

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 565 590

(21) N° d'enregistrement national :

85 08565

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 501/04, 501/16, 501/21.

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

(22) Date de dépôt : 6 juin 1985.

(30) Priorité : JP, 8 juin 1984, n° 118698/1984; 28 décembre 1984, n° 275709/1984.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPi « Brevets » n° 50 du 13 décembre 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *SHIONOGI & CO., LTD.* — JP.

(72) Inventeur(s) : Yoshio Hamashima et Fumitaka Takami.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Novapat-Cabinet Chereau.

(54) Procédé de préparation d'aminohydroxycéphamcarboxylates.

(57) Un intermédiaire synthétique utile, l'ester aralkylique de l'acide 7-amino-3-acyloxépham-4-carboxylique, est préparé en réduisant l'ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-oxocépham-4-carboxylique par un borohydrure de métal alcalin dans un solvant organique sec à une température inférieure à - 20°C, puis en acylant le 3-hydroxycépham obtenu avec un réactif d'acylation pour donner un 3-acyloxycepham, puis en soumettant le 3-acyloxycepham à une coupure de l'amide consistant en un traitement 1. avec un mélange de pentachlorure de phosphore et d'une base aromatique donnant l'imino-chlorure et 2. avec un alcool pour transformer ce dernier en imino-éther et pour soumettre le produit à une alcoolyse donnant le composé recherché.

FR 2 565 590 - A1

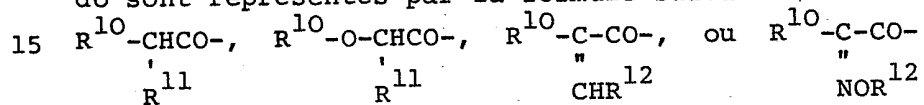
D

1.

L'invention concerne 1) la réduction d'un 3-oxo-cépham pour donner un 3-hydroxycépham à basse température et 2) la coupure de l'amide du 7-amido-3-acyloxycepham pour donner un nouveau 7-amino-3-acyloxycepham avec une base aromatique à la place de l'amine tertiaire par une coupure
 5 d'amide analogue à celle connue.

Les cépham ou céphem de l'invention ont un groupe 7-amido et un groupe ester aralkylique d'acide 4-carboxy-lique.

10 Le groupe 7-amido est un acylamido connu dans le domaine des pénicillines ou des céphalosporines et il est stable dans les conditions de l'invention. Par exemple, des acides représentatifs disponibles dans le groupe 7-amido sont représentés par la formule suivante :



dans laquelle R^{10} est un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique monocyclique à 5 maillons (par exemple un
 20 groupe phényle, thiényle, thiazolyle, thiadiazolyle)
 substitué par R^{11} ;

2.

R^{11} a jusqu'à 8 atomes de carbone et peut être l'hydrogène, un groupe carboxy protégé, alkyluréido, alcoxy-carbonylamino, aralcoxycarbonylamino, hydroxy ou halogène, et

5 R^{12} est un halogène, un groupe alkyl $-R^{11}$, un groupe O-alkyl- R^{11} ou un groupe S-alkyl- R^{11} (dans lequel l'alkyle a jusqu'à 5 atomes de carbone).

10 Le groupe aralkyle du groupe ester aralkylique d'acide 4-carboxylique a 7 à 15 atomes de carbone et il est aisément clivable (par exemple un groupe ester benzylique, méthoxybenzylique, diphenylméthylique).

I. Réduction.

15 Le premier aspect de l'invention est un procédé amélioré pour préparer des esters aralkyliques d'acide 3-hydroxycépham-4-carboxyliques en réduisant l'ester aralkylique d'acide 3-oxocépham-4-carboxylique correspondant ou son énolate avec un borohydrure de métal alcalin dans un solvant organique inerte sec à une température inférieure à -20°C .

20 Cette réaction est connue en soi par la demande de brevet japonais (kokai) Sho 49-49989. Cependant, la demanderesse a trouvé que la réduction d'un ester aralkylique dans les conditions aqueuses connues provoque une coupure de la partie ester donnant une quantité importante d'alcool aralkylique et conduisait à un rendement plus bas
25 en ester désiré. Elle a donc essayé de refroidir le milieu réactionnel au-delà de l'intervalle décrit dans ce brevet à environ -50°C dans un solvant organique anhydre et elle a trouvé que cette réduction s'effectue avec un rendement élevé sans réaction secondaire comme le montre le tableau 1.
30 Sur la base de cette observation elle a réalisé la présente invention.

3.

TABLEAU 1

Réduction par NaBH_4 en fonction de la température

Température	Rendement
0	15 %
-10	30
-30	65
-50	84
-70	96
<u>Conditions de réaction</u> NaBH_4 : 2 équiv. CH_2Cl_2 : 7 parties MeOH : jusqu'à 4 parties temps : 30 minutes.	

Ce solvant organique inerte est de préférence un solvant organique polaire pratiquement anhydre, par exemple un alcanol inférieur (tel que le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butanol), un dialkylamide, etc. si nécessaire en présence d'un solvant inerte (par exemple un halohydrocarbure, un éther).

Le borohydrure de métal alcalin préféré est le borohydrure de lithium, de sodium ou de potassium.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, l'ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-oxocépham-4-carboxylique ou son énolate est dissous dans un solvant sec (de préférence le N,N-dialkylalcanamide ou un mélange d'halohydrocarbure et d'alcanol inférieur) (3 à 30 volumes par poids) refroidi à une température inférieure à -20°C (de préférence entre -80°C et -30°C , en particulier entre -75 et -40°C) et mélangé avec un borohydrure de métal alcalin {1 à 20 équivalents (en particulier 1 à 5 équivalents)} et mis à réagir pendant 10 minutes à 20 heures (en particulier 30 minutes à 10 heures) pour donner l'ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-hydroxycépham-4-carboxylique. Le produit peut être utilisé dans la

4.

réaction de III. On utilise 1) ou 2) ci-dessous comme matière de départ.

Si nécessaire, on peut ajouter un activateur de réaction (par exemple l'acide acétique) ou un gaz inerte (par exemple l'azote), agiter ou utiliser un autre procédé usuel analogue pour régulariser une réaction.

II. Coupure sur du 7-amide.

Dans un second aspect de l'invention, un produit de III. Utilisation 2) ci-dessous (par exemple, un ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-acyloxycépham-4-carboxylique) est soumis à une nouvelle coupure d'amide [c'est-à-dire consistant en 1) avec un mélange de pentachlorure de phosphore (1 à 3 équivalents) et une base aromatique (par exemple la pyridine, la picoline, la collidine, la lutidine, à la place de l'amine tertiaire connue dans la littérature) (1 à 5 équivalents) pour donner un imino-chlorure (par exemple à -40 à 0°C pendant 1 à 8 heures), puis 2) avec un alcool inférieur (par exemple le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le butanol, l'isobutanol, le tert-butanol, l'éthylèneglycol, le propylèneglycol, le glycérol, le triméthylèneglycol) pour transformer l'imino-chlorure en imino-éther et pour soumettre l'imino-éther formé à une alcoololyse donnant le nouvel ester aralkylique de l'acide 7-amino-3-acyloxycépham-4-carboxylique désiré (par exemple à -40 à 10°C pendant 1 à 5 heures)]. Au cours de ce mode opératoire, le mélange réactionnel ne présente pas de pic apparent aux environs de 260 nm dans son spectre d'absorption ultraviolette du au groupe 3-céphem-4-carboxylate. Lorsqu'on utilise une amine tertiaire (comme dans les coupures d'amide connues) à la place de notre base aromatique, le produit est toujours un mélange. Le produit peut être utilisé dans la réaction de III. Utilisation 4) ci-dessous comme matière de départ.

III. Utilisation.

1) Le produit de Réduction I. ci-dessus (c'est-à-dire l'ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-hydroxycépham-4-

5.

- carboxylique) est traité par un réactif déshydratant {par exemple un halogénure d'(alkyl ou aryl)sulfonyle (1 à 3 équivalents molaires) et de trialkylamine (1 à 10 équivalents molaires)} dans un solvant organique (5 à 20 volumes par poids) à -60 à 30°C pendant 1 à 8 heures pour donner l'ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-céphem-4-carboxylique correspondant (c'est-à-dire la matière de départ de III. Utilisation 5) ci-dessous).
- 2) Le produit de la réduction I. ci-dessus (c'est-à-dire le 7-amido-3-hydroxycépham) est acylé avec un agent d'acylation à -40 à 10°C pendant 1 à 150 heures pour donner le 7-amido-3-acyloxycepham (c'est-à-dire la matière de départ de II. Coupure de l'amide ci-dessus et III. Utilisation 3) ci-dessous).
- 3) Le produit de III. Utilisation 2) ci-dessus ou de 4) ci-dessous (c'est-à-dire l'ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-acyloxycepham-4-carboxylique) est traité par une base (par exemple la trialkylamine) à -10 à 20°C pendant 5 à 30 heures pour éliminer le groupe acyloxy d'une manière classique en donnant l'ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-céphem-4-carboxylique (c'est-à-dire la matière de départ de III. Utilisation 5) ci-dessous).
- 4) Le produit de II. coupure de l'amide ci-dessus (c'est-à-dire le 7-amino-3-acyloxycepham) est acylé avec un dérivé réactif d'acide carboxylique (par exemple chlorure, anhydride) pour donner le 7-amido-3-acyloxycepham (c'est-à-dire la matière de départ de II. Coupure de l'amide et de III. Utilisation 3) ci-dessus).
- 5) Le produit de III. Utilisation 1) ou 3) ci-dessus (c'est-à-dire l'ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-céphem-4-carboxylique) est aisément déprotégé en donnant l'acide carboxylique correspondant {par exemple avec un acide de Lewis et un fixateur de protons de la demande de brevet japonais (Kokai) Sho-52-106891} qui est une céphalosporine antibactérienne puissante.

6.

Certains des esters d'acide 3-hydroxycépham-4-carboxylique ainsi préparés sont également connus comme intermédiaires pour préparer des céphalosporines non substituées en position 3.

5 IV. Conditions réactionnelles.

Chaque réaction est effectuée habituellement à -80 à 30°C (en particulier à -50 à -30°C) pendant 10 minutes à 10 heures, sauf indication contraire. Ceci s'effectue dans un solvant organique, si nécessaire en 10 agitant et/ou en séchant. D'autres variantes usuelles peuvent également être utilisées.

Le solvant réactionnel peut être un hydrocarbure (par exemple le pentane, l'hexane, l'octane, le benzène, le toluène, le xylène), un halohydrocarbure (par 15 exemple le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloréthane, le trichloréthane, le chlorobenzène), un éther (par exemple l'éther diéthylique, l'éther méthylisobutylique, l'anisole, le dioxane, le tétrahydrofurane), un ester (par exemple l'acétate d'éthyle, 20 l'acétate d'isobutyle, le benzoate de méthyle), un nitrile (par exemple l'acétonitrile, le benzonitrile), un amide (par exemple le formamide, l'acétamide, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, l'hexaméthylphosphotriamide), un acide carboxylique (par exemple l'acide formique, l'acide 25 acétique, l'acide propionique), une base organique (par exemple le diéthylamine, la triéthylamine, la pyridine, la picoline, la collidine, la quinoléine), un alcool (par exemple le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'hexanol, l'octanol, l'alcool benzylique), ou d'autres solvants 30 industriels ou un mélange de ceux-ci lorsque cela est approprié.

Les produits recherchés peuvent être obtenus à partir du mélange réactionnel en éliminant les contaminants (par exemple les matières de départ n'ayant pas réagi, 35 les sous-produits, les solvants) par un procédé classique

7.

(par exemple par extraction, évaporation, lavage, concentration, précipitation, filtration, séchage) et traités d'une manière classique (par exemple par adsorption, élution, distillation, précipitation, séparation, chromatographie).

Les exemples suivants illustrent les modes de réalisation de l'invention.

Les quantités des réactifs sont exprimées en parties (en poids) ou en équivalents (molaires) pour la matière de départ bêta-lactame. Dans le traitement, les solutions peuvent être séchées sur du sulfate de sodium, et concentrées sous vide. Dans le cas de l'élimination de l'acyloxy, le milieu est pré-ajusté à pH 9 en ajoutant de la triéthylamine et en contrôlant avec une bande de papier pH humide.

Les abréviations utilisées dans les exemples et tableaux sont les suivantes :

BOC = t-butoxycarbonyl. Bz = benzyle. Bu-t = t-butyle.

Cbz = carbobenzoxy. Me = méthyle. Ph = phényle.

EXEMPLE 1



1) A une solution d'ester diphénylméthyllique d'acide 3-oxo-7bêta-phénylacétylaminocépham-4-carboxylique (1) ou de son énolate dans un mélange de dichlorométhane (6,5 parties) et de méthanol (4 parties), en refroidissant à -53°C sous azote on ajoute du borohydrure de sodium (4 équivalents) à -57 à -53°C sur 7 minutes. Au bout de 30 minutes à la même température, on ajoute

progressivement de l'acide acétique glacial (1,4 partie)
puis de l'eau (10 parties) au mélange à la même tempéra-
ture. On extrait le mélange par du dichlorométhane. On
lave l'extrait avec du bicarbonate de sodium aqueux à
5 5 % et de l'eau, on le sèche sur sulfate de sodium, et
on le concentre. On fait recristalliser le résidu dans
un mélange de dichlorométhane (4 parties) et de n-hexane
(1,7 partie), ce qui donne l'ester diphénylméthylque
de l'acide 3-hydroxy-7-béta-phénylacétylamino-cépham-4-
10 carboxylique (2). Rendement : 89,7 %.

2) A la place d'un mélange de méthanol et du
dichlorométhane comme solvant réactionnel de la réaction
ci-dessus, on peut utiliser un mélange d'éthanol et de
chloroforme (rendement : 78 %), un mélange de méthanol
15 et de dichlorométhane (rendement : 81 %), ou un mélange
de méthanol, éthanol et de dichlorométhane (rendement
96 %) à -80 à -35°C pour donner le composé (2).

3) A une solution d'ester diphénylméthylque de
l'acide 3-hydroxy-7-béta-phénylacétylamino-3-céphem-4-
20 carboxylique (1) dans du diméthylformamide (9,5 parties
séché sur tamis moléculaires) à -50°C sous azote, on ajou-
te du borohydrure de sodium (4 équivalents) à -53 à -48°C
sur une durée de 3 minutes. Au bout de 30 minutes à la
même température, on ajoute progressivement au mélange
25 de l'acide acétique glacial (1,4 partie) puis de l'eau
(10 parties) et on l'extrait par l'acétate d'éthyle. On
lave l'extrait avec du bicarbonate de sodium aqueux à 5 %
et de l'eau, on le sèche sur sulfate de sodium et on le
concentre. On fait recristalliser le résidu dans un mélan-
30 ge de dichlorométhane (4 parties) et de n-hexane (1,7 par-
tie), ce qui donne l'ester diphénylméthylque de l'acide
3-hydroxy-7-béta-phénylacétamidocépham-4-carboxylique (2).
Rendement : 76,3 %. F = 196 - 198°C (décomposition).
IR (Nujol) ν : 3450, 3300, 1765, 1740, 1645 cm^{-1} .
35 RMN (CD_3SOCD_3) δ : 2,8-3,2 (m, 2H), 3,37 (s, 1H),

9.

3,57 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,77 (d, J=6Hz, 1H), 5,13 (d, J=4,5Hz, 1H), 5,40 (dd, $J_1 = 4,5\text{Hz}$, $J_2 = 9\text{Hz}$, 1H), 6,10 (d, J=9Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 15H), ppm.

Composition élémentaire : $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$

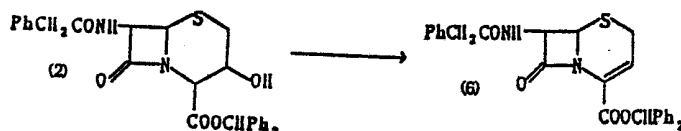
5 Calculé (%) : C, 66,92; H, 5,21; N, 5,57; S, 6,38

Trouvé (%) : C, 66,82; H, 5,19; N, 5,70; S, 6,35

EXEMPLE 2

(Elimination du 3-hydroxy)

10



15

1) A une suspension d'ester diphénylméthylique
 20 de l'acide 3-hydroxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxylique (2) dans du dichlorométhane (13 parties), en refroidissant à -10°C sous azote on ajoute de la triéthylamine (4 équivalents) puis du chlorure de méthanesulfonyle (2,0 équivalents) à -10°C sur une durée de 7 minutes. On
 25 fait réagir la solution de méthanesulfonate (3) obtenue à -10°C pendant 30 minutes et on la dilue avec du dichlorométhane, on la lave à l'eau, à l'acide sulfurique à 5 % et à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans du méthanol (4
 30 parties), ce qui donne l'ester diphénylméthylique de l'acide 7-béta-phénylacétylamino-3-céphem-4-carboxylique (6).
 (Rendement : 75,4 %).

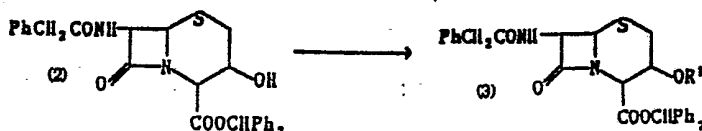
2) A une solution d'ester diphénylméthylique de
 l'acide 3-hydroxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxy-
 35 lique (2) dans du diméthylformamide (9,5 parties séchée sur tamis moléculaires), en refroidissant à -50°C sous

10.

azote, on ajoute de la triéthylamine (4 équivalents), puis du chlorure de méthanesulfonyl (2 équivalents) sur une durée de 30 minutes à -52 à -45°C. Au bout de 2,5 heures à -55 à -45°C, on agite la solution de méthane-sulfonate (3) formée pendant 50 minutes à -15 à -12°C, on la dilue avec de l'acétate d'éthyle, on la lave avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique à 5 % et de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans du méthanol, ce qui donne l'éther diphénylméthyle de l'acide 7-béta-phénylacétamino-3-céphém-4-carboxylique (6). (Rendement : 81,53 %). F = 166°C (décomposition). IR (Nujol) ν : 3250, 1775, 1710, 1645, 1625 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ : 3,30-3,43 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,90 (d, J=4,5Hz, 1H), 5,93 (dd, $J_1=4,5\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, 1H), 6,45-6,67 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,30 (m, 15H), ppm.

EXEMPLE 3

(3-O-Acylation)

a: $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CO}-$ b: $\text{R}^1 = \text{PCl}_4-$ c: $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{SO}_2-$ d: $\text{R}^1 = \text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-$ A. $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CO}-$

30

A une suspension d'ester diphénylméthyle de l'acide 3-hydroxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxylique (2) dans du dichlorométhane (13 parties) à 0°C, on ajoute de la pyridine (6 équivalents) et de l'anhydride acétique (6 équivalents). Au bout de 14 heures à 0 à 5°C, on dilue le mélange avec de l'eau glacée.

11.

On reprend la couche organique, on la lave avec de l'acide chlorhydrique, du bicarbonate de sodium aqueux, de l'eau, on la sèche et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans un mélange de dichlorométhane et d'hexane, ce qui donne l'ester diphénylméthylque de l'acide 3-acétoxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxylique (3a). Rendement : 98,1 %. F = 187 - 188°C (décomposition).

IR (Nujol) ν : 3350, 1780, 1740, 1738, 1665 cm^{-1} .

10 RMN (CDCl_3) δ : 1,63 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,95 (m, 2H), 5,20 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 5,55 (dd, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, 1H), 6,50 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,27 (m, 15H) ppm.

B. $\text{R}^1 = \text{PCl}_4-$

15 A une suspension d'ester diphénylméthylque de l'acide 3-hydroxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxylique (2) dans du dichlorométhane (13 parties) sous azote, on ajoute de la pyridine (3 équivalents) à -5 à 0°C et du pentachlorure de phosphore (2,7 équivalents) à -25 à -20°C. Au bout de 4 heures d'agitation à -15 à -10°C on obtient une solution d'ester diphénylique de l'acide 7-(2-phényl-2-chlorométhylidène)amino-3-tétrachlorophosphoryloxycépham-4-carboxylique (3b).

C. $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{SO}_2-$

25 A une suspension d'ester diphénylméthylque de l'acide 3-hydroxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxylique (2) dans du dichlorométhane (18 parties), refroidissant à -30°C, on ajoute goutte à goutte du chlorure de méthanesulfonyle (6 équivalents) puis de la pyridine (6 équivalents). On laisse reposer le mélange à 0 à 5°C pendant 17 heures. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau glacée, on reprend la couche organique, on la lave avec de l'acide chlorhydrique et de l'eau, on la sèche et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane, ce qui donne

35

12.

l'ester diphénylméthylrique de l'acide 3-méthanesulfonyloxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxylique (3c).

Rendement : 96,5 %. F = 151 - 152°C (décomposition).

IR (Nujol) ν : 3300, 1765, 1720, 1660, 1350, 1180 cm^{-1} .

5 RMN (CDCl_3) δ : 2,65 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 4,9-5,1 (m, 2H), 5,20 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 5,50 (dd, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, 1H), 6,43 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,32 (s, 15H) ppm.

D . $\text{R}^1 = \text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$

10 A une suspension d'ester diphénylméthylrique de l'acide 3-hydroxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxylique (2) dans du dichlorométhane (9 parties) en refroidissant à 0°C on ajoute de la pyridine (6 équivalents) et du chlorure de toluènesulfonyle (6 équivalents).

15 On laisse reposer le mélange à 0 à 5°C pendant 105 heures. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau glacée, on reprend la couche organique, on la lave avec de l'acide chlorhydrique et l'eau, on la sèche et on la concentre.

20 On fait recristalliser le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane, ce qui donne l'ester diphénylméthylrique de l'acide 3-p-toluènesulfonyloxy-7-béta-phénylacétyl-amino-cépham-4-carboxylique (3d). Rendement : 84,7 %.

F = 133 - 136°C (décomposition).

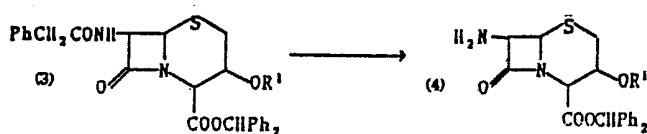
IR (Nujol) ν : 3300, 1760, 1730, 1640, 1310, 1180 cm^{-1} .

25 RMN (CDCl_3) δ : 2,43 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,53-4,90 (m, 2H), 5,20 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1H), 5,53 (dd, $J_1=4,5\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, 1H), 6,16 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,32 (m, 17H), 7,63 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H) ppm.

13.

EXEMPLE 4

(Coupure du 7-amido)

a: $R^1 = CH_3CO-$ b: $R^1 = PCl_4-$ c: $R^1 = CH_3SO_2-$ d: $R^1 = p-CH_3C_6H_4SO_2-$ A . $R^1 = CH_3CO-$

- 15 A une solution d'ester diphénylméthylque de
l'acide 3-acétoxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxy-
lique (3a) dans du dichlorométhane (7 parties) en refroi-
dissant à -25 à -20°C sous azote, on ajoute de la pyridi-
ne (2 équivalents) et du pentachlorure de phosphore (1,7
20 équivalent). Après avoir agité 4 heures à -15 à -10°C, on
dilue le mélange avec du méthanol (12 parties), on le
refroidit à -30°C et on l'agite à -30°C pendant 3,5 heures
et à 0 à 5°C pendant 2 heures, on le concentre, on le dilue
avec un mélange de dichlorométhane et d'eau, on l'agite à
25 0 à 5°C pendant 20 minutes, on reprend la couche organique
formée, on la lave avec du bicarbonate de sodium et de
l'eau, on la sèche et on la concentre. On dissout le rési-
du dans une faible quantité de dichlorométhane et on le di-
lue avec de l'éther pour séparer des cristaux qui sont
30 recueillis par filtration, dissous dans du méthanol-eau,
neutralisés avec du bicarbonate de sodium aqueux et dilués
avec de l'eau pour faire cristalliser l'ester diphénylmé-
thylique de l'acide 3-acétoxy-7-béta-aminocépham-4-carboxy-
lique (4a).
- 35 Rendement : 80,2 %. F = 155 - 156°C (décomposition).
IR (Nujol) ν : 3350, 3300, 1760, 1750, 1735 cm^{-1} .

14.

RMN (CDCl_3) δ : 1,60 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 5,13 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,23 (s, 10H) ppm.

B. $\text{R}^1 = \text{PCL}_4$.

- 5 A la solution formée dans l'exemple 3, B, contenant de l'ester diphénylméthylque de l'acide 7-(2-phényl-2-chlorométhylidène)amino-3-tétrachlorophosphonyloxycépham-4-carboxylique on ajoute du méthanol (20 parties) ou de l'isobutanol (10 parties) et on l'agite à 0 à 5°C pendant 2 à 3 heures. Au mélange refroidi à -25 à -20°C, 10 on ajoute goutte à goutte de la triéthylamine (14 équivalents). Après après agité à 0 à 5°C pendant 15 heures, on dilue le mélange à -10 à -5°C avec de l'eau, on l'agite pendant 10 minutes et on l'extrait avec du dichlorométhane. 15 On lave l'extrait avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau, du bicarbonate de sodium aqueux à 5 % et de l'eau, on le sèche et on le concentre. On fait recristalliser le résidu dans l'acétate d'éthyle, ce qui donne l'ester diphénylméthylque de l'acide 7-amino-3-céphem-4-carboxylique (5). 20 Rendement : 47,3 % (dans le méthanol). 37,2 % (dans l'isobutanol). F = 159-160°C (décomposition).

C. $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{SO}_2-$

- A une solution d'ester diphénylméthylque de l'acide 3-méthanesulfonyloxy-7-béta-phénylacétylamino- 25 cépham-4-carboxylique (3c) dans du dichlorométhane (7 parties) en refroidissant à -25 à -20°C sous azote on ajoute de la pyridine (2 équivalents) et du pentachlorure de phosphore (1,7 équivalent). Après avoir agité à -15 à -10°C pendant 4 heures, on dilue le mélange réactionnel avec 30 du méthanol (11 parties) on le refroidit à -30 à -20°C et on l'agite à -30°C pendant 30 minutes et à -5 à 0°C pendant 2,5 heures. On dilue le mélange réactionnel avec un mélange de dichlorométhane et d'eau glacée et on l'agite à 0 à 5°C pendant 20 minutes. On reprend la couche organi- 35 que formée, on la lave à l'eau, on la sèche et on la concentre. On dissout le résidu dans une faible quantité de

15.

dichlorométhane et on la dilue avec l'éther pour séparer les cristaux. On recueille les cristaux par filtration, on les dissout dans un mélange méthanol-eau, on neutralise avec du bicarbonate de sodium aqueux et on dilue avec de l'eau pour faire cristalliser l'ester diphénylméthyl-
 5 méthylque de l'acide 3-méthanésulfonyloxy-7-béta-amino-cépham-4-carboxylique (4c). Rendement : 55,7 %. F = 145 - 147°C (décomposition).

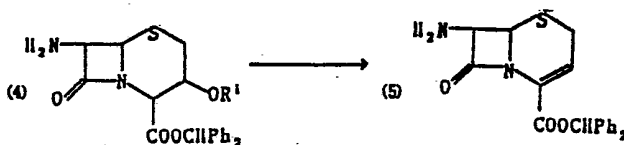
IR (Nujol) ν : 3350, 3300, 1760, 1735, 1340, 1170 cm^{-1} .
 10 RMN (CDCl_3) δ : 1,77 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 4,46 (d, J=4Hz, 1H), 5,13 (m, 2H), 5,20 (d, J=4Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,33 (s, 10H), ppm.
 $\text{D. R}^1 = \text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$

A une solution d'ester diphénylméthylque de
 15 l'acide 3-p-toluènesulfonyloxy-7-béta-phénylacétylamino-cépham-4-carboxylique (3d) dans du dichlorméthane (7 parties) en refroidissant à -25 à -20°C sous azote, on ajoute de la pyridine (2 équivalents) et du pentachlorure de phosphore (1,7 équivalent). Après avoir agité à -15 à
 20 -10°C pendant 4 heures, on dilue le mélange avec du méthanol (12 parties), on le refroidit à -30°C, on agite à -30 à -25°C pendant 30 minutes et à 0 à 5°C pendant 2 heures. On dilue le mélange réactionnel avec du dichlorométhane et de l'eau glacée et on l'agite à 0 à 5°C pendant 20
 25 minutes. On reprend la couche organique formée, on la lave à l'eau, on la sèche et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans un mélange dichlorométhane-éther, ce qui donne le p-toluènesulfonate de l'ester diphénylméthyl-
 30 que de l'acide 3-p-toluènesulfonyloxy-7-béta-aminocépham-4-carboxylique (4d). F = 190 - 194°C (décomposition).
 IR (Nujol) ν : 1780, 1750, 1360, 1180 cm^{-1} .
 Composition élémentaire : $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
 Calculé (%) : C, 56,73; H, 4,90; N, 3,89; S, 13,36.
 Trouvé (%) : C, 56,90; H, 4,78; N, 3,97; S, 13,20.

16.

EXEMPLE 5

(Elimination de l'acyloxy)

a: $R^1 = CH_3CO-$ b: $R^1 = PCl_4-$ c: $R^1 = CH_3SO_2-$ d: $R^1 = p-CH_3C_6H_4SO_2-$ A. $R^1 = CH_3CO-$

15 A une solution d'ester diphénylméthylique de l'acide 3-acétoxy-7-béta-aminocépham-4-carboxylique (4a) dans du dichlorométhane, en refroidissant à -25 à -20°C on ajoute de la triéthylamine (1 à 3 équivalents). On chauffe lentement le mélange jusqu'à 0 à 5°C et on le

20 laisse reposer une nuit. On y ajoute de l'eau glacée (20 parties, on agite pendant 20 minutes, et on l'extrait avec du dichlorométhane. On lave l'extrait avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau, du bicarbonate de sodium aqueux à 7 % et du chlorure de sodium aqueux à 5 %, on le

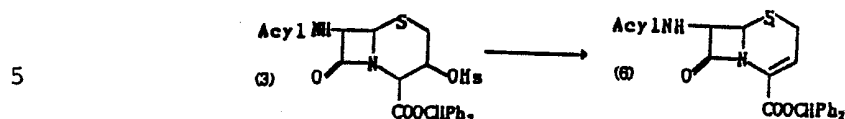
25 sèche et on le concentre. On fait recristalliser le résidu dans de l'acétate d'éthyle, ce qui donne l'ester diphénylméthylique de l'acide 7-béta-amino-3-céphem-4-carboxylique (5). Rendement 61,0 % à partir de (1). F = 159 - 160°C (décomposition).

30 IR (Nujol) ν : 3350, 3300, 1770, 1720, 1630 cm^{-1} .
 RMN ($CDCl_3$) δ : 2,76 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,83 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,30 (s, 10H) ppm.

De la même façon, on traite les produits des exemples 4A à 4D dissous dans du dichlorométhane à

35 0 à 5°C avec de la triéthylamine (1 à 3 équivalents) pendant 2 à 15 heures, ce qui donne le même composé.

17.

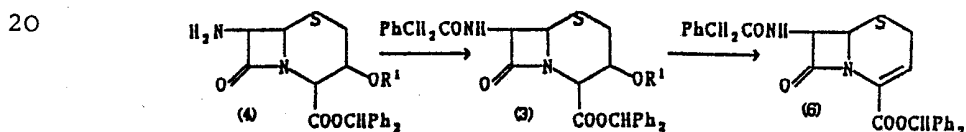
EXEMPLE 6

10 Dans des conditions analogues à celles de l'exemple 5, on prépare les composés (6) du tableau 2 à partir de l'ester diphenylméthylique de l'acide 3-méthanesulfonyloxy-7-acylaminocépham-4-carboxylique correspondant (3) dans du dichlorométhane par action de la triéthylamine (1 à 3 équivalents) à la température ambiante pendant 1 à 6 heures.

15

EXEMPLE 7

(Acylation du 7-amino)



25

30 A une solution d'ester diphenylméthylique de l'acide 7-amino-3-acétoxycépham-4-carboxylique (4) dans du dichlorométhane (7 parties) en refroidissant à -30 à -10°C on ajoute de la pyridine (1,7 équivalent) et du chlorure de phénylacétyle (1,1 équivalent). Après avoir agité pendant 30 minutes, on neutralise avec de la triéthylamine

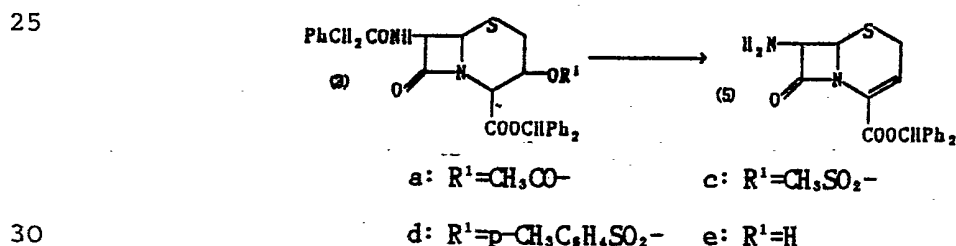
35 (1 à 9 équivalents), on agite à 0 à 5°C pendant 24 heures et on dilue avec de l'eau glacée. On reprend la couche

organique formée, on la lave avec de l'acide chlorhydrique et de l'eau, on la sèche et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther, ce qui donne l'ester diphenylméthyl-
5 que de l'acide 7-béta -phénylacétylamino-3-céphém-4-carboxylique (6). rendement : 70,0 %. F = 170 - 171°C (décomposition).

Dans des conditions similaires à celles ci-dessus on mélange de l'ester diphénylméthylrique de l'acide 7-amino-3-acyloxycepham-4-carboxylique (4) dans du dichlorométhane (3 à 10 parties), en refroidissant à -40 à -5°C avec de la pyridine (1 à 2 équivalents) et du chlorure d'acide carboxylique correspondant à la chaîne latérale 7 (1 à 3 équivalents) et on agite pendant 1 à 24 heures. On mélange le mélange réactionnel avec de la triéthylamine (1 à 3 équivalents), on le laisse reposer à 0 à 5°C pendant 12 heures, on le lave avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, on le sèche et on le concentre. On fait recristalliser le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther, ce qui donne les composés (6) énumérés dans le tableau 2.

EXAMPLE 8

(Elimination du 3-acyloxy et du 7-acyle)



A. $R^1 = CH_3CO-$

35 1) A une solution d'ester diphenylméthylique de l'acide 3-acétoxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carboxylique (3a)

19.

dans du dichlorométhane (13 parties) sous azote, on ajoute à -5 à 0°C de la pyridine (2 équivalents) et à -25 à -20°C du pentachlorure de phosphore. Après avoir agité à -15 à -10°C pendant 4 heures, on dilue le mélange avec un mélange de méthanol (20 parties) et de dichlorométhane (5 parties), on le refroidit à -40 à -30°C et on l'agite à -30 à -25°C pendant 3,5 heures. Au mélange maintenu à -25 à -20°C, on ajoute goutte à goutte de la triéthylamine (10,9 équivalents). Après avoir maintenu la température à 0 à 5°C pendant une nuit, on dilue le mélange avec de l'eau glacée (20 parties) et on l'agite pendant 20 minutes. On reprend la couche organique formée, on la lave avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau, du bicarbonate de sodium aqueux et de l'eau, on la sèche et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans de l'acétate d'éthyle ce qui donne l'ester diphénylméthyl-
que de l'acide 7-béta-amino-3-céphém-4-carboxylique (5).
Rendement : 60,2 %.

2) A une solution de la matière de départ ci-dessus (3a) dans du dichlorométhane (13 parties) sous azote, on ajoute à -5 à 0°C de la pyridine (2 équivalents) et à -30 à -25°C, du pentachlorure de phosphore (1,7 équivalent). On agite le mélange à -15 à -10°C pendant 4 heures, on le refroidit à -35 à -30°C, on le mélange avec de l'isobutanol (10 parties), on le refroidit à -30 à -20°C et on le laisse reposer à 0 à 5°C pendant une nuit. On refroidit le mélange réactionnel à -20 à -25°C, on le mélange goutte à goutte avec de la triéthylamine (10,9 équivalents), et on le maintient à 0 à 5°C une nuit. On dilue le mélange réactionnel avec du dichlorométhane (20 parties) et de l'eau glacée (20 parties) et on l'agite pendant 20 minutes. On reprend la couche organique formée, on la lave avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau, du bicarbonate de sodium aqueux, et de l'eau, on la sèche et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans de l'acétate d'éthyle, ce qui donne l'ester diphénylméthyl-
que de l'acide 7-béta-amino-3-céphém-4-carboxylique (5).

Rendement : 60,8 %.

C. $R^1 = CH_3SO_2-$

- A une solution d'ester diphénylméthylrique de l'acide 3-méthanésulfonyloxy-7-béta-phénylacétyl-aminocépham-4-carboxylique (3c) dans du dichlorométhane (7 parties), en refroidissant à -25 à -20°C sous azote, on ajoute de la pyridine (2 équivalents) et du pentachlorure de phosphore (1,7 équivalent). Après avoir agité à -15 à -10°C pendant 4 heures, on dilue le mélange avec du méthanol (12 parties), on le refroidit à -40 à -30°C. Après avoir agité pendant 30 minutes à -30°C, et pendant 2,5 heures à 0 à 5°C, on refroidit le mélange à -30°C, on le mélange goutte à goutte avec de la triéthylamine (8,1 équivalents) et on le laisse reposer une nuit à 0 à 5°C. On dilue le mélange avec du dichlorométhane et de l'eau glacée et on l'agite pendant 20 minutes à 0 à 5°C. On reprend la couche organique formée, on la lave avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau, du bicarbonate de sodium aqueux et de l'eau, on la sèche et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans de l'acétate d'éthyle, ce qui donne l'ester diphénylméthylrique de l'acide 7-béta-amino-3-céphem-4-carboxylique (5).

Rendement : 55,7 %.

D. $R^1 = p-CH_3C_6H_4SO_2-$

- A une solution d'ester diphénylméthylrique de l'acide 3-p-toluènesulfonyloxy-7-béta-phénylacétylamino-cépham-4-carboxylique (3d) dans du dichlorométhane (7 parties), en refroidissant à -15 à -10°C, on ajoute de la pyridine (2 équivalents) et du pentachlorure de phosphore (1,7 équivalent). Après avoir agité à -15 à -10°C pendant 4 heures, on dilue le mélange avec du méthanol (12 parties), on le refroidit à -40 à -30°C, puis on l'agite à -30°C pendant 30 minutes et à 0 à 5°C pendant 2,5 heures. On refroidit le mélange à -40 à -30°C, on le mélange goutte à goutte avec de la triéthylamine (8 équivalents) et on agite le mélange à 0 à 5°C pendant 2 heures, puis on

21.

- le laisse reposer une nuit. On dilue le mélange avec du dichlorométhane et de l'eau glacée et on l'agite pendant 20 minutes à 0 à 5°C. On reprend la couche organique formée, on la lave avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau,
- 5 du bicarbonate de sodium aqueux et de l'eau, on la sèche et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans de l'acétate d'éthyle, ce qui donne l'ester diphénylméthyl-
lique de l'acide 7-béta-amino-3-céphém-4-carboxylique (5).
Rendement : 57,9 %.
- 10 E . R¹ = H
- 1) A une suspension d'ester diphénylméthyl-
lique de l'acide 3-hydroxy-7-béta-phénylacétylaminocépham-4-carbo-
xylique (3e) dans du dichlorométhane (13 parties),
en refroidissant à -5 à 0°C sous azote, on ajoute à -5 à
- 15 0°C de la pyridine (3 équivalents) et à -20 à -25°C du
pentachlorure de phosphore (2,7 équivalents). Après avoir
agité à -15 à -10°C pendant 4 heures, on dilue le mélange
avec du méthanol (20 parties), on le refroidit à -40 à
-30°C et on l'agite pendant 3 heures à -10 à -15°C. On
- 20 refroidit le mélange à -20 à -25°C, on le mélange goutte
à goutte avec de la triéthylamine (12 équivalents) et
on le maintient à 0 à 5°C pendant une nuit. On dilue le mé-
lange avec de l'eau glacée (20 parties), et on l'agite
à 0 à 5°C pendant 20 minutes. On lave la couche organique
- 25 formée avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau, du bicar-
bonate de sodium aqueux et de l'eau, on la sèche et on
la concentre. On fait recristalliser le résidu dans de
l'acétate d'éthyle, ce qui donne l'ester diphénylméthyli-
que de l'acide 7-béta-amino-3-céphém-4-carboxylique (5).
- 30 Rendement : 47,3 %.
- 2) A une suspension de cette matière de départ (3e)
dans du dichlorométhane (13 parties) sous azote on
ajoute à -5 à 0°C de la pyridine (3 équivalents) et à
-25 à -20°C du pentachlorure de phosphore (2,7 équivalents).
- 35 Après avoir agité à -15 à -10°C pendant 4 heures, on mélan-
ge le mélange avec de l'isobutanol (11 parties) refroidi

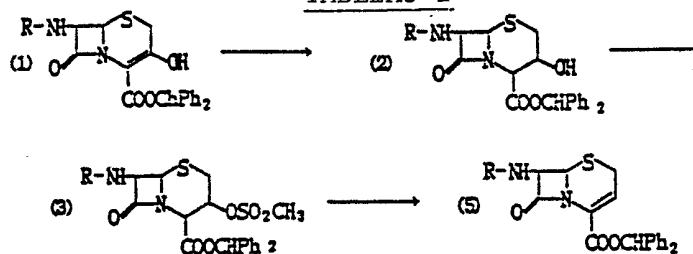
22.

à -40 à -30°C, on l'agite à 0 à 5°C pendant 2 heures, et on le maintient à 0 à 5°C pendant une nuit. On refroidit le mélange à -25 à -20°C, on le mélange goutte à goutte avec de la triéthylamine (14 équivalents), et
5 on le maintient à 0 à 5°C pendant une nuit. On dilue le mélange avec un mélange d'eau glacée et de dichlorométhane, et on l'agite pendant 20 minutes. On reprend la couche organique formée, on la lave avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau, du bicarbonate de sodium aqueux et de l'eau, on
10 la sèche et on la concentre. On fait recristalliser le résidu dans de l'acétate d'éthyle, ce qui donne l'ester diphénylméthyle de l'acide 7-béta-amino-3-céphem-4-carboxylique (5). Rendement : 37,2 %.

Préparation

15 A une solution d'ester diphénylméthyle de l'acide 7-amino-3-céphem-4-carboxylique (5) du tableau 2 dans du dichlorométhane (7 parties) refroidi à 0°C on ajoute le chlorure d'acide de l'acide carboxylique correspondant à la chaîne latérale 7 (1 à 2 équivalents) et de la pyridine
20 (1 à 2 équivalents) et on l'agite pendant 1 à 5 heures. On lave le mélange réactionnel avec de l'acide chlorhydrique et de l'eau, on le sèche et on le concentre. On fait recristalliser le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther, ce qui donne les composés 7-amino-3-céphem-4-
25 carboxylés correspondants.

TABLEAU 2



5

10

15

20

25

30

35

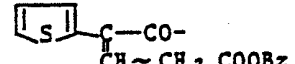
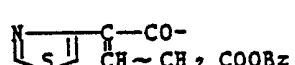
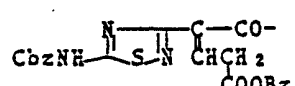
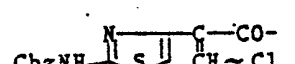
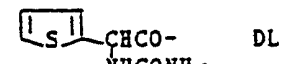
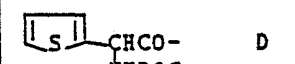
R	I R ν (CHCl ₃) : cm ⁻¹
HNCONH-  CH ₃	3 4 0 5 , 3 3 2 5 , 2 9 7 5 , 1 7 7 0 , 1 7 3 0 , 1 7 0 5 , 1 6 4 0 , 1 6 1 0 .
BOCNH-  CH ₃ , CH-COOBz	3 4 1 0 , 1 7 7 8 , 1 7 2 3 , 1 6 7 0 , 1 2 8 0 , 1 1 6 0 .
 CH-CH ₂ COOBz	3 3 9 0 , 1 7 8 5 , 1 7 2 5 , 1 6 7 5 , 1 6 3 0 , 1 4 9 5 .
 CH-CH ₂ COOBz	1 7 9 0 , 1 7 2 5 , 1 6 8 0 , 1 6 3 0 .
CbzNH-  CHCOOBz	3 4 0 0 , 1 7 7 5 , 1 7 2 5 , 1 6 8 5 .
CbzNH-  CHCH ₂ COOBz	3 2 0 0 , 1 7 7 0 , 1 7 3 0 , 1 6 9 0 , 1 5 5 0 , 1 2 9 0 .
CbzNH-  CH~Cl	3 3 4 0 , 1 7 8 0 , 1 7 2 0 , 1 6 6 5 .
CbzNH-  CH-OCH ₂ COOBu-t	3 4 0 0 , 1 7 8 2 , 1 7 3 0 , 1 6 7 0 , 1 1 5 8 , 1 1 3 0 .
 CHCO- NHCONH ₂ DL	3 5 0 0 , 3 3 0 0 , 3 2 5 0 , 1 7 9 0 , 1 7 2 0 , 1 6 4 0 (Nujol).
PhCHCO- NHBOC D	3 4 0 0 , 1 7 9 0 , 1 7 1 0 , 1 6 9 5 .
 CHCO- NHBOC D	3 4 0 0 , 1 7 9 0 , 1 7 2 0 , 1 7 0 0 .
CbzNH-  CHCO- NHBOC DL	3 4 0 0 , 1 7 9 0 , 1 7 3 0 , 1 7 0 0 .
CbzNH-  CHCO- N-NHCOCH ₃	3 1 8 0 , 1 7 8 5 , 1 7 3 0 , 1 6 5 5 .

TABLEAU 2 (Suite)

	R	I R ν (CHCl ₃) : cm ⁻¹
5	$\begin{array}{c} \text{CONH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CO} \text{---} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{N} \text{---} \text{O} \quad \text{N} \text{---} \text{OCH}_3 \end{array}$	3 4 1 0 , 3 2 5 0 , 2 9 7 5 , 1 7 9 0 , 1 7 3 0 , 1 7 1 0 , 1 6 4 0 , 1 6 1 0 .
	$\begin{array}{c} \text{CbzNH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CO} \text{---} \\ \quad \quad \quad \\ \text{N} \text{---} \text{S} \quad \text{N} \text{---} \text{OCH}_3 \end{array}$	1 7 9 5 , 1 7 3 5 , 1 6 9 0 , 1 6 4 5 .
	$\begin{array}{c} \text{CbzNH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CO} \text{---} \\ \quad \quad \quad \\ \text{N} \text{---} \text{S} \quad \text{F} \quad \text{N} \text{---} \text{OCH}_3 \end{array}$	1 7 8 0 , 1 7 3 0 , 1 6 9 0 , 1 6 4 0 .
10	$\begin{array}{c} \text{CbzNH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CO} \text{---} \\ \quad \quad \quad \\ \text{N} \text{---} \text{S} \quad \text{Cl} \quad \text{N} \text{---} \text{OCH}_3 \end{array}$	3 4 0 0 , 1 7 7 2 , 1 7 2 3 , 1 6 8 2 . 1 2 8 0 , 1 0 3 8 .
	$\begin{array}{c} \text{CbzNH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CO} \text{---} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{N} \text{---} \text{S} \quad \text{OH} \end{array}$	3 4 0 0 , 1 7 8 5 , 1 7 3 0 , 1 6 9 0 .
15	$\begin{array}{c} \text{CbzNH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CO} \text{---} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{N} \text{---} \text{S} \quad \text{SCH}_2 \text{COOBz} \end{array}$	3 4 0 0 , 1 7 9 5 , 1 7 3 5 , 1 6 9 0 .

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de modifications et de variantes qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDECATIONS

1 - Procédé de préparation d'esters aralkyliques de l'acide 7-amido-3-hydroxycépham-4-carboxylique qui consiste à réduire l'ester aralkylique de l'acide
5 7-amido-3-oxocépham-4-carboxylique correspondant ou son énolate avec un borohydrure de métal alcalin dans un solvant organique inerte sec à une température inférieure à -20°C.

2 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel le borohydrure de métal alcalin est du borohydrure
10 de lithium, de sodium ou de potassium.

3 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel le solvant organique inerte est un alcanol inférieur pratiquement anhydre choisi parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butanol et le dialkylamide.

4 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel le solvant organique inerte contient un hydrocar-
15 bure halogéné ou un éther comme co-solvant.

5 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réaction est effectuée entre -80°C et -30°C.

6 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réduction est effectuée avec 1 à 5 équivalents
20 d'un borohydrure de métal alcalin entre -75°C et -40°C sur une durée de 30 minutes à 10 heures.

7 - Procédé de préparation d'un ester aralkylique de l'acide 7-amino-3-acyloxycepham-4-carboxylique, qui consiste à traiter l'ester aralkylique de l'acide 7-amido-3-acyloxycepham-4-carboxylique correspondant 1) avec un mélange de pentachlorure de phosphore et de base aromatique pour donner l'imino-chlorure, puis 2) avec un al-
25 canol inférieur pour transformer l'imino-chlorure en imino-éther et pour soumettre l'imino-éther formé à une alcoololyse donnant l'ester aralkylique de l'acide 7-amino-3-acyloxy-
30 cépham-4-carboxylique désiré.

8 - Procédé selon la revendication 7, dans lequel la base aromatique est la pyridine, la picoline, la
35 collidine ou la lutidine.

9 - Procédé selon la revendication 7, dans lequel la formation d'imino-chlorure est effectuée entre -40 et 0°C sur une durée de 1 à 8 heures.

10 - Procédé selon la revendication 7, dans lequel l'alcanol inférieur est le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le n-butanol, l'isobutanol, le tert-butanol, l'éthylèneglycol, le propylèneglycol, le glycérol ou le triméthylèneglycol.

11 - Procédé selon la revendication 7, dans lequel la formation d'imino-éther et l'alcoolyse de l'imino-éther sont effectuées entre -40 et 10°C sur une durée de 1 à 5 heures.

12 - Ester aralkylique de l'acide 7-béta-amino-3-acyloxycépham-4-carboxylique.

13 - Composé selon la revendication 12, qui est l'ester diphénylméthylique de l'acide 7-béta-amino-3-acétoxycépham-4-carboxylique.

14 - Composé selon la revendication 12, qui est l'ester diphénylméthylique de l'acide 7-béta-amino-3-méthanesulfonyloxycépham-4-carboxylique.

15 - Composé selon la revendication 12, qui est l'ester diphénylique de l'acide 7-béta-amino-3-p-toluènesulfonyloxycépham-4-carboxylique.