

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 18917

(54)

Procédé de préparation de dérivés de céphème.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 501/06.

(22)

Date de dépôt..... 23 juillet 1979.

(33)

(32)

(31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 6 du 6-2-1981.

(71)

Déposant : Société dite : HOECHST AG, résidant en RFA.

(72)

Invention de : Volker Hitzel, Rudolf Lattrell et Dieter Bormann.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

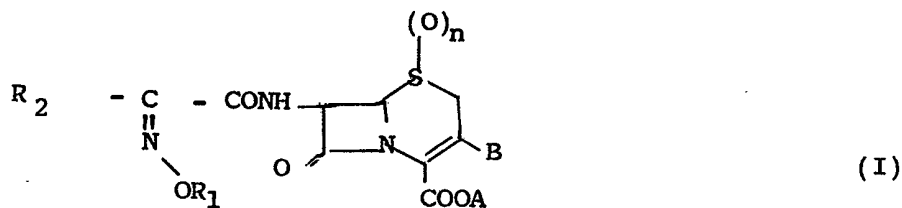
(74)

Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

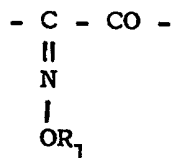
1

La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés de céphème.

Il est connu que dans des composés répondant à la formule générale I



le groupe oximinoéther répondant à la formule :



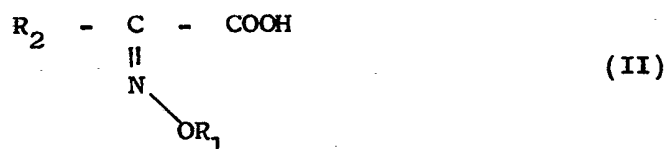
peut se présenter sous une forme syn et sous une forme anti, et que leurs activités biologiques sont différentes.

20 Il est connu en outre que les oximinoéthers syn se transforment facilement en composés anti dans diverses conditions réactionnelles, de telle sorte que l'on doit utiliser des procédés très spéciaux pour éviter cette isomérisation et pour obtenir des produits syn purs.

25 C'est ainsi qu'il est connu par la demande de brevet de la RFA n° 27 02 501, que l'on obtient des composés répondant à la formule I, dans lesquels le groupe R_1O est la position syn, en effectuant l'acylation avec l'anhydride symétrique de l'acide 2-alcoxyimino-acétique. Cette réaction présente l'in-
30 convénient qu'il faut utiliser l'acide 2-alcoxyimino-acétique dans une quantité double par rapport au constituant aminé à acyler.

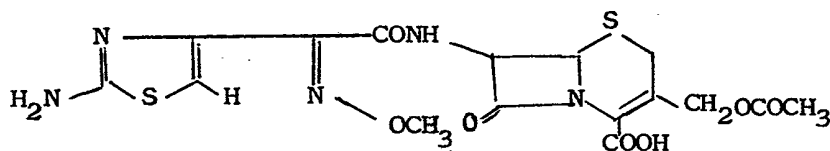
Il est en outre connu par les demandes de brevet de la RFA N°s 22 23 375 et 22 65 234, que l'on peut préparer des
35 chlorures d'acide des composés répondant à la formule II

2



5 en mélange avec leur composé anti en faisant réagir les sels de sodium des acides carboxyliques correspondants avec le chlorure d'oxalyle en utilisant des quantités catalytiques de diméthylformamide, ou les acides libres avec le pentachlorure de phosphore. Par ailleurs, il est indiqué dans la demande de
 10 brevet de la RFA N° 25 56 736 pour des composés de type aminothiazolyle, que lorsqu'on utilise du chlorure d'oxalyle comme agent de formation de chlorures d'acides, il se forme à partir du sel de sodium un composé dont le spectre de RMN montre qu'il s'agit d'un composé anti.

15



syn H 6,75 (D₂O) DOS 27 02 501

20 anti H 7,58 (D₂O) DOS 25 56 736

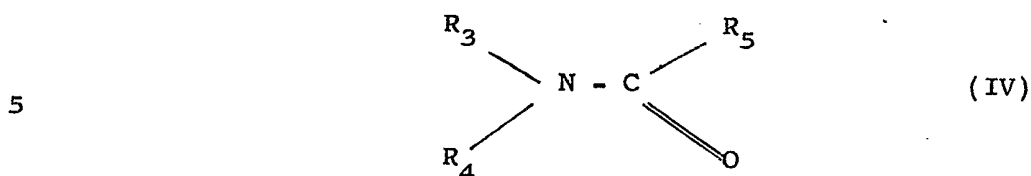
Enfin, il est indiqué dans la littérature que lorsqu'on utilise du diméthylformamide et de l'oxychlorure de phosphore, du chlorure de thionyle ou du phosgène, l'acylation des 7-amino-céphèmes par l'acide 2-(2-amino-4-thiazolyl)-alcoxyimino-
 25 acétique s'effectue de façon satisfaisante. Les propres recherches de la Demanderesse ont montré que le produit ainsi préparé ne se forme qu'avec des rendements moyens et dans un état de pureté insuffisant. Comme il a déjà été indiqué dans la
 30 littérature, il faut effectuer en outre une purification chromatographique pour obtenir un produit pur.

Il est en outre connu par la littérature que le diméthylformamide forme avec le chlorure de thionyle un composé qui n'est pas très stable et peut se décomposer brutalement en
 35 présence de traces de fer trivalent.

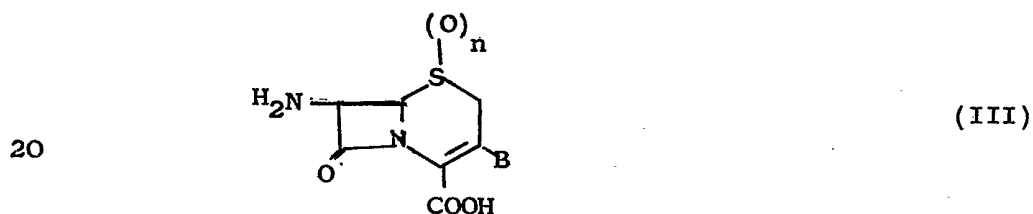
On a trouvé à présent de manière surprenante que lors-

3

qu'on utilise des composés répondant à la formule IV

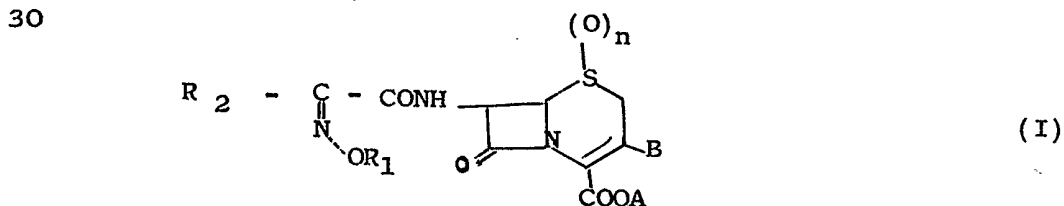


après addition d'agents formant des halogénures d'acides tels que le phosgène, le chlorure d'oxalyle, le pentachlorure de phosphore ou l'oxychlorure de phosphore, il se formait des produits de réaction qui se signalent par une stabilité supérieure. A partir de ces produits de réaction, il se forme avec les acides carboxyliques répondant à la formule II des complexes actifs qui réagissent de leur côté, de façon surprenante, avec des 7-aminocéphènes répondant à la formule III



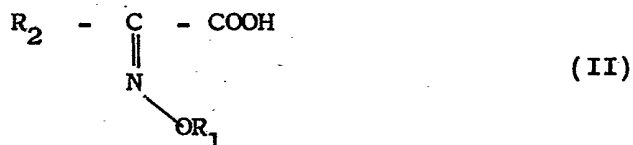
avec un rendement exceptionnel et inattendu, et une haute pureté, pour donner des dérivés répondant à la formule I. On doit en outre considérer comme très étonnant que l'acylation s'effectue sans transposition du groupe 2-oximinoéther de la forme syn à la forme anti.

Le procédé de l'invention pour la préparation de composés du céphème répondant à la formule générale I

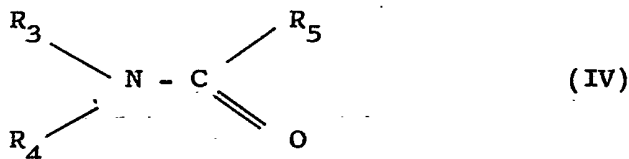


35

dans laquelle A désigne l'hydrogène, un équivalent d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'une base organique azotée ou le reste d'un groupe ester, R_1 désigne l'hydrogène, un groupe alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, aralcoyle acyle, aryle, arylsulfonyle, alcoylsulfonyle ou hétérocyclique, ce groupe étant éventuellement substitué, R_2 un groupe furyle, tiazolyle ou phényle éventuellement substitué par un groupe alcoyle en C_1 à C_4 , un groupe aryle ou un groupe amino éventuellement protégé, et B désigne un groupe alcoxy inférieur, méthyle, acétoxyméthyle, carbamoylméthyle, halogène ou CH_2S- Het où Het peut représenter un cycle à 5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatomes et dans laquelle le groupe R_1O est en position syn et n représente 0,1 ou 2, est caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide carboxylique répondant à la formule générale II



ou un de ses sels, dans laquelle R et R_2 possèdent la signification qui précède, en présence ¹d'environ 0,1 à environ ²3,0 moles d'un composé répondant à la formule générale IV

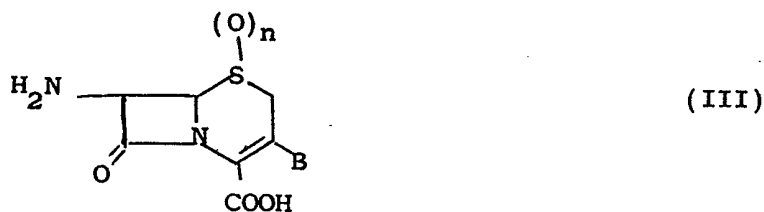


dans laquelle les radicaux R_3 , R_4 et R_5 peuvent être identiques ou différents et désigner un radical alcoyle en C_1 à C_6 , les radicaux R_3 et R_4 ou R_3 et R_5 pouvant aussi former ensemble un cycle éventuellement interrompu par un hétéroatome et R_5 peut aussi représenter un groupe dialcoylamino, dans lequel les groupes alcoyles contiennent chacun 1 à 6 atomes de carbone et peuvent se refermer pour donner un cycle éventuellement in-

5

terrompu par un hétéroatome, avec un agent formateur de chlorure d'acide et on fait réagir le complexe obtenu avec un acide céphémique répondant à la formule générale III

5



- 10 dans laquelle B et n sont tels que définis ci-dessus, sous la forme d'un sel d'amine ou d'un ester pouvant éventuellement être dissocié par hydrolyse acide ou hydrogénolyse ou d'un ester silylique, et on transforme si nécessaire, d'une manière connue en soi, dans les acides céphème carboxyliques répondant à la
- 15 formule I un groupe carboxylique éventuellement obtenu en un autre des groupes cités pour A.

Dans les composés du céphème répondant à la formule I, A peut désigner l'hydrogène, un métal alcalin, en particulier le sodium, un équivalent d'un métal alcalino-terreux, en particulier le calcium, un équivalent d'une base organique azotée,

20 en particulier la diéthylamine, la diéthanolamine ou la procaine. Il peut aussi désigner le reste d'un groupe ester, par exemple un ester alcoylique inférieur comme l'ester tert-butyl-ique, un ester benzhydrylique éventuellement substitué, comme

25 l'ester bis-p-méthoxy-benzhydrylique, un ester p-(alcoxy inf.) benzylique comme l'ester p-méthoxybenzylique, un ester de type phtalide, un ester acétoxyméthylique ou pivaloyloxyméthylique.

R_1 peut par exemple désigner l'hydrogène,

- 30 un groupe alcoyle en C_1 à C_4 , tel que les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, de préférence méthyle ou cycloalcoyle en C_3 à C_8 , de préférence en C_3 à C_6 , comme les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, les groupes alcoyle et cycloalcoyle pouvant encore être substitués une ou
- 35 plusieurs fois, par exemple par un groupe alcoyle en C_1 à C_4 , de préférence méthyle,

- par un groupe cycloalcoyle en C_3 à C_8 , en particulier en C_3 à C_6 , comme les groupes cyclopentyle ou cyclohexyle,
 par un groupe alcoxycarbonyle ayant 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoyle, de préférence méthoxy carbonyle ou
 5 éthoxycarbonyle,
 par un groupe carboxy; cyano; carbamoyle, pouvant être le cas échéant substitué une ou deux fois par des groupes alcoyles en C_1 à C_4 éventuellement substitués, par exemple par des hydroxy, deux substituants pouvant aussi se refermer pour for-
 10 mer un cycle à 5 ou 6 chaînons, éventuellement interrompu par O ou N, tel que les cycles morpholinopipérazino, N-méthylpipérazino, pyrrolidino, par un groupe alcoylcarbonyle ayant 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoyle, en particulier acétyle, par un groupe sulfo; sulfamoyle,
 15 par un groupe alcoxysulfamoyle en C_1 à C_4 , en particulier méthoxy ou éthoxysulfenyle,
 par un groupe phosphono,
 par un groupe hydroxy,
 par un halogène, de préférence le chlore ou le brome,
 20 par un groupe alcoxy en C_1 à C_4 , en particulier méthoxy ou éthoxy,
 par un groupe alcoylthio en C_1 à C_4 , en particulier méthylthio ou éthylthio,
 par un groupe acyloxy, en particulier acyloxy aliphatique en
 25 C_1 à C_4 , par exemple acétoxy ou benzoxyloxy,
 par un groupe carboxyalcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoyle, en particulier carboxyméthoxy,
 par un groupe aryle, de préférence phényle, qui peut porter encore d'autres substituants, tels que
 30 un hétérocycle répondant à la définition donnée par "Het" à propos de B, lorsque B désigne $-CH_2S-Het$
 un groupe alcoyle en C_1 à C_4 , de préférence méthyle; alcényle en C_1 à C_4 , de préférence allyle; alcoyloxy en C_1 à C_4 , de préférence méthoxy; alcoylthio en C_1 à C_4 ,
 35 de préférence méthylthio; un halogène, de préférence le chlore, le brome; un groupe sulfamoyle, carbamoyle, car-

- boxy, trifluorométhyle ; alcoyloxycarbonyle ayant 1 à 4 atomes de C dans le groupe alcoyle, par exemple méthoxycarbonyle ; cyano ; nitro ; amino ; alcoylamino en C_1 à C_4 , par exemple méthylamino ou éthylamino ; dialcoylamino en C_1 à C_4 , par exemple diméthyle ou diéthylamino, ou amidino ;
- un groupe alcényle en C_2 à C_6 , de préférence en C_3 à C_5 , par exemple alcyle ou crotonyle, qui peut encore être substitué, par exemple
- 10 par un groupe alcoyle en C_1 à C_4 , de préférence méthyle , par un halogène, en particulier le chlore, le brome, par un groupe carboxyle ou carbamoyle qui peut être substitué, comme il a été indiqué ci-dessus pour R_1 lorsqu'il désigne un groupe alcoyle,
- 15 par un groupe alcoyloxycarbonyle ayant 1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoyle, en particulier méthoxycarbonyle ou éthoxy carbonyle,
- un groupe alcynyle en C_3 à C_5 , de préférence propargyle, qui peut de son côté être substitué, par exemple
- 20 par un groupe aryle, de préférence phényle,
- un groupe acyle aliphatique, saturé ou insaturé en C_1 à C_7 , de préférence en C_1 à C_4 , tel que formyle, acétyle, propionyle, butyryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle, propioloyle, qui peut de son côté être substitué, par exemple
- 25 par un halogène tel que le chlore, le brome, le fluor, ce qui conduit par exemple à un radical chloracétyle, dichloracétyle ou bromacétyle,
- par un groupe amino,
- 30 par un groupe alcoylamino en C_1 à C_4 , de préférence méthyl- ou éthylamino,
- par un groupe dialcoylamino en C_1 à C_4 , en particulier diméthyl- ou diéthylamino, qui peut également se refermer pour donner un cycle interrompu le cas échéant par des
- 35 hétéroatomes, tel que l'oxygène, l'azote ou le soufre, tel que la morpholine ou la pipérazine, la perhydrothiazine,

un groupe acyle aromatique, tel qu'un groupe benzoyle ou naph-
toyle, qui peut de son côté être substitué, par exemple
par un groupe alcoyle en C_1 à C_4 , en particulier méthy-
le,

- 5 par un halogène, de préférence le chlore, le brome,
par un groupe alcoyloxy en C_1 en C_4 , en particulier
méthoxy,
par un groupe dialcoylamino en C_1 à C_4 , en particulier
diméthyl- ou diéthylamino, qui peut aussi se refer-
10 mer pour donner un cycle tel que décrit précédemment,
interrompu le cas échéant par des hétéroatomes tels
que l'oxygène ou l'azote,

un groupe trifluorométhyle,

un groupe acyle hétérocyclique dérivant d'hétérocycles à 5

- 15 ou 6 chaînons et 1 à 4 hétéroatomes tels que le soufre,
l'oxygène et l'azote, par exemple un groupe thénoyale,
furoyle, nicotinoyale, isonicotinoyale ou picolinoyale,
qui peut de son côté être substitué, par exemple par les
substituants indiqués précédemment pour l'acyle aroma-
20 tique (R_1).

un groupe arylsulfonyle éventuellement substitué, en particu-
lier phénylsulfonyle, p-tolylsulfonyle et p-amino phénylsul-
fonyle,

- un groupe alcoylsulfonyle éventuellement substitué en C_1 à C_7 ,
25 de préférence en C_1 à C_4 , en particulier méthyle ou éthyl-
sulfonyle,

un groupe aryle, de préférence phényle, ou par exemple 1- ou 2-
naphthyle, qui peut aussi être substitué, par exemple par les
substituants précédemment indiqués pour l'acyle aromatique (R_1),

- 30 un groupe hétérocyclique dérivant d'un hétérocycle à 5 ou 6
chaînons comportant 1 à 4 hétéroatomes, tels que le soufre,
l'oxygène ou l'azote, par exemple un groupe thiényale, furyale,
pyridyle ou picolinyle et pouvant aussi être substitué, par
exemple par les substituants indiqués pour l'acyle aromatique
35 (R_1).

Si R_2 désigne un des hétérocycles précédemment indiqués,

on peut envisager en particulier parmi ceux-ci les radicaux 2-furyle et 4-thiazolyle. Ces radicaux peuvent eux-aussi porter des substituants, de préférence en position 2, par exemple un groupe alcoyle, en particulier en C₁ à C₄, de préférence méthyle, un groupe aryle, de préférence un radical phényle, un groupe amino ou un groupe amino protégé.

Comme groupe protecteur du groupe amino, on peut en particulier envisager ceux qui sont dissociables par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, tels qu'un groupe halogéno- de préférence chloro- ou bromo-acétyle, un groupe carbobenzoxy, un groupe tert-butyloxy-carbonyle ou en particulier un groupe trityle, qui peut être lui-même substitué le cas échéant, par exemple par un halogène ou un groupe alcoyle.

B peut désigner un groupe méthyle, acétoxyméthyle, carbamoyloxyméthyle, un halogène, de préférence le chlore, un groupe alcoxy inférieur, de préférence méthoxy et un groupe -CH₂S-Het, dans lequel Het désigne un cycle à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes, de préférence l'azote ou le soufre, tel qu'un radical thiadiazolyle, de préférence 1,3,4-thiadiazolyle ou un radical tétrazolyle.

n peut désigner 0, 1 ou 2.

La synthèse d'acides carboxyliques répondant à la formule générale II est décrite dans la littérature des brevets par exemple dans la demande de brevet de la RFA n° 2702 501. Les acides carboxyliques répondant à la formule générale II, dans lesquels R₁ désigne un radical phényle ou benzyle, sont nouveaux.

La synthèse des composés de départ répondant à la formule générale III est connue par la littérature. Lorsque n désigne 1 ou 2, les composés doivent être préparés par une oxydation préalable, par des procédés tels que ceux décrits par E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press. New-York et Londres (1972).

Les complexes actifs des acides carboxyliques de formule II nécessaires pour l'exécution du procédé de l'invention sont avantageusement mis à réagir directement après leur for-

mation avec les 7-aminocéphèmes.

Les acides carboxyliques de formule II sont de préférence utilisés sous forme d'acides libres. On peut cependant aussi utiliser pour les réactions leurs sels, tels que les
5 sels alcalins, en particulier le sel de sodium, ou des sels d'amines tels que le sel de triéthylamine.

Comme agents formateurs d'halogénures d'acides, on citera par exemple des halogénures de thionyle tels que le chlorure de thionyle ou le bromure de thionyle, en particulier le
10 pentachlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore et le chlorure d'oxalyle, et mieux encore le phosgène.

Dans les composés répondant à la formule IV, si R_3 , R_4 et R_5 désignent un radical alcoyle en C_1 à C_6 , on peut envisager par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle,
15 hexyle, mais de préférence des radicaux alcoyles en C_1 à C_4 , en particulier le radical méthyle. Si R_3 et R_4 ou R_3 et R_5 sont liés pour former un cycle éventuellement interrompu par un hétéroatome, on citera en particulier comme hétéroatomes l'oxygène et l'azote. Comme cycles, on peut envisager de pré-
20 férence ceux à 4-8 chaînons, en particulier ceux à 5-6 chaînons tels que les cycles pipéridine, morpholine, pyrrolidone, pyrrolidine, acétidinone-2 ou pipérazine.

Comme composés répondant à la formule générale IV, on peut utiliser en particulier des amides carboxyliques N-disubstitués, par exemple des dialcoylacétamides, les deux groupes
25 alcoyles, de préférence des groupes alcoyles inférieurs, pouvant également s'unir pour former un cycle, de préférence un cycle à 4 à 8 chaînons, qui peut le cas échéant être interrompu par les hétéroatomes tels que l'azote ou l'oxygène. Comme exem-
30 ples de ceux-ci, on citera la N-méthylpyrrolidone, la N-méthylazétidinone, le N,N-diéthylbutyramide, des dialcoylpropionamides et des dialcoylacétamides dans lesquels les substituants alcoyles sont de préférence des radicaux alcoyle inférieurs, tels que le diméthylacétamide, le diéthylacétamide, la N-acétyl-
35 pipéridine, la N-acétylmorpholine, le N-propionylpipéridine, la N-butyryl-pyrrolidine, la N-butyryl-pipéridine, la N,N-di-

méthyl-N',N'-pentaméthylène-urée, la tétraméthylurée, la tétraéthylurée. Comme composés répondant à la formule IV préférés, on citera le diéthylacétamide, le N,N-diméthylpropionamide, le N,N-diéthylpropionamide, la N-acétylpipéridine et la tétraméthylurée, le diméthylacétamide étant particulièrement préféré.

La stabilité des produits de réaction avec des agents formateurs d'halogénures d'acides s'est révélée excessivement importante pour l'utilité pratique des composés répondant à la formule IV. Par contre, il est connu que le produit de la réaction du chlorure de thionyle et du diméthylformamide peut se décomposer de façon explosive en présence de traces de Fe^{3+} , comme il a été indiqué ci-dessus.

La préparation des complexes actifs avec les acides carboxyliques répondant à la formule II s'effectue dans un solvant inerte, sec, qui ne gêne pas la réaction ultérieure. Comme solvants, on citera : des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène ou le chloroforme, des esters comme l'acétate d'éthyle ou des hydrocarbures aromatiques comme le toluène ou le xylène, mais aussi des éthers comme l'éther diéthylique ou l'éther diisopropylique.

Pour une exécution optimale du procédé de l'invention, on utilise les acides carboxyliques répondant à la formule II en quantité au moins stoechiométrique par rapport au 7-amino-céphème à transformer.

Comme l'isolement du complexe actif s'est révélé inutile, on peut avantageusement introduire le composé répondant à la formule IV à raison d'environ 0,1 à environ 3 équivalents, de préférence de 0,1 à 1,5 équivalents, ajouter la quantité correspondante du réactif d'halogénéation, puis de faire réagir l'acide carboxylique répondant à la formule II. L'ordre des additions n'est pas déterminant.

L'activation conforme à l'invention des acides carboxyliques répondant à la formule II par la formation de complexe décrite ci-dessus peut s'effectuer dans un large domaine de températures, par exemple entre -70°C et $+30^{\circ}\text{C}$, et mieux encore entre -20°C et $+10^{\circ}\text{C}$.

Le second stade du procédé de l'invention, l'acylation, vient aussitôt après la formation du complexe actif. Pour cette acylation, on peut utiliser les acides carboxyliques répondant à la formule III, par exemple sous la forme de leurs sels d'amine, en particulier de sels de trialcoylamine, tels que le sel de triéthylamine, le sel de triméthylbenzylamine ou le sel d'éthyldicyclohexylamine, mais aussi un sel de dialcoylarylamine, comme le sel de N,N-diméthylaniline. Ils peuvent aussi être utilisés sous la forme de leurs esters, étant entendu qu'au cas où l'on désire les transformer ultérieurement en un groupe carboxyle libre, on choisit ceux qui sont dissociables par hydrolyse acide ou hydrogénolyse. Comme esters silyliques, on peut envisager en particulier des esters trialcoyliques, de préférence triméthylsilyliques que l'on obtient d'une manière qui est décrite dans la littérature, à l'aide des agents de silylation appropriés.

L'acide halohydrique libéré lors de l'acylation est neutralisé si nécessaire par addition d'une base. Des bases particulièrement appropriées sont des trialcoylamines telles que la triéthylamine, la triméthylbenzylamine, l'éthyldicyclohexylamine, mais encore des dialcoylarylamines telles que la N,N-diméthylaniline.

La réaction d'acylation peut s'effectuer à des températures comprises par exemple entre -80° et $+30^{\circ}\text{C}$, mais de préférence entre -20 et $+20^{\circ}\text{C}$. A cette température, la réaction est généralement terminée au bout de 30 à 60 minutes.

Les produits d'acylation ainsi obtenus sont faciles à isoler d'une manière connue en soi, le cas échéant après élimination d'un groupe protecteur éventuellement présent. Une telle élimination de groupe protecteur du groupe amino peut par exemple s'effectuer comme il est décrit dans la demande de brevet de la RFA n° 27 02 501 ou dans Houben-Weyl, vol XV/1, p. 272 f.

Les esters formés conformément à l'invention peuvent être isolés et utilisés tels quels ou transformés en les acides libres par des procédés connus, par exemple par hydrolyse

acide ou hydrogénéolyse. Si l'on obtient conformément à l'invention les composés répondant à la formule I sous la forme de leurs sels d'amine, ils peuvent être transformés d'une manière connue en soi et les acides libres des sels alcalins.

5 Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

EXEMPLE 1

Sel de diéthylamine de l'acide 3-acétoxyméthyl-7- $\sqrt{2}$ -(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido/céph-3-
10 èm-4-carboxylique.

On met en suspension 54 g (0,1 mole) d'acide 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique (82 %) dans 800 ml de toluène dans un ballon à 4 tubulures. A une température de bain d'environ 50 °C, on élimine par distillation sous vide 400 ml de toluène. Puis on refroidit la suspension à -5°C
15 et après addition de 9,3 ml (0,1 mole) de N,N-diméthylacétamide à -5 °C, on l'additionne goutte à goutte d'une solution de 12,2 g (0,12 mole) de phosgène dans 60 ml de toluène. On continue à agiter pendant 16 heures à 5 °C. Dans la suspension obtenue, on ajoute goutte à goutte, à une température de -5 à
20 -7 °C, une solution filtrée après addition de charbon de 28,6g d'acide 7-aminocéphalosporanique (à 95 % = 0,1 mole) et 55,3 ml (0,4 mole) de triéthylamine dans 500 ml de chlorure de méthylène. On continue à agiter 30 minutes à -5 °C et 60 minutes de sorte que la température s'élève à 10 - 15 °C. Puis on ajuste
25 à pH2 avec de l'acide chlorhydrique 2N, on verse le mélange dans un mélange de 500 ml de chlorure de méthylène et 500 ml d'eau et on sépare les phases. On lave une fois la phase organique avec 500 ml d'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et
30 on l'évapore sous vide (en terminant à la pompe à huile). On dissout le résidu dans 270 ml d'acétone, et après addition de 10,3 ml de diéthylamine, on chauffe sous reflux pendant 30 minutes en agitant. Au bout de peu de temps, la cristallisation commence. Après repos plusieurs heures à la température ambiante, on refroidit dans un bain de glace, on essore, on lave à
35 l'acétone froide et on sèche. Le sel de diéthylamine ainsi ob-

tenu avec un très bon rendement possède la configuration syn.

RMN (DMSO, 60 MHz) : 6,68 ppm = proton du cycle thiazole

EXEMPLE 2

Sel de diamine de l'acide 3-acétoxyméthyl-7- β -(2-trityl-
5 amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido-7-céph-3- α -4-
carboxylique.

On met en suspension 54 g (0,1 mole) d'acide 2-(2-tri-
tylamino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique (à 82 %)
dans 600 ml de toluène dans un ballon à 4 tubulures et on éli-
10 mine le toluène par distillation sous vide à une température
de bain d'environ 50 à 60 °C. Puis on met le résidu en suspen-
sion dans 400 ml de toluène, on le refroidit à -10 °C et après
addition de 9,3 ml (0,1 mole) de N,N-diméthylacétamide, on
l'additionne goutte à goutte sur une durée de 20 minutes à
15 -10°C, de 10,2 ml (0,12 mole) de chlorure d'oxalyle dilués avec
40 ml de toluène. On agite pendant 2,5 heures à -15 °C puis
pendant 2,5 heures à -15° -5 °C.

Dans la suspension ainsi obtenue, on ajoute goutte à
goutte à une température de -8 ° à -5 °C, sur une durée de 20
20 minutes, une solution filtrée avec du charbon de 28,6 g d'a-
cide 7-aminocéphalosporanique (à 95 %) (0,1 mole) et de 55,3ml
(0,04 mole) de triéthylamine dans 500 ml de chlorure de mé-
thylène. On agite pendant 30 minutes à -5 °C et 60 minutes à
une température de -5 à + 10 °C, on ajuste le mélange à pH2
25 avec de l'acide chlorhydrique 2N, on le verse dans un mélange
de 500 ml de chlorure de méthylène et 500 ml d'eau, on agite
et on sépare les phases. On lave la phase organique avec 500ml
d'eau, et on la concentre sous vide (en terminant avec la pom-
pe à huile).

30 On dissout le résidu jaune clair dans 270 ml d'acétone,
et, après addition de 10,3 ml de diéthylamine, on l'amène 30
minutes sous reflux en agitant. Après repos pendant 2 heures
à la température ambiante, on refroidit 1 heure au bain de gla-
ce, on essore, on lave à l'acétone et on sèche. Le sel de dié-
35 thylamine obtenu avec un très bon rendement présente la confi-
guration syn.

RMN (DMSO, 60 MHz) : 6,68 ppm = proton du cycle thiazole.

EXEMPLE 3

5 Sel de diamine de l'acide 3-acétoxyméthyl-7-[2-(2-trityl-
amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido]-céph-3-èm-4-
carboxylique

On met en suspension 5,4 g (10 mmole) d'acide 2-(2-tri-
tylamino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique (à 82 %)
dans 80 ml de toluène. A 50-60 °C, on élimine la moitié du sol-
vant par distillation sous vide et on refroidit la suspension
10 à -25 °C. Après addition de 1,02 ml (11 mmole) de N,N-diméthyl-
acétamide, on ajoute 2,2 g (11 mmole) de pentachlorure de phos-
phore. On agite pendant 30 minutes à -20 °C et pendant 3 heures
à -5 °C. Après addition de 100 ml d'éther diisopropylique abso-
lu, on essore le produit solide à l'abri de l'humidité et on le
15 conserve dans un dessiccateur à vide. On introduit le composé
complexe ainsi obtenu à -25 °C dans une solution de 2,8 g
(10 mmole) d'acide 7-aminocéphalosporanique (à 95 %) et 5,4 ml
(40 mmole) de triéthylamine dans 50 ml de chlorure de méthylène.
Après réchauffement à la température ambiante, on continue à
20 agiter 1 heure à la température ambiante. La fin du traitement
et la transformation en sel de diamine s'effectuent de la même
manière que dans les exemples 1 et 2. Le produit obtenu à la
configuration syn.

EXEMPLE 4

25 Sel de diamine de l'acide 3-acétoxyméthyl-7-[2-(2-trityl-
amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido]-céph-3-èm-4-
carboxylique

On met en suspension 4,8 g (24 mmole) de pentachlorure
de phosphore dans 100 ml de toluène, on les additionne en agi-
30 tant à la température ambiante d'une solution de 2,2 ml (24
mmole) de N,N-diméthylacétamide dans 10 ml de toluène et on
continue à agiter pendant 1 heure à la température ambiante.
Le complexe cristallise et se dépose. Après siphonnage de la
solution surnageante et répétition du processus avec 100 ml de
35 toluène frais, on additionne à nouveau le résidu de 100 ml de
toluène et on refroidit la suspension à -5 °C. On ajoute 8,8g

(20 mmole) d'acide 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique et on agite 20 heures à - 5°C.

5 Au bout de ce temps, on ajoute goutte à goutte dans la suspension obtenue, à -5 °C, une solution de 5,4 g (20 mmole) d'acide 7-aminocéphalosporanique et 11,5 ml (83 mmole) de triéthylamine dans 100 ml de chlorure de méthylène et on continue à agiter 1 heure à la température ambiante. La fin du traitement et la transformation en sel de diéthylamine s'effectuent
10 comme il a été décrit dans les exemples 1 à 3. Le produit obtenu présente la configuration syn.

EXEMPLE 5

Sel de diéthylamine de l'acide 3-acétoxyméthyl-7- β -(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido-7-céph-3- β -4-carboxylique.

15 On met en suspension 46,5 g (0,1 mole) de sel de sodium de l'acide 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique dans 600 ml de toluène et on élimine le toluène par distillation sous vide à une température de bain de 60 °C. On met le résidu en suspension dans 400 ml de toluène, on ajoute
20 9,3 ml (0,1 mole) de N,N-diméthylacétamide et on refroidit à -10 °C. En agitant, on ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 12 g (0,12 mole) de phosgène dans 150 ml de toluène. On continue à agiter pendant 17 heures à -10 °C et on introduit la suspension ainsi obtenue sur une durée de 10 minutes dans
25 un mélange agité et refroidi à -10 °C de 25,8 g d'acide 7-aminocéphalosporanique, 55,3 ml de triéthylamine et 500 ml de dichlorure de méthylène. Sur une durée de 90 minutes, on amène la température à + 15 °C, puis on ajuste à pH2 avec de l'acide chlorhydrique 2N, on verse le mélange dans un mélange de 500ml
30 de dichlorure de méthylène et de 500 ml d'eau et on sépare les phases. On lave la phase organique une fois avec 500 ml d'eau et on la concentre sous vide. On dissout le résidu jaune-clair dans 270 ml d'acétone et, après addition de 10,3 ml de diéthylamine, on chauffe 30 minutes en agitant à l'ébullition. Après
35 repos 1 heure à la température ambiante, on essore, on lave à l'acétone et on sèche. Le sel de diamine obtenu avec un très

bon rendement possède la configuration syn.

RMN (DMSO) 6,68 ppm (proton du cycle thiazole)

Si on remplace dans la formation du complexe le toluène par du benzène, on obtient le sel de diéthylamine avec un rendement également bon. Si l'on utilise l'éther comme solvant, il est un peu plus faible.

Si l'on remplace le phosgène par le chlorure d'oxalyle comme agent d'halogénéation et si l'on procède comme précédemment, le composé en titre de cet exemple est obtenu avec un rendement plus faible d'environ 1/3.

EXEMPLE 6

Acide 3-acétoxyméthyl-7-/2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido-7-céph-3-èm-4-carboxylique.

On met en suspension 4 g (0,02 mole) d'acide 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique dans 200 ml de toluène et on sépare le toluène par distillation sous vide à une température de bain de 60 °C. On met le résidu en suspension dans 100 ml de dichlorure de méthylène, on ajoute 1,86 ml (0,02 mole) de N,N-diméthylacétamide et on refroidit à -10 °C. En agitant, on ajoute ensuite sur une durée de 10 minutes une solution de 3 g (0,03 mole) de phosgène dans 10 ml de toluène et on continue à agiter 5 heures à -5 °C. Dans la solution jaune-clair limpide, on ajoute ensuite goutte à goutte à une température de -5 °C à -8 °C, sur une durée de 10 minutes, une solution filtrée sur charbon de 5,4 g d'acide 7-aminocéphalosporanique (0,02 mole) et 11 ml de triéthylamine dans 100 ml de dichlorure de méthylène. On continue à agiter 1/2 heure à -5 °C et une heure jusqu'à +15 °C, et on élimine le solvant du mélange sous vide (en terminant à la pompe à huile). On dissout le résidu jaune-brun, amorphe, dans 45 ml d'acide formique à 80 % et on l'ajoute goutte à goutte, sur une durée d'1 1/2 heures, dans 300 ml d'une solution aqueuse agitée à 35 % de sulfate d'ammonium. On essore le précipité qui se forme, on le lave par portions avec 150 ml d'eau et on le sèche sous vide sur des pastilles de NaOH. On met ensuite le produit brut en suspension dans 10 ml d'éthanol à 98 % et on agite 30 minutes

à 50 °C. Après refroidissement, on essore, on lave à l'alcool et on sèche. Le composé ainsi obtenu, celui figurant en titre de cet exemple, possède la configuration syn.

RMN (DMSO, 60 MHz) : 6,68 ppm (proton du cycle thiazole)

5 EXEMPLE 7

Acide 3-acétoxyméthyl-7- β -(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido-7-céph-3- β -4-carboxylique.

On met en suspension 4 g (0,02 mole) d'acide 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique dans 200 ml de toluène, et on élimine le toluène par distillation sous vide à une température de bain de 60 °C. On met le résidu en suspension dans 100 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 2,8 ml (0,03 mole) de N,N-diméthylacétamide et, après refroidissement, à -10 °C en agitant, on additionne goutte à goutte, sur une durée de 10 minutes, d'une solution de 2,55 ml (0,03 mole) de chlorure d'oxalyle dans 10 ml de chlorure de méthylène. On agite à -10 °C pendant 5 heures la solution jaune-clair limpide formée, puis on ajoute un mélange de 5,2 g d'acide 7-aminocéphalosporanique, 11 ml de triéthylamine et 100 ml de chlorure de méthylène. On continue à agiter pendant 1,5 heures jusqu'à une température de +15 °C, puis on élimine le solvant sous vide, en terminant à la pompe à huile. On dissout le résidu dans 50 ml d'acide formique à 80 % et on ajoute goutte à goutte 350 ml d'une solution aqueuse de sulfate d'ammonium à 35 % sur une durée de 1,5 heures. On essore le précipité, on le lave à l'eau et le sèche, puis on le met en suspension dans 15 ml d'éthanol à 98 % et on l'agite pendant 30 minutes à +50 °C. Après refroidissement on essore, on lave à l'éthanol et on sèche. Le produit obtenu, gris-clair, possède la configuration syn.
(RMB, DMSO, 6,68 ppm, proton du cycle thiazole)

EXEMPLE 8

Acide 3-acétoxyméthyl-7- β -(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido-7-céph-3- β -4-carboxylique.

D'une manière analogue à l'exemple 7, on fait réagir 4,5 g de sel de sodium de l'acide 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique avec 1,86 ml de N,N-diméthylacé-

mide et 3 g de phosgène. Après acylation et purification en passant par le formiate, on obtient un produit de couleur jaune-clair, qui possède la configuration syn.

EXEMPLE 9

5 Acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétamido $\sqrt{7}$ -céphalosporanique.

10 A une solution de 18,2 g d'acide 2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique dans 160 ml de toluène absolu, on ajoute 3,05 g de N,N-diméthylacétamide, on la refroidit à -8 °C et on l'additionne goutte à goutte de 13,5 ml d'une solution de toluène contenant 38 % de phosgène. Il se sépare d'abord un produit qui se transforme au bout de peu de temps en un produit cristallin presque incolore.

15 Au bout de 5 heures, on introduit la suspension à -5 °C dans une solution de 9,6 g d'acide 7-aminocéphalosporanique et 19,6 ml de triéthylamine dans 160 ml de chlorure de méthylène absolu, on l'agite 45 minutes à -1 °C, puis on la laisse une nuit à 5 ° et finalement, après addition de 125 ml de chlorure de méthylène supplémentaires, on lui ajoute 150 ml d'eau glacée.

20 On amène le mélange réactionnel à pH 1 avec HCl 2N, on sépare la phase organique, on la lave 3 fois avec de l'eau glacée et on la concentre à sec après séchage sur Na₂SO₄. Il reste l'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyl-oximino-acétamido $\sqrt{7}$ -céphalosporanique sous la forme d'une substance solide beige clair. On introduit 20 g du composé tri-tylé obtenu dans 110 ml d'acide formique à 50 % et on les chauffe à 50 °C. La substance passe rapidement en solution, puis le triphénylcarbinol précipite sous forme de cristaux incolores. Au bout d'une heure, on filtre, on concentre en grande partie
25 le filtrat sous vide, puis on délaye le résidu avec 250 ml d'eau. Il se dépose un produit incolore que l'on essore, lave avec de l'isopropanol et finalement avec de l'éther. On isole l'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzylamino-acétamido $\sqrt{7}$ -céphalosporanique sous forme de cristaux incolores.

35 Chromatogramme sur couche mince : Rf 0,35

(n-Bu-OH ; H₂O : EtOH : AcOH = 20 : 4 : 3 : 3)

EXEMPLE 10

Acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétamido/3-(1-méthyl-tétrazol-2-yl)-thiométhyl- Δ 3-céphème-4-carboxylique.

- 5 A une solution de 11,4 g d'acide 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique dans 120 ml de toluène absolu, on ajoute 2,0 g de N,N-diméthylacétamide et on la fait réagir goutte à goutte à -8 °C avec 8,5 ml d'une solution toluénique de phosgène à 38 %. Au bout de 5 heures, on ajoute
- 10 goutte à goutte à -5 °C une solution de 7,35 g d'acide 3-(1-méthyltétrazol-2-yl-thiométhyl- Δ 3-céphème-4-carboxylique dans un mélange de 9,6 g de triéthylamine et de 160 ml de chlorure de méthylène sur une durée de 10 minutes. On continue à agiter le mélange réactionnel 1 heure à -5 °C, puis on le laisse 16
- 15 heures à +2 °C, puis on l'additionne de 70 ml d'eau et on ajuste à pH1 avec HCl 1N. Après une brève agitation supplémentaire, on filtre, on lave deux fois la phase organique avec de l'eau et on concentre à sec. On obtient l'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétamido/3-(1-méthyl-tétrazol-2-yl-thiométhyl)- Δ 3-céphème-4-carboxylique sous
- 20 la forme d'une substance solide de couleur crème.

On introduit 15 g de la substance solide obtenue dans 65 ml d'acide formique à 50 % et on la chauffe à 50 °C. Au bout de 1,5 heures, on essore le triphénylcarbinol formé.

- 25 On additionne le filtrat de 2 g de charbon actif, on le filtre et on le concentre à sec. On délaye le résidu avec 250 ml d'eau froide, on essore la poudre de couleur crème formée, on la lave à l'eau et on la sèche. On agite les cristaux obtenus avec 100 ml d'éther pendant 2 heures puis on sèche.

- 30 On obtient l'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétamido/3-(1-méthyl-tétrazol-2-ylthiométhyl)- Δ 3-céphème-4-carboxylique sous la forme d'une substance solide de couleur beige.

Chromatogramme sur couche mince : Rf 0,35 (n-BuOH :

- 35 H₂O : EtOH : AcOH = 20 : 4 : 3 : 3).

EXEMPLE 11

Acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétamido/3-(2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)- Δ 3-céphem-4-carboxylique.

5 D'une manière analogue, en utilisant l'acide 7-amino-3-(2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)- Δ 3-céphem-4-carboxylique et l'acide 2-(triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique, on obtient l'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-trityl-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétamido/3-(2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiométhyl)- Δ 3-céphem-4-carboxylique
10 lequel, par traitement par l'acide formique à 50 % à 60 °C, se transforme en l'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétamido/3-(2-méthyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthiométhyl)- Δ 3-céphem-4-carboxylique (substance solide de couleur crème).

15 Chromatogramme sur couche mince : Rf 0,38 (n-BuOH : H₂O : EtOH : AcOH = 20 : 4 : 3 : 3).

EXEMPLE 12

Acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-phénoximino-acétamido/7-céphalosporanique.

20 D'une manière analogue, on obtient avec le phosgène, à partir de l'acide 2-(triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-phénoximino-acétique dans du toluène avec addition de N,N-diméthylacétamide le complexe correspondant, qui réagit avec une solution d'acide 7-amino-céphalosporanique dans un mélange chlo-
25 rure de méthylène/triéthylamine pour donner l'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-triphénylméthyl-aminothiazol-4-yl)-2-syn-phénoximino/7-céphalosporanique.

On agite le produit tritylé obtenu dans de l'acide formique à 50 % pendant 1 heure à 60 °C, on élimine le triphénylcarbinol qui s'est séparé, on concentre le filtrat à sec et on
30 le triture avec de l'éther. Il reste l'acide 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-phénoximino/7-céphalosporanique sous la forme d'un solide qui se révèle être une substance homogène en chromatographie sur couche mince, Rf = 0,54 (Bu-OH : H₂O : EtOH
35 : AcOH = 10 : 4 : 3 : 3).

EXEMPLE 13

Sel de diéthylamine de l'acide 3-acétoxyméthyl-7- $\sqrt{2}$ -
(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido $\sqrt{7}$
-céph-3-em-4-carboxylique.

5 On met en suspension 54 g (0,1 mole) d'acide 2-(2-tri-
 tylamino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique (à 82 %)
 dans un ballon à quatre tubulures, dans 800 ml de toluène. A
 une température de bain d'environ 50 °C, on élimine par dis-
 tillation sous vide 300 ml de toluène. Après refroidissement
 10 de la suspension à -5 °C, on ajoute 9,3 ml (0,1 mole) de N,N-
 diméthylacétamide et sur une durée de 15 minutes, 70 ml d'une
 solution de phosgène 2M dans du toluène (= 0,14 mole) et on
 continue à agiter pendant 5 heures.

Dans la solution ainsi obtenue, on ajoute goutte à
 15 goutte à -5 °C une solution de 27,2 g (0,1 mole) d'acide 7-
 amino-céphalosporanique et 48,7 g (0,2 mole) de N,O-bis-tri-
 méthylsilylacétamide dans 300 ml de chlorure de méthylène,
 et on continue à agiter 30 minutes à -5 °C et 60 minutes à la
 température ambiante. Après dilution avec 500 ml de chlorure
 20 de méthylène, on extrait 3 fois avec à chaque fois 500 ml d'eau,
 on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore
 à sec sous vide. On dissout le résidu dans 250 ml d'acétone,
 et après addition de 10,3 ml de diéthylamine, on chauffe au
 reflux 30 minutes en agitant. Après refroidissement, on essore,
 25 on lave à l'acétone et on sèche. Le composé figurant en titre
 de cet exemple, ainsi obtenu avec un très bon rendement, pos-
 sède la configuration syn.

RMN (DMSO, 60 MHz) : 6,68 ppm = proton du cycle thiazole

EXEMPLE 14

30 Acide 3-acétoxyméthyl-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)
-méthoximino-acétamido $\sqrt{7}$ -céph-3-em-carboxylique

On met en suspension 20,1 g (0,1 mole) d'acide 2-(2-ami-
 no-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique dans 350 ml de
 chlorure de méthylène, on les refroidit à -10 °C, on ajoute
 35 9,3 ml (0,1 mole) de N,N-diméthylacétamide puis, sur une durée
 de 5 minutes, on ajoute en agitant 75 ml de solution de phos-

gène dans du toluène (solution 2M = 0,15 mole). A la solution jaune-clair, on ajoute goutte à goutte au bout de 25 minutes une solution de 21,4 g (0,08 mole) d'acide 7-aminocéphalosporanique et 39 ml (0,16 mole) de bistriméthylsilylacétamide dans 500 ml de chlorure de méthylène sur une durée de 30 minutes de telle sorte que la température ne dépasse pas -3 °C. Pendant ce temps, il commence à se séparer un produit résineux. Pour le précipiter complètement, on ajoute au bout de 30 minutes 3 ml d'eau. On décante la solution organique et on la jette, on fait digérer le résidu avec 200 ml de chlorure de méthylène, on élimine le solvant et on débarrasse le résidu des restes de solvant sous vide à la température ambiante. Le résidu amorphe jaune-clair contient le composé en titre de cet exemple. On le dissout dans 150 ml d'acide formique à 80 % et on introduit la solution goutte à goutte dans 700 ml de solution aqueuse de sulfate d'ammonium à 40 %. On élimine le précipité résineux formé et on le triture 3 fois avec à chaque fois 60 ml d'eau glacée. On l'essore et le sèche. Le produit obtenu est le formiate du composé en titre de cet exemple, il possède la configuration syn.

RMN (DMSO ; 60 MHz) : 6,68 ppm (proton du cycle thiazole), 8,13 ppm (formyle). Pour la déformylation, on le met en suspension dans 50 ml d'éthanol absolu, on agite pendant 30 minutes à 50 °C, onessore après refroidissement et on lave à l'éthanol. Le composé en titre de cet exemple, de couleur gris-clair, ainsi obtenu possède la configuration syn :

RMN (DMSO ; 60 MHz) : 6,68 ppm (proton du cycle thiazole)

EXEMPLE 15

Acide 3-acétoxyméthyl-7-/2-(2-amino-4-thiazolyl)-2(syn)-méthoximino-acétamido/-céph-3-em-4-carboxylique.

On met en suspension 10,0 g (0,05 mole) d'acide 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique dans 200 ml de chlorure de méthylène absolu. Après refroidissement à -10°C, on ajoute 4,65 ml (0,05 mole) de diméthylacétamide et goutte à goutte 5,75 ml (0,062 mole) d'oxychlorure de phosphore, et on continue à agiter pendant 2,5 heures.

Dans cette suspension, on ajoute goutte à goutte à -10 °C une solution de 10,8 g (0,04 mole) d'acide 7-aminocéphalosporanique et 19,5 ml (0,08 mole) de bistriméthylsilyl-acétamide dans 250 ml de chlorure de méthylène. On continue à agiter pendant 2 heures à 0 °C et on termine le traitement comme à l'exemple 13. Le composé en titre de cet exemple ainsi obtenu présente la configuration syn.

RMN (DMSO ; 60 MHz) : 6,68 ppm (proton du cycle thiazole)

EXEMPLE 16

Acide 3-acétoxyméthyl-7- β -(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido-7-céph-3-em-4-carboxylique.

D'une manière analogue à l'exemple 14, on fait réagir 5 g (0,025 mole) d'acide 2-(2-amino-4-thiazolyle)-2-(syn)-méthoximino-acétique avec 3,17 g de N-acétylpipéridine et 3,8 g de phosgène. Le produit présente la configuration syn.

EXEMPLE 17

Acide 3-acétoxyméthyl-7- β -(2-amino-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido-7-céph-3-em-4-carboxylique.

D'une manière analogue à l'exemple 14, on fait réagir 5 g (0,025 mole) d'acide 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique avec 2,5 g de N-méthyl-pyrrolidone et 3,8g de phosgène. Le produit présente la configuration syn.

EXEMPLE 18

Acide 3-acétoxyméthyl-7- β -(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido-7-céph-3-em-4-carboxylique.

D'une manière analogue à l'exemple 14, on fait réagir 5 g (0,025 mole) d'acide 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique avec 2,5 g de N,N-diméthylpropionamide et 3,8g de phosgène. Le produit présente la configuration syn.

EXEMPLE 19

Acide 3-acétoxyméthyl-7- β -(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétamido-7-céph-3-em-4-carboxylique.

D'une manière analogue à l'exemple 14, on fait réagir 5 g d'acide 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(syn)-méthoximino-acétique avec 3,15 ml de N,N-diéthylacétamide et 3,8 g de phosgène. Le produit présente la configuration syn.

Préparation du composé de départ de l'exemple 9

a) 2-syn-benzyloximinoacétoacétate d'éthyle.

5 Dans une solution de 23,5 g de 2-syn-oximinoacétate d'éthyle dans 120 ml d'acétone, on introduit en égitant à 15 °C, 30,5 g de carbonate de potassium, puis on additionne goutte à goutte le mélange réactionnel de 25,6 g de bromure de benzyle, on agite 4 heures à la température ambiante, après quoi on laisse 16 heures sans agiter.

10 On sépare par filtration les substances solides, on concentre la solution à sec. On chauffe sous vide (0,05mm) à 80 °C l'huile restante pour éliminer le bromure de benzyle en excès, puis on additionne le résidu après refroidissement d'une solution de bicarbonate de sodium à 5 % et on l'extrait à l'éther. On lave la phase étherée deux
15 fois à l'eau, on la sèche sur Na_2SO_4 , puis on la concentre. Il reste une huile jaune clair de 2-syn-benzyloximinoacétate d'éthyle (chromatographie sur couche mince dans CHCl_3 /acétate d'éthyle 20 : 1; Rf 0,74)

b) 2-syn-benzyloximino-4-bromacétoacétate d'éthyle.

20 A une solution de 12,5 g de 2-syn-benzoyloximino-acétoacétate d'éthyle dans 80 ml de chlorure de méthylène absolu, on ajoute 150 mg d'acide toluène-sulfonique puis environ 2 g des 8 g de brome nécessaires à la température ambiante. Après agitation, la solution d'abord brun foncé se décolore.
25 Puis on ajoute goutte à goutte le reste du brome. A la fin de l'addition, on continue à agiter 1 1/2 heures à la température ambiante, on refroidit le mélange réactionnel à 0 °C et on le lave avec une solution de bicarbonate de sodium à 10 %.

30 On sépare la phase organique, on la sèche sur Na_2SO_4 , on la concentre et on fait recristalliser l'huile résiduelle dans du cyclohexane. On obtient le 2-syn-benzylamino-4-bromacétoacétate d'éthyle sous la forme de cristaux incolores, fondant à 66-68 °C.

35 c) 2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétate d'éthyle.

A une solution de 2,66 g de thiourée dans 50 ml d'éthanol à 40 %, on ajoute goutte à goutte à la température ambiante une solution de 11,8 g de 2-syn-benzyloximino-4-bromacéto-acétate d'éthyle dans 60 ml d'éthanol (à 98 %) et 40 ml
5 d'acétone sur une durée de 20 minutes à la température ambiante. On continue à agiter le mélange réactionnel pendant 2 heures à 25 °C, puis on concentre jusqu'à séparation à l'état cristallin du produit final, et on isole les cristaux obtenus. On dissout le produit à chaud dans de l'éthanol à 50 %, puis on l'ajuste à pH 7 avec de l'ammoniaque.
10 On isole les cristaux de couleur crème qui précipitent, on les lave avec de l'éthanol à 40 % et de l'éther diisopropylque et on les sèche. On obtient le 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétate d'éthyle fondant à 135-138 °C, sous forme de cristaux presque incolores.

d) 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino acétate d'éthyle.

A une solution de 18,3 g de 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétate d'éthyle dans 125 ml de CH_2Cl_2 abs.
20 et 25 ml de diméthylformamide, on ajoute à -15 °C 6,7 g de triéthylamine, puis on refroidit à -35 °C, on introduit par portions successives 17,5 g de triphénylchlorométhane, on continue à agiter 1 heure à -30 °C puis 3 heures à la température ambiante.

25 On refroidit ensuite la solution réactionnelle à 0 °C, on la lave plusieurs fois avec HCl 2N et finalement avec de l'eau, on isole la base organique, on la sèche sur Na_2SO_4 et on élimine le solvant. On obtient le 2-(2-triphénylméthyl-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétate d'éthyle
30 sous la forme d'une substance solide de couleur crème (chromatographie sur couche mince dans CHCl_3 /acétate d'éthyle 1 : 1, $R_f = 0,98$, produit de départ $R_f = 0,63$), que l'on fait réagir sans purification ultérieure.

e) Sel de sodium de l'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-
35 4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique.

On dissout le 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-

benzyloximinoacétate d'éthyle obtenu dans un mélange de 230 ml d'éthanol et 40 ml de dioxane à 60 °C, on l'additionne d'une solution de 3 g de NaOH dans 45 ml d'eau et on le chauffe 2 heures, sous reflux. On concentre ensuite en grande partie le mélange réactionnel, on additionne le résidu de 350 ml d'eau et on isole le sel de sodium de l'acide 2-(2-triphénylméthyl-aminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique sous la forme d'une substance solide incolore fondant à 257 - 258 °C (décomp).

10 f) Acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique.

On met en suspension le sel de sodium de l'acide 2-(2-triphénylméthylaminothiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximinoacétique obtenu dans 250 ml de chlorure de méthylène et on l'agite à 5 °C avec 50 ml d'acide de chlorhydrique 2N, ce qui forme un acide qui est très soluble dans CH_2Cl_2 .

On isole la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on élimine le solvant. On additionne le résidu de cyclohexane, ce qui conduit à la formation d'une substance solide que l'on isole et lave à l'éther diisopropylique. On obtient l'acide 2-(2-triphényl-méthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-benzyloximino-acétique sous la forme d'une substance solide amorphe qui présente un R_f de 0,21 en chromatographie sur couche mince dans $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 6 : 1.

25 Préparation du composé de départ de l'exemple 12.

a) bromacétylglyoxylate d'éthyle

On dissout 120 g d'acétylglyoxylate d'éthyle dans 700ml de chlorure de méthylène et on les fait réagir à 5 °C avec une solution de 146 g de brome dans 200 ml de chlorure de méthylène sur une durée d'une heure.

Après décoloration de la solution, on élimine le solvant et on fait réagir l'huile résiduelle sans autre purification.

b) 2-amino-thiazol-4-yl-glyoxylate d'éthyle

A une solution de 66 g de thiourée dans 450 ml d'eau et 450 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte à 5 °C 195g de bromoacétylglyoxylate d'éthyle. Lorsque l'addition est

terminée, on agite 30 min. à la température ambiante et 30 min à 50 °C, puis on filtre le mélange réactionnel obtenu après addition de charbon actif. On amène le filtrat à pH7 par addition de bicarbonate de sodium. Le 2-amino-thiazol-4-yl-glyoxylate d'éthyle se sépare sous forme de cristaux fondant à 147 °C.

c) 2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylate d'éthyle

A une solution de 90 g de 2-aminothiazol-4-yl-glyoxylate d'éthyle dans 225 ml de diméthylformamide et 375 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute à -15 °C 27 g de triéthylamine puis, à 30 °C, 75 g de triphényl chlorométhane. Au bout de 15 minutes à -30 °C, on agite pendant 3 heures sans bain réfrigérant, on additionne le mélange réactionnel obtenu de 500 ml de CH_2Cl_2 , on le lave avec 300 ml de HCl 1N puis 2 fois avec 200 ml d'eau, on sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et on fait évaporer le solvant. Il reste une huile qui est utilisée sans purification préalable pour les réactions ultérieures.

d) Acide 2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylique

A une solution de 156 g de 2-triphénylméthylaminothiazol-4-yl-glyoxylate d'éthyle brut dans 150 ml de méthanol, on ajoute une solution de 14,8 g de NaOH dans 370 ml de méthanol, on fait bouillir 5 minutes sous reflux, et le sel de sodium de l'acide 2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylique se sépare sous forme de cristaux.

On met en suspension dans 380 ml d'eau le sel de sodium obtenu et on l'additionne de 76 ml de HCl 2N en agitant énergiquement. Au bout de 15 minutes, on essore le précipité, on le lave à l'eau et le sèche. On obtient l'acide 2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylique sous forme de cristaux jaunes fondant à 163 - 165 °C (décomp.).

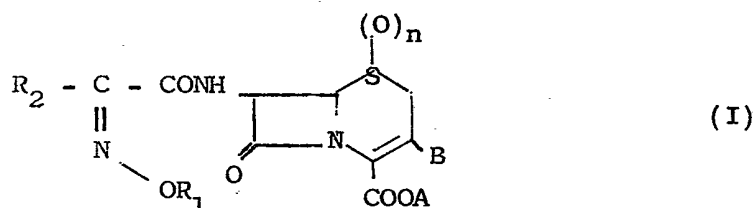
e) Acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-phénoxyiminoacétique.

Dans une solution de 450 ml d'acide acétique glacial et 90 ml d'eau, on introduit 30 g d'acide triphénylméthylamino-thiazol-4-yl-glyoxylique et, à 15 °C, on ajoute 8 g

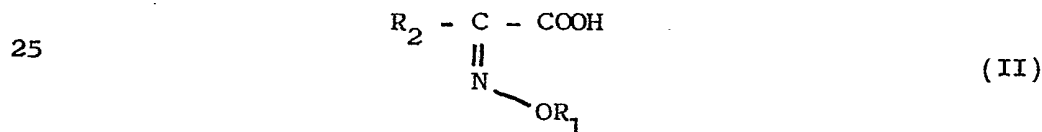
d'o-phénylhydroxylamine. Le mélange réactionnel est d'abord limpide, puis la cristallisation de l'oxime commence. Au bout de 15 minutes, on ajoute en agitant 200 ml d'eau à 10 - 15 °C. On essore les cristaux formés, on les extrait
5 par agitation avec de l'acétone et on les filtre à nouveau. On isole l'acide 2-(2-triphénylméthylamino-thiazol-4-yl)-2-syn-phénoximinoacétique fondant à 141 - 143 °C (décomp.), sous la forme d'une substance solide incolore.

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Procédé de préparation de dérivés de céphème répondant à la formule générale I

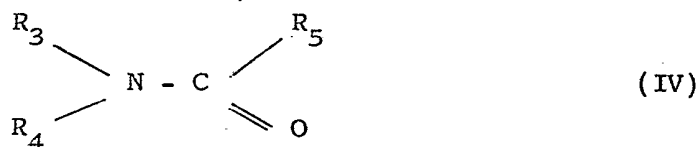


10 dans laquelle A désigne l'hydrogène, un équivalent d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'une base azotée organique ou le reste d'un groupe ester, R_1 l'hydrogène ou un groupe alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, aralcoyle, acyle, aryle, aryl-sulfonyle, alcoylsulfonyle ou hétérocyclique (ce groupe étant
15 éventuellement substitué), R_2 représente un radical furyle, thiazolyle ou phényle éventuellement substitué par un groupe alcoyle en C_1 à C_4 , aryle, ou amino éventuellement protégé, et B désigne un groupe alcoxy inférieur méthyle, acétoxyméthyle, carbamoylméthyle, halogène ou $-CH_2S-Het$, où Het peut désigner
20 un cycle à 5 ou 6 chaînons avec 1 à 4 hétéroatomes, et dans laquelle R_1O est en position syn et n est égal à 0,1 ou 2, caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide carboxylique répondant à la formule générale II

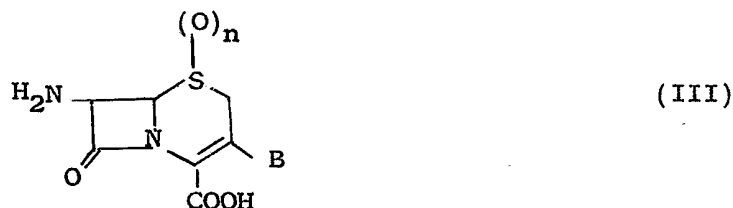


ou un de ses sels, dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée précédemment en présence d'environ 0,1 à environ 3,0

30 mole d'un composé répondant à la formule générale IV.



dans laquelle les radicaux R_3 , R_4 et R_5 peuvent être identiques ou différents et désigner un groupe alcoyle en C_1 à C_6 , les radicaux R_3 et R_4 ou R_3 et R_5 pouvant aussi former ensemble un cycle éventuellement interrompu par un hétéroatome, et R_5 pouvant désigner également un groupe dialcoylamine, dans lequel les groupes alcoyles peuvent contenir chacun 1 à 6 atomes de carbone et se refermer pour donner un cycle éventuellement interrompu par un hétéroatome, avec un agent formateur de chlorure d'acide et on fait réagir le complexe obtenu avec un acide céphémique répondant à la formule générale



dans laquelle B et n possèdent les significations précédemment indiquées, sous la forme d'un sel d'amine ou d'un ester éventuellement dissociable par hydrolyse acide ou hydrogénéolyse ou d'un ester silylique, et, si nécessaire, on transforme un groupe carboxyle éventuellement obtenu, d'une manière connue en soi, en un autre des groupes indiqués pour A.

2 - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme amide tertiaire le diméthylacétamide, le diéthylacétamide, le diméthylpropionamide, le diéthylpropionamide, la N-acétyl morpholine, la N-acétyl-pipéridine, la N-méthyl-pyrrolidone ou la tétraméthylurée.

3 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on utilise comme agent formateur d'halogénures d'acide le pentachlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, le chlorure d'oxalyle ou le phosgène.