

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 580 652

②1 N° d'enregistrement national :

86 04051

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 513/04.

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21 mars 1986.

③0 Priorité : US, 22 avril 1985, n° 725,871.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 43 du 24 octobre 1986.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : BRISTOL-MYERS COMPANY. — US.

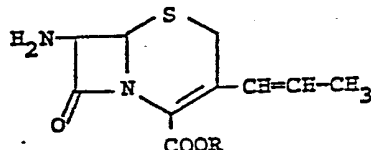
⑦2 Inventeur(s) : Hideaki Hoshi, Jun Okumura, Yoshio Abe,
Takayuki Naito et Shimpei Aburaki.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Hirsch.

⑤4 Acide 7-amino-3-propenylcephalosporanique et ses esters.

⑤7 Cette invention se rapporte à des intermédiaires nouveaux
de la céphalosporine, l'acide 7 β -amino-3-l(Z)-1-propen-1-yl-3-
céphem-4-carboxylique et ses esters ayant la formule générale
suivante :



dans laquelle :

- la configuration du groupe 3-propényle est Z, souvent considéré comme cis-; et
- R est de l'hydrogène ou un groupe classique protecteur de carboxy, et leurs sels d'addition d'acides et sels métalliques du composé précité dans lequel R est un atome d'hydrogène.

Ces composés sont utiles comme intermédiaires dans la
préparation de céphalosporine active oralement.

FR 2 580 652 - A1

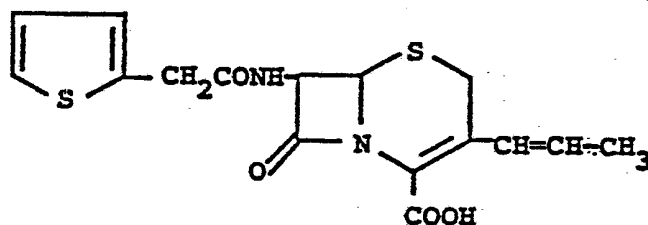
D

ACIDE 7-AMINO-3-PROPENYLCEPHALOSPORANIQUE ET SES ESTERS

La présente invention a pour objet de nouveaux intermédiaires de la céphalosporine consistant en acide 7-amino-3-propénylcéphalosporanique et ses esters.

Description de l'art antérieur

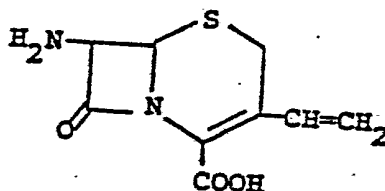
Le brevet U.K. n° 1 342 241 publié le 3 janvier 1974 (correspondant aux brevets des Etats-Unis d'Amérique 3 769 277 et 3 994 884, délivrés les 30 octobre 1973 et 30 novembre 1976) décrit le composé VI mais il n'y est pas décrit d'acide 7 β -amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylique comme intermédiaire de la préparation de ce composé VI.



VI

20

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 409 214 publié le 11 octobre 1983, décrit la préparation du composé VII par l'intermédiaire d'une réaction de Wittig sur le 7-benzylidinèneamino-3-triphénylphosphoniométhylceph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle dans les exemples de préparations 38 et 39, mais il n'y a pas de description de l'acide 7 β -amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylique, ni d'une autre 3-(1-propen-1-yl)céphalosporine.



VII

5

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 110 534 publié le 29 avril 1978, concerne particulièrement la préparation des composés tels que VI et VII par la réaction de Wittig. On se référera particulièrement aux colonnes 8, 9 et 49 (exemple 21).

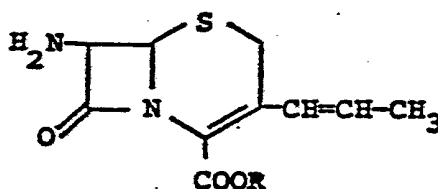
H.O. House et al. Jour. Org. Chem. 29, 3327-3333 (1964) ont étudié les effets de solvants et des additifs y compris les sels de lithium sur les proportions des oléfines cis- et trans- produites dans la réaction de Wittig avec les aldéhydes.

15

Résumé de l'invention

Cette invention se rapporte à des intermédiaires de la céphalosporine ayant la formule I, à leurs sels d'addition acides et à leurs sels métalliques ou synthétiques, et au procédé de leur préparation.

20



I

25

Dans les composés de formule I, la configuration du groupe 3-propényle est Z- ou cis-.

R est un atome d'hydrogène ou un groupe classique protecteur du groupe carboxy. La dernière expression se réfère au groupe protecteur de l'espèce classiquement utilisée pour les groupes amino ou carboxyle dans la synthèse des composés de céphalosporine.

Des groupes protecteurs de carboxyle convenables comprennent les groupes aralkyles, tels que les groupes benzyle, p-méthoxybenzyle, o-nitrobenzyle, p-nitrobenzyle, et les groupes diphénylméthyles (benzhydryle), les groupes alkyles tels que t-butyle; des groupes haloalkyles

35

tels que 2,2,2-trichloroéthyle, des groupes alkényles tels que allyle, 2-chloroallyle, des groupes alkoxyéthyles tels que méthoxyméthyle, 2-(triméthylsilyl)éthyle, triméthylsilyle, tert.-butyldiméthylsilyle, tert.-butyldiphénylsilyle, et des groupes protecteurs du groupe carboxyle décrits dans la littérature, par exemple, dans la description du
5 brevet britannique 1 399 086.

Il est préférable d'utiliser comme groupes protecteurs du carboxyle des groupes qui sont aisément enlevés par traitement acide, en particulier les groupes benzhydryles ou t-butyles. Les sels d'addition
10 d'acides et les sels métalliques de la substance précédente, où R est un atome d'hydrogène, sont aussi couverts par la présente invention.

La configuration Z- ou cis- du groupe 3-propényle est un aspect critique des composés présents. Elle est la caractéristique qui détermine les propriétés intéressantes antibactériennes Gram-négatif des
15 produits terminaux de la céphalosporine qui font l'objet de la demande parente n° 564 604.

Les sels d'addition d'acides d'usage synthétique comprennent les sels de formule I avec des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique, avec les acides
20 sulfoniques organiques tels que l'acide para-toluènesulfonique et avec d'autres acides connus et utilisés dans l'art se rapportant à la céphalosporine.

Les substances de formule I dans laquelle R est de l'hydrogène forment également des sels métalliques. Des sels métalliques synthétiques convenables comprennent les sels de sodium, potassium, calcium,
25 magnésium, aluminium et zinc.

Les composés préférés de l'invention sont:

1. le 7 β -amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle;
- 30 2. le chlorhydrate du 7 β -amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle;
3. le sulfate de 7 β -amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle;
4. le 7 β -amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de
35 sodium;
5. le 7 β -amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de potassium;
6. l'acide 7 β -amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylique.

Description détaillée de l'invention

Par ailleurs, cette invention se rapporte au procédé de préparation des composés de formule I. Les procédés préférés sont figurés dans les schémas de réaction 1 et 2.

5 Dans le schéma de réaction 1, le groupe diphénylméthyle est montré comme le groupe protecteur du carboxy préféré. Les hommes de l'art comprendront que d'autres groupes protecteurs du carboxyle, bien connus dans la technique, puissent être utilisés.

Dans la réaction de Wittig du composé III avec l'acétaldéhyde, on
10 a pu constater que l'addition d'un halogénure de lithium approprié, tel que le chlorure de lithium, le bromure de lithium ou l'iodure de lithium, améliore le rendement et la proportion Z/E de l'isomère du produit de réaction IIa. La réaction est de préférence menée avec 5 à
15 équivalents de préférence 10 équivalents de bromure de lithium.

Le chlorure de méthylène est le milieu de réaction préféré; il
15 peut de préférence être associé à un cosolvant comme la diméthylformamide ou l'isopropanol, en proportions mineures d'environ 1/10 à 1/3 en volume par partie de chlorure de méthylène.

Les températures de réaction comprises dans l'intervalle de -10°C
20 à +25°C sont appropriées, des températures de 0° à 25°C étant préférées.

Le produit de la réaction de Wittig (IIa) est extrait dans un solvant organique convenable tel que l'acétate d'éthyle, et l'extrait est traité avec le réactif de Girard T pour conduire au composé 7-amino-
25 cephalo-3-ème de la présente invention (Ia). On pourra se référer au procédé 3.

Un traitement consécutif de (Ia) avec l'acide trifluoroacétique (TFA) produit l'acide 7 β -amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-
30 carboxylique (Ib, procédé 7) dans le rapport de Z/E = 9/1. L'acylation de (Ib) par la p-hydroxyphénylglycine selon une méthode classique utilisant le chlorure d'acide ou un ester activé produit la céphalosporine V active oralement de la demande US Serial n° 564 604.

Selon une variante, l'acylation de l'ester (Ia) de la 7 β -amino-3-propen-1-yl-céphalosporine avec la p-hydroxyphénylglycine bloquée par le tert.-butoxycarbonyle en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimide)
35 suivie d'un déblocage avec le TFA (acide trifluoroacétique) produit également la céphalosporine V.

Schéma 1

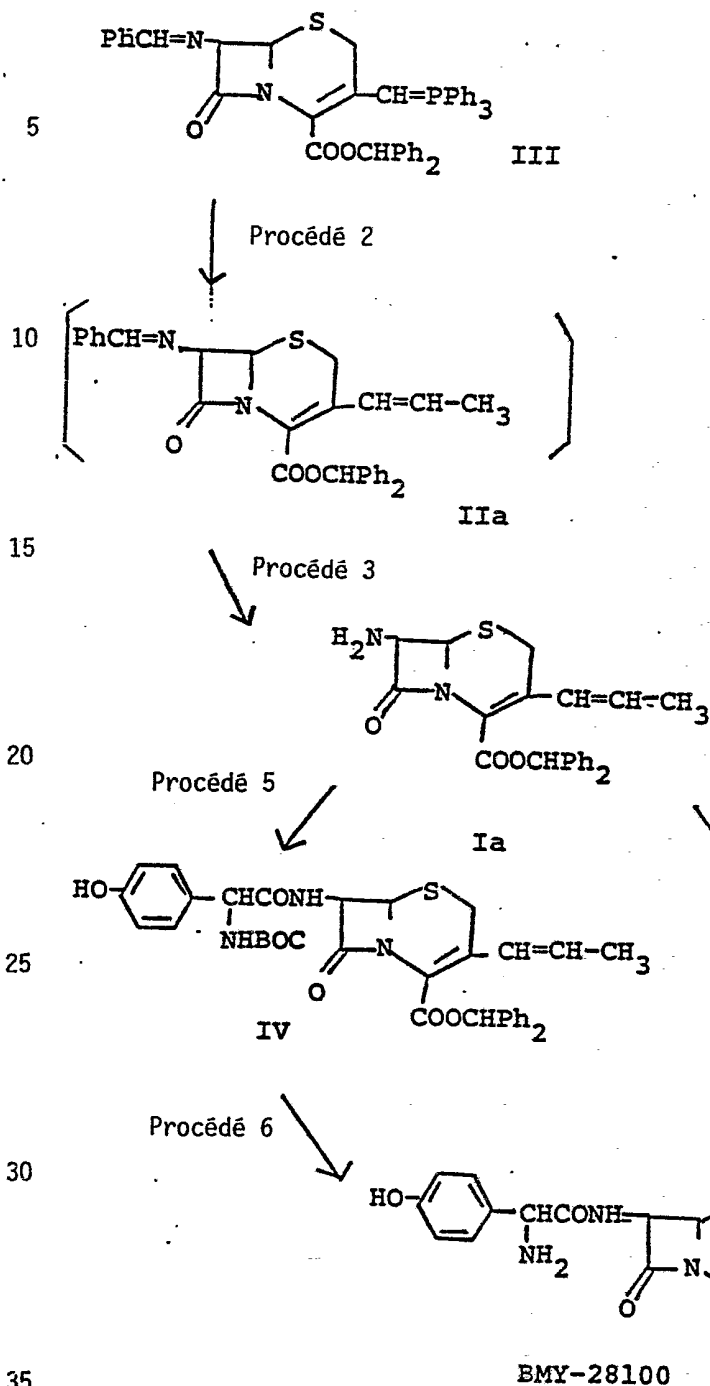
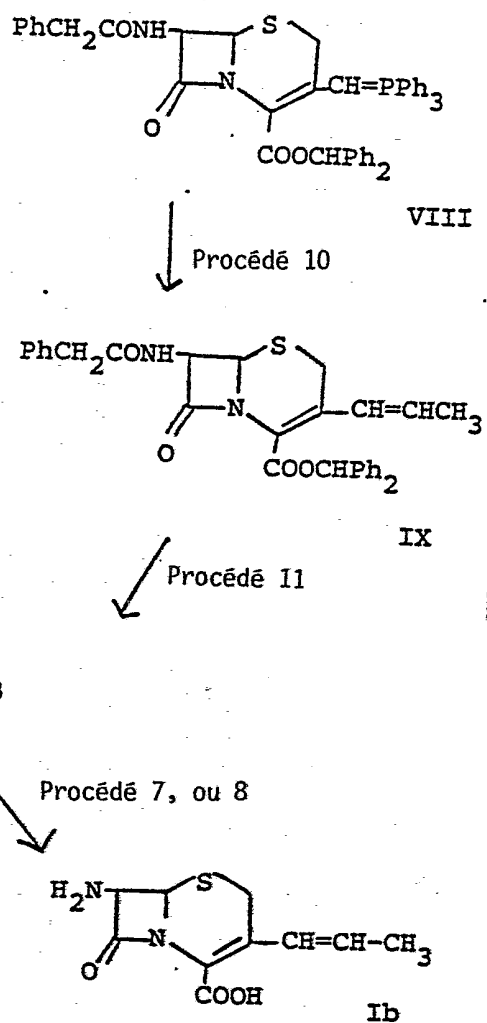


Schéma 2



Description de mises en oeuvre spécifiques

Les abréviations suivantes sont employées dans les exemples ci-dessus et ont la signification indiquée ci-dessous:

Ph = phényle
 BOC = $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$
 DCC = dicyclohexylcarbodiimide
 TFA = acide trifluoroacétique
 5 EtOAc = acétate d'éthyle
 DMF = diméthylformamide.

PROCEDE 1Chlorure de 7-benzylidèneamino-3-triphénylphosphoniométhyl-3-céphem-4-carboxylate de diphenylméthyle

10 A une suspension du chlorure de 7-amino-3-chlorométhyl-3-céphem-4-carboxylate de diphenylméthyle (200 g, 0,44 mole) dans du chlorure de méthylène (940 ml), on ajoute de la soude 1N (440 ml) à température ambiante. Le mélange est agité pendant 10 minutes et la couche organique est séparée. A cette phase organique, on ajoute du sulfate de magnésium
 15 (75 g) et de la benzaldéhyde (51 g, 0,48 mole) et le mélange est abandonné pendant 3 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et les insolubles sont lavés avec du chlorure de méthylène (200 ml). Au filtrat réuni avec les lavages au chlorure de méthylène, on ajoute la triphénylphosphine (126 g, 0,48 mole). Le mélange est concen-
 20 tré à environ 400 ml, sous pression réduite, et laissé pendant 4 jours. L'huile visqueuse résultante est diluée par de l'acétate d'éthyle (1 litre) et triturée pour séparer le composé indiqué plus haut, qui se présente sous forme d'une poudre cristalline jaune pâle qui est obtenue par filtration et séchée sous vide. Rendement: 322 g (96%). Point de
 25 fusion: 185-190°C (décomposition).

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1780, 1720, 1630.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ nm (ϵ) 260 (24100).

30

PROCEDE 27-benzylidèneamino-3-[(triphénylphosphoranylidène)méthyl]-3-céphem-4-carboxylate de diphenylméthyle (III)

35 Un mélange de chlorure de 7-benzylidèneamino-3-triphénylphosphonio-méthyl-3-céphem-4-carboxylate de diphenylméthyle (322 g, 0,42 mole) et
 du carbonate de sodium 5N (252 ml) dans du chlorure de méthylène (1,6 li-
 tres) est agité vigoureusement pendant 15 minutes à température

ambiante. La couche organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à environ 500 ml de volume. Le concentrat est dilué avec de l'acétone (1 litre), avec agitation, pour donner une poudre cristalline jaune clair qui est obtenue par filtration pour donner 237 g (78%) de 3, fondant à 195-198°C (décomposition).

IR: $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ 1770, 1620.

UV: $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ nm (ϵ) 254 (23000), 389 (22000).

10

RMN: δ^{CDCl_3} ppm 2,56 et 3,16 (2H, Abq), 5,00 (1H, d, I = 4 Hz), 5,23 (1H, d, I = 4 Hz), 5,47 (1H, d, I = 22 Hz), 6,95 (1H, s), 7,2-7,8 (30H, m), 8,55 (1H, s).

PROCEDE 3

15 Chlorhydrate de 7-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle (chlorhydrate Ia)

A une solution froide de bromure de lithium (19 g, 216 mmoles) dans un solvant mixte de diméthylformamide sèche (100 ml) et de chlorure de méthylène (300 ml), on ajoute l'acétaldéhyde (20 ml, 360 mmoles) et le 7-benzylidèneamino-3-[(triphénylphosphoranylidène)méthyl]-3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle (III) (15 g, 20 mmoles) à -5°C. Le mélange et maintenu pendant 20 heures à -5° -10°C, puis 5 heures à température ambiante. La solution brun clair résultante est concentrée à environ 100 ml de volume dans le vide et ajoutée à un solvant à deux couches d'acétate d'éthyle (400 ml) et d'eau (400 ml). La couche supérieure est séparée et diluée avec de l'éther isopropylique (400 ml). Du gel de silice (Wako gel C-100, 40 g) est ajouté au mélange. Le mélange est agité pendant 5 minutes puis filtré sur une couche de diatomées. Les insolubles sont lavés avec un solvant mixte constitué d'acétate d'éthyle et d'éther isopropylique, dans les proportions 1/1 (200 ml). Le filtrat est et les eaux de lavage réunis sont concentrés à un volume d'environ 400 ml. Une solution 0,5M du réactif T de Girard dans le méthanol (60 ml) et l'acide acétique (6 ml) est ajoutée au concentrat ci-dessus et le mélange est agité pendant 15 minutes environ à température ambiante. Le mélange est évaporé à un volume de 200 ml, lavé à l'eau (200 ml), avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (3x20 ml) et avec de l'eau salée (20 ml) successivement, séché sur sulfate de magnésium, traité avec du charbon et concentré à environ 50 ml. Au

concentrat, on ajoute de l'acide chlorhydrique normal dans le méthanol (40 ml), à température ambiante, et on le laisse pendant environ 15 minutes. Le mélange est évaporé à environ 30 ml et dilué par addition d'éther (300 ml). Le précipité est collecté par filtration et séché sur P_2O_5 pour donner 7,9 g d'une poudre jaune clair. Une solution de la poudre (7,3 g) dans un solvant mixte constitué de méthanol (80 ml) et d'acétate d'éthyle (80 ml) est traitée par du charbon, concentrée à environ 100 ml,ensemencée avec du chlorhydrate cristallisé du composé en titre, diluée lentement avec de l'éther (80 ml) et agitée pendant 10 1 heure. Les cristaux incolores séparés sont collectés par filtration et séchés sur P_2O_5 sous vide, pour donner 6,3 g (75%) du composé en titre. Ce produit est un mélange des isomères Z et E en se référant au groupe propényl à la position 3 (Z/E = 9/1 par HPLC) (Lichrosorb RP-18, méthanol à 80%, tampon phosphate à pH 7,2, 254 nm, 1 ml/min.).

15

IR: ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} 2850, 1785, 1725.

UV: λ_{\max}^{EtOH} nm (ϵ $\frac{1\%}{1\text{ cm}}$) 287 (173).

20 RMN: δ^{DMSO-d_6} ppm 1,47 (27/10H, d-d, I = 7,2 Hz, $-CHCH_3$, cis); 1,74 (3/10H, d, I = 7 Hz, $-CHCH_3$, trans); 3,47 et 3,8 (pour chacune 1H, d, I = 16 Hz); 5,13 (1H, d, I = 4,5 Hz, 6-H); 5,23 (1H, d, I = 4,5 Hz, 7-H); 5,62 (1H, d-q, I = 10 et 7 Hz, 3- $CH=CH$); 6,24 (1H, d-d, I = 10 et 2 Hz, 3- CH); 6,81 (1H, s, $CHPH_2$); 7,35 25 (10H, m, Ph-H).

PROCEDE 4

7-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de diphenylméthyle (Ia)

A une suspension agitée de chlorhydrate de 7-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de diphenylméthyle (5 g, 11,3 mmol) dans l'eau (20 ml) et l'acide d'éthyle (40 ml), on ajoute du bicarbonate de sodium jusqu'à ce que le pH du mélange atteigne 8. La couche organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (5 ml), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à un 35 volume d'environ 20 ml. La solution résultante est diluée avec de l'éther isopropylique (10 ml) etensemencée avec du composé Ia cristallisé. On ajoute lentement au mélange sous agitation une quantité additionnelle d'éther isopropylique (30 ml). Après 15 minutes, les cristaux

incolores séparés sont collectés par filtration, lavés avec de l'éther isopropylique (10 ml) et séchés sur P_2O_5 sous vide, pour donner 4,3 g (94%) du composé en titre (Z/E = 9/1 par HPLC) (Lichrosorb RP-18, méthanol à 80%, tampon phosphate de pH 7,2, 254 nm, 1 ml/min.).

5

IR: ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} 3450, 1765, 1730.

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$) 289 (185).

- 10 RMN: δ^{CDCl_3} ppm 1,43 (3H, d-d, I = 2 et 7 Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$);
 1,66 (2H, br, s, disparaît en présence de D_2O , NH_2); 3,23 et 3,55
 (pour chacune 1H, d, I = 17 Hz, 2-H); 4,73 (1H, d, I = 4,5 Hz,
 6-H); 4,96 (1H, d, I = 4,5 Hz, 7-H); 5,46 (1H, d-q, I = 10 et
 7 Hz, 3- $\text{CH}=\text{CH}$); 6,06 (1H, br, d, I = 10 Hz, 3- CH); 6,94 (1H, s,
 15 CHPh_2); 7,3 (10H, m, Ph-H).


PROCEDE 5

7-[(D)- α -(t-butoxycarbonylamino)- α -(4-hydroxyphényl)acétamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de diphenylméthyle (IV)

- Un mélange de 7-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate
 20 de diphenylméthyle (Ia) (4,2 g, 10,4 mmoles), d'acide (D)- α -(t-butoxycarbonylamino)- α -(4-hydroxyphényl)acétique (3,3 g, 12,5 mmoles) et DCC (2,6 g, 12,5 mmoles) dans l'acétate d'éthyle (104 ml) est agité pendant 1 heure et demie à température ambiante. Le mélange est filtré et les insolubles sont lavés avec de l'acide acétique (20 ml). Le filtrat et
 25 les lavages sont réunis et lavés avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (3x5 ml), de l'eau salée (5 ml), de l'acide chlorhydrique à 10% (5 ml) et de l'eau salée successivement, puis séchés sur sulfate de magnésium traité avec du charbon et filtré. Le filtrat est concentré à environ 10 ml et dilué avec de l'heptane normal (20 ml). Le
 30 précipité est collecté par filtration et séché sur P_2O_5 sous vide. On obtient ainsi 7,8 g (90% de pureté, quantitativement en poids) sous forme d'une poudre incolore (Z/E = 9/1 d'après l'HPLC) (Lichrosorb RP-18, méthanol à 80%, tampon phosphate de pH 7,2, 254 nm, 1 ml/min.).

35 IR: ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} 3400, 1790, 1720, 1690.

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$) 278 (113), 289 (115), 295 (95).

- RMN: δ^{CDCl_3} ppm 1,3-1,45 (12H, m, BOC-H et =CH-CH₃); 3,08 et 3,33 (pour chacune 1H, d, I = 18 Hz, 2-H); 4,92 (1H, d, I = 4,5 Hz, 6-H); 5,06 (1H, d, I = 6 Hz, disparaît en présence de D₂O, CHN); 5,5 (1H, d-q, I = 10 et 7 Hz, 3-CH=CH); 5,68 (1H, d-d, I = 4,5 et 8 Hz, d, I = 4,5 Hz, disparaît en présence de D₂O, 7-H); 6,01 (1H, d, I = 10 Hz, 3-CH); 6,65 et 7,08 (pour chacune 2H, d, I = 8 Hz, HO-); 6,71 (1H, d, I = 8 Hz, disparaît en présence de D₂O, 7-NH₂); 6,88 (1H, s, CHPh₂); 7,3 (10H, m, Ph-H).

PROCEDE 6

BMY-28100; acide 7-[(D)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétamido]-3-(propen-1-yl)-3-céphem-4-carboxylique (V)

- Un mélange de 7-[(D)- α -(t-butoxycarbonylamino)- α -(4-hydroxyphényl)-acétamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle (IV) qui est préparé dans le procédé 5 (90% de pureté, 7,7 g, 10,6 mmol), de l'anisole (7,7 ml) et de l'acide trifluoroacétique (77 ml), est agité pendant 1 heure à température ambiante. Le mélange est concentré sous vide. On ajoute du toluène (50 ml) au concentrat et le mélange est évaporé sous vide. On ajoute 200 ml d'éther à l'huile résiduelle. Le solide séparé est collecté par filtration, lavé à l'éther (20 ml) et séché sur potasse sous vide pour donner 5,3 g de sel de l'acide trifluoroacétique (TFA) de BMY-28100. Le sel (5,3 g) est dissous dans de l'eau (100 ml), traité avec du charbon et placé sur une colonne remplie avec du Diaion HP-20 (0,6 litre). La colonne est lavée avec de l'eau (4 litres) et éluée par du méthanol aqueux à 40%. Les fractions méthanoliques (1,7 litres) contenant le produit désiré sont collectées et évaporées à un volume de 20 ml environ. Le concentrat est dilué lentement avec de l'acétone (100 ml). La poudre cristalline incolore séparée est collectée par filtration, lavée avec de l'acétone (20 ml) et séchée sur P₂O₅ sous vide pour donner 4 g (97%) de BMY-28100 (Z/E = 9/1, Zwitterion) (Lichrosorb RP-18, méthanol à 20%, tampon phosphate de pH 7,2, 254 nm, 1 ml/min.).

PROCEDE 7

- 35 Acide 7-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-ceph-3-em-4-carboxylique (Ib)

A une solution agitée de 260 ml d'anisole et de 1,38 l d'acide trifluoroacétique (TFA) refroidie à 0°C, on ajoute 149,7 g (0,338 mole) du chlorhydrate de 7-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphem-4-carboxylate

de diphénylméthyle (0,338 mole, procédé 3 ou 11). La suspension résultante est alors agitée à température ambiante pendant 1 heure. La plus grande partie de l'excès en acide trifluoroacétique est éliminé sous vide par évaporation sur un appareil rotatif. La solution supernageante
5 résiduelle est décantée et la suspension résiduelle est triturée avec 1,5 litres d'éther anhydre pendant 1 heure. Le produit cristallin est filtré et séché sur P_2O_5 pour donner 87,24 g de Ib, qui est du trifluoroacétate. Ces 87,24 g de trifluoroacétate sont mis en suspension et agités dans 900 ml d'eau (pH de l'ordre de 2,5). Le mélange est refroidi
10 à +5°C et ajusté ensuite à pH 0,6 par de l'acide chlorhydrique 12N. La solution jaune est traitée par du charbon et la suspension est filtrée sur diatomées. La solution résultante est refroidie à +5°C et le pH est ajusté à 2 par de la soude à 20%. La suspension est maintenue 1 heure dans un réfrigérateur pour permettre la cristallisation. Les cristaux
15 sont collectés, lavés par 800 ml d'eau, 800 ml d'acétone et séchés sous vide à température ambiante. Le rendement est de 69,4 g (c'est-à-dire 85,5%). Le produit contient 9,7% d'isomère trans (déterminé par une colonne HPLC du type RP-18 MERCK, avec un tampon phosphate $H_2(NH_4)PO_4$, 0,1 mole 95 ml + CH_3CN 5 ml, détecté à 290 nm).

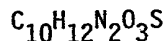
20 PROCEDE 8

Acide 7-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphém-4-carboxylique (Ib)

Une solution du composé III phosphoranyle préparé selon le procédé 2 (50 g, 68,7 mmoles) dans le chlorure de méthylène (500 ml) est mélangée à une solution de bromure de lithium (29,8 g, 343 mmoles) dans
25 la DMF anhydre (170 ml) contenant une petite quantité de chlorure de méthylène (10 ml) puis avec de l'acétaldéhyde anhydre (39 ml, 687 mmoles), préparée à partir de paralaldéhyde et d'acide toluènesulfonique par distillation selon le procédé de N.L. Drake et G.B. Cooke, Org. Syn. Col. Vol. II, p. 407. Le mélange est placé dans un récipient scellé et
30 est maintenu à 20°C pendant 2 jours. Le mélange réactionnel est alors évaporé, le liquide résiduel est dilué par de l'acétate d'éthyle (800 ml), lavé à l'eau (3x300 ml) et par une solution saturée de chlorure de sodium (300 ml), puis évaporé pour donner le dérivé IIa 3-propényle bloqué sous forme d'un solide mousseux (34 g), qui est
35 utilisé pour la réaction suivante sans autre purification.

Le produit brut IIa obtenu ci-dessus est traité par de l'acide formique à 98% (35 ml) et de l'acide chlorhydrique concentré (17 ml, 206 mmoles) à température ambiante pendant 1 heure. Au mélange

- réactionnel, est ajouté de l'eau (350 ml) pour séparer une couche huileuse qui est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3x100 ml). Le pH de la couche aqueuse est ajustée à environ 3 avec de la soude 4N (environ 65 ml) sous agitation pour donner un solide cristallisé qui est collecté par filtration et lavé à l'eau (50 ml) pour donner le composé en titre (Ib, 9,7 g, 59%). L'HPLC (Lichrosorb RP-18, 4x300 mm, MeOH: tampon phosphate (pH 7) = 15/85) montre que ce produit est un mélange 83/17 des isomères Z et E, relatif à la double liaison du groupe 3-propényle. Point de fusion: 200°C (décomposition).
- 10 IR: ν_{\max} (KBr) en cm^{-1} 3420, 1805, 1620.
 UV: λ_{\max} (tampon phosphate pH 7) en nm (ϵ) 283 (8900).
 RMN: δ ($\text{D}_2\text{O} = \text{NaHCO}_3$) en ppm 1,69 et 1,88 (3H, pour chacune d, I = 6,0 Hz, Z et E de $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$); 3,38 et 3,72 (2H, Abq, I = 17 Hz, H-2); 5,18 (1H, d, $I_{6,7} = 5,0$ Hz, H-6); 5,51 (1H, d, H-7); environ 5,8 (1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$) et 6,06 (1H, d, I = 11 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$).
- 15 A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



et on obtient les valeurs suivantes:

	C	H	N	S
- calculées	49,99	5,03	11,66	13,34
- trouvées	50,20	4,94	10,93	12,82

PROCEDE 9

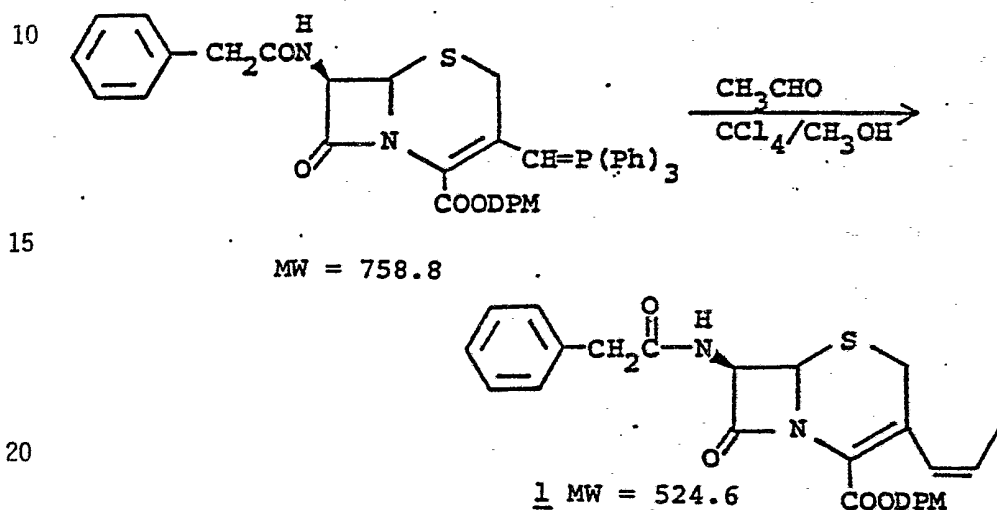
- 25 Acide 7-[(D)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétamido]-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphém-4-carboxylique (V)

- On ajoute successivement à une suspension de Ib préparée selon le procédé 8 (1,58 g, 6,56 mmoles) dans le chlorure de méthylène (16 ml) en refroidissant de la glace de la diméthylaniline (1,7 ml, 13,1 mmoles), du chlorure de triméthylsilyle (2,1 ml, 16,4 mmoles) et de la triéthylamine (TEA, 2,3 ml, 16,4 mmoles). Le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Au mélange, on ajoute par portion, sous agitation, le chlorhydrate du chlorure de D-p-hydroxyphénylglycyle (1,46 g, 6,56 mmoles) et la réaction est suivie par HPLC (Lichrosorb RP-18, 4x300 mm, Méthanol: tampon phosphate de pH 7 = 25/75). Une quantité additionnelle de chlorure de glycyle est ajoutée au mélange trois fois à 15 minutes d'intervalle (291 mg chaque fois) pour compléter l'acylation. Après addition de méthanol anhydre (2 ml) contenant de la diméthylformamide anhydre (0,1 ml), la solution claire résultante est

neutralisée par du TEA (3,2 ml) à pH 6 et diluée ensuite par du chlorure de méthylène (30 ml) pour donner un précipité, qui est collecté par filtration et lavé par du chlorure de méthylène (10 ml) pour donner le composé en titre comme solvant avec le diméthylformamide (2,39 g, rendement 94%, degré de pureté 50% environ; Z/E = 47/12 d'après l'HPLC).

PROCEDE 10

7-phénylacétamido-3-[(Z)-propen-1-yl]-ceph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle (IX)



Une solution agitée de 18 l de tétrachlorure de carbone, 1,8 l de méthanol et 12 g d'acide p-benzoyl-benzoïque est refroidie à 8°C, 970 ml d'acétaldéhyde sont ajoutés. La température de la solution résultante s'élève à +14°C. Cinq minutes, 588 g (0,7749 mole) de 7-phénylacétamido-3-[(triphénylphosphoryl)méthyle]-3-céphém-4-carboxylate de diphénylméthyle sont ajoutés. Le bain de refroidissement est enlevé et le mélange est vigoureusement agité pendant 4 heures, à 35°C, à l'abri de la lumière, sous azote jusqu'à ce que la dissolution complète du phosphorane se produise.

La solution résultante est concentrée sous vide et le résidu est dissous dans 2 litres d'éthanol, puis la solution est concentrée sous vide pour obtenir un résidu semi-cristallisé qui est mis en suspension dans 3 litres d'éthanol.

Le mélange est agité pendant 2 heures à +5°C et abandonné pendant la nuit, des cristaux sont collectés à deux reprises, lavés avec de l'éthanol et séchés sous vide à température ambiante. Le rendement est de 191 g (47%) et le point de fusion: 124-128°C il contient 7,5% de

l'isomère trans (déterminé par HPLC avec colonne Lichrosorb de silicium 60 de 5 µm Merck élution avec du toluène à 85% et de l'acétate d'éthyle à 15%).

PROCEDE 11

5 Chlorhydrate du 7-amino-3-[(Z)-propen-1-yl]-ceph-3-em-4-carboxylate de diphénylméthyle (Ia)

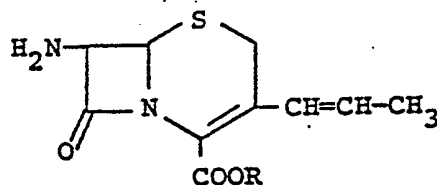
A une solution agitée de 159,7 g (0,767 mole) de PCl_5 dans 2,8 litres de chlorure de méthylène, on ajoute 56,7 ml (0,700 mole) de pyridine dans 280 ml de chlorure de méthylène sur une période de 20 minutes.
10 Sous atmosphère d'azote, la suspension est refroidie à 2°C tandis que 256 g de IX, préparé par le procédé 10, (0,488 mole) sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 40 minutes et la suspension résultante est versée rapidement dans une solution vigoureusement agitée de 1,4 litres de chlorure de méthylène et de 209 ml (2,33 moles) de 1,3-butanediol à
15 -20°C, de sorte que la température ne s'élève pas au-dessus de -20°C. Le bain de refroidissement est enlevé et, 40 minutes après, la température s'élève à 10°C et y est maintenue pendant 35 minutes. L'eau (1 l) est ajoutée et l'agitation continuée pendant 5 minutes, après quoi on laisse les couches se séparer. La couche organique est lavée avec 600 ml
20 d'acide chlorhydrique 2N puis avec 400 ml d'une solution saturée de sel. Les extraits aqueux réunis sont à nouveau lavés avec 2x600 ml de chlorure de méthylène puis combinés avec les extraits de chlorure de méthylène originaux.

La solution est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. La
25 suspension de sulfate de magnésium est filtrée et le sulfate de magnésium est lavé avec 2x500 ml de chlorure de méthylène. Les filtrats réunis sont concentrés sous vide à l'évaporateur rotatif jusqu'à un volume de 2,4 l, puis dilués par 2,5 litres d'acétate d'éthyle. La solution est concentrée à nouveau à un volume d'environ 1,3 litres. La
30 suspension cristalline résultante est filtrée, lavée avec 3x300 ml d'acétate d'éthyle. Après séchage à l'air et sous vide sur P_2O_5 , on obtient 149,8 g du composé en titre sous forme de cristaux beige. Le rendement est de 69,3%.

REVENDICATIONS

1.- Composé de formule:

5



10 dans laquelle:

le groupe 3-propényle a la configuration Z, et

R est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur du groupe carboxyle classique,

et les sels d'addition d'acides et sels métalliques dudit produit dans
15 lequel R est de l'hydrogène.

2.- Le composé selon la revendication 1, dans lequel R est un groupe choisi parmi l'hydrogène, le méthoxyméthyle, le 2,2,2-trichloroéthyle, le 2-(triméthylsilyl)éthyle, le t-butyle, le benzyle, le diphénylméthyle, l'o-nitrobenzyle, le p-nitrobenzyle, le triméthylsilyle, le
20 t-butyl diméthylsilyle, le t-butyl diphénylsilyle, l'allyle et le 2-chloroallyle et ses sels d'addition d'acides.

3.- Le composé selon la revendication 2, dans lequel les sels d'addition acides sont choisis dans le groupe comprenant le chlorhydrate, le sulfate, le para-toluènesulfate et le phosphate.

25 4.- Le composé selon la revendication 1, dans lequel le sel métallique est un sel de sodium, de potassium, de calcium ou d'aluminium.

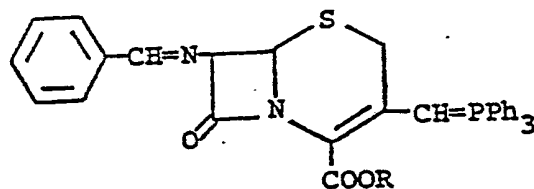
5.- Le composé selon la revendication 2 qui est le 7β-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphém-4-carboxylate de diphénylméthyle et son
30 chlorhydrate.

6.- Le composé selon la revendication 2 qui est l'acide 7β-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphém-4-carboxylique et son chlorhydrate.

7.- Le composé selon la revendication 4 qui est le 7β-amino-3-[(Z)-1-propen-1-yl]-3-céphém-4-carboxylate de sodium.

35 8.- Procédé de préparation du composé selon la revendication 1, qui comprend la réaction entre l'intermédiaire de formule:

5



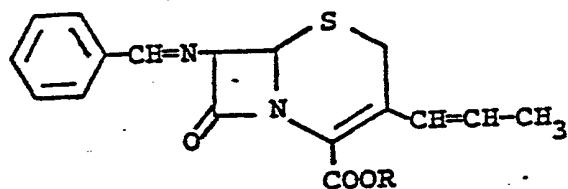
dans laquelle:

R a la même signification que dans la revendication 1;

10 Ph est le groupe phényle avec de l'acétaldéhyde,

dans un milieu de réaction organique inerte comprenant le dichlorométhane, la N,N'-diméthylformamide, l'isopropanol ou un de leurs mélanges, à une température réactionnelle comprise entre 0°C et 25°C, pour fournir un composé de formule:

15

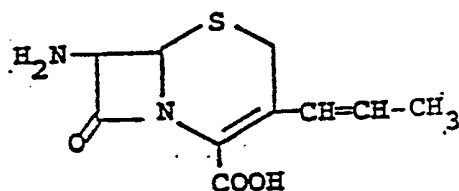


20

et comprenant ensuite l'élimination du groupe benzylidène ou des deux groupes benzylidène et le groupe protecteur de carboxy, et si on le souhaite, la séparation des isomères 3-(Z) et 3-(E) pour fournir le

25 composé de formule:

30



dans laquelle R a la même signification que dans la revendication 1.

35 9.- Le procédé selon la revendication 8, dans lequel la réaction avec l'acétaldéhyde est effectuée en présence d'un halogénure de lithium.

10.- Le procédé selon la revendication 9, dans lequel l'halogénure de lithium est le chlorure de lithium, le bromure de lithium ou l'iode de lithium.

11.- Le procédé selon la revendication 9, dans lequel l'halogénure
5 de lithium est le bromure de lithium.