



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 897.719

Classif. Internat.: CO7D/A61K

Mis en lecture le:

09-03-1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 9 septembre 19 83 à 11 h. 00*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.
No. 3,4-chome, Doshomachi, Higashiku, Osaka (Japon)

repr. par Mr. M. Van Malderen, p/a Freylinger & Associés
S.P.R.L., 22 avenue J-S Bach, Bte 43, 1080 Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Procédé de préparation de composés de céphem
et nouveaux produits ainsi que les compositions pharmaceutiques les renfermant,
(Inv. : T. Takaya, H. Takasugi, H. Yamanaka, K. Miyai et Y. Inoue)

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées en Grande-Bretagne le 10 septembre 1982, n° 8225836 et le 29 avril 1983, n° 8311815

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

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

Bruxelles, le 9 mars 19 84

PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

BREVET D'INVENTION

au nom de: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD

pour : PROCÉDE DE PRÉPARATION DE COMPOSÉS DE CEPHEM ET NOUVEAUX
PRODUITS AINSI QUE LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES
RENFERMANT

Priorités : Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne
le 10 septembre 1982 sous le n° 8225836 et
le 29 avril 1983 sous le n° 8311815

Inventeurs : Takao TAKAYA - Hisashi TAKASUGI - Hideaki YAMANAKA
Kenji MIYAI - Yoshikazu INOUE



La présente invention se rapporte à de nouveaux composés de céphem et à leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Plus particulièrement, elle se rapporte à de nouveaux composés de céphem et à leurs sels pharmaceutiquement acceptables, qui ont des activités anti-microbiennes, à des procédés pour leur préparation, à des compositions pharmaceutiques les renfermant, et à un procédé pour les utiliser de manière thérapeutique pour le traitement de maladies infectieuses chez les êtres humains et les animaux.

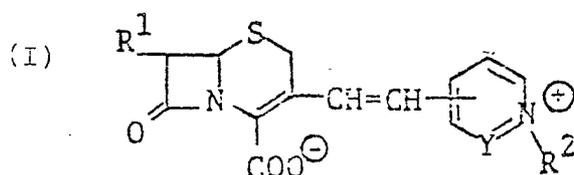
En conséquence, c'est un objet de la présente invention de prévoir de nouveaux composés de céphem et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, qui sont fortement actifs contre un certain nombre de microorganismes pathogènes.

Un autre objet de la présente invention est de prévoir des procédés pour la préparation de nouveaux composés de céphem et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Un autre objet de la présente invention est de prévoir des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant qu'ingrédient actif, ces nouveaux composés de céphem et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Un autre objet encore de la présente invention est de prévoir un procédé pour le traitement de maladies infectieuses provoquées par des bactéries pathogènes chez les être humains et les animaux.

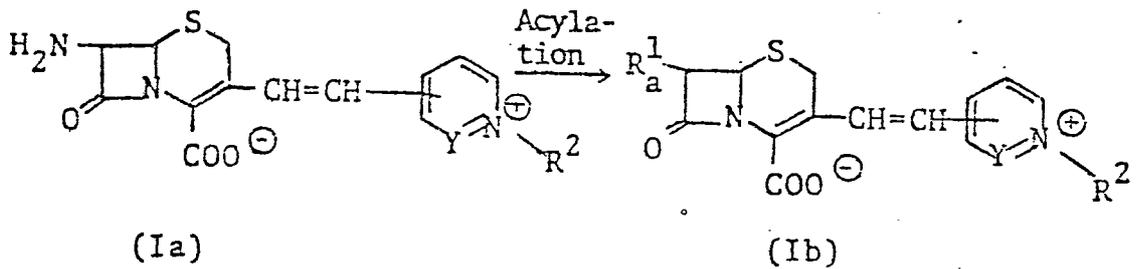
Les nouveaux composés de céphem recherchés sont nouveaux et peuvent être représentés par la formule générale suivante (I) :



où R^1 est le groupe amino ou un groupe acylamino,
 R^2 est un groupe alkyle inférieur et
 Y est CH ou N.

5 Selon la présente invention, les nouveaux compo-
 sés de céphem (I) peuvent être préparés par divers procé-
 dés qui sont illustrés dans les schémas suivants.

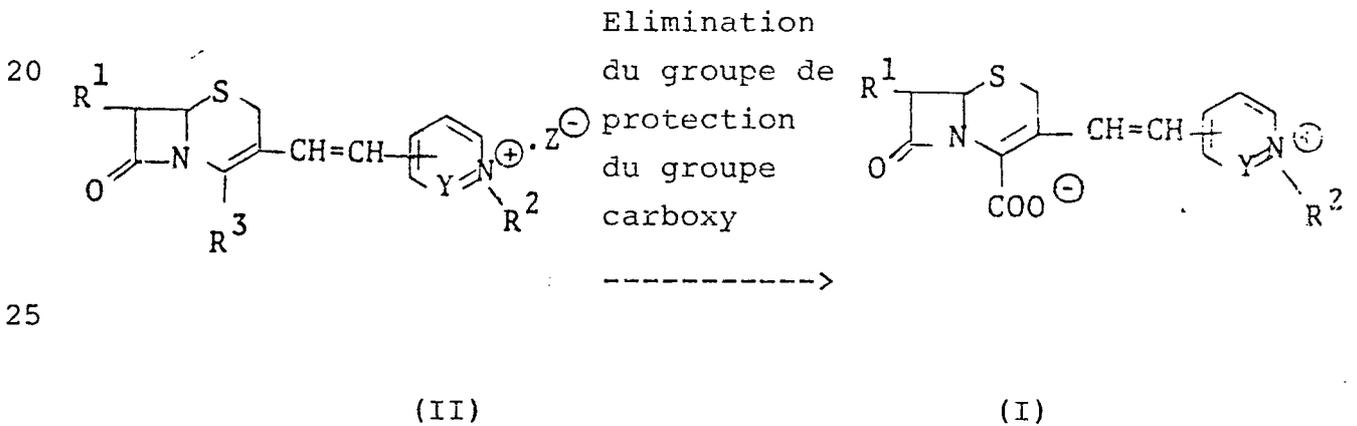
Procédé 1



15 ou son dérivé réactif
 sur le groupe amino ou
 son sel

ou son sel

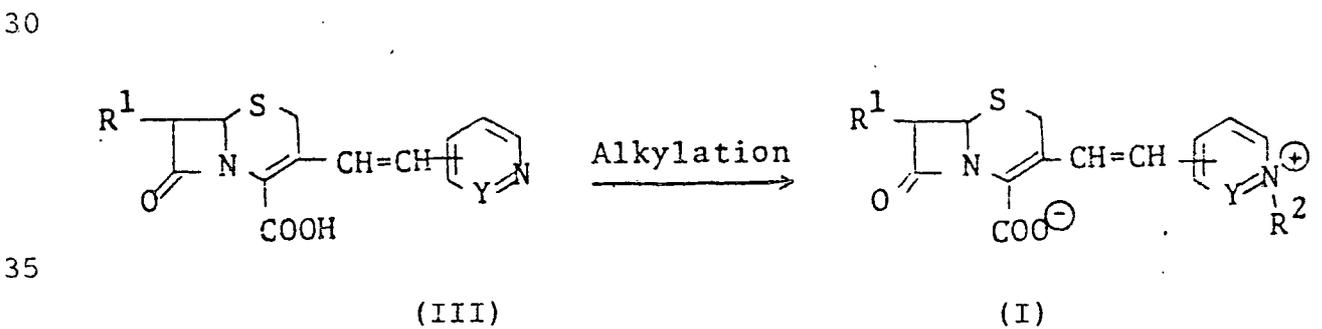
Procédé 2



ou son sel

ou son sel

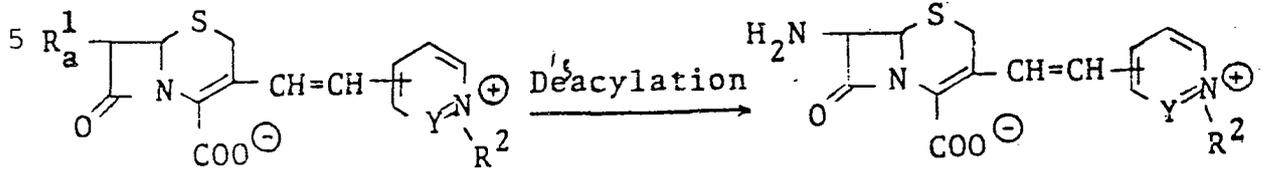
Procédé 3



ou son sel

ou son sel

Procédé 4



10

(Ib)

(Ia)

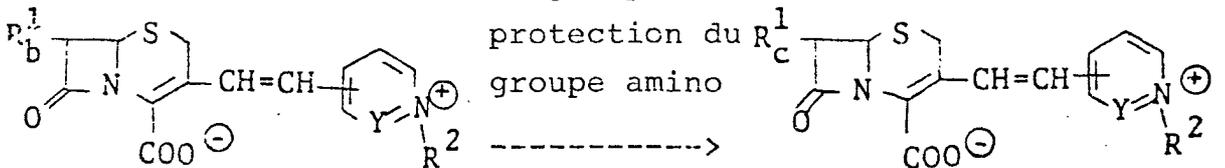
ou son sel

ou son sel

Procédé 5

15

Elimination
du groupe de
protection du
groupe amino



20

(Ic)

(Id)

ou son sel

ou son sel

25

Dans ces formules,

R^1 , R^2 et Y sont chacun comme définis ci-dessus,

R^1_a est un groupe acylamino,

30

R^1_b est un groupe acylamino ayant un groupe amino protégé,

R^1_c est un groupe acylamino ayant un groupe amino,

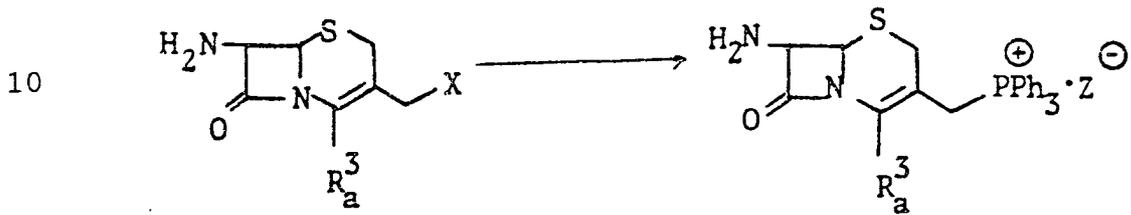
R^3 est un groupe carboxy protégé et

Z est un reste acide.

Parmi les composés de départ de la présente invention, les composés (II) et (III) sont nouveaux et peuvent être préparés par les procédés qui sont illustrés dans les schémas suivants.

5

Procédé A



15

(IV)

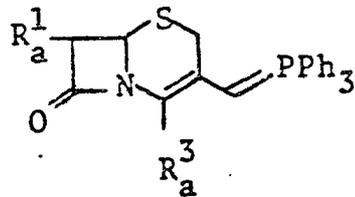
ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel

(V)

ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel

20

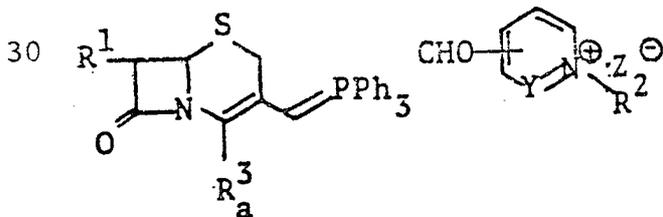
Acylation



25

(VI)

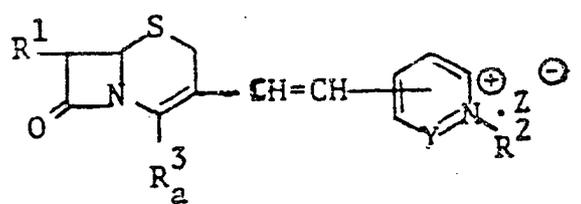
ou son sel



(VII)

ou son sel

----->



(IIa)

ou son sel

35

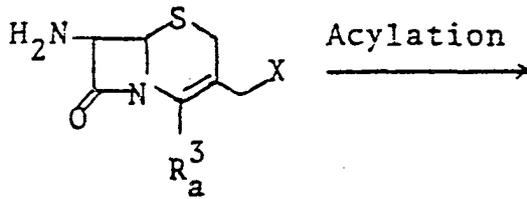
(VIa)

ou son sel

2

Procédé B - (1)

5

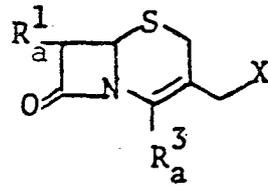


(IV)

ou son dérivé réactif
sur le groupe amino ou son sel

10

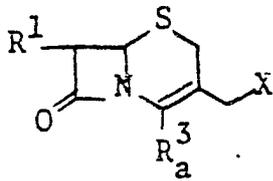
Acylation →



(IVa)

ou son sel

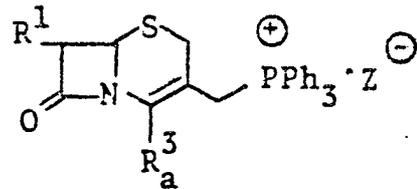
15



(IVb)

ou son sel

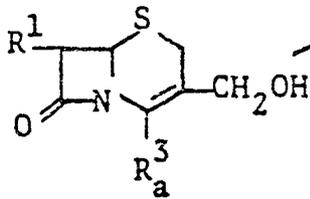
20



(Va)

ou son sel

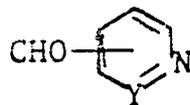
25



(VIII)

ou son dérivé réactif sur
sur le groupe hydroxyméthyle
ou son sel

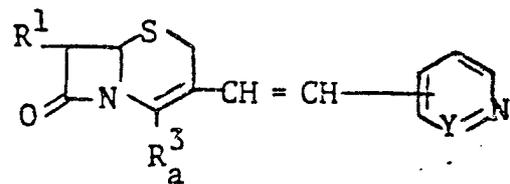
30



(IX)

ou son sel

35

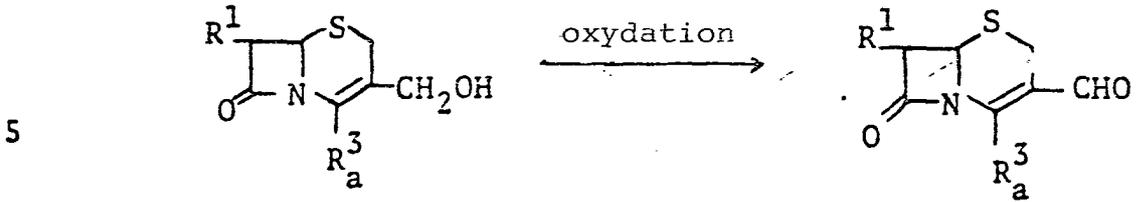


(IIIa)

ou son sel

2

Procédé B - (2)

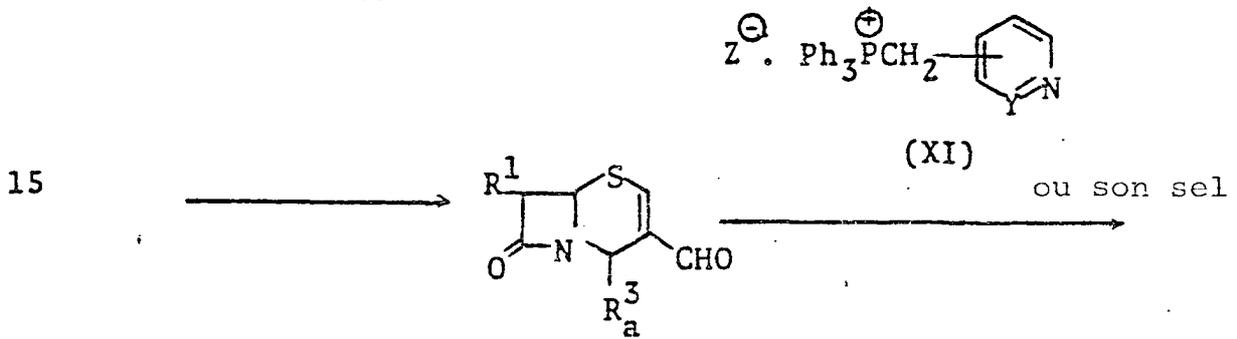


(VIII)

(IX)

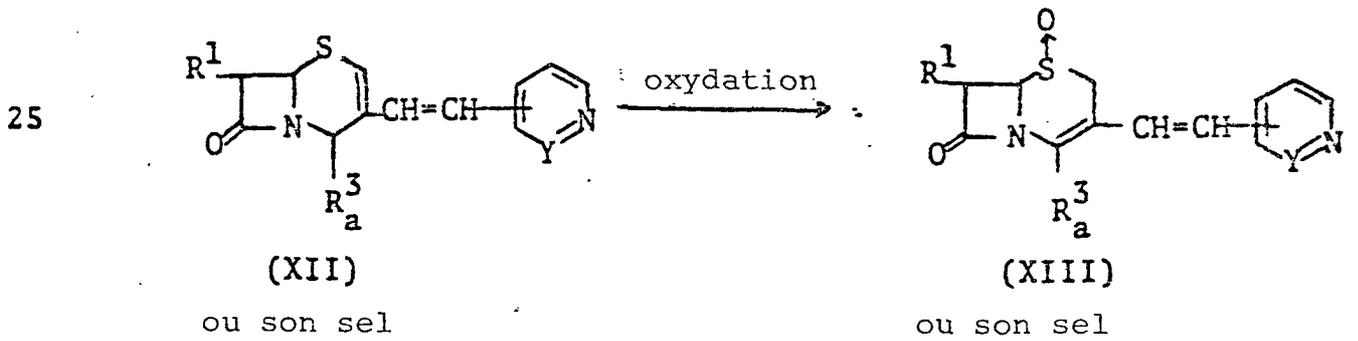
10 ou son dérivé réactif sur
le groupe hydroxyméthyle
ou son sel

ou son sel



(X)

ou son sel

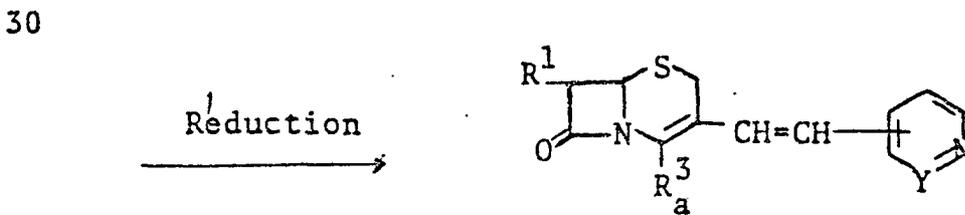


(XII)

(XIII)

ou son sel

ou son sel



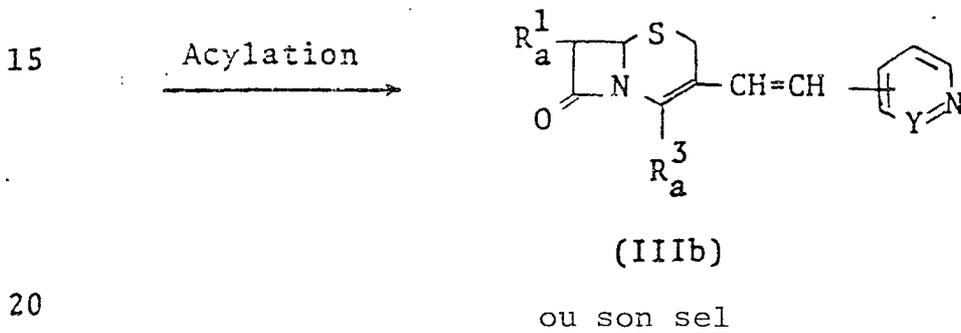
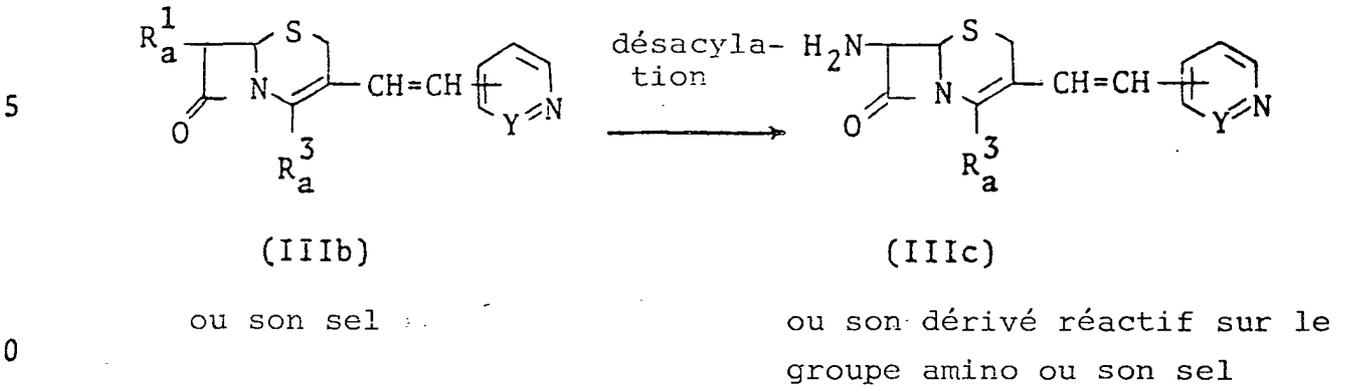
(IIIa)

ou son sel

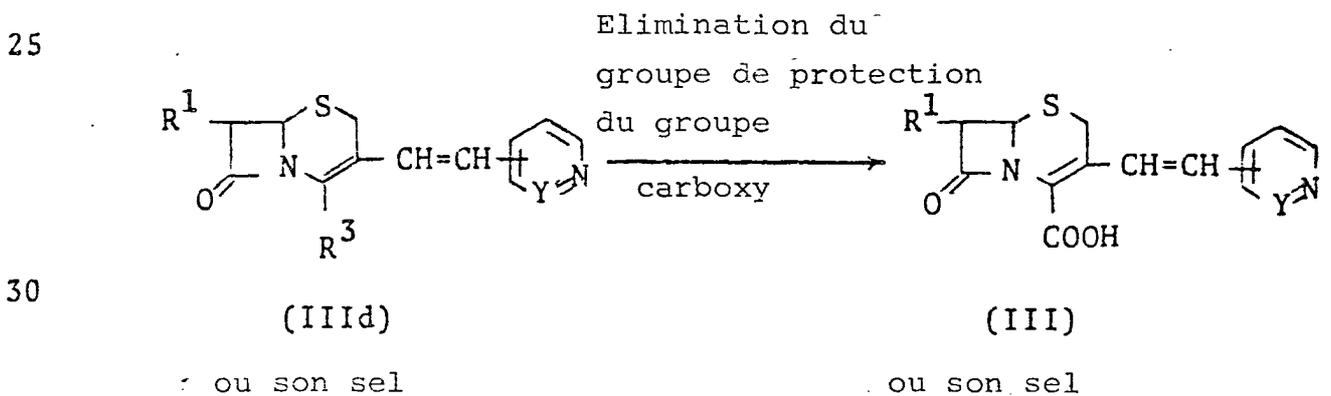
35

2

Procédé B - (3)

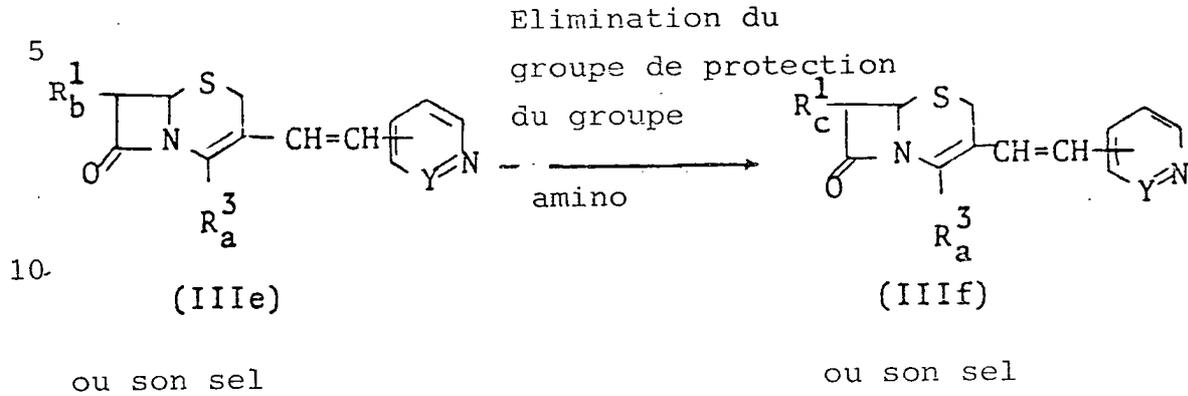


Procédé B - (4)



2

Procédé B - (5)



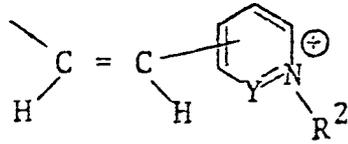
15

Dans ces formules

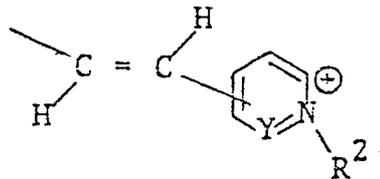
20 $R^1, R_a^1, R_b^1, R_c^1, R^2, R^3, Y$ et Z sont
chacun comme définis ci-dessus,
 R_a^3 est le groupe carboxy ou un groupe carboxy
protégé,
 X est un halogène, et
 Ph est un groupe phényle.

25 En ce qui concerne les composés recherchés (I),
(Ia) à (Id) et les composés de départ (II), (IIa), (III),
(IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (VI),
(VIa), (XII) et (XIII), on doit comprendre que les compo-
sés recherchés et de départ comprennent l'isomère cis,
30 l'isomère trans et leurs mélanges. Par exemple, en ce qui
concerne le composé recherché (I), l'isomère cis signifie
un isomère géométrique ayant la structure partielle repré-
sentée par la formule suivante :

9



(où R^2 et Y sont chacun comme définis ci-dessus) et l'isomère trans signifie l'autre isomère géométrique ayant la structure partielle représentée par la formule suivante :



(où R^2 et Y sont chacun comme définis ci-dessus).

5 Des sels convenables pharmaceutiquement acceptables des composés recherchés (I) sont des sels non toxiques classiques et comprennent un sel d'acide organique (par exemple l'acétate, le maléate, le tartrate, le méthanesulfonate, le benzenesulfonate, le formiate, le toluènesulfonate, le trifluoroacétate, etc), un sel d'acide miné-

10 ral (par exemple le chlorhydrate, l'iodhydrate, le sulfate, le phosphate, etc), un sel avec un aminoacide (par exemple l'arginine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, etc), et analogues.

15 Dans les descriptions précédentes et ultérieures de la présente invention, des exemples convenables et des illustrations des diverses définitions que la présente invention comprend dans son domaine de protection sont expliqués en détail comme suit.

Le terme "inférieur" est destiné à signifier 1 à 6 atomes de carbone, sauf indication contraire.

Le groupe "acyle" convenable et la "partie acyle" convenable dans le terme "acylamino" comme mentionné ci-dessus peuvent comprendre le groupe carbamoyle, un groupe acyle aliphatique et un groupe acyle contenant un noyau aromatique, que l'on désigne sous le nom de groupe acyle aromatique, ou un noyau hétérocyclique, que l'on désigne sous le nom de groupe acyle hétérocyclique.

Des exemples convenables de ce groupe acyle peuvent être illustrés comme suit :

Un groupe acyle aliphatique tel qu'un groupe alcanoyle inférieur ou supérieur (par exemple les groupes formyle, acétyle, succinyle, hexanoyle, heptanoyle, valéryle, stearoyle, etc) ;

un groupe alcoxycarbone inférieur ou supérieur (par exemple le groupe méthoxycarbone, éthoxycarbone, t-butoxycarbone, t-pentyloxycarbone, heptyloxycarbone, etc) ;

un groupe alcanesulfonyle supérieur ou inférieur (par exemple le groupe méthanesulfonyle, éthanesulfonyle, etc) ; ou analogues ;

Un groupe acyle aromatique tel qu'un groupe aroyle (par exemple le groupe benzoyle, toluoyle, naphtoyle , etc) ;

un groupe aralcanoyle inférieur tel qu'un groupe phényl-alcanoyle inférieur (par exemple le groupe phénylacétyle, phénylpropionyle, etc) ;

un groupe aryloxycarbone (par exemple le groupe phénoxy-carbone, naphtyloxycarbone, etc) ;

un groupe aryloxyalcanoyle inférieur (par exemple le groupe phénoxyacétyle, phénoxypropionyle, etc) ;

un groupe arylglyoxyloyle (par exemple le groupe phényl-glyoxyloyle, naphtylglyoxyloyle, etc) ;

un groupe arènesulfonyle (par exemple, le groupe benzène-sulfonyle, p-toluènesulfonyle, etc) ; ou analogues ;

d

un groupe acyle hétérocyclique tel qu'un groupe carbonyle hétérocyclique (par exemple thénoylole, furoyle, nicotinoylole, etc) ;

5 un groupe alcanoylole inférieur hétérocyclique (par exemple les groupes thiénylacétylole, thiazolylacétylole, thiadiazolylacétylole, tétrazolylacétylole, etc) ;

un groupe glyoxylole hétérocyclique (par exemple les groupes thiazolylglyoxylole, thiénylglyoxylole, etc) ; ou analogues ;

10 où la partie hétérocyclique convenable dans les expressions "carbonyle hétérocyclique", "alcanoylole inférieur hétérocyclique" et "glyoxylole hétérocyclique" comme mentionné ci-dessus signifie, avec plus de détails, un groupe hétérocyclique, monocyclique ou polycyclique, saturé ou insaturé, contenant au moins un hétéroatome tel
15 qu'un atome d'oxygène, de soufre, d'azote et analogues.

Un groupe hétérocyclique spécialement préférable peut être un groupe hétérocyclique tel qu'un groupe hétéromonocyclique insaturé triangulaire à octogonal, de préférence encore pentagonal ou hexagonal, contenant 1 à 4
20 atomes d'azote, par exemple le groupe pyrrolylole, pyrrolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle et son N-oxyde, dihydropyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, triazolyle, (par exemple 4H-1,2,4-triazolyle, 1H-1,2,3-triazolyle, 2H-1,2,3-triazolyle, etc), tétrazolyle (par
25 exemple 1H-tétrazolyle, 2H-tétrazolyle, etc), etc ;

un groupe hétéromonocyclique saturé triangulaire à octogonal (de préférence encore pentagonal ou hexagonal) contenant 1 à 4 atomes d'azote, par exemple, le groupe
30 pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pipéridino, pipérazinyle, etc ;

un groupe hétérocyclique condensé insaturé contenant 1 à 4 atomes d'azote, par exemple, le groupe indolyle, isoindolyle, indolizinyle, benzimidazolyle, quinolyle, isoquinolyle, indazolyle, benzotriazolyle, etc ;
35

un groupe hétéromonocyclique insaturé triangulaire à octogonal (de préférence encore pentagonal ou hexagonal) contenant 1 à 2 atomes d'oxygène et 1 à 3 atomes d'azote, par exemple, le groupe oxazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle (par exemple le groupe 1,2,4-oxadiazolyle, 1,3,4-oxadiazolyle, 1,2,5-oxadiazolyle, etc) etc ;

un groupe hétéromonocyclique saturé triangulaire à octogonal (de préférence encore pentagonal ou hexagonal) contenant 1 à 2 atomes d'oxygène et 1 à 3 atomes d'azote, par exemple le groupe morpholinyle, sydnonyle, etc ;

un groupe hétérocyclique condensé insaturé contenant 1 à 2 atomes d'oxygène et 1 à 3 atomes d'azote, par exemple, le groupe benzoxazolyle, benzoxadiazolyle, etc ;

un groupe hétéromonocyclique insaturé triangulaire à octogonal (de préférence encore pentagonal ou hexagonal) contenant 1 à 2 atomes de soufre et 1 à 3 atomes d'azote, par exemple, le groupe thiazolyle, isothiazolyle, thiadiazolyle (par exemple 1,2,3-thiadiazolyle, 1,2,4-thiadiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle, 1,2,5-thiadiazolyle, etc), dihydrothiazinyle, etc ;

un groupe hétéromonocyclique saturé triangulaire à octogonal (de préférence encore pentagonal à hexagonal) contenant 1 à 2 atomes de soufre et 1 à 3 atomes d'azote, par exemple, le groupe thiazolidinyle, etc ;

un groupe hétéromonocyclique insaturé triangulaire à octogonal (de préférence encore pentagonal ou hexagonal) contenant 1 à 2 atomes de soufre, par exemple, le groupe thiényle, dihydrodithiinyne, dihydrodithiolyne, etc ;

un groupe hétérocyclique condensé insaturé contenant 1 à 2 atomes de soufre et 1 à 3 atomes d'azote, par exemple, le groupe benzothiazolyle, benzothiadiazolyle, etc ;

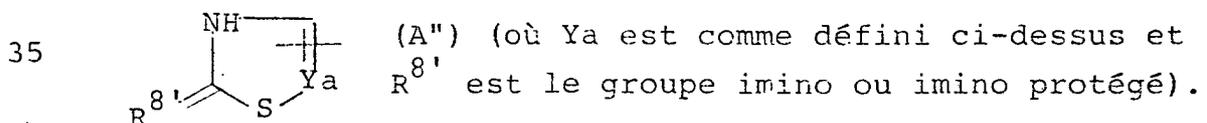
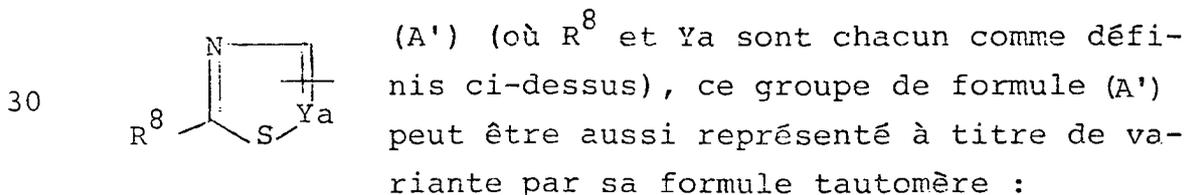
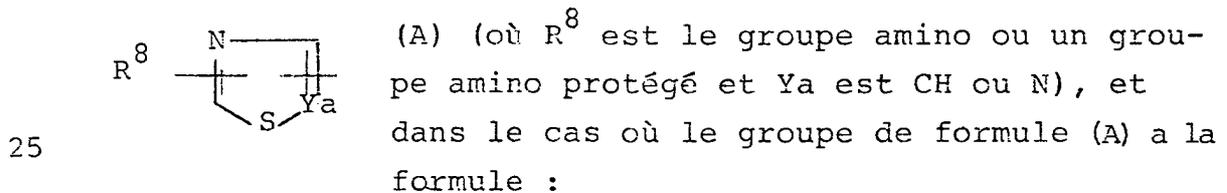
un groupe hétéromonocyclique insaturé triangulaire à octogonal (de préférence encore pentagonal à hexagonal) contenant un atome d'oxygène, par exemple, le groupe furyle, etc ;

un groupe hétéromonocyclique insaturé triangulaire à octogonal (de préférence encore pentagonal à hexagonal) contenant un atome d'oxygène et 1 à 2 atomes de soufre, par exemple le groupe dihydrooxathiinyle, etc ;

5 un groupe hétérocyclique condensé insaturé contenant 1 à 2 atomes de soufre, par exemple, le groupe benzothiényne, benzodithiényne, etc ;

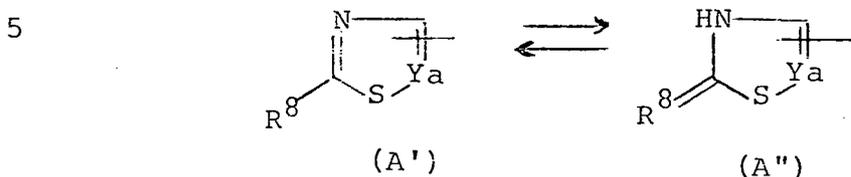
10 un groupe hétérocyclique condensé insaturé contenant un atome d'oxygène et 1 à 2 atomes de soufre, par exemple, le groupe benzoxathiényne, etc, et analogues.

En ce qui concerne le groupe hétérocyclique comme mentionné ci-dessus, les points suivants doivent être notés. Ainsi, dans le cas où le groupe hétérocyclique est spécifiquement un groupe thiazolyle ou thiadiazolyle ayant un groupe amino ou un groupe amino protégé en tant que substituant dans sa molécule, ce groupe thiazolyle ou thiadiazolyle comprend les isomères tautomères, qui sont provoqués par le comportement spécifique du noyau de thiazole ou de thiadiazole. Ainsi, par exemple, le groupe amino- ou amino protégé thiazolyle ou thiadiazolyle est représenté par la formule :



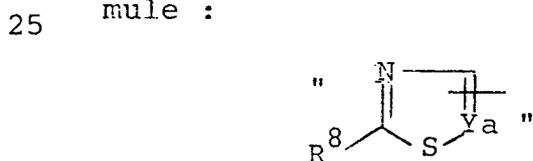
2

Ainsi, les deux groupes de formule (A') et (A'') sont dans un état d'équilibre tautomère qui peut être représenté par l'équilibre suivant :



(où R⁸, Ya et R^{8'} sont chacun comme définis ci-dessus).

10 Ces types de tautomérie entre les composés de 2-aminothiazole ou thiadiazole et les composés de 2-iminothiazoline ou thiadiazoline comme indiqués ci-dessus sont bien connus dans la technique, et il est évident à une
 15 personne expérimentée dans la technique que les deux isomères tautomères sont en équilibre et se trouvent dans un état à conversion réciproque, et en conséquence on doit comprendre que ces isomères sont inclus dans la même catégorie du composé en soi. En conséquence, les deux formes
 20 tautomères sont clairement comprises dans le domaine de protection de la présente invention. Dans la présente description, les composés recherchés et de départ comprenant le groupe de ces isomères tautomères sont représentés en utilisant une des expressions, c'est-à-dire le groupe 2-amino (ou amino protégé) thiazolyle ou thiadiazolyle et la formule :



30 seulement pour plus de commodité.

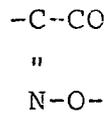
La partie acyle comme indiquée ci-dessus peut avoir 1 à 10 substituants convenables, qui sont les mêmes ou différents, tels qu'un groupe alkyle inférieur (par exemple le groupe méthyle, éthyle, etc) ;
 35 alcoxy inférieur (par exemple le groupe méthoxy, éthoxy, propoxy, etc) ;

- alkylthio inférieur (par exemple le groupe méthylthio, éthylthio, etc) ;
- alkylamino inférieur (par exemple le groupe méthylamino, etc) ;
- 5 cycloalkyle inférieur (par exemple le groupe cyclopentyle, cyclohexyle, etc) ;
- cycloalkényle inférieur (par exemple le groupe cyclohexène-nyl, cyclohexadiényle, etc) ;
- un halogène ; le groupe amino ; un groupe amino protégé ;
- 10 le groupe hydroxy ; un groupe hydroxy protégé ; le groupe cyano ; le groupe nitro ; le groupe carboxy ; un groupe carboxy protégé ; le groupe sulfo ; le groupe sulfamoyle ; le groupe imino ; le groupe oxo ;
- un groupe aminoalkyle inférieur (par exemple le groupe aminométhyle, aminoéthyle, etc) ;
- 15 un groupe carbamoyloxy ;
- un groupe de formule : $=N-OR^9$ où R^9 est l'hydrogène ;
- un groupe alkyle inférieur (par exemple le groupe méthyle, éthyle, propyle, etc) ;
- 20 un groupe alkényle inférieur (par exemple le groupe vinyle, allyle, 2-butényle, etc) ;
- un groupe alkynyle inférieur (par exemple le groupe éthy-nyl, 2-propynyle, etc) ;
- un groupe cycloalkyle inférieur (par exemple le groupe cyclopropyle, cyclohexyle, etc) ;
- 25 un groupe aralkyle inférieur tel qu'un groupe phénylalkyle inférieur (par exemple le groupe benzyle, phénéthyle, etc) ;
- un groupe carboxyalkyle inférieur (par exemple le groupe carboxyméthyle, 1-carboxyéthyle, etc) ;
- 30 un groupe carboxy protégé alkyle inférieur, ou analogues.

Dans ce rapport, quand la partie acyle a un groupe de formule : $=N-OR^9$, où R^9 est tel que défini ci-dessus en tant qu'un ou plusieurs substituants, il y a

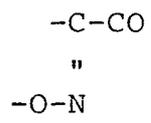
35 des isomères géométriques (isomères syn et anti) dus à la présence des doubles liaisons. Par exemple, l'isomère syn

signifie un isomère géométrique ayant le groupe de formule :



5

et l'isomère anti correspondant signifie l'autre isomère géométrique ayant le groupe de formule :



10

Le groupe "amino protégé" convenable peut comprendre un groupe acylamino où la partie "acyle" peut être désignée comme étant celle comme mentionnée ci-dessus, un groupe phosphonoamino, phosphonoamino protégé, aralkyle inférieur amino tel que le groupe benzylamino, phénéthylamino, tritylamino ; et analogues.

15

Le groupe "phosphono protégé" convenable peut comprendre un groupe phosphono estérifié dans lequel l'ester peut être les groupes tels qu'un ester alkylique inférieur (par exemple l'ester méthylique, l'ester éthylique, l'ester propylique, l'ester isopropylique, l'ester butylique, l'ester isobutylique, l'ester t-butylique, l'ester pentylique, l'ester t-pentylique, l'ester hexylique, etc) ou analogues.

20

Le "groupe hydroxy protégé" convenable peut comprendre un groupe acyloxy où la partie "acyle" peut être indiquée comme étant celle comme mentionnée ci-dessus.

25

Le groupe "carboxy protégé" convenable et la "partie carboxy protégé " dans l'expression "carboxy protégé alkyle inférieur" peuvent comprendre un groupe carboxy estérifié où le groupe "carboxy estérifié" peut être désigné comme étant un de ceux comme mentionnés ci-dessous.

30

Des exemples convenables de la partie ester d'un groupe carboxy estérifié peuvent être ceux tels qu'un ester

35

✓

alkylique inférieur (par exemple l'ester méthylique, l'ester éthylique, l'ester propylique, l'ester isopropylique, l'ester butylique, l'ester isobutylique, l'ester t-butylique, l'ester pentylique, l'ester hexylique, l'ester 1-cyclopropyléthylique, etc) qui peut avoir au moins un substituant convenable, par exemple un ester alcanoyl inférieur oxyalkylique inférieur par exemple l'ester acétoxyméthylique, l'ester propionyloxyméthylique, l'ester butyryloxyméthylique, l'ester valéryloxyméthylique, l'ester pivaloyloxyméthylique, 10 l'ester hexanoyloxyméthylique, l'ester 1(ou 2)-acétoxyéthylique, l'ester 1(ou 2 ou 3)-acétoxypropylique, l'ester 1(ou 2 ou 3 ou 4)-acétoxybutylique, l'ester 1(ou 2)-propionoxyéthylique, l'ester 1(ou 2 ou 3)-propionyloxypropylique, l'ester 1(ou 2)-butyryloxyéthylique, l'ester 1(ou 2)-iso- 15 butyryloxyéthylique, l'ester 1(ou 2)-pivaloyloxyéthylique, l'ester 1(ou 2)-hexanoyloxyéthylique, l'ester isobutyryloxyméthylique, l'ester 2-éthylbutyryloxyméthylique, l'ester 3,3-diméthylbutyryloxyméthylique, l'ester 1(ou 2)-pentanoyloxyéthylique, etc, un ester alcane inférieur sulfonyl- 20 alkylique inférieur (par exemple l'ester 2-mésyléthylique, etc), un ester mono(ou di ou tri)-haloalkylique inférieur (par exemple l'ester 2-iodoéthylique, l'ester 2,2,2-trichloroéthylique, etc), un ester alcoxy inférieur carbonyloxyalkylique inférieur (par exemple l'ester méthoxycarbonyloxyméthylique, l'ester éthoxycarbonyloxyméthylique, l'ester 2-méthoxycarbonyloxyéthylique, l'ester 1-éthoxycarbonyloxyéthylique, l'ester 1-isopropoxycarbonyloxyéthylique, etc), un ester phtalidylidènealkylique inférieur, ou un ester (5-alkyl inférieur-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)alkylique inférieur 30 par exemple l'ester (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthylique, l'ester (5-éthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthylique, l'ester (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)éthylique, etc ; un ester alkénylique inférieur (par exemple l'ester vinylique, l'ester allylique, etc) ; un ester alkynylique inférieur 35 (par exemple l'ester éthynylique, l'ester propynylique, etc) ; un ester aralkylique inférieur qui peut avoir au moins un

f

substituant convenable (par exemple l'ester benzylique, l'ester 4-méthoxybenzylique, l'ester 4-nitrobenzylique, l'ester phénéthylique, l'ester tritylique, l'ester benzhydrique, l'ester bis(méthoxyphényl)méthylrique, l'ester 3,4-diméthoxybenzylique, l'ester 4-hydroxy-3,5-di-
 5 t-butylbenzylique , etc) ; un ester arylique qui peut avoir au moins un substituant convenable(par exemple l'ester phénylique, l'ester 4-chlorophénylique, l'ester tolylique, l'ester t-butylphénylique, l'ester xylylique, l'ester
 10 mésitylique, l'ester cuménylique, etc) ; l'ester phtalidylique ; et analogues.

Des exemples préférables des groupes carboxy estérifiés, comme mentionnés ci-dessus, peuvent comprendre un groupe alcoxy inférieur carbonyle (par exemple le groupe
 15 méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, butoxycarbonyle, isobutoxycarbonyle, t-butoxycarbonyle, pentyloxycarbonyle, t-pentyloxycarbonyle, hexyloxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, etc) et un groupe phénylalcoxy(inférieur)carbonyle (par exemple le
 20 groupe benzyloxycarbonyle, benzhydrioxycarbonyle, etc) qui peut avoir un groupe nitro.

Un groupe "alkyle inférieur" convenable peut comprendre un groupe à chaîne droite ou ramifiée, ayant 1 à 6 atomes de carbone, tel que le groupe méthyle, éthyle,
 25 propyle, propyle, isopropyle, butyle, t-butyle, pentyle, hexyle ou analogues.

"L'halogène" convenable peut comprendre le chlore, le brome, le fluor et l'iode.

Le "reste acide" convenable peut comprendre un
 30 groupe acyloxy, azido, un halogène et analogues, où la partie acyle dans l'expression "acyloxy" et l'halogène peuvent être désignés comme étant un de ceux comme indiqués ci-dessus à titre d'exemples.

Le groupe "acylamino" convenable et les parties
 35 "amino protégé" dans les expressions "acylamino ayant un groupe amino protégé" et "acylamino ayant un groupe amino" peuvent être désignés comme étant un de ceux comme indiqués ci-dessus à titre d'exemples.

f

Les procédés pour préparer les composés recherchés de la présente invention sont expliqués en détail dans ce qui suit.

PROCEDE 1

5 Le composé recherché (Ib) ou son sel peuvent être préparés en faisant réagir le composé (Ia) ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel avec un agent d'acylation.

10 Un dérivé réactif convenable sur le groupe amino du composé (Ia) peut comprendre un groupe amino du type base de Schiff ou son isomère tautomère du type énamine formé par la réaction du composé (Ia) avec un composé carbonylé tel qu'un aldéhyde, une cétone ou analogues; un dérivé silylique formé par la réaction du composé (Ia) avec un
15 composé silylique tel que la bis(triméthylsilyl)acétamide, la mono(triméthylsilyl)acétamide ou analogues; un dérivé formé par réaction du composé (Ia) avec le trichlorure de phosphore ou le phosgène et analogues.

20 Un agent d'acylation convenable peut comprendre un agent classique et peut être représenté par la formule : R^4-OH (XIV) (dans laquelle R^4 est le groupe acyle) ou son dérivé réactif ou son sel.

25 Un sel convenable des composés (Ia) et (XIV) peut comprendre un sel d'addition d'acide tel qu'un sel d'acide organique (par exemple acétate, maléate, tartrate, méthane-sulfonate, benzènesulfonate, toluènesulfonate, etc) ou un sel d'acide minéral (par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le phosphate, etc) ; un sel métallique (par exemple le sel de sodium, le sel de potassium,
30 le sel de calcium, le sel de magnésium, etc) ; un sel d'armonium ; un sel d'amine organique (par exemple un sel de triéthylamine, un sel de dicyclohexylamine, etc) et analogues.

35 Un dérivé réactif convenable du composé (XIV) peut comprendre un halogénure d'acide, un anhydride d'acide, une amide activée, un ester activé et analogues. Un exemple convenable peut être un chlorure d'acide, un azothydrure



d'acide ; un anhydride d'acide mixte avec un acide tel qu'un acide phosphorique substitué (par exemple un acide dialkylphosphorique, l'acide phénylphosphorique, l'acide diphénylphosphorique, l'acide dibenzylphosphorique, un
5 acide phosphorique halogéné, etc), un acide dialkylphosphoreux, l'acide sulfureux, l'acide thiosulfurique, l'acide sulfurique, un acide alkylcarbonique, un acide carboxylique aliphatique (par exemple l'acide pivalique, l'acide pentanoïque, l'acide isopentanoïque, l'acide
10 2-éthylbutyrique, ou l'acide trichloroacétique , etc) ou un acide carboxylique aromatique (par exemple l'acide benzoïque, etc) ; un anhydride d'acide symétrique ; une amide activée avec l'imidazole, l'imidazole 4-substitué, la diméthylpyrazole, le triazole ou le tétrazole ; ou un
15 ester activé (par exemple l'ester cyanométhylque, l'ester méthoxyméthylque, l'ester diméthyliminométhylque $\overline{\overline{(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{CH}-}}$, l'ester vinylique, l'ester propargylique, l'ester p-nitrophénylique, l'ester 2,4-dinitrophénylique, l'ester trichlorophénylique, l'ester pentachlorophénylique, l'ester
20 mésylphénylique, l'ester phénylazophénylique, le thioester phénylique, le thioester p-nitrophénylique, le thioester p-crésylique, le thioester carboxyméthylque, l'ester pyranlylique, l'ester pyridylique, l'ester pipéridylique, le thioester 8-quinolylique, etc), ou un ester avec un
25 composé N-hydroxylé (par exemple la N,N-diméthylhydroxylamine, la 1-hydroxy-2-(1H)-pyridone, la N-hydroxysuccinimide, la N-hydroxyphthalimide, le 1-hydroxy-6-chloro-1H-benzotriazole, etc), et analogues. Ces dérivés réactifs peuvent être de manière facultative choisis parmi eux selon le genre
30 du composé (XIV) à utiliser.

La réaction est ordinairement réalisée dans un solvant classique tel que l'eau, l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, le tétrahydrofurane , l'acétate
35 d'éthyle, la N,N-diméthylformamide, la pyridine ou tout autre solvant organique qui n'influence pas défavorablement la réaction. Ces solvants classiques peuvent être également

utilisés dans un mélange avec l'eau.

Quand le composé (XIV) est utilisé sous forme d'acide libre ou sous forme de son sel dans la réaction, la réaction est de préférence réalisée en présence d'un agent de condensation classique tel que la N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, la N-cyclohexyl-N'-morpholinoéthylcarbodiimide, la N-cyclohexyl-N'-(4-diéthylaminocyclohexyl)carbodiimide, la N,N'-diéthylcarbodiimide, la N,N'-diisopropylcarbodiimide, la N-éthyl-N'-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide, la N,N-carbonylbis-(2-méthylimidazole), la pentaméthylènegécétène-N-cyclohexylimine, la diphenylcétène-N-cyclohexylimine, l'éthoxyacétylène, le 1-alcoxy-1-chloroéthylène, le phosphite de trialkyle, le polyphosphate d'éthyle, le polyphosphate d'isopropyle, l'oxychlorure de phosphore(chlorure de phosphoryle), le trichlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, le chlorure d'oxalyle, la triphénylphosphine, un sel de 2-éthyl-7-hydroxybenziso-
xazolium, un sel intra-moléculaire d'hydroxyde de 2-éthyl-5-(m-sulfophényl)isoxazolium, le 1-(p-chlorobenzènesulfonyloxy)-
6-chloro-1H-benzotriazole, un réactif dit de Vilsmeier préparé par la réaction de la diméthylformamide avec le chlorure de thionyle, le phosgène, l'oxychlorure de phosphore, etc ;
ou analogues.

La réaction peut être aussi réalisée en présence d'une base minérale ou organique telle qu'un bicarbonate de métal alcalin, une trialkyl(inférieur)amine, la pyridine, une N-(alkyl inférieur)morpholine, une N,N-di(alkyl inférieur)benzylamine ou analogues. La température de réaction n'est pas critique et la réaction est ordinairement réalisée en refroidissant ou à la température ambiante.

Dans la présente réaction, un isomère syn du composé recherché (Ib) peut être obtenu de préférence en conduisant la présente réaction du composé (Ia) avec l'isomère syn correspondant du composé de départ (XIV).

PROCEDE 2

Le composé recherché (I) ou son sel peut être préparé en soumettant le composé (II) ou son sel à une

réaction d'élimination du groupe de protection du groupe carboxy.

Un sel convenable du composé (II) peut être indiqué comme étant le sel d'addition avec les acides
5 indiqué à titre d'exemple pour le composé (Ia).

Dans la présente réaction d'élimination, tous les procédés classiques utilisés dans la réaction d'élimination du groupe de protection du radical carboxy, par exemple l'hydrolyse, la réduction, l'élimination en utilisant un acide de Lewis, etc, sont applicables. Quand le groupe
10 de protection du radical carboxy est un ester, il peut être éliminé par hydrolyse ou élimination en utilisant un acide de Lewis. L'hydrolyse est de préférence réalisée en présence d'une base ou d'un acide. Une base convenable peut comprendre
15 une base minérale et une base organique comme mentionné précédemment.

Un acide convenable peut comprendre un acide organique (par exemple l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, etc) et un acide minéral (par exemple
20 l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, etc).

La présente hydrolyse est ordinairement réalisée dans un solvant organique, dans l'eau ou dans un solvant mélangé.

25 La température de réaction n'est pas critique et elle peut être convenablement choisie selon le genre de groupe de protection du groupe carboxy et le procédé d'élimination.

L'élimination en utilisant un acide de Lewis est
30 préférable pour éliminer un ester aralkylique inférieur substitué ou non substitué et réalisée en faisant réagir le composé (II) ou son sel avec un acide de Lewis tel qu'un trihalogénure de bore (par exemple le trichlorure de bore, le trifluorure de bore, etc), un tétrahalogénure de titane
35 (par exemple le tétrachlorure de titane, le tétrabromure de titane, etc), un tétrahalogénure d'étain (par exemple le tétrachlorure d'étain, le tétrabromure d'étain, etc),

un halogénure d'aluminium (par exemple le chlorure d'aluminium, le bromure d'aluminium, etc), un acide trihaloacétique (par exemple l'acide trichloroacétique, l'acide trifluoroacétique, etc) ou analogues. Cette
5 réaction d'élimination est de préférence réalisée en présence d'agents d'emprisonnement des cations (par exemple l'anisol, le phénol, etc) et est ordinairement réalisée dans un solvant tel qu'un nitroalcane (par exemple le nitrométhane, le nitroéthane, etc), un halogénure
10 d'alkylène (par exemple le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, etc), l'éther diéthylique, le sulfure de carbone, ou tout autre solvant qui n'affecte pas défavorablement la réaction. Ces solvants peuvent être utilisés sous forme de mélange.

15 L'élimination par réduction peut être appliquée de préférence pour éliminer le groupe de protection tel qu'un ester haloalkylique inférieur (par exemple l'ester 2-iodoéthylique, l'ester 2,2,2-trichloroéthylique, etc), un ester aralkylique inférieur (par exemple l'ester benzylique, etc) ou analogues. Un procédé de réduction appliqué
20 à la réaction d'élimination peut comprendre, par exemple, une réduction en utilisant une combinaison d'un métal (par exemple zinc, amalgame de zinc, etc) ou d'un sel de composé de chrome (par exemple le chlorure chromeux, l'acétate
25 chromeux, etc) et d'un acide organique ou d'un acide minéral (par exemple l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide chlorhydrique, etc) et une réduction catalytique classique en présence d'un catalyseur métallique classique (par exemple du palladium-carbone, du nickel de Raney, etc).

30 La température de réaction n'est pas critique et la réaction est ordinairement réalisée en refroidissant à la température ambiante ou en chauffant.

La présente réaction d'élimination du groupe de protection du groupe carboxy comprend, dans son domaine
35 de protection, dans les cas où un ou plusieurs autres groupes carboxy protégés et/ou amino protégés sont transformés en groupes carboxy libres et/ou amino libres correspondants durant la réaction ou

l'étape de post-traitement du présent procédé.

PROCEDE 3

Le composé recherché (I) ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (III) ou son sel avec
5 un agent d'alkylation inférieur.

Un sel convenable du composé (I) ou (III) peut être indiqué comme étant un de ceux comme indiqués ci-dessus à titre d'exemples pour le composé (Ia).

L'agent d'alkylation inférieur à utiliser dans la présente réaction d'alkylation peut comprendre un agent classique tel qu'un sulfate de mono(ou di)alkyle inférieur (par exemple le sulfate de diméthyle, etc), un alcane (inférieur)sulfonate d'alkyle inférieur (par exemple le méthanesulfonate de méthyle, etc), un haloalcane inférieur
10 (par exemple le bromométhane, l'iodométhane, l'iodoéthane, etc) ou analogues.

Quand un ester alkylique inférieur d'un acide est utilisé comme agent d'alkylation inférieur, la réaction est entièrement réalisée dans un solvant tel que
20 l'eau, l'acétone, le tétrahydrofurane, l'éthanol, l'éther, la diméthylformamide, ou tout autre solvant qui n'influence pas défavorablement la réaction.

La présente réaction est de préférence réalisée en présence d'une base telle qu'une base minérale ou une
25 base organique comme mentionné précédemment.

La température de réaction n'est pas critique, et la réaction est ordinairement réalisée à une température allant du refroidissement jusqu'au chauffage aux alentours du point d'ébullition du solvant.

30 PROCEDE 4

Le composé recherché (Ia) ou son sel peut être préparé en soumettant le composé (Ib) ou son sel à une réaction de désacylation.

La présente réaction de désacylation est réalisée selon un procédé classique tel que l'hydrolyse, la réduction,
35 tion, la désacylation en utilisant un acide de Lewis, un

✓

procédé de désacylation par réaction du composé (Ib) avec un agent d'iminohalogénéation et puis avec un agent d'iminoéthérification et, si cela est nécessaire, en soumettant le composé résultant à l'hydrolyse, ou analogues.

5 Parmi ces procédés, "le procédé de désacylation par réaction du composé (Ib) avec un agent d'iminohalogénéation et avec un agent d'iminoéthérification et, si cela est nécessaire, en soumettant le composé résultant à l'hydrolyse" est un procédé préférable.

10 Un agent d'iminohalogénéation convenable peut comprendre un halogénure de phosphore (par exemple le trichlorure de phosphore, le pentachlorure de phosphore, le tribromure de phosphore, le pentabromure de phosphore, etc), l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle,
15 le phosgène et analogues. La température de réaction n'est pas critique et la réaction est ordinairement réalisée en refroidissant ou à la température ambiante.

 Dans le cas où le composé (Ib) a un groupe carboxy libre en position 4, cette réaction est de préférence réalisée en protégeant le groupe carboxy libre avec
20 un agent de silylation (par exemple le chlorure de triméthylsilyle, la triméthylsilylacétamide, la bis(triméthylsilyl)acétamide, etc), avant cette réaction.

 Un agent d'iminoéthérification convenable mis
25 à réagir avec le produit réactionnel ainsi obtenu peut comprendre un alcool, un alkylate métallique et analogues. Un alcool convenable peut comprendre un alcanol (par exemple le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le butanol, le t-butanol, le 1,3-butanediol, etc) qui peut
30 être substitué par un groupe alkoxy (par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, etc). Un alkylate métallique convenable peut comprendre un alkylate de métal alcalin (par exemple un alkylate de sodium, un alkylate de potassium, etc), un alkylate de métal alcalino-terreux
35 (par exemple un alkylate de calcium, un alkylate de baryum, etc) et analogues. La température de réaction n'est pas



critique et la réaction est ordinairement réalisée en refroidissant ou à la température ambiante.

Le produit ainsi obtenu est, si cela est nécessaire, soumis à l'hydrolyse. L'hydrolyse peut facilement être réalisée en déversant le mélange réactionnel obtenu ci-dessus dans l'eau, mais on peut au préalable ajouter un solvant hydrophile (par exemple le méthanol, l'éthanol, etc), une base (par exemple bicarbonate de métal alcalin, trialkylamine, etc) ou un acide (par exemple de l'acide chlorhydrique dilué, de l'acide acétique, etc) à l'eau.

La température de réaction n'est pas critique et peut être convenablement choisie selon le genre de groupe de protection du groupe amino et le procédé d'élimination comme mentionné ci-dessus, et la présente réaction est de préférence réalisée dans des conditions modérées telles qu'en refroidissant, à la température ambiante ou à une température légèrement élevée.

La présente invention comprend, dans son domaine de protection, le cas où le groupe carboxy protégé est transformé en groupe carboxy libre selon les conditions réactionnelles et les genres de groupes de protection au cours de la réaction ou dans le post-traitement. L'hydrolyse peut comprendre un procédé utilisant un acide ou une base et analogues. Ces procédés peuvent être choisis selon le genre de groupes acyle à éliminer.

Un acide convenable peut comprendre un acide organique ou un acide minéral, par exemple, l'acide formique, l'acide trifluoroacétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide chlorhydrique et analogues. L'acide convenable pour la réaction peut être choisi selon le genre de groupe acyle à éliminer. Quand la réaction de désacylation est conduite avec l'acide, elle peut être réalisée en présence ou en l'absence d'un solvant. Un solvant convenable peut comprendre un solvant organique, de l'eau ou un solvant mélangé. Quand l'acide trifluoroacétique,

est employé, la réaction de désacylation peut être de préférence réalisée en présence d'anisol .

Une base convenable peut comprendre, par exemple, une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (par exemple la soude, la potasse, etc), un hydroxyde de métal alcalino-terreux (par exemple la magnésie, la chaux, etc), un carbonate de métal alcalin (par exemple le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, etc), un carbonate de métal alcalino-terreux (par exemple le carbonate de magnésium, le carbonate de calcium, etc), un bicarbonate de métal alcalin (par exemple le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, etc), un acétate de métal alcalin (par exemple l'acétate de sodium, l'acétate de potassium, etc), un phosphate de métal alcalino-terreux (par exemple le phosphate de magnésium, le phosphate de calcium, etc), un phosphate acide de métal alcalin (par exemple le phosphate acide disodique, le phosphate acide dipotassique, etc), ou analogues, une base organique telle qu'une trialkylamine (par exemple la triméthylamine, la triéthylamine, etc), la picoline, la N-méthylpyrrolidine, la N-méthylmorpholine, le 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ène, le 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane, le 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undécène-5, ou analogues. L'hydrolyse utilisant une base est souvent réalisée dans l'eau ou dans un solvant organique hydrophile ou dans un solvant mélangé.

La réduction peut comprendre, par exemple, la réduction avec un borohydrure de métal alcalin (par exemple le borohydrure de sodium, etc), la réduction catalytique et analogues.

La température de réaction n'est pas critique, et la réaction est normalement réalisée à une température allant du refroidissement jusqu'au chauffage.

La présente invention comprend, dans son domaine de protection, les cas où un type d'isomère tautomère est transformé en autre type d'isomère tautomère durant la réaction et/ou l'étape de post-traitement de chaque procédé.

PROCEDE 5

Le composé recherché (Id) ou son sel peut être préparé en soumettant le composé (Ic) ou son sel à une réaction d'élimination du groupe de protection du groupe amino.

La présente réaction d'élimination peut être réalisée selon une manière semblable à celle du procédé 4.

Le composé recherché (I) peut être transformé en son sel pharmaceutiquement acceptable comme mentionné précédemment par un procédé classique.

Les procédés pour préparer les composés de départ de la présente invention sont expliqués en détail dans ce qui suit.

PROCEDE A

15 i) : (IV) → (V)

Le composé (V) ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (IV) ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel avec la triphénylphosphine.

20 La présente réaction peut être réalisée dans un solvant tel que l'eau, un tampon phosphaté, l'acétone, le chloroforme, l'acétonitrile, le nitrobenzène, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, la formamide, la diméthylformamide, le méthanol, l'éthanol, l'éther, le
25 tétrahydrofurane, le diméthylsulfoxyde, ou tout autre solvant organique qui n'influence pas défavorablement la réaction, de préférence dans des solvants organiques ayant de fortes polarités. Parmi les solvants, les solvants hydrophiles peuvent être utilisés sous forme d'un mélange
30 avec de l'eau. La présente réaction est de préférence réalisée en présence d'un halogénure de métal alcalin (par exemple iodure de sodium, iodure de potassium, etc), d'un thiocyanate de métal alcalin (par exemple le thiocyanate de sodium, le thiocyanate de potassium, etc) etc. La
35 température de réaction n'est pas critique et la réaction est ordinairement réalisée à la température ambiante, en chauffant légèrement ou fortement.

d

ii) : (V) → (VI)

Le composé (VI) ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (V) ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel avec un agent d'acylation. La réaction peut être réalisée d'une manière semblable à celle du procédé 1.

iii) : (VIa) + (VII) → (IIa)

Le composé (IIa) ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (VIa) ou son sel avec le composé (VII) ou son sel.

La présente réaction est ordinairement réalisée dans un solvant tel que l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, le chloroforme, le chlorure de méthylène, la diméthylformamide, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle, ou tout autre solvant qui n'affecte pas défavorablement la réaction. La température de réaction n'est pas critique et la réaction est ordinairement réalisée en refroidissant, à la température ambiante ou en chauffant.

PROCEDE B - (1)i) : (IV) → (IVa)

Le composé (IVa) ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (IV) ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel avec un agent d'acylation.

La présente réaction peut être réalisée d'une manière semblable à celle du procédé 1 mentionné précédemment.

ii) : (IVb) → (Va)

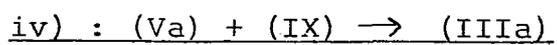
Le composé (Va) ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (IVb) ou son sel avec la triphénylphosphine.

La présente réaction peut être réalisée d'une manière semblable à celle du procédé A-i mentionné ci-dessus.

iii) : (VIII) → (Va)

Le composé (Va) ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (VIII) ou son dérivé réactif sur le groupe hydroxyméthyle ou son sel avec la triphénylphosphine.

La présente réaction peut être réalisée d'une manière semblable à celle du procédé A-i mentionné ci-dessus.

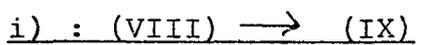


5 Le composé (IIIa) ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (Va) ou son sel avec le composé (IX) ou son sel.

La présente réaction est ordinairement réalisée dans un solvant tel que l'eau, l'acétone, le dioxane ,
10 l'acétonitrile, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane , la diméthylformamide, l'acétate d'éthyle ou tout autre solvant qui n'affecte pas défavorablement la réaction.

La réaction est de préférence réalisée en présence
15 d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin, un carbonate de métal alcalin, un bicarbonate de métal alcalin, une trialkylamine, la pyridine ou analogue et de préférence, elle est réalisée dans des conditions à peu près alcalines ou neutres. La température de réaction n'est pas critique et
20 la réaction est ordinairement réalisée en refroidissant, à la température ambiante ou en chauffant.

PROCEDE B - (2)



Le composé (IX) ou son sel peut être préparé en
25 oxydant le composé (VIII) ou son dérivé réactif sur le groupe hydroxyméthyle ou son sel.

Un dérivé réactif convenable sur le groupe hydroxyméthyle du composé (VIII) peut comprendre le composé où le groupe hydroxyméthyle du composé (VIII) est transformé en
30 groupe méthyle ayant un reste acide tel qu'un halogène (par exemple le chlore, le brome, etc), un groupe arènesulfonyloxy (par exemple le groupe p-toluènesulfonyloxy, p-nitrobenzènesulfonyloxy, etc), un groupe haloformyloxy (par exemple le groupe chloroformyloxy, etc) ou analogues.

Un oxydant convenable à utiliser dans cette
35 réaction d'oxydation peut comprendre des oxydants classiques qui peuvent oxyder le groupe hydroxyméthyle ou ses dérivés réactifs sur le groupe hydroxyméthyle en groupe formyle.

✓

L'oxydant peut comprendre (1) un diméthylsulfoxyde activé formé par une réaction de diméthylsulfoxyde et de la dicyclohexylcarbodiimide, du diméthylsulfoxyde et de l'anhydride acétique, du diméthylsulfoxyde et du pentoxyde de phosphore, du diméthylsulfoxyde et de l'anhydride sulfurique-pyridine, du diméthylsulfoxyde et de la cétèneimine, du diméthylsulfoxyde et du chlore, du diméthylsulfoxyde et de l'acétate mercurique, du sulfure de diméthyle et de la N-chlorosuccinimide, du sulfure de diméthyle ou du sulfure de méthyle et de phényle) et du chlore, etc ; (2) un composé de chrome tel que du trioxyde de chrome-pyridine, du trioxyde de chrome-acide sulfurique, un bichromate de métal alcalin (par exemple le bichromate de sodium, le bichromate de potassium, etc.), un chromate d'alkyle inférieur (par exemple le chromate de t-butyle, etc) et analogues.

L'oxydation en utilisant le diméthylsulfoxyde et la dicyclohexylcarbodiimide est de préférence réalisée en présence d'un donneur de protons tel qu'un acide (par exemple acide phosphorique, acide trifluoracétique, acide dichloroacétique, etc), d'un mélange d'acide et d'une base (par exemple acide trifluoracétique-pyridine, acide phosphorique-pyridine, etc) ou analogues.

La présente réaction d'oxydation est réalisée sans acide ou sans base ou en présence d'un acide ou d'une base et elle est choisie de manière facultative selon le genre d'oxydant à utiliser.

La présente oxydation est réalisée sans solvant ou avec solvant tel que le benzène, le toluène, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le tétrachlorure de carbone, l'éther diéthylique, la diméthylformamide, ou tout autre solvant qui n'affecte pas défavorablement la réaction, solvant est choisi de manière facultative selon le genre d'oxydant à utiliser.

Dans le cas où le composé de départ de la présente réaction d'oxydation est sous forme de dérivé réactif sur le groupe hydroxyméthyle, un oxydant convenable peut

comprendre le diméthylsulfoxyde et analogues. La présente oxydation est de préférence réalisée en présence d'une base (par exemple bicarbonate de sodium, triéthylamine, etc).

5 La température de réaction d'oxydation de ce procédé n'est pas critique et la réaction est réalisée en refroidissant, à la température ambiante, sous un léger ou un fort chauffage. La température de réaction est de manière facultative choisie selon le genre d'oxydant à utiliser.

10 ii) : (IX) → (X)

Le composé (X) ou son sel peut être préparé en soumettant le composé (IX) ou son sel à une réaction d'isomérisation.

15 La présente réaction est ordinairement réalisée dans un solvant tel que l'eau, l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane, le diméthylsulfoxyde, l'acétate d'éthyle ou tout autre solvant qui n'affecte pas défavorablement la réaction.

20 La réaction est de préférence réalisée en présence d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin, un carbonate de métal alcalin, un bicarbonate de métal alcalin, une trialkylamine, la pyridine ou analogues.

25 La température de réaction n'est pas critique et la réaction est de préférence réalisée en refroidissant ou à la température ambiante.

iii) : (X) + (XI) → (XII)

30 Le composé (XII) ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (X) ou son sel avec le composé (XI) ou son sel. La présente réaction peut être réalisée d'une manière semblable à celle du procédé B-(1) - iv), mentionné précédemment.

iv) : (XII) → (XIII)

35 Le composé (XIII) ou son sel peut être préparé en oxydant le composé (XII) ou son sel.

La présente réaction d'oxydation peut être réalisée par un procédé classique qui est appliqué pour la trans-

formation de $-S-\overset{\uparrow}{\underset{O}{S}}$, par exemple en utilisant un oxydant, tel que l'acide m-chloroperbenzoïque, l'acide perbenzoïque, l'acide peracétique, l'ozone, l'eau oxygénée, l'acide périodique ou analogues.

5 La présente réaction est ordinairement réalisée dans un solvant tel que l'eau, l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle ou tout autre solvant qui n'affecte pas défavorablement la réaction.

10 La température de réaction n'est pas critique et la réaction est de préférence réalisée en refroidissant ou à la température ambiante.

v) : (XIII) \rightarrow (IIIa)

15 Le composé (IIIa) ou son sel peut être préparé en réduisant le composé (XIII) ou son sel.

La présente réduction peut être réalisée par un procédé classique qui est appliqué à la transformation de

20 $\overset{O}{\uparrow}$ en $-S-$, par exemple en utilisant du trichlorure de phosphore, une combinaison de chlorure stanneux et de chlorure d'acétyle, une combinaison d'un iodure de métal alcalin (par exemple l'iodure de sodium, etc) et d'un anhydride trihaloacétique (par exemple l'anhydride trifluoroacétique, etc) et analogues.

25 La présente réduction est ordinairement réalisée dans un solvant tel que l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, la diméthylformamide, le benzène, l'hexane, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle, ou tout autre solvant qui n'affecte pas défavorablement la réaction.

30 La température de réaction n'est pas critique et la réaction est ordinairement réalisée en refroidissant ou à la température ambiante.

PROCEDE B - (3)

i) : (IIIb) \rightarrow (IIIc)

35 Le composé (IIIc) ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel peut être préparé en soumettant le composé (IIIb) ou son sel à une réaction de désacylation.

La présente réaction peut être réalisée d'une manière semblable à celle du procédé 4 mentionné ci-dessus.

ii) : (IIIc) → (IIIb)

5 Le composé (IIIb) ou son sel peut être préparé en faisant réagir le composé (IIIc) ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel avec un agent d'acylation.

La présente réaction peut être réalisée d'une manière semblable à celle du procédé 1 mentionné ci-dessus.

PROCEDE B - (4)

10 i) : (IIId) → (III)

Le composé (III) ou son sel peut être préparé en soumettant le composé (IIId) ou son sel à la réaction d'élimination du groupe de protection du groupe carboxy.

15 La présente réaction peut être réalisée d'une manière semblable à celle du procédé 2 mentionné ci-dessus.

PROCEDE B - (5)

20 Le composé recherché (IIIf) ou son sel peut être préparé en soumettant le composé (IIIe) ou son sel à une réaction d'élimination du groupe de protection du groupe amino.

Un sel convenable du composé (IIIe) peut être indiqué comme étant un de ceux donnés à titre d'exemples pour le composé (I).

25 La réaction d'élimination est réalisée selon un procédé classique tel que l'hydrolyse, la réduction, un procédé traitant le composé (IIIe), où la partie amino protégée est un groupe acylamino, avec un agent d'imino-halogénéation, un agent d'iminoéthérification et puis, si cela est nécessaire, en hydrolysant le produit résultant ;
30 ou analogues. L'hydrolyse peut comprendre un procédé utilisant un acide ou une base ou de l'hydrazine et analogues. Ces procédés peuvent être choisis selon le genre de groupes de protection à éliminer.

35 Parmi ces procédés, l'hydrolyse utilisant un acide est un des procédés les plus courants et préférables pour éliminer les groupes de protection tels qu'un groupe alcoxycarbone substitué ou non substitué, par exemple

t-pentyloxycarbonyle, un groupe alcanoyle inférieur (par exemple le groupe formyle, acétyle, etc), un groupe cycloalcoxycarbonyle, un groupe aralcoxycarbonyle substitué ou non substitué, un groupe aralkyle (par exemple le groupe trityle), un groupe phénylthio substitué, un groupe aralkylidène substitué, un groupe alkylidène substitué, un groupe cycloalkylidène substitué ou analogues. Un acide convenable comprend un acide organique ou minéral tel que l'acide formique, l'acide trifluoroacétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide chlorhydrique et analogues, et l'acide très convenable est un acide qui peut facilement être retiré du mélange réactionnel d'une manière classique telle que la distillation sous pression réduite, par exemple l'acide formique, l'acide trifluoroacétique, l'acide chlorhydrique, etc. Les acides peuvent être choisis selon le genre de protection à éliminer. Quand la réaction d'élimination est conduite avec un acide, elle peut être réalisée en présence ou en l'absence d'un solvant. Un solvant convenable comprend l'eau, un solvant organique classique ou leurs mélanges.

La réaction d'élimination en utilisant de l'acide trifluoroacétique peut être réalisée en présence d'anisol. L'hydrolyse utilisant l'hydrazine est couramment appliquée pour éliminer un groupe de protection du groupe amino, du type phtaloyle ou succinyle.

L'élimination en utilisant une base est utilisée pour éliminer un groupe acyle tel que le groupe trifluoroacétyle. Une base convenable peut comprendre une base minérale et une base organique.

L'élimination par réduction est généralement appliquée pour éliminer le groupe de protection, par exemple un groupe haloalcoxycarbonyle (par exemple le groupe trichloroéthoxycarbonyle, etc), un groupe aralcoxycarbonyle substitué ou non substitué (par exemple le groupe benzyloxy-carbonyle, etc), le groupe 2-pyridylméthoxycarbonyle, etc. Une réduction convenable peut comprendre, par exemple, une réduction avec un borohydrure de métal alcalin (par exemple

le borohydrure de sodium, etc), une réduction avec une combinaison d'un métal (par exemple l'étain, le zinc, le fer, etc) ou de ce métal avec un composé de sel métallique (par exemple le chlorure chromeux, l'acétate chromeux, etc) et d'un acide organique ou minéral (par exemple l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide chlorhydrique, etc); et la réduction catalytique. Un catalyseur convenable comprend un catalyseur classique, par exemple le nickel de Raney, l'oxyde de platine, du palladium-carbone et analogues.

10 Parmi les groupes de protection, le groupe acyle peut généralement être éliminé par hydrolyse. Spécialement, les groupes alcoxycarbone à substitution halogénée et 8-quinolyloxycarbone sont ordinairement éliminés en traitant avec un métal lourd tel que le cuivre, le zinc ou analogues.

15 Parmi les groupes de protection, le groupe acyle peut aussi être éliminé en traitant avec un agent d'imino-halogénéation (par exemple l'oxychlorure de phosphore, etc) et un agent d'iminoéthérification tel qu'un alcanol inférieur (par exemple le méthanol, l'éthanol, etc) si cela est nécessaire, suivi d'hydrolyse.

20 La température de réaction n'est pas critique et peut convenablement être choisie selon le genre de groupe de protection du groupe amino et le procédé d'élimination comme mentionné ci-dessus, et la réaction est de préférence réalisée dans un état modéré tel qu'en refroidissant ou à une température légèrement élevée.

30 La présente invention comprend, dans son domaine de protection, les cas où un autre ou plusieurs autres groupes amino protégés et/ou groupes carboxy protégés sont transformés en groupes amino libres et/ou en groupes carboxy libres correspondants durant la réaction ou l'étape de post-traitement du présent procédé.

35 Les composés recherchés (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables de la présente invention sont de nouveaux composés qui présentent une forte activité antibactérienne et inhibent la croissance d'un grand nombre de

microorganismes pathogènes comprenant des bactéries Gram-positives et Gram-négatives et sont utiles comme agents antimicrobiens. Dans des buts thérapeutiques, les composés selon la présente invention peuvent être utilisés sous forme de préparations pharmaceutiques classiques qui contiennent des composés, en tant qu'ingrédients actifs, mélangés avec un support pharmaceutiquement acceptable tel qu'un excipient solide ou liquide organique ou minéral convenable pour l'administration orale, parentérale ou externe. Les préparations pharmaceutiques peuvent être sous forme solide telle que des capsules, des tablettes, des dragées, des onguents ou des suppositoires, ou sous forme liquide telle que des solutions, des suspensions ou des émulsions. Si on le désire, on peut inclure, dans les préparations ci-dessus, des substances auxiliaires, des agents de stabilisation, des agents mouillants ou émulsionnants, des tampons et d'autres additifs couramment utilisés.

Alors que la dose des composés varie selon l'âge ou l'état du malade, une dose unique moyenne d'environ 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg et 1000 mg des composés selon la présente invention s'est révélée efficace pour traiter des maladies infectieuses provoquées par les bactéries pathogènes. En général, des quantités entre 1 mg/organisme et environ 6000 mg/organisme ou même plus peuvent être administrées par jour.

Pour illustrer l'utilité du composé recherché, les activités antimicrobiennes d'un composé représentatif de la présente invention sont présentées ci-dessous.

Concentration d'inhibition minima

30 (A) Procédé expérimental

L'activité antibactérienne in vitro a été déterminée par le procédé de dilution double sur plaque d'agar-agar comme décrit ci-dessous.

Le contenu d'une boucle d'une culture, réalisée toute la nuit, de chaque souche expérimentale dans un bouillon de Trypticase-soja (10^8 cellules viables par ml)

a été amené à se développer en stries ou en bandes sur de l'agar-agar-infusion de coeur (agar-agar-HI) contenant des concentrations graduelles du composé expérimental représentatif, et la concentration d'inhibition minima (CIM) a été exprimée en µg/ml après incubation à 37°C pendant 20 heures.

(B) Composés expérimentaux

(1) Un 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (isomère syn) (mélange cis, trans).

(2) Un 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans).

(C) Résultats expérimentaux

Souches expérimentales	C.I.M. (µg/ml)	
	(1)	(2)
Escherichia coli 35	<0,025	<0,025
Proteus vulgaris 2	0,050	0,050
Citrobacter freundii 75	0,780	1,56
Enterobacter cloacae 60	0,050	0,050

Les préparations et les exemples suivants sont donnés pour illustrer la présente invention avec plus de détails.

Préparation des composés de départ de la présente invention

Préparation 1

1) Du réactif de Jones (14,5 ml) a été ajouté goutte à goutte à une suspension de 7- $\overline{2}$ -(2-formamido-thiazol -4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido $\overline{3}$ -hydroxyméthyl-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (19,5 g)

dans de l'acétone (300 ml) entre 0 et 3°C en agitant et le mélange a été agité pendant 20 minutes à la même température. Le mélange réactionnel a été filtré et le filtrat a été lavé avec de l'acétone.

5 Dans le mélange du filtrat et des lavages on a ajouté de l'acétate d'éthyle (300 ml), on a lavé avec de la saumure et séché avec du sulfate de magnésium.

La solution a été évaporée et le résidu a été pulvérisé dans de l'éther diéthylique pour donner du
10 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidothiazol -4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{}$ -3-formyl-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (13,7 g).

IR (Nujol) : 3250, 1780, 1720, 1670, 1600, 1540 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,67 (2H, s), 3,95 (3H, s), 5,45 (1H, d,

15 J=5Hz), 6,15 (1H, dd, J=5,8Hz), 7,30 (1H, s), 7,23-7,77 (11H, m), 8,57 (1H, s), 9,53 (1H; s), 9,83 (1H, d, J=8Hz), 12,70 (1H, s).

2) Une solution de 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidothiazol -4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{}$ -3-formyl-3-céphem-4-carboxylate
20 de benzhydryle (isomère syn) (3 g) et de triéthylamine (0,45 g) dans du tétrahydrofurane (30 ml) a été agitée à la température ambiante pendant 40 minutes. Dans le mélange réactionnel, on a ajouté de l'acétate d'éthyle (50 ml) et on a lavé avec de l'acide chlorhydrique à 3%
25 et de la saumure. La solution organique a été séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu a été pulvérisé dans de l'éther diisopropylique pour donner du 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidothiazol -4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido $\sqrt{}$ -3-formyl-2-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (2,48 g).

30 IR (Nujol) : 1780, 1730, 1665 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,93 (3H, s), 5,3 (1H, d, J=4Hz), 5,43

(1H,s), 5,73 (1H, d.d, J=4,8Hz), 6,83 (1H,s), 7,13-

7,72 (10H, m), 7,53 (1H, s), 8,3 (1H, s), 8,57 (1H,s),

9,40 (1H,s), 9,80 (1H,d, J=8Hz), 12,63 (1H, large s).

35 3) A une solution de 7- $\sqrt{2}$ -méthoxyimino-2-(2-formamidothiazol -4-yl)acétamido $\sqrt{}$ -3-formyl-2-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (1,0 g) et de chlorure de

f

3-pyridazinylméthyltriphénylphosphonium (1,15 g) dans du chlorure de méthylène (40 ml) et dans de l'eau (40 ml) on a ajouté du sulfate acide de tétra-n-butylammonium (25 mg). La solution a été réglée à un pH de 8,5 avec une solution aqueuse de carbonate de potassium à 20% et agitée à la température ambiante pendant 3 heures. La solution résultante a été réglée à un pH de 2,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10%. La couche organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice pour donner du 7- $\overline{2}$ -méthoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridazinyl)vinyl $\overline{1}$ -2-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans) (0,2 g).

IR (Nujol) : 3170, 1778, 1740, 1670, 1620 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,90 (3H, s), 5,30 (1H, d, J=4Hz), 5,67 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 5,80 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,9-7,7 (16H, m), 8,47 (1H, s), 9,0 (1H, m), 9,68 (1H, d, J=8Hz), 12,6 (1H, large s).

4) A une solution de 7- $\overline{2}$ -méthoxyimino-2-formamidothiazol-4-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridazinyl)vinyl $\overline{1}$ -2-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans) (2,1 g) dans du chlorure de méthylène (40 ml), on a ajouté une solution d'acide m-chloroperbenzoïque à 70% (0,87 g) dans du chlorure de méthylène (20 ml) à -35°C avec agitation. Le mélange réactionnel a été agité à la même température pendant 20 minutes. La solution résultante a été lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5%. La couche organique séparée a été concentrée sous pression réduite et le résidu a été trituré dans de l'éther diisopropylique pour donner du 1-oxyde de 7- $\overline{2}$ -méthoxyimino-2-(2-formamidothiazole-4-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridazinyl)vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans) (1,85 g).

/

IR (Nujol) : 3200, 1786, 1710 (épaulement), 1665 cm^{-1} .

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,91 (2H, m), 3,97 (3H, s), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 6,13 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,12 (1H, s), 7,2-7,8 (14H, m), 8,10 (1H, d, J=16Hz), 8,58 (1H, s), 9,17 (1H, m), 9,33 (1H, d, J=8Hz), 12,4 (1H, large s).

5) A une solution de 1-oxyde de 7- $\overline{\text{Z}}$ 2-méthoxyimino-2-(2-formamidothiazol -4-yl)acétamido $\overline{\text{O}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ 2-(3-pyridazinyl)vinyl $\overline{\text{I}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans) (1,8 g) dans de la N,N-diméthylformamide (18 ml), on a ajouté du trichlorure de phosphore (0,45 ml) à -30°C avec agitation. Le mélange réactionnel a été agité entre -15 et -10°C pendant 30 minutes et ajouté goutte à goutte à de la glace-eau (100 ml). La suspension a été réglée à un pH de 7,5 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Le précipité a été rassemblé par filtration, lavé avec de l'eau, séché sous pression réduite et soumis à une chromatographie sur colonne sur du gel de silice pour donner du 7- $\overline{\text{Z}}$ 2-méthoxyimino-2-(2-formamidothiazol -4-yl) acétamido $\overline{\text{O}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ 2-(3-pyridazinyl)vinyl $\overline{\text{I}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans) (0,9 g).

IR (Nujol) : 1780, 1710, 1671 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,93 (3H, s), 4,0 (2H, m), 5,35 (1H, d, J=5Hz), 6,02 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,06 (1H, s), 7,2 (1H, d, J=16Hz), 7,2-7,8 (13H, m), 7,88 (1H, d, J=16Hz), 8,55 (1H, s), 9,13 (1H, m), 9,82 (1H, d, J=8Hz), 12,6 (1H, large s).

6. Dans une solution de 7- $\overline{\text{Z}}$ 2-méthoxyimino-2-(2-formamidothiazol -4-yl)acétamido $\overline{\text{O}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ 2-(3-pyridazinyl)vinyl $\overline{\text{I}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans) (0,85 g) dans du méthanol (45 ml) et dans du tétrahydrofurane (9 ml), on a ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (0,56 ml) et le mélange a été agité à la température ambiante pendant 1,5 heure. La solution résultante a été réglée à un pH de 7,0 avec une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans de l'acétate d'éthyle (150 ml). La couche organique a été lavée

avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide pour donner du 7- $\overline{2}$ -méthoxyimino-2-(2-aminothiazol -4-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridazinyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans) (0,68 g).
 5 IR (Nujol) : 3300, 1770, 1713, 1662, 1607 cm^{-1}
 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,87 (3H, s), 3,9 (2H, m), 5,33 (1H, d, J=5Hz), 5,93 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,78 (1H, s),
 7,03 (1H, s), 7,12 (1H, d, J=16Hz), 7,1-7,8 (14H, m),
 10 7,84 (1H, d, J=16Hz), 9,10 (1H, m), 9,67 (1H, d, J=8Hz).

7) A une solution de 7- $\overline{2}$ -méthoxyimino-2-(2-aminothiazol -4-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridazinyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn)
 15 (isomère trans) (0,65 g) dans du chlorure de méthylène (6,5 ml) et dans de l'anisol (1,5 ml), on a ajouté de l'acide trifluoracétique (3,0 ml) en refroidissant par de la glace avec agitation. Le mélange réactionnel a été agité à la température ambiante pendant 30 minutes. La solu-
 20 tion résultante a été ajoutée goutte à goutte à de l'éther diisopropylique (100 ml) et le précipité a été rassemblé par filtration et dissous dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La couche aqueuse (100 ml) a été lavée avec de l'acétate d'éthyle (50 ml) deux fois, concen-
 25 trée jusqu'à 30 ml sous pression réduite et réglée à un pH de 3,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10%. Le précipité a été rassemblé par filtration, lavé avec de l'eau et séché sur du pentoxyde de phosphore sous pression réduite pour donner de l'acide 7- $\overline{2}$ -méthoxyimino-2-(2-aminothiazol -4-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridazinyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-
 30 carboxylique (isomère syn) (isomère trans) (0,37 g).
 IR (Nujol) : 3250, 1775, 1660, 1611 cm^{-1}
 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,87 (3H, s), 3,9 (2H, m), 5,28 (1H, d, J=5Hz), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,77 (1H, s),
 35 7,12 (1H, d, J=16Hz), 7,67 (2H, m), 8,00 (1H, d, J=16Hz), 9,07 (1H, m), 9,63 (1H, d, J=8Hz).

Préparation 2

1) Du 7-phénylacétamido-3-formyl-2-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (5,1 g) a été ajouté au mélange de chlorure de 2-pyridylméthylènetriphénylphosphonium (4,7 g), d'eau (25 ml) et de dichlorométhane (50 ml) et la solution a été agitée à la température ambiante pendant 2 heures en maintenant le pH entre 8,8 et 9,0 avec une solution aqueuse à 20% de carbonate de sodium.

La couche organique séparée a été lavée avec de la saumure, et séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée pour donner un produit brut. Le produit brut a été ajouté à de l'acétate d'éthyle (300 ml). Le précipité a été filtré, lavé avec de l'acétate d'éthyle et de l'éther diisopropylique, et séché pour donner du 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)vinyl $\overline{1}$ -2-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère trans) (2,8 g).

IR (Nujol) : 3150, 1770, 1730, 1670, 1620, 1535 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,60 (2H, s), 5,28 (1H, d, J=5Hz), 5,50 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 5,72 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=17Hz), 7,13-7,67 (16H, m), 7,90 (1H, d, J=17Hz), 7,7-8,50 (3H, m), 8,72 (1H, d, J=4Hz), 9,30 (1H, d, J=8Hz).

2) Une solution d'acide m-chloroperbenzoïque (9,73 g) dans du dichlorométhane (60 ml) a été ajoutée goutte à goutte à une solution de 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)vinyl $\overline{1}$ -2-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère trans) (27,6 g) dans du dichlorométhane (280 ml) entre -25 et -30°C et la solution a été agitée pendant 10 minutes à la même température. Le mélange réactionnel a été déversé dans l'eau (100 ml). La couche organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse à 2% de bicarbonate de sodium et de la saumure, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée pour donner du 1-oxyde de 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère trans) (24,5 g).

IR (Nujol) : 3270, 1780, 1700, 1640, 1580, 1560, 1530 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,67 (2H, s), 3,72 et 4,55 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),

5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,93 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,02

(1H, s), 7,05 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 8,12 (1H, d, $J=17\text{Hz}$),

5 7,05-8,67 (19H, m).

3) Du trichlorure de phosphore (15,2 g) a été
ajouté à la solution de 1-oxyde de 7-phénylacétamido-3-
 $\overline{\text{2}}\text{-(2-pyridyl)vinyl}\overline{\text{1}}\text{-3-céphem-4-carboxylate}$ de benzhydryle
(isomère trans) (22,2 g) dans du diméthylformamide (220 ml)
10 à -30°C et la solution est agitée entre -30 et -25°C pendant
10 minutes. Le mélange réactionnel a été déversé dans de
l'eau froide (1 l) et les précipités résultants ont été
rassemblés par filtration. Le filtrat a été dissous dans
de l'acétate d'éthyle (300 ml) et la couche d'acétate
15 d'éthyle a été lavée avec de la saumure, séchée sur du
sulfate de magnésium et évaporée pour donner du 7-phényl-
acétamido-3- $\overline{\text{2}}\text{-(2-pyridyl)vinyl}\overline{\text{1}}\text{-3-céphem-4-carboxylate}$
de benzhydryle (isomère trans) (15,9 g).

IR (Nujol) : 3300, 1770, 1695, 1645, 1575, 1555, 1520 cm^{-1} ,

20 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,60 (2H, s), 3,95 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),

5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz),

7,07 (1H, s), 7,15 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7,92 (1H, d,

$J=17\text{Hz}$), 7,17-8,0 (18H, m), 8,60 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),

9,20 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

25 4) A une suspension de complexe de pyridine-
pentachlorure de phosphore préparée à partir de pyridine
(48 g) et de pentachlorure de phosphore (12,7 g) dans du
chlorure de méthylène (120 ml), on a ajouté du 7-phényl-
acétamido-3- $\overline{\text{2}}\text{-(2-pyridyl)vinyl}\overline{\text{1}}\text{-3-céphem-4-carboxylate}$
30 de benzhydryle (isomère trans) (12 g) en refroidissant dans
de la glace avec agitation. Le mélange a été agité à la
même température pendant 30 minutes et déversé dans du
méthanol (90 ml) à -25°C . La solution mélangée a encore
été agitée entre -5 et -15°C pendant 10 minutes, puis elle
35 a été évaporée sous pression réduite. Dans le résidu, on a
ajouté un mélange de tétrahydrofurane (200 ml), d'acétate
d'éthyle (200 ml) et d'eau (200 ml) et le mélange a été
réglé à un pH de 6,5 avec une solution aqueuse saturée de

bicarbonate de sodium. La couche organique séparée a été lavée avec de la saumure, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée pour donner du 7-amino-3- $\sqrt{2}$ -(2-pyridyl)vinyl-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère trans) (6,6 g).

5 IR (Nujol) : 3300, 1770, 1720, 1615, 1580 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,93 (2H, ABq, J=18Hz), 4,92 (1H, d, J=5Hz),
5,20 (1H, d, J=5Hz), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, d, J=17Hz),
7,92 (1H, d, J=17Hz), 7,17-8,10 (15H, m), 8,50-8,75 (1H, m).

5) Un réactif de Vilsmeier a été préparé à partir
10 d'oxychlorure de phosphore (1,29 g) et de diméthylformamide (0,62 g) dans de l'acétate d'éthyle (30 ml) à la manière ordinaire. De l'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétique (isomère syn) (1,6 g) a été ajouté à la suspension agitée du réactif de Vilsmeier dans de l'acétate d'éthyle
15 (2 ml) et du tétrahydrofurane (10 ml) en refroidissant par de la glace et agité à la même température pendant 1/2 heure pour produire une solution d'acide activé. De la N-(triméthylsilyl)acétamide (5,0 g) a été ajoutée à la solution agitée de 7-amino-3- $\sqrt{2}$ -(2-pyridyl)vinyl-3-céphem-4-carboxy-
20 late de benzhydryle (isomère trans) (3 g) dans de l'acétate d'éthyle (30 ml) et agitée entre 40 et 43°C pendant 30 minutes. A la solution claire, on a ajouté la solution d'acide activé préparée ci-dessus à -20°C et on a agité à la même température pendant 30 minutes. De l'eau (30 ml) a été ajoutée
25 à la solution résultante et la couche organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium et à de la saumure, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée pour donner du 7- $\sqrt{2}$ -méthoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acétamido-3- $\sqrt{2}$ -(2-pyridyl)vinyl-3-céphem-
30 4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans) (4,1 g).

IR (Nujol) : 3150, 1770, 1710, 1670, 1610, 1540 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,58 (2H, m), 3,92 (3H, s),
5,38 (1H, d, J=5Hz), 6,0 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
7,07 (1H, s), 7,13-8,28 (14H, m),
35 8,55 (1H, s), 8,50-8,77 (1H, m),
9,82 (1H, d, J=8Hz).

6) Un mélange de 7-amino-3- $\sqrt{2}$ -(2-pyridyl)vinyl-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère trans) (25 g)

et de N-(triméthylsilyl)acétamide (4,2 g) dans de l'acétate d'éthyle (20 ml) et du tétrahydrofurane (10 ml) a été agité à la température ambiante pendant 20 minutes pour donner une solution claire. Dans la solution, on a ajouté
 5 du chlorure de 2-éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl) acétyle (isomère syn) (1,4 g) entre -15 et -20°C et on a agité à la même température pendant 30 minutes. De l'eau (20 ml) a été ajoutée à la solution résultante et la couche organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse
 10 à 5% de bicarbonate de sodium et de la saumure, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée pour donner du 7- $\overline{2}$ -éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl) acétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans) (3,6 g).

15 IR (Nujol) : 3250, 1775, 1710, 1670, 1610, 1520 cm⁻¹
 RMN \int (DMSO-d₆) : 1,23 (3H, t, J=7Hz), 3,83 (2H, m), 4,15 (2H, q, J=7Hz), 5,28 (1H, d, J=5Hz), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz) 6,98 (1H, s), 7,08 (1H, d, J=17Hz), 7,60 (1H, d, J=17Hz), 7,10-8,33 (13H, m), 8,55 (1H, d, J=5Hz), 9,58 (1H, d, J=8Hz).

Préparation 3

1) Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 2-1).

(1) La 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(4-pyridyl) vinyl $\overline{7}$ -
 25 2-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère trans).

IR (Nujol) : 3770, 1767, 1725, 1645 cm⁻¹
 RMN \int (DMSO-d₆) : 3,57 (2H, s), 5,23 (1H, d, J=4Hz), 5,50 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 5,83 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,6-7,8 (19H, m), 8,52 (2H, d, J=6Hz), 9,16 (1H, d, J=8Hz)

(2) Le 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{7}$ -
 2-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère cis)

IR (Nujol) : 3250, 1760, 1720(s), 1650, 1520 cm⁻¹
 RMN \int (DMSO-d₆) : 3,60 (2H, s), 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,43
 35 (1H, m), 5,80 (1H, s), 6,53 (2H, s), 6,80-8,50 (19H, m), 8,68 (2H, m), 9,27 (1H, d, J=8Hz).

2) Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 2-2).

(1) Le 1-oxyde de 7-phénylacétamido-3- $\overline{\text{2}}$ -(4-pyridyl)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle
5 (isomère trans).

IR (Nujol) : 1770, 1718, 1698, 1647 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,66 (2H, s), 3,8 (2H, m), 5,07 (1H, d, J=4Hz), 5,97 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 6,9-8,2 (20H, m), 8,53 (2H, large s), 8,60 (1H, d, J=8Hz)

10 (2) Le 1-oxyde de 7-phénylacétamido-3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère cis).

IR (Nujol) : 3200, 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

15 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,50 (2H, m), 3,67 (2H, s), 5,03 (1H, d, J=5Hz), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,52 (2H, s), 6,85 (1H, s), 7,0-8,0 (17H, m), 8,47 (3H, m).

3) Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 2-3).

20 (1) le 7-phénylacétamido-3- $\overline{\text{2}}$ -(4-pyridyl)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère trans)

IR (Nujol) : 3270-3170, 1772, 1710, 1670 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,60 (2H, s), 3,70, 4,13 (2H, ABq, J=17Hz), 5,23 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,9-7,7 (20H, m), 8,50 (2H, large s), 9,23 (1H, d, J=8Hz).

25 (2) le 7-phénylacétamido-3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère cis).

IR (Nujol) : 3150, 1770, 1710, 1660, 1530 cm^{-1}

30 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,47 (2H, ABq, J=18Hz), 3,57 (2H, s), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,52 (2H, s), 6,85 (1H, s), 7,17-8,0 (17H, m), 8,57 (1H, d, J=8Hz).

4) Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 2-4).

35 (1) Le 7-amino-3- $\overline{\text{2}}$ -(4-pyridyl)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère trans).

IR (Nujol) : 1770, 1719, 1583 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,83 (2H, m), 4,87, 5,13 (2H, ABq, J=5Hz),

✓

6,9-7,6 (17H, m), 8,45 (2H, d, J=5Hz).

(2) le 7-amino-3- $\overline{\text{Z}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère cis).

IR (Nujol) : 3300, 1760, 1720 cm^{-1}

5 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,42 (2H, ABq, J=18Hz), 4,87 (1H, d, J=5Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 6,45 (2H, s), 6,77 (1H, s), 7,05-7,67 (12H, m), 8,38 (2H, m).

(3) le 7-amino-3- $\overline{\text{Z}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis, trans).

10 IR (Nujol) : 3300, 1760, 1710 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,87 (2H, m), 4,90 (1H, d, J=5Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 7,0-7,80 (15H, m), 8,43 (2H, m).

5) Le composé suivant a été obtenu d'une manière semblable à celle de la préparation 2-5).

15 Le 7- $\overline{\text{Z}}$ -(t-butoxycarbonylméthoxyimino)-2-(2-formamidothiazol -4-yl)acétamido $\overline{\text{Z}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ -(2-pyridyl)vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans).

IR (Nujol) : 3250, 1780, 1720, 1680, 1540 cm^{-1}

20 RMN δ (DMSO- d_6) : 1,43 (9H, s), 3,95 (2H, ABq, J=18Hz), 4,67 (2H, s), 5,38 (1H, d, J=5Hz), 6,0 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,05 (1H, s), 7,18 (1H, d, J=17Hz), 7,68 (1H, d, J=17Hz), 7,19-8,15 (13H, m), 8,57 (1H, s), 8,50-8,75 (1H, m), 9,75 (1H, d, J=8Hz).

25 6) Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 1-6).

(1) Le 7- $\overline{\text{Z}}$ -méthoxyimino-2-(2-aminothiazol -4-yl)acétamido $\overline{\text{Z}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ -(2-pyridyl)vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans).

30 IR (Nujol) : 3250, 1780, 1720, 1680, 1610, 1580, 1530 cm^{-1}

35 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,63 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,30 (1H, d, J=5Hz), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,97 (1H, d, J=17Hz), 7,03 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=17Hz), 7,08-7,70 (14H, m), 8,45-8,67 (1H, m), 9,67 (1H, d, J=8Hz).

(2) le dichlorhydrate de 7- $\sqrt{2}$ -(t-butoxycarbonyl-méthoxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(2-pyridyl)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans).

5 IR (Nujol) : 3200, 1780, 1720, 1680, 1610, 1570 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 1,47 (9H, s), 3,93 (2H, large s),
4,72 (2H, s), 5,42 (1H, d, J=5Hz), 6,05 (1H, dd,
J=5Hz, 8Hz), 7,05 (1H, s), 7,18 (1H, d, J=17Hz),
7,80 (1H, J=17Hz), 7,17-8,50 (13H, m), 8,72 (1H,
10 d, J=5Hz), 9,92 (1H, d, J=8Hz).

7) Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 2-6).

(1) Le 7- $\sqrt{2}$ -éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(4-pyridyl)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère trans).

15 IR (Nujol) : 3260, 1777, 1710, 1672, 1610 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,85 (2H, m),
4,15 (2H, q, J=7Hz), 5,25 (1H, d, J=5Hz), 5,92 (1H,
20 dd, J=5Hz, 8Hz), 6,99 (1H, s), 6,9-7,8 (16H, m),
8,70 (2H, d, J=5Hz), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

(2) Le 7- $\sqrt{2}$ -éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (isomère cis).

25 IR (Nujol) : 3250, 1770, 1720, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 1,10 (3H, t, J=7Hz), 3,47 (2H, ABq,
J=18Hz), 4,22 (2H, q, J=7Hz), 5,33 (1H, d, J=5Hz),
5,97 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50 (2H, s), 6,83
30 (1H, s), 7,10-7,88 (12H, m), 8,40 (1H, m), 9,67
(1H, d, J=8Hz).

8) Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 1-7).

(1) L'acide 7- $\sqrt{2}$ -méthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(2-pyridyl)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylique (isomère syn) (isomère trans).

/

IR (Nujol) : 3300, 1770, 1670, 1625, 1570, 1520 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,62 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,78 (1H, s), 7,05 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7,95 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7,0-8,18 (5H, m), 8,57 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 9,65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

5

(2) l'acide 7- $\sqrt{2}$ -éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(2-pyridyl)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylique (isomère syn) (isomère trans).

IR (Nujol) : 3250, 1770, 1670, 1620, 1575, 1520 cm^{-1}

10 RMN δ (DMSO- d_6) : 1,12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,90 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,22 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,03 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7,93 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 7,17-8,38 (3H, m), 8,58 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 9,62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

15

(3) l'acide 7- $\sqrt{2}$ -éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(4-pyridyl)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylique (isomère syn) (isomère trans).

IR (Nujol) : 3200, 1770, 1665, 1630, 1608 cm^{-1}

20 RMN δ (DMSO- d_6) : 1,28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,93 (2H, m), 4,22 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,07 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,62 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,17 (2H, large s), 8,65 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

25 (4) l'acide 7- $\sqrt{2}$ -éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylique (isomère syn) (isomère cis).

IR (Nujol) : 3250, 1770, 1680, 1610, 1520 cm^{-1}

30 RMN δ (DMSO- d_6) : 1,18 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,67 (2H, m), 4,17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,82 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,57 (2H, s), 7,10-7,88 (2H, m), 8,47 (2H, m), 9,58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(5) l'acide 7- $\sqrt{2}$ -carboxyméthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(2-pyridyl)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylique (isomère syn) (isomère trans).

35 IR (Nujol) : 3250, 1770, 1670, 1620, 1565, 1530 cm^{-1}

RMN \int (DMSO- d_6) : 3,93 (2H, ABq, J=18Hz), 4,67 (2H, s),
5,33 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
6,87 (1H, s), 7,05 (1H, d, J=17Hz), 8,0 (1H, d,
J=17Hz), 7,0-8,08 (3H, m), 8,62 (1H, d, J=5Hz),
5 9,62 (1H, d, J=8Hz).

Préparation 4

1) De l'iodure de sodium (1,8 g) a été ajouté
à une solution de 7-amino-3-chlorométhyl-3-céphem-4-
10 carboxylate de benzhydryle (5,0 g) et de triphénylphosphine
(3,2 g) dans de la diméthylformamide (15 ml) en refroidis-
sant par de la glace et agité pendant 3 heures à la tempé-
rature ambiante. La solution résultante a été ajoutée goutte
à goutte à de l'acétate d'éthyle (250 ml) avec agitation
vigoureuse. Le précipité, rassemblé par filtration, a
15 été lavé avec de l'acétate d'éthyle pour donner du chlorhy-
drate d'iodure de $\overline{\int}$ 4-benzhydryloxy-carbonyl-7-amino-3-céphem-
3-ylméthyl $\overline{\int}$ triphénylphosphonium (9,6 g).

IR (Nujol) : 3330, 1780, 1700, 1645 cm^{-1} .

2) Du chlorhydrate d'iodure de (4-benzhydryloxy-
20 carbonyl-7-amino-3-céphem-3-ylméthyl)triphénylphosphonium
(5 g) a été dissous dans une solution mélangée de tétra-
hydrofurane (35 ml) et de 35 ml de solution aqueuse de
bicarbonate de sodium (1,6 g). Dans la solution, on a
ajouté une solution de chlorhydrate de chlorure de 2-(5-
25 amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétyle
(isomère syn) (2,6 g) dans du tétrahydrofurane entre $-3^{\circ}C$
et $3^{\circ}C$, et la solution a été agitée pendant 30 minutes en
maintenant le pH entre 6,5 et 7,5 avec une solution aqueuse
à 20% de carbonate de potassium. De l'acétate d'éthyle a
30 été ajouté au mélange réactionnel et le mélange a été réglé
à un pH de 10,0 avec une solution aqueuse à 20% de carbo-
nate de potassium. La couche organique séparée a été lavée
avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium,
séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée pour donner
35 du 7- $\overline{\int}$ 2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacéta-
mido $\overline{\int}$ -3-(triphénylphosphorane diylméthyl)-3-céphem-4-carboxy-
late de benzhydryle (isomère syn) (4,5 g).

IR (Nujol) : 1740, 1640 (large) cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 1,25 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,11-3,77 (2H, m, H_2O en recouvrement), 4,10 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 5,19 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 5,63 (1H, m), 6,70-8,27 (26H, m), 9,20 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

5

3) Le composé suivant a été obtenu d'une manière semblable à celle de la préparation 8-2).

L'iodure du 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis, trans).

10

IR (Nujol) : 1780, 1720, 1660, 1610 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 1,27 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,53 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 4,31 (2H, s), 5,37 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 5,90 (1H, m), 6,58-8,30 (15H, m), 8,73 (1H, m), 9,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

15

Préparation 5

1) De l'acide 2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétique (isomère syn) (14,4 g) a été ajouté à la suspension agitée de pentachlorure de phosphore (13,8g) dans du dichlorométhane (150 ml) à -5°C et agité pendant 20 minutes entre -10°C et 0°C . De l'éther isopropylique a été ajouté au mélange réactionnel à la même température et agité pendant 10 minutes à la température ambiante.

25 Le précipité a été retiré par filtration et lavé avec de l'éther isopropylique. De la N-(triméthylsilyl)acétamide (43,6 g) a été ajoutée à la suspension agitée de chlorhydrate de 7-amino-3-chlorométhyl-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (25 g) dans de l'acétate d'éthyle (250 ml).

30 Dans la solution telle qu'obtenue, on a ajouté le précipité ci-dessus à -10°C et on a agité pendant 30 minutes entre -10°C et -5°C . De l'eau a été ajoutée au mélange réactionnel. La couche organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et de

35 l'eau. La couche organique a été séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée pour donner du 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-

J

thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido-3-chlorométhyl-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (36,8g).

IR (Nujol) : 3270, 3140, 1775, 1720, 1670, 1620 cm^{-1}

5 RMN δ (DMSO- d_6) : 1,25 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,61 (2H, m),
4,19 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 4,43 (2H, s), 5,24 (1H, d,
 $J=5,0\text{Hz}$), 5,95 (1H, d-d, $J=5,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,95
(1H, s), 7,36 (10H, m), 8,12 (2H, large s), 9,59
(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

10 2) Un mélange de 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido-3-chlorométhyl-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (36,7 g) dans de l'acétate d'éthyle (600 ml), de triphénylphosphine (18,8 g) et d'iodure de sodium (1 g) a été soumis à l'ébullition avec reflux pendant 100 minutes. Les précipi-
15 tés ont été rassemblés par filtration et lavés avec de l'acétate d'éthyle pour donner du chlorure de $\overline{4}$ -benzhydryloxycarbonyl-7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido-3-céphem-3-ylméthyl/triphénylphosphonium (isomère syn) (31,1 g).

20 IR (Nujol) : 1770, 1670, 1600 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 1,23 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,62 (2H, m), 4,19
(2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 5,03-5,56 (2H, m), 5,38 (1H, d,
 $J=5,0\text{Hz}$), 5,95 (1H, dd, $J=5,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,30 (1H, s),
7,10-8,07 (25H, m), 8,36 (2H, large s), 9,64 (1H, d,
25 $J=8,0\text{Hz}$).

3) Du nicotinaldéhyde (1,1 g) a été ajouté à une solution de chlorure de {4-benzhydryloxycarbonyl-7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido-3-céphem-3-ylméthyl} triphénylphosphonium (isomère syn)
30 (3,0 g) dans du tétrahydrofurane (30 ml) et de l'eau (15 ml) et la solution a été réglée à un pH de 9,0 avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 20%. La solution a été agitée à la température ambiante pendant 2 heures en maintenant le pH entre 8,8 et 9,2 avec une
35 solution aqueuse à 20% de carbonate de potassium. De l'acétate d'éthyle et de l'eau ont été ajoutés à la solu-

2

tion résultante. La couche organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur du sulfate de magnésium.

Le produit brut obtenu par concentration a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange d'acétone et de dichlorométhane (taux 1:1) comme éluant. Les fractions éluées ont été évaporées pour donner le 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans) (1,1 g).

IR (Nujol) : 1770, 1710, 1670, 1610 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 1,26 et 1,30, 3H total, chaque t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,48 (2H, q, $J=18,0\text{Hz}$), 4,21 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 5,33 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 5,97 (1H, d-d, $J=5,0\text{Hz}$, 8,0Hz), 6,51 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,07-7,76 (13H, m), 8,17 (2H, s), 8,35-8,60 (2H, m), 9,74 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

4) De l'acide trifluoroacétique (1,2 ml) a été ajouté à une suspension de 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans) (1,0 g) dans du dichlorométhane (10 ml) et de l'anisol (0,65 ml) à la température ambiante et agité pendant 2 heures à la même température. Dans la solution résultante, on a ajouté de l'éther isopropylique (50 ml) et on a agité. Les précipités, rassemblés par filtration, ont été lavés avec de l'éther diisopropylique. Les précipités ont été ajoutés à un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau et réglés à un pH de 7,5 avec une solution aqueuse à 20% de carbonate de potassium. La couche aqueuse séparée a été réglée à un pH de 3,5 avec de l'acide chlorhydrique à 10% en refroidissant par de la glace. Les précipités résultants ont été séparés par filtration, lavés avec de la glace-eau et séchés sur du pentoxyde de phosphore sous vide pour donner l'acide 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-

/

3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido-3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) (mélange cis-trans) (0,4 g).

IR (Nujol) : 3240, 3140, 1765, 1665, 1610 cm^{-1}

5 RMN δ (DMSO- d_6) : 1,25 et 1,29 (3H total, chaque t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,40 (2H, q, $J=18,0\text{Hz}$), 4,18 et 4,22 (2H total, chaque q, $J=7,0\text{Hz}$), 5,26 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 5,85 (1H, d-d, $J=5,0\text{Hz}$, 8,0Hz), 6,58 (1H, s), 7,04
10 (0,5H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 7,23-8,24 (3,5H, m), 8,28 (2H, large s), 8,39-8,72 (2H, m), 9,58 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Préparation 6

15 1) Le composé suivant a été obtenu de manière semblable à celle de la préparation 5-3).

Le 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido-3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl-3-céphem-4-carboxy-
late de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1765, 1670, 1640 cm^{-1}

20 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,48 (2H, m), 3,91 (3H, s), 5,35 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 5,98 (1H, d-d, $J=5,0\text{Hz}$, 8,0 Hz), 6,52 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,85-7,71 (14H, m),
25 8,37-8,66 (3H, m), 9,80 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

2) Le composé suivant a été obtenu d'une manière semblable à celle de la préparation 5-4).

L'acide 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido-3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl-3-céphem-4-
30 carboxylique (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1760, 1665 cm^{-1}

35 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,43 (2H, q, $J=18,0\text{Hz}$), 3,92 (3H, s), 5,29 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 5,87 (1H, d-d, $J=5,0\text{Hz}$, 8,0Hz), 6,61 (1H, s), 6,85-8,31 (3H, m),

2

7,43 et 7,46 (1H total, chaque s),
 8,38-8,77 (3H, m),
 9,74 (1H, d, J=8,0Hz)

3) Un mélange d'acide 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-formamidothiazol-
 5 4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{7}}$ -3-
 céphem-4-carboxylique (isomère syn) (mélange cis-trans)
 (0,8 g) dans du méthanol (6 ml), de tétrahydrofurane
 (3 ml) et d'acide chlorhydrique concentré (0,5 g) a été
 agité pendant 3 heures à la température ambiante. La
 10 solution résultante a été ajoutée à un mélange d'acétate
 d'éthyle et d'eau et réglée à un pH de 7,5 avec une
 solution aqueuse à 20% de carbonate de potassium. La couche
 aqueuse séparée a été réglée à un pH de 3,5 avec de l'acide
 chlorhydrique à 10% en refroidissant par de la glace. Le
 15 précipité a été séparé par filtration, lavé avec de la gla-
 ce-eau et séché sur du pentoxyde de phosphore sous vide
 pour donner de l'acide 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol -4-yl)-2-
 méthoxyiminoacétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{7}}$ -3-céphem-
 4-carboxylique (isomère syn) (mélange cis-trans) (0,3 g).
 20 IR (Nujol) : 3280, 1770, 1660, 1620 cm^{-1}
 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,39 (2H, q, J=18,0Hz),
 3,85 (3H, s), 5,23 (1H, d, J=5,0Hz),
 5,80 (1H, d-d, J=5,0Hz, 8,0Hz),
 6,56 (1H, s), 6,77 (1H, s),
 25 6,80-8,00 (3H, m), 8,35-8,68 (2H, m),
 9,65 (1H, d, J=8,0Hz)

Préparation 7

1) Une solution de tribromure de phosphore
 (5,0 g) dans du tétrahydrofurane (10 ml) a été ajoutée
 30 goutte à goutte à un mélange de 7-phénylacétamido-3-
 hydroxyméthyl-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle
 (25,7 g) dans du tétrahydrofurane (200 ml) entre -10 et
 -5°C et le mélange a été agité à la même température
 pendant 15 minutes. Le mélange résultant a été déversé
 35 dans un mélange d'eau (250 ml) et d'acétate d'éthyle
 (300 ml). La couche organique séparée a été lavée avec de
 la saumure et séchée sur du sulfate de magnésium. Le

2

- solvant a été évaporé pour donner un produit huileux. Le produit huileux brut a été dissous dans de l'acétate d'éthyle (250 ml) et de la triphénylphosphine (21 g) a été ajoutée. Le mélange a été agité à la température ambiante pendant 3 heures. Le précipité a été rassemblé par filtration et lavé avec de l'acétate d'éthyle pour donner le bromure de (4-benzhydryloxy-carbonyl-7-phénylacétamido-3-céphem-3-ylméthyl)triphénylphosphonium (22,8 g).
- 10 IR (Nujol) : 1780, 1710, 1665 cm^{-1}
- 2) Du nicotinaldéhyde (32,1 g) a été ajouté à une solution de bromure de $\overline{4}$ -benzhydryloxy-carbonyl-7-(2-phénylacétamido)-3-céphem-3-ylméthyl $\overline{7}$ triphénylphosphonium (84,0 g) dans un mélange de tétrahydrofurane (800 ml) et d'eau (400 ml) et la solution a été réglée à un pH de 9,0 avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 20%. La solution a été agitée à la température ambiante pendant 2 heures en maintenant le pH entre 8,8 et 9,2 avec une solution aqueuse à 20% de carbonate de potassium.
- 15 De l'acétate d'éthyle (800 ml) et de l'eau (800 ml) ont été ajoutés à la solution résultante. La couche organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur du sulfate de magnésium. Le produit brut obtenu par concentration a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange d'acétone et de dichlorométhane (1:1 en V/V) comme éluant. La fraction éluee a été évaporée pour donner du 7-(2-phénylacétamido)-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans) (28,5 g).
- 20 De l'acétate d'éthyle (800 ml) et de l'eau (800 ml) ont été ajoutés à la solution résultante. La couche organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur du sulfate de magnésium. Le produit brut obtenu par concentration a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange d'acétone et de dichlorométhane (1:1 en V/V) comme éluant. La fraction éluee a été évaporée pour donner du 7-(2-phénylacétamido)-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans) (28,5 g).
- 25 purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange d'acétone et de dichlorométhane (1:1 en V/V) comme éluant. La fraction éluee a été évaporée pour donner du 7-(2-phénylacétamido)-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans) (28,5 g).
- 30 IR (Nujol) : 3250, 1770, 1710, 1660, 1530 cm^{-1}
- RMN δ (DMSO- d_6) : 3,50 (2H, ABq, J=18Hz),
3,58 (2H, s), 5,27 (1H, d, J=5Hz),
5,80 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,55 (1,5H, s)
35 6,82 (1H, s), 7,17-7,93 (17,5H, m),
8,50 (2H, m), 9,22 (1H, d, J=8Hz).

3) Un mélange de 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans) (5,9 g), d'anisol (6 ml) et d'acide trifluoroacétique (20 ml) a été agité à la
 5 température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel a été ajouté à de l'éther diisopropylique (300 ml). Le précipité a été rassemblé par filtration, lavé avec de l'éther diisopropylique pour donner du
 10 trifluoroacétate d'acide 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylique (mélange cis-trans) (2,5 g).

IR (Nujol) : 3200, 1760, 1660, 1520 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 3,58 (2H, s), 3,45 (2H, ABq, J=18Hz),
 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,70 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
 15 6,65 (1H, s), 7,17-8,33 (8H, m), 8,65 (2H, m),
 9,15 (1H, d, J=8Hz)

Préparation 8

1) Une solution de bromure de (4-benzhydryloxy-carbonyl-7-phénylacétamido-3-céphem-3-ylméthyl)
 20 triphénylphosphonium (8,4 g) dans du tétrahydrofurane (50 ml) et dans l'eau (50 ml) a été réglée à un pH de 11,0 avec une solution aqueuse de soude et la solution résultante a été extraite avec de l'acétate d'éthyle et du tétrahydrofurane. La couche organique a été
 25 lavée avec de la saumure et séchée sur du sulfate de magnésium. Le solvant a été évaporé et le résidu a été lavé avec de l'éther pour donner du 7-phénylacétamido-3-(triphénylphosphorane-diylméthyl)-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (4,5 g).

30 IR (Nujol) : 3370, 1760, 1680, 1650 cm^{-1} .

2) Une solution de 7-phénylacétamido-3-(triphénylphosphorane-diylméthyl)-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (3,8 g) et d'iodure de 1-méthyl-3-formylpyridinium (3,74 g) dans de la diméthylformamide
 35 (50 ml) a été agitée à la température ambiante pendant 5 heures. Le mélange a été déversé dans un mélange d'éther diéthylique-acétate d'éthyle (2:1) et décanté. De l'eau a été ajoutée au résidu et le mélange a été

réglé à un pH de 8,0 avec une solution aqueuse à 20% de carbonate de potassium. La solution a été extraite avec un mélange d'acétate d'éthyle-tétrahydrofurane et la solution a été séchée sur du sulfate de magnésium. Le solvant a été évaporé sous vide et le résidu a été pulvérisé dans de l'éther diéthylique pour donner de l'iodure de 7-phényl-acétamido-3- $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans) (2,1 g).
 IR (Nujol) : 1770, 1720, 1660 cm^{-1}
 10 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,6 (2H, s), 3,6 (2H, m),
 4,33 (3H, s), 5,28 (1H, m),
 5,78 (1H, m), 6,57-8,23 (19H, m),
 8,6-9,4 (3H, m).

Préparation 9

15 Le mélange d'isomère trans et d'isomère cis de 7- $\overline{\text{2}}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyimino-acétamido $\overline{\text{0}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (8 g) a été soumis à une chromatographie sur colonne sous pression moyenne sur du
 20 gel de silice $\overline{\text{S}}$ ociété dite Merck, Kieselgel 60. (à dimension passant à travers un tamis à ouverture de maille de 0,063-0,037 mm 160 g) $\overline{\text{1}}$ en utilisant du chloroforme-acétate d'éthyle (taux 20:1-10:1) comme éluant. La fraction contenant l'isomère de forme cis a été lavée avec une
 25 solution saturée de bicarbonate de sodium et de la saumure et séchée sur du sulfate de magnésium. La solution a été évaporée et le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diéthylique pour donner la forme isomère cis du 7- $\overline{\text{2}}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{\text{0}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle
 30 (isomère syn) (4,1 g). Ensuite la seconde fraction contenant l'isomère de forme trans a été lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et de la saumure et séchée sur du sulfate de magnésium. La solution a été évaporée et
 35 le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diéthylique pour donner l'isomère de forme trans du 7- $\overline{\text{2}}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{\text{0}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)

2

viny $\bar{1}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn)
(1,72 g).

isomère trans

IR (Nujol) : 1765, 1670 cm^{-1}

5 RMN δ (DMSO- d_6) : 1,29 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$),
3,93 (2H, q, $J=18,0\text{Hz}$), 4,20 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$),
5,29 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 5,92 (1H, dd, $J=5,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$),
6,98 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 7,00-7,58 (13H, m), 7,03
(1H, s), 8,33-8,51 (2H, m), 9,51 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

10 isomère cis

IR (Nujol) : 1765, 1670 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 1,24 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,45 (2H, q,
 $J=18,0\text{Hz}$), 4,19 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 5,32 (1H, d,
 $J=5,0\text{Hz}$), 5,97 (1H, dd, $J=5,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,50
15 (2H, s), 6,81 (1H, s), 7,14-7,70 (12H, m), 8,34-8,53
(2H, m), 9,66 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Préparation 10

Le composé suivant a été obtenu d'une manière
semblable à celle de la préparation 1-7).

20 L'acide 7- $\bar{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-
2-éthoxyiminoacétamido $\bar{7}$ -3- $\bar{2}$ -(3-pyridyl)viny $\bar{1}$ -3-céphem-4-
carboxylique (isomère syn) (isomère trans).

IR (Nujol) : 3400, 3250, 1760, 1670, 1655, 1620 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 1,28 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,88 (2H, q,
25 $J=18,0\text{Hz}$), 4,20 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 5,25 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$),
5,85 (1H, dd, $J=4,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 7,01 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$),
7,21-8,24 (3H, m), 8,32-8,75 (2H, m), 9,57 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Préparation 11

1) Du nicotinaldéhyde (1,28 g) a été ajouté à
30 une solution d'iodure de {4-benzhydryloxy-carbonyl-7- $\bar{2}$ (5-
benzhydryloxy-carbonyl-5-benzamido) valéramido $\bar{7}$ -3-céphem-3-
ylméthyl}triphénylphosphonium (4,8 g) dans un mélange de
N,N-diméthylformamide (48 ml) et d'éthanol (4,8 ml). Le
mélange a été agité à la température ambiante pendant
35 3,5 heures. Au mélange réactionnel, on a ajouté de l'eau
(300 ml) et de l'acétate d'éthyle (300 ml). La couche

✓

organique séparée a été lavée avec de la saumure et séchée sur du sulfate de magnésium. Le produit brut obtenu par concentration a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange d'acétone et de dichlorométhane (1:1 en volume/volume) comme éluant. La fraction contenant le composé désiré a été évaporée pour donner le 7-(5-benzhydryloxy-carbonyl-5-benzamido-valéramido)-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans) (1,25 g).

10 RMN (DMSO- d_6 , δ) 1,83 (4H, m), 2,33 (2H, m), 4,63 (1H, m), 5,25 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,33-8,17 (36H, m), 8,45 (2H, m), 8,82 (1H, d, J=8Hz), 8,95 (1H, d, J=8Hz).

2) A une suspension du complexe de pyridine-pentachlorure de phosphore, préparée à partir de pyridine (4,7 g) et de pentachlorure de phosphore (12,5 g), dans du dichlorométhane (90 ml), on a ajouté du 7-(5-benzhydryloxy-carbonyl-5-benzamidovaléramido)-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans) (17,7 g) en refroidissant par de la glace et en agitant. Le mélange a été agité à la même température pendant 30 minutes. Du méthanol (5,7 ml) a été ajouté à la solution résultante entre -15 et -10°C et déversé dans l'eau (300 ml). La couche aqueuse séparée a été lavée successivement avec du chlorure de méthylène et de l'éther diisopropylique, et la couche aqueuse a été réglée à un pH de 5,5 avec une solution aqueuse de soude à 20%. Le précipité a été rassemblé par filtration, lavé avec de l'eau et séché sur du pentoxyde de phosphore sous pres-

15
20
25
30

IR (Nujol) : 3300, 1760, 1710 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,87 (2H, m), 4,90 (1H, d, J=5Hz),

35 5,15 (1H, d, J=5Hz), 7,0-7,80 (15H, m), 8,43 (2H, m).

Préparation 12

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 1-7).

1) L'acide 7- $\overline{2}$ -méthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylique (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3270, 3150, 1765, 1670, 1610, 1530 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,37 (2H, ABq, J=18Hz), 3,90 (3H, s),
5,22 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),

10 6,35-7,85 (4H, m), 8,47 (2H, m), 9,57 (1H, d, J=8Hz).

2) L'acide 7- $\overline{2}$ -éthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylique (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3300, 1770, 1670, 1610, 1530 cm^{-1}

15 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,37 (2H, ABq, J=18Hz), 4,10 (2H, q, J=7Hz), 5,23 (1H, d, J=8Hz),

5,80 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,37-7,87 (4H, m), 6,70 (1H, s), 8,43 (2H, m), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

3) L'acide 7- $\overline{2}$ -propargyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylique (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3250, 1765, 1670, 1610, 1330 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,35 (2H, ABq, J=18Hz), 3,35 (1H, m),
4,70 (2H, m), 5,23 (1H, d, J=5Hz), 5,80 (1H, dd,

25 J=5Hz), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50-7,80

(5H, m), 8,47 (2H, m), 9,67 (1H, d, J=8Hz).

4) L'acide 7-formamido-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylique (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1760, 1665, 1600 cm^{-1}

30 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,41 } 2H, chaque q, J=18,0Hz,
3,93 }

5,22 (1H, d, J=5,0Hz), 5,82 (1H, dd, J=5,0Hz, 8,0Hz),

6,61 (0,5H, s), 7,02 (0,75H, d, J=17,0Hz), 7,27-7,60

(1H, m), 7,60 (0,75H, d, J=17,0Hz), 7,68-8,07 (1H, m),

8,37-8,80 (2H, m), 9,11 (1H, d, J=8,0Hz).

35 5) L'acide 7-(2-m-hydroxyphényl-2-méthoxyiminoacétamido)-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylique (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3150, 1770, 1678 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,8 (2H, m), 4,0 (3H, s), 5,26 (1H, d, J=4Hz), 5,90 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 6,7-8,0 (8H, m), 8,50 (2H, m), 9,77 (1H, d, J=8Hz).

5 6) L'acide 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-carboxyméthoxyiminoacétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3300, 1770, 1674, 1620 cm^{-1}

10 RMN (D $_2$ O-NaHCO $_3$, δ) : 3,70 (2H, m), 4,75 (2H, s), 5,30 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, d, J=5Hz), 6,5-7,8 (4H, m), 8,40 (2H, m).

Préparation 13

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 1-6).

15 1) Le 7- $\overline{2}$ -propargyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3250, 1780, 1710, 1670, 1610, 1540 cm^{-1}

20 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,50 (2H, ABq, J=18Hz), 3,50 (1H, m), 4,73 (2H, m), 5,35 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,40-7,73 (15H, m), 8,43 (2H, m), 9,77 (1H, d, J=8Hz).

25 2) Le 7- $\overline{2}$ -éthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3200, 1770, 1720, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

30 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,23 (3H, s), 3,43 (2H, ABq, J=18Hz), 4,13 (2H, q, J=7Hz), 5,33 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,37-7,87 (5H, m), 8,38 (1H, m), 9,62 (1H, d, J=8Hz).

Préparation 14

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 2-5).

35 1) Le 7- $\overline{2}$ -allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1770, 1720, 1670 cm^{-1} .

2) Le 7- $\overline{2}$ -propargyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3200, 1770, 1710, 1670, 1535 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,17-4,17 (3H, m), 5,08 (2H, m),
5,13 et 5,32 (1H, d, J=5Hz), 5,80 et 6,0 (1H, dd,
J=5Hz, 8Hz), 6,4-7,77 (15H, m), 8,37 (1H, s), 8,47
(2H, m), 9,80 (1H, d, J=8Hz).

3) Le 7- $\overline{2}$ -méthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3150, 1760, 1720, 1660, 1520 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,90 (2H, ABq, J=18Hz), 5,28 (1H, d,
J=5Hz), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,37-7,90 (15H, m),
8,37 (2H, m), 9,62 (1H, d, J=8Hz).

4) Le 7- $\overline{2}$ -éthoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)acétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3150, 1780, 1720, 1660, 1550 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,2 (3H, t, J=7Hz), 3,40 (2H, ABq,
J=18Hz), 4,12 (2H, q, J=7Hz), 5,30 (1H, d, J=5Hz),
5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,37-7,87 (17H, m),
8,40 (2H, m), 9,70 (1H, d, J=8Hz).

5) Le 7-{2-(m-hydroxyphényl)-2-méthoxyimino-acétamido} $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,7 (2H, m), 3,95 (3H, s), 5,03
(1H, d, J=5Hz), 6,0 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,6-7,6
(19H, m), 8,45 (2H, m), 9,80 (1H, d, J=8Hz)

6) Le 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-t-butoxycarbonylméthoxyiminoacétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn), (mélange cis-trans).

00710

IR (Nujol) : 3350, 1780, 1720, 1683 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,43 (9H, s), 3,67 (2H, m), 4,70 (2H, s), 5,37 (1H, d, J=5Hz), 6,00 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,6-7,6 (7H, m), 8,45 (2H, m), 9,70 (1H, d, J=8Hz).

5 Préparation 15

De l'acide trifluoroacétique (2,6 ml) a été ajouté à une suspension de 7- $\overline{2}$ -allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)acétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange cis-trans) (2,3 g) et d'anisol (1,5 ml) dans du dichlorométhane (11 ml) à la température ambiante et agité pendant 1,5 heure à la même température. Dans la solution résultante, on a ajouté de l'éther diisopropylique (50 ml) et on a agité. Le précipité a été rassemblé par filtration, lavé avec de l'éther diisopropylique, puis on l'a ajouté à un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau. Le mélange a été réglé à un pH de 8 avec du carbonate de potassium à 20%. La couche aqueuse séparée a été réglée à un pH de 3,5 avec de l'acide chlorhydrique à 10% en refroidissant par de la glace. Le précipité a été filtré et lavé avec de l'eau. Dans le précipité, on a ajouté de l'eau et le mélange a été réglé à un pH de 5,0 avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée. La substance insoluble a été séparée par filtration. Le filtrat a été soumis à une chromatographie sur colonne sur une résine d'adsorption non ionique macroporeuse dite "Diaion HP-20" (marque déposée : produit préparé par la société dite Mitsubishi Chemical Industries) et élué avec une solution aqueuse à 15% d'alcool isopropylique. La fraction contenant le composé recherché a été concentrée et lyophilisée pour donner du 7- $\overline{2}$ -allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)acétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)-vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylate de sodium (isomère syn) (isomère trans) (0,5 g).

IR (Nujol) : 3250, 1760, 1660, 1610 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,73 (2H, large s), 4,66 (4H, m),
 5,06-5,56 (3H, m), 5,63-6,60 (2H, m), 7,06 (1H,
 d, $J=17,0\text{Hz}$), 7,29-8,06 (3H, m), 8,40-8,79 (2H, m),
 9,61 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

5 Préparation 16

De l'acide trifluoroacétique (15,2 ml) a été
 ajouté à une suspension de 7-amino-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)
 vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange
 cis-trans) (8,0 g) et d'anisol (7,4 ml) dans du
 10 dichlorométhane (40 ml) à la température ambiante, puis
 le mélange a été agité pendant 1,5 heure à la même
 température. Dans la solution résultante, on a ajouté
 de l'éther diisopropylique (200 ml) et on a agité. Le
 précipité a été rassemblé par filtration et lavé avec
 15 de l'éther diisopropylique. Le précipité a été ajouté
 à un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle et le mélange
 a été réglé à un pH de 7 avec du carbonate de potassium
 à 20%. La couche aqueuse séparée a été réglée à un pH de
 4,5 avec de l'acide chlorhydrique à 10% en refroidissant
 20 par de la glace. Le précipité, dont le composant princi-
 pal était l'isomère trans désiré, a été séparé par
 filtration et ajouté à de l'eau. Le mélange a été réglé
 à un pH de 7,0 avec une solution aqueuse saturée de
 bicarbonate de sodium. Après enlèvement d'une substance
 25 insoluble, le filtrat aqueux a été réglé à un pH de 4,5
 avec de l'acide chlorhydrique à 10% en refroidissant par
 de la glace. Le précipité résultant a été filtré, lavé
 avec de l'eau, refroidi par de la glace et séché sur
 du pentoxyde de phosphore sous vide pour donner de
 30 l'acide 7-amino-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carbo-
 xylique (isomère trans) (1,9 g).

IR (Nujol) : 3150, 1790, 1670, 1610 cm^{-1}

RMN (D_2O + DCl, δ) : 4,03 (2H, s), 5,28 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$),
 5,45 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 7,17 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$),
 35 7,85 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 7,94-8,25 (1H, m), 8,65-
 9,00 (3H, m).

Préparation 17

De l'acide trifluoroacétique (18,3 ml) a été
ajouté à une suspension de 7- $\overline{\text{Z}}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-
3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{\text{Z}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-
5 céphem-4-carboxylate de benzhydryle (isomère syn) (mélange
cis-trans) (16,4 g) et d'anisol (10,7 ml) dans du
dichlorométhane (65 ml) à la température ambiante et
agité pendant 1,5 heure à la même température. Dans le
mélange réactionnel, on a ajouté de l'éther diisopropylique
10 (300 ml) en agitant. Le précipité résultant a été rassem-
blé par filtration et lavé avec de l'éther diisopropylique.
Le précipité a été ajouté à un mélange d'acétate d'éthyle
(100 ml) et d'eau (300 ml) et le mélange a été réglé à un
pH de 8 avec du carbonate de potassium à 20%. La couche
15 aqueuse séparée a été réglée à un pH de 3,5 avec de
l'acide chlorhydrique à 10% en refroidissant par de la
glace. Le précipité, dont le composant principal était
l'isomère trans désiré, a été séparé par filtration et
ajouté à de l'eau (300 ml). La solution a été réglée à un
20 pH de 7,5 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate
de sodium. Après enlèvement de la substance insoluble
par filtration, le filtrat a été réglé à un pH de 3,5
avec de l'acide chlorhydrique 2N en refroidissant par de
la glace. Le précipité a été filtré, lavé avec de l'eau,
25 refroidie par de la glace et séché sur du pentoxyde de
phosphore sous vide pour donner de la 7- $\overline{\text{Z}}$ -(5-amino-1,2,4-
thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{\text{Z}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ -(3-pyridyl)
vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) (isomère
trans) (5,2 g). Le filtrat et les lavages ont été combinés
30 et la solution résultante a été soumise à une chromato-
graphie sur colonne sur une résine d'adsorption non
ionique macroporeuse dite "Diaion HP-20" et éluée avec
une solution aqueuse à 30% d'alcool isopropylique. La
fraction contenant le composé recherché a été concentrée
35 et lyophilisée pour obtenir de l'acide 7- $\overline{\text{Z}}$ -(5-amino-
1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{\text{Z}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ -

d

(3-pyridyl)vinyl-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn)
(isomère cis) (3,7 g).

isomère trans

IR (Nujol) : 3400, 3250, 1760, 1670, 1655, 1620 cm^{-1}

5 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,28 (3H, t, J=7,0Hz), 3,88 (2H, q, J=18,0Hz), 4,20 (2H, q, J=7,0Hz), 5,25 (1H, d, J=4,0Hz), 5,85 (1H, dd, J=4,0Hz, 8,0Hz), 7,01 (1H, d, J=17,0Hz), 7,21-8,24 (3H, m), 8,32-8,75 (2H, m), 9,57 (1H, d, J=8,0Hz).

10 isomère cis

IR (Nujol) : 3250, 1770, 1680, 1610, 1520 cm^{-1}

15 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,18 (3H, t, J=7,0Hz), 3,67 (2H, m), 4,17 (2H, q, J=7,0Hz), 5,22 (1H, d, J=5,0Hz), 5,82 (1H, dd, J=5,0Hz, 8,0Hz), 6,57 (2H, s), 7,10-7,88 (2H, m), 8,47 (2H, m), 9,58 (1H, d, J=8Hz).

Préparation 18

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 5-2).

20 1) L'iodure de (4-benzhydryloxy-carbonyl-7-formamido-3-céphem-3-ylméthyl)triphénylphosphonium.

IR (Nujol) : 1785, 1680 (large) cm^{-1} .

25 2) L'iodure de (4-benzhydryloxy-carbonyl-7-(p-nitrobenzamido)-3-céphem-4-ylméthyl)triphénylphosphonium.

IR (Nujol) : 1780, 1715, 1670, 1605 cm^{-1} .

30 RMN (DMSO- d_6 , δ) 1,43 (9H, s), 3,22-4,30 (2H, m), 5,23 (1H, d, J=5,0Hz), 5,44-5,78 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,71 (0,5H, d, J=0,5H), 7,04-7,81 (13,5H, m), 8,53 (2H, m).

3) Le 7-acétamido-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl-3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans)

IR (Nujol) : 1775, 1720, 1670 cm^{-1}

35 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,95 (3H, s),
3,47 } 2H total, m)
3,93 } q, J = 17,0Hz),

L

5,26 (1H, d, J=4,0Hz), 5,81 (1H, dd, J=4,0Hz, 8,0Hz), 6,51 (0,5H, s), 6,77 (0,75H, d, J=17,0Hz), 6,87 (1H, s), 7,07-7,90 (12,75H, m), 8,36-8,56 (2H, m), 8,94 (1H, d, J=8,0Hz).

5 4) Le 7-(p-nitrobenzamido)-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl) vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1780, 1720, 1665, 1600 cm⁻¹

10 RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,33-4,20 (2H, m), 5,40 (1H, d, J=4,0Hz), 6,02 (1H, dd, J=4,0Hz, 8,0Hz), 6,56 (0,5H, s), 6,76 (0,75H, d, J=0,75), 7,09-7,77 (13,75H, m), 8,14 (2H, d, J=8,0Hz), 8,37 (2H, d, J=8,0Hz), 8,46 (2H, m), 9,89 (1H, d, J=8,0Hz)

15 5) L'iodure de (4-benzhydryloxy-carbonyl-7-acétamido-3-céphem-3-ylméthyl) triphénylphosphonium.

IR (Nujol) : 1770, 1710, 1670 cm⁻¹.

20 RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,94 (3H, s), 3,58 (2H, m), 4,82-5,43 (3H, m), 5,73 (1H, dd, J=5,0Hz, 8,0Hz), 6,31 (1H, s), 7,31 (10H, s), 7,52-8,03 (15H, m), 8,86 (1H, d, J=8,0Hz).

Préparation 19

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de la préparation 5-3).

25 1) Le 7-formamido-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl) vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1770, 1670 cm⁻¹

30 RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,12-3,86 } 2H, m
 3,96 } q, J=18,0Hz),
5,30 (1H, d, J=5,0Hz), 5,90 (1H, dd, J=5,0Hz, 8,0Hz),
6,53 (0,7H, s), 6,83-7,94 (14,3H, m), 8,23 (1H, s),
8,47 (2H, m), 9,16 (1H, d, J=8,0Hz).

2) Le 7-formamido-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl) vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1770, 1670 cm⁻¹

35 RMN (DMSO-d₆, δ) : 3,12-3,86 (m
 3,96 (q, J=18,0Hz) } 2H Total

L

5,30 (1H, d, J=5,0Hz), 5,90 (1H, dd, J=5,0Hz, 8,0Hz),
 6,53 (0,5H, s), 6,83-7,94 (14,5H, m), 8,23 (1H, s),
 8,47 (2H, m), 9,19 (1H, d, J=8,0Hz).

3) Le 7-t-butoxycarbonylamino-3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)
 5 vinyl $\overline{\text{3}}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-
 trans).

IR (Nujol) : 1780, 1710 cm^{-1} .

Préparation 20

Les composés suivants ont été obtenus d'une
 10 manière semblable à celle de la préparation 2-5).

1) Le 7- $\overline{\text{D}}$ (-)-2-(4-éthyl-2,3-dioxo-1-pipérazinecarboxamido)-2-(phényl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)
 vinyl $\overline{\text{3}}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle (mélange cis-
 trans).

15 IR (Nujol) : 3270, 1780, 1710, 1670, 1500 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,07 (3H, t, J=7Hz), 3,20-4,17 (8H, m),
 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,65 (1H, d, J=7Hz), 5,82 (1H,
 dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50 (1H, m), 6,82 (1H, s), 7,0-7,83
 (16H, m), 8,45 (2H, m), 9,53 (1H, d, J=7Hz), 9,83

20 (1H, d, J=8Hz).

2) Le 7- $\overline{\text{D}}$ (-)-2-(4-éthyl-2,3-dioxo-1-pipérazinecarboxamido)-2-(4-hydroxyphényl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -
 3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{\text{3}}$ -céphem-4-carboxylate de benzhydryle
 (mélange cis-trans).

25 IR (Nujol) : 3250, 1780, 1710, 1680, 1600, 1500 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,08 (3H, t, J=7Hz), 3,17-4,10 (8H, m),
 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,52 (1H, d, J=7Hz), 5,83 (1H,
 dd, J=5Hz, 8Hz), 6,57 (1H, d, J=13Hz), 6,82 (1H, s),
 7,0-7,67 (17H, m), 8,45 (2H, m), 9,42 (1H, d, J=7Hz),

30 9,73 (1H, d, J=8Hz).

Préparation 21

Les composés suivants ont été obtenus de
 manière semblable à celle de la préparation 1-7).

1) L'acide 7- $\overline{\text{D}}$ (-)-2-(4-éthyl-2,3-dioxo-1-
 35 pipérazinecarboxamido)-2-(phényl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(3-pyridyl)
 vinyl $\overline{\text{3}}$ -céphem-4-carboxylique (mélange cis-trans).

J

IR (Nujol) : 3270, 1770, 1710, 1670, 1510 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,10 (3H, t, J=7Hz), 3,42 (2H, q, J=7Hz),
 3,32-4,10 (6H, m), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,67 (1H, d,
 J=7Hz), 5,68 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,58 (1H, s),
 5 7,10-8,10 (8H, m), 8,58 (2H, m), 9,55 (1H, d, J=7Hz),
 9,90 (1H, d, J=8Hz).

2) L'acide 7- $\overline{D}(-)$ -2-(4-éthyl-2,3-dioxo-1-pipérazinecarboxamido)-2-(4-hydroxyphényl)acétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl)vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylique (mélange cis-
 10 trans).

IR (Nujol) : 3250, 1770, 1710, 1670, 1610, 1510 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,10 (3H, t, J=7Hz), 3,40 (2H, q,
 J=7Hz), 3,17-4,17 (6H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz),
 5,52 (1H, d, J=7Hz), 5,77 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
 15 7,0 (4H, ABq, J=7Hz), 6,5-8,1 (4H, m), 8,55 (2H, m),
 9,40 (1H, d, J=7Hz), 9,75 (1H, d, J=8Hz).

Préparation des composés recherchés de la présente invention

Exemple 1

Un mélange de dichlorhydrate de 7-amino-3-
 20 $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{7}$ -3-céphem-4-carboxylate
 (isomère cis-trans) (0,39 g) et de N-(triméthylsilyl)acétamide (0,92 g) dans du tétrahydrofurane
 (10 ml) a été agité à la température ambiante pendant 20
 minutes pour donner une solution claire. Dans la solution,
 25 on a ajouté du chlorure de 2-éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-
 thiadiazol-3-yl)acétyle (isomère syn) (0,41 g) entre -15
 et -10°C et on a agité à la même température pendant 30
 minutes. L'eau (10 ml) a été ajoutée à la solution résultante,
 et la couche aqueuse séparée a été réglée à un pH
 30 de 3,5 avec une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de
 sodium. La solution a été soumise à une chromatographie
 sur colonne sur une résine d'adsorption non ionique
 macroporeuse dite "Diaion HP-20" $\overline{7}$ marque déposée : produit
 préparé par la Société dite Mitsubishi Chemical Industries $\overline{7}$
 35 et éluée avec une solution aqueuse à 10% d'alcool isopropylique.
 La fraction contenant le composé recherché a été
 concentrée et lyophilisée pour donner le 7- $\overline{2}$ -(5-amino-

2

1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido-3-
 /2-(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl-3-céphem-4-carboxylate
 (isomère syn) (mélange cis-trans). (0,15 g).

IR (Nujol) : 1765, 1660, 1610 cm^{-1}

5 RMN ($\text{D}_2\text{O}, \delta$) : 1,33 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,42 et 3,77
 (2H total, chaque q, $J=18,0\text{Hz}$ et large s), 4,30
 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 4,31 (3H, s), 5,26 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$),
 5,80 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 6,55 (1H, s), 6,66 (0,5H, d,
 $J=17,0\text{Hz}$), 7,43 (0,5H, d, $J=17\text{Hz}$), 7,64-8,73 (4H, m).

10

Exemple 2

Les composés suivants ont été obtenus d'une
 manière semblable à celle de l'exemple 1.

1) Le méthanesulfonate de 7-phénylacétamido-
 3-/2-(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl-3-céphem-4-carboxylate
 15 (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3200, 1750, 1650, 1510 cm^{-1}

2) Le 7-phénylacétamido-3-/2-(1-méthyl-3-
 pyridinio)vinyl-3-céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans)

IR (Nujol) : 3200, 1770, 1660, 1600, 1540 cm^{-1}

20

Exemple 3

Un mélange d'iodure de 7-phénylacétamido-3-
 /2-(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl-3-céphem-4-carboxylate de
 benzhydryle (mélange cis-trans) (1,8 g) et d'acide
 trifluoroacétique (2,8 g) et d'anisol (1,06 g) dans du

25 dichlorométhane (8 ml) a été agité à la température
 ambiante pendant une heure. Le mélange réactionnel a été
 ajouté goutte à goutte à de l'éther diisopropylique et le
 précipité résultant a été filtré. Le précipité a été mis
 en suspension dans l'eau et réglé à un pH de 7,0 avec une
 30 solution aqueuse à 20% de carbonate de potassium. La subs-
 tance insoluble a été séparée par filtration et le filtrat
 a été acidifié à un pH de 2,0 avec de l'acide chlorhydrique
 à 10%. La solution a été soumise à une chromatographie
 sur colonne sur une résine d'adsorption non ionique macro-
 35 poreuse dite "Diaion HP-20" et éluée avec une solution
 aqueuse à 20% d'alcool isopropylique. La fraction contenant

o

le composé recherché a été concentrée et lyophilisée pour donner du 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans) (0,3 g).
IR (Nujol) : 3200, 1770, 1660, 1600, 1540 cm^{-1}

5 RMN δ (DMSO- d_6) : 3,47 (2H, q, J=18Hz), 3,55 (2H, s),
4,35 (3H, s), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,60 (1H, dd,
J=5,8Hz), 6,25 (0,5H, d, J=7Hz), 6,30 (1H, s),
7,0-7,6 (0,5H, m), 7,27 (5H, s), 7,77-8,67 (2H, m),
8,90 (2H, m), 9,13 (1H, d, J=8Hz).

10

Exemple 4

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de l'exemple 3.

1) Le méthanesulfonate de 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate
15 (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3200, 1750, 1650, 1510 cm^{-1} .

2) Le 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans).

20 IR (Nujol) : 1765, 1660, 1610 cm^{-1}

3) Le dichlorhydrate de 7-amino-3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1780, 1700 cm^{-1} .

25

Exemple 5

1) Un mélange de trifluoroacétate d'acide 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(3-pyridyl) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylique (mélange cis-trans) (0,5 g) et de méthanesulfonate de méthyle (0,13 g) dans du tétrahydrofurane
30 (60 ml) a été agité à la température ambiante pendant 48 heures. Le précipité a été rassemblé par filtration et lavé avec du tétrahydrofurane pour donner du méthanesulfonate de 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans) (0,2 g).

35 IR (Nujol) : 3200, 1750, 1650, 1510 cm^{-1}

RMN δ (DMSO- d_6) : 2,37 (3H, s), 3,53 (2H, s), 3,53 (2H, m),
4,33 (3H, s), 5,20 (1H, dd, J=5Hz), 5,68 (1H, dd,

J=5Hz, 8Hz), 7,23 (5H, s), 6,72 (1H, s), 7,10 (0,5H, d, J=17Hz), 7,50 (0,5H, d, J=17Hz), 8,0-8,7 (2H, m), 8,83 (2H, m), 9,07 (1H, d, J=8Hz).

2) Du méthanesulfonate de 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans) (0,8 g) a été ajouté à de l'eau (14 ml). La solution a été acidifiée à un pH de 2,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10%. La solution a été soumise à une chromatographie sur colonne sur une résine d'adsorption non ionique macroporeuse dite "Diaion HP-20" et éluée avec une solution aqueuse à 30% d'alcool isopropylique. La fraction contenant le composé recherché a été concentrée et lyophilisée pour donner du 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans) (0,41 g).

IR (Nujol) : 3200, 1770, 1660, 1600, 1540 cm^{-1}

RMN $\overline{6}$ (DMSO- d_6) : 3,47 (2H, q, J=18Hz), 3,55 (2H, s), 4,35 (3H, s), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,60 (1H, dd, J=5,8Hz), 6,25 (0,5H, d, J=17Hz), 6,30 (1H, s), 7,0-7,6 (0,5H, m), 7,27 (5H, s), 7,77-8,67 (2H, m), 8,90 (2H, m), 9,13 (1H, d, J=8Hz).

Exemple 6

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de l'exemple 5.

1) Le 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{3}$ - $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (isomère syn) (mélange cis-trans).
IR (Nujol) : 1765, 1660, 1610 cm^{-1}

2) Le dichlorhydrate de 7-amino-3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans).
IR (Nujol) : 1780, 1700 cm^{-1} .

Exemple 7

A une suspension de méthanesulfonate de 7-phénylacétamido-3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{3}$ -céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans) (0,8 g) et de diméthylaniline (0,7 g) dans du dichlorométhane (10 ml), on a ajouté du chlorure de triméthylsilyle (0,33 g) entre

22 et 25°C et le mélange a été agité entre 30 et 35°C pendant 2 heures. Dans le mélange, on a ajouté du pentachlorure de phosphore (0,63 g) entre -30 et -28°C et la solution a été agitée entre -33 et -25°C pendant 1,5 heure. Du 5 1,3-butane diol (1,6 ml) a été ajouté à la solution ci-dessus entre -28 et -5°C et agité entre 0 et 5°C pendant 30 minutes. Le mélange résultant a été décanté et le résidu a été lavé avec du dichlorométhane. Le résidu, dissous dans du méthanol (5 ml) a été ajouté goutte à goutte à du 10 dichlorométhane (40 ml). Le précipité résultant a été rassemblé par filtration et lavé avec du dichlorométhane pour donner du dichlorhydrate de 7-amino-3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate (mélange cis-trans) (0,32 g).

15 IR (Nujol) : 1780, 1700 cm^{-1}

RMN δ (D_2O) : 3,56 (2H, m), 4,38 (3H, s), 5,27 (2H, m), 6,67-9,00 (6H, m).

Exemple 8

Les composés suivants ont été obtenus d'une 20 manière semblable à celle de l'exemple 1,3 et 5.

(1) Le 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans).

IR (Nujol) : 3300, 1765, 1660, 1610 cm^{-1}

25 RMN δ (D_2O) : 1,33 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,79 (2H, large s), 4,33 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 4,37 (3H, s), 5,30 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 5,85 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 6,74 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 7,53 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 7,75-8,10 (1H, m), 8,33-8,83 (3H, m).

30 (2) Le 7- $\overline{2}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio) vinyl $\overline{1}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère cis).

IR (Nujol) : 1765, 1665, 1600 cm^{-1}

35 RMN δ (D_2O) : 1,33 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,48 (2H, q, $J=18,0\text{Hz}$), 4,33 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 4,34 (3H, s), 5,30 (1H, d,

2

J=5,0Hz), 5,81 (1H, d, J=5,0Hz), 6,60 (2H, s), 7,76-8,08 (1H, m), 8,26-8,79 (3H, m).

(3) Le 7- $\overline{\text{Z}}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{\text{Z}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ -(1-méthyl-2-pyridinio)vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans).

IR (Nujol) : 3300, 1770, 1670, 1630, 1510 cm^{-1} .

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,28 (3H, t, J=7Hz), 3,32-4,17 (2H, m), 4,10 (2H, q, J=7Hz), 4,27 (3H, s), 5,22 (1H, d, J=5Hz), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,85 (1H, d, J=17Hz), 7,93-10 8,67 (4H, m), 8,80 (1H, m), 9,58 (1H, d, J=8Hz).

(4) Le 7- $\overline{\text{Z}}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{\text{Z}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ -(1-éthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans).

IR (Nujol) : 3250, 1765, 1660, 1610 cm^{-1}

15 RMN (D_2O , δ) : 1,34 (3H, t, J=7,0Hz), 1,63 (3H, t, J=7,0Hz), 3,78 (2H, large s), 4,35 (2H, q, J=7,0Hz), 4,30-5,00 (2H, recouvrement avec D_2O), 5,32 (1H, d, J=5,0Hz), 5,87 (1H, d, J=5,0Hz), 6,73 (1H, d, J=16,0Hz), 7,53 (1H, d, J=16,0Hz), 7,77-8,10 (1H, m), 8,33-8,94 20 (3H, m).

(5) Le 7- $\overline{\text{Z}}$ -(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-éthoxyiminoacétamido $\overline{\text{Z}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ -(1-éthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère cis).

IR (Nujol) : 3250, 1760, 1660, 1600 cm^{-1}

25 RMN (D_2O , δ) : 1,34 (3H, t, J=7,0Hz), 1,64 (3H, t, J=7,0Hz), 3,51 (2H, q, J=18,0Hz), 4,38 (2H, q, J=7,0Hz), 4,68 (2H, q, J=7,0Hz), 5,33 (1H, d, J=5,0Hz), 5,85 (1H, d, J=5,0Hz), 6,67 (2H, s), 7,83-8,14 (1H, m), 30 9,30-8,93 (3H, m).

(6) Le 7- $\overline{\text{Z}}$ -méthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl) acétamido $\overline{\text{Z}}$ -3- $\overline{\text{Z}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{Z}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans).

IR (Nujol) : 3280, 1760, 1655, 1610 cm^{-1}

35 RMN (D_2O - DCl , δ) : 3,97 (2H, s), 4,11 (3H, s), 4,43 (3H, s), 5,36 (1H, d, J=5,0Hz), 5,86 (1H, d, J=5,0Hz), 7,07

2

(1H, d, J=17,0Hz), 7,19 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=17,0Hz), 7,19 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=17,0Hz), 7,99-8,20 (1H, m), 8,48-9,01 (3H, m).

(7) le 7- $\sqrt{2}$ -propargyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylate (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3250, 2100, 1765, 1660, 1605 cm⁻¹

RMN (D₂O-DCl, δ) : 3,12 (1H, m),

10 3,58 } 2H total, (q, J=18,0Hz)
3,98 } (m),

4,44 (3H, s), 4,96 (2H, m), 5,36 et 5,41 (1H total, chaque d, J=5,0Hz),

5,81 et 5,87 (1H total, chaque d, J=5,0Hz),

6,86 (1H, s), 7,09 (0,5H, d, J=17,0Hz),

15 7,27 (1H, s), 7,80 (0,5H, d, J=17,0Hz),

8,00-8,23 (1H, m), 8,34-9,02 (3H, m).

(8) Le 7- $\sqrt{2}$ -allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)-vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans).

IR (Nujol) : 3280, 1765, 1660, 1610 cm⁻¹

20 RMN (D₂O-DCl, δ) : 3,92 (2H, m),

4,32 (3H, s), 4,93 (2H, d, J=5,0Hz),

5,17-5,63 (3H, m), 5,75-6,14 (2H, m),

7,06 (1H, d, J=17,0Hz), 7,71 (1H, d, J=17,0Hz),

7,95-8,17 (1H, m), 8,44-8,94 (3H, m),

25 (9) Le 7- $\sqrt{2}$ -méthoxyimino-2-(m-hydroxyphényl)-acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylate (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3200, 1770, 1660, 1605 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆-DCl, δ) : 3,8-4,1 (2H, m),

30 3,93 (3H, s), 4,40 (3H, s), 5,36 (1H, d, J=5Hz),

5,90 (1H, d, J=5Hz), 6,7-7,6 (6H, m),

7,9-9,2 (4H, m).

(10) Le 7- $\sqrt{2}$ -carboxyméthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\sqrt{3}$ -céphem-4-carboxylate (isomère syn) (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 3300, 1768, 1672, 1616 cm^{-1}

RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$, δ) : 3,76 (2H, large s), 4,35 (3H, s),
 4,7 (2H, large s), 5,33 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,86 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 6,65-7,8 (2H, m), 7,8-8,83 (4H, m).

5 (11) L'iodhydrate du 7-formamido-3- $\overline{\text{2}}$ -
 (1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate
 (mélange cis-trans).

IR (Nujol) : 1770, 1670 (large) cm^{-1}

10 RMN (DMSO-d_6 , δ) : 3,50 } (2H total, m),
 3,72 }
 4,35 (3H, s), 5,25 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$),
 5,63-5,98 (1H, m), 6,61 (0,75H, d, $J=16,0\text{Hz}$),
 6,70 (0,5H, s), 7,35 (0,75H, d, $J=16,0\text{Hz}$),
 7,87-8,08 (1H, m), 8,12 (1H, s),
 8,22-9,20 (3H, m).

15

Exemple 9

Un mélange de l'iodhydrate de 7-formamido-
 3- $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate
 (mélange cis-trans) (0,3 g) dans du méthanol (5 ml) et de
 l'acide chlorhydrique concentré (0,2 g) a été agité pendant
 20 2 heures à la température ambiante. La matière insoluble
 a été rassemblée par filtration, lavée avec du méthanol
 pour donner du chlorhydrate d'iodhydrate de 7-amino-3-
 $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate
 (isomère trans) (0,17 g). Dans le filtrat ci-dessus, on a
 25 ajouté de l'éther isopropylique et on a agité. Le précipité
 a été rassemble par filtration pour donner du chlorhydrate
 d'iodhydrate de 7-amino-3- $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -
 3-céphem-4-carboxylate (isomère cis, contenant de petites
 quantités d'isomère trans) (90 mg).

30 isomère trans

IR (Nujol) : 1780, 1705 cm^{-1}

RMN (D_2O , δ) : 3,99 (2H, s), 4,41 (3H, s),
 5,25 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 5,43 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$),
 7,05 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$),
 35 7,96-8,32 (1H, m), 8,49-8,80 (2H, m), 8,90 (1H, s).

isomère cis

IR (Nujol) : 1775, 1705 cm^{-1}

f

RMN (D_2O , δ) : 3,93 (2H, m), 4,41 (3H, s), 5,20 (1H, d, $J=5,0Hz$), 5,46 (1H, d, $J=5,0Hz$), 6,86 (2H, s), 7,91-8,18 (1H, m), 8,25-8,98 (3H, m).

Exemple 10

5 Le réactif de Vilsmeier a été préparé à partir d'oxychlorure de phosphore (0,3 ml) et de diméthylformamide (0,3 g) dans de l'acétate d'éthyle (1,2 ml) de manière ordinaire. De l'acide 2-méthoxyimino-2-(2-trifluoroacétamido-thiazol -4-yl)acétique (isomère syn) (1,0 g) a été ajouté
10 à la suspension agitée de réactif de Vilsmeier dans du tétrahydrofurane (15 ml) en refroidissant par de la glace et agitée pendant 30 minutes à la même température pour produire une solution d'acide activé.

De l'iodhydrate de 7-amino-3- $\bar{2}$ -(1-
15 méthyl-3-pyridinio)vinyl $\bar{1}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère trans) (1,2 g) a été dissous dans la solution de bicarbonate de sodium (0,7 g) dans l'eau (10 ml) et l'acétone (20 ml). Dans la solution, on a ajouté la solution d'acide activé ci-dessus entre -3 et 3°C et la solution a été agitée
20 pendant 30 minutes en maintenant le pH entre 6,5 et 7,5 avec une solution aqueuse à 20% de carbonate de potassium. De l'eau et de l'acétate d'éthyle ont été ajoutés au mélange réactionnel contenant du 7- $\bar{2}$ -(2-trifluoroacétamido-thiazol -4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido $\bar{0}$ -3- $\bar{2}$ -(1-méthyl-3-
25 pyridinio)vinyl $\bar{1}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans) et la couche aqueuse séparée a été réglée à un pH de 5,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10%. De l'acétate de sodium (2,2 g) a été ajouté à la couche aqueuse et une solution a été agitée pendant 18 heures à la
30 température ambiante. La solution résultante a été réglée à un pH de 4,0 avec de l'acide chlorhydrique à 10% et une solution a été soumise à la chromatographie sur colonne sur une résine d'adsorption non ionique macroporeuse dite "Diaion HP-20" et éluée avec une solution aqueuse à 10%
35 d'alcool isopropylique. Les fractions du composé recherché ont été concentrées et séchées par congélation pour donner du 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol -4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido $\bar{0}$ -3-

d

$\overline{\text{[2-(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl]-3-céphém-4-carboxylate}}$
(isomère syn) (isomère trans) (0,81 g).

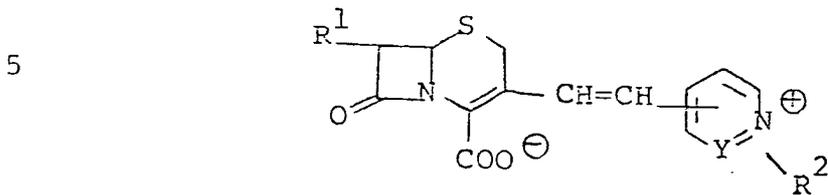
IR (Nujol) : 3280, 1760, 1655, 1610 cm^{-1}

RMN ($\text{D}_2\text{O}-\text{DCl}$, δ) : 3,97 (2H, s),

5 4,11 (3H, s), 4,43 (3H, s), 5,36 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$),
5,86 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$),
7,19 (1H, s), 7,77 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 7,99-8,20
(1H, m), 8,48-9,01 (3H, m).

REVENDICATIONS

1. Nouveaux composés de céphem, caractérisés en ce qu'ils ont la formule :



où R^1 est le groupe amino ou un groupe acylamino,

10 R^2 est un groupe alkyle inférieur, et

Y est CH ou N,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 est le groupe amino, un groupe alcanoyl inférieur amino, aralcanoyl inférieur amino, aralcanoyl inférieur amino à substitution hydroxy ayant un groupe alcoxy inférieur imino, amino ou acylaminothiazolylalcanoyl inférieur amino ayant un groupe alcoxy inférieur imino, amino ou acylaminothiazolylalcanoyl inférieur amino ayant un groupe alkynyl inférieur oxyimino, aminothiadiazolylalcanoyl inférieur amino ayant un groupe alcoxy inférieur imino, aminothiadiazolylalcanoyl inférieur amino ayant un groupe alkényl inférieur oxyimino, ou aminothiadiazolylalcanoyl inférieur amino ayant un groupe carboxyalcoxy inférieur imino.

15

20

25

3. Isomère syn d'un composé de la revendication 2, caractérisé en ce que R^1 est le groupe 2-méthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido, 2-propargyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido, 2-éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido, 2-allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido, 2-carboxyméthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)acétamido, ou 2-méthoxyimino-2-(m-hydroxyphényl)acétamido, et R_2 est un groupe méthyle ou éthyle.

30

4 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est formé par le 7-amino-3-(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl-3-céphem-4-carboxylate (isomère cis, isomère trans ou mélange cis-trans) ou son dichlorhy-

35

2

drate ou son chlorhydrate de l'iodhydrate.

5. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est formé par le 7- $\overline{\text{2}}$ -méthoxyimino-2-(2-aminothiazol -4-yl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans).

6. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est formé par le 7- $\overline{\text{2}}$ -propargyloxyimino-2-(2-aminothiazol -4-yl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (mélange cis-trans).

7. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe se composant de :

15 le 7- $\overline{\text{2}}$ -éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère cis, isomère trans ou mélange cis-trans),

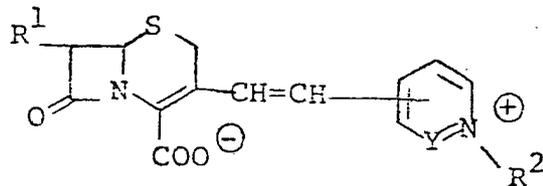
20 le 7- $\overline{\text{2}}$ -éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-2-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans) et le 7- $\overline{\text{2}}$ -éthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(1-éthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère cis ou isomère 25 trans).

8. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est formé par le 7- $\overline{\text{2}}$ -allyloxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (isomère trans).

9. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est formé par le 7- $\overline{\text{2}}$ -carboxyméthoxyimino-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol -3-yl)acétamido $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(1-méthyl-3-pyridinio)vinyl $\overline{\text{1}}$ -3-céphem-4-carboxylate (isomère syn) (mélange cis-trans).

h

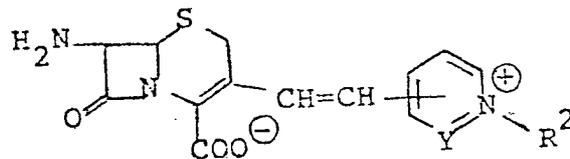
10. Procédé de préparation de nouveaux composés de céphem ayant la formule :



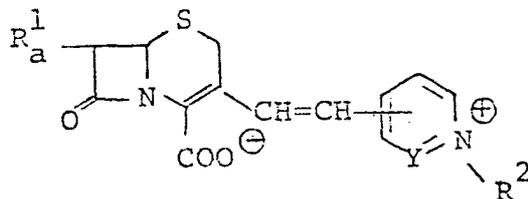
où R^1 est le groupe amino ou un groupe acylamino,
 R^2 est un groupe alkyle inférieur, et

5 Y est CH ou N,

ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé ayant la formule :



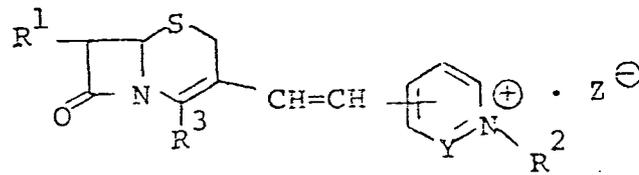
10 où R^2 et Y sont chacun comme définis ci-dessus, ou son dérivé réactif sur le groupe amino ou son sel, avec un agent d'acylation, pour donner un composé ayant la formule :



15 où R^2 et Y sont chacun comme définis ci-dessus, et R_a^1 est un groupe acylamino, ou son sel.

11. Procédé de préparation de nouveaux composés de céphem ayant la formule indiquée dans la revendication 10 ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre un composé ayant la formule :

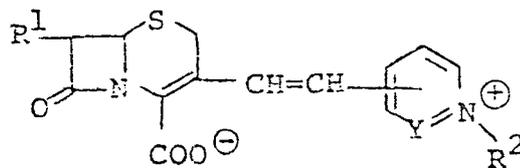
2



où R^1 , R^2 et Y sont chacun comme définis dans la revendication 10,

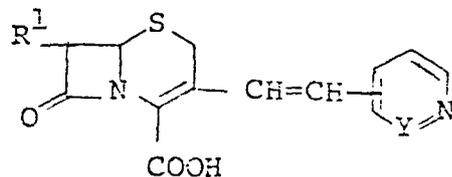
R^3 est un groupe carboxy protégé, et Z est un reste acide,

5 ou son sel, à une réaction d'élimination du groupe de protection du groupe carboxy, pour donner un composé ayant la formule :



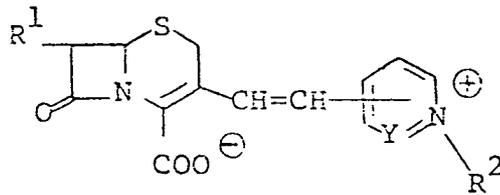
où R^1 , R^2 et Y sont chacun comme définis dans la revendication 10, ou son sel.

10 12. Procédé de préparation de nouveaux composés de céphem, ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, ayant la formule comme indiquée dans la revendication 10, caractérisée en ce qu'il consiste à faire réagir un composé ayant la formule :



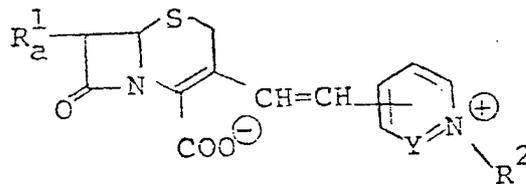
15 où R^1 et Y sont chacun comme définis dans la revendication 10, ou son sel, avec un agent d'alkylation inférieur, pour donner un composé de formule :

2

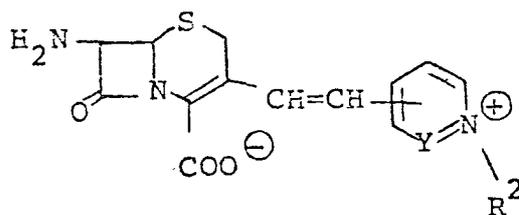


où R^1 , R^2 et Y sont chacun comme définis dans la revendication 10, ou son sel.

5 13. Procédé de préparation de nouveaux composés de céphem, ayant la formule indiquée dans la revendication 10 ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé ayant la formule :

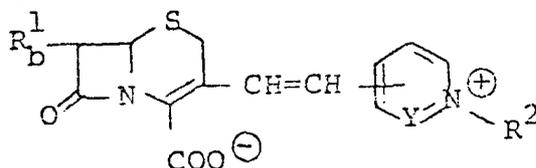


10 où R_a^1 est un groupe acylamino et R^2 et Y sont chacun comme définis dans la revendication 10, ou son sel, à une réaction de désacylation, pour donner un composé ayant la formule :

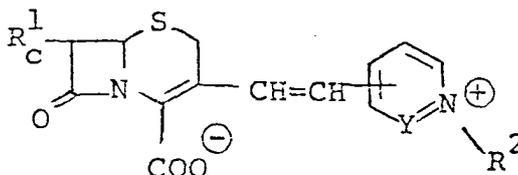


où R^2 et Y sont chacun comme définis dans la revendication 10, ou son sel.

15 14. Procédé de préparation de nouveaux composés de céphem ayant la formule comme définie dans la revendication 10, ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre un composé ayant la formule :



dans laquelle R^2 et Y sont chacun comme définis dans la revendication 10 et R_b^1 est un groupe acylamino ayant un groupe amino protégé, ou son sel, à une réaction d'élimination du groupe de protection du groupe amino, pour donner un composé ayant la formule :



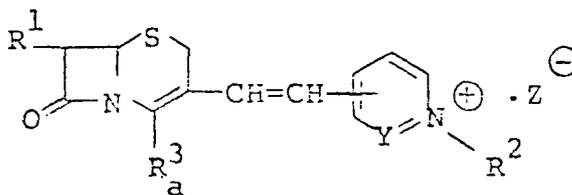
où R^2 et Y sont chacun comme définis dans la revendication 10 et R_c^1 est un groupe acylamino ayant un groupe amino, ou son sel.

15. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de la revendication 1 ou son sel pharmaceutiquement acceptable, en association avec un support ou un excipient pharmaceutiquement acceptable, sensiblement non toxique.

16. Procédé de production d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger un composé de la revendication 1 ou son sel pharmaceutiquement acceptable, en tant qu'ingrédient actif, avec un support inerte.

17. Utilisation du composé de la revendication 1 ou de son sel pharmaceutiquement acceptable, caractérisée en ce que ce produit est utilisé pour le traitement de maladies infectieuses chez les êtres humains et les animaux.

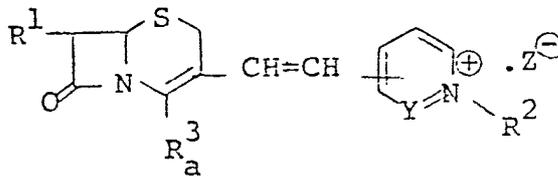
18. Composé de céphem caractérisé en ce qu'il la formule :



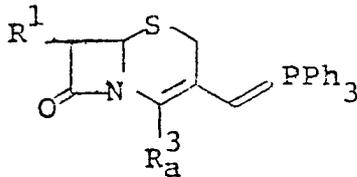
✓

où R^1 est le groupe amino ou un groupe acylamino,
 R^2 est un groupe alkyle inférieur,
 R^3 est le groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé,
 Y est CH ou N, et
 5 Z est un reste acide,
 et son sel.

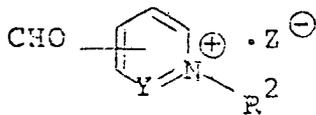
19. Procédé de préparation d'un composé de céphem ayant la formule :



où R^1 est le groupe amino ou un groupe acylamino,
 10 R^2 est un groupe alkyle inférieur,
 R^3 est le groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé,
 Y est CH ou N, et
 Z est un reste acide,
 ou son sel, caractérisé en ce qu'il consiste à faire
 15 réagir un composé de formule :



où R^1 et R_a^3 sont chacun comme définis ci-dessus, et
 Ph est le groupe phényle,
 ou son sel, avec un composé ayant la formule :



où R^2 , Y et Z sont chacun comme définis ci-dessus, ou
 20 son sel.

Bruxelles, le 3.09.83

Ppon de

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD

PREYNGER & ASSOCIATES