



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

 (51) Int. Cl.³: C 07 D 501/36
 A 61 K 31/545

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
 Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



(12) FASCICULE DU BREVET A5

(11)

633 016

(21) Numéro de la demande: 1789/78

(22) Date de dépôt: 17.02.1978

(30) Priorité(s): 18.02.1977 FR 77 04745

(24) Brevet délivré le: 15.11.1982

 (45) Fascicule du brevet
 publié le: 15.11.1982

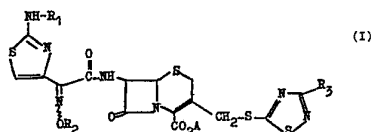
 (73) Titulaire(s):
 ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

 (72) Inventeur(s):
 René Heymes, Romainville (FR)
 André Lutz, Strasbourg (FR)

 (74) Mandataire:
 A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
 Patentanwälte, Basel

 (54) Oximes dérivées de l'acide 3-thiadiazolyl thiométhyl 7-amino thiazolyl acétamido céphalosporanique,
 procédé de préparation et compositions pharmaceutiques.

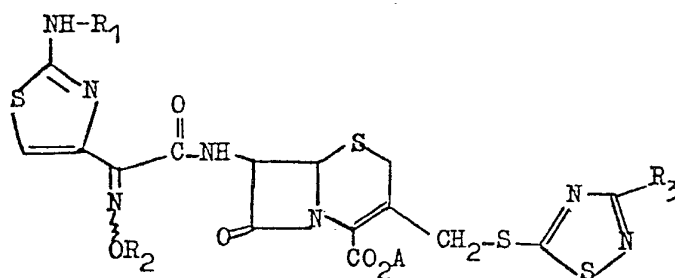
(57) Les composés répondent à la formule:



dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou certains groupes protecteurs, R_2 représente certains radicaux alkyle, R_3 représente des radicaux alkyle ou alkoxy en C_1 - C_4 et A représente l'hydrogène, un cation alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une amine ou un groupe ester; les composés préférés ont la configuration syn. La préparation s'effectue par création de la liaison amide à partir du composant carboxylique et du composant 7-amino-céphème substitué, suivie d'une hydrolyse acide, d'une hydrogénolyse ou d'un traitement par la thiourée lorsqu'on veut éliminer les groupes protecteurs R_1 et A. Les composés sont actifs vis-à-vis des bactéries gram (+) et (-); ils peuvent être employés dans le traitement des infections correspondantes.

REVENDECATIONS

1. Les composés de formule:



(I)

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe tert. butoxy carbonyle, trityle, benzyle, dibenzyle, trichloréthyle, carbobenzyloxy, formyle, trichloréthoxycarbonyle, 2-tétrahydropyrannyle ou un groupe chloracétyle, R_2 représente un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone, R_3 représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une base organique aminée ou A représente un groupement ester éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénéolyse, étant entendu que A ne peut pas représenter un groupement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénéolyse lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène, le trait ondulé signifie que le groupe OR_2 peut se trouver dans l'une ou l'autre des deux positions syn ou anti.

2. Selon la revendication 1, les composés de formule générale I, telle que définie à la revendication 1, dans laquelle A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une base organique aminée.

3. Selon la revendication 1, les composés de formule générale I, telle que définie à la revendication 1, dans laquelle le groupement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénéolyse que peut représenter A est choisi parmi les radicaux benzhydride, tert.butyle, benzyle, paraméthoxy benzyle et trichloréthyle.

4. Selon la revendication 1, les composés de formule générale I, telle que définie à l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle R_1 est choisi parmi les groupes tert. butoxy carbonyle, trityle, dibenzyle, trichloréthyle et carbobenzyloxy.

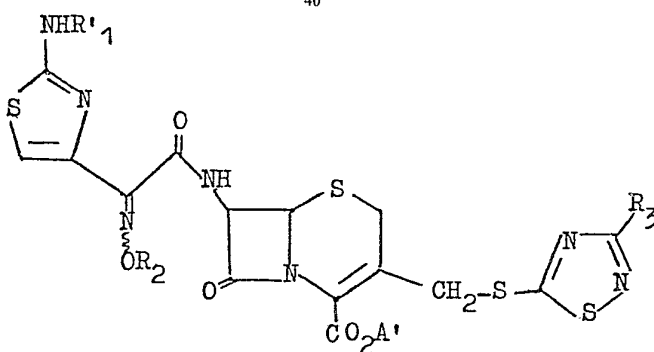
5. Selon la revendication 1, les composés de formule générale I, telle que définie à l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le groupement OR_2 est dans la position syn.

6. Selon la revendication 1, les composés de formule I, telle que définie à l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle R_1 représente un groupement trityle ou un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical méthyle, R_3 représente un radical méthyle ou méthoxy et A représente un atome d'hydrogène ou un atome de sodium.

7. En tant que composé selon la revendication 1, l'acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3 [(3-méthyl 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl]céph-3ème 4-carboxylique, isomère syn, et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées.

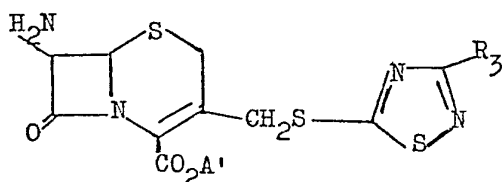
8. En tant que composé selon la revendication 1, l'acide 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-méthoxyimino acétamido] 3 [(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol 5-yl) thiométhyl]céph-3ème 4-carboxylique, isomère syn, et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées.

9. Procédé de préparation des composés de formule:



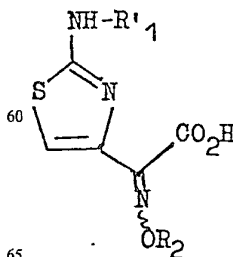
(I')

dans laquelle R_1' représente un groupe tert. butoxy carbonyle, trityle, benzyle, dibenzyle, trichloréthyle, carbobenzyloxy, formyle, trichloréthoxy carbonyle, 2-tétrahydropyrannyle ou un radical chloracétyle et A' représente un atome d'hydrogène ou un groupement ester éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénéolyse, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule:



(II)

dans laquelle R_3 a la signification donnée à la revendication 1 et A' a la signification indiquée ci-dessus, par un acide de formule:



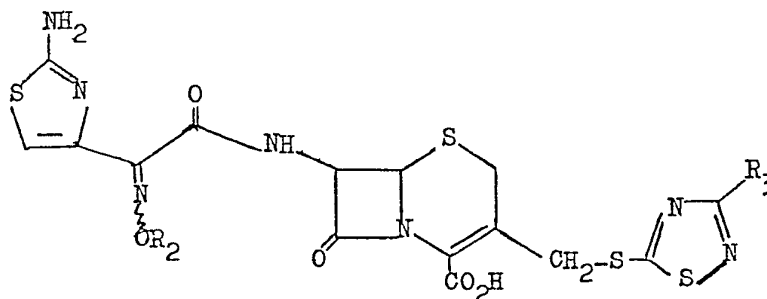
(III)

ou par un dérivé fonctionnel de cet acide, formule III dans laquelle R_1' a la signification indiquée ci-dessus et R_2 a la signifi-

cation donnée à la revendication 1, et si désiré, on salifie le composé obtenu pour obtenir un sel de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une base organique aminée.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le groupement OR_2 est dans la configuration syn dans les composés de formule III et I'.

11. Procédé de préparation des composés de formule:



(I'')

dans laquelle R_2 et R_3 ont la signification indiquée à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare par le procédé selon la revendication 9 un composé de formule I' ci-dessus, dans laquelle R_1 et A' ont la signification indiquée à la revendication 9, et l'on traite ce composé par un agent d'hydrolyse acide, par un agent d'hydrogénolyse, par la thiourée ou par deux des agents précités, selon les significations de R_1 et A' , et si désiré, on salifie le composé obtenu pour obtenir un sel de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une base organique aminée.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le groupement OR_2 est dans la configuration syn dans les composés de formule III, I' et I''.

13. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un des composés de formule I, telle que défini à la revendication 1, pharmaceutiquement acceptables.

14. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'un des composés de formule I, telle que définie à la revendication 2, pharmaceutiquement acceptables.

15. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13 ou 14, caractérisées en ce que dans ladite formule I le groupement OR_2 est dans la position syn.

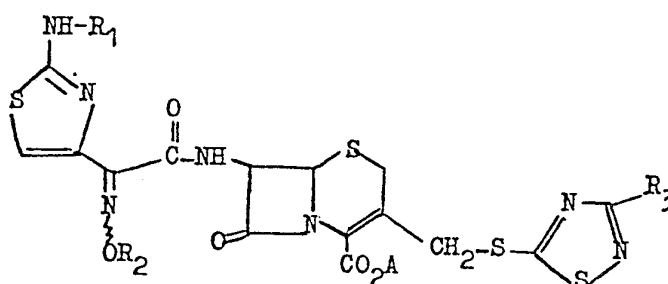
16. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe

actif, l'un des composés de formule I, telle que définie à la revendication 1, dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical méthyle, R_3 représente un radical méthyle ou méthoxy, A représente un atome d'hydrogène et le groupement OR_2 est dans la position syn, ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

17. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl)-2-méthoxy imino acétamido] 3-[(3-méthyl 1,2,4-thiadiazol 5-yl) thiométhyl] céph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn, ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées.

18. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, l'acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido] 3-[(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol 5-yl) thio méthyl] céph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn, ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées.

La présente invention a pour objet les nouvelles oximes dérivées de l'acide 3-thiadiazolyl thiométhyl 7-amino thiazolyl acétamido céphalosporanique de formule:



(I)

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe tert.butoxy carbonyle, trityle, benzyle, dibenzyle, trichloréthyle, carbobenzyloxy, formyle, trichloréthoxy carbonyle, 2-tétrahydropyranylle ou un groupe chloracétyle, R_2 représente un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone, R_3 représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une base organique aminée ou A représente un groupement ester, éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, étant entendu que A ne peut pas représenter un groupement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène, le trait ondulé signifie que le groupe OR_2 peut se

trouver dans l'une ou l'autre des deux positions syn ou anti.

On relèvera que, parmi les groupes que peut représenter R_1 , les groupes tert.butoxy carbonyle, trityle, benzyle, dibenzyle, trichloréthyle, carbobenzyloxy, formyle, trichloréthyle carbonyle et 2-tétrahydropyranylle peuvent être éliminés facilement par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse.

Parmi les valeurs de R_2 , on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle, tert.butyle, vinyle, propényle, butényle, éthyne ou propargyle.

Parmi les valeurs de A , on peut citer notamment un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium ou de magnésium; parmi les bases organiques qui peuvent être représentées par A , on peut citer la triméthylamine, la triéthylamine, la méthylamine, la propylamine, la N,N-diméthyl éthanol amine

ou le tris (hydroxyméthyl) amino méthane; parmi les radicaux facilement éliminables par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, on peut citer les radicaux benzhydryle, tert.butyle, benzyle, paraméthoxybenzyle et trichloréthyle.

Parmi les valeurs de R_3 , on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle, tert. butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butyloxy, sec.butyloxy et tert.butyloxy.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule I, dans laquelle A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une base organique aminée.

L'invention a plus particulièrement pour objet:

– les produits de formule I, dans laquelle le groupement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse que peut représenter A est choisi dans le groupe constitué par les radicaux benzhydryle, tert.butyle, benzyle, paraméthoxy benzyle et trichloréthyle;

– les produits de formule I, dans laquelle R_1 est choisi dans le groupe constitué par les groupements tert.butoxy carbonyle, trityle, dibenzyle, trichloréthyle et carbobenzyloxy.

L'invention a spécialement pour objet:

– Les produits de formule I dans laquelle le groupement OR_2 est dans la position syn,

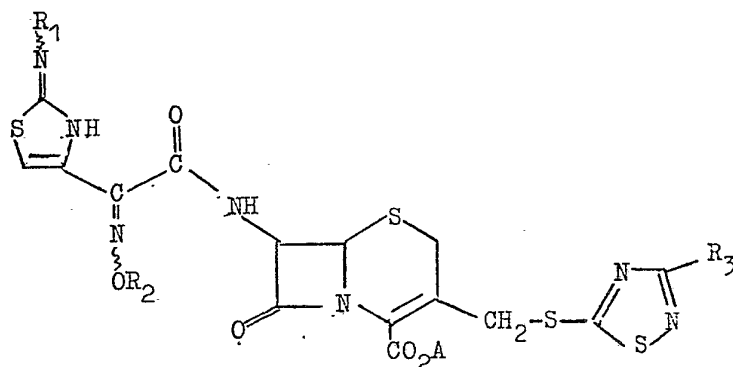
– les produits de formule I dans laquelle R_1 représente un groupement trityle ou un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical méthyle, R_3 représente un radical méthyle ou méthoxy et A représente un atome d'hydrogène ou un atome de sodium.

Parmi les produits de formule générale I, on peut citer notamment les produits décrits ci-après dans les exemples et particulièrement:

10 l'acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[3-méthyl 1,2,4-thiadiazol 5-yl] thiométhyl] cephalosporine-3-ème 4-carboxylique, isomère *syn*, et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées; l'acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol 5-yl] thiométhyl] cephalosporine-3-ème 4-carboxylique, isomère *syn*, et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées.

Il est entendu que les produits de formule I précédemment cités peuvent exister:

- soit sous la forme indiquée par ladite formule I;
- soit sous la forme de produits de formule:

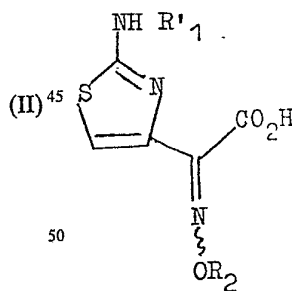
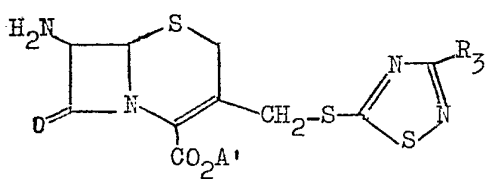


(I₂)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et A ont la signification précitée.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule I, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule:

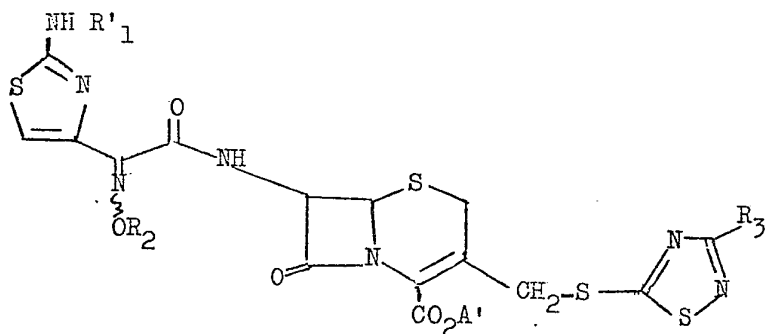
dans laquelle R_3 a la signification indiquée précédemment et A' représente un atome d'hydrogène ou un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse par un



(III)

ou par un dérivé fonctionnel de cet acide, formule III dans laquelle R'_1 a la signification de R_1 , sauf l'atome d'hydrogène, et

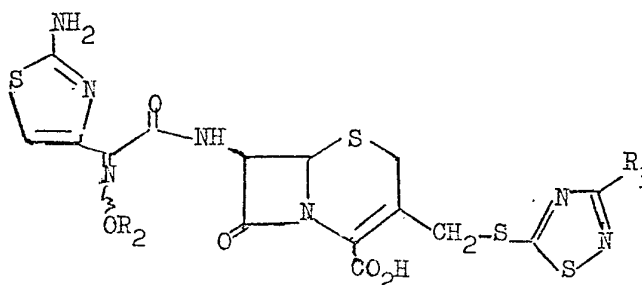
R_2 a la signification donnée précédemment, pour obtenir un produit de formule:



(I')

correspondant à un produit de formule I dans laquelle R_1 représente un groupement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse ou un radical chloroacétyle et A représente un atome d'hydrogène ou un groupement ester éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, produit de formule I' que

l'on traite, le cas échéant, par un agent d'hydrolyse acide, par un agent d'hydrogénolyse, par la thiourée ou par deux des agents précités, selon les valeurs de R_1' et A', pour obtenir un produit de formule:



(I'')

correspondant à un produit de formule I dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, A représente un atome d'hydrogène et R_2 et R_3 ont la signification indiquée précédemment, produit de formule I' et I' dans laquelle A' représente un atome d'hydrogène, que l'on salifie, le cas échéant, selon les méthodes usuelles pour obtenir un produit de formule I dans laquelle A représente un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une base organique aminée.

Dans un mode préféré d'exécution du procédé, on traite le produit de formule II par un dérivé fonctionnel de l'acide de formule III, tel quel l'anhydride ou le chlorure d'acide, l'anhydride pouvant être formé in situ par action du chloroformiate d'isobutyle ou du dicyclohexylcarbodiimide sur l'acide. On peut également utiliser d'autres halogénures ou encore d'autres anhydrides formés in situ par action d'autres chloroformiates d'alcoyle, d'un dialcoylcarbodiimide ou d'un autre dicycloalcoyle carbodiimide. On peut également utiliser d'autres dérivés d'acides, tels que l'azide d'acide, l'amide activé d'acide ou un ester d'acide activé formé, par exemple, avec l'hydroxy succinimide, le paranitrophénol ou le 2-4 di-nitrophénol. Dans le cas où la réaction s'effectue avec un produit de formule II et un halogénure de l'acide de formule générale III ou avec un anhydride formé avec un chloroformiate d'isobutyle, on procède, de préférence, en présence d'un agent basique.

Comme agent basique, on peut choisir, par exemple, un carbonate de métal alcalin ou une base organique tertiaire, telle que la N-méthyl morpholine, la pyridine ou une trialkylamine, telle que la triéthylamine.

La réaction est conduite dans un solvant ou un mélange de solvants parmi lesquels on peut citer le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrahydrofurane, l'acétone ou le dioxane.

La transformation éventuelle des produits de formule I' en produits de formule I'' a pour but de remplacer le substituant R_1' par un atome d'hydrogène, et, lorsque A' est différent d'un atome d'hydrogène, de remplacer A' par un atome d'hydrogène.

Pour ce faire, on traite le produit de formule I' par un agent d'hydrolyse acide lorsque R_1' représente un groupement éliminable par hydrolyse acide et que A' représente un atome d'hydrogène ou un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide.

On traite le produit de formule I' par un agent d'hydrogénolyse lorsque R_1' représente un groupement éliminable par hydrogénolyse et que A' représente un atome d'hydrogène ou un groupement ester éliminable par hydrogénolyse.

On traite le produit de formule I' par un agent d'hydrolyse acide et par un agent d'hydrogénolyse, lorsque l'un des substituants R_1' ou A' représente un groupement éliminable par hydrolyse acide et l'autre substituant représente un groupement éliminable par hydrogénolyse.

On traite le produit de formule I' par la thiourée, lorsque R_1' représente un radical chloroacétyle et que A' représente un atome d'hydrogène, lorsque R_1' représente un radical chloroacétyle et que A' représente un groupement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse. On traite les produits de formule I par la thiourée et par un agent d'hydrolyse acide ou d'hydrogénolyse selon la valeur de A'.

Le type de réaction utilisant la thiourée est décrit par Masaki [JACS, 90, 4508 (1968)].

Comme agent d'hydrolyse acide auquel on soumet, le cas échéant, les produits de formule I', on peut citer l'acide formique, l'acide trifluoroacétique ou l'acide acétique. Ces acides peuvent être employés anhydres ou en solution aqueuse. On peut également utiliser le système zinc-acide acétique.

On utilise, de préférence, un agent d'hydrolyse acide, tel que l'acide trifluoroacétique anhydre ou les acides formique ou acétique aqueux, pour éliminer les groupements tert-butoxy carbonyle ou trityle que peut représenter le radical R_1' ou les groupements benzhydryle, tert-butyle ou paraméthoxy benzyle que peut représenter A'.

On utilise, de préférence, le système zinc-acide acétique, pour éliminer le groupement trichloroéthyle que peuvent représenter R_1' et A'.

On utilise, de préférence, un agent d'hydrogénolyse, tel que l'hydrogène en présence d'un catalyseur, pour éliminer les groupements dibenzyle et carbobenzyloxy que peut représenter R_1' , et benzyle que peuvent représenter R_1' et A'.

Les produits de formule I' ou I'' peuvent être salifiés selon les méthodes usuelles. La salification peut, par exemple, être obtenue par action sur ces acides d'une base minérale, telle que, par exemple, l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le bicarbonate de sodium ou l'acétate de sodium, ou d'une base organique comme la triéthylamine.

Cette salification est réalisée, de préférence, dans un solvant ou un mélange de solvants, tels que l'eau, l'éther éthylique, le méthanol, l'éthanol ou l'acétone. Les sels peuvent être obtenus sous forme amorphe ou cristallisée.

L'invention a plus spécialement pour objet un procédé de préparation tel que décrit ci-dessus pour la préparation des produits de formule I dans lesquels le groupement OR_2 est dans la configuration syn dans les produits de formule III, I' et I''.

Ce procédé est mis en œuvre en utilisant un produit de formule III dans lequel le groupement OR_2 est dans la position syn. Les produits I', puis I'' obtenus dans la suite du procédé possèdent également la configuration syn.

On connaît déjà (brevets français No. 2 123 544 et 2 137 899, Glaxo) certaines oximes de l'acide 7-acétamido céphalosporanique ou de ses dérivés en position 3. Ainsi, le second brevet mentionné décrit notamment l'acide 3-carbamoyloxyméthyl 7-[2-(2-furyl) 2-méthoxy imino acétamido] céph-3-

ème 4-carboxylique, dont le sel de sodium est commercialisé sous le nom de Céfuroxime. Les nouveaux composés se différencient des composés mentionnés ci-dessus, notamment, en ce qu'ils comportent un radical amino-thiazolylo.

Les composés de formule générale I possèdent une très bonne activité antibiotique, d'une part sur les bactéries gram (+), telles que les staphylocoques, les streptocoques et notamment sur les staphylocoques pénicillino-résistants et, d'autre part, sur les bactéries gram (-) notamment sur les bactéries coliformes, les Klebsiella, les Salmonella et les Proteus.

Ces propriétés rendent aptes lesdits composés pharmaceutiquement acceptables à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles et notamment dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppurations pulmonaires.

Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses et infections associées, dans les infections à Proteus, à Klebsiella et à Salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (-).

A titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, on retient de préférence les produits de formule I, dans laquelle A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une base organique aminée.

Parmi l'ensemble des médicaments définis ci-dessus, on retient de préférence les produits de formule I dans laquelle le groupement OR_2 est dans la position *syn*.

Parmi ces médicaments, on retient notamment les produits de formule I dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical méthyle, R_3 représente un radical méthyle ou méthoxy et A représente un atome d'hydrogène et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement ceux de formule I dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un radical méthyle, R_3 représente un radical méthyle ou méthoxy, A représente un atome d'hydrogène, le groupement OR_2 est dans la position *syn*, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces derniers, on retient plus particulièrement les produits décrits dans les exemples et notamment l'acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[3-méthyl 1,2,4-thiadiazol 5-yl] thiométhyl] cep-3-ème 4-carboxylique, isomère *syn*, et ses sels pharmaceutiquement acceptables avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées, et l'acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol 5-yl) thiométhyl] cep-3-ème 4-carboxylique, isomère, *syn*, et ses sels pharmaceutiquement acceptables avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant, comme principe actif, au moins un des médicaments définis ci-dessus.

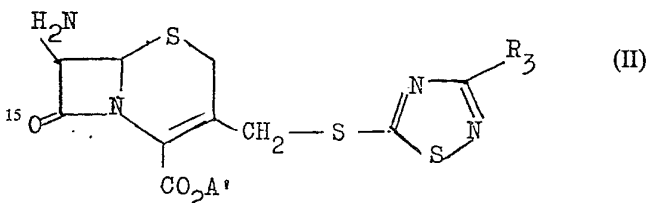
Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale, intramusculaire ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras

d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 0,250 g et 4 g par jour, par voie orale chez l'homme avec le produit décrit à l'exemple 2 ou 4, ou encore comprise entre 0,500 g, et 1 g, trois fois par jour, par voie intramusculaire.

Les produits de formule générale II sont nouveaux:



Dans cette formule, R_3 représente un radical alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone et A' représente un atome d'hydrogène ou un groupement ester facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse. Les produits de formule II peuvent être préparés par réaction d'échange en faisant agir sur l'acide 7-amino céphalosporanique un produit de formule:



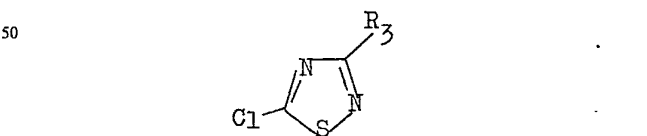
selon des méthodes connues en elles-mêmes.

Sont également nouveaux les produits de formule:



dans laquelle R_3 représente un radical alkyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les produits de formule V peuvent être préparés par action du sulfhydrate de sodium ou de la thiourée en présence de potasse sur un produit de formule:

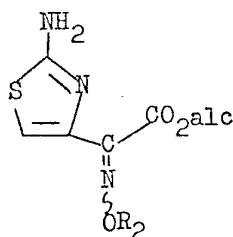


Des exemples de préparation de produits de formules V et II sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

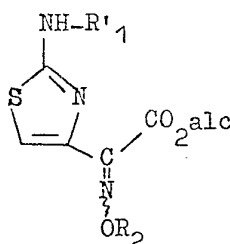
Les produits de formule III peuvent être préparés selon le procédé décrit dans le brevet belge 850 662, procédé qui consiste à faire agir la thiourée sur un produit de formule:



dans laquelle R_2 a la signification précitée et alc représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, pour obtenir après traitement par une base, un produit de formule:



que l'on traite par un dérivé fonctionnel d'un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénéolyse, pour obtenir un produit de formule:



dans laquelle R_1' , R_2 et alc ont la signification indiquée précédemment, produit que l'on traite par une base, puis par un acide, pour obtenir les produits de formule III cherchés. Un exemple d'une telle préparation est donné plus loin dans la partie expérimentale.

Les produits de formule B sont préparés par action du diazométhane ou des halogénures ou des sulfates d'alcoyles correspondants sur le γ -chloro α -oxymino acétyl acétate d'éthyle décrit dans J. of Medicinal Chemistry 1973, 16 (9), 978.

On obtient les produits de formule III ayant la configuration *syn* en effectuant la réaction de la thiourée sur le produit de formule B soit dans un solvant aqueux, soit en opérant à température ambiante, en présence d'une quantité sensiblement stoechiométrique de thiourée et en conduisant la réaction dans un temps limité à quelques heures, soit en réunissant toutes les conditions énoncées ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois lui conférer aucun caractère limitatif.

Exemple 1

Acide 7-[2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] cephalosporane 4-carboxylique, isomère *Syn*.

On ajoute à 3,36 g de sel de sodium de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétique, isomère *syn* 60 cm³ de chlorure de méthylène et 10 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N. On décante, lave à l'eau, sèche et amène à sec. On obtient ainsi l'acide libre.

On dissout le résidu obtenu ci-dessus dans 30 cm³ de chlorure de méthylène et ajoute 950 mg de dicyclohexylcarbodiimide. On agite une heure puis essore le précipité obtenu (750 mg de dicyclohexylurée). On refroidit le filtrat à -10 °C et ajoute en une seule fois, une solution de 1,3 g d'acide 7-amino-3-[(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] cephalosporane 4-carboxylique dans 13 cm³ de chloroforme et 1,3 cm³ de triéthylamine. On laisse revenir à température ambiante, lave à l'acide chlorhydrique 2 N puis à l'eau, sèche, filtre, amène à sec et obtient 4,8 g de produit brut. Ce produit est purifié par chromatographie sur 500 g de silice en éluant avec un mélange acétone - eau (90-10). On isole 1,6 g de produit purifié $R_f = 0,45$. On purifie le produit par une seconde chromatographie sur 160 g de silice. On obtient finalement 1,1 g de produit pur.

Le sel de sodium de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétique, isomère *Syn*, utilisé au départ de l'exemple 1, est décrit dans le brevet belge 850 662. Il a été préparé comme suit:

Stade A: γ -chloro α -méthoxy imino acétyl acétate d'éthyle:

On mélange 22,5 g de γ -chloro α -oximino acétyl acétate d'éthyle dans 100 cm³ de chlorure de méthylène.

On refroidit au bain de glace et ajout lentement sous agitation une solution fraîche de diazométhane (à 21,6 g/l) soit 275 cm³. On laisse cinq minutes en contact et détruit l'excès de diazométhane par un peu d'alumine. On concentre, puis purifie par élution sur silice au chlorure de méthylène. On obtient 11,93 g de produit attendu.

Stade B: 2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétate d'éthyle:

On mélange 1 g de γ -chloro α -méthoxy imino acétyl acétate d'éthyle, 3 cm³ d'éthanol absolu et 0,42 g de thiourée broyée. On agite à température ambiante deux heures environ.

On dilue avec 60 cm³ d'éther, le chlorhydrate obtenu cristallise, on agite, essore, lave à l'éther, sèche et obtient 685 mg de chlorhydrate.

On les dissout dans 4 cm³ d'eau à 50 °C, ajoute de l'acétate de potassium jusqu'à pH 6, l'amine libérée cristallise. On refroidit, essore, lave à l'eau, sèche et obtient 270 mg de produit attendu. $F = 161$ °C.

Le produit a la configuration *syn*.

RMN (CPCL₃, 60 MHz) ppm: 4 (NOCH₃), 6,7 (proton du cycle thiazolique).

Stade C: 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétate d'éthyle, isomère *Syn*.

4,6 g de produit préparé selon le stade précédent sont dissous à 30 °C dans 92 cm³ de chlorure de méthylène. On refroidit à -10 °C, ajoute 2,9 cm³ de triéthylamine, refroidit encore jusqu'à -35 °C, ajoute en 15 minutes, 6,1 g de chlorure de trityle, laisse revenir à température ambiante, soit en tout deux heures trente.

On lave à l'eau, puis à l'acide chlorhydrique 0,5 N et à l'acétate de sodium dans l'eau. On sèche, concentre, reprend à l'éther, concentre de nouveau, dissout dans le méthanol, ajoute de l'eau et de l'éther, laisse cristalliser, essore, lave à l'éther et obtient 6,15 g de produit attendu. $F = 120$ °C.

Stade D: Sel de sodium de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétique, isomère *Syn*

7,01 g d'ester obtenu au stade C sont dissous dans 35 cm³ de dioxanne. On porte à 110 °C au bain d'huile et ajoute en 5 minutes, 9 cm³ de soude 2 N, laisse 30 minutes au reflux sous agitation. Le sel de sodium cristallise. On refroidit, essore, lave au dioxanne, puis à l'éther et obtient un premier jet de 5,767 g de sel. On concentre la solution mère et obtient un second jet de 1,017 g, soit on tout 6,784 g de sel de sodium.

L'acide 7-amino 3-[(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol 5-yl) thiométhyl] cephalosporane 4-carboxylique a été préparé comme suit:

Stade A: 3-méthoxy 5-mercapto 1,2,4-thiadiazole.

On refroidit une suspension de 6,16 g de sulfhydrate de sodium broyé dans 300 cm³ d'éthanol à 0 °C et ajoute goutte à goutte 15 g de 3-méthoxy 5-chloro 1,2,4-thiadiazole. On agite 3 heures à 0 °C puis maintient une nuit en glacière. On filtre, lave au chlorure de méthylène et obtient 13,6 g d'un mélange cristallisé. On chromatographie sur silice avec un éluant constitué par du chloroforme-méthanol (95-5). On obtient 3 g de produit cherché ($R_f = 0,35$). Ces 3 g obtenus sont dissous dans 150 cm³ de chlorure de méthylène à chaud. On filtre et concentre jusqu'à début de cristallisation. On laisse une nuit en glacière. On essore, lave au chlorure de méthylène, sèche et obtient en tout 2,6 g de produit attendu.

$F = 146$ °C.

Stade B: Acide 7-amino 3-[(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol 5-yl) thiométhyl] cephalosporane 4-carboxylique.

On mélange sous azote 2,72 g d'acide 7-amino cephalosporanique, 27 cm³ d'eau distillée, 840 mg de bicarbonate de sodium, et 1,48 g de 3-méthoxy 5-mercapto 1,2,4-thiadiazole.

On agite 5 heures à 60 °C, on rajoute 0,74 g de 3-méthoxy 5-mercapto 1,2,4-thiadiazole, agite 2 heures à 60 °C, acidifie à

pH 4 par de l'acide acétique, essore, lave à l'eau puis à l'acétone, sèche et obtient 2,2 g de produit brut.

Le produit est purifié en le dissolvant dans une solution de carbonate acide de sodium, on traite au noir et filtre. On acidifie le filtrat à l'acide acétique, essore, lave à l'eau et à l'acétone, sèche et obtient 1,3 g de produit attendu.

Exemple 2

Acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] ceph-3-ème-4-carboxylique, isomère *Syn*.

On chauffe à 55 °C, 5,5 cm³ d'acide formique aqueux à 50%. On ajoute 1,1 g de produit obtenu à l'exemple 1, chauffe 25 minutes à 55–60 °C. On essore le précipité de triphenylcarbinol, soit 390 mg.

On amène le filtrat à sec, empâte dans l'éthanol, essore, lave à l'éthanol, sèche et obtient 470 mg. Ce produit est de nouveau empâté à l'eau, puis essoré et séché. On obtient 330 mg de produit attendu.

Microanalyse: C₁₇H₁₇N₇O₆S₄

calculé C% 37,56 H% 3,15

trouvé 37,4 3,2

Spectre ultra-violet (dans Ethanol-acide chlorhydrique N/10)

inflexion = 240 nm E $\frac{1}{1}$ = 310 ε = 17000

max: 270 nm E $\frac{1}{1}$ 423 ε = 23000

inflexion 280 nm E $\frac{1}{1}$ 403

Exemple 3

Acide 7-[2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy-imino-acétamido] 3-[(3-méthyl 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère *Syn*.

On ajoute à 2,7 g de sel de sodium de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétique, isomère *Syn*., 60 cm³ de chlorure de méthylène et 6 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N. On décante, lave à l'eau, sèche et amène à sec.

On dissout le résidu huileux dans 30 cm³ de chlorure de méthylène et ajoute 690 mg de dicyclohexyl carbodiimide. On agite une heure à température ambiante puis essore le précipité de dicyclohexylurée formé soit 570 mg.

On refroidit à -10 °C et ajoute en une fois 1 g d'acide 7-amino 3-[(3-méthyl 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] ceph-3-ème 4-carboxylique dans 10 cm³ de chlorure de méthylène et 1 cm³ de triéthylamine. On laisse revenir à température ambiante en une heure trente minutes. On lave à l'acide chlorhydrique normal puis à l'eau, sèche, filtre, amène à sec. On reprend le résidu dans 10 cm³ de dioxanne et 1 cm³ d'eau et ajoute à cette solution 3 cm³ de bicarbonate de sodium en solution saturée. On laisse 30 minutes sous agitation, une partie du sel de sodium de l'acide de départ précipité. On essore et sèche et on obtient 580 mg. On amène le filtrat à sec, reprend par 20 cm³ de chlorure de méthylène, lave à l'eau, à l'acide chlorhydrique normal, sèche, filtre et amène à sec. On obtient 1,95 g de produit attendu. Ce produit est empâté dans l'éther, on essore, sèche et obtient 1,7 g de produit purifié. Le produit est chroma-

tographié sur 450 g de silice à l'aide d'un éluant constitué d'acétone à 10% d'eau. On obtient 1,2 g de produit attendu que l'on dissout dans 4 cm³ d'acétate d'éthyle. Le produit est précipité par addition de quelques centimètres cubes d'éther. On obtient finalement 940 mg de produit pur.

L'acide 7-amino 3-[(3-méthyl 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] ceph-3-ème 4-carboxylique utilisé au départ de l'exemple 3 a été préparé comme suit:

On mélange sous azote 2,72 g d'acide 7-aminocephalosporanique, 27 cm³ d'eau distillée et 0,84 g de carbonate acide de sodium. On obtient une dissolution partielle, on ajoute 1,45 g de 3-méthyl 5-mercaptop 1,2,4-thiadiazole. On agite 4 heures 30 minutes à une température de 60–70 °C. On acidifie par de l'acide acétique jusqu'à pH 4. On essore, lave à l'eau, à l'acétone puis à l'éther. On sèche puis obtient 2,4 g de produit attendu.

Exemple 4

Acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[(3-méthyl 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère *Syn*.

On chauffe à 55 °C 4 cm³ d'acide formique aqueux à 50%. On ajoute les 940 mg de produit obtenu à l'exemple 3. On agite 20 minutes à 55 °C essore le triphényl carbinol, lave à l'eau et on obtient 340 mg. F = 158 °C.

On amène le filtrat à sec – le produit précipite, on délite dans 3 cm³ d'éthanol. On essore, lave à l'éthanol puis à l'éther, sèche et obtient 415 mg de produit attendu.

Spectre ultra-violet dans éthanol-acide chlorhydrique N/10.

Inflexion = 234 nm E $\frac{1}{1}$ = 325 ε = 17000

Maximum = 269–270 nm E $\frac{1}{1}$ = 525 ε = 27500

Inflexion = 280 nm E $\frac{1}{1}$ = 488

Exemple 5

On a réalisé une préparation pour injection de formule:

Acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère *Syn* 500 mg
Excipient aqueux stéril q.s.p. 5 cm³

Exemple 6

On a réalisé une préparation pour injection de formule:

Acide 7-[2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[(3-méthyl 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère *Syn* 500 mg
Excipient aqueux stéril q.s.p. 5 cm³

Exemple 7

On a réalisé des gélules répondant à la formule: Acide 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido] 3-[(3-méthoxy 1,2,4-thiadiazol-5-yl) thiométhyl] ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère *Syn* 250 mg
Excipient q.s.p. pour une gélule terminée à 400 mg