

Brevet N° 4063  
du 25 septembre 1987

Titre délivré 2 MARS 1988

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

25.3.88

aj. 6.m.

# Demande de Brevet d'Invention

## I. Requête

La société dite : GLAXO GROUP LIMITED, Clarges House, 6-12 Clarges Street, LONDON W1Y 8DH, GRANDE-BRETAGNE (2)

représentée par : E.T. FREYLINGER & E. MEYERS, Ing. cons. en propr. ind. 46, rue du cimetière, LUXEMBOURG, mandataires, (3)

dépose(nt) ce vingt septembre mil neuf cent quatre vingt sept (4)

à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg;

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

COMPOSES CHIMIQUES (5)

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. / planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 25 septembre 1987 ;

5. la délégation de pouvoir, datée de \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_ ;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont): (6)

Christopher Earle NEWALL, 33 Elm Grove Road, Ealing, LONDON, GRANDE-BRETAGNE

Brian Edgar LOOKER, 28 Middleton Avenue, GREENFORD, Middlesex, GRANDE-BRETAGNE

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet d'invention déposée(s) en (8) Grande-Bretagne (7)

le (9) 26 septembre 1986 et le 13 mars 1987

sous le N° (10) 86 23 212 et 87 05 986

au nom de (11) GLAXO GROUP LIMITED

élit(élistent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg \_\_\_\_\_

46, rue du cimetière, LUXEMBOURG (12)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,

avec ajournement de cette délivrance à six mois. (13)

Le déposant / mandataire: \_\_\_\_\_ (14)

## II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 25 septembre 1987

à 15.00 heures

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

Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

### EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No ..... du ..... - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par ..... agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)". lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du brevet principal

Brevet N° .....  
 du 25 septembre 1987  
 Titre délivré .....



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

25.3.88

aj. 6m.

# Demande de Brevet d'Invention

## I. Requête

La société dite : GLAXO GROUP LIMITED, Clarges House, 6-12 Clarges Street, LONDON W1Y 8DH, GRANDE-BRETAGNE (1)

représentée par : E.T. FREYLINGER & E. MEYERS, Ing. cons. en propr. ind. (2)  
 46, rue du cimetière, LUXEMBOURG, mandataires, (3)

dépose(nt) ce vingt-sept septembre mil neuf cent quatre vingt sept (4)

à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

COMPOSES CHIMIQUES (5)

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. / planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 25 septembre 1987;

5. la délégation de pouvoir, datée de le :

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont): (6)

Christopher Earle NEWALL, 33 Elm Grove Road, Ealing, LONDON, GRANDE-BRETAGNE

Brian Edgar LOOKER, 28 Middleton Avenue, GREENFORD, Middlesex, GRANDE-BRETAGNE

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet d'invention déposée(s) en (8) Grande-Bretagne (7)

le (9) 26 septembre 1986 et le 13 mars 1987

sous le N° (10) 86 23 212 et 87 05 986

au nom de (11) GLAXO GROUP LIMITED

élit(é lisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

46, rue du cimetière, LUXEMBOURG (12)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, avec ajournement de cette délivrance à six mois. (13)

Le ~~répondant~~ / mandataire: (14)

## II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 25 septembre 1987

à 15.00 heures

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

p. d.  
 Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

### EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No. .... du ....." - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par ....." agissant en qualité de mandataire - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner". Lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt a été effectué indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile élu - (13) date de la délivrance - (14) nom du mandataire

COTD  
 A61K

Revendication de la priorité de  
la demande de brevet d'invention  
déposée en GRANDE-BRETAGNE,  
les 26.09.1986 et 13.03.1987  
sous les Nos 86 23 212 et 87 05 986

Mémoire descriptif déposé à l'appui  
d'une demande de brevet d'invention  
pour

COMPOSES CHIMIQUES

GLAXO GROUP LIMITED  
Clarges House  
6-12 Clarges Street  
LONDON W1Y 8DH  
GRANDE-BRETAGNE

La présente invention concerne des perfectionnements aux céphalosporines. De manière plus particulière, l'invention concerne de nouveaux composés du type des céphalosporines et leurs dérivés qui possèdent  
5 une activité antibiotique intéressante.

Les composés du type des céphalosporines dont il est question dans le présent mémoire sont dénommés par référence au "céphame" selon J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, le terme "céphème" se rapportant à  
10 la structure céphame de base qui comporte une double liaison.

L'utilisation d'antibiotiques du type des céphalosporines est très répandue en vue du traitement de maladies provoquées par des bactéries pathogènes tant  
15 chez les êtres humains que chez les animaux et ils sont plus particulièrement intéressants pour le traitement de maladies provoquées par des bactéries qui résistent à d'autres antibiotiques, comme des composés du type des pénicillines et pour le traitement de patients sensibles aux pénicillines. Dans de nombreuses  
20 circonstances, il est souhaitable d'utiliser un antibiotique du type des céphalosporines qui manifeste une activité à la fois contre les organismes Gram-positifs et des micro-organismes Gram-négatifs et de très nombreuses recherches ont été dirigées vers le développement de divers types d'antibiotiques du type des cé-  
25

phalosporines à large spectre d'activité .

Ainsi, par exemple, dans la description du brevet britannique No. 1 399 086 de la demanderesse, on décrit une nouvelle classe d'antibiotiques du type des céphalosporines qui contiennent une chaîne latérale du genre  $7\beta$ -(oxyimino  $\alpha$ -éthérifié)acylamido, le groupe oxyimino possédant la configuration syn . Cette classe de composés antibiotiques se caractérise par une activité antibactérienne élevée contre une série d'organismes Gram-positifs et Gram-négatifs , associée à une stabilité particulièrement élevée vis-à-vis des  $\beta$ -lactamases engendrées par divers organismes Gram-négatifs.

La découverte de cette classe de composés a stimulé la poursuite des recherches dans le même domaine dans le but de découvrir des composés possédant des propriétés améliorées , par exemple, contre des classes particulières d'organismes , plus spécialement des organismes Gram-négatifs. Cet intérêt se reflète dans les très grands nombres de demandes de brevets qui ont été déposées et qui concernent des antibiotiques du type des céphalosporines possédant des substituants particuliers à la fois sur la chaîne latérale  $7\beta$ -acylamido et en position 3 du noyau de la céphalosporine.

Par exemple, la description du brevet britannique No. 1 576 625 contient une définition générique d'antibiotiques du type des céphalosporines qui possèdent une chaîne latérale  $7\beta$ -(oxyimino  $\alpha$ -éthérifié) - acétamido où le groupe éthérifiant est un radical hydrocarboné aliphatique qui peut posséder des substituants appropriés (y compris, parmi un grand nombre de possibilités, un groupe carboxyle ou carboxyle protégé et un groupe phényle substitué par jusqu'à trois radicaux hydroxyle ), laquelle chaîne latérale est davantage

$\alpha$ -substituée par un groupe qui, entre autres, peut être un radical aminothiazolyle. Cependant, aucun des composés spécifiquement cités en exemple ne contient un groupe carboxyphénylalkyle étherifiant. Le radical en position 3 peut également être choisi parmi un grand nombre de possibilités, mais l'atome d'hydrogène n'est pas compris parmi ces dernières.

Dans le mémoire descriptif du brevet britannique No. 1 604 971, on décrit de manière générale une large série d'antibiotiques du type des céphalosporines où la chaîne latérale en position  $7\beta$  peut être, entre autres, un radical 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(oxyimino étherifié)acétamido, où le radical étherifiant, parmi de très nombreuses significations possibles, peut être un radical alkyle (par exemple méthyle) substitué à la fois par des groupes phényle et carboxyle, bien qu'il n'y soit donné aucun exemple spécifique de composés possédant un radical carboxyphénylalkyle et que le groupe étherifiant préféré soit cité comme étant le radical méthyle non substitué. Le groupe en position 3 peut également être choisi parmi un grand nombre d'éventualités et les substituants en position 3 possibles comprennent un atome d'hydrogène dans leur définition générique.

Dans le mémoire descriptif du brevet du Royaume-Uni No. 2 017 702, le groupe oxyimino étherifiant peut, suivant la définition générique, être, entre autres, un radical  $\alpha$ -carboxyphénylméthyle. Dans les composés spécifiquement cités en exemples, le radical carboxyphénylméthyle est toujours combiné à un groupe acétoxy-méthyle en position 3.

Le mémoire descriptif du brevet du Royaume-Uni No. 2 104 888 décrit génériquement des composés du type des céphalosporines, dans lesquels la chaîne latérale en position  $7\beta$  est un radical 2-(2-aminothiazole-

4-yl)-2-(oxyimino étherifié)acétamido. Le groupe étherifiant la fonction oxyimino peut, entre autres, être un radical carboxyphénylméthyle dans lequel le groupe phényle peut être substitué par un radical hydroxyle.

5 Le groupe en position 3 est un radical isothiazolylthiométhyle ou un radical iminoalkylidènedithiéthane.

Le mémoire descriptif du brevet européen No. 197 409 décrit de manière générique des antibiotiques du type des céphalosporines, dans lesquels la chaîne latérale en position  $7\beta$  est un radical 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(oxyimino étherifié)acétamido. Le groupe étherifiant la fonction oxyimino peut être, entre autres, un radical catéchol-carboxyméthoxyimino. Le substituant en position 3 peut être choisi parmi

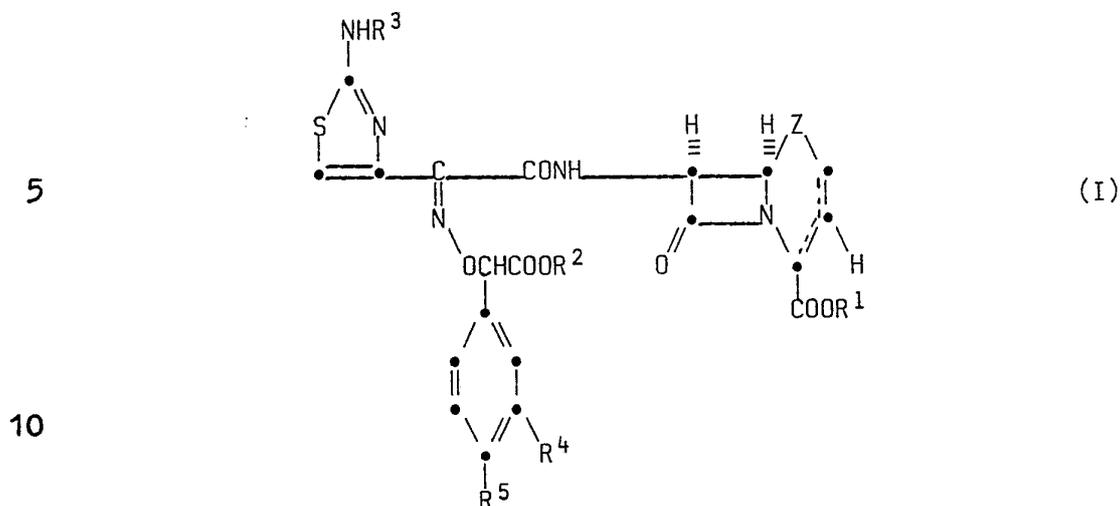
10 un certain nombre d'éventualités mais celles-ci ne comprennent pas l'atome d'hydrogène.

La demanderesse a découvert à présent que par le choix d'un radical (Z)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(oxyimino étherifié)acétamido en position  $7\beta$ , en combinaison à un atome d'hydrogène en position 3, et par le choix d'un radical phénylméthoxyimino à substitution  $\alpha$ -carboxylique à titre de groupement oxyimino étherifié, on pouvait obtenir des composés du type des céphalosporines possédant un éventail d'activités

20 particulièrement avantageux ( que l'on décrira avec de plus amples détails dans la suite du présent mémoire) contre une large gamme d'organismes pathogènes que l'on rencontre couramment et/ou utiles à titre d'intermédiaires pour la préparation d'autres composés

25 actifs.

30 Par conséquent, la présente invention a plus particulièrement pour objet des composés du type des céphalosporines répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

$R^1$  et  $R^2$  qui peuvent être identiques ou différents,

15       représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical bloquant la fonction carboxyle ;

$R^3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical protégeant la fonction amino ;

20        $R^4$  et  $R^5$  représentent chacun un radical hydroxyle ou hydroxyle substitué, ou bien  $R^4$  et  $R^5$  représentent ensemble un radical diol cyclique protégé ;

Z est  $>S$  ou  $>S \rightarrow O$  ( $\alpha$ - ou  $\beta$ -); la ligne en traits interrompus pontant les positions 2, 3 et 4, indique que le composé est une substance du type céph-2-ème ou céph-3-ème ; ainsi que les solvates (plus particulièrement les hydrates) et les sels atoxiques de ces composés.

25

Dans les substances de la formule (I) dans laquelle  $R^1$  et/ou  $R^2$  représentent des radicaux bloquant la fonction carboxyle, le groupe bloqueur peut être, par exemple, le reste d'un alcool araliphatique ou aliphatique estérogène, ou d'un stannanol, d'un silanol ou d'un phénol estérogène (ledit alcool, phénol, silanol ou stannanol contenant, de préférence, de 1 à 35 20 atomes de carbone), ou un radical bloqueur du type

anhydride symétrique ou mixte, dérivé d'un acide convenable. A titre d'exemples particuliers de  $R^1$  ou de  $R^2$ , on peut citer les radicaux t-butyle, diphenylméthyle et p-nitrobenzyle.

5 Lorsque  $R^3$  représente un radical protégeant la fonction amino, le groupe protecteur peut être, par exemple, un radical aralkyle en  $C_7-C_{20}$  (par exemple un radical triphénylméthyle ou 4-méthoxybenzyle), un groupe acyle, tel qu'un radical alcanoyle en  $C_1-C_6$  éventuellement substitué (par exemple un radical formyle ou chloracétyle), ou un radical alcoxycarbonyle en  $C_1-C_6$  éventuellement substitué (par exemple un radical t-butoxycarbonyle ou 2,2,2-trichloréthoxycarbonyle), ou un groupe aralcoxycarbonyle en  $C_7-C_{10}$  (par exemple un radical benzyloxycarbonyle) ou un groupe silyle (par exemple un radical tri-méthylsilyle).

En général, on donne la préférence aux composés de la formule (I) dans laquelle  $R^3$  représente un atome d'hydrogène.

20 Lorsque  $R^4$  ou  $R^5$  représente un groupe hydroxyle substitué, ce peut être, par exemple, un groupe acyloxy [par exemple un radical formyloxy ou un radical de la formule  $-OCOR^6$  (dans laquelle  $R^6$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_8$ , par exemple un radical méthyle)], un radical carbonate  $-OCO_2R^6$  (où  $R^6$  possède les significations qui lui ont été attribuées ci-dessus), un radical silyloxy [par exemple un radical (alkyl en  $C_1-C_4$ )silyloxy, tel qu'un radical triméthylsilyloxy ou t-butyldiméthylsilyloxy], ou un radical borate [  $-OB(OR^7)_2$  ] ou phosphate [  $-OP(O)(OR^7)_2$  ] (où  $R^7$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_4$ ).

30 Lorsque  $R^4$  et  $R^5$  représentent ensemble un groupement diol cyclique protégé, ce peut être un groupe alkylidènedioxy, comportant, de préférence, de 1 à 20 atomes de carbone, par exemple un groupe méthylènedioxy,

éthylènedioxy, ou isopropylidènedioxy, qui peut porter un ou plusieurs substituants, par exemple des substituants phényle, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou oxo, par exemple méthoxyméthylènedioxy, diphénylméthylènedioxy ou  
 5 carbonyldioxy ; un groupe borate cyclique, par exemple -OB(OH)O- ; un groupe phosphate cyclique, par exemple -OP(O)(OH)O-, ou -OP(O)(OR<sup>7</sup>)O- (où R<sup>7</sup> possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées) ou un groupe éther silylique cyclique, par exemple un  
 10 radical di(alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)silyldioxy, par exemple un radical diméthylsilyldioxy.

En général, de tels radicaux silyloxy, borate ou phosphate, représentent des groupes hydroxyle protégés qui peuvent être scindés de façon à engendrer  
 15 un composé de la formule (I) possédant des radicaux hydroxyle libres.

Dans l'ensemble, R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> représentent chacun, de préférence, un groupe acétoxy ou, plus particulièrement, un groupe hydroxyle.

20 Dans les composés de la formule (I), Z représente de préférence > S.

On préfère tout particulièrement les composés suivant l'invention du type céph-3-ème.

Lorsque le composé doit être utilisé en médecine,  
 25 tout ester des radicaux carboxyle dans la molécule doit être une fonction ester atoxique et métaboliquement labile. A titre d'exemples de dérivés du type ester atoxique et métaboliquement labile, on peut citer des esters acyloxyalkyliques, par exemple des esters  
 30 alcanoyl inférieur oxy-méthyliques ou -éthyliques, comme des esters acétoxy-méthyliques ou -éthyliques ou pivaloyloxyméthyliques, et des esters alcoxycarboxyloxy-éthyliques, par exemple des esters alcoxy inférieur-carboxyloxyéthyliques, tels que l'ester éthoxycarboxyloxyéthyl-  
 35 oxyéthyl-ique.

En plus des dérivés du type ester susmentionnés, il faut bien comprendre que la présente invention étend également sa portée aux composés actifs suivant l'invention sous la forme d'autres équivalents physiologiquement acceptables, c'est-à-dire des composés physiologiquement acceptables qui, tout comme les esters métaboliquement labiles, sont convertis in vivo en les composés antibiotiques apparentés suivant l'invention.

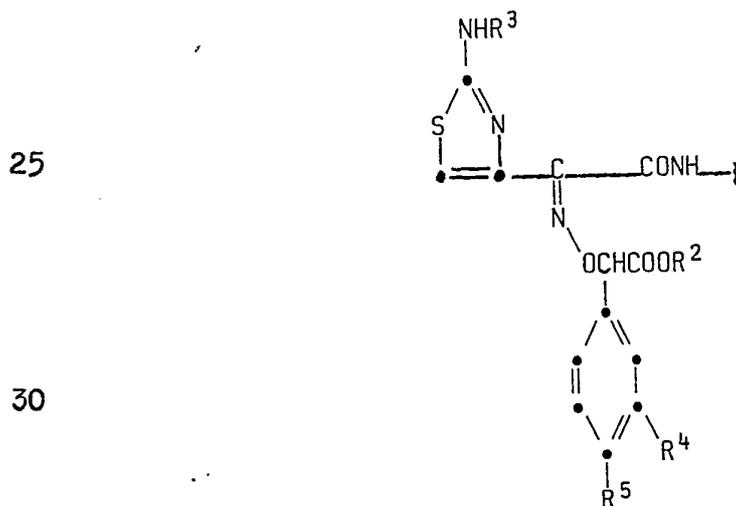
Des dérivés du type sel atoxique que l'on peut former par la réaction du radical carboxyle présent dans les composés de la formule (I) comprennent des sels avec des bases organiques, comme des sels de métaux alcalins (par exemple des sels de sodium et de potassium) et des sels avec des métaux alcalino-terreux (par exemple des sels de calcium) ; des sels avec des acides aminés (par exemple des sels de lysine et d'arginine) ; des sels avec des bases organiques ( par exemple des sels de procaïne, de phényléthylbenzylamine, de dibenzyléthylènediamine, d'éthanolamine, de diéthanolamine et de N-méthylglucosamine). D'autres dérivés du type sel atoxique comprennent des sels d'addition d'acides, par exemple engendrés avec des acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, formique et trifluoracétique. Les sels peuvent également se présenter sous la forme de résinates engendrés, par exemple, avec une résine de polystyrène, ou une résine à base d'un copolymère de polystyrène-divinylbenzène réticulé, contenant des radicaux amino ou amino quaternaire, ou des radicaux acide sulfonique, ou avec une résine contenant des groupes carboxyle, par exemple une résine d'acide polyacrylique. On peut aisément utiliser des sels de bases solubles (par exemple des sels de métaux alcalins, comme les sels de sodium) des composés de la formule (I) à

des fins d'applications thérapeutiques, en raison de la répartition ou distribution rapide de sels de ce genre dans le corps après administration. Cependant, lorsque l'on souhaite disposer de sels insolubles des composés (I) en vue d'une application particulière, par exemple pour des préparations dépôt, on peut former des sels de ce genre de manière classique, par exemple à l'aide d'amines organiques convenables.

Les composés suivant l'invention sont des isomères syn. La forme isomère syn est définie par la configuration du groupe



par rapport au radical carboxamido. Dans le présent mémoire, la configuration syn est structurellement représentée comme suit :



Il faut comprendre qu'étant donné que les composés suivant l'invention sont des isomères géométriques, un certain mélange à l'isomère anti correspon-

35

dant peut se produire.

Il faut également comprendre que dans le groupe étherifiant la fonction oxime, l'atome de carbone voisin du groupe oxy est chiral et qu'il peut par conséquent se présenter sous la configuration R ou S. La portée de la présente invention s'étend évidemment aussi aux formes R et S individuelles sur cet atome de carbone chiral, comme aussi aux mélanges ( y compris les mélanges de diastéréoisomères) de ces formes. En général, on préfère les composés de la formule (I) dans laquelle cet atome de carbone chiral possède la configuration S et les mélanges R/S dans lesquels l'isomère S prédomine.

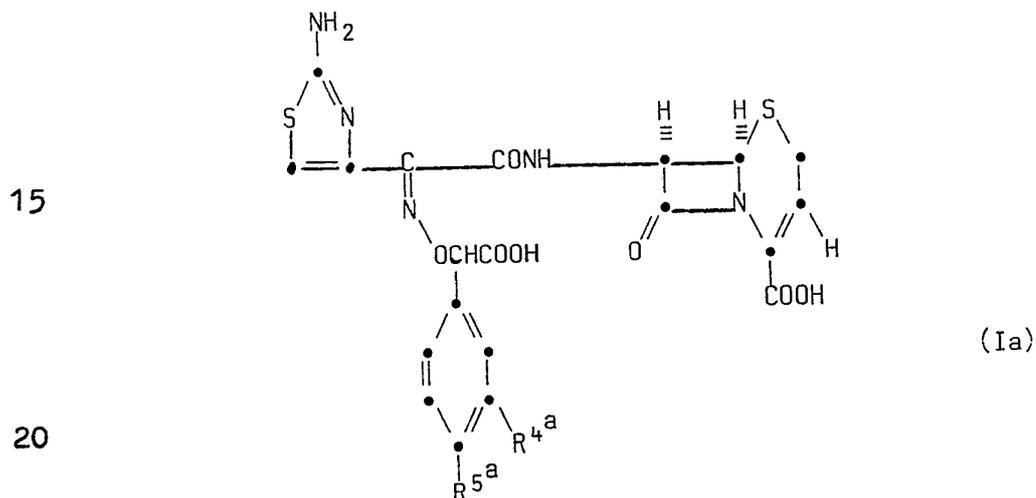
Les composés suivant la présente invention peuvent exister sous des formes tautomères (par exemple eu égard au radical 2-aminothiazolyle) et il faut bien comprendre que la portée de la présente invention s'étend également à ces formes tautomères, par exemple la forme 2-iminothiazolinyle.

Comme indiqué précédemment, les composés suivant l'invention sont actifs contre une large gamme d'organismes pathogènes que l'on rencontre couramment et/ou constituent des intermédiaires intéressants pour la préparation d'autres composés actifs. En général, lorsque l'on doit utiliser les composés suivant l'invention à titre d'intermédiaires, les radicaux  $R^1$  et  $R^2$  seront souvent des groupes bloquant la fonction carboxyle ; le groupe  $R^3$  sera souvent un radical protégeant la fonction amino et les groupes  $R^4$  et  $R^5$  seront souvent des radicaux hydroxyle protégés, tels que des groupes silyloxy, borate ou phosphate, ou formeront ensemble un radical diol protégé cyclique. Des dérivés atoxiques dans lesquels  $R^4$  et/ou  $R^5$  représentent des groupes acyloxy, comme des radicaux acétoxy, peuvent servir d'intermédiaires ou de composés actifs.

En général, les composés actifs suivant l'invention seront des composés du céph-3-ème de la formule (I) dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  représentent des atomes d'hydrogène, Z représente S et  $R^4$  et  $R^5$  qui peuvent être identiques ou différents représentent des radicaux hydroxyle ou acyloxy en  $C_1-C_4$ , par exemple des radicaux acétoxy.

Des composés suivant l'invention actifs importants répondent à la formule (Ia)

10



20

dans laquelle  $R^{4a}$  représente un radical hydroxyle ou acétoxy ;

$R^{5a}$  représente un radical hydroxyle ou acétoxy ;

ainsi que les hydrates, solvates et sels atoxiques et les esters métaboliquement labiles de ces substances.

30

Un composé suivant l'invention particulièrement préféré est l'acide (6R,7R,2',Z,S)-7-[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(carboxy)-3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino]acétamido]céph-3-ème-4-carboxylique, ainsi que les hydrates, solvates et sels atoxiques et les esters métaboliquement labiles de ce composé.

35

La demanderesse a découvert que l'acide (6R,7R,2'Z,S)-7- $\overline{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-2- $\overline{1}$ (carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino $\overline{7}$ acétamido $\overline{7}$ céph-3-ème-4-carboxylique peut avantageusement et uniformément se  
 5 préparer et s'isoler avec un degré de pureté élevé sous forme cristalline et cette caractéristique constitue un autre aspect de la présente invention. De manière plus particulière, la demanderesse a préparé et isolé l'acide (6R,7R,2'Z,S)-7- $\overline{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-  
 10 2- $\overline{1}$ (carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino $\overline{7}$ acétamido $\overline{7}$ céph-3-ème-4-carboxylique cristallin et hydraté. Ce nouveau composé est supérieur, non seulement par sa cristallinité et sa pureté accrue, mais s'obtient également avec des rendements élevés et possède  
 15 une stabilité supérieure en cours de conservation, même à une température élevée pendant des périodes prolongées. Ces propriétés de la matière cristalline la rendent d'un intérêt particulier pour l'utilisation dans le domaine pharmaceutique.

20 On peut caractériser la substance cristalline hydratée susmentionnée par son spectre infrarouge et/ou son réseau de diffraction des rayons X par poudre.

Spectre IR (Nujol)

25  $\nu_{\max}$  3700-2100 (large), 1760, 1720, 1660, 1555, 1520, 1350, 1300, 1290, 1240, 1215, 1170, 1155, 1120, 1030, 1000, 920, 860 et 755  $\text{cm}^{-1}$ .

Réseau de diffraction des rayons X (donné sous forme d'espacements d en unités angström et en intensités I en pourcentages).

30 12,5 (21); 9,97 (37); 9,51 (22); 6,79 (11); 6,33 (35); 5,29 (10); 4,76 (30); 4,63 (100); 4,39 (54); 4,32 (5); 4,18 (15); 4,09 (31); 3,91 (24); 3,78 (69); 3,69 (17); 3,61 (9); 3,52 (12); 3,48 (21); 3,42 (6); 3,33 (37); 3,15 (36); 3,07 (22); 3,02 (4); 2,96 (36); 2,85 (9); 2,78 (3); 2,75 (3); 2,65 (11); 2,59 (49); 2,50 (6); 2,44 (9); 2,38 (6);  
 35 2,31 (3); 2,27 (4); 2,20 (5); 2,16 (9); 2,10 (10); 2,05 (4); 2,01 (9).

Les composés suivant la présente invention manifestent une activité antibiotique à large spectre vis-à-vis d'organismes tant gram-positifs que gram-négatifs, y compris des souches productrices de  $\beta$ -lactamases. Les composés possèdent également une stabilité élevée vis-à-vis des  $\beta$ -lactamases produites par toute une série d'organismes gram-négatifs et gram-positifs.

On a constaté que des composés suivant la présente invention manifestaient une activité élevée contre des souches de bactéries gram-positives ( y compris des souches productrices de pénicillinases), telles que Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis et l'espèce Streptococcus. Cette activité est associée à une excellente activité contre l'espèce Pseudomonas et également à une activité élevée contre divers membres des entérobactériacées (par exemple des souches d'Escherichia coli, de Klebsiella pneumoniae, d'Enterobacter cloacae, de Serratia marcescens, de Proteus mirabilis et des organismes du genre Proteus indole-positifs, tels que Proteus vulgaris, Proteus morganii et l'espèce Providence) et des souches d'Haemophilus influenzae et d'Acinetobacter calcoaceticus. Cette combinaison d'activité élevée contre des organismes gram-positifs et d'une activité élevée contre des organismes gram-négatifs, plus particulièrement contre Pseudomonas, que les composés suivant la présente invention possèdent, est inhabituelle et particulièrement avantageuse.

Comme on l'a constaté, les dérivés du type des céphalosporines décrits dans le présent mémoire possèdent, in vivo, une souhaitable longue demi-vie d'élimination du sérum.

On peut utiliser les composés suivant l'invention en vue de traiter toute une série de maladies pro-

voquées par des bactéries pathogènes chez les êtres humains et chez les animaux, comme les infections des voies respiratoires et les infections des voies urinaires.

5            On peut présenter les composés antibiotiques suivant l'invention en vue de leur administration de toute manière commode, par analogie à ce qui se passe dans le cas d'autres antibiotiques et, par conséquent, la portée de la présente invention s'étend également à  
10 des compositions pharmaceutiques qui comprennent un composé antibiotique suivant l'invention, adaptée à l'usage en médecine humaine ou en médecine vétérinaire. Les compositions en question peuvent se présenter de manière classique à l'aide de n'importe quels exci-  
15 pients ou véhicules pharmaceutiques nécessaires.

Les composés antibiotiques suivant l'invention peuvent se mettre en formules qui conviennent à l'injection et peuvent se présenter sous la forme de doses unitaires, en ampoules, ou en récipients qui en contiennent des doses multiples, au besoin avec conservateur ajouté. Les compositions peuvent également adopter des formes comme des suspensions, des solutions ou des émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux et peuvent contenir des agents de mise en composition, comme  
20 des agents de mise en suspension, de stabilisation et/ou de dispersion. En alternative, l'ingrédient actif peut aussi se présenter sous la forme d'une poudre à partir de laquelle on reconstitue le médicament actif à l'aide d'un véhicule approprié, par exemple de l'eau apyrogène , stérile, avant son utilisation.  
25

30            Si on le souhaite, des compositions de poudre de ce genre peuvent contenir une base atoxique convenable afin d'augmenter la solubilité dans l'eau de l'ingrédient actif et/ou d'assurer que lors de la re-  
35 constitution du médicament avec de l'eau, le pH de la

solution aqueuse résultante soit physiologiquement acceptable. En alternative, la base peut être présente dans l'eau qui sert à la reconstitution du médicament. La base peut être, par exemple, une base inorganique, 5 comme le carbonate de sodium, le bicarbonate de sodium ou l'acétate de sodium, ou une base organique, comme la lysine ou l'acétate de lysine.

On peut également présenter la composition sous une forme convenant à l'absorption par les voies gastro-intestinales, par exemple des comprimés, des capsules 10 ou gélules, des sirops ou des suspensions convenant à l'administration par la voie orale, et des suppositoires.

Les compositions destinées à l'utilisation en médecine vétérinaire peuvent, par exemple, se formuler 15 sous la forme de préparations intramammaires dans des bases à libération lente ou rapide de la substance médicamenteuse.

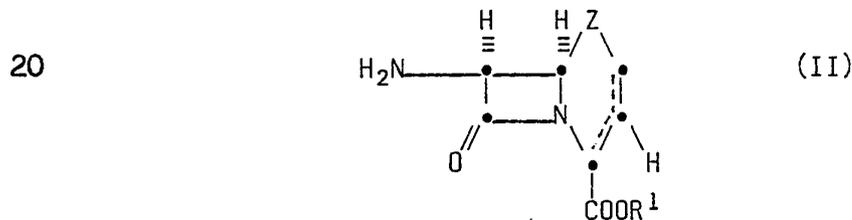
Les compositions peuvent contenir depuis 0,1 %, 20 par exemple de 0,1 à 99 % de la matière active, en fonction du mode d'administration. Lorsque les compositions se présentent sous la forme de doses unitaires, chaque dose unitaire contient, de préférence, de 100 à 3000 mg de l'ingrédient actif, par exemple 200 à 2000 mg 25 de cet ingrédient. La dose quotidienne pour le traitement de l'être humain adulte varie, de préférence, de 200 à 12.000 mg, par exemple de 1000 à 9000 mg, par jour, en fonction, entre autres, de la nature de l'infection et du mode et de la fréquence d'administration. 30 En général, on a recours à l'administration par la voie intraveineuse ou intramusculaire, par exemple en utilisant de 400 à 4000 mg par jour de l'ingrédient actif pour le traitement de l'être humain adulte. Il faut comprendre que, dans certaines circonstances, par 35 exemple pour le traitement des nouveaux nés, des doses

unitaires et des doses quotidiennes plus faibles peuvent être souhaitables.

Les composés antibiotiques suivant la présente invention peuvent s'administrer en combinaison avec  
 5 d'autres agents thérapeutiques, comme des antibiotiques, par exemple des pénicillines, des céphalosporines ou d'autres composés  $\beta$ -lactamiques.

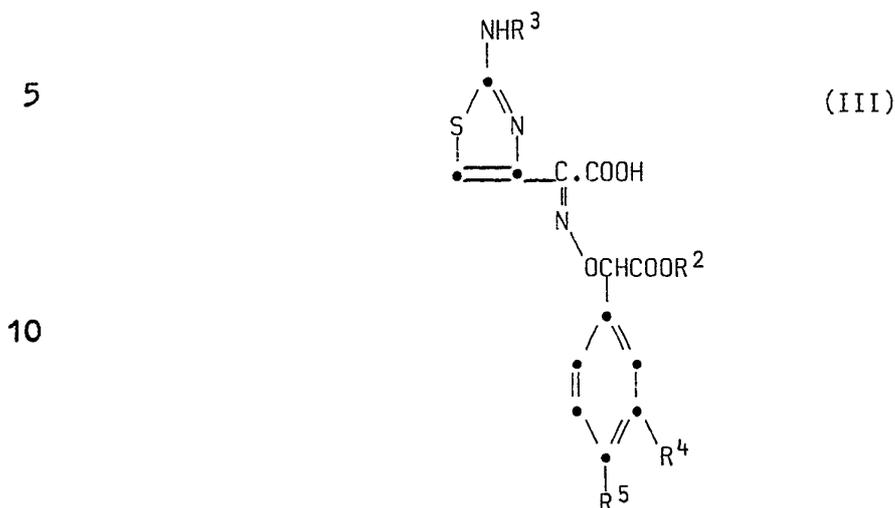
On peut préparer les composés suivant l'invention selon un certain nombre de procédés décrits ci-  
 10 dessous.

Ainsi, suivant l'une des formes de réalisation de la présente invention, cette dernière a pour objet la préparation d'un composé antibiotique de la formule générale (I) telle que précédemment définie ou d'un  
 15 hydrate, solvate ou sel atoxique de ce composé, par l'acylation d'un composé de la formule (II)



25

( dans laquelle  $R^1$ , Z et la ligne en traits interrompus sont tels que définis à propos de la formule générale (I) ) ou d'un sel, par exemple un sel d'addition d'acide (engendré, par exemple, avec un acide minéral, tel que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique,  
 30 nitrique ou phosphorique ou avec un acide organique; tel que l'acide méthanesulfonique ou l'acide toluène-p-sulfonique), ou d'un dérivé 7-N-silylé d'un tel composé, avec un acide de la formule (III)



(dans laquelle  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées) ou un sel de cet acide, ou avec un agent d'acylation qui y correspond ;

- 20 cette acylation étant suivie, si cela se révèle nécessaire et/ou souhaitable dans chaque circonstance, de n'importe lesquelles des réactions qui suivent, en n'importe quel ordre approprié :
- 25 i) conversion d'un isomère  $\Delta^2$  en un isomère  $\Delta^3$  ,
- ii) réduction d'un composé dans lequel Z est  $>S \rightarrow O$  pour former un composé dans lequel Z est  $>S$ ,
- iii) conversion d'un radical carboxyle en une fonction ester atoxique et métaboliquement labile ,
- iv) formation d'un solvate ou d'un sel atoxique,
- 30 v) élimination de n'importe quels radicaux bloquant la fonction carboxyle et/ou N-protecteurs ,
- et
- vi) élimination de n'importe quels radicaux bloquant la fonction hydroxyle .

35 Les réactions i) à vi) peuvent se réaliser d'une manière classique.

Lors de la mise en oeuvre du procédé d'acylation, la matière de départ de la formule (II) est, de préférence, un composé dans lequel Z est  $\text{>S}$  et la ligne en traits interrompus représente un composé du type céph-3-ème.

Les agents d'acylation que l'on peut utiliser pour la préparation des composés de la formule (I) comprennent des halogénures d'acides, plus particulièrement des bromures ou chlorures d'acides. On peut préparer de tels agents d'acylation en faisant réagir un acide (III) ou un sel de celui-ci, sur un agent d'halogénéation, par exemple l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle.

On peut effectuer des acylations utilisant des halogénures d'acides dans des milieux réactionnels aqueux et non aqueux, commodément à des températures qui varient de  $-50$  à  $+50^\circ\text{C}$ , de préférence de  $-40$  à  $+30^\circ\text{C}$ , si on le souhaite en présence d'un agent de fixation d'acides. Des milieux de réaction convenables comprennent des cétones aqueuses, comme l'acétone aqueuse, des alcools aqueux, comme l'éthanol aqueux, des esters, tels que l'acétate d'éthyle, des hydrocarbures halogénés, tels que le chlorure de méthylène, des amides, tels que le diméthylacétamide, des nitriles, tels que l'acétonitrile, ou des mélanges de deux ou de plus de deux solvants de ce genre. Des agents de fixation d'acides convenables, comprennent des amines tertiaires (par exemple triéthylamine ou diméthylaniline), des bases inorganiques (par exemple carbonate de calcium ou bicarbonate de sodium) et des oxirannes, comme des oxydes de 1,2-alkylène inférieur (par exemple oxyde d'éthylène ou oxyde de propylène) qui fixent l'acide halogénhydrique libéré au cours de la réaction d'acylation.

On peut utiliser des acides de la formule (III)

eux-mêmes à titre d'agents d'acylation pour la préparation de composés de la formule (I). Des acylations utilisant des acides (III) se réalisent avantageusement en présence d'un agent de condensation, par exemple un carbodiimide, comme le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ou le N-éthyl-N'- $\gamma$ -diméthylaminopropylcarbodiimide ; un composé carbonylé, comme le carbonyldiimidazole ; ou un sel d'isoxazolium, comme le perchlorate de N-éthyl-5-phénylisoxazolium ; ou la N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine.

On peut également effectuer l'acylation avec d'autres dérivés amidogènes d'acides de la formule (III) , tels que, par exemple, un ester activé, un anhydride symétrique ou un anhydride mixte (formé, par exemple, avec de l'acide pivalique ou avec un haloformiate , tel qu'un haloformiate d'alkyle inférieur). On peut également former des anhydrides mixtes avec des acides du phosphore (par exemple acide phosphorique ou acide phosphoreux), l'acide sulfurique ou des acides aliphatiques ou aromatiques sulfoniques (par exemple toluène-p-sulfonique). On peut commodément former un ester activé in situ en utilisant, par exemple, le 1-hydroxybenzotriazole, en présence d'un agent de condensation, de la manière précédemment indiquée. En alternative, on peut aussi préformer l'ester activé.

Les réactions d'acylation faisant intervenir les acides libres ou leurs dérivés amidogènes susmentionnés, se réalisent avantageusement dans un milieu réactionnel anhydre, par exemple le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, l'acétonitrile, le diméthylacétamide ou le sulfoxyde de diméthyle.

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

le chlorure d'oxalyle ou le phosgène , ou un halogénure de phosphoryle , tel que l'oxychlorure de phosphore, dans un solvant, tel qu'un hydrocarbure halogéné, par exemple le chlorure de méthylène, contenant  
5 un acyl- inférieur amide tertiaire, tel que le N,N-diméthylformamide. La forme activée de l'acide de la formule (III) peut ensuite être amenée à réagir sur un composé du type 7-amino de la formule (II) dans un solvant ou un mélange de solvants, par exemple des  
10 hydrocarbures halogénés, par exemple le dichlorométhane; des alcools, tels qu'un alcanol, par exemple l'éthanol ou l'alcool industriel dénaturé au méthanol ; des esters, par exemple l'acétate d'éthyle ; des éthers, par exemple le tétrahydrofuranne ou le dioxanne ; des cétones,  
15 par exemple l'acétone ; des amides, par exemple le diméthylacétamide ; l'acétonitrile ; l'eau et leurs mélanges.

La réaction d'acylation peut commodément se dérouler à des températures qui varient de  $-50$  à  $50^{\circ}\text{C}$  ,  
20 de préférence de  $-40^{\circ}$  à  $+30^{\circ}\text{C}$ , si on le souhaite, en présence d'un agent fixant les acides, par exemple , tel que celui décrit plus haut (par exemple diméthylaniline, triéthylamine ou bicarbonate de sodium).

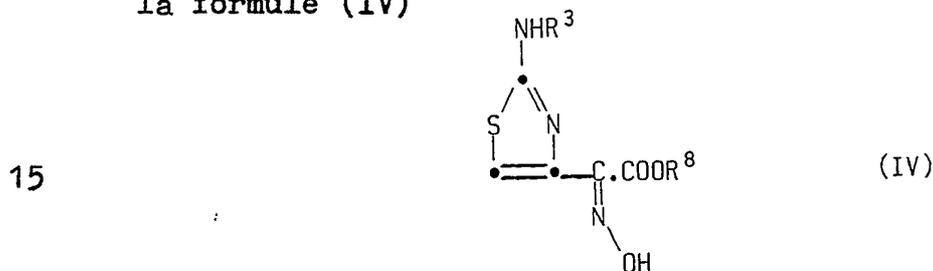
Si on le souhaite, on peut mettre les réactions  
25 d'acylation susmentionnées en oeuvre en présence d'un catalyseur, comme la 4-diméthylaminopyridine.

Les acides de la formule (III) et les agents d'acylation qui y correspondent peuvent, si on le souhaite et lorsque cela se révèle approprié, être préparés et utilisés sous la forme de leurs sels d'addition d'acides. Ainsi, par exemple, on peut commodément  
30 employer des chlorures d'acides sous la forme de leurs sels du type chlorhydrate , et les bromures d'acide , sous la forme de leurs sels du genre bromhydrate.

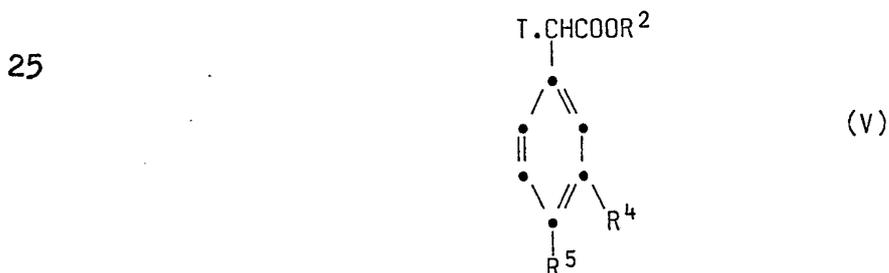
35 Pour l'utilisation comme matières de départ pour

la préparation de composés de la formule générale (I) suivant la présente invention, on utilise les composés de la formule générale (III) et leurs dérivés amidogènes, comme des halogénures d'acides et les anhydrides qui y correspondent, de préférence, sous leur forme isomère syn ou sous la forme de mélanges des isomères syn et des isomères anti correspondants qui contiennent au moins 90 % de l'isomère syn .

On peut préparer les acides de la formule (III) et leurs dérivés par l'éthérisation d'un composé de la formule (IV)



( dans laquelle R<sup>3</sup> possède les significations qui lui ont été précédemment attribuées et R<sup>8</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical bloquant la fonction carboxyle) ou un sel d'un tel composé, selon une réaction sélective sur un composé de la formule générale (V)



30 (dans laquelle T représente un atome de chlore, de brome ou d'iode ; un radical sulfate ; ou un radical sulfonate, tel que tosylate), suivie de l'élimination du groupe bloquant la fonction carboxyle R<sup>8</sup>.

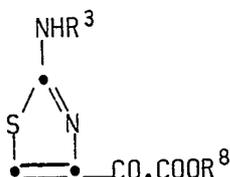
35 La réaction d'éthérisation se réalise commo-

dément en présence d'une base, par exemple le carbonate de potassium ou l'hydrure de sodium et on l'effectue de préférence dans un solvant organique, par exemple le sulfoxyde de diméthyle, un éther cyclique, tel que le tétrahydrofuranne ou le dioxanne, ou un amide N,N-disubstitué, tel que le diméthylformamide.

On peut réaliser la séparation des isomères soit avant, soit après une telle étherification. Dans les conditions décrites plus haut, la configuration du groupe oxyimino demeure sensiblement inchangée par la réaction d'étherification.

Lorsque l'on utilise le composé de la formule (IV) sous la forme d'un acide libre ou d'un sel avec une base, la réaction d'étherification se réalise généralement en présence d'une base forte, par exemple le t-butylate de potassium, une quantité suffisante de base étant ajoutée pour former un dianion. En outre, il faut effectuer la réaction en présence d'une base si l'on utilise un sel d'addition d'acide d'un composé de la formule (IV), la quantité de base étant suffisante pour neutraliser rapidement l'acide en question.

On peut également préparer des acides de la formule (III) par la réaction d'un composé de la formule (VI)

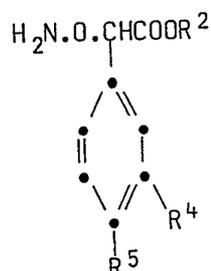


(VI)

30

(dans laquelle  $R^3$  et  $R^8$  possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées), sur un composé de la formule (VII)

5



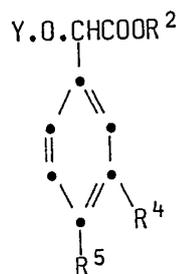
(VII)

(dans laquelle  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  possèdent les significations qui leur ont été précédemment attribuées), suivie de l'élimination de n'importe quel groupe bloquant la fonction carboxyle  $\text{R}^8$ , et, si cela se révèle nécessaire, de la séparation des isomères syn et anti.

La réaction se réalise commodément dans un solvant, tel que le diméthylformamide, le diméthylacétamide, le sulfoxyde de diméthyle, le tétrahydrofurane ou le méthanol, tous ces composés s'utilisant éventuellement en présence d'eau, à une température de  $-20^\circ$  à  $+50^\circ\text{C}$ , de préférence  $0^\circ\text{C}$  à  $30^\circ\text{C}$ .

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

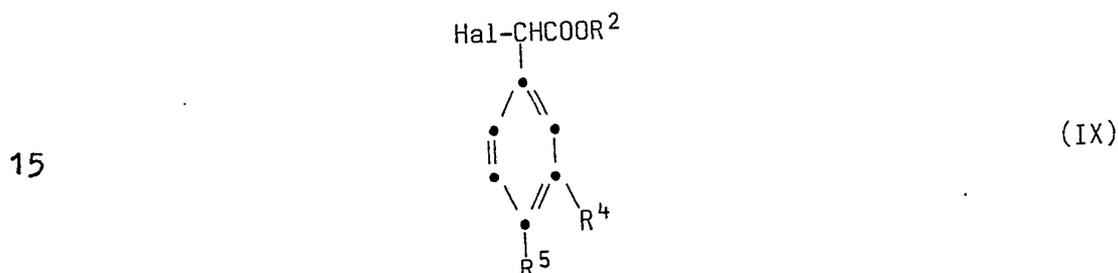
On peut préparer les intermédiaires de la formule (VII) en traitant des composés de la formule (VIII)



(VIII)

(dans laquelle Y représente un groupe imido, par exemple un radical phtalimido, succinimido ou maléimido) par un réactif du type hydrazine, tel que l'hydrazine hydratée, ou une alkyl hydrazine, comme la méthyl  
 5 hydrazine. On réalisera généralement la réaction dans un solvant inerte, par exemple un hydrocarbure halogéné, tel que le chlorure de méthylène, à basse température, par exemple de  $-70^{\circ}\text{C}$  à  $+30^{\circ}\text{C}$ .

On peut préparer des intermédiaires de la formule (VIII) par alkylation avec des composés de la  
 10 formule (IX)



(dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, comme un atome de chlore ou de brome) d'un N-hydroxyimide approprié, (par exemple le N-hydroxyphtalimide, le N-hydroxysuccinimide ou le N-hydroxymaléimide), en présence d'une base, comme de la triéthylamine, dans un solvant, tel que l'acétonitrile, à une température qui  
 20 varie, par exemple, de  $-10^{\circ}$  à  $+30^{\circ}\text{C}$ .

Les intermédiaires de la formule (IX) sont soit des composés connus, soit peuvent se préparer selon des procédés analogues à ceux utilisés pour la préparation des composés connus.

30 Les composés de la formule (II) utilisés à titre de matières de départ dans le procédé d'acylation sont connus par la littérature, par exemple la demande de brevet britannique No. 2 159 817, ou bien peuvent se préparer selon des informations que l'on peut se procurer dans la littérature technique appropriée.  
 35

On peut convertir un dérivé du type ester  $\Delta^2$ -céphalosporinique obtenu par mise en oeuvre du procédé conforme à la présente invention, en le dérivé  $\Delta^3$  souhaité correspondant, par exemple, par traitement de l'ester  $\Delta^2$  par une base, comme la pyridine ou la triéthylamine.

On peut également oxyder un produit réactionnel du type céph-2-ème de façon à obtenir la 1-oxyde de céph-3-ème correspondant, par exemple, par réaction sur un peracide, par exemple l'acide peracétique ou l'acide m-chloroperbenzoïque ; on peut ensuite réduire le sulfoxyde ainsi obtenu de la manière décrite dans la suite du présent mémoire, de façon à recueillir le sulfure de céph-3-ème souhaité correspondant.

Lorsque l'on obtient un composé dans lequel Z est  $>S \rightarrow O$ , on peut convertir ce dernier en le sulfure correspondant, par exemple, par réduction du sel d'acyloxysulfonium ou d'alcoxysulfonium correspondant, préparé in situ, par réaction sur, par exemple, le chlorure d'acétyle, dans le cas d'un sel d'acétoxy-sulfonium, la réduction étant effectuée, par exemple, à l'aide de dithionite de sodium ou par un ion iodure, comme dans une solution d'iodure de potassium dans un solvant, par exemple l'acide acétique, l'acétone, le tétrahydrofurane, le dioxanne, le diméthylformamide ou le diméthylacétamide. La réaction en question peut se réaliser à une température qui varie de  $-20^\circ$  à  $+50^\circ C$ .

Dans les procédés d'oxydation et de réduction susmentionnés, les groupes  $R^4$  et  $R^5$  dans les matières de départ sont avantageusement autres que des radicaux hydroxyle.

On peut préparer les dérivés du type ester métaboliquement labile des radicaux carboxyle dans les composés de la formule (I) en faisant réagir un composé

de la formule (I) ou un sel ou un dérivé protégé de ce composé, sur un agent estérifiant approprié, comme un halogénure d'acyloxyalkyle ou un halogénure d'alcoxy-carbonyloxyalkyle (par exemple iodure), commodément  
 5 dans un solvant organique inerte, tel que le diméthylformamide ou l'acétone, cette réaction étant suivie, lorsque cela se révèle nécessaire, de l'enlèvement de n'importe quels radicaux protecteurs.

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

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

Il faut bien comprendre que dans certaines des transformations susmentionnées, il peut être nécessaire de protéger n'importe quels radicaux sensibles dans la molécule du composé en question afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Des exemples de radicaux protecteurs convenables sont donnés dans l'ouvrage  
 25 "Protective Groups in Organic Synthesis" par Theodora W. Greene (John Wiley and Sons, 1981).

Par exemple, au cours de n'importe laquelle des séquences réactionnelles citées plus haut, il peut être nécessaire de protéger le radical  $\text{NH}_2$  du groupement aminothiazolyle, par exemple par tritylation, acyla-  
 35

tion (par exemple chloracétylation ou formylation),  
protonation ou tout autre procédé classique. Le radical  
protecteur peut ensuite être enlevé de n'importe  
quelle manière commode qui ne provoque pas de décompo-  
5 sition ou dégradation du composé souhaité, par exemple  
dans le cas d'un radical trityle, en utilisant un acide  
carboxylique éventuellement halogéné, par exemple l'  
acide acétique, l'acide formique, l'acide chloracéti-  
que ou l'acide trifluoracétique, ou en se servant d'un  
10 acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique, ou  
de mélanges de tels acides, de préférence, en présence  
d'un solvant protique, tel que l'eau, ou, dans le cas  
du radical chloracétyle, par traitement par la thio-  
urée.

15 De manière similaire, les radicaux hydroxyle du  
groupement catéchol peuvent demander à être protégés  
au cours de n'importe laquelle des séquences réaction-  
nelles susmentionnées. Des radicaux protégeant la fonc-  
tion hydroxyle, que l'on peut enlever dans des condi-  
20 tions modérées, conviendront généralement bien, par  
exemple des radicaux acétyle ou silyle. De tels radi-  
caux peuvent être introduits de manière classique et,  
lorsqu'on le souhaite, enlevés de façon qu'il ne se  
produise pas de dégradation ou décomposition du produit.  
25 Par exemple, dans le cas du radical acétyle, ce groupe  
peut être enlevé par solvolysé avec un solvant aqueux,  
tel que le méthanol aqueux ou l'éthanol aqueux, en  
présence d'une base, par exemple le bicarbonate de so-  
dium, l'hydroxyde d'ammonium, le carbonate d'ammonium  
30 ou le carbamate d'ammonium. On peut scinder un radical  
triméthylsilyle, par exemple, par traitement par un  
acide aqueux dilué.

Les radicaux bloquant la fonction carboxyle, uti-  
lisés pour la préparation des composés de la formule  
35 (I), ou pour la préparation des matières de départ né-

cessaires, sont des radicaux que l'on peut avantageusement aisément séparer au cours d'une étape appropriée de la suite des réactions, commodément au cours de la dernière étape. Il peut cependant être commode, dans certaines circonstances, d'utiliser des radicaux bloquant la fonction carboxyle atoxiques et métaboliquement labiles, comme des radicaux acyloxy-méthyle ou -éthyle (par exemple acétoxy-méthyle ou -éthyle ou pivaloyloxyméthyle) et de conserver ces radicaux dans le produit final, de façon à obtenir un dérivé du type ester approprié d'un composé de la formule (I).

Des radicaux bloquant la fonction carboxyle convenables sont bien connus des spécialistes de la technique et une liste de groupes carboxyle bloqués représentatifs figure dans le brevet britannique No. 1 399 086. Les radicaux carboxyle bloqués préférés comprennent des radicaux aryl-alcoxy inférieur-carbonyle tels que p-méthoxybenzyloxy-carbonyle, p-nitrobenzyloxy-carbonyle et diphénylméthoxy-carbonyle ; des radicaux alcoxy inférieur-carbonyle, tels que p-butoxy-carbonyle ; et des radicaux haloalcoxy-carbonyle inférieur, tels que 2,2,2-trichloréthoxy-carbonyle. Le groupe bloquant la fonction carboxyle peut être enlevé selon n'importe lesquels des procédés appropriés décrits dans la littérature technique ; ainsi, par exemple, on peut appliquer dans de nombreux cas une réduction ou une hydrolyse catalysée à l'acide, comme une hydrolyse à catalyse enzymatique.

Lorsqu'un énantiomorphe particulier d'un composé de la formule (I) est souhaitable, il faut utiliser des matières de départ qui possèdent la configuration stéréochimique souhaitée dans les procédés susmentionnés. De tels intermédiaires peuvent s'obtenir en mettant en oeuvre des procédés de résolution classiques. Ainsi, par exemple, des intermédiaires enantio-

morphes de la formule (VIII) dans laquelle  $R^2$  représente un atome d'hydrogène où l'atome de carbone chiral se trouve en configuration (R) ou (S), peuvent être obtenus par la réaction d'un mélange d'énantiomorphes sur un agent de résolution, comme une base organique chirale [par exemple R-(+)- $\alpha$ -méthylbenzylamine], dans un solvant, tel que l'acétone ou l'acétonitrile, de façon à engendrer les sels diastéréoisomères correspondants. On peut ensuite séparer les sels par des procédés connus et l'intermédiaire chiral souhaité de la formule (VIII) peut être régénéré par traitement par un acide aqueux, par exemple l'acide chlorhydrique aqueux, par exemple, à la température ambiante.

On peut commodément préparer l'acide (6R,7R,2'Z,S)-7-[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino]acétamido]céph-3-ème-4-carboxylique cristallin, sous forme de son hydrate, à partir d'une solution aqueuse d'un sel de la céphalosporine susmentionnée, ou d'un solvate de ce composé.

Par conséquent, conformément à une forme de réalisation suivant l'invention, cette dernière a pour objet un procédé de préparation de l'acide (6R,7R,2'Z,S)-7-[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino]acétamido]céph-3-ème-4-carboxylique hydraté et cristallin, par la cristallisation dudit acide à partir d'une solution aqueuse, de préférence une solution aqueuse d'un sel d'addition d'acide ou d'un sel avec une base de l'acide en question, ou d'un solvate des sels précités, de façon à engendrer le produit hydraté cristallin. On fait normalement suivre la cristallisation d'un isolement et d'un séchage du produit.

Comme sels de base qui conviennent, on peut citer, par exemple, des sels avec des bases inorganiques, comme les sels de métaux alcalins et les sels de métaux

alcalino-terreux et des sels avec des bases organiques, telles que décrites plus haut. Un sel avec une base particulièrement convenable est le sel de sodium.

5 On peut former des sels d'addition d'acides de départ avec un acide organique ou inorganique. A titre d'acides organiques que l'on peut utiliser, on peut citer les acides carboxyliques et sulfoniques, par exemple les acides formique, trifluoracétique et méthanesulfonique. Comme acides inorganiques que l'on  
10 peut utiliser, on peut citer des acides minéraux, par exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique ou sulfurique.

Suivant une autre des caractéristiques de la présente invention, on peut cristalliser la substance  
15 souhaitée à partir d'une solution d'un sel d'acide ou de base de l'acide (6R,7R,2'Z,S)-7- $\overline{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-2- $\overline{1}$ (carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino- $\overline{7}$ -acétamido $\overline{7}$ céph-3-ème-4-carboxylique, ou d'un solvate de ce composé, dans un milieu aqueux, en ajustant le  
20 pH à une valeur variant de 1,0 à 4,0.

Par exemple, on peut cristalliser un hydrate à partir d'une solution aqueuse d'un sel d'une base par addition d'un acide organique ou inorganique, à un pH qui se situe dans les plages susmentionnées. Des acides  
25 convenables que l'on peut utiliser au cours de la cristallisation comprennent, par exemple, l'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique. En alternative, on peut cristalliser l'hydrate souhaité à partir d'une solution aqueuse d'un sel d'addition d'acide, en ajoutant  
30 une base organique ou une base inorganique à un pH approprié, dans les limites susmentionnées. Les bases que l'on peut utiliser comprennent, par exemple, les acétates, bicarbonates, carbonates ou hydroxydes de métaux alcalins ou de métaux alcalino-terreux, par exemple  
35 l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium, le bi-

carbonate de sodium ou l'acétate de sodium.

Le milieu aqueux peut contenir un solvant organique miscible à l'eau, tel qu'un alcool, par exemple l'éthanol ou l'isopropanol, un éther, par exemple le tétrahydrofurane ou le dioxanne, un amide, par exemple le N,N-diméthylformamide ou le N,N-diméthylacétamide, une cétone, par exemple l'acétone, ou un nitrile, par exemple l'acétonitrile.

La cristallisation se réalise avantageusement à la température ambiante, par exemple à une température de 0° à 30°C, de préférence 15 à 25°C. On peut récupérer le produit cristallin par filtration et le laver et le sécher de manière classique, par exemple par séchage à l'air ou par un séchage soigneux sous pression réduite.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention. Toutes les températures y sont données en degrés Celsius. "Nujol" et "Sorbsil" sont des marques de fabrique. Le Sorbsil U30 est du gel de silice fabriqué par la société Joseph Crosfield and Son de Warrington, Cheshire, Angleterre. Sauf spécification contraire, les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés dans du DMSO-d<sub>6</sub> (DMSO = sulfoxyde de diméthyle). On a procédé aux mesures de diffraction des rayons X sur un diffractomètre Siemens D-500, en utilisant le rayonnement CuK $\alpha$ . Les intensités des rayons X ont été mesurées par fractions croissantes de 0,02° de 2 $\theta$  pour des intervalles de 5 secondes, en utilisant un compteur à scintillation, entre des valeurs de 2° à 90°. Les résultats ont été mémorisés dans un ordinateur en vue de leur traitement.

#### Intermédiaire 1

Acide 2-(3,4-dioxycarbonylphényl)-2-(phtalimidooxy) acétique

On a ajouté une solution de N-hydroxyphthalimide (14,6 g) et de triéthylamine (25 ml) dans de l'acéto-  
 nitrile (50 ml) à une suspension agitée d'acide 2-(3,4-  
 5 dioxycarbonylphényl)-2-chloracétique (20,5 g) dans de  
 l'acétonitrile à -2° pendant 20 minutes. Après une heu-  
 re supplémentaire à environ 0°, on a rapidement ajouté  
 une solution d'acide chlorhydrique concentré (7,5 ml)  
 dans de l'eau (100 ml) On a lentement ajouté de l'eau  
 (100 ml) et on a cristallisé l'huile initiale libérée,  
 10 la cristallisation étant facilitée par un ensemencement.  
 On a filtré le mélange et on a lavé le gâteau de fil-  
 tration avec de l'eau et un mélange d'acétate d'éthyle  
 et d'éther de pétrole (P.F. 40-60°) (1:2) et on l'a  
 séché de façon à recueillir le composé indiqué dans le  
 15 titre (30 g), possédant un point de fusion de 183 à  
 185° ;  
 $\delta$  5,84 (s, OCH), 7,53 (s, catéchol 5-H et 6-H), 7,69  
 (s, catéchol 2-H), et 7,85 (s, protons phtalimido).

20 Intermédiaire 2

(a) Sel de l'acide (S)-2-(3,4-dioxycarbonylphényl)-2-  
(phtalimidooxy)acétique avec la (R)-(+)- $\alpha$ -méthylbenzyl-  
amine

On a rapidement ajouté une solution de R-(+)- $\alpha$ -  
 25 méthylbenzylamine (16,3 ml) dans de l'acétone (100 ml)  
 à une solution magnétiquement agitée de l'Intermédiaire  
 1 (45 g) dans de l'acétone (1,25 litre) à 21°, sous  
 atmosphère d'azote. Après 30 minutes, on a filtré le  
 mélange et on a vigoureusement lavé le précipité avec  
 30 de l'acétone de manière à obtenir le composé indiqué  
 dans le titre (16,57 g) ;  $[\alpha]_D^{21} + 242^\circ$  (c 1,07, EtOH);  
 $\delta$  1,46 (d, J 7Hz, CH<sub>3</sub>CH), 5,48 (s, OCH), 7,3 à 7,6 (m,  
 protons aromatiques) et 7,80 (s, protons phtalimido).

(b) (S)-2-(3,4-Dioxycarbonylphényl)-2-(phtalimidooxy)  
 35 acétate de diphénylméthyle

On a ajouté de l'acide chlorhydrique 2M (10 ml) à une suspension agitée de l'Intermédiaire 2 (a) (5,0 g) dans de l'eau (30 ml), sous atmosphère d'azote, à 21°. Après 2 minutes, on a ajouté une solution de diphényl-  
 5 diazométhane contenant un équivalent dans du chlorure de méthylène (11 ml). Après une agitation vigoureuse pendant 35 minutes, on a séparé la couche organique et on l'a ajoutée, goutte à goutte, à de l'éthanol agité (150 ml). On a agité le mélange à 21° pendant 10  
 10 minutes et on l'a ensuite conservé à 4° pendant 1 heure. On a recueilli les cristaux par filtration, on les a lavés à l'éthanol et on les a séchés de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (3,59 g), P.F. 135 à 135,5° ;  
 15  $[\alpha]_D^{21} + 112,6^\circ$  (c, 1,18, acétate d'éthyle).

### Intermédiaire 3

#### (S)-(3,4-Dihydroxyphényl)(diphénylméthoxycarbonyl)-méthoxyamine

On a agité l'Intermédiaire 2(b) (5,71 g) dans du méthanol (390 ml) avec de l'acide chlorhydrique M (5,5 ml) à environ 40° pendant 4,5 heures. On a concentré la solution et on l'a mélangée à du chlorure de méthylène. Après un double lavage à l'eau, on a séché la so-  
 20 lution sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée jusqu'à obtenir une mousse. On a refroidi une solution de cette mousse dans du chlorure de méthylène (176 ml) jusqu'à -50° sous agitation sous atmosphère d'azote et on a ajouté de l'hydrazine hydratée (1,5 ml). On a  
 25 laissé le mélange se réchauffer jusqu'à 21° et on l'a agité. Après 5,75 heures, on a filtré le mélange et on a lixivié le gâteau de filtration au chlorure de méthylène. On a dilué les filtrats réunis avec de l'acétate d'éthyle et on les a lavés avec une solution  
 30 d'acide citrique et une saumure. Après séchage sur du

sulfate de magnésium, l'évaporation a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre (4,35 g) sous la forme d'une mousse ;

$[\alpha]_D^{21} + 17,8^\circ$  (c 1,03, méthanol);

5  $\delta$  5,02 (s, OCHCO), 6,68 et 6,81 (m, thiazole H, OCH et protons catéchol) 7,1 à 7,4 (m, protons aromatiques) 9,04 (s, OH).

#### Intermédiaire 4

10 Acide (Z,S)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(3,4-dihydroxyphényl)(diphénylméthoxycarbonyl)méthoxyimino/acétique

On a ajouté de l'acide 2-(2-aminothiazole-4-yl) glyoxylique (1,91 g) en l'espace de 3 minutes à une solution de l'Intermédiaire 3 (4,20 g) dans du N,N-diméthylformamide (22 ml) à 3°, sous agitation. Après 15 30 minutes supplémentaires sous refroidissement à la glace, on a laissé revenir la solution à 21° en l'espace de 1,5 heure et on l'a ensuite ajoutée, goutte à goutte, à un mélange de glace et d'eau (110 g) sous 20 agitation, en l'espace de 20 minutes. On a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'eau et séché. On l'a remis en suspension dans du chlorure de méthylène (45 ml) et on l'a agité pendant 15 minutes avant de procéder à la filtration. On a lavé le gâteau 25 de filtration au chlorure de méthylène et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (3,76 g) ;

$[\alpha]_D^{21} + 24,4^\circ$  (c 1,02, méthanol) ;

30  $\delta$  5,59 (s, OCHCO), 6,6 à 6,9 (m, thiazole H, OCH, et protons catéchol), 7,0 à 7,5 (m, NH<sub>2</sub> et protons phényle) et 9,06 et 9,13 (2s, OH).

#### Intermédiaire 5

35 Acide (Z,S)-2-(2-Formamidothiazole-4-yl)-2-(3,4-dihydroxyphényl)(diphénylméthoxycarbonyl)méthoxyimino/acétique

On a ajouté de l'acide 2-(2-formamidothiazole-4-yl)glyoxylique (6,96 g) à une solution agitée de  $\llbracket(3,4\text{-dihydroxyphényl})(\text{diphénylméthoxycarbonyl})\rrbracket$ -méthoxyamine (12,73 g) dans du N,N-diméthylformamide (100 ml) à la température ambiante. Après 1,5 heure, on a ajouté une quantité supplémentaire de N,N-diméthylformamide (40 ml), puis, en l'espace de 2,5 heures, on a versé la solution ainsi obtenue dans de l'eau (700 ml). On a extrait les produits par de l'acétate d'éthyle (3 x 250 ml). On a lavé les extraits réunis à l'eau (2 x 250 ml), séchés sur du sulfate de magnésium, puis évaporés de façon à obtenir un solide. On a traité ce solide par de l'acétate d'éthyle (20 ml), puis par du dichlorométhane (200 ml) de façon à obtenir une solution. Après réfrigération, on a recueilli le solide par filtration, on l'a lavé au dichlorométhane et on l'a séché de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (11,38 g) P.F. 125-127° ;  $\llbracket\alpha\rrbracket_D^{21} + 22,2^\circ$  (c 0,99, méthanol).

#### Exemple 1

(6R,7R,2'Z,S)-7- $\overline{2}$ -(2-Aminothiazole-4-yl)-2- $\overline{3}$ ,4-dihydroxyphényl)(diphénylméthoxycarbonyl)méthoxyimino-7-acétamido $\overline{7}$ céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle

On a converti le tosylate sel du (6R,7R)-7-aminocéph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle (1,24 g) en l'amine libre, par répartition entre du chlorure de méthylène et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On a lavé la couche organique à l'eau et on l'a séchée sur du sulfate de magnésium. L'évaporation a donné une mousse que l'on a mélangée à l'Intermédiaire 4 (1,0 g) dans du THF (25 ml), sous agitation et on a ajouté ensuite du N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (830 mg) et de l'hydroxybenzotriazole hydraté (290 mg). Après agitation à 21° pendant 16 heures,

on a filtré le mélange et on a lixivié le gâteau de filtration à l'acétate d'éthyle. On a évaporé les solutions organiques réunies, de façon à obtenir une mousse que l'on a redissoute dans de l'acétate d'éthyle et filtrée à travers une colonne de Sorbsil U30 (100 g) dans de l'acétate d'éthyle. L'évaporation de l'éluat approprié a donné le produit brut que l'on a redissous dans du chloroforme et chargé dans une colonne de Sorbsil U30 (100 g) dans du chloroforme. On a élué la colonne avec du chloroforme et ensuite avec 1 %, 2 % et 3 % de méthanol dans du chloroforme. L'évaporation de l'éluat approprié a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre (800 mg) sous la forme d'une mousse;

5  
10  
15

$[\alpha]_D^{21} + 36,25^\circ$  ( $c$  1,17, DMSO);  
 $\lambda$  infl (EtOH) 230,8 ( $E_{1cm}^{1\%}$  303), 290 ( $E_{1cm}^{1\%}$  117 et 300,4 nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  84)).

### Exemple 2

Acide (6R,7R,2'Z,S)-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-2-  
20 /[(carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino]acétamido-7-  
céph-3-ème-4-carboxylique, sel avec l'acide trifluor-  
acétique

On a agité le composé de l'exemple 1 (740 mg) avec de l'anisole (1,5 ml) et on a ajouté de l'acide trifluoracétique (7,5 ml). On a ajouté de l'éther diisopropylique (50 ml) après une minute. On a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éther diisopropylique et on l'a séché sous vide, de façon à recueillir le composé indiqué dans le titre (450 mg);

25  
30

$[\alpha]_D^{21} + 102,8^\circ$  ( $c$  0,88, DMSO);  
 $\lambda_{max}$  (tampon à pH6) 236,8 nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  335),  $\lambda$  infl 250,0 ( $E_{1cm}^{1\%}$  257), 277,4 ( $E_{1cm}^{1\%}$  173) et 296,0 nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  139).

Exemple 3

(6R,7R,2'Z,S)-7- $\sqrt{2}$ -(2-Formamidothiazole-4-yl)-2- $\sqrt{3,4}$ -  
dihydroxyphényl)(diphénylméthoxycarbonyl)méthoxyimino $\sqrt{7}$ -  
acétamido $\sqrt{céph-3-ème-4-carboxylate}$  de diphénylméthyle

5            On a mis l'intermédiaire 5 (1,2 g) en suspen-  
sion dans du chlorure de méthylène (20 ml) sous agita-  
tion et sous atmosphère d'azote et on a ajouté du N,N-  
diméthylacétamide (4 ml). On a refroidi la solution  
jusqu'à -25° et on y a ajouté de l'oxychlorure de phos-  
10            phore (0,28 ml). Après une agitation d'une heure à  
une température variant de -25° à -20° , on a ajouté  
une solution de (6R,7R)-7-aminocéph-3-ème-4-carboxylate  
de diphénylméthyle (dérivé de son tosylate sel (1,35 g)  
par l'action d'une solution de bicarbonate de sodium)  
15            dans du chlorure de méthyle (20 ml) contenant de la  
N,N-diméthylaniline (2 ml). La solution réactionnelle  
se trouvait alors à -10° et on l'a ensuite entourée  
d'eau glacée et on l'a agitée ainsi pendant 1,75 heure.  
On a ensuite lavé le mélange réactionnel successivement  
20            avec une solution de bicarbonate de sodium, de l'acide  
chlorhydrique dilué et de l'eau à trois reprises, en  
procédant chaque fois à une ré-extraction des couches  
aqueuses par du chlorure de méthylène. On a séché les  
couches organiques réunies sur du sulfate de magnésium  
25            et on les a concentrées. On a chargé le produit brut  
dans du chlorure de méthylène dans une colonne de  
Sorbsil U30 (50 g) dans 40 % d'acétate d'éthyle dans  
de l'éther de pétrole (P.E. 40 à 60°) contenant 2 %  
d'acide acétique. L'évaporation de l'éluat approprié  
30            a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre  
(1,56 g) ;

$[\alpha]_D^{21} + 36,2^\circ$  (c 1,05, DMSO) ;

$\lambda_{max}$  (EtOH) 269,2 nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  184)  $\lambda_{infl}$  232,0 ( $E_{1cm}^{1\%}$  285),  
260,4 ( $E_{1cm}^{1\%}$  179), et 266,8 nm ( $E_{1cm}^{1\%}$  183).

Exemple 4

(6R,7R,2'Z,S)-7- $\sqrt{2}$ -(2-Aminothiazole-4-yl)-2- $\sqrt{3,4}$ -  
dihydroxyphényl)(diphénylméthoxycarbonyl)méthoxyimino $\sqrt{7}$ -  
acétamido $\sqrt{céph-3-ème-4-carboxylate}$  de diphénylméthyle

5 On a agité le composé de l'exemple 3 (1,5 g)  
avec du méthanol (15 ml) à 21° et on a ajouté de l'acide  
perchlorique à 60 % (1 ml). Après 2,5 heures, on a ré-  
parti la solution entre de l'eau et de l'acétate d'  
éthyle et on a précautionneusement ajouté un excès de  
10 solution de bicarbonate de sodium. On a extrait la  
couche aqueuse par une quantité supplémentaire d'acétate  
d'éthyle et on a lavé les couches organiques combinées  
deux fois avec une saumure, on les a séchées sur du  
sulfate de magnésium et on les a évaporées de façon à  
15 recueillir le composé indiqué dans le titre (1,34 g) ;  
 $[\alpha]_D^{21} + 36,5^\circ$  (c 0,96, DMSO) ;  
 $\nu_{\max}$  (Nujol) 3600 à 3100 (large), 1785, 1730 et 1680 $\text{cm}^{-1}$ .

Exemple 5

20 Acide (6R,7R,2'Z,S)-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazole)-2- $\sqrt{7}$ (carboxy)-  
(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino $\sqrt{acétamido}$  $\sqrt{céph-3-ème-  
4-carboxylique}$ , sel de sodium

25 On a dissous le composé de l'exemple 2 (11 g)  
dans de l'éthanol (110 ml) , sous agitation, à 21° et  
on a ajouté une solution saturée d'acétate de sodium  
(4,8 ml) . Après 10 minutes, on a filtré le mélange et  
on a convenablement lavé le gâteau de filtration avec  
de l'éthanol à quatre reprises , avec de l'éther à qua-  
tre reprises et on l'a séché sous vide de façon à ob-  
30 tenir le composé indiqué dans le titre (5,45 g). On a  
obtenu une récolte supplémentaire de produit (2,73 g)  
par addition d'une quantité supplémentaire de solution  
saturée d'acétate de sodium (2 ml) aux liqueurs mères ;  
 $[\alpha]_D^{21} + 185,0^\circ$  (c 0,78, DMSO) ;  
35  $\lambda_{\max}$  (tampon à pH6) 234,4 ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  386);  $\lambda_{\text{infl}}$  250,4

( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  276); 276,8 ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  184) et 294,4 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  148).

Exemple 6

5 Acide (6R,7R,2'Z,S)-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-2-  
 $\sqrt{}$ (carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino $\sqrt{}$ acétamido $\sqrt{}$ -  
céph-3-ème-4-carboxylique

On a mélangé le composé de l'exemple 5 (1,0 g) avec de l'eau (4 ml) et on a ajouté de l'acétate de sodium (41 mg) si bien qu'une solution se forma. On a filtré cette solution et son grattage amorça la cristallisation. On a conservé le mélange à 21° pendant 14,5 heures et on a ensuite recueilli les cristaux par filtration, on les a lavés à l'eau et séchés sous vide à 21° de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (250 mg). L'addition d'acide chlorhydrique 2N (0,9 ml) a donné une quantité supplémentaire de produit cristallin (360 mg) ;

15  $[\alpha]_D^{21} + 136,27^\circ$  (c 0,54, DMSO) ;  
 20  $\lambda_{\text{max}}$  234,4 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  408),  $\lambda_{\text{infl}}$  249,6 ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  295), 277,8 ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  192) et 295,0 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  156).

Exemple 7

25 Acide (6R,7R,2'Z,S)-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-2-  
 $\sqrt{}$ (carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino $\sqrt{}$ acétamido $\sqrt{}$ -  
céph-3-ème-4-carboxylique, sel avec l'acide chlorhydrique

On a dissous le composé de l'exemple 4 (27,4 g) dans de l'acide formique (110 ml), sous agitation, à 20°C et on a ajouté 3 équivalents d'acide chlorhydrique concentré (8,2 ml). On a agité le mélange pendant quinze minutes supplémentaires et on l'a ensuite ajouté goutte à goutte, en l'espace de six minutes, à de l'éther diisopropylique (1,1 litre), sous agitation et à 20°. On a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'éther diisopropylique (500 ml) et on l'a

séché sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (18,02 g) ;

$\nu_{\max}$  (Nujol) 3600-2800 (large) et 1780  $\text{cm}^{-1}$  ;

5  $\delta$  3,3-3,7 (m, H-2), 5,05 (d, H-6), 5,4(s,  $\text{CHON}$ ), 5,8 (m, H-7), 6,46 (m, H-3) et 9,6 (d,  $\text{NHCO}$ ).

#### Exemple 8

10 Acide (6R,7R,2'Z,S)-7-/ $\sqrt{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-2-  
/ $\sqrt{2}$ (carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino/acétamido/  
céph-3-ème-4-carboxylique.

On a ajouté le composé de l'exemple 7 (2,65 g), sous agitation, à de l'eau distillée (10,6 ml) à 20° et on a agité le mélange pendant trente minutes, période au cours de laquelle la cristallisation se produisit. On a refroidi vigoureusement la suspension agitée dans un mélange de glace et d'eau pendant quinze minutes et on a ensuite recueilli les cristaux par filtration, on les a lavés avec de l'eau distillée refroidie (10 ml), on les a séchés dans un four à circulation d'air à 30°C de manière à obtenir le composé indiqué dans le titre (2,09 g) ;

teneur en eau 12 % (Karl Fischer) ;

spectre IR (Nujol)

25  $\nu_{\max}$  3700-2100 (large), 1760, 1720, 1660, 1555, 1520, 1350, 1300, 1290, 1240, 1215, 1170, 1155, 1120, 1030, 1000, 920, 860 et 755  $\text{cm}^{-1}$  ;

réseau de diffraction des rayons X (donné sous forme d'espacements en unités angström et d'intensités en pourcentages I).

12,5 (21); 9,97 (37); 9,51 (22); 6,79 (11); 6,33 (35); 5,29 (10); 4,76 (30); 4,63 (100); 4,39 (54); 4,32 (5); 4,18 (15); 4,09 (31); 3,91 (24); 3,78 (69); 3,69 (17); 3,61 (9); 3,52 (12); 3,48 (21); 3,42 (6); 3,33 (37); 3,15 (36); 3,07 (22); 3,02 (4); 2,96 (36); 2,85 (9); 2,78 (3); 2,75 (3); 2,65 (11); 2,59 (49); 2,50 (6); 2,44 (9); 2,38 (6); 2,31 (3); 2,27 (4); 2,20 (5); 2,16 (9); 2,10 (10); 2,05 (4); 2,01 (9).

Exemple 9

(6R,7R,2'Z,S)-7- $\sqrt{2}$ -(2-Formamidothiazole-4-yl)-2- $\sqrt{3,4}$ -dihydroxyphényl)(diphénylméthoxycarbonyl)méthoxyimino $\sqrt{7}$ -acétamido $\sqrt{céph-3-ème-4-carboxylate}$  de tert-butyle.

5 On a dissous l'intermédiaire 5 (1,53 g) , sous agitation, dans du chlorure de méthylène (15 ml) et du N,N-diméthylacétamide (2,9 ml) et on a refroidi la solution jusqu'à -35°C et on a ajouté de l'oxychlorure de phosphore (0,41 ml). On a agité le mélange à une

10 température de -25° à -20° pendant une heure et on a ensuite ajouté une solution de (6R,7R)-7-aminocéph-3-ème-4-carboxylate de tert-butyle  $\sqrt{provenant}$  de son tosylate sel (1,0 g) sous l'action d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, de la manière décrite à l'exemple 1 à propos de l'ester diphénylméthylque $\sqrt{7}$

15 dans du chlorure de méthylène (15 ml) contenant de la N,N-diméthylaniline (2,9 ml). On a maintenu le mélange réactionnel à environ 0° pendant 16 heures, on l'a ensuite lavé à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué

20 (deux fois) et à l'eau ; à chaque fois, on a réextrait la couche aqueuse par du chlorure de méthylène. On a concentré les couches organiques réunies jusqu'à obtenir une mousse que l'on a redissoute dans du chlorure de méthylène (15 ml) et on a fait descendre la

25 solution dans une colonne de silice "Sorbsil" U30 (5 g) en procédant à l'élution avec du chlorure de méthylène (30 ml). On a concentré l'éluat jusqu'à un faible volume et on l'a traité par de l'éther diisopropylique (15 ml) de façon à précipiter le composé

30 indiqué dans le titre sous la forme d'un solide blanc (1,2 g) ;  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (s, CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 5,74 (s, OCHCO), 6,15 (m, H-7), 6,49 (d, H-3), 8,4-8,7 (m, NHCO et -OH).

Exemple 10

(6R,7R,2'Z,S)-7-/ $\bar{2}$ -(2-Aminothiazole-4-yl)-2-/(3,4-  
dihydroxyphényl)(diphénylméthoxycarbonyl)méthoxyimino7-  
acétamido7céph-3-ème-4-carboxylate de tert-butyle

5 On a agité le composé de l'exemple 9 (6,29 g)  
 dans du méthanol (64 ml) et dans du 1,4-dioxane (16  
 ml) à 20° et on a ajouté de l'acide perchlorique à  
 60 % (5,63 ml). Après 3,5 heures, on a ajouté la solu-  
 10 tion à une solution rapidement agitée de bicarbonate  
 de sodium (240 ml). On a agité le mélange pendant une  
 heure supplémentaire et on l'a ensuite réfrigéré. On  
 a recueilli le produit par filtration, on l'a lavé à  
 l'eau et séché. On l'a ensuite dissous dans un mélange  
 15 d'acétate d'éthyle et de chlorure de méthylène (1:1)  
 et on a introduit la solution dans une colonne de  
 silice "Sorbsil" U30 (65 g) que l'on a ensuite éluée  
 avec une quantité supplémentaire de solvant. L'évapora-  
 tion de la fraction appropriée d'éluat a permis d'obte-  
 nir le composé indiqué dans le titre (4,0 g) ;  
 20  $\delta$  1,5 (s, CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 5,06 (d, H-6), 5,61 (s, CHON), 5,8  
 (m, H-7), 6,41 (m, H-3), 9,0 (large, -OH), 9,5 (d, NHCO).

Exemple

2 5 Acide (6R,7R,2'Z,S)-7-/ $\bar{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-2-  
[carboxy](3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino7acétamido7-  
céph-3-ème-4-carboxylique, sel avec l'acide chlorhydry-  
que.

30 On a dissous le composé de l'exemple 10 (1,5 g)  
 dans de l'acide formique (6 ml), sous agitation, à 20°  
 et on a ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (0,35  
 ml, 2,1 équivalents). On a agité le mélange pendant 2  
 heures, puis on l'a clarifié par filtration et on l'a  
 ensuite évaporé sous pression réduite. On a ajouté de  
 l'acétate d'éthyle (6 ml) au résidu et on a ré-évaporé  
 35 le mélange de façon à obtenir une mousse que l'on a

triturée avec de l'acétate d'éthyle (6 ml). On a agité la suspension ainsi obtenue pendant 30 minutes à la température ambiante. On a recueilli le solide par filtration, on l'a lavé à deux reprises avec de l'acé-  
 5 tate d'éthyle et on l'a séché sous vide de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre (1,33 g) identique au produit de l'exemple 7.

Exemple pharmaceutique

10 Poudre sèche pour injection

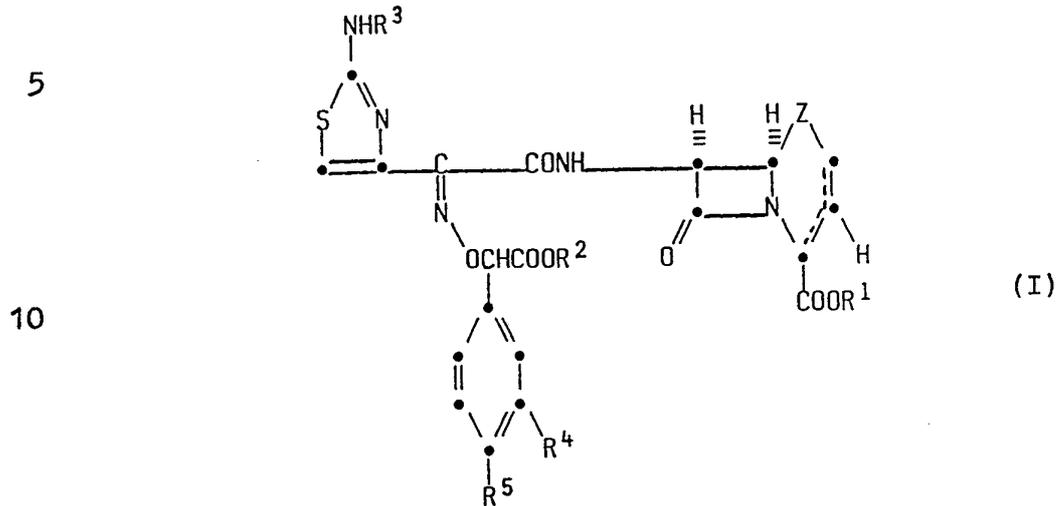
	<u>Par fiole</u>
15 Acide (6R,7R,2'Z,S)-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-thiazole-4-yl)-2- $\sqrt{2}$ -(carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino- $\sqrt{7}$ -acétamido- $\sqrt{7}$ céph-3-ème-4-carboxylique.	500 mg

20 Carbonate de sodium anhydre	99 mg.
--------------------------------	--------

25 Mélanger les deux composants stériles de façon aseptique et les introduire dans des fioles stériles. Purger l'espace supérieur de la fiole à l'azote stérile ; fermer les fioles en se servant de bouchons en caoutchouc et de coiffes métalliques (appliquées par sertissage). On peut constituer le produit par dissolution dans de l'eau pour injections ou dans tout autre véhicule stérile approprié, peu de temps avant son administration.

REVENDICATIONS

## 1. Composés de la formule (I)



15

dans laquelle

$R^1$  et  $R^2$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical bloquant la fonction carboxyle ;

20

$R^3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical protégeant la fonction amino ;

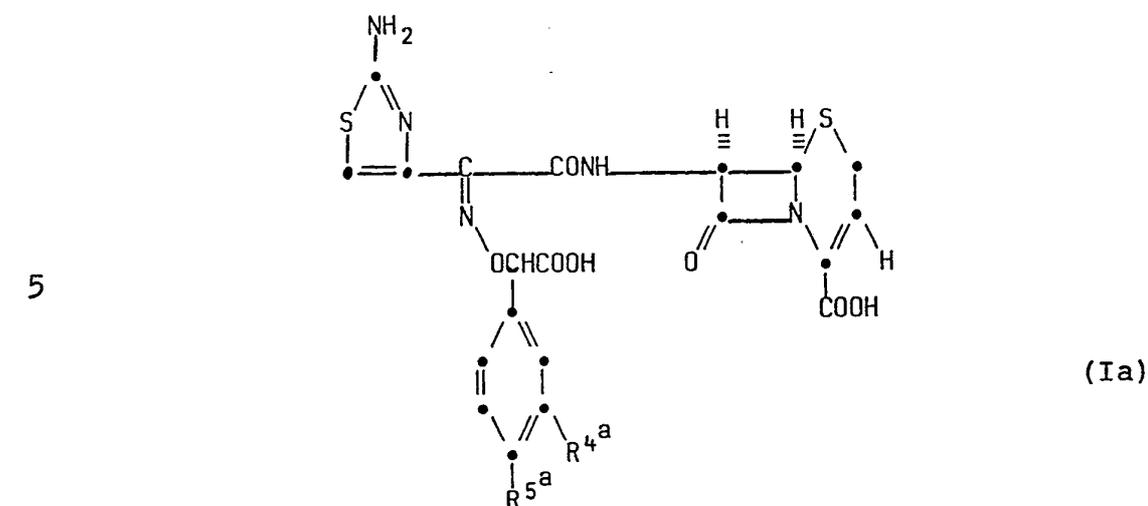
$R^4$  et  $R^5$  représentent chacun un radical hydroxyle ou hydroxyle substitué, ou bien  $R^4$  et  $R^5$  représentent ensemble un radical diol cyclique protégé ;

25

Z est-S- ou -SO- ( $\alpha$ - ou  $\beta$ -) ; la ligne en traits interrompus pontant les positions 2, 3 et 4, indique que le composé est une substance du type céph-2-ème ou céph-3-ème; ainsi que les solvates (y compris les hydrates) et les sels atoxiques de ces composés.

30

2. Composés suivant la revendication 1, de la formule (Ia)



dans laquelle  $R^{4a}$  représente un radical hydroxyle ou acétoxy ;

$R^{5a}$  représente un radical hydroxyle ou acétoxy ;

15 ainsi que les esters métaboliquement labiles, les solvates (y compris les hydrates) et les sels atoxiques de ces composés.

20 3. Composés de la formule (Ia) suivant la revendication 2, dans lesquels le groupe étherifiant la fonction oxime possède la configuration S.

25 4. Acide (6R,7R,2'Z,S)-7-[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-(carboxy)(3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino]-acétamido]céph-3-ème-4-carboxylique et les esters métaboliquement labiles, les solvates (y compris les hydrates) et les sels atoxiques de ce composé.

5. Composé suivant la revendication 4, sous forme cristalline hydratée.

30 6. Composé cristallin hydraté suivant la revendication 5, caractérisé par un spectre infrarouge contenant des bandes d'absorption à 3700-2100 (large), 1760, 1720, 1660, 1555, 1520, 1350, 1300, 1290, 1240, 1215, 1170, 1155, 1120, 1030, 1000, 920, 860 et 755 $\text{cm}^{-1}$ .

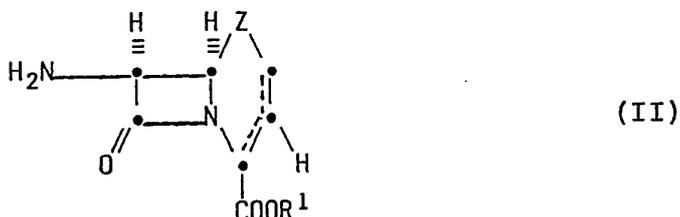
35 7. Composé cristallin hydraté suivant la revendication 5, caractérisé par un réseau de diffraction des rayons X (exprimé sous forme d'espacements d en

unités angström et en intensités en pourcentages)  
qui suit :

12,5 (21); 9,97 (37); 9,51 (22); 6,79 (11); 6,33  
(35); 5,29 (10); 4,76 (30); 4,63 (100); 4,39 (54);  
4,32 (5); 4,18 (15); 4,09 (31); 3,91 (24); 3,78  
5 (69); 3,69 (17); 3,61 (9); 3,52 (12); 3,48 (21);  
3,42 (6); 3,33 (37); 3,15 (36); 3,07 (22); 3,02  
(4); 2,96 (36); 2,85 (9); 2,78 (3); 2,75 (3); 2,65  
(11); 2,59 (49); 2,50 (6); 2,44 (9); 2,38 (6);  
2,31 (3); 2,27 (4); 2,20 (5); 2,16 (9); 2,10 (10);  
10 2,05 (4); 2,01 (9).

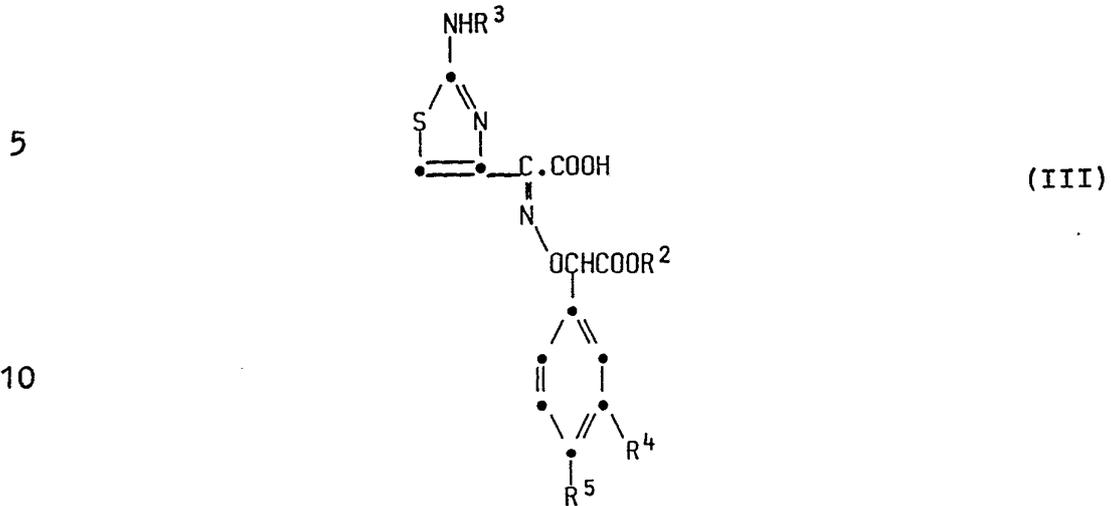
8. Procédé de préparation de composés de la  
formule (I) tels que définis dans la revendication 1,  
ou de sels ou de solvates de ces composés, caractérisé  
en ce que l'on acyle un composé de la formule (II)

15



20

(dans laquelle R<sup>1</sup>, Z et la ligne en traits inter-  
rompus possèdent les significations qui leur ont été  
25 attribuées dans la revendication 1) ou un sel ou un  
dérivé 7-N-silylique d'un tel composé, avec un composé  
de la formule (III)



- 15 (dans laquelle  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^5$  possèdent les significations qui leur ont été attribuées dans la revendication 1) , ou un sel d'un tel composé, ou avec un agent d'acylation qui y correspond ;
- ensuite, si cela se révèle nécessaire et/ou souhaitable dans chaque circonstance, on peut mettre en oeuvre n'importe lesquelles des réactions qui suivent, en n'importe quel ordre approprié :
- 20 i) conversion d'un isomère  $\Delta^2$  en l'isomère  $\Delta^3$  souhaité,
- 25 ii) réduction d'un composé dans lequel Z est -SO- pour former un composé dans lequel Z est -S- ,
- iii) conversion d'un groupe carboxyle en une fonction ester métaboliquement labile et atoxique ,
- iv) formation d'un solvate ou sel atoxique,
- 30 v) élimination de n'importe quels radicaux bloquant la fonction carboxyle et/ou N- protecteur, et
- vi) élimination de n'importe quels radicaux bloquant la fonction hydroxyle.

35 9. Procédé de préparation de l'hydrate cristallin suivant la revendication 5, caractérisé en ce que

l'on forme une solution aqueuse de l'acide (6R,7R,2'Z,  
S)-7- $\overline{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-2- $\overline{[}$ (carboxy)(3,4-di-  
hydroxyphényl)méthoxyimino $\overline{]}$ acétamido $\overline{]}$ -céph-3-ème-4-  
5 sel avec une base de l'acide en question, ou d'un  
solvate du sel concerné et on en cristallise l'hydrate  
en question.

10 10. Procédé de préparation de l'hydrate cris-  
tallin suivant la revendication 5, caractérisé en ce  
que l'on forme une solution aqueuse d'un sel d'addi-  
tion d'acide ou d'un sel avec une base de l'acide  
(6R,7R,2'Z,S)-7- $\overline{2}$ -(2-aminothiazole-4-yl)-2- $\overline{[}$ (carboxy)-  
-3,4-dihydroxyphényl)méthoxyimino $\overline{]}$ -acétamido $\overline{]}$ -céph-3-  
ème-4-carboxylique ou d'un solvate de ce composé et on  
15 ajuste le pH de ladite solution à une valeur qui varie  
de 1,0 à 4,0 .

20 11. Composition pharmaceutique, caractérisée  
en ce qu'elle contient, à titre d'ingrédient actif,  
un composé de la formule (Ia) tel que défini dans la  
revendication 2.

12. Composition pharmaceutique suivant la reven-  
dication 11, caractérisée en ce que l'ingrédient actif  
est un composé tel que défini dans la revendication 4.

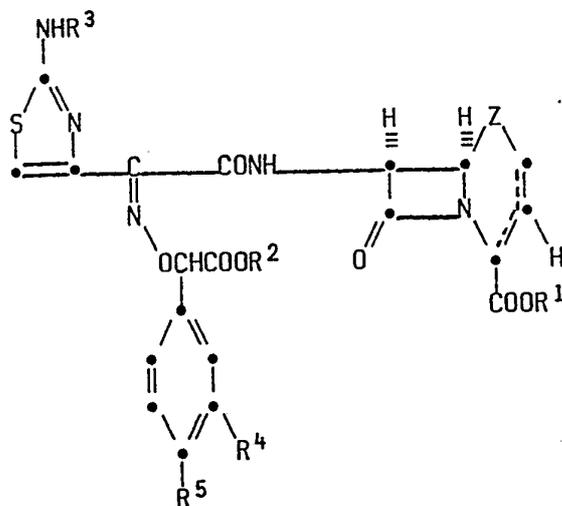
25 13. Composition pharmaceutique suivant la reven-  
dication 12, caractérisée en ce que l'ingrédient actif  
est le composé cristallin hydraté de la revendication  
5.

A B R E G E

L'invention concerne des composés de la formule (I).

Dans cette formule,  $R^1$  et  $R^2$ , identiques ou différents, représentent H ou un groupe bloquant la fonction carboxyle;  $R^3$  représente H ou un groupe protégeant la fonction amino;  $R^4$  et  $R^5$  représentent chacun un radical hydroxyle substitué ou non, ou bien  $R^4$  et  $R^5$  représentent ensemble un radical diol cyclique protégé; Z représente -S- ou -SO- ( $\alpha$ - ou  $\beta$ -) et la ligne en traits interrompus indique que le composé est un céph-2-ème ou un céph-3-ème.

Ces composés sont des antibiotiques.



(I)