (plus particulièrement les hydrates) des composés de la formule (I) et de leurs sels atoxiques. La portée de la présente invention s'étend également aux sels atoxiques et aux solvates des esters métaboliquement labiles et atoxiques

des composés de la formule (I). On peut aisément saisir que les solvates doivent être pharmacologiquement compatibles.

Les composés conformes à la présente invention peuvent exister sous des formes tautomères (par exemple eu égard au radical 2-aminothiazolyle) et il est bien évident que la portée de la présente invention s'étend également à ces formes tautomères, par exemple la forme 2-iminothiazolinyle.

Les composés conformes à la présente invention manifestent une activité antibiotique à large spectre, tant in vitro qu'in vivo. Ces composés exercent une activité élevée à la fois contre des organismes Gram-négatifs et Gram-positifs parmi lesquels de nombreuses souches productrices de β -lactamases. Les composés en question sont également dotés d'une stabilité élevée vis-à-vis des β -lactamases engendrées par toute une gamme d'organismes Gram-négatifs et Gram-positifs.

On a découvert que les composés suivant la présente invention exerçaient une activité élevée contre des souches de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et des espèces de *Streptococcus* comprenant les souches productrices de pénicillinase de ces bactéries Gram-positives. Cette activité est associée à un effet élevé contre divers organismes appartenant à la classe des entérobactériacées (par exemple souches d'*Escherichia coli*, de *Klebsiella pneumoniae*, d'*Enterobacter cloacae*, de *Serratia marcescens*, de *Proteus mirabilis* et de *Proteus indole-positifs*, comme *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii* et des espèces de *Providencia*), et aux souches d'*Haemophilus influenzae* et d'*Acinetobacter calcoaceticus*, tout comme à une bonne activité contre des espèces de *Pseudomonas*. Cette combinaison d'activité élevée contre des organismes Gram-positifs et d'une activité élevée contre des organismes Gram-négatifs, que possèdent les composés suivant la présente invention, est particulièrement inhabituelle.

Les sels atoxiques qui peuvent se former par la réaction du groupe carboxyle présent dans les composés de la formule (I), comprennent des sels obtenus avec des bases inorganiques,

comme des sels de métaux alcalins (par exemple sels de sodium et de potassium) et des sels de métaux alcalino-terreux (par exemple sels de calcium), des sels obtenus avec des acides aminés (par exemples sels de lysine et d'arginine) des sels obtenus avec des bases organiques (par exemple sels de procaine, de phényléthylbenzylamine, de dibenzyléthylène-diamine, d'éthanolamine, de diéthanolamine et de N-méthyl-glucosamine). D'autres sels atoxiques comprennent des sels d'addition d'acides, par exemple ceux formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, formique et trifluoracétique. Les sels peuvent également se présenter sous la forme de résinates obtenus, par exemple, avec une résine de polystyrène ou une résine en un copolymère de divinylbenzène et de polystyrène réticulé, contenant des groupes acide sulfonique ou des groupes amino quaternaire, ou une résine contenant des groupes carboxyle, par exemple une résine d'acide polyacrylique. On peut utiliser les sels avec des bases solubles (par exemple les sels de métaux alcalins, tels que les sels de sodium) des composés de la formule (I) dans le domaine thérapeutique, en raison de la rapide répartition ou distribution de ces sels dans le corps après leur administration. Cependant, lorsque l'on souhaite obtenir des sels insolubles des composés de la formule (I) en vue d'une application particulière, par exemple pour la fabrication de préparations dépôt, on peut obtenir ces sels de manière classique, par exemple à l'aide d'amines organiques convenables.

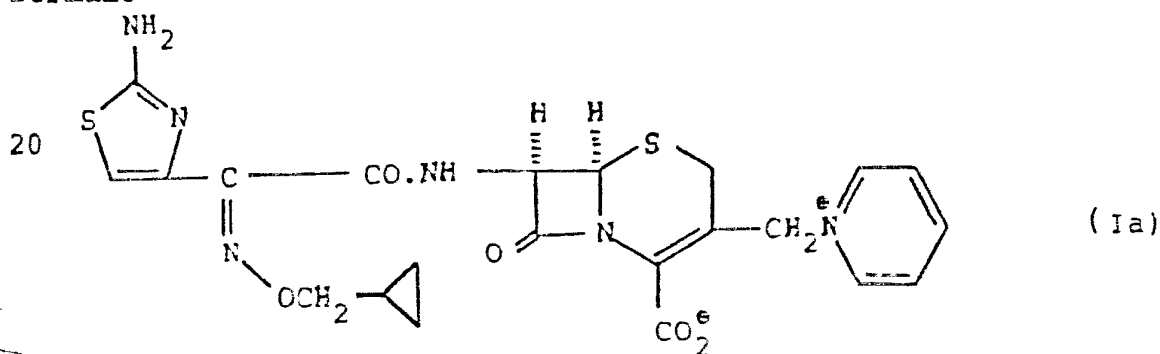
Les esters métaboliquement labiles et atoxiques que l'on peut former par estérification du groupe carboxyle du composé apparenté de la formule (I) comprennent les esters acyloxy-alkyliques, par exemple les esters alcanoyloxy-méthyliques ou-éthyliques, tels que les esters acétoxy-méthyliques ou-éthyliques ou pivaloyloxyméthyliques et les esters alcoxy-carbonyloxy-alkyliques, par exemple les esters (alcoxy inférieur)-carbonyloxy-éthyliques, tels que les esters éthoxycarbonyloxy-éthyliques. Outre les dérivés du type

ester susmentionné, la portée de la présente invention s'étend également aux composés de la formule (I) sous la forme d'autres équivalents physiologiquement compatibles, c'est-à-dire des composés physiologiquement compatibles qui, tout comme les esters métaboliquement labiles, se transforment in vivo en le composé antibiotique apparenté de la formule (I).

Ces sels et esters et d'autres dérivés encore, comme les sels obtenus avec les acides toluène-p-sulfonique et méthane-sulfonique et les esters avec les radicaux t-butyle ou diphénylméthyle estérifiants, peuvent s'utiliser en tant qu'intermédiaires pour la préparation et/ou la purification des composés de la formule (I) conformes à la présente invention, par exemple, lors de la mise en oeuvre des procédés décrits ci-dessous.

Il faut bien comprendre que les composés conformes à la présente invention se présentent habituellement sous la forme d'une bétaine contenant un groupe carboxylate et un radical pyridinium positivement chargé et que, par conséquent, les esters et les sels des composés de la formule (I) avec des bases seront associés à un anion A^- pour équilibrer la charge positive existant sur le noyau pyridinium. Un tel anion devra également être atoxique et peut provenir de n'importe lesquels des acides décrits plus haut, qui sont susceptibles d'engendrer des dérivés de la nature des sels atoxiques.

Le composé conforme à la présente invention que l'on préfère en raison de sa puissante activité antibiotique est le composé de la formule (I) susmentionnée dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, à savoir le composé de la formule

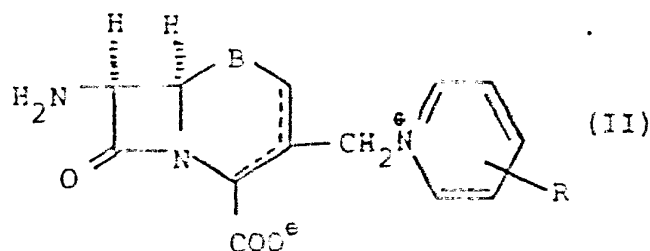


et les sels atoxiques et les esters métaboliquement labiles et atoxiques qui en dérivent. Le composé de la formule (Ia) possède les propriétés antibiotiques générales énoncées plus haut à propos des composés de la formule générale (I). Plus particulièrement, on a constaté que le composé en question présentait une excellente activité in vitro contre des souches de *Staphylococcus aureus* et de *Staphylococcus epidermis*, associée à une puissante activité contre des organismes Gram-négatifs. Les propriétés antibactériennes in vitro du composé précité ne sont pas compromises par le sérum humain et on a également découvert que les concentrations inhibitrices minimales n'étaient, dans l'ensemble, pas affectées par des inocula accrus. Le composé est rapidement bactéricide aux concentrations proches des concentrations inhibitrices minimales. In vivo, les infections expérimentales provoquées chez des souris par des organismes Gram-positifs, y compris *Staphylococcus aureus*, et des organismes Gram-négatifs, y compris *Escherichia coli*, ont pu être traitées avec succès par le composé de la formule (Ia). Les essais de toxicité aiguë effectués avec le composé sur des souris ont donné des valeurs de la LD₅₀ supérieures à 2,0 g/kg lorsque le composé était administré par la voie sous-cutanée. On n'a pas observé de manifestation de néphrotoxicité chez les souris aux doses sous-cutanées de 2,0 g/kg.

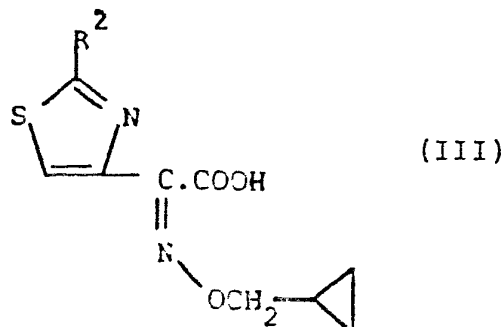
On peut utiliser les composés conformes à la présente invention pour le traitement de diverses maladies provoquées par des bactéries pathogènes chez les êtres humains et les animaux, comme les infections des voies respiratoires et les infections des voies urinaires.

Suivant une autre de ses particularités, la présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé antibiotique de la formule générale (I) telle que précédemment définie, ou d'un sel atoxique ou d'un éther métaboliquement labile et atoxique d'un tel composé, caractérisé en ce que

(A) on acyle un composé de la formule

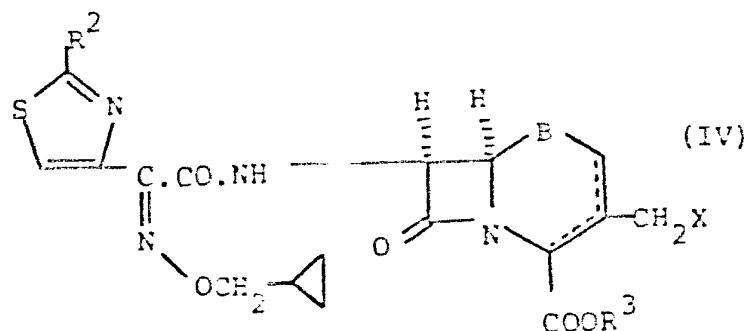


dans laquelle R possède les significations qui lui ont été attribuées plus haut, B représente $>S$ ou $>S \longrightarrow O$ (α ou β) et la ligne en traits interrompus qui établit un pont entre les positions 2,3 et 4, indique que le composé est une substance du type céph-2-ème ou céph-3-ème ou un sel, par exemple un sel d'addition d'acide (engendré, par exemple, avec un acide minéral, tel que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique ou phosphorique ou avec un acide organique, tel que l'acide méthanesulfonique ou toluène-p-sulfonique), ou un dérivé N-silylique, de celui-ci, ou un composé correspondant possédant un radical de la formule $-COOR^1$ en position 4 [où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe bloquant la fonction carboxyle, par exemple le reste d'un alcool aliphatique ou araliphatique estérogène ou d'un phénol, silanol ou stannanol estérogène (ledit alcool phénol, silanol ou stannanol contenant, de préférence, de 1 à 20 atomes de carbone)] et comportant un anion associé E^- , tel qu'un anion halogénure, par exemple chlorure ou bromure, ou trifluoracétate, avec un acide de la formule



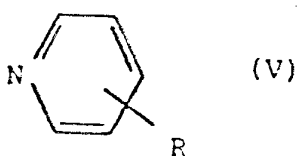
(dans laquelle R^2 représente un radical amino ou amino protégé), ou un sel d'un tel composé, ou avec un agent acylant qui y correspond, ou

(B) on fait réagir un composé de la formule



(dans laquelle R^2 , B et la ligne en traits interrompus possèdent les significations qui leur ont été attribuées plus haut, R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical bloquant la fonction carboxyle et X représente le reste remplaçable d'un composé nucléophile, par exemple un radical acétoxy ou dichlo. acétoxy ou un atome d'halogène, tel qu'un atome de chlore, de brome ou d'iode) ou un sel d'un tel composé, sur un composé de pyridine de la formule

15



(dans laquelle R possède les significations qui lui ont été attribuées plus haut), puis,

si cela se révèle nécessaire et/ou souhaitable dans chaque circonstance, on procède à la mise en oeuvre de n'importe lesquelles des réactions qui suivent, en n'importe quel ordre convenable :

25

- i) conversion d'un isomère Δ^2 en l'isomère Δ^3 souhaité,
- ii) réduction d'un composé dans lequel B représente
- 30 $>S \rightarrow O$, pour former un composé dans lequel B est $>S$,
- iii) conversion d'un groupe carboxyle en une fonction ester métaboliquement labile et atoxique,

- iv) formation d'une fonction sel atoxique et
- v) enlèvement de n'importe quels groupes bloquant la fonction carboxyle et/ou protégeant la fonction N.

On peut mettre les réactions susmentionnés i) à v) en oeuvre de manière classique.

Dans le procédé (A) décrit ci-dessus, la matière de départ de la formule (II) est, de préférence, un composé dans lequel B représente $>S$, et la ligne en traits interrompus représente une substance du type céph-3-ème. Une matière de départ de ce genre, qui s'est révélée être particulièrement appropriée pour la mise en oeuvre du procédé (A) est le dichlorhydrate du (6R,7R)-7-amino-3-(1-pyridinium méthyl)-céph-3-ème-4-carboxylate.

Les agents acylants que l'on peut utiliser pour la préparation de composés de la formule (I) comprennent des halogénures d'acides, plus particulièrement les bromures ou chlorures d'acides. On peut préparer ces agents acylants par la réaction d'un acide (III) ou d'un sel de ce dernier sur un agent d'halogénéation, par exemple le pentachlorure de phosphore, le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle.

On peut utiliser des acylations utilisant des halogénures d'acides dans des milieux réactionnels aqueux et non aqueux, commodément à des températures de -50 à $+50^{\circ}\text{C}$, de préférence de -40 à $+30^{\circ}\text{C}$, si on le souhaite, en présence d'un agent fixant les acides. Les milieux réactionnels appropriés comprennent des cétones aqueuses, comme l'acétone aqueuse, des alcools aqueux, tels que l'éthanol aqueux, des esters, tels que l'acétate d'éthyle, des hydrocarbures halogénés, tels que le chlorure de méthylène, des amides, tels que le diméthylacétamide, des nitriles, tels que l'acétonitrile ou des mélanges de 2 ou plus de 2 de ces solvants. Comme agents fixant les acides appropriés, on peut citer des amines tertiaires (par exemple triéthylamine ou diméthylaniline), des bases inorganiques (par exemple carbonate de calcium ou bicarbonate de sodium) et des oxyranes, tels que des oxydes de

1,2-alkylène inférieur (par exemple oxyde d'éthylène ou oxyde de propylène), qui lient l'halogénure d'hydrogène libéré au cours de la réaction d'acylation.

On peut utiliser les acides de la formule (III) eux-mêmes à titre d'agents d'acylation pour la préparation de composés de la formule (I). Les acylations qui font appel aux acides (III) se mettent avantageusement en oeuvre en présence d'un agent de condensation, par exemple un carbodiimide, tel que le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ou le N-éthyl-N'-γ-diméthylaminopropylcarbodiimide, un composé carbonylé, tel que le carbonyldiimidazole, ou un sel d'isoxazolium, tel que le perchlorate de N-éthyl-5-phénylisoxazolium.

On peut également procéder à l'acylation avec d'autres dérivés amidogènes d'acides de la formule (III), tels que, par exemple, un ester activé, un anhydride symétrique ou un anhydride mixte (par exemple engendré avec l'acide pivalique ou avec un haloformiate, comme un haloformiate d'alkyle inférieur). Des anhydrides mixtes peuvent également être formés avec des acides du phosphore (par exemple les acides phosphorique ou phosphoreux), l'acide sulfurique ou des acides aliphatiques ou aromatiques sulfoniques (par exemple l'acide toluène-p-sulfonique). Un ester activé peut commodément être formé in situ en utilisant, par exemple le 1-hydroxybenzotriazole en présence d'un agent de condensation, comme on l'a précédemment décrit. On peut également préformer l'ester activé.

Les réactions d'acylation qui font intervenir les acides libres ou leurs dérivés amidogènes susmentionnés, s'effectuent avantageusement dans un milieu réactionnel anhydre, par exemple le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide ou l'acétonitrile.

Un autre procédé d'activation consiste, par exemple, à faire réagir un acide de la formule (III) sur une solution ou une suspension préformée en ajoutant un halogénure de carbonyle,

plus particulièrement le phosgène ou le chlorure d'oxalyde, ou un halogénure de phosphoryle, comme l'oxychlorure de phosphore, à un solvant, tel qu'un hydrocarbure halogéné, par exemple le chlorure de méthylène, contenant un (acyl inférieur)-amide ter-
 5 tiaire, tel que le N,N-diméthylformamide. La forme activée de l'acide de la formule (III) peut ensuite être mise en réaction sur un composé du type 7-amino de la formule (II) dans un solvant convenable ou dans un mélange de solvants approprié, par exemple un alcanol, tel qu'un alcool, par
 10 exemple l'éthanol en solution aqueuse ou l'alcool industriel dénaturé au méthanol, en solution aqueuse. On peut commodément mettre la réaction d'acylation en oeuvre à des températures qui varient de -50 à +50°C, de préférence de -40 à +30°C, si on le souhaite, en présence d'un agent fixant les
 15 acides, par exemple une substance telle que décrite plus haut (par exemple la triéthylamine).

Si on le souhaite, on peut réaliser les réactions d'acylation susmentionnées en présence d'un catalyseur, tel que la 4-diméthylaminopyridine.

20 Si on le souhaite, on peut préparer les acides de la formule (III) et les agents d'acylation qui y correspondent et les utiliser sous la forme de leurs sels d'addition d'acides. Ainsi, par exemple, on peut commodément employer les chlorures d'acide sous forme de leurs sels du type chlorhy-
 25 drate et les bromures d'acides sous forme de leurs sels du type bromhydrate.

Un composé pyridinique de la formule (V) peut servir de substance nucléophile pour déplacer toute une série de substituants X d'une céphalosporine de la formule (IV). Dans
 30 une certaine mesure, la facilité de ce déplacement est proportionnelle au pK_a de l'acide HX dont le substituant provient. Par conséquent, des atomes ou des groupes X qui dérivent d'acides forts tendent, en général, à être plus aisément déplacés que des atomes ou groupes qui proviennent d'acides
 35 plus faibles. La facilité du déplacement dépend également,

dans une certaine mesure, du caractère précis du substituant R dans le composé de la formule (V).

Le déplacement de X par le composé pyridinique de la formule (V) peut commodément s'effectuer en maintenant les réactifs en solution ou en suspension. La suspension se réalise avantageusement en utilisant de 1 à 10 moles du composé pyridinique.

Les réactions de déplacement nucléophile peuvent commodément se mettre en oeuvre sur les composés de la formule (IV) dans laquelle le substituant X est un atome d'halogène ou un groupe acyloxy, par exemple tels que décrits ci-dessous.

Groupes acyloxy

Les composés de la formule (IV) dans laquelle X représente un radical acétoxy sont des matières de départ commodément à utiliser pour la mise en oeuvre de la réaction de déplacement nucléophile sur le composé pyridinique de la formule (V). D'autres matières de départ qui appartiennent à cette classe comprennent les composés de la formule (IV) dans laquelle X représente le reste d'un acide acétique substitué, par exemple l'acide chloracétique, l'acide dichloracétique et l'acide trifluoracétique.

Les réactions de déplacement sur des composés de la formule (IV) possédant des substituants X de cette classe, plus particulièrement dans le cas où X représente le radical acétoxy, peuvent être facilitées par la présence d'ions iodure ou isocyanate dans le milieu réactionnel. Les réactions de ce type sont décrites avec de plus amples détails dans les mémoires descriptifs des brevets britanniques N° 1 132 621 et 1 171 603.

Le substituant X peut également provenir de l'acide formique, d'un acide haloformique, comme l'acide chloroformique, ou d'un acide carbanique.

Lorsque l'on utilise un composé de la formule (IV) dans laquelle X représente un radical acétoxy ou acétoxy substitué, il est généralement souhaitable que le symbole R^3 dans la

formule (IV) représente un atome d'hydrogène et que B représente $>S$. Dans ce cas, la réaction s'effectue avantageusement dans un milieu aqueux, de préférence un pH de 5 à 8, plus particulièrement de 5,5 à 7.

5 Le procédé décrit ci-dessus, qui fait appel aux composés de la formule (IV) dans laquelle X représente le reste d'un acide acétique substitué, peut se mettre en oeuvre de la manière décrite dans le mémoire descriptif du brevet britannique N° 1 241 657.

10 Lorsque l'on utilise des composés de la formule (IV) dans laquelle X représente le radical acétoxy, la réaction se réalise commodément à une température de 30°C à 110°C, de préférence de 50 à 80°C.

Halogènes

15 On peut également commodément utiliser des composés de la formule (IV) dans laquelle X représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, à titre de matières de départ pour la mise en oeuvre de la réaction de déplacement nucléophile sur le composé pyridinique de la formule (V). Lorsque l'on utilise
 20 des composés de la formule (IV) de cette classe, B peut représenter $>S \longrightarrow O$ et R^3 peut représenter un groupe bloquant la fonction carboxyle. La réaction se met commodément en oeuvre dans un milieu non aqueux qui comprend, de préférence, un ou plusieurs solvants organiques, avantageusement
 25 d'une nature polaire, comme des éthers, par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne, des esters, par exemple l'acétate d'éthyle, des amides, par exemple le formamide et les N,N-diméthylformamide et des cétones, par exemple l'acé-
 30 tone. Dans certains cas, le composé pyridinique peut lui-même constituer le solvant. D'autres solvants organiques appropriés sont décrits avec de plus amples détails dans le mémoire descriptif du brevet britannique N° 1 326 531. Le milieu réactionnel ne doit être ni extrêmement acide, ni
 35 extrêmement basique. Dans le cas de réactions effectuées sur des composés de la formule (IV) dans laquelle R^3

représente un radical bloquant la fonction carboxyle, le produit du type 3-pyridiniumméthyle sera formé sous forme de l'halogénure sel correspondant qui peut, si on le souhaite, être soumis à une ou plusieurs réactions d'échange ionique pour obtenir un sel comportant l'anion souhaité.

Lorsque l'on utilise des composés de la formule (IV) dans laquelle X représente un atome d'halogène tel que décrit plus haut, on réalise commodément la réaction à une température de -10 à $+50^{\circ}\text{C}$, de préférence de $+10$ à $+30^{\circ}\text{C}$.

On peut séparer le produit réactionnel du mélange réactionnel qui peut contenir, par exemple, une matière de départ du type des céphalosporines non modifiée et d'autres substances, par mise en oeuvre de toute une série de procédés comprenant la recristallisation, l'ionophorèse, la chromatographie sur colonne et l'utilisation d'échangeurs d'ions (par exemple en mettant en oeuvre des résines de chromatographie ou d'échange d'ions) ou des résines macroréticulaires.

On peut transformer un dérivé du type ester de Δ^2 -céphalosporine, obtenu par mise en oeuvre du procédé suivant de la présente invention, en le dérivé Δ^3 correspondant souhaité, par exemple, par traitement de l'ester Δ^2 par une base, comme la pyridine ou la triéthylamine.

On peut également oxyder un produit de la réaction du type céph-2-ème pour obtenir le 1-oxyde de céph-3-ème correspondant, par exemple par la réaction sur un peracide, par exemple l'acide peracétique ou l'acide m-chloroperbenzoïque, on peut subséquemment réduire le sulfoxyde ainsi obtenu de la manière décrite dans la suite du présent mémoire, en vue d'obtenir le sulfure de céph-3-ème correspondant voulu.

Lorsque l'on obtient un composé dans lequel B représente $\text{>S} \rightarrow \text{O}$, ce composé peut être transformé en le sulfure correspondant, par exemple, par réduction du sel d'acyloxy-sulfonium ou d'alcoxysulfonium correspondant, préparé in situ, par la réaction sur, par exemple le chlorure d'acétyle dans

le cas d'un sel d'acétoxysulfonium, la réduction étant effectuée par, par exemple, du dithionite de sodium ou par un ion iodure, comme dans une solution d'iodure de potassium dans un solvant miscible à l'eau, par exemple l'acide acétique, l'acétone, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le diméthylformamide ou le diméthylacétamide. On peut effectuer la réaction à une température qui varie de -20 à + 50°C.

On peut préparer les esters métaboliquement labiles des composés de la formule (I) par la réaction d'un composé de la formule (I) ou d'un sel ou d'un dérivé protégé de ce composé, sur l'agent estérifiant approprié, tel qu'un halogénure

d'acyloxyalkyle

(par exemple l'iodure), la réaction s'effectuant commodément dans un solvant organique inerte, tel que le diméthylformamide ou l'acétone, cette réaction étant suivie, lorsque cela se révèle nécessaire, de l'élimination de n'importe quels groupes protecteurs.

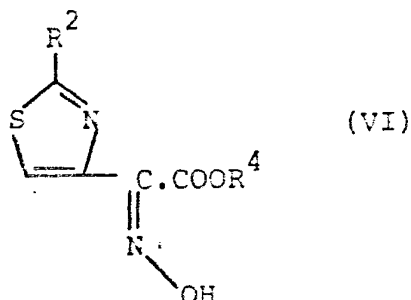
On peut former les sels avec des bases des composés de la formule (I) en faisant réagir un acide de la formule (I) sur une base convenable. Ainsi, par exemple, on peut préparer les sels de sodium ou de potassium en utilisant le sel du type 2-éthylhexanoate ou du type bicarbonate respectif. On peut préparer les sels d'addition d'acides en faisant réagir un composé de la formule (I) ou un ester métaboliquement labile d'un tel composé, sur l'acide approprié.

Lorsque l'on obtient un composé de la formule (I) sous la forme d'un mélange d'isomères, on peut obtenir l'isomère syn, par exemple, par mise en oeuvre de procédés classiques, comme par cristallisation ou par chromatographie.

Pour l'emploi à titre de matières de départ pour la préparation de composés de la formule générale (I) conformes à la présente invention, on utilise, de préférence, des composés de la formule générale (III) et des anhydrides et halogénures d'acides qui y correspondent, sous leur forme isomère syn, ou sous la forme de mélanges des isomères syn et des isomères

anti correspondants, qui contiennent au moins 90 % de l'isomère syn.

Les acides de la formule (III) et leurs dérivés constituent eux-mêmes de nouveaux composés et il est bien évident que la portée de la présente invention s'y étend également. On peut les préparer par l'éthérification d'un composé de la formule



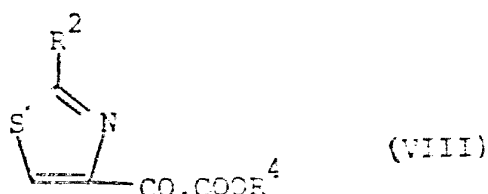
(dans laquelle R^2 possède les significations qui lui ont été attribuées plus haut et R^4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe bloquant la fonction carboxyle) ou d'un sel d'un tel composé, par réaction sélective sur un composé de la formule générale



(dans laquelle T représente un atome d'halogène, tel que le chlore, le brome ou l'iode, un radical sulfate ou sulfonate, tel que tosylate), cette éthérification étant suivie de l'élimination de n'importe quel groupe R^4 bloquant la fonction carboxyle. On peut procéder à la séparation des isomères, soit avant, soit après la réaction d'éthérification de ce genre. On met commodément la réaction d'éthérification en oeuvre en présence d'une base, par exemple le carbonate de potassium ou l'hydruure de sodium et on la réalise, de préférence dans un solvant organique, par exemple le sulfoxyde de diméthyle, un éther cyclique, tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane, ou un amide N,N-disubstitué, comme le diméthylformamide. Dans ces conditions, la configuration du groupe oxymino demeure sensiblement non modifiée par la mise en oeuvre de la réaction d'éthérification. Lorsque l'on utilise le composé de la

formule (VI) sous la forme d'un acide libre ou d'un sel avec une base, on procède généralement à la réaction d'éthérification en présence d'une base forte, par exemple le t-butyrate de potassium, une quantité suffisante de base forte étant
 5 ajoutée pour former un bi-anion. Au surplus, on doit effectuer la réaction en présence d'une base si l'on utilise un sel d'addition d'acide d'un composé de la formule (VI), la quantité de base suffisant à neutraliser rapidement l'acide en question.

10 On peut également préparer des acides de la formule (III) en faisant réagir un composé de la formule :



15 (dans laquelle R^2 et R^4 possèdent les significations précédemment indiquées) sur un composé de la formule



suivie de l'élimination de n'importe quel radical R^4 bloquant la fonction carboxyle et, si cela se révèle nécessaire, de la
 20 séparation des isomères syn et anti.

On peut convertir les acides de la formule (III) en les anhydrides et halogénures d'acides correspondants et en les sels d'addition d'acides par mise en oeuvre de procédés classiques, par exemple, de la manière décrite plus haut.

25 Lorsque X représente un atome d'halogène (c'est-à-dire de chlore, de brome ou d'iode) dans la formule (IV), on peut préparer les composés de départ du type céph-3-ème d'une manière classique, par exemple par halogénéation d'un 1 β -oxyde d'amino-3-méthylcéph-3-ème-4-carboxylate 7 β -protégé,
 30 élimination du groupe protégeant la fonction 7 β , acylation du composé 7 β -amino ainsi obtenu pour former le radical 7 β -acylamido, par exemple d'une manière analogue à celle décrite

à propos du procédé (A) ci-dessus, suivie de la réduction du groupe 1β -oxyde ultérieurement au cours de la suite des opérations. Cette façon de faire se trouve décrite dans le brevet britannique N° 1 326 551. On peut préparer les composés du type céph-2-ème correspondants par le procédé décrit dans la demande de brevet néerlandais publiée N° 6 902 013, par la réaction d'un composé du type 3-méthylcéph-2-ème sur le N-bromosuccinimide, de façon à obtenir le composé du type 3-bromométhylcéph-2-ème correspondant.

Lorsque X représente un groupe acétoxy dans la formule (IV), on peut préparer les matières de départ de ce genre, par exemple, par l'acylation de l'acide 7-aminocéphalosporanique, par exemple d'une manière analogue à celle décrite à propos de la mise en oeuvre du procédé (A) susmentionné. On peut préparer les composés de la formule (IV) dans laquelle X représente d'autres radicaux acyloxy par l'acylation des composés 3-hydroxyméthyliques correspondants que l'on peut préparer, par exemple, par l'hydrolyse des composés 3-acétoxyméthyliques appropriés, par exemple de la manière décrite, notamment, dans les mémoires descriptifs des brevets britanniques N° 1 474 519 et 1 531 212.

On peut également préparer les matières de départ de la formule (II) de manière classique, par exemple, par déplacement nucléophile du composé 3-acétoxyméthylique correspondant par le nucléophile convenable, par exemple, de la manière décrite dans le mémoire descriptif du brevet britannique N° 1 028 563, ou par la mise en oeuvre du procédé décrit dans le mémoire descriptif du brevet britannique N° 2 052 490A. Un autre procédé de préparation des matières de départ de la formule (II) se caractérise par la déprotection d'un composé 7β -amino protégé correspondant, réalisée d'une manière classique, par exemple en utilisant PCl_5 .

Il faut bien comprendre que, dans le cas des transformations susmentionnées, il peut se révéler nécessaire de protéger n'importe quels radicaux sensibles, présents dans la molécule du composé en question, afin d'éviter l'apparition de réactions secondaires indésirables. Par exemple, au cours de la mise en oeuvre de n'importe lesquelles des séquences réactionnelles énumérées plus haut, il peut se révéler nécessaire de protéger le radical NH_2 du groupement aminothiazolyte, par exemple par tritylation, acylation (par exemple chloracétylation ou formylation), protonation ou par mise en oeuvre de n'importe quel autre procédé classique. Le groupe protecteur peut ultérieurement être enlevé par l'intermédiaire de n'importe quelle méthode commode qui ne provoque pas de dégradation ou décomposition du composé souhaité, par exemple dans le cas d'un radical trityle, par l'utilisation d'un acide carboxylique éventuellement halogéné, par exemple l'acide acétique, l'acide formique, l'acide chloracétique ou l'acide trifluoracétique, ou en utilisant un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique, ou des mélanges de ces acides, de préférence en présence d'un solvant protique, tel que l'eau ou, dans le cas d'un groupe chloracétyle, par traitement par la thiourée.

Les radicaux bloquant la fonction carboxyle utilisés pour la préparation de composés de la formule (I) ou pour la préparation de matières de départ nécessaires, sont avantageusement des radicaux que l'on peut aisément séparer au cours d'une étape appropriée de la suite des réactions, commodément au cours de la dernière étape. Cependant, dans certaines circonstances, il peut être commode d'utiliser des groupes bloquant la fonction carboxyle, métaboliquement labiles et atoxiques, comme les radicaux acyloxyméthyle ou acyloxyéthyle (par exemple acétoxyméthyle ou acétoxyéthyle ou pivaloyloxy-méthyle) et conserver ceux-ci dans le produit final de façon à obtenir un ester convenable d'un composé de la formule (I)

Les groupes bloquant la fonction carboxyle appropriés sont bien connus des spécialistes de cette technique, une liste de groupes carboxyle bloqués illustrative figurant dans le mémoire descriptif du brevet britannique N° 1 399 086. Les groupes carboxyle bloqués préférés sont les radicaux aryl (alcoxy inférieur) carbonyle, tels que p-méthoxybenzyloxy-carbonyle, p-nitrobenzyloxy-carbonyle et diphénylméthoxy-carbonyle, des radicaux (alcoxy inférieur) carbonyle, tels que t-butoxycarbonyle et des radicaux halo (alcoxy inférieur) carbonyle, tels que 2,2,2-trichloréthoxycarbonyle. Le radical bloquant la fonction carboxyle peut subséquemment être enlevé par mise en oeuvre de n'importe lesquels des procédés appropriés décrits dans la littérature technique, ainsi, par exemple, on peut appliquer dans de nombreux cas une hydrolyse catalysée par un acide ou une base, tout comme on peut procéder à des hydrolyses à catalyse enzymatique.

On peut présenter les composés antibiotiques conformes à la présente invention en vue de leur administration sous n'importe quelle forme appropriée, par analogie aux formes d'administration utilisées pour d'autres antibiotiques et, par conséquent, la portée de la présente invention s'étend également à des compositions pharmaceutiques qui comprennent au moins un composé antibiotique conforme à la présente invention, convenant à l'utilisation en médecine humaine ou vétérinaire. En vue de leur emploi, on peut préparer ces compositions de manière classique à l'aide de n'importe quels excipients ou véhicules pharmaceutiques nécessaires.

On peut présenter les composés antibiotiques conformes à la présente invention sous forme de compositions convenant à l'injection et ces préparations peuvent prendre la forme de doses unitaires, être introduites dans des ampoules ou dans des récipients qui en contiennent des doses multiples, au besoin avec un conservateur additionnel. Les compositions peuvent également adopter des formes comme des suspensions, des solutions ou des émulsions dans des véhicules huileux

ou aqueux et peuvent contenir des agents de mise en composition, comme des agents de mise en suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. L'ingrédient actif peut aussi se présenter sous la forme d'une poudre convenant à la reconstitution de la composition pharmaceutique voulue à l'aide d'un véhicule convenable, par exemple l'eau apyrogène stérile, avant son emploi.

Si on le souhaite, ces compositions pulvérulentes peuvent contenir une base atoxique convenable, afin d'améliorer la solubilité dans l'eau de l'ingrédient actif et/ou d'assurer que lorsque la poudre est ajoutée à l'eau de reconstitution, le pH de la composition aqueuse ainsi obtenue soit physiologiquement compatible. La base peut également être présente dans l'eau servant à reconstituer la composition pharmaceutique avec la poudre. La base peut être, par exemple, une base inorganique, comme le carbonate de sodium, le bicarbonate de sodium ou l'acétate de sodium, ou une base organique, comme la lysine ou l'acétate de lysine.

On peut également présenter les composés antibiotiques sous forme de suppositoires contenant, par exemple, des bases pour suppositoires classiques, telles que le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Les compositions destinées à l'usage en médecine vétérinaire peuvent, par exemple, se présenter sous la forme de préparations intramammaires dans des bases à libération rapide ou retardée de la substance médicamenteuse.

Les compositions peuvent contenir à partir de 0,1 %, par exemple de 0,1 à 99 %, de la matière active, en fonction du mode d'administration. Lorsque les compositions se présentent sous la forme de doses unitaires, chaque dose unitaire contient, de préférence, de 100 à 3000 mg d'ingrédient actif, par exemple de 200 à 2000 mg de cet ingrédient actif. La dose quotidienne destinée au traitement de l'être humain adulte varie, de préférence, de 200 à 12.000 mg, par exemple de 1000 à 9000 mg de principe actif par jour, en fonction,

entre autres, de la nature de l'infection et du mode et de la fréquence de l'administration. Dans l'ensemble, on peut recourir à l'administration par la voie intraveineuse ou intramusculaire, par exemple en utilisant de 400 à 4000 mg par jour de l'ingrédient actif pour le traitement de l'être humain adulte. Pour le traitement d'infections à *Pseudomonas*, des doses quotidiennes supérieures peuvent être nécessaires. On comprendra parfaitement que, dans certaines circonstances, par exemple pour le traitement de nouveaux-nés, il peut être souhaitable de n'utiliser que des doses unitaires et des doses quotidiennes réduites.

On peut administrer les composés antibiotiques suivant la présente invention en combinaison à d'autres agents thérapeutiques, comme des antibiotiques, par exemple des pénicillines ou des céphalosporines.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention. Dans ces exemples, toutes les températures sont indiquées en degrés Celsius. L'abréviation DMSO désigne le sulfoxyde de diméthyle. Le Sorbsil U30 est un gel de silice fabriqué par la société Joseph Crosfield and Son de Warrington, Lancashire, Angleterre. L'Amberlite LA-2 est une résine échangeuse d'anions liquide faiblement basique, l'Amberlite XAD-2 est une résine macroréticulaire non fonctionnelle, ces deux résines étant fabriquées par la société Rohm et Haas de Philadelphie, E.U.A.

Préparation 1

(Z)-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)-acétate d'éthyle

On a agité du (Z)-2-hydroxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétate d'éthyle, chlorhydrate sel (30 g), avec du bromure de cyclopropylméthyle (13,5 g) dans du sulfoxyde de diméthyle (150 ml) contenant du carbonate de potassium (30 g) à 21°, sous atmosphère d'azote, pendant 7 heures. On a réparti le mélange entre du chlorure de méthylène et de l'eau. On a extrait la couche aqueuse par une quantité supplémentaire de

chlorure de méthylène et on a lavé les solutions organiques réunies avec de l'eau. Après séchage à l'aide de sulfate de magnésium, on a concentré la solution et on l'a introduite dans une colonne de gel de silice Sorbsil U30 (200 g). On a
 5 - procédé à l'élution du contenu de la colonne avec de l'acétate d'éthyle (10 à 30 %) dans de l'éther de pétrole (P.E. 40-60°). L'évaporation des fractions appropriées a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre (20,9 g); λ_{max} (éthanol)

10 234,5nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 403); $\lambda_{\text{inf.}}$ 254,5nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 302); 259,5nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 267); 265nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 229); 271,5nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 190) et 294nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 111); ν_{max} (CHBr_3) 3398 (NH), 1730 (ester), 1593 et 1491 cm^{-1} (double liaison aromatique).

Préparation 2

15 Acide (Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétique

On a dissous le produit de la préparation 1 (20 g) dans de l'éthanol (200 ml) et on y a ajouté de l'hydroxyde de sodium (2,12 g) dans de l'eau (40 ml). On a porté le mélange au reflux pendant 45 minutes, au cours desquelles la précipitation s'opéra. On a chassé une certaine partie de l'éthanol (environ 150 ml) par distillation et on a refroidi le résidu. On a réparti le mélange entre du chlorure de méthylène et de l'eau contenant de l'acide chlorhydrique 2N (70 ml). On a lavé la couche organique à l'eau, chaque couche aqueuse étant réextraite avec une quantité supplémentaire de chlorure de méthylène. On a séché les couches organiques réunies à l'aide de sulfate de magnésium et on les a évaporées de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (20 g);

30 $\lambda_{\text{inf.}}$ (éthanol) 234,5nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 383); 259,5nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 242); 266,5nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 226) et 272,5nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 217); ν_{max} (Nujol) 3260 (NH) et 1685 cm^{-1} (acide).

Préparation 3

(6R,7R)-3-Bromométhyl-7-(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)-acétamido-7-céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle

- 5 On a ajouté du chlorure d'oxalyle (0,37 ml) à une solution de N,N-diméthylformamide (0,38 ml) dans du chlorure de méthylène (10 ml) à -20°, sous agitation et sous atmosphère d'azote. On a agité le mélange sous refroidissement à l'eau glacée pendant 10 minutes, puis on l'a refroidi
- 10 jusqu'à -20°. On a ajouté de l'acide (Z)-2-cyclopropyl-méthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétique (1,94 g) et on a agité la solution sous refroidissement à l'eau glacée, pendant 10 minutes, avant de la refroidir à -20°. On a ajouté
- 15 une suspension de (6R,7R)-7-amino-3-brométhylcéph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (1,98 g) dans du chlorure de méthylène (10 ml) contenant de la N,N-diméthylaniline (1,76 ml). Une solution limpide se forme lorsque l'on a laissé le mélange se réchauffer jusqu'à 21° en l'espace d'une heure. On a lavé
- 20 la solution avec de l'acide chlorhydrique dilué et de l'eau, chaque liqueur de lavage étant réextraite avec une quantité supplémentaire de chlorure de méthylène et on a séché les extraits réunis avec du sulfate de magnésium et on les a évaporés jusqu'à un petit volume. On a filtré la solution à travers du Sorbsil U30 (50 g) dans de l'acétate d'éthyle
- 25 et on a évaporé l'éluat. On a cristallisé le résidu (3,54 g) dans un mélange d'éther diéthylique et d'éther de pétrole (P.E. 40 à 60°), de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre 2,43 g; P.F. 135 à 147°, $[\alpha]_D^{21} -11,9^\circ$ (c 0,6, CHCl₃).

EXEMPLE 1

- 30 (6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-cyclopropylméthoxy-iminoacétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate, dichlorhydrate sel

- On a ajouté du chlorure d'oxalyle (0,74 ml) à une solution agitée de N,N-diméthylformamide (0,76 ml) dans du chlorure de méthylène (20 ml) à -20°, sous atmosphère d'azote.
- 35

On a agité le mélange sous refroidissement à l'eau glacée pendant 10 minutes et on l'a ensuite refroidi jusqu'à -20°. On a ajouté de l'acide (Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétique (3,87 g), et on a agité la solution sous refroidissement à la glace pendant 10 minutes. On a refroidi la solution jusqu'à -20° et on l'a ajoutée à une solution de dichlorhydrate de (6R,7R)-7-amino-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate dihydraté (3,04 g) dans de l'alcool industriel dénaturé au méthanol (24 ml) et de l'eau (6 ml) contenant de la diéthylamine (4,7 ml) à -7°, sous vigoureuse agitation. On a laissé la solution se réchauffer jusqu'à 21° en l'espace de 15 minutes. On l'a ensuite lavée à deux reprises avec de l'eau, en procédant chaque fois à une réextraction à l'aide de chlorure de méthylène. On a séché les couches organiques réunies avec du sulfate de magnésium et on les a évaporées jusqu'à obtention d'une huile gommeuse que l'on a triturée avec de l'éther diéthylique pour obtenir un solide (4,58 g). On a dissous ce solide (4,31 g) dans de l'acide formique et on y a ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (1,6 ml). Après agitation pendant 1 heure à 21°, on a filtré le mélange et on a soumis le gâteau de filtration à une lixiviation à l'acide formique. On a évaporé les filtrats réunis et on a trituré le résidu avec de l'acétone de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (3,20 g); $[\alpha]_D^{21} -38,0^\circ$ (c 1,26, DMSO); $\lambda_{\max}$ (tampon à pH 6) 255nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 307); λ_{inf} 240 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 287) et 289,5nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 128).

EXEMPLE 2

(a) (6R,7R)-3-Acétoxyméthyl-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino)-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)-acétamido-7-céph-3-ème-4-carboxylate de t-butyle

On a ajouté du chlorure d'oxalyle (0,74 ml) à une solution de diméthylformamide (0,76 ml) dans du chlorure de méthylène (20 ml) à -20°, sous agitation et sous atmosphère

d'azote. Après 10 minutes d'agitation sous refroidissement à la glace, on a refroidi le mélange jusqu'à -20° et on y a ajouté de l'acide (Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2(2-trityl-aminothiazole-4-yl)acétique (3,88 g). Après 10 minutes de refroidissement à l'eau, on a refroidi la solution jusqu'à -20° et on y a ajouté une solution de 3-acétoxyméthyl-7-aminocéph-3-ème-4-carboxylate de t-butyle (3,28 g) dans du chlorure de méthylène (20 ml) contenant de la N,N-diméthyl-aniline (2,52 ml). On a agité la solution à 21° pendant 1 heure. On a ensuite lavé la solution successivement avec de l'acide chlorhydrique dilué et de l'eau, en procédant chaque fois à une extraction par du chlorure de méthylène. On a séché les solutions organiques réunies sur du sulfate de magnésium, on les a concentrées et on les a chromatographiées sur du Sorbsil U30 (150mg) dans de l'acétate d'éthyle 7/10 à 40 % dans de l'éther de pétrole (P.F. $40-60^{\circ}$) pour donner le composé indiqué dans le titre (5,79 g); $[\alpha]_D^{21} + 25,3^{\circ}$ (c 1,11, CHCl_3), γ_{max} (CHBr_3) 3400 (NH), 1790 (β -lactame), 1729 (esters) et 1689 et 1512 cm^{-1} (amide).

(b) Acide (6R,7R)-3-acétoxyméthyl-7-(Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyimino/acétamidocéph-3-ème-4-carboxylique, chlorhydrate sel

On a dissous le produit de l'étape (a) (5,60 g) dans de l'acide formique (22 ml) et on a ajouté de l'acide chlorhydrique concentré. On a agité la solution à 21° pendant 1 heure et on a filtré le mélange. On a soumis le gâteau de filtration à une lixiviation à l'acide formique et on a ajouté les filtrats réunis à de l'éther diisopropylique agité (620 ml). On a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éther diisopropylique et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (3,73 g), $[\alpha]_D^{21} + 37,25^{\circ}$ (c 0,59, DMSO), γ_{max} (Nujol) 3700-2300 (NH_3^+ et OH), 1780 (β -lactame), 1725 (ester et acide) et 1662 et 1543 cm^{-1} (amide).

(c) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-cyclopropyl-méthoxyiminoacétamido]-3-(4-carbamoyl-1-pyridiniumméthyl)-céph-3-ème-4-carboxylate

On a mélangé le produit de l'étape (b) (1,58 g) à du
 5 bicarbonate de sodium (500 mg) et on a lentement ajouté de
 l'eau (2 ml) sous chauffage jusqu'à 50°, opération qui a
 provoqué la formation d'un sirop. On a ajouté de l'iso-
 nicotinamide (1,45 g), cette addition étant suivie de celle
 de bicarbonate de sodium supplémentaire pour ajuster le pH
 10 du mélange à 7,0. On a ajouté de l'iodure de sodium (6,67 g)
 et on a chauffé la solution jusqu'à 80° sous agitation. On
 a maintenu cette solution à 80° pendant 3,5 heures. On a
 laissé refroidir le sirop et on l'a dilué avec de l'acétone
 (250 ml) sous agitation. On a recueilli le solide par fil-
 15 tration et on l'a lavé convenablement à l'acétone pour le
 sécher ensuite sous vide. On a dissous le solide dans de
 l'eau et on a introduit la solution dans une colonne de
 résine Amberlite XAD-2. On a élué la colonne avec de l'eau
 et ensuite de l'éthanol à 25 % dans de l'eau. On a analysé
 20 les fractions en examinant leurs spectres UV et on a réuni
 les fractions appropriées d'éluat pour les évaporer ensuite
 jusqu'à l'obtention d'une huile. On a trituré cette huile
 avec de l'acétone de façon à recueillir le composé indiqué dans
 le titre (360mg); $\lambda_{\max}$ (pH6 tampon au phosphate) 231
 25 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 338); λ_{infl} 251,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 308) et 292
 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 146); $\nu_{\max}$ (Nujol) 1775 (β -lactame), 1680
 (amide) et 1615 cm^{-1} (carboxylate).

Example 3

30 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-cyclopropyl-méthoxyiminoacétamido]-3-(1-pyridiniumméthyl)-céph-3-ème-4-carboxylate

On a agité le dichlorhydrate sel du composé indiqué dans
 le titre (420 mg) avec de l'eau (5 ml) et de l'acétate
 d'éthyle (4 ml), et on a ajouté, goutte à goutte, de la résine

Amberlite LA-2 (0,6 ml), en vue d'ajuster le pH du mélange à 5,2. On a extrait la couche organique par une quantité supplémentaire d'eau et on a lavé les couches aqueuses réunies à l'acétate d'éthyle. L'évaporation a permis d'ob-

5 - tenir une gomme que l'on a triturée avec de l'acétone de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre (270 mg); $[\alpha]_D^{21} - 69,7\%$ (c 1,14, DMSO); $\lambda_{\max}$ (tampon à pH6) 256 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 362$); λ_{infl} 241 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 340$) et 292 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 145$).

EXEMPLE 4

- 10 (a) (1S, 6R, 7R)-3-Bromométhyl-7-(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétamido-7-céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, 1-oxvde

On a dissous du (6R, 7R)-3-bromométhyl-7-(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétamido-7-céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (1,2 g) dans du

15 chlorure de méthylène (10 ml) et on a ajouté de l'acide 3-chloroperbenzoïque (292 mg) sous agitation et refroidissement à l'eau glacée. Après 30 minutes, on a lavé la solution avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium

20 et de l'eau (à deux reprises). Après séchage à l'aide de sulfate de magnésium, on a concentré la solution et on l'a purifiée sur une colonne de Sorbsil U-30 (50 g) que l'on a éluée à l'acétate d'éthyle (50 à 80 %) dans de l'éther de pétrole (P.E. 40 à 60°), de manière à obtenir le composé indi-

25 qué dans le titre (270 mg); $[\alpha]_D^{21} - 69,7\%$ (c 1,14,

DMSO); $\lambda_{\max}$ (pH6 tampon à 256 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 362$); λ_{infl} 241 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 340$) et 292 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 145$).

- 30 (b) (1S, 6R, 7R)-7-(Z)-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, 1-oxyde, bromure

On a dissous le produit de l'étape (a) dans de la pyridine (0,2 ml) et on a agité la solution à 21° pendant environ

2,5 heures. On a dilué la solution avec de l'éther diéthylique (8 ml) et, après agitation pendant 10 minutes, on a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éther diéthylique et on l'a séché de façon à obtenir le composé
 5 . indiqué dans le titre (90 mg); $[\alpha]_D^{21} -65,2^\circ$ (c 1,38, CHCl_3);
 ν_{max} (Nujol) 3700-3100 (NH et H_2O), 1803 (β -lactame), 1727 (ester), 1682 + 1514 (amide) et 1028 cm^{-1} (sulfoxyde).

(c) (6R,7R)-7-/(Z)-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-trityl-aminothiazole-4-yl)acétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate de diphenylméthyle, halogénure mixte

10 Sous agitation, on a mis du bromure de 1-oxyde de (1S, 6R,7R)-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylamino-thiazole-4-yl)acétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate de diphenylméthyle (300 mg) en suspension avec
 15 de l'iodure de potassium (0,24 g) dans de l'acétone (2 ml), sous refroidissement à l'eau glacée. On a ajouté du chlorure d'acétyle (0,1 ml). Après agitation sous refroidissement pendant environ 1,5 heure, on a versé la solution dans une
 20 solution de métabisulfite de sodium (0,12 g) dans de l'eau (15 ml). On a recueilli le précipité ainsi obtenu par filtration, on l'a lavé à l'eau et à l'éther diéthylique et on l'a séché de façon à recueillir le composé indiqué dans le
 titre (300 mg): ν_{max} (Nujol) 3700-3100 (NH), 1790 (β -lactame), 1721 (ester) et 1689 et 1518 cm^{-1} (amide); τ (d_6 -DMSO) contenant
 25 1,03, 1,33 et 1,82 (protons pyridinium), 3,08 (COOCH), 3,23 (proton thiazole), 4,05 (d,d, J 9 et 5HZ; 7-H) et 6,08 (d, J 6HZ; NOCH_2 -).

(d) (6R,7R)-7-/(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-cyclopropyl-méthoxyiminoacétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate, dichlorhydrate sel

30 On a mélangé du (6R,7R)-7-/(Z)-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétamido-7-3-(1-pyridinium-méthyl)céph-3-ème-4-carboxylate de diphenylméthyle, halogénure mixte (200 mg), à de l'acide formique (0,8 ml) à 21° et on a
 35 ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (0,06 ml). On a

agité le mélange à 21° pendant 2 heures et on l'a ensuite filtré. On a soumis le gâteau de filtration à une lixiviation à l'acide formique et on a ajouté les filtrats réunis à de l'acétone (10 ml) et de l'éther (3 ml). On a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé et séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (22 mg) dont les caractéristiques spectroscopiques ressemblaient à celles du produit de l'exemple 1.

EXEMPLE 5

(a) (6R,7R)-7-/[Z]-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)-céph-2-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, bromure

On a dissous (6R,7R)-3-bromométhyl-7-/[Z]-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétamido-7-céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (100 mg) dans de la pyridine (0,2 ml) et on a agité la solution à 21° pendant 3 heures. On a dilué la solution à l'aide d'éther diéthylique (8 ml) et, après 10 minutes, on a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éther diéthylique et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre

(100mg); $\nu_{\max}$ (Nujol) 3390 (NH), 1809 (B-lactame), 1730 (ester) et 1682 et 1513 cm^{-1} (amide); τ (d_6 -DMSO) englobait 1,00, 1,42 et 1,93 (protons pyridinium),

3,05 (COOCH), 3,21 (2-H), 3,24 (proton thiazole),

4,42 (d,d, J 9 et 5Hz; 7-H) et 6,12 (d, J 6Hz; NOCH₂-).

(b) (1S, 6R,7R)-7-/[Z]-2-Cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle, 1-xyde, bromure

On a dissous du bromure de (6R,7R)-7-/[Z]-2-cyclopropylméthoxyimino-2-(2-tritylaminothiazole-4-yl)acétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-2-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (300 mg) dans du chlorure de méthylène (5 ml), sous agitation et refroidissement à la glace. On a ajouté de l'acide

3-chloroperbenzoïque (70 mg). Après 1,5 heure, on a lavé la solution avec une solution de bicarbonate de sodium et de l'eau et on l'a séchée sur du sulfate de magnésium. On a évaporé la solution jusqu'à l'obtention d'une gomme que l'on a triturée avec de l'éther diéthylique pour obtenir un solide. On a dissous ce solide dans du chlorure de méthylène (5 ml) et on a ajouté une quantité supplémentaire d'acide 3-chloroperbenzoïque à des intervalles de 30 minutes. On a lavé la solution avec une solution de bicarbonate de sodium, avec une solution de méthabisulfite de sodium et avec de l'eau et on l'a ensuite séchée sur du sulfate de magnésium. Après l'évaporation, on a trituré les résidus avec de l'éther diéthylique de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre, brut (230 mg). On a purifié un échantillon du produit par chromatographie sur du Sorbsil U30 (5 g) dans du méthanol et un mélange de propanol et d'eau pour obtenir le composé indiqué dans le titre dont les caractéristiques spectroscopiques ressemblaient à celles du produit de l'exemple 4 (b).

On peut réduire et déprotéger le produit de l'exemple 5 (b) de la manière décrite dans l'exemple 4 (c) et 4 (d), de façon à obtenir le dichlorhydrate sel du (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyimino]acétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate.

EXEMPLE A

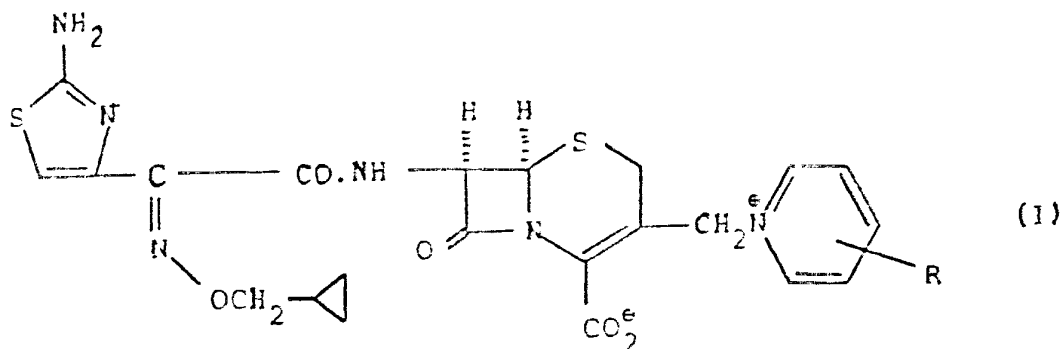
Poudre sèche pour injection

Il faut introduire du (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyimino]acétamido-7-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate de manière aseptique dans des fioles en verre, le contenu de chaque récipient étant équivalent à 500 mg de la matière pure anhydre. Il faut purger les espaces supérieurs des fioles avec de l'azote stérile. Il faut fermer les fioles en se servant de disques ou bouchons de caoutchouc et de recouvrements métalliques, appliqués par sertissage, de façon à empêcher un échange gazeux ou toute entrée de microorganismes. On peut dissoudre le produit dans

de l'eau pour injection ou tout autre véhicule stérile approprié peu de temps avant son administration.

REVENDECATIONS

1. Antibiotiques de la nature des céphalosporines répondant à la formule générale suivante :



(dans laquelle R représente un radical 3 ou 4-carbamoyl ou un atome d'hydrogène), ainsi que les sels atoxiques et les esters métaboliquement labiles et atoxiques de ces composés.

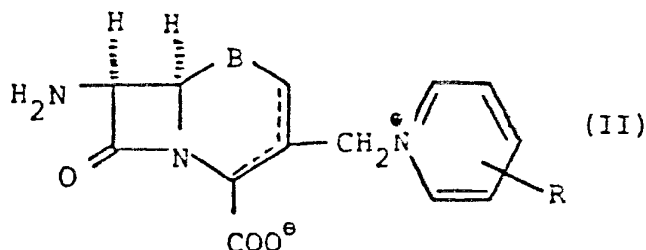
2. (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazole-4-yl)-2-cyclopropylméthoxyiminoacétamido]-3-(1-pyridiniumméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate.

3. Sels atoxiques et esters métaboliquement labiles et atoxiques du composé suivant la revendication 2.

4. Formes à fonction N protégée et à groupe carboxyle bloqué des composés suivant la revendication 1.

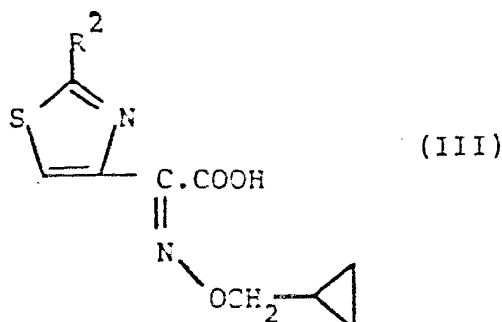
5. Procédé de préparation d'un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que :

(A) on acyle un composé de la formule



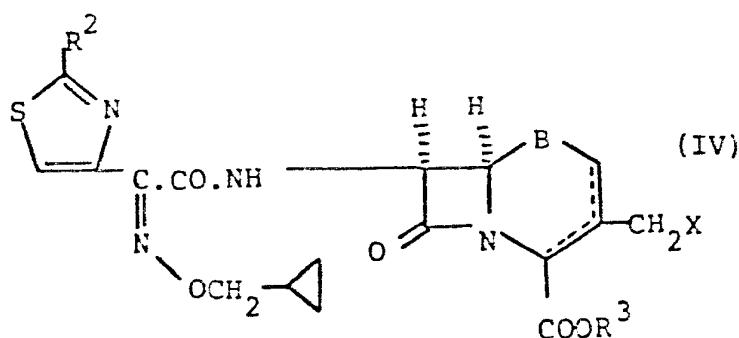
(dans laquelle R possède les significations qui lui ont été attribuées dans la revendication 1, B représente $>S$ ou $>S \rightarrow O$ et la ligne en traits interrompus qui établit un pont entre les positions 2,3 et 4, indique que le composé est

une substance du type céph-2-ème ou céph-3-ème) ou un sel ou un dérivé N-sylilique d'un tel composé, ou un composé correspondant possédant un groupe de la formule $-\text{COOR}^1$ en position 4 (où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe bloquant la fonction carboxyle) et possédant un anion E^- associé, avec un acide de la formule

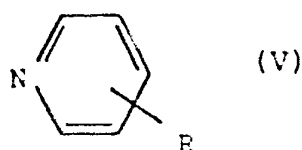


(dans laquelle R^2 représente un groupe amino ou amino protégé) ou avec un sel d'un tel acide, ou avec un agent acylant qui y correspond, ou bien

(B) on fait réagir un composé de la formule



(dans laquelle R^2 , B et la ligne en traités interrompus possèdent les significations qui leur ont été attribuées plus haut, R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical bloquant la fonction carboxyle et X représente le reste remplaçable d'un nucléophile), ou un sel d'un tel composé, sur un composé pyridinique de la formule :



(dans laquelle R possède les significations qui lui ont été attribuées dans la revendication 1, puis,

si cela se révèle nécessaire et/ou souhaitable dans chaque circonstance, on met en oeuvre n'importe lesquelles
 5 des réactions qui suivent, en n'importe quel ordre approprié:
 i) conversion d'un isomère Δ^2 en l'isomère Δ^3 souhaité,
 ii) réduction d'un composé dans lequel B représente $>S \rightarrow O$
 pour former un composé dans lequel B représente $>S$,
 10 iii) conversion d'un groupe carboxyle en une fonction ester
 métaboliquement labile et atoxique,
 iv) formation d'une fonction sel atoxique et
 v) élimination de n'importe quels groupes bloquant la
 fonction carboxyle et/ou protégeant la fonction N.

6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en
 15 ce que le composé de la formule (II) est le dichlorhydrate
 de (6R,7R)-7-amino-3-(1-pyridiniumméthyl)-céph-3-ème-4-
 carboxylate .

7. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce
 qu'elles contiennent, à titre d'ingrédient actif, au moins
 20 un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à
 3, en association avec un excipient ou véhicule pharmaceu-
 tique.

8. Acide de la formule (III) telle que définie dans la
 revendication 5, ainsi que ses sels, esters et dérivés
 25 réactifs.