

RL



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 879.784

Classif. Internat.: C07F

Mis en lecture le: 30-04-1980

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 31 octobre 1979 à 15 h. 50

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, New York, New York 10022, (Etats-Unis d'Amérique),*

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Production de céphalosporines,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 19 mars 1979, n° 25.511 au nom de D. Walker, H.H. Silvestri, C. Sapino et D.A. Johnson dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 30 avril 1980

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

079704

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE
DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

BRISTOL-MYERS COMPANY

p o u r

Production de céphalosporines.

Demande de brevet aux Etats-Unis d'Amérique n° 25511 du
19 mars 1979 en faveur de D. WALKER, H.H. SILVESTRI, C. SAPINO
et D.A. JOHNSON.

La présente invention concerne un nouveau procédé de production d'agents antibactériens appartenant à la classe des céphalosporines ou d'intermédiaires se prêtant à cette production.

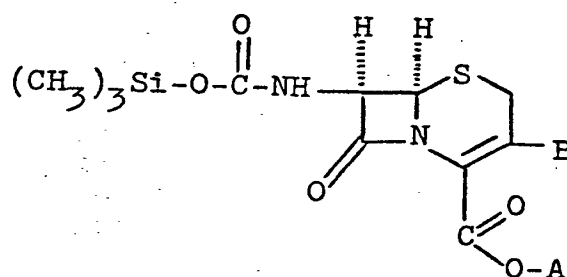
De nombreux brevets décrivent la production de céphalosporines par réaction d'un noyau silylé [par exemple d'acide 7-aminocéphalosporanique ou d'acide 7-aminodésacétoxycephalosporanique] avec un acide de chaîne latérale sous forme de son chlorure d'acide. Lorsque cet acide contient

CD.YD.GP.3F

SY-1611B

un radical amino libre, ce dernier est de préférence protégé, par exemple par protonation, et on utilise ainsi pour produire la céphalexine, par exemple, le chlorhydrate de chlorure de 2-phénylglycyle. Le radical carboxyle en position 4 du noyau peut être bloqué par silylation ou estérification. Quelques exemples de ces brevets sont les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3.671.449, 3.694.437, 3.741.959, 3.957.773 3.965.098, 4.051.131 et le brevet anglais n° 1.073.530. Souvent, le radical acétoxy en position 3 de l'acide 7-amino-céphalosporanique est déplacé avant l'acylation par un thiol hétérocyclique, comme dans le cas du céforanide (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.100.346 décrivant aussi l'état antérieur de la technique), de la céfatrizine (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.867.380), du céfaparole (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.641.021), de la céfazoline (brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3.516.997 et 3.819.623) et du céfazaflur (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.828.037) notamment, de même qu'au moyen d'autres thiols mentionnés dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.928.336.

L'invention a donc pour objet un composé de formule :



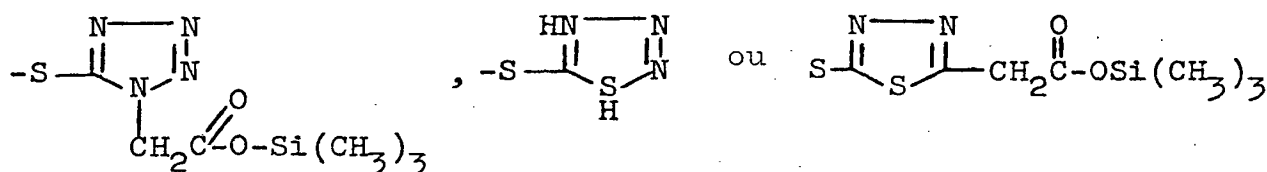
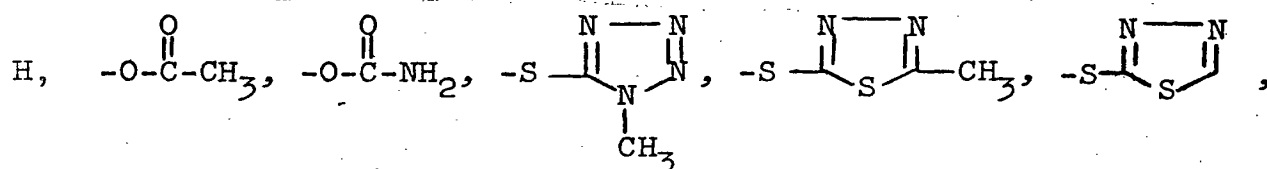
où B représente un atome de chlore ou un radical méthoxy ou $-\text{CH}_2\text{E}$;

A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ou un radical estérifiant

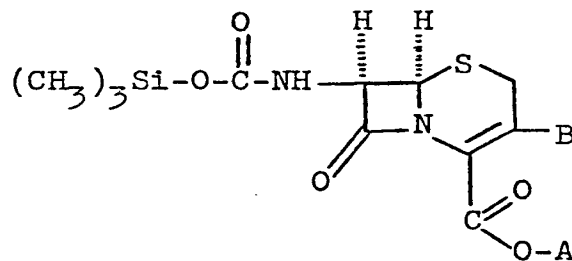
protecteur facile à éliminer, qui est de préférence choisi parmi les radicaux benzhydryle, benzyle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, trichloroéthyle, phénacyle, acétonyle, méthoxyméthyle, 5-indanyle, 3-phthalidyle, pivaloyloxy-méthyle, acétoxyméthyle et 1-[(éthoxycarbonyl)oxy]éthyle, et

E représente un atome d'hydrogène ou un radical $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{S}-\text{Z}$, où Z représente un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal, mais de préférence pentagonal, comprenant deux, trois ou quatre atomes d'azote et zéro ou un atome d'oxygène ou de soufre, lequel hétérocycle porte éventuellement un ou deux substituants, mais de préférence un substituant, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle en C_1-C_4 et de préférence méthyle, alkoxy en C_1-C_4 , cyano, nitro, cycloalkyle en C_3-C_4 , alkényle en C_2-C_4 , trifluorométhyle, alkylthio en C_1-C_4 , di(alkyl en C_1-C_4)amino, phényle, benzyle, alkoxyalkyle jusqu'en C_4 , $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$ et $-(\text{CH}_2)_n\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, où n représente 1, 2 ou 3 mais de préférence 1, l'atome de soufre du radical $-\text{S}-\text{Z}-$ étant uni à un atome de carbone de l'hétérocycle Z et l'hétérocycle aromatique étant de préférence le triazole, le tétrazole, l'oxadiazole ou le thiadiazole.

Des composés particuliers préférés faisant l'objet de l'invention sont ceux dans la formule desquels A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ et E représente



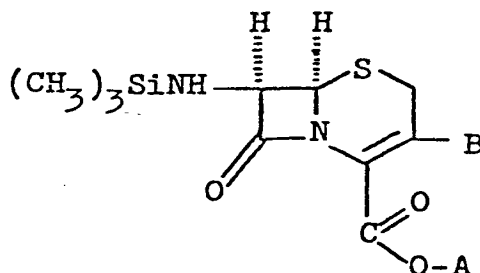
L'invention a aussi pour objet le procédé de production d'un composé de formule :



où B représente un atome de chlore, ou un radical méthoxy ou $-\text{CH}_2\text{E}$;

A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ou un radical estérifiant protecteur facile à éliminer;

E représente un atome d'hydrogène ou un radical $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{S}-\text{Z}$, où Z représente un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal comprenant deux, trois ou quatre atomes d'azote et zéro ou un atome d'oxygène ou de soufre, lequel hétérocycle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle et C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , cyano, nitro, cycloalkyle en C_3-C_4 , alkényle en C_2-C_4 , trifluorométhyle, alkylthio en C_1-C_4 , di(alkyl en C_1-C_4)amino, phényle, benzyle, alkoxyalkyle jusqu'en C_4 , $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$ et $-(\text{CH}_2)_n\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, où n représente 1, 2 ou 3, l'atome de soufre du radical $-\text{S}-\text{Z}$ étant uni à un atome de carbone de l'hétérocycle Z, suivant lequel on ajoute du dioxyde de carbone sec à une solution d'un composé de formule :

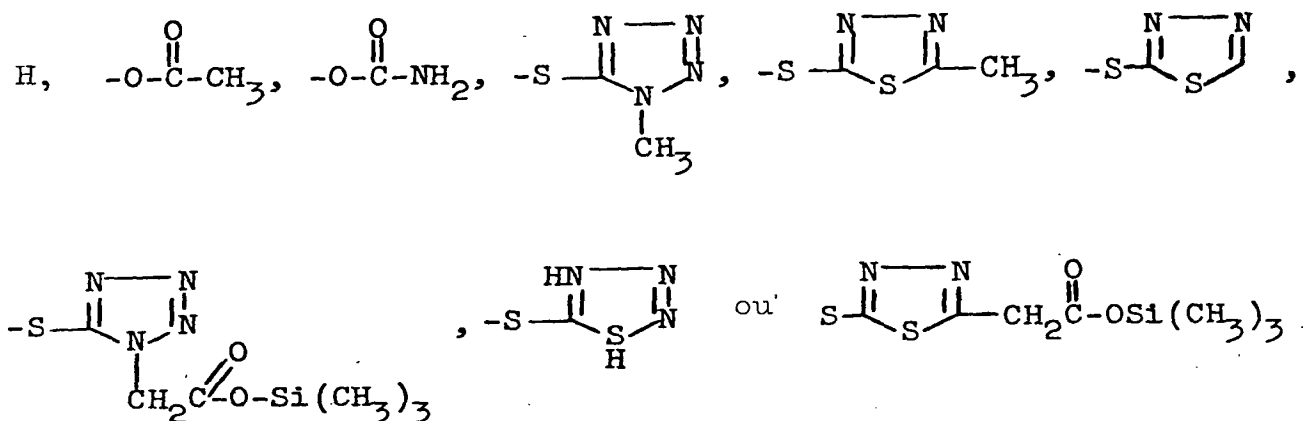


où B représente un atome de chlore ou un radical méthoxy ou $-\text{CH}_2\text{E}$;

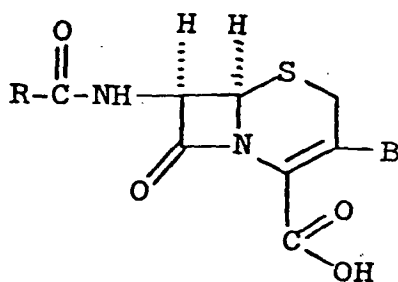
A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ou un radical estérifiant protecteur facile à éliminer qui est de préférence choisi parmi les radicaux benzhydroxyle, benzyle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, trichloroéthyle, phénacyle, acétonyle, méthoxyméthyle, 5-indanyle, 3-phthalidyle, pivaloyloxy-méthyle, acétoxyméthyle et 1-[(éthoxycarbonyl)oxy]éthyle, et

E représente un atome d'hydrogène ou un radical $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{S}-\text{Z}$, où Z représente un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal, mais de préférence pentagonal comprenant deux, trois ou quatre atomes d'azote et zéro ou un atome d'oxygène ou de soufre, lequel hétérocycle porte éventuellement un ou deux substituants, mais de préférence un substituant, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle en C_1-C_4 et de préférence méthyle, alkoxy en C_1-C_4 , cyano, nitro, cycloalkyle en C_3-C_4 , alkényle en C_2-C_4 , trifluorométhyle, alkylthio en C_1-C_4 , di(alkyl en C_1-C_4)amino, phényle, benzyle, alkoxyalkyle jusqu'en C_4 , $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$ et $-(\text{CH}_2)_n\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, où n représente 1, 2 ou 3, mais de préférence 1, l'atome de soufre du radical $-\text{S}-\text{Z}-$ étant uni à un atome de carbone de l'hétérocycle Z et l'hétérocycle aromatique étant de préférence le triazole, le tétrazole, l'oxadiazole ou le thidiazole, dans un solvant organique inerte anhydre, qui est de préférence le chlorure de méthylène, à une température de 0 à 100°C , de préférence de 0 à 20°C , jusqu'à achèvement de la réaction de carbonylation.

Dans des formes de réalisation préférées particulières du procédé, A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$, B représente un atome de chlore ou un radical méthoxy ou $-\text{CH}_2\text{E}$ et E représente,



L'invention a de plus pour objet un procédé perfectionné de production d'une céphalosporine classique de formule :



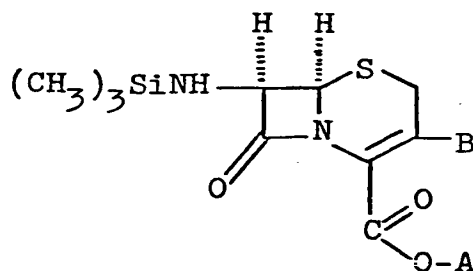
où $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ représente le reste subsistant après l'élimination du radical hydroxyle d'un acide carboxylique organique de 2 à 20 atomes de carbone,

B représente un atome de chlore ou un radical méthoxy ou $-\text{CH}_2\text{E}$,

E représente un atome d'hydrogène ou un radical $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$, $\text{NH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$ ou $-\text{S}-\text{Z}$, où Z représente un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal, mais de préférence pentagonal, comprenant deux, trois ou quatre atomes d'azote et zéro ou un atome d'oxygène ou de soufre, lequel hétérocycle porte éventuellement un ou deux substituants, mais de préférence un substituant, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle en C_1-C_4 et de préférence

méthyle, alkoxy en C_1-C_4 , cyano, nitro, cycloalkyle en C_3-C_4 , alkényle en C_2-C_4 , trifluorométhyle, alkylthio en C_1-C_4 , di(alkyl en C_1-C_4)amino, phényle, benzyle, alkoxyalkyle jusqu'en C_4 , $-COOSi(CH_3)_3$ et $-(CH_2)_nCOOSi(CH_3)_3$, où n représente 1, 2 ou 3 mais de préférence 1, l'atome de soufre du radical $-S-Z-$ étant uni à un atome de carbone de l'hétérocycle Z et l'hétérocycle aromatique étant de préférence le triazole, le tétrazole, l'oxadiazole ou le thiadiazole,

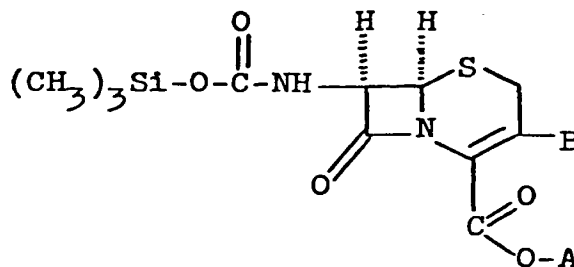
suivant lequel, en succession, on acyle au moyen du chlorure d'acide issu de cet acide carboxylique organique un noyau silylé de formule :



où A représente un radical $(CH_3)_3Si-$ ou un radical estérifiant protecteur facile à éliminer, de préférence choisi parmi les radicaux benzhydryle, benzyle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, trichloroéthyle, phénacyle, acétonyle, méthoxyméthyle, 5-indanyle, 1-[(éthoxycarbonyl)oxy]éthyle, 3-phthalidyle, pivaloyloxyméthyle et acétoxyméthyle, et

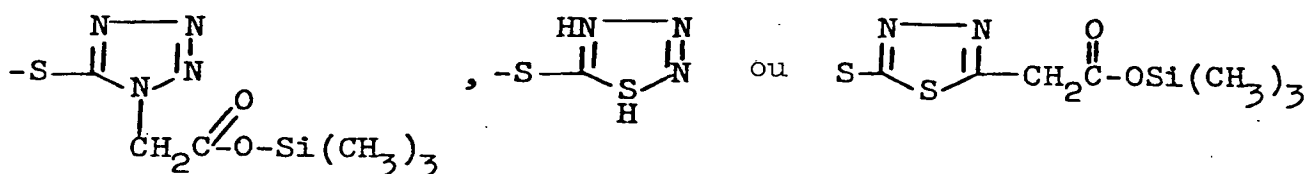
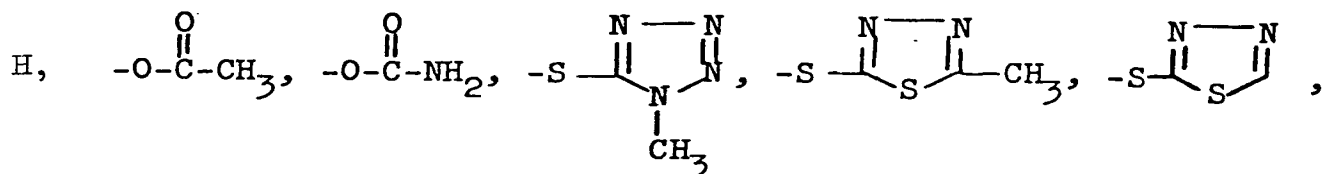
B a la signification qui lui a été donnée ci-dessus, puis on convertit le radical A en un atome d'hydrogène et, si la chose est désirée, on élimine les radicaux protecteurs éventuels en A et B,

caractérisé, en ce qu'avant l'acylation, on convertit le noyau silylé en un composé de formule :



où A et B ont les significations ci-dessus, par addition de dioxyde de carbone sec à une solution du noyau silylé dans un solvant organique inerte anhydre, qui est de préférence le chlorure de méthylène, à une température de 0 à 100°C, et de préférence de 0 à 20°C, jusqu'à achèvement de la réaction de carbonylation.

Dans des formes de réalisation préférées de ce procédé, A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$, B représente un atome de chlore ou un radical méthoxy ou $-\text{CH}_2\text{E}$ et E représente,



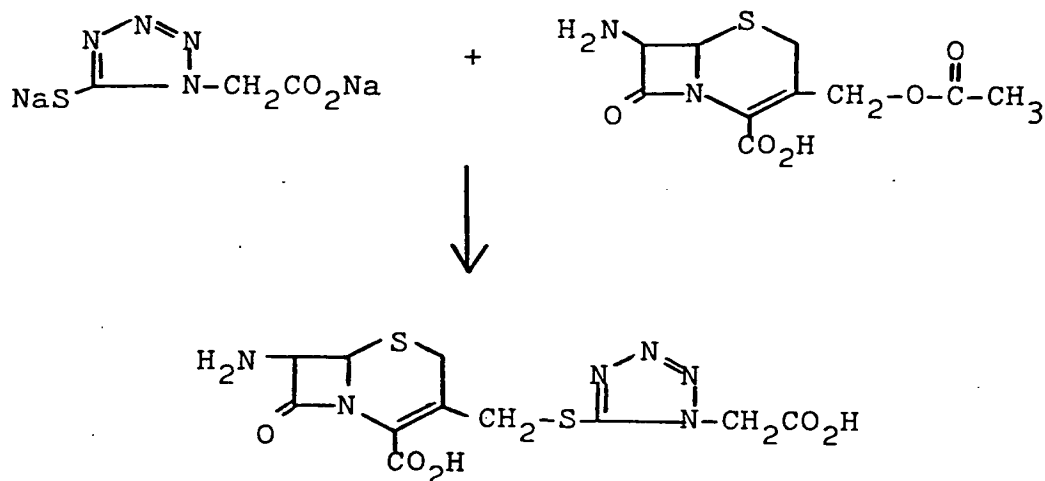
Une céphalosporine classique est aux fins de l'invention une céphalosporine qui a déjà été décrite dans les brevets et la littérature scientifiques, y compris les résumés qui en paraissent.

Préparation des réactifs.

Les procédés spécifiques ci-après sont généralement applicables à la préparation des acides 7-amino-3-

hétérocyclothiométhylcéph-3-èm-4-carboxyliques.

a) Acide 7-amino-3-(1-carboxyméthyltétrazol-5-yl-thiométhyl)-3-céphèm-4-carboxylique



1. On introduit dans un ballon à 3 cols muni d'un agitateur, d'un régulateur de température, d'un thermomètre et d'un tube d'admission d'azote, 18 g (0,066 mole) d'acide 7-aminocéphalosporanique (qui a de préférence été recristallisé suivant le procédé à l'acide toluènesulfonique) et 300 ml de tampon au phosphate 0,1 M d'un pH de 6,4 (20,7 g de phosphate de sodium, monobasique monohydraté et 8,5 g de phosphate de sodium dibasique anhydre, plus de l'eau en quantité suffisante pour faire 2 litres).

2. Sous agitation du mélange décrit en 1, on ajoute 1,5 g de bisulfite de sodium et 16 g (0,078 mole) de 1-carboxyméthyl-5-mercaptotétrazole disodique.

3. Poursuivant l'agitation, on fait barboter de l'azote dans le mélange pendant 10 minutes.

4.- En entretenant l'agitation et le barbotage d'azote, on chauffe la suspension en 20 minutes à 56°C. Pendant cette durée, on ajoute, peu à peu, 6,5 g de bicarbonate de sodium.

5. En entretenant l'agitation et le barbotage

d'azote, on maintient la température de la solution à 56°C pendant 4 heures. Le pH doit rester à une valeur de 6,2 à 6,6.

6. On refroidit le mélange de réaction au bain de glace jusqu'à 5°C.

7.- On ajoute 50 ml d'un mélange 1:1 d'acide phosphorique et d'eau au mélange ou bien on y ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH de 2,0 à 3,0.

8.- On recueille le produit par filtration et on lave le gâteau de filtration avec 20 ml d'eau froide, puis 200 ml d'éthanol froid.

b) 1. On met en suspension dans 14 ml d'acétonitrile anhydre, 2,72 g d'acide 7-aminocéphalosporanique et 1,16 g de 5-mercapto-1-méthyl-1H-tétrazole. On ajoute alors 4,25 g de complexe salin de trifluorure de bore et d'éther diéthylique qu'on dissout. On chauffe la solution à 50°C pendant 2 heures pour assurer l'avancement de la réaction. On refroidit la solution de réaction, on y ajoute 14 ml d'eau et on ajuste le pH à 4,0 à l'aide d'ammoniaque aqueuse, sous refroidissement au moyen de glace. On recueille par filtration les cristaux déposés qu'on lave avec 5 ml d'eau, puis 5 ml d'acétone, après quoi on les sèche pour obtenir 3,0 g (rendement 91,5%) d'acide 7-amino-3-[5-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrazolyl)thiométhyl]- Δ^3 -céphèm-4-carboxylique, fondant à 224 - 226°C avec décomposition.

2. Le remplacement du complexe salin de trifluorure de bore et d'éther diéthylique utilisé en 1 ci-dessus par les autres complexes salins de trifluorure de bore ci-après, donne les résultats suivants :

N°	Complexes salins de trifluorure de bore (teneur en BF ₃ , %)	Quantité	Conditions de réaction	Rendement
1	Complexe salin d'acide acétique (environ 40%)	6,8 g	50°C, 2 h	82,5%
2	Complexe salin de phénol (environ 25%)	10,9 g	50°C, 2 h	77,5%
3	Complexe salin d'éther di-n-butylique (environ 34%)	6,0 g	50°C, 2 h	88,7%
4	Complexe salin d'acide acétique	2,4 g	0-5°C, 8 h	90,5%

3. Le remplacement de l'acétonitrile par le propionitrile en 1 ci-dessus, amène le rendement à 87,8%.

4. Le remplacement de l'acétonitrile par le sulfolane en 1 porte le rendement à 90,5% à la condition que la réaction soit poursuivie pendant 10 heures à 20°C.

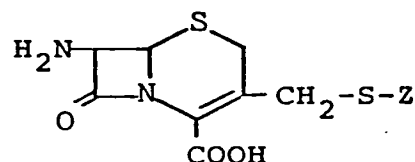
5.- En opérant comme en 1, mais en ajoutant 1,25 ml d'acide chlorhydrique 12 N à la solution de réaction, en poursuivant l'agitation pendant 2 heures sous refroidissement dans de la glace et en recueillant par filtration les cristaux déposés qu'on lave avec 2 aliquotes de 5 ml d'acétone avant de les sécher, on obtient 3,20 g (rendement de 88%) du chlorhydrate d'acide 7-amino-3-[5-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrazoly)-thiométhyl]- Δ^3 -céphèm-4-carboxylique, fondant à 184 - 186°C avec décomposition.

c) En opérant comme en b ci-dessus, on convertit le 5-mercapto-1-carboxyméthyl-1,2,3,4-tétrazole en acide 7-amino-3-[5-(1-carboxyméthyl-1,2,3,4-tétrazoly)-thiométhyl]-céph-3-èm-4-carboxylique fondant à 183°C avec décomposition.

En opérant de même, mais en remplaçant le thiol ci-dessus par des quantités équimolaires des thiols ci-après, on obtient les produits respectifs répondant aux formules indiquées :

Thiol

Produit de formule



Z = ..

méthylmercaptan	méthyle
éthylmercaptan	éthyle
butylmercaptan	butyle
pentylmercaptan	pentyle
1-chloroéthylmercaptan	1-chloroéthyle
2-bromoéthylmercaptan	2-bromoéthyle
2-nitroéthylmercaptan	2-nitroéthyle
5-nitropentylmercaptan	5-nitropentyle
3-cyano-n-propylmercaptan	3-cyano-n-propyle
4-(diméthylamino)-n-butyl-mercaptan	4-(diméthylamino)-n-butyle
3-chloro-2-méthylbutyl-mercaptan	3-chloro-2-méthylbutyle
benzènethiol	phényle
p-chlorobenzènethiol	p-chlorophényle
2,4,5-trichlorobenzènethiol	2,4,5-trichlorophényle
p-bromobenzènethiol	p-bromophényle
2,5-dichlorobenzènethiol	2,5-dichlorophényle
p-fluorobenzènethiol	p-fluorophényle
m-méthoxybenzènethiol	m-méthoxyphényle
p-méthoxybenzènethiol	p-méthoxyphényle
p-nitrobenzènethiol	p-nitrophényle
2,3,5,6-tétrachlorobenzènethiol	2,3,5,6-tétrachlorophényle
benzylmercaptan	benzyle
p-chlorobenzylmercaptan	p-chlorobenzyle
phénéthylmercaptan	phénéthyle
p-nitrobenzylmercaptan	p-nitrobenzyle

ThiolZ =

p-méthoxybenzylmercaptan

p-méthoxybenzyle

1-naphtalènethiol

1-naphtyle

2-naphtalènethiol

2-naphtyle

4-chloro-1-naphtalènethiol

4-chloro-1-naphtyle

4-nitro-1-naphtalènethiol

4-nitro-1-naphtyle

2-thiénylmercaptan

2-thiényle

3-thiénylmercaptan

3-thiényle

2-furylmercaptan

2-furyle

3-furylmercaptan

3-furyle

6-bromo-3-pyridazinethiol

6-bromopyridazine-3-yle

3-pyridazinethiol

pyridazine-3-yle

3-méthyl-1-phényl-5-pyrazole-thiol

3-méthyl-1-phénylpyrazol -5-yle

imidazole-2-thiol

imidazol -2-yle

1-méthyl-5-nitro-2-imidazole-thiol

1-méthyl-5-nitroimidazol -2-yle

thiazole-2-thiol

thiazol -2-yle

5-méthylthiazole-2-thiol

5-méthylthiazol -2-yle

oxazole-2-thiol

oxazol -2-yle

5-méthyloxazole-2-thiol

5-méthyloxazol -2-yle

2-pyridinethiol

2-pyridyle

4-pyridinethiol

4-pyridyle

5-nitro-2-pyridinethiol

5-nitro-2-pyridyle

3-méthyl-1-phényl-5-pyrazole-thiol

3-méthyl-1-phénylpyrazol -5-yle

2-pyrazinethiol

pyrazine-2-yle

4-pyrimidinethiol

pyrimidine-4-yle

4-méthyl-2-pyrimidinethiol

4-méthylpyrimid-2-yle

3-méthylisothiazole-5-thiol

3-méthylisothiazole-5-yle

isothiazole-5-thiol

isothiazole-5-yle

1,2,3,4-thiatriazole-5-thiol

1,2,3,4-thiatriazol -5-yle

5-mercapto-3-méthylthio-1,2,4-thiadiazole

3-méthylthio-1,2,4-thiadiazol -5-yle

079704

Thiol

5-mercapto-3-méthyl-1,2,4-thiadiazole
 2-mercapto-1,3,4-thiadiazole
 5-mercapto-2-éthyl-1,3,4-thiadiazole
 5-mercapto-2-n-butyl-1,3,4-thiadiazole
 5-mercapto-2-trifluorométhyl-1,3,4-thiadiazole
 2-mercapto-5-p-chlorophényl-1,3,4-thiadiazole
 3-mercapto-1,2,4-thiadiazole
 5-mercapto-1-butyltétrazole
 5-mercapto-1-phényltétrazole
 1-benzyl-1H-tétrazole-5-thiol
 5-mercapto-1H-tétrazole
 5-mercapto-1-p-chlorophényl-1H-tétrazole
 2-mercapto-1,3,4-oxadiazole
 2-mercapto-5-phényl-1,3,4-oxadiazole
 2-mercapto-5-benzyl-1,3,4-oxadiazole
 5-mercapto-3-phényl-1,2,4-oxadiazole
 2-mercapto-5-éthyl-1,3,4-oxadiazole
 2-mercapto-5-trifluorométhyl-1,3,4-oxadiazole
 1-méthyl-5-mercapto-1,2,3-triazole
 1-éthyl-5-mercapto-1,2,3-triazole
 4-méthyl-5-mercapto-1,2,3-triazole
 4-allyl-3-mercapto-1,2,4-triazole
 4-éthyl-3-mercapto-1,2,4-triazole

Z =

3-méthyl-1,2,4-thiadiazol -5-yle
 1,3,4-thiadiazol -2-yle
 2-éthyl-1,3,4-thiadiazol -5-yle
 2-n-butyl-1,3,4-thiadiazol -5-yle
 2-trifluorométhyl-1,3,4-thiadiazol -5-yle
 5-p-chlorophényl-1,3,4-thiadiazol -2-yle
 1,2,4-thiadiazol -3-yle
 1-butyltétrazol -5-yle
 1-phényltétrazol -5-yle
 1-benzyl-1H-tétrazol -5-yle
 1H-tétrazol -5-yle
 1-p-chlorophényl-1H-tétrazol -5-yle
 1,3,4-oxadiazol -2-yle
 5-phényl-1,3,4-oxadiazol -2-yle
 5-benzyl-1,3,4-oxadiazol -2-yle
 3-phényl-1,2,4-oxadiazol -5-yle
 5-éthyl-1,3,4-oxadiazol -2-yle
 5-trifluorométhyl-1,3,4-oxadiazol -2-yle
 1-méthyl-1,2,3-triazol -5-yle
 1-éthyl-1,2,3-triazol -5-yle
 4-méthyl-1,2,3-triazol -5-yle
 4-allyl-1,2,4-triazol -3-yle
 4-éthyl-1,2,4-triazol -3-yle

Thiol

Z =

3-mercapto-5-méthyl-1,2,4-triazole

5-méthyl-1,2,4-triazol-3-yle

3-mercapto-1,2,4-triazole

1,2,4-triazol-3-yle

4,5-diéthyl-3-mercapto-1,2,4-triazole

4,5-diéthyl-1,2,4-triazol-3-yle

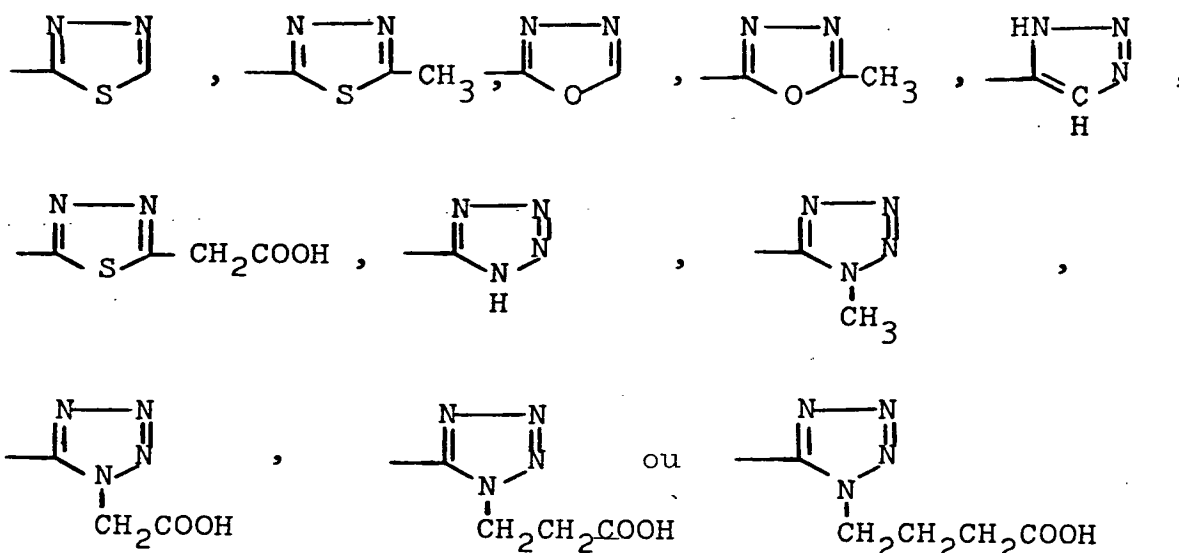
1-cyclopropyl-3-mercapto-1,2,4-triazole

1-cyclopropyl-1,2,4-triazol-3-yle

3-mercapto-5-méthoxyméthyl-1,2,4-triazole

5-méthoxyméthyl-1,2,4-triazol-3-yle

Les réactifs préférés obtenus de cette façon sont ceux dont le radical Z est de formule :



On utilise alors ces différents produits pour remplacer l'acide 7-aminodésacétoxycephalosporanique dans l'exemple 1 ci-après et les opérations ultérieures.

On peut remplacer les chlorures d'acides utilisés dans les exemples ci-après par différents autres chlorures d'acides afin d'obtenir des céphalosporines classiques. Une telle réaction n'est limitée à l'acylation du produit de l'exemple 2, mais comprend l'acylation des produits obtenus par les procédés des exemples 1 à 8 à l'aide des thiols définis ci-dessus de manière générale et cités en exemple.

Ainsi, l'halogénure d'acyle peut être choisi pour introduire tout radical acyle désiré sur le radical amino en 7 ainsi qu'il est classique de le faire, comme il ressort, par exemple, du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.741.959. Il est dès lors possible d'introduire des radicaux acyle spécifiques, notamment, mais non limitativement, ceux définis par les formules générales suivantes :

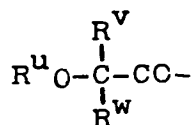
(i) $R^u C_n H_{2n} CO-$, où R^u représente un radical aryle (carbocyclique ou hétérocyclique), cycloalkyle, aryle substitué, cycloalkyle substitué ou hétérocyclique non aromatique ou mésoionique, et n représente, 1, 2, 3 ou 4. Des exemples de tels radicaux sont les radicaux phénylacétyle, phénylacétyle substitués, comme fluorophénylacétyle, nitrophénylacétyle, aminophénylacétyle, acétoxyphénylacétyle, méthoxyphénylacétyle, méthylphénylacétyle ou hydroxyphénylacétyle; N,N-bis(2-chloroéthyl)aminophénylpropionyle, thiène-3-acétyle et thiène-4-acétyle; 4-isoxazolylacétyle et 4-isoxazolylacétyle substitués; pyridylacétyle; tétrazolylacétyle ou sydnoneacétyle. Le radical 4-isoxazolyle substitué peut être un radical 3-aryl-5-méthylisoxazol-4-yle dont le radical aryle est, par exemple, un radical phényle ou halogénophényle, comme chlorophényle ou bromophényle. Un radical acyle de ce genre est le radical 3-o-chlorophényl-5-méthylisoxazol-4-ylacétique.

(ii) $C_n H_{2n+1} CO-$, où n représente un nombre entier de 1 à 7. Le radical alkyle peut être en chaîne droite ou ramifiée et, si la chose est désirée, peut être interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre ou porter un substituant tel qu'un radical cyano. Des exemples de tels radicaux sont notamment les radicaux cyanoacétyle, hexanoyle, heptanoyle, octanoyle et butylthioacétyle.

(iii) $C_n H_{2n-1} CO-$, où n représente un nombre entier de 2 à 7. Le radical peut être en chaîne droite ou ramifiée

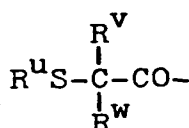
et peut, si la chose est désirée, être interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre. Un exemple d'un tel radical est le radical allylthioacétyle.

(iv)



où R^U a la signification qui lui a été donnée sous (i) et peut représenter, en outre, un radical benzyle, et R^V et R^W , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical phényle, benzyle, phényléthyle ou alkyle inférieur. Des exemples de tels radicaux sont les radicaux phénoxyacétyle, 2-phénoxy-2-phénylacétyle, 2-phénoxypropionyle, 2-phénoxybutyryle, benzyloxycarbonyle, 2-méthyl-2-phénoxypropionyle, p-crésyloxyacétyle et p-méthylthiophénoxyacétyle.

(v)



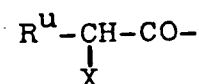
où R^U a la signification qui lui a été donnée sous (i) et peut présenter, en outre, un radical benzyle et R^V et R^W ont les significations qui leur ont été données sous (iv). Des exemples de tels radicaux sont les radicaux S-phénylthioacétyle, S-chlorophénylthioacétyle, S-fluorophénylthioacétyle, pyridylthioacétyle et S-benzylthioacétyle.

(vi) $R^U Z(CH_2)_m CO-$, où R^U a la signification qui lui a été donnée sous (i) et peut représenter, en outre, un radical benzyle, Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et m représente 2, 3, 4 ou 5. Un exemple d'un tel radical est le radical S-benzylthiopropionyle.

(vii) $R^U CO-$, où R^U a la signification qui lui a été donnée sous (i). Des exemples de tels radicaux sont no-

tamment les radicaux benzoyle, benzoyle substitués (par exemple aminobenzoyle), 4-isoxazolylcarbonyle et 4-isoxazolylcarbonyle substitués, cyclopentanecarbonyle, sydnonecarbonyle, naphtoyle et naphtoyle substitués (par exemple 2-éthoxynaphtoyle), quinoxalinyllcarbonyle et quinoxalinyllcarbonyle substitués (par exemple 3-carboxy-2-quinoxalinyllcarbonyle). D'autres substituants possibles pour le radical benzoyle sont notamment les radicaux alkyle, alkoxy, phényle portant comme substituants un ou des radicaux carboxyle, alkylamido, cycloalkylamido, allylamido, phényl(alkyle inférieur)amido, morpholinocarbonyle, pyrrolidinocarbonyle, pipéridinocarbonyle, tétrahydropyridino, furfurylamido ou N-alkyl-N-anilino et leurs dérivés, de tels substituants pouvant occuper les positions 2 ou 2 et 6. Des exemples de tels radicaux benzoyle substitués sont les radicaux 2,6-diméthoxybenzoyle, 2-biphényllcarbonyle, 2-méthylamido-benzoyle et 2-carboxybenzoyle. Lorsque R^u représente un radical 4-isoxazole substitué, les substituants peuvent être tels que précisés sous (i). Les exemples de ces radicaux 4-isoxazole sont les radicaux 3-phényl-5-méthylisoxazole-4-ylcarbonyle, 3-o-chlorophényl-5-méthylisoxazole-4-ylcarbonyle et 3-(2,6-dichlorophényl)-5-méthylisoxazole-4-ylcarbonyle.

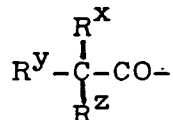
(viii)



où R^u a la signification qui lui a été donnée sous (i) et X représente un radical amino, amino substitué (par exemple acylamido ou un radical obtenu par réaction d'un radical amino et/ou du ou des radicaux de la chaîne latérale en position 7 avec un aldéhyde ou une cétone, comme l'acétone, la méthyléthylcétone ou l'acétoacétate d'éthyle), hydroxyle, carboxyle, carboxyle estérifié, triazolyle, tétrazolyle,

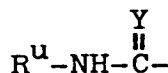
cyano, acyloxy (comme formyloxy ou alkanóloxy inférieur) ou hydroxyle éthérifié ou bien un atome d'halogène. Des exemples de ces radicaux acyle sont les radicaux α -amino-phénylacétyle, α -carboxyphénylacétyle et 2,2-diméthyl-5-oxo-4-phényl-1-imidazolidinyle.

(ix)



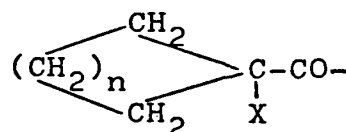
où R^x , R^y et R^z , identiques ou différents, peuvent représenter chacun un radical alkyle inférieur, phényle ou phényle substitué. Un exemple d'un tel radical acyle est le radical triphénylcarbonyle.

(x)



où R^u a la signification qui lui a été donnée sous (i) et peut représenter, en outre, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou alkyle inférieur halogéné, et Y représente un atome d'oxygène ou de soufre. Un exemple d'un tel radical est celui de formule $Cl(CH_2)_2NHCO$.

(xi)



où X a la signification qui lui a été donnée sous (viii) ci-dessus et n représente 1, 2, 3 ou 4. Un exemple d'un tel radical est le radical 1-aminocyclohexanecarbonyle.

(xii) aminoacyle, par exemple un radical de formule $R^wCH(NH_2).(CH_2)_nCO$, où n représente un nombre entier de 1 à 10 ou un radical de formule $NH_2.C_nH_{2n}Ar(CH_2)_mCO$, où m représente zéro ou un nombre entier de 1 à 10 et n repré-

sente 0, 1 ou 2, R^W représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou carboxyle ou un radical tel que défini à propos de R^U ci-dessus et Ar représente un radical arylène, par exemple p-phénylène ou 1,4-naphtylène. Des exemples de tels radicaux sont donnés dans le brevet anglais n° 1.054.806. Un radical de ce genre est le radical p-amino-phénylacétyle. D'autres radicaux acyle de ce genre sont notamment ceux, par exemple le radical δ -aminoadipolye, qui dérivent des acides aminés naturels et de leurs dérivés, comme le radical N-benzoyl- δ -aminoadipoyle.

(xiii) radicaux glyoxyle substitués de formule $R^Y.CO.CO-$, où R^Y représente un radical aliphatique, araliphatique ou aromatique, par exemple thiényle, phényle ou phényle mono-, di- ou trisubstitué, le ou les substituants étant, par exemple, un ou plusieurs atomes d'halogène (F, Cl, Br ou I), ou radicaux méthyle, méthoxy, amino ou un cycle benzène condensé.

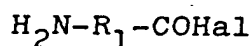
Lorsque le radical acyle qui doit être introduit comprend un radical amino, il peut être nécessaire de protéger celui-ci pendant les différentes stades de réaction. Le radical protecteur est avantageusement un radical qui peut être éliminé par hydrolyse sans influencer le reste de la molécule, spécialement la liaison lactame et la liaison amido en position 7. Le radical protecteur de la fonction amine et le radical estérifiant du radical carboxyle en position 4 peuvent être éliminés à l'aide du même réactif. Un procédé avantageux consiste à éliminer les deux radicaux au dernier stade de la succession des opérations. Des radicaux amine protégés sont notamment les radicaux uréthane, arylméthylamino (par exemple tritylamino), arylméthylèneamino, sulfénylamino et énamine. Les radicaux de blocage énamine sont particulièrement utiles dans le cas de l'acide o-aminométhylphénylacétique. De tels radicaux peuvent, en général,

être éliminés au moyen d'un ou plusieurs réactifs à choisir parmi les acides minéraux dilués, comme l'acide chlorhydrique dilué, les acides organiques concentrés, comme l'acide acétique concentré, l'acide trifluoroacétique et le bromure d'hydrogène liquide à très basse température, par exemple à -80°C . Un radical protecteur avantageux est le radical t-butoxycarbonyl qui est éliminé aisément par hydrolyse à l'aide d'un acide minéral dilué, comme l'acide chlorhydrique dilué, ou de préférence à l'aide d'un acide organique concentré, comme l'acide formique ou trifluoroacétique, par exemple à une température de 0 à 40°C et de préférence à la température ambiante (à savoir 15 à 25°C). Un autre radical protecteur commode est le radical 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl qui peut être éliminé à l'aide d'un système tel que le zinc avec l'acide acétique, le zinc avec l'acide formique, le zinc avec un alcool inférieur ou le zinc avec la pyridine.

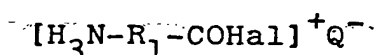
Le radical NH_2 peut être protégé également sous forme NH_3^+ par mise en oeuvre de l'halogénure d'acide - sous forme de sel d'addition d'acide dans des conditions où le radical amino reste protoné.

L'acide utilisé pour la formation du sel d'addition d'acide est de préférence un acide ayant un pK_a (dans l'eau à 25°C) non supérieur à $x+1$, où x est le pK_a (dans l'eau à 25°C) des radicaux carboxyle de l'acide et l'acide est de préférence un acide monoprotique. En pratique, l'acide de formule HQ (voir ci-après) a généralement un pK_a de moins de 3 et de préférence de moins de 1.

Le procédé de l'invention donne des résultats particulièrement favorables lorsque l'halogénure d'acyle est un sel d'un halogénure d'acide. Les halogénures d'acides répondent à la formule :

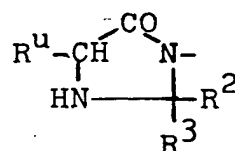


où R_1 représente un radical organique divalent et Hal représente un atome de chlore ou de brome. Les sels de ces halogénures d'aminoacides répondent à la formule :



où R_1 et Hal ont les significations qui leur ont été données ci-dessus et Q^- représente l'anion de l'acide HQ dont le pK_a a la valeur définie ci-dessus. L'acide HQ est de préférence un acide minéral fort, par exemple un acide halogénhydrique, tel que l'acide chlorhydrique ou bromhydrique. Un halogénure d'aminoacide important en raison des antibiotiques intéressants à structure de céphème qui comprennent le radical qui en dérive est le chlorure de D-N-(α -chlorocarbonyl- α -phényl)méthylammonium de formule $D-[PhCH(NH_3)COCl]^+Cl^-$, qui est appelé ci-après pour la commodité chlorhydrate de chlorure de D- α -phénylglycyle.

Les céphalosporines obtenues par le procédé de l'invention et comprenant le radical acylamido $R^uCH(NH_2)CONH-$, où R^u a la signification qui lui a été donnée ci-dessus, peuvent être mises à réagir avec une cétone de formule $R^2.R^3CO$, où R^2 et R^3 représentent des radicaux alkyle inférieurs (en C_1-C_4) pour la formation des composés comprenant, croit-on, le radical de formule :

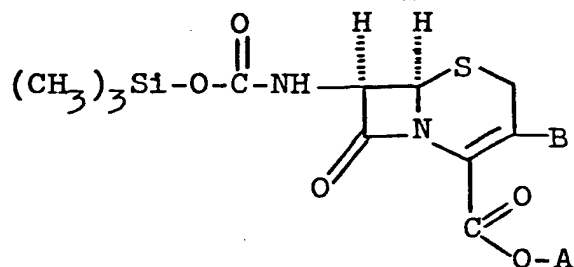


Des composés de ce type sont notamment l'hétasporine et l'hétacéphalexine.

Il convient de citer à ce propos également les radicaux acyle précisés aux colonnes 7 à 20 inclusivement du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.013.648.

Lorsque l'acylation conforme à l'invention est appliquée à la production de céphalosporines, les produits finals sont isolés et purifiés suivant les techniques habituelles.

Les chlorures d'acyle préférés utilisés aux fins de l'invention pour l'acylation d'un composé de formule :



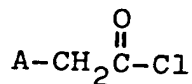
où B représente un atome de chlore ou un radical méthoxy ou $-\text{CH}_2\text{E}$;

A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ou un radical estérifiant protecteur facile à éliminer, et

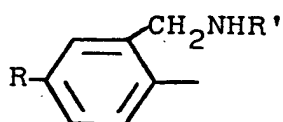
E représente un atome d'hydrogène ou un radical $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{S}-\text{Z}$, où Z représente un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal, comprenant deux, trois ou quatre atomes d'azote et zéro ou un atome d'oxygène ou de soufre, lequel hétérocycle porte éventuellement un ou deux substituants, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle en C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , cyano, nitro, cycloalkyle en C_3-C_4 , alkényle en C_2-C_4 , trifluorométhyle, alkylthio en C_1-C_4 , di(alkyl en C_1-C_4)amino, phényle, benzyle, alkoxyalkyle jusqu'en C_4 , $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$ et $-(\text{CH}_2)_n\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, où n repré-

sente 1, 2 ou 3 mais de préférence 1, l'atome de soufre du radical -S-Z- étant uni à un atome de carbone de l'hétérocycle Z, comprennent les suivants :

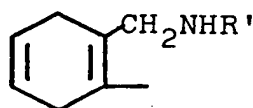
a)



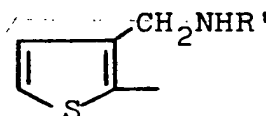
où A représente



ou

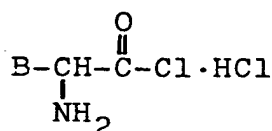


ou

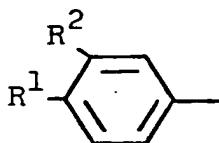


où R représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle ou méthoxy et R' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et le radical amino est protégé, si la chose est désirée, par des radicaux protecteurs classiques, notamment, en particulier par protonation;

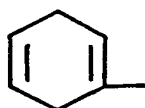
b)



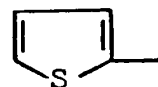
où B représente



ou

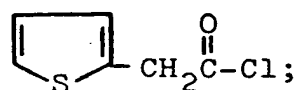


ou

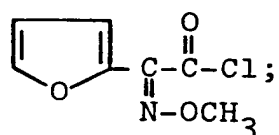


où R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle ou acétoxy et R² représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical hydroxyle lorsque R¹ représente un radical hydroxyle ou bien R² représente un atome d'hydrogène lorsque R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétoxy;

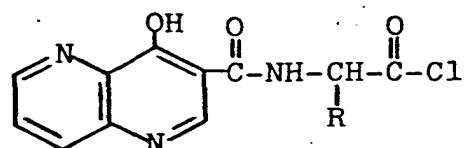
c)



d)

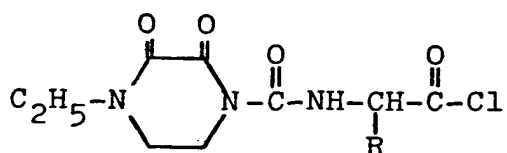


e)



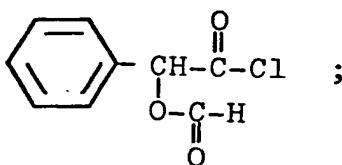
où R représente un radical phényle, 4-hydroxyphényle, 3,4-dihydroxyphényle ou cyclohexa-1,4-diène-1-yle;

f)

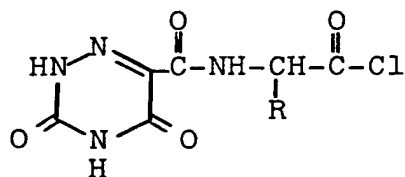


où R représente un radical phényle, 4-hydroxyphényle, 3,4-dihydroxyphényle ou cyclohexa-1,4-diène-1-yle;

g)

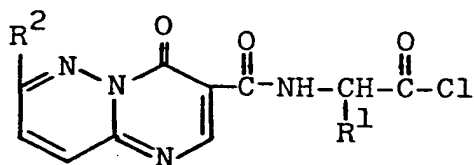


h)



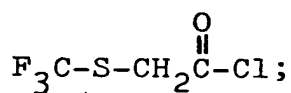
où R représente un radical phényle, 4-hydroxyphényle, 3,4-dihydroxyphényle ou cyclohexadiène-1-yle;

i)

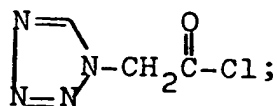


où R^1 représente un radical phényle, 4-hydroxyphényle, 3,4-dihydroxyphényle ou cyclohexadiène-1-yle et R^2 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle;

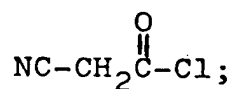
j)



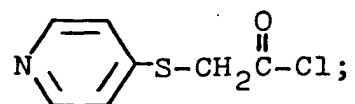
k)



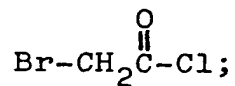
l)



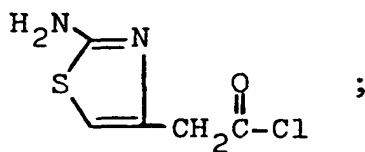
m)



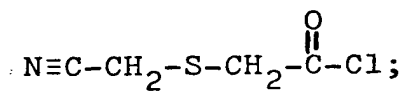
n)



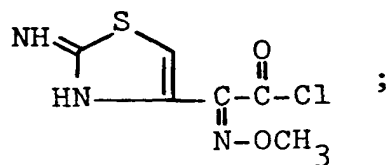
o)



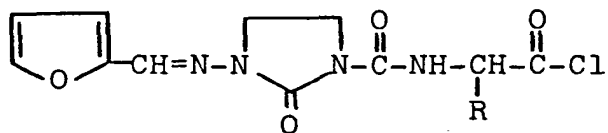
p)



q)

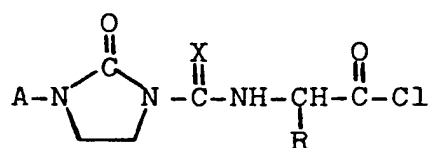


r)



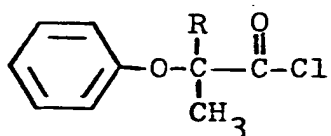
où R représente un radical phényle, 4-hydroxyphényle,
3,4-dihydroxyphényle ou cyclohexadiène-1-yle;

s)



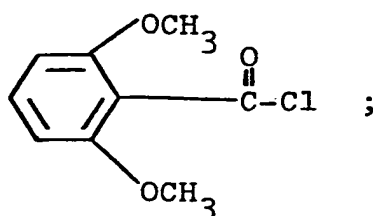
où A représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou CH_3SO_2- , X représente un atome d'oxygène ou de soufre et R représente un radical phényle, 4-hydroxyphényle, 3,4-dihydroxyphényle ou cyclohexa-1,4-diène-1-yle;

t)

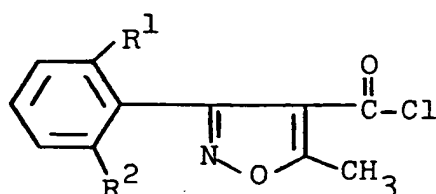


où R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle;

u)

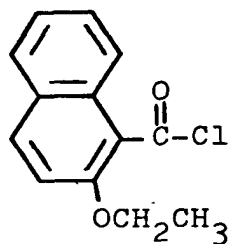


v)



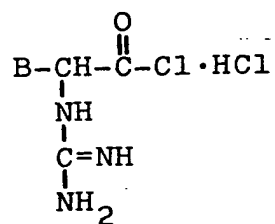
où R^1 et R^2 représentent chacun un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor;

w)

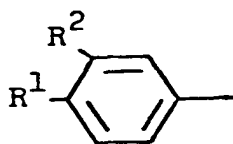


;

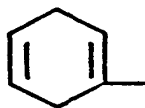
x)



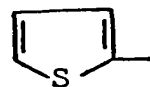
où B représente



ou

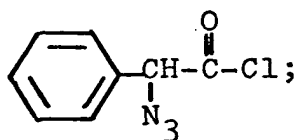


ou

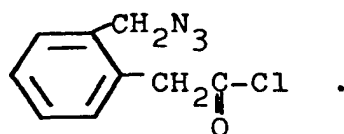


où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle ou acétoxy et R^2 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical hydroxyle lorsque R^1 représente un radical hydroxyle ou bien R^2 représente un atome d'hydrogène lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétoxy;

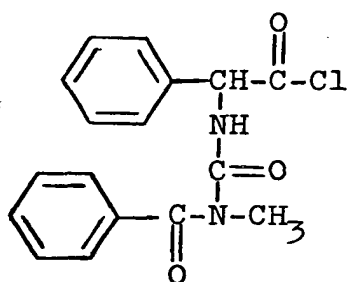
y)



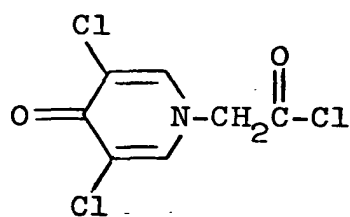
z)



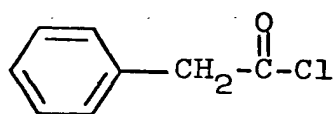
aa)



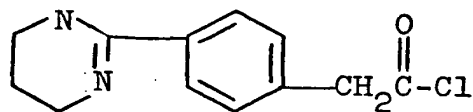
bb)



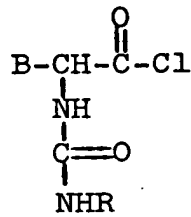
cc)



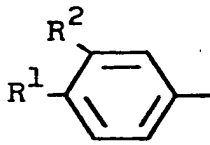
dd)



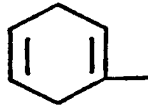
ee)



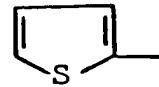
où B représente



ou

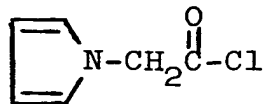


ou

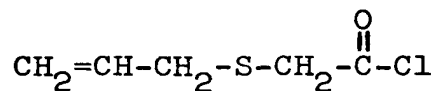


où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle ou acétoxy et R^2 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical hydroxyle lorsque R^1 représente un radical hydroxyle ou bien R^2 représente un atome d'hydrogène lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétoxy, et R représente un radical hydrogène ou un radical cyanométhyle;

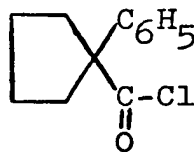
ff)



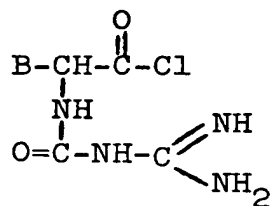
gg)



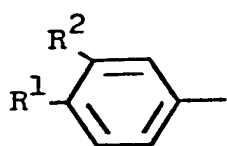
hh)



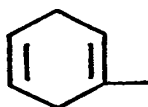
ii)



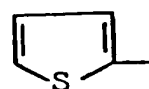
où B représente



ou

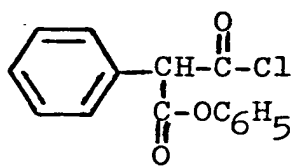


ou

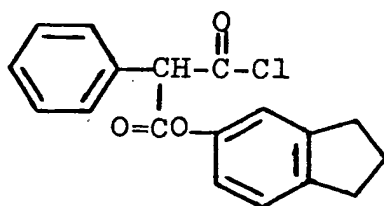


où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle ou acétoxy et R^2 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical hydroxyle lorsque R^1 représente un radical hydroxyle ou bien R^2 représente un atome d'hydrogène lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétoxy;

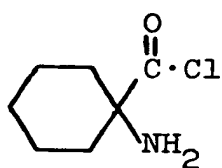
jj)



kk)

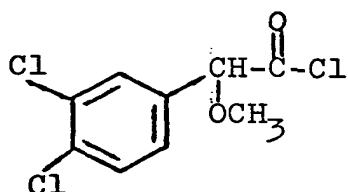


11)

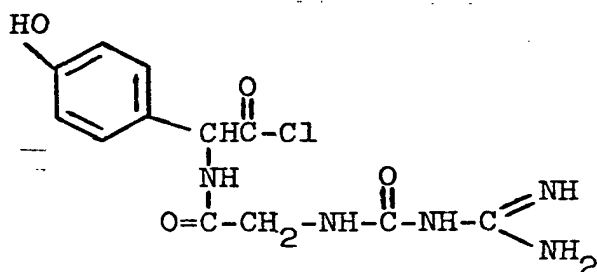


et le radical amino est bloqué, lorsque la chose est désirée, suivant une technique classique, notamment, en particulier, par protonation;

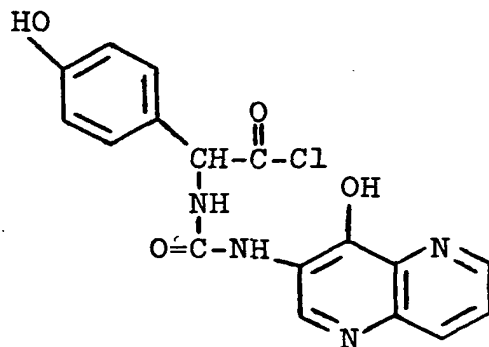
mm)



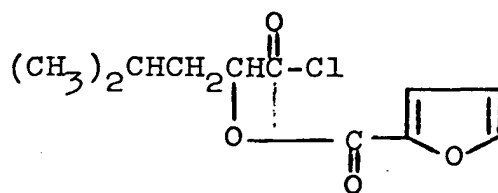
nn)



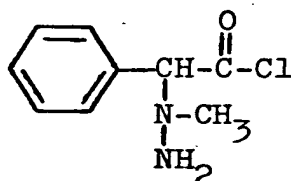
oo)



pp)

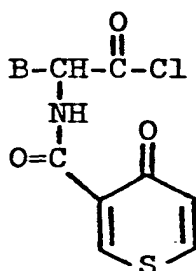


qq)

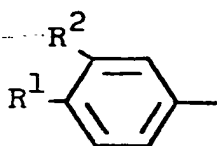


sous forme du chlorhydrate, si désiré,

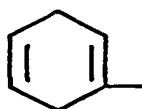
rr)



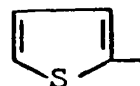
où B représente



ou

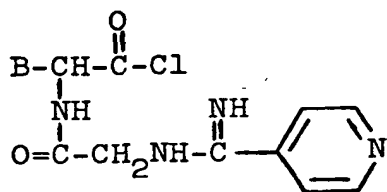


ou

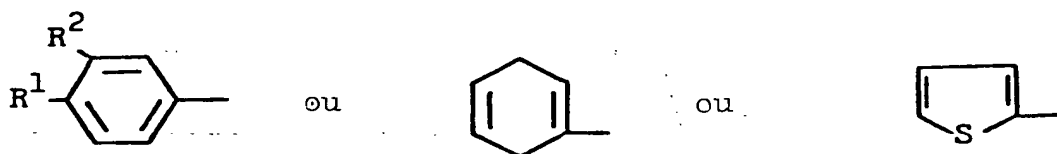


où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle ou acétoxy et R^2 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical hydroxyle lorsque R^1 représente un radical hydroxyle ou bien R^2 représente un atome d'hydrogène lorsque

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétoxy;
ss)

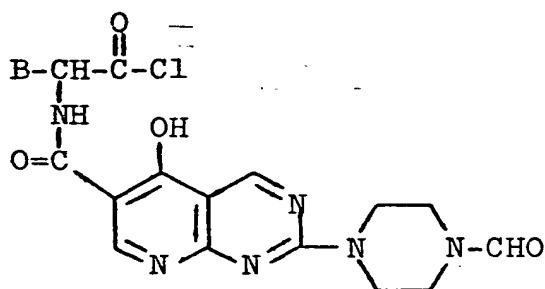


où B représente

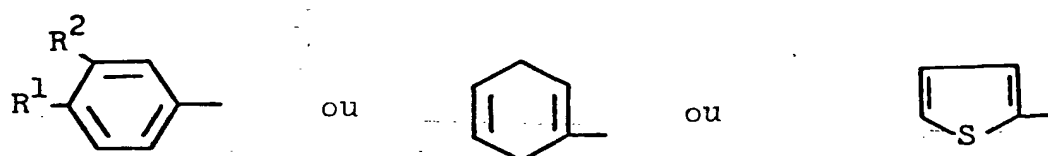


où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle
ou acétoxy et R^2 représente un atome d'hydrogène, de chlore
ou un radical hydroxyle lorsque R^1 représente un radical
hydroxyle ou bien R^2 représente un atome d'hydrogène lorsque
 R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétoxy;

tt)

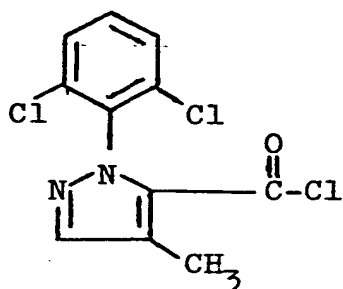


où B représente

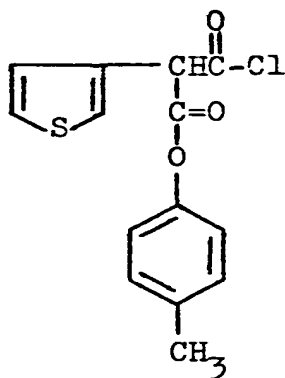


où R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle ou acétoxy et R^2 représente un atome d'hydrogène ou de chlore ou un radical hydroxyle lorsque R^1 représente un radical hydroxyle ou bien R^2 représente un atome d'hydrogène lorsque R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical acétoxy;

uu)



vv)



Les chlorures d'acides sont normalement préparés dans des conditions énergiques, par exemple par réaction de l'acide au reflux avec le chlorure de thionyle, mais en présence de radicaux sensibles, notamment de radicaux protecteurs sensibles, les chlorures d'acides peuvent être préparés en milieu pratiquement neutre par réaction d'un sel

de l'acide avec le chlorure d'oxalyle.

SCHEMA DE REACTION.

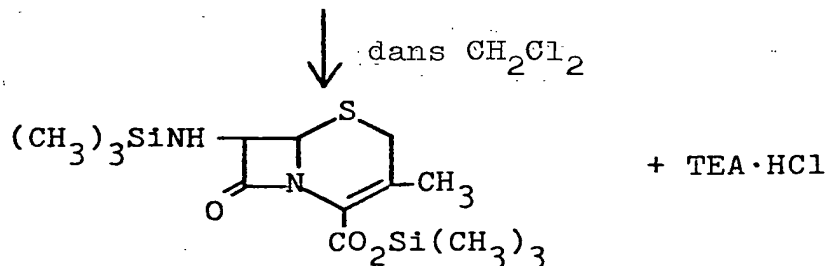
Notes : Les symboles ont les significations suivantes :

7-ADCA = acide 7-aminodésacétoxycephalosporanique ou
acide aminodécéphalosporanique

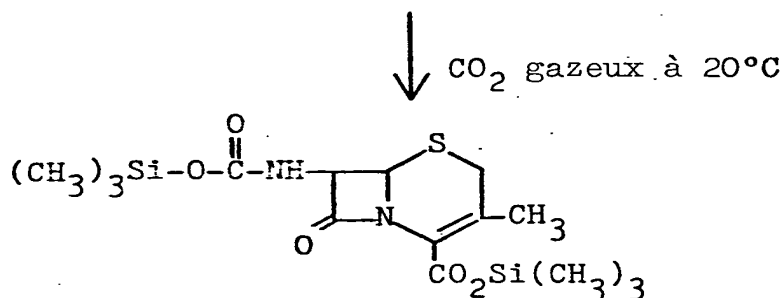
TEA = triéthylamine

TMCS = triméthylchlorosilane.

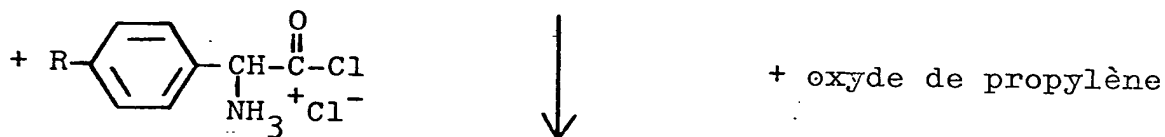
7-ADCA + TEA + TMCS

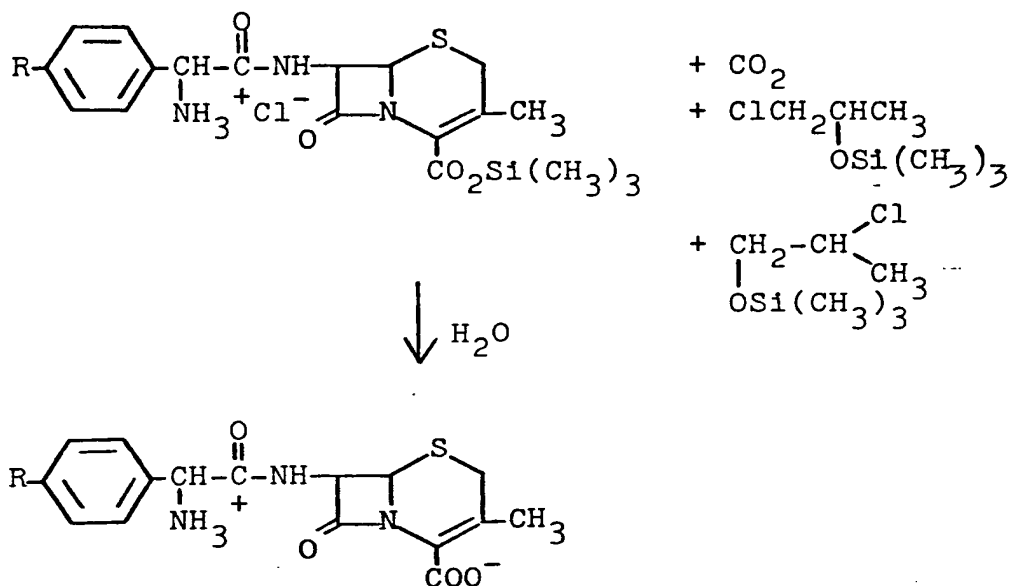


(ci-après ester bis-triméthylsilylique d'acide 7-aminodécéphalosporanique)



(ci-après ester triméthylsilylique d'acide triméthylsilyloxy-carbonyl-7-aminodécéphalosporanique)





R = H pour la céphalexine

R = HO- pour le céfadroxyle.

EXEMPLE 1.-

Préparation de l'ester bis-triméthylsilylique d'acide 7-amino-décéphalosporanique.

A une suspension de 10 g (46,48 millimoles) d'acide 7-aminodécéphalosporanique dans 100 ml de chlorure de méthylène sec, on ajoute 11,8 g (13,7 ml soit 108 millimoles) de triméthylchlorosilane, puis 10,86 g (14,4 ml soit 107 millimoles) de triéthylamine, goutte à goutte, en 30 minutes. On agite le mélange de réaction pendant encore 2 heures à 25°C. On vérifie alors la silylation complète du mélange de réaction par examen du spectre de résonance magnétique nucléaire. Le spectre de résonance magnétique nucléaire indique que le rapport des intégrales de $-\text{CO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ et de $7-\text{NHSi}(\text{CH}_3)_3$ est de 468:462 et que la conversion est donc de 100%.

07084

EXEMPLE 2.-

Préparation de l'ester triméthylsilylique d'acide triméthylsilyloxycarbonyl-7-aminodécéphalosporanique.

On fait barboter du dioxyde de carbone à 25°C pendant 2 heures sous agitation dans le mélange de réaction contenant l'ester bis-triméthylsilylique d'acide 7-aminodécéphalosporanique et on vérifie que la carbonylation est achevée par examen du spectre de résonance magnétique nucléaire. La conversion atteint 95%.

EXEMPLE 3.-

Préparation du complexe formé par le diméthylformamide avec l'acide 7(D- α -amino-p-hydroxyphénylacétamido)-3-méthyl-3-céphèm-4-carboxylique (ou céfadroxyle) à partir d'ester triméthylsilylique d'acide triméthylsilyloxycarbonyl-7-aminodécéphalosporanique.

On agite et on refroidit à 5°C, 46,68 millimoles d'ester triméthylsilylique d'acide triméthylsilyloxycarbonyl-7-aminodécéphalosporanique contenant du chlorhydrate de triéthylamine. A la suspension on ajoute, goutte à goutte, 3,7 ml (52,7 millimoles) d'oxyde de propylène. On ajoute en cinq fractions à 5°C en 3 heures et sous bonne agitation, 13,7 g (48,7 millimoles) du produit de solvatation formé par 0,5 mole de dioxanne avec 1 mole de chlorhydrate de chlorure de D-(-)-2-(4'-hydroxyphényl)glycyle. On poursuit l'agitation du mélange à 5°C pendant 2 heures. Aucune quantité de chlorure d'acide solide ne subsiste dans le mélange de réaction. On ajoute au mélange d'acylation final, 5 ml de méthanol, puis 60 ml d'eau glacée. On ajuste le pH à 2,3 à l'aide de triéthylamine tandis qu'on maintient la température à 5°C. On sépare la phase aqueuse qu'on clarifie par filtration sur un filtre garni d'une couche de terre de diatomées (vendue sous le nom de "Dicalite"), puis on lave

les solides avec 15 ml d'eau. On amène le mélange de filtrat et d'eau de lavage à pH 4,5 à l'aide de triéthylamine et on y ajoute 100 ml d'isopropanol et 220 ml de N,N-diméthylformamide. On ensemence le mélange avec 10 mg de complexe formé par le diméthylformamide et le céfadroxyl et on laisse le mélange cristalliser à 25°C pendant 7 heures sous agitation. On recueille le produit et on le lave avec 20 ml de diméthylformamide et 2 fois 20 ml d'acétone pour obtenir en quantité de 11,51 g, soit avec un rendement de 55,96%, des cristaux blancs du complexe formé par le diméthylformamide avec le céphadroxyl. Le spectre de résonance magnétique nucléaire et le spectre infrarouge sont identiques à ceux d'un échantillon authentique. Le spectre de résonance magnétique nucléaire révèle la présence de 1,9 mole de diméthylformamide par mole de céphadroxyl.

EXEMPLE 4.-

Préparation de l'acide 7-(D- α -amino- α -phénylacétamido)-3-méthyl-3-céphèm-4-carboxylique (céphalexine).

On agite et on refroidit à 5°C, 46,48 millimoles d'ester triméthylsilylique d'acide triméthylsilyloxycarbonyl-7-aminodécéphalosporanique contenant du chlorhydrate de triéthylamine. On ajoute à la suspension 3,7 ml (52,7 millimoles) d'oxyde de propylène. On ajoute en cinq fractions à 5°C en 5 heures et sous bonne agitation, 10,2 g (47,5 millimoles) de chlorhydrate de chlorure de D-(-)-phénylglycyle. On poursuit l'agitation du mélange pendant 2 heures à 5°C. La chromatographie en couche mince révèle que l'acylation est incomplète. On chauffe le mélange de réaction à 25°C et on l'agite pendant 1 heure. On ajoute 50 ml d'eau au mélange d'acylation final. On ajuste le pH du mélange à 1,4 par agitation à 25°C pendant 20 minutes. On sépare la phase aqueuse qu'on clarifie par filtration sur de la terre de

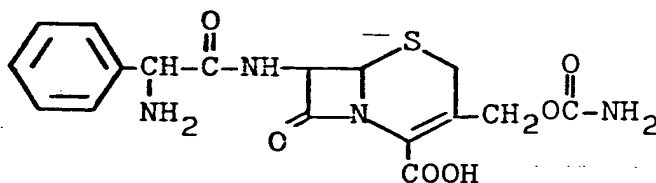
diatomées (vendue sous le nom de "Dicalite"), puis on lave le gâteau de filtration avec 15 ml d'eau. On ajoute 10 ml de diméthylformamide à la fraction aqueuse clarifiée contenant le composé recherché. On chauffe la solution aqueuse alors à 60 - 63°C et on y ajoute 11 ml de triéthylamine en 15 minutes pour maintenir le pH à 4,0. On agite la suspension de cristaux ainsi obtenue pendant 1 heure à 5 - 10°C. On recueille le produit par filtration et on le lave avec 10 ml d'eau et 15 ml d'un mélange 4:1 d'isopropanol et d'eau. On obtient ainsi 4,40 g de céphalexine monohydratée. Le spectre de résonance magnétique nucléaire et le spectre infrarouge sont comparables à ceux d'un échantillon authentique.

EXEMPLE 5.-

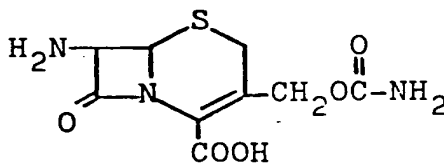
On prépare la céphaloglycine comme dans les exemples 1, 2 et 3 en remplaçant l'acide 7-aminodécéphalosporanique par une quantité équimolaire d'acide 7-aminocéphalosporanique.

EXEMPLE 5.-

On prépare la céphalosporine de formule :



en opérant comme dans les exemples 1, 2 et 3 et en remplaçant l'acide 7-aminodécéphalosporanique par une quantité équimolaire du composé de formule :

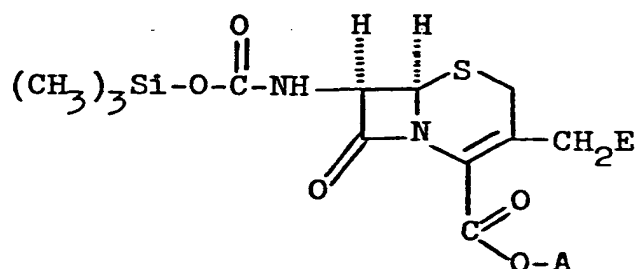


EXEMPLE 7.-

On prépare la céphalothine en opérant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant le chlorhydrate de chlorure de 2-phénylglycyle par une quantité équimolaire de chlorure de 2-thiénylacétyle.

EXEMPLE 8.-

En opérant comme dans les exemples précédents, en faisant réagir un composé de formule :

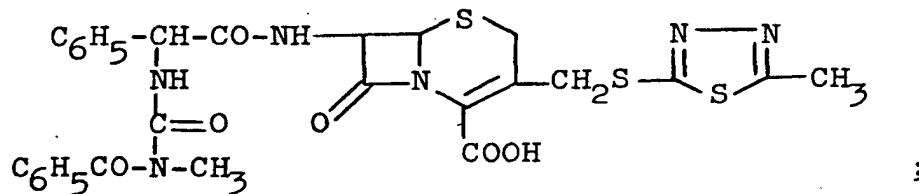


où A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ou un radical estérifiant protecteur facile à éliminer, et

E représente un atome d'hydrogène ou un radical $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{S}-\text{Z}$, où Z représente un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal comprenant deux, trois ou quatre atomes d'azote et zéro ou un atome d'oxygène ou de soufre, lequel hétérocycle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène et radicaux alkyle et C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , cyano, nitro, cycloalkyle en C_3-C_4 , alkényle en C_2-C_4 , trifluorométhyle, alkylthio en C_1-C_4 , di(alkyl en C_1-C_4)amino, phényle, benzyle, alkoxyalkyle jusqu'en C_4 , $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$ et $-(\text{CH}_2)_n\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, où n représente 1, 2 ou 3, l'atome de soufre du radical $-\text{S}-\text{Z}$ étant uni à un atome de carbone de l'hétérocycle Z et E représentant le radical convenable pour le produit final, avec le chlorure ou chlorhydrate de chlorure d'acide approprié contenant, si nécessaire, des radicaux protecteurs, puis en éliminant les radicaux protecteurs éventuels, y compris le radical A dont

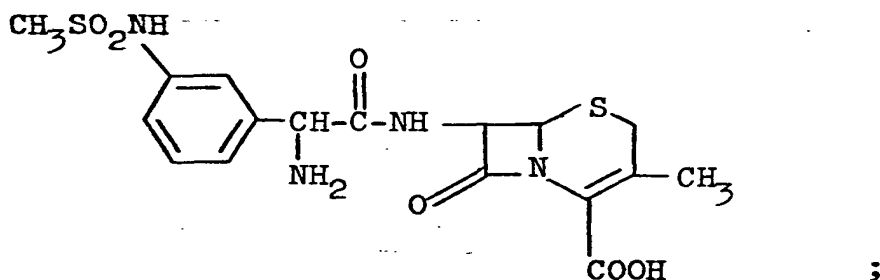
la suppression est désirée, on prépare les composés suivants:

le composé BRL-16931 de formule :

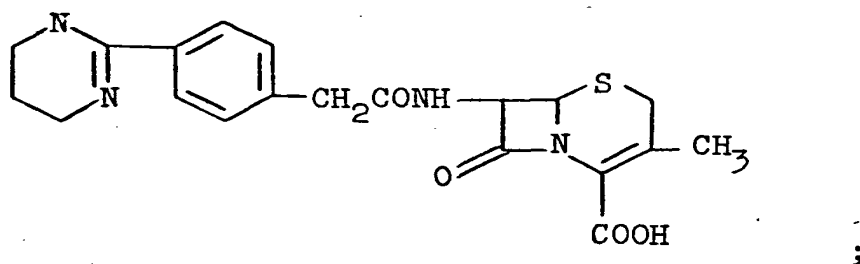


le céphacétrile, le céfaparoïle, la céfatrizine, le céfazaflur,
la céfazédone, le céforanide, le ceftézole, la céfuroxime,
la céphalothine, la céphanone, le céfaloram, la céphapirin,
la céphradine, le céfaclor,

le composé FR-10612 de formule :

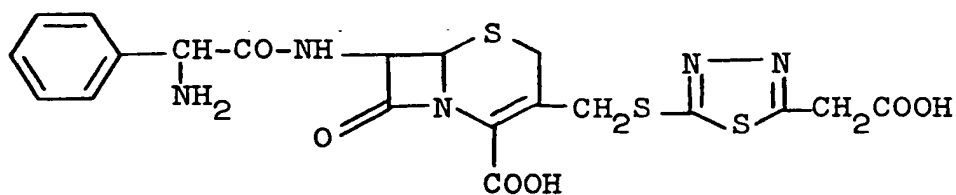


le composé HR-580 de formule :

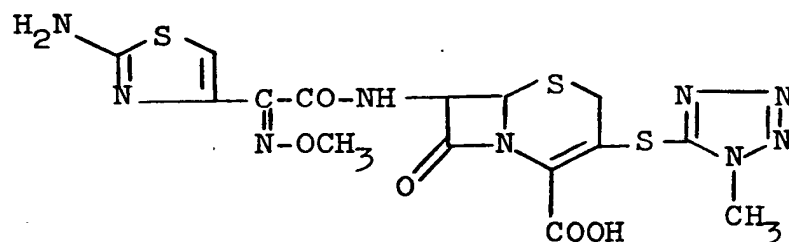


la céfotaxime;

le composé PC-518 de formule :

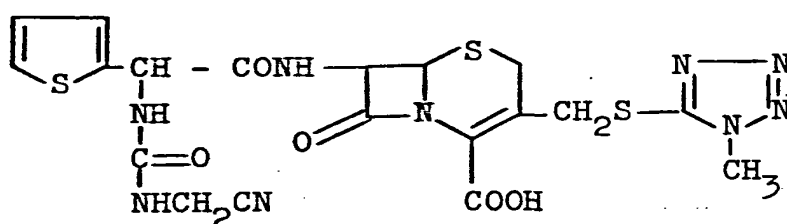


le composé SCE-1365 de formule :

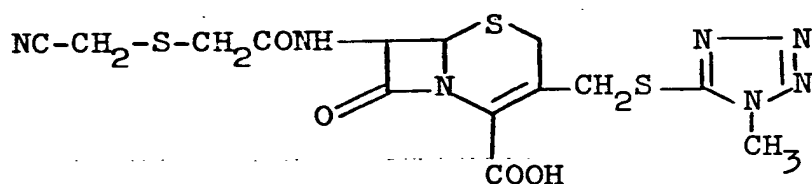


le sigmacef (ST-21);

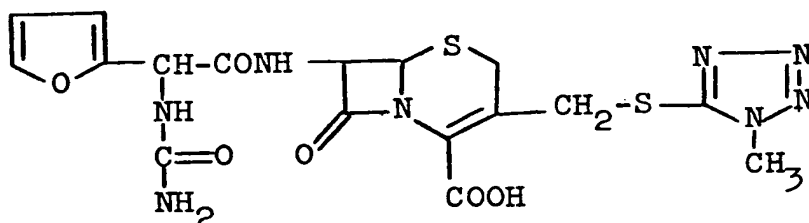
le composé SQ-14448 de formule :



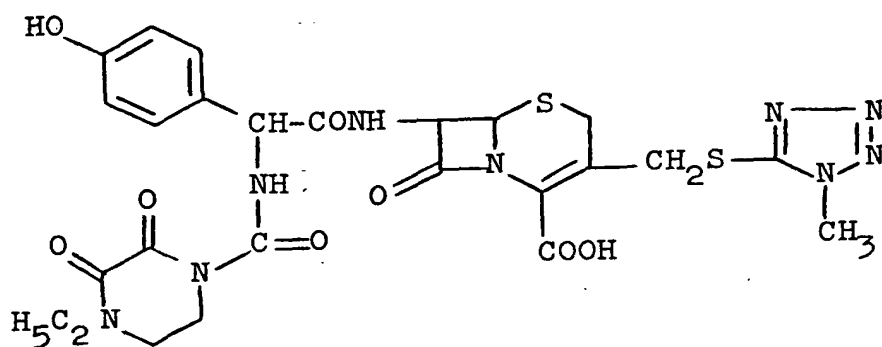
le composé SQ-67590 de formule :



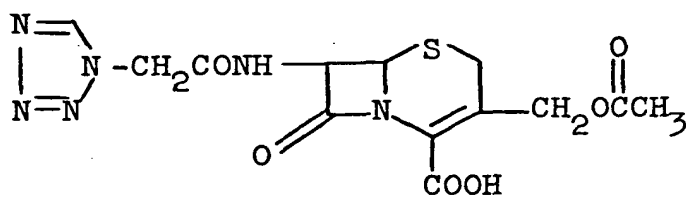
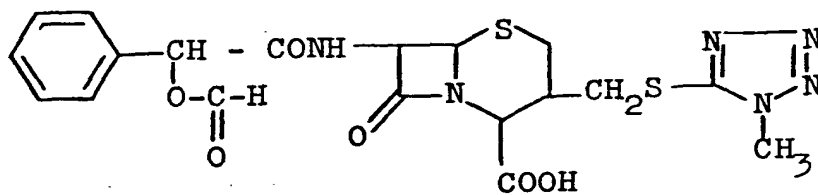
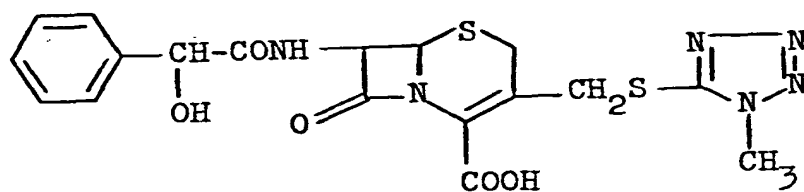
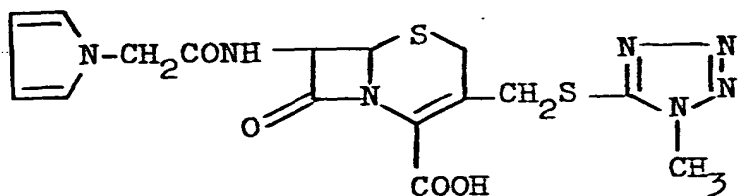
le composé SQ-69613 de configuration L(S), de formule :



le composé T-1551 de formule :

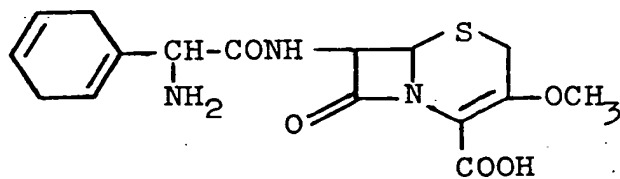


et les composés des formules :



et

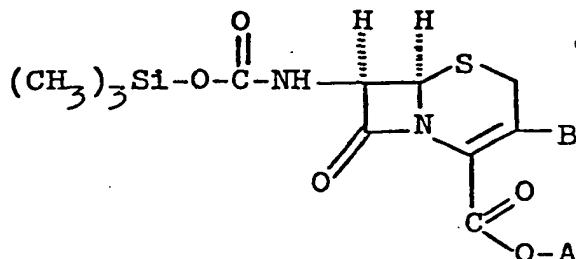
879704



Les procédés de l'invention se prêtent à des applications industrielles.

REVENDICATIONS

1.- Composé de formule :

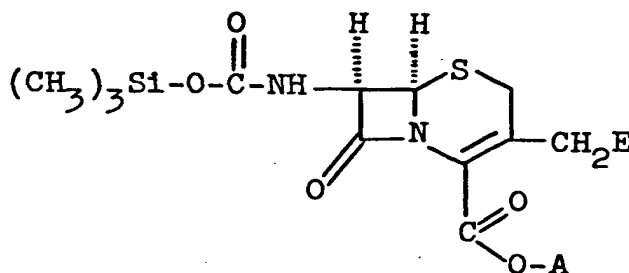


où B représente un atome de chlore, ou un radical méthoxy ou $-\text{CH}_2\text{E}$;

A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ou un radical estérifiant protecteur facile à éliminer;

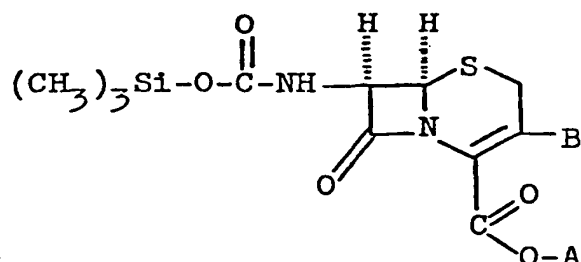
E représente un atome d'hydrogène ou un radical $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$ ou $-\text{S}-\text{Z}$, où Z représente un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal comprenant deux, trois ou quatre atomes d'azote et zéro ou un atome d'oxygène ou de soufre, lequel hétérocycle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène et radicaux alkyle et C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , cyano, nitro, cycloalkyle en C_3-C_4 , alkényle en C_2-C_4 , trifluorométhyle, alkylthio en C_1-C_4 , di(alkyl en C_1-C_4)amino, phényle, benzyle, alkoxyalkyle jusqu'en C_4 , $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$ et $-(\text{CH}_2)_n\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, où n représente 1, 2 ou 3, l'atome de soufre du radical $-\text{S}-\text{Z}$ étant uni à un atome de carbone de l'hétérocycle Z.

2.- Composé suivant la revendication 1, de formule :



où A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ et E représente un atome d'hydrogène.

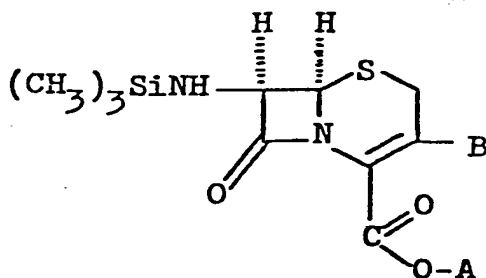
3.- Procédé de préparation d'un composé de formule :



où B représente un atome de chlore, ou un radical méthoxy ou $-\text{CH}_2\text{E}$;

A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ou un radical estérifiant protecteur facile à éliminer;

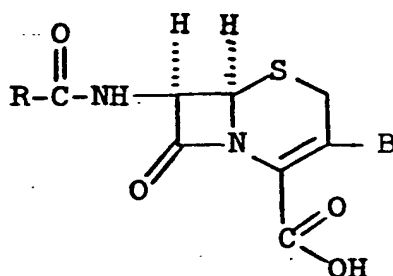
E représente un atome d'hydrogène ou un radical $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ ou $-\text{S}-\text{Z}$, où Z représente un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal comprenant deux, trois ou quatre atomes d'azote et zéro ou un atome d'oxygène ou de soufre, lequel hétérocycle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène et radicaux alkyle et C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , cyano, nitro, cycloalkyle en C_3-C_4 , alkényle en C_2-C_4 , trifluorométhyle, alkylthio en C_1-C_4 , di(alkyl en C_1-C_4)amino, phényle, benzyle, alkoxyalkyle jusqu'en C_4 , $-\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$ et $-(\text{CH}_2)_n\text{COOSi}(\text{CH}_3)_3$, où n représente 1, 2 ou 3, l'atome de soufre du radical $-\text{S}-\text{Z}$ étant uni à un atome de carbone de l'hétérocycle Z, caractérisé en ce qu'on ajoute du dioxyde de carbone sec à une solution d'un composé de formule :



où A et B ont les significations qui leur ont été données ci-dessus, dans un solvant organique inerte anhydre à une température de 0 à 100°C jusqu'à achèvement de la réaction.

4.- Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que A représente un radical $(CH_3)_3Si-$ et E représente un atome d'hydrogène.

5.- Procédé perfectionné de préparation d'une céphalosporine classique de formule :

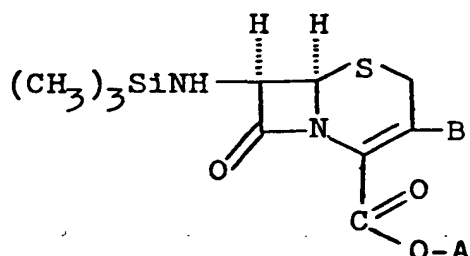


où $R-C(=O)-$ représente le reste subsistant après l'élimination du radical hydroxyle d'un acide carboxylique organique de 2 à 20 atomes de carbone,

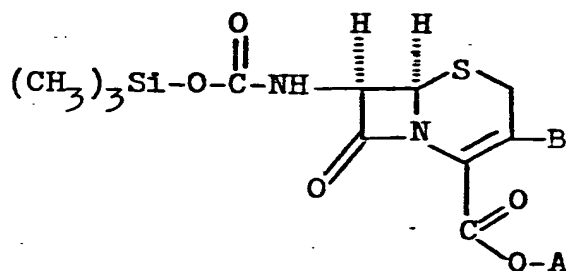
B représente un atome de chlore ou un radical méthoxy ou $-CH_2E$,

E représente un atome d'hydrogène ou un radical $CH_3C(=O)-$, $NH_2C(=O)-$ ou $-S-Z$, où Z représente un hétérocycle aromatique pentagonal ou hexagonal comprenant deux, trois ou quatre atomes d'azote et zéro ou un atome d'oxygène ou de soufre, lequel hétérocycle porte éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène et radicaux alkyle et C_1-C_4 , alkoxy en C_1-C_4 , cyano, nitro, cycloalkyle en C_3-C_4 , alkényle en C_2-C_4 , trifluorométhyle, alkylthio en C_1-C_4 , di(alkyl en C_1-C_4)amino, phényle, benzyle, alkoxyalkyle jusqu'en C_4 , $-COOSi(CH_3)_3$ et $-(CH_2)_nCOOSi(CH_3)_3$, où n représente 1, 2 ou 3, l'atome de soufre du radical $-S-Z$ étant uni à un atome de carbone de l'hétérocycle Z,

suivant lequel, successivement, on acyle, au moyen du chlorure d'acide de cet acide carboxylique organique, un noyau silylé de formule :

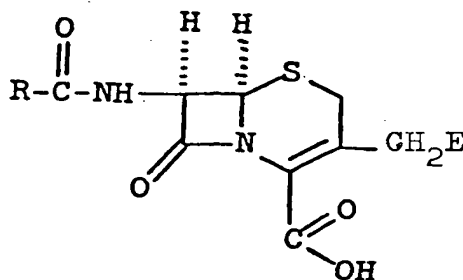


où A représente un radical $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ou un radical estérifiant protecteur facile à éliminer et B a la signification qui lui a été donnée ci-dessus, puis on convertit le radical A en un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'avant l'acylation, on convertit ce noyau silylé en un composé de formule :

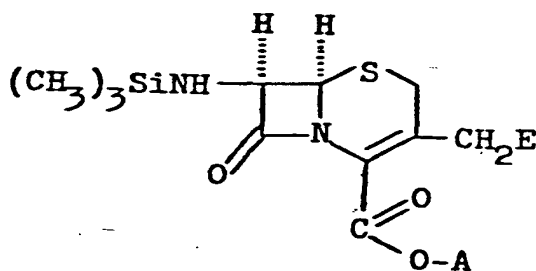


où A et B ont les significations qui leur ont été données ci-dessus, par addition de dioxyde de carbone sec à une solution du noyau silylé dans un solvant organique inerte anhydre à une température de 0 à 100°C, jusqu'à achèvement de la réaction de carbonylation.

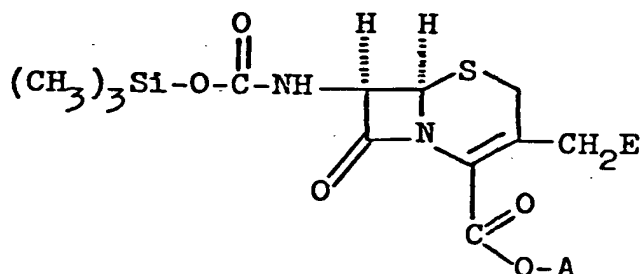
6.- Procédé perfectionné suivant la revendication 5, de préparation d'une céphalosporine classique :



où $R-C \equiv O$ représente le reste subsistant après élimination du radical hydroxyle d'un acide carboxylique organique comptant 2 à 20 atomes de carbone et E représente un atome d'hydrogène, suivant lequel, successivement, on acyle au moins du chlorure d'acide de cet acide carboxylique organique, un noyau silylé de formule :



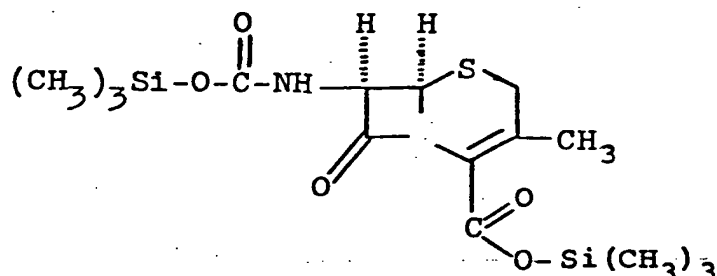
où A représente $(CH_3)_3Si-$ et E représente un atome d'hydrogène, puis on convertit le radical A en un atome d'hydrogène, caractérisé en ce qu'avant l'acylation, on convertit ce noyau silylé en un composé de formule :



où A et E ont les significations qui leur ont été données ci-dessus, par addition de dioxyde de carbone sec à une solution de ce noyau silylé dans un solvant organique

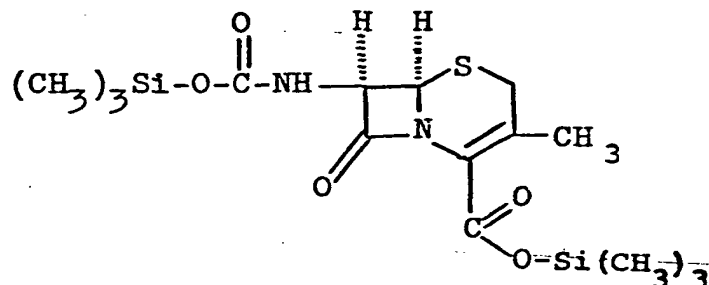
inerte anhydre à une température de 0 à 100°C jusqu'à achèvement de la réaction de carbonylation.

7.- Procédé de préparation de la céphalexine, caractérisé en ce qu'on fait réagir le composé de formule :



dans un solvant organique inerte anhydre avec un poids à peu près équimolaire de chlorhydrate de chlorure de D-(-)-2-phénylglycyle.

8.- Procédé de préparation du céfadroxyl, caractérisé en ce qu'on fait réagir le composé de formule :



dans un solvant organique inerte anhydre avec un poids à peu près équimolaire de chlorhydrate de chlorure de D-(-)-2-p-hydroxyphénylglycyle.

Bruxelles, le 31 octobre 1979

P.Pon.de BRISTOL-MYERS COMPANY

OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.