

Brevet N° **85719**
du *2 janvier 1985*
Titre délivré : **22 JULI 1985**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La soc.dite GLAXO GROUP LIMITED, Clarges House, 6-12, Clarges Street, London W1Y 8DH, Grande-Bretagne (1)
représentée par E.Meyers & E.Freylinger, Ing.conseils en propr.ind., 46 rue du Cimetiére, Luxembourg, agissant en qualité de mandataires (2)
dépose(nt) ce *deux janvier mil neuf cent quatre vingt cinq* (3)
à *15⁰⁰* heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
1. la présente requête, pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : *Antibiotiques du type céphalosporine, leur procédé de préparation, intermédiaire pour leur préparation et compositions thérapeutiques les contenant.* (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de _____ le _____
3. la description en langue *française* de l'invention en deux exemplaires;
4. _____ planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le *vingt décembre mil neuf cent quatre vingt quatre*
déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) : *Gordon GARDNER, 35 Frances Park Avenue, London Nr 11, Gr.Bretagne* (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6) *brevet* déposée(s) en (7) *Grande-Bretagne* le *trois janvier mil neuf cent quatre vingt quatre* (8) sous le No *84 00024* au nom de *la déposante* (9) élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg *46 rue du Cimetiére, Luxembourg* (10) sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à *six* mois. (11) *par des mandataires*

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du : *2 janvier 1985*

à *15⁰⁰* heures



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

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

Revendication de la priorité d'une demande
de brevet déposée en Grande-Bretagne
le 3 janvier 1984, sous le No 84 00024

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

Antibiotiques du type céphalosporine, leur
procédé de préparation, intermédiaire pour
leur préparation et compositions thérapeu-
tiques les contenant

GLAXO GROUP LIMITED
Clarges House
6-12 Clarges Street
GB - London W1Y 8DH

La présente invention concerne des améliorations relatives aux antibiotiques du type céphalosporine. Plus particulièrement, l'invention concerne des esters de l'acide (6R, 7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(2)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamidol]céph-3-ème-4-carboxylique (c'est-à-dire l'isomère syn) qui porte le nom de "céfuroxime".

La céfuroxime, décrite dans GB 1 453 049, est un antibiotique précieux à spectre étendu caractérisé par une activité élevée vis-à-vis d'une grande variété de micro-organismes gram-positifs et gram-négatifs, cette propriété étant renforcée par la stabilité très élevée du composé vis-à-vis des β -lactamases produites par un certain nombre de microorganismes gram-positifs et gram-négatifs. Elle est bien tolérée dans l'organisme des mammifères et est largement utilisée comme antibiotique dans la pratique clinique.

La céfuroxime et ses sels sont intéressants particulièrement comme antibiotiques injectables car ils sont peu absorbés à partir du tractus gastro-intestinal et par conséquent, après administration orale, ils ne sont présents dans le sérum et dans l'urine qu'en faibles concentrations. Par conséquent, on a beaucoup étudié le résultat de l'administration de différents dérivés de la céfuroxime par voie orale car on sait que la mise au point de dérivés qui sont absorbés à partir du tractus gastro-intestinal et qui sont convertis dans l'organisme en antibiotique parent après administration orale élargissant encore davantage l'emploi thérapeutique intéressant de la céfuroxime.

On sait, d'après la littérature concernant les antibiotiques à base de β -lactames, que l'on peut améliorer l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal après administration orale de certains antibiotiques du type pénicilline et céphalosporine (par rapport à l'antibiotique

parent) en convertissant le groupe 3-carboxylique libre, dans le cas des composés du type pénicilline, ou le groupe 4-carboxylique libre, dans le cas des composés à base de céphalosporine, en groupes carboxyliques estérifiés particuliers. La présence d'un groupe estérifiant approprié peut ainsi renforcer l'absorption de l'antibiotique parent à partir du tractus gastro-intestinal, mais comme l'ester proprement dit a peu ou n'a pas d'activité antibactérienne, il est important qu'après absorption, il soit rapidement converti en acide parent antibactérien. Ainsi, le groupe ester doit être suffisamment sensible à l'hydrolyse enzymatique après absorption, mais d'autre part, il est nécessaire que l'ester soit suffisamment stable pour atteindre le site d'absorption sans subir de dégradation significative dans le tractus alimentaire. L'absorption de l'ester dépend aussi d'une combinaison acceptable de solubilités dans l'eau et dans les lipides. La nature précise du groupe estérifiant est donc critique si l'on veut réaliser cet équilibre délicat de propriétés.

Différents esters de céfuroxime ont été décrits comme potentiellement utilisables pour l'administration orale. Par exemple, GB 1 572 993 décrit des esters acyloxy-méthyliques, GB 1 571 683 décrit d'autres esters acyloxy-alkyliques et GB 1 598 568 décrit des esters alkoxy-carbo-nyloxyalkyliques de la céfuroxime. En raison du délicat équilibre de propriétés exigées pour ces esters, on a continué à rechercher de nouveaux esters présentant une combinaison particulièrement souhaitable de propriétés pour l'administration orale.

Deux esters de la céfuroxime parmi les nombreux esters qui ont été soumis à une évaluation et à des tests préliminaires sont les esters pivaloyloxyméthylrique et pivaloyloxyéthylrique. Ainsi qu'on le mentionne par exemple dans GB 1 571 683, l'ester pivaloyloxyméthylrique de l'am-



picilline est connu pour améliorer l'absorption orale de l'ampicilline, mais on a constaté que l'ester pivaloyloxy-méthylque de la céfuroxime a peu d'effet après administration orale. L'ester pivaloyloxyméthylque, quoique bien
5 absorbé chez certaines espèces animales, présente une absorption insuffisante pour l'emploi thérapeutique lorsqu'on l'administre à l'homme. Par conséquent, les esters pivaloyloxyméthylque (et pivaloyloxyéthylque) de la céfuroxime ont eu peu d'intérêt jusqu'à maintenant.

10 La présente invention a été faite grâce à une meilleure compréhension des propriétés des esters pivaloyloxyméthylque et pivaloyloxyéthylque de la céfuroxime. Ainsi, il a été établi que ces esters ont une propriété très souhaitable qui est la stabilité élevée aux estérases
15 présentes dans le lumen intestinal et qu'ainsi, lorsqu'ils sont administrés par voie orale, ils peuvent atteindre le site d'absorption sans subir de dégradation significative. D'autre part, ces esters ont une solubilité dans l'eau relativement faible et sont insuffisamment absorbés pour l'emploi en médecine humaine. On pense que la bonne stabilité aux estérases
20 présentes dans le lumen intestinal est due à l'effet bloquant de la partie pivaloyle volumineuse présente dans les esters et on a tenté d'améliorer la solubilité dans l'eau, et par conséquent l'absorption, en introduisant une fonction polaire tout en maintenant le volume du groupe-ester, par
25 exemple en remplaçant l'un des atomes d'hydrogène de la partie pivaloyle par un groupe hydroxy ou méthoxy. Cependant, des composés de ce type qui ont été préparés et testés in vivo ont donné des résultats uniformément médiocres.

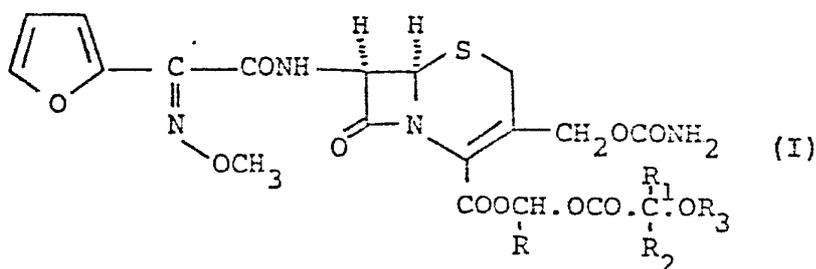
30 Or on a découvert avec surprise que des composés dans lesquels un des groupes méthyle de la partie pivaloyle est remplacé par un groupe alcoxy en C_{1-4} ont à la fois une bonne stabilité aux estérases présentes dans le lumen intestinal et une bonne solubilité dans l'eau ainsi qu'une bonne absorption



à partir du tractus gastro-intestinal . Ainsi, malgré les résultats décourageants obtenus précédemment pour les esters pivaloyloxyméthylque et pivaloyloxyéthylque de la céfuroxime, on a établi, selon la présente invention, que des esters apparentes présentent une combinaison de propriétés qui est particulièrement souhaitable pour l'administration orale. On a établi en outre que d'autres esters voisins dans lesquels l'un ou les deux groupes méthyle restants de la partie pivaloyle sont remplacés par de l'hydrogène ou par des groupes alkyle en C₂₋₄ présentent, de même une combinaison souhaitable de propriétés pour l'administration orale.

Selon l'invention, il est ainsi fourni des composés de formule (I) :

15



20

dans laquelle R, R₁ et R₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₄ et R₃ représente un groupe alkyle en C₁₋₄, à la condition que, lorsque à la fois R₁ et R₂ représentent des atomes d'hydrogène, R₃ représente autre chose qu'un groupe méthyle. Les diastéréoisomères individuels du groupe ester et les mélanges de ceux-ci sont compris dans le cadre de l'invention.

30

Comme on l'a expliqué ci-dessus, les composés selon l'invention possèdent une combinaison souhaitable de propriétés pour l'administration orale et ont ainsi de l'intérêt du fait qu'ils fournissent des formes

administrables par voie orale de la céfuroxime antibiotique. En particulier, les esters (I) ont une stabilité adéquate, y compris une stabilité aux estérases présentes dans le lumen intestinal de sorte qu'ils sont administrés par voie orale,

5 ils peuvent atteindre la muqueuse intestinale sans qu'il se produise de dégradation importante, ils présentent une bonne combinaison de solubilité dans l'eau et solubilité dans les lipides, de sorte qu'ils sont bien absorbés à partir du tractus gastro-intestinal, et, après absorption,

10 ils sont hydrolysés par les estérases présentes dans les tissus de l'organisme et dans le sang, ce qui conduit à la formation de la précieuse céfuroxime antibiotique de spectre étendu.

Les composés de l'invention peuvent être employés

15 pour le traitement d'un certain nombre de maladies provoquées par des bactéries pathogènes chez l'homme et les animaux, par exemple les infections des voies respiratoires et des voies urinaires.

Les composés préférés de formule (I) définis ci-

20 dessus sont ceux dans lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, R_1 et R_2 représentent chacun un groupe méthyle et R_3 représente un groupe alkyle en C_{1-4} , en particulier un groupe méthyle.

Des composés selon l'invention particulièrement

25 préférés en raison de leurs propriétés particulièrement favorables comprennent :

les (R et S) (6R, 7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle (composé A) les mélanges

30 diestéréoisomères de ceux-ci et le (6R, 7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de (2-méthoxy-2-méthylpropionyl oxy)méthyle (composé B).

Les composés de formule I dans lesquels R_1 et

35 R_2 sont des atomes d'hydrogène et R_3 représente un groupe

méthyle ont une toxicité trop élevée pour être potentiellement utilisables pour l'administration orale et ne sont par conséquent pas compris dans le cadre de l'invention.

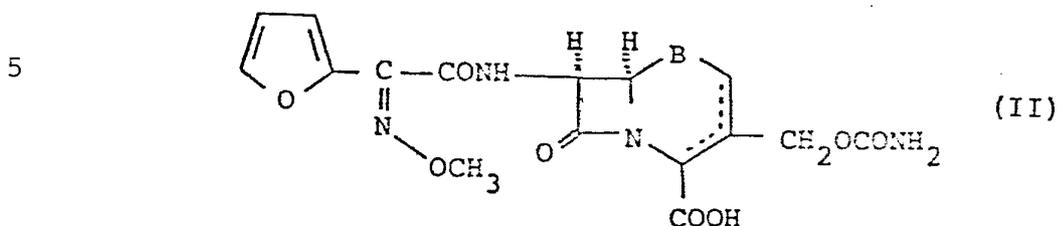
Le composé A a été soumis à de très nombreuses études d'évaluation. On a constaté qu'il possédait à un degré très élevé la combinaison souhaitable de propriétés pour l'administration orale qui sont caractéristiques des composés selon l'invention, à savoir une stabilité adéquate, y compris une bonne stabilité vis-à-vis des estérases présentes dans le lumen intestinal, une bonne combinaison de solubilité dans l'eau et de solubilité dans les lipides, de sorte qu'il est bien absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, et une sensibilité à l'hydrolyse après absorption. En ce qui concerne le taux d'absorption du composé A, les résultats d'une étude faite sur des volontaires humains montrent une absorption orale moyenne supérieure à 50 %, les valeurs pour les différents sujets étant généralement comprises entre 40 % et 60 %. Ceci représente un taux d'absorption élevé et constant, la constance de l'absorption étant une propriété importante pour l'usage clinique. Le composé A présente une bonne stabilité aux enzymes du tractus gastro-intestinal et on croit que la constance de l'absorption est attribuable au moins en partie à ceci. Le composé A peut être facilement préparé par précipitation sous une forme amorphe, de haute pureté, appropriée aux compositions pharmaceutiques. En outre, le composé A a un goût acceptable pour la composition de suspensions pour usage en pédiatrie.

Le composé B a été soumis à une évaluation très extensive et en général, on a constaté qu'il possédait des propriétés avantageuses analogues à celles du composé A.

Selon une autre caractéristique de l'invention, il est fourni un procédé de préparation des esters de céfu-

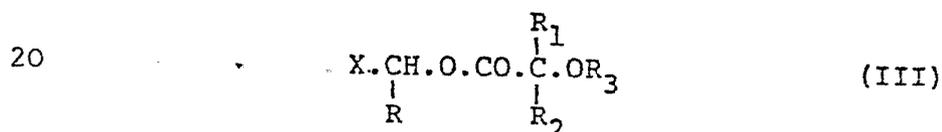
roxime de formule (I) qui comprend :

(A) soit l'estérification d'un composé de formule (II) :



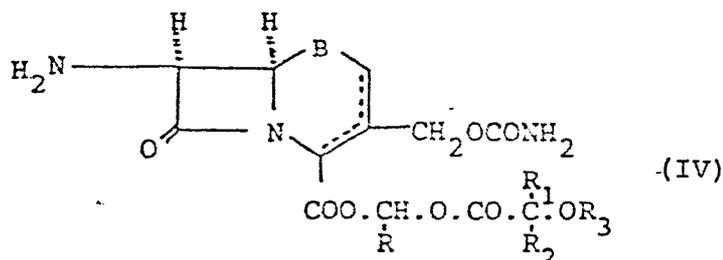
10

(dans laquelle B est $>S$ ou $>S \rightarrow O$, et la ligne pointillée dessinant un pont entre les positions 2, 3 et 4 indique que le composé est un composé céph-2-ème ou céph-3-ème) ou d'un sel de celui-ci, par exemple d'un sel de métal alcalin
 15 (comme le sel de sodium ou de potassium) ou d'un sel d'onium, par exemple d'un sel d'ammonium (comme un sel d'ammonium quaternaire) ou d'un dérivé 3-N-carbamoylé protégé de celui-ci, avec un composé de formule (III) :

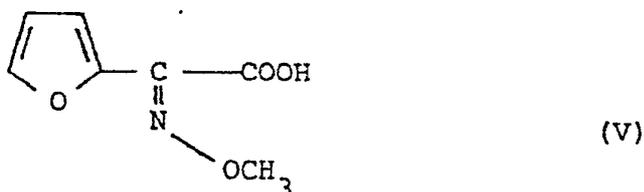


(dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus ; et X est un groupe pouvant quitter la molécule,
 25 par exemple un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode ou un groupe acyloxy, par exemple un groupe hydrocarbylsulfonyloxy comme le groupe mésoxy ou tosyloxy, ou un groupe halogénoalcanoyloxy comme un groupe dichloro-acétoxy) ;

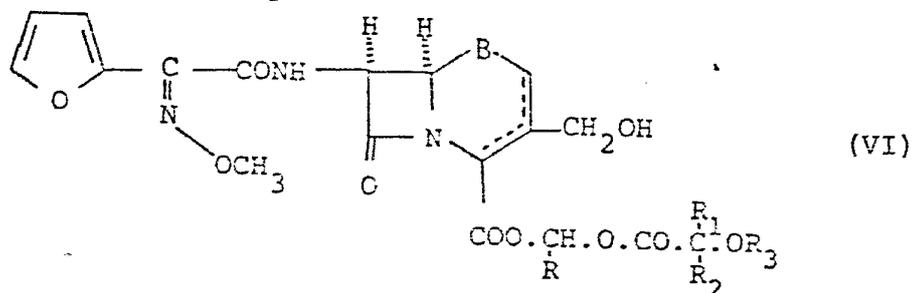
30 (B) soit l'acylation d'un composé de formule (IV) :



5
 (dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée sont
 tels que définis ci-dessus) ou d'un sel de celui-ci, par
 exemple d'un sel d'addition d'acide (formé avec par exemple
 10 un acide minéral comme l'acide chlorhydrique, bromhydrique,
 sulfurique, nitrique ou phosphorique ou un acide organique
 comme l'acide méthanesulfonique ou p-toluènesulfonique ou
 d'un dérivé N-silylé en position 7 de celui-ci, ou d'un
 dérivé 3 - N carbamoylé protégé de celui-ci,
 15 avec un acide de formule (V) :



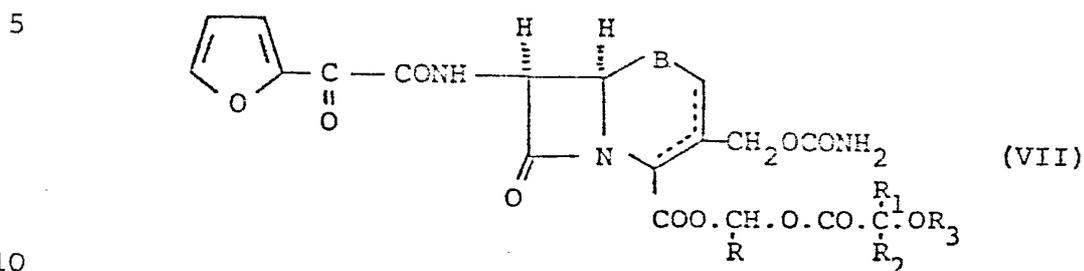
20
 ou avec un agent d'acylation correspondant ;
 (C) soit la réaction d'un composé de formule (VI) :



25
 30
 (dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée sont
 tels que définis ci-dessus) avec un agent de carbamoylation

approprié ;

(D) soit la transformation en oxime d'un composé de formule (VII) :



(dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée sont tels que définis ci-dessus) ou un dérivé 3 - N - carbamoylé protégé de celui-ci, par réaction avec la méthoxyamine de formule (VIII) :

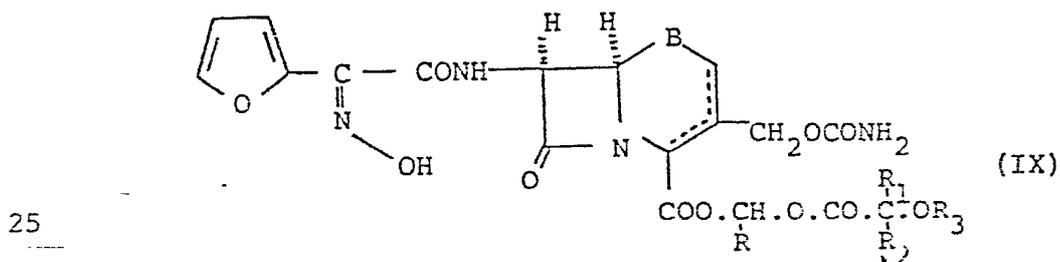
15



ou avec un sel de celle-ci ;

(E) soit la méthylation d'un composé de formule (IX) :

20



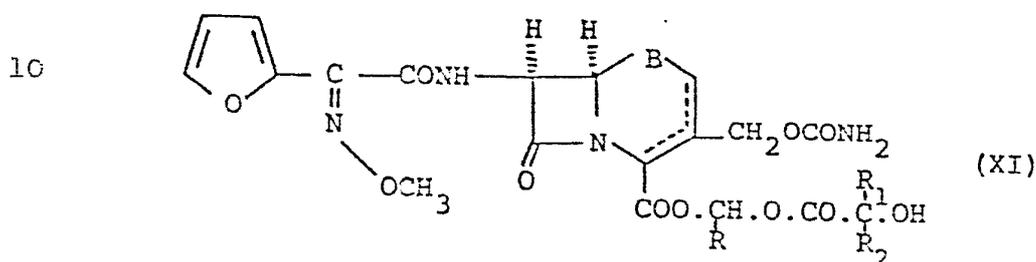
(dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée sont tels que définis ci-dessus) ou d'un dérivé 3 - N - carbamoylé protégé de celui-ci, par réaction avec un agent de méthylation, par exemple le diazométhane, le sulfate de diméthyle ou un composé de formule (X) :

30



(dans laquelle X représente un groupe pouvant quitter la molécule, par exemple un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode ou un groupe acyloxy, par exemple un groupe hydrocarbylsulfonyloxy comme le groupe métyloxy ou tosyloxy, ou un groupe halogénoalcanoyloxy comme le groupe dichloroacétoxy) ;

(F) soit l'alkylation d'un composé de formule (XI) :



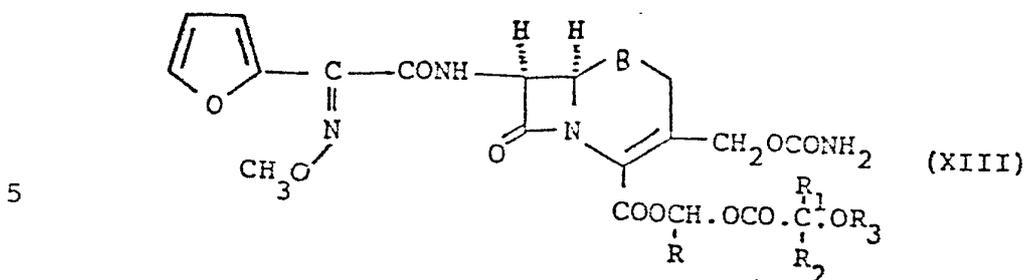
15

(dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée sont tels que définis ci-dessus) ou d'un dérivé 3 - N - carbamoyle 3 protégé de celui-ci par réaction avec un agent d'alkylation approprié, par exemple un diazoalcane, un sulfate de dialkyle (par exemple le diméthyle), un orthoformate de trialkyle ou un composé de formule (XII) :



(dans laquelle R₃ est tel que défini ci-dessus et Y représente un groupe pouvant quitter la molécule, par exemple un atome d'halogène comme le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe acyloxy, par exemple un groupe hydrocarbylsulfonyloxy comme le groupe métyloxy ou tosyloxy, ou un groupe halogénoalcanoyloxy comme le groupe dichloroacétoxy) ;

30 (G) soit l'isomérisation d'un composé de formule (XIII) :



(dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée sont tels que définis ci-dessus) ou d'un dérivé 3 - N - car-

10 bamoyle protégé de celui-ci :

après quoi, si cela est nécessaire et/ou souhaitable dans chaque cas, on réalise l'une quelconque des étapes suivantes, dans n'importe quel ordre approprié,

- 15 i) conversion d'un isomère céph-2-ème en l'isomère céph-3-ème désiré,
- ii) réduction d'un composé dans lequel B est $>S \rightarrow O$ pour former un composé dans lequel B est $>S$,
- iii) élimination de l'un quelconque des groupes N protecteurs, ou
- 20 iv) comme étape finale, séparation d'un composé de formule (I) sous forme pratiquement amorphe à partir d'une solution de celui-ci.

Dans les procédés décrits ci-dessus, les matières premières dérivées de céphalosporine de formule (II), (IV), 25 (VI), (VII), (IX), (XI) et (XIII) sont de préférence des composés dans lesquels B et $>S$ et la ligne pointillée représente les composés céph-3-ème.

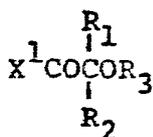
Le procédé A est réalisé de façon commode en solution dans un solvant organique inerte. Les solvants organiques appropriés comprennent des amides, par exemple un 30 amide N,N-disubstitué comme le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide ou l'hexaméthylphosphorotriamide ; des cétones comme l'acétone ; des sulfoxydes comme le diméthylsulfoxyde ; des nitriles comme l'acétonitrile ; ou

l'anhydride sulfureux liquide . La réaction peut être réalisée à une température comprise entre -50 et +150°C, par exemple entre -10 et +50°C, avantageusement entre -10 et +30°C. Lorsqu'on emploie comme matière première un sel de céfuroxime, par exemple le sel de sodium, et que la réaction se fait par exemple dans un solvant nitrile, on peut employer si on le désire un éther à configuration en couronne comme le 15-crown-5. Lorsqu'on emploie comme matière première l'acide libre de la céfuroxime, l'estérification se fait en présence d'une base. Les bases appropriées à l'emploi dans l'estérification comprennent par exemple des bases minérales comme le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium. Il est avantageux d'ajouter la base au système de réaction contenant la céfuroxime avant d'ajouter le composé (III).

Il est avantageux d'employer des quantités pratiquement équivalentes de céfuroxime et de base, par exemple environ 0,5 mole d'une substance dibasique comme le carbonate de potassium par mole de céfuroxime. On a constaté que l'emploi d'un composé (III) dans lequel X est le brome ou l'iode est avantageux en ce sens que dans ces conditions, la formation d'un ester céph-2-ème est maintenue au minimum.

Les matières premières de formule (II) décrites ci-dessus peuvent être préparées de façon classique, par exemple par les méthodes décrites dans GB 1 453 049.

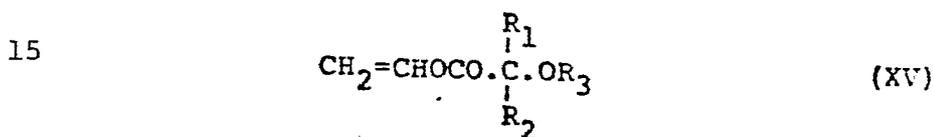
Les matières premières de formule (III) peuvent être préparées de manière classique. Par exemple, les composés de formule (III) dans lesquels X représente un atome d'halogène peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule (XIV) :



(XIV)

(dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus et X^1 représente un atome d'halogène comme le brome ou le chlore) avec un aldéhyde de formule $RCHO$, en présence d'un catalyseur acide de Lewis comme le chlorure de zinc ou le chlorure d'aluminium. La réaction peut être réalisée avantageusement dans un solvant organique comme un hydrocarbure halogéné, par exemple le dichlorométhane et le chloroforme, et avantageusement à une température comprise entre -10 et $+10^\circ C$.

Les composés de formule (III) dans lesquels X représente un atome d'halogène et R représente un groupe méthyle peuvent aussi être préparés par réaction d'un composé de formule (XV) :



(dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus) avec un halogénure d'hydrogène comme le bromure d'hydrogène ou le chlorure d'hydrogène. Si on le désire, la réaction peut être réalisée en présence d'un solvant organique, par exemple d'un hydrocarbure halogéné comme le chloroforme, et avantageusement à une température comprise entre -20 et $+30^\circ C$.

Les composés de formule (III) peuvent aussi être préparés par échange d'halogène ; par exemple, un composé dans lequel X est un atome d'iode peut être préparé à partir du composé chloré ou bromé correspondant par emploi d'un iodure comme l'iodure de sodium.

Les matières premières de formule (III) sont des composés nouveaux et, en tant que tels, constituent une autre caractéristique de la présente invention.

Les agents d'acylation qui peuvent être employés dans le procédé (B) pour la préparation des composés de

formule (I) comprennent les halogénures d'acide, en particulier les chlorures ou bromures d'acide. Ces agents d'acylation peuvent être préparés par réaction d'un acide de formule (V) ou d'un sel de celui-ci avec un agent d'halogénéation, par exemple le pentachlorure de phosphore, le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle. Les acylations employant des halogénures d'acide peuvent être réalisées dans des milieux de réaction aqueux et non aqueux et avantageusement à des températures comprises entre -50 et 10 +50°C, de préférence entre -20 et +30°C.

Les milieux de réaction appropriés comprennent les solutions aqueuses de cétones comme une solution aqueuse d'acétone, les solutions aqueuses d'alcools comme une solution aqueuse d'éthanol, les esters comme l'acétate d'éthyle, les hydrocarbures halogénés comme le chlorure de méthylène, les amides comme le diméthylacétamide, les nitriles comme l'acétonitrile, ou les mélanges de deux ou plus de deux de ces solvants.

L'acylation avec un halogénure d'acide peut être réalisée en présence d'un agent de fixation d'acide (par exemple une amine tertiaire comme la triéthylamine ou la diméthylaniline, une base minérale comme le carbonate de calcium ou le bicarbonate de sodium, ou un oxirane, de préférence un oxyde d'alkylène-1,2 inférieur comme l'oxyde d'éthylène ou l'oxyde de propylène) qui sert à fixer l'halogénure d'hydrogène libéré par la réaction d'acylation.

L'acide libre de formule (V) peut être utilisé lui-même comme agent d'acylation. Il est souhaitable que cette sorte d'acylation soit réalisée en présence d'un agent de condensation, par exemple d'un carbodiimide comme le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ; d'un composé carbonylé comme le carbonyl-diimidazole ; ou d'un sel d'isoxazolium comme le 3'-sulfonate de N-éthyl-5-phénylisoxazolium ou le perchlorate de N-t-butyl-5-méthylisoxazolium. Il est souhai-

table que la réaction de condensation soit réalisée dans un milieu de réaction anhydre comme un hydrocarbure halogéné (par exemple le chlorure de méthylène), un amide (par exemple le diméthylformamide), un nitrile (par exemple l'acétonitrile), ou un éther (par exemple le tétrahydrofuranne).

L'acylation peut aussi se faire avec d'autres dérivés des acides de formule (V), par exemple avec un ester activé. On peut avantageusement former un ester activé in situ en employant par exemple le 1-hydroxybenzotriazole en présence d'un agent de condensation, par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.

L'acylation peut aussi se faire avec d'autres dérivés de l'acide de formule (V) pouvant former des amides comme par exemple un anhydride symétrique ou un anhydride mixte, formé par exemple avec l'acide pivalique ou avec un halogénoformate comme un halogénoformate d'alkyle inférieur. Les anhydrides mixtes ou symétriques peuvent être produits in situ. Ainsi, par exemple, on peut produire un anhydride mixte en employant la N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine. On peut aussi former des anhydrides mixtes avec des acides du phosphore (par exemple avec l'acide phosphorique ou l'acide phosphoreux), l'acide sulfurique ou des acides sulfoniques aliphatiques ou aromatiques (par exemple l'acide p-toluènesulfonique).

Une autre méthode possible fait intervenir la réaction d'un acide de formule (V) avec une solution ou une suspension préformée par addition d'un halogénure de carbonyle, en particulier le chlorure d'oxalyle ou le phosgène, ou d'un halogénure de phosphoryle comme l'oxychlorure de phosphore à un solvant tel qu'un hydrocarbure halogéné, par exemple le chlorure de méthylène, contenant un amide tertiaire d'acyle inférieur comme le N,N-diméthylformamide. On peut ensuite faire réagir la forme activée de l'acide de

formule (V) avec un composé de formule (IV) dans un solvant ou un mélange de solvants approprié, par exemple un alcool tel que par exemple une solution aqueuse d'éthanol ou une solution aqueuse d'alcool dénaturé industriel. La
5 réaction d'acylation peut être réalisée avantageusement à des températures comprises entre -50 et $+50^{\circ}\text{C}$, de préférence entre -40 et $+30^{\circ}\text{C}$, et si on le désire, en présence d'un agent de fixation d'acide, par exemple la triéthylamine.

10 Si on le désire, les réactions d'acylation ci-dessus peuvent être réalisées en présence d'un catalyseur comme la 4-diméthylaminopyridine.

Les matières premières de formule (IV) décrites ci-dessus peuvent être préparées de façon conventionnelle,
15 par exemple par emploi des techniques décrites dans US 3 905 963, GB 1 041 985 et DOS 2 818 025, ou elles peuvent être préparées par estérification de l'acide libre correspondant par les méthodes décrites ci-dessus.

On peut réaliser la carbamoylation (par le procédé C) des com-
20 posés de formule (VI) hydroxyméthylés en position 3 par des méthodes classiques en employant des agents de carbamoylation appropriés, par exemple des isocyanates de formule $\text{R}_4\text{.NCO}$ (dans laquelle R_4 est un groupe substituant labile) pour donner un composé comportant en position 3 un substituant
25 de formule $-\text{CH}_2\text{O.CONHR}_4$ (dans laquelle R_4 a la signification définie ci-dessus). Si on le désire, on peut réaliser la réaction de carbamoylation en présence d'un solvant ou d'un mélange de solvants choisis parmi les hydrocarbures (par exemple les hydrocarbures aromatiques comme le benzène et le toluène), les hydrocarbures halogénés (par
30 exemple le dichlorométhane), les amides (par exemple le formamide ou le diméthylformamide), les esters (par exemple l'acétate d'éthyle), les éthers (par exemple les éthers cycliques comme le tétrahydrofurane et le dioxane), les

cétones (par exemple l'acétone), les sulfoxydes (par exemple le diméthylsulfoxyde) et les mélanges de ces solvants. La réaction peut être réalisée avantageusement à une température comprise entre -80°C et la température d'ébullition du mélange de réaction, par exemple allant jusqu'à 100°C , de préférence comprise entre -20 et $+30^{\circ}\text{C}$. On peut ensuite scinder le groupe labile R_4 , par exemple par hydrolyse, pour former un groupe 3-carbamoyloxyméthyle. Les exemples de groupes labile R_4 faciles à enlever par traitement ultérieur comprennent un groupe acyle, en particulier un groupe alcanoyle inférieur comme le groupe acétyle, un groupe alcanoyle inférieur halogéno-substitué comme le groupe mono-, di- ou trichloroacétyle, un groupe chlorosulfonyle ou bromosulfonyle, un groupe alcoxycarbone halogéné comme le groupe 2,2,2-trichloroéthoxycarbone ou un groupe triméthylsilyle. Ces groupes labiles peuvent généralement être enlevés par hydrolyse catalysée par les acides ou par les bases (par exemple par hydrolyse catalysée par les bases avec emploi de bicarbonate de sodium). Des groupes halogénés comme les groupes chlorosulfonyle, dichlorophosphoryle, trichloroacétyle et 2,2,2-trichloroéthoxycarbone peuvent aussi être enlevés par réduction, tandis que les groupes comme le groupe chloroacétyle peuvent aussi être enlevés par traitement par des thioamides comme la thiourée.

Il est souhaitable d'employer l'agent de carbamoylation en excès, par exemple au moins 1,1 mole par rapport au composé de formule (VI). La carbamoylation peut être aidée par la présence d'une base, par exemple d'une base organique tertiaire comme une trialkylamine inférieure (par exemple la triéthylamine) ou par emploi du composé (VI) sous la forme d'un sel de métal alcalin (par exemple de sodium), bien que cette aide puisse ne pas être nécessaire dans le cas d'isocyanates assez actifs, par exemple de composés dans lesquels R_4 est un groupe fortement accep-

teur d'électron comme le groupe chlorosulfonyle ou trichloroacétyle. Les carbamoylations faisant intervenir la réaction d'un ester de formule (VI) avec un excès d'un isocyanate dans lequel R_4 est un groupe comme le

5 groupe chlorosulfonyle ou trichloroacétyle sont ainsi particulièrement avantageuses en pratique du fait de la simplicité des conditions de réaction, puisqu'il n'y a pas besoin de bloquer temporairement et de débloquent ultérieurement le groupe carboxylique en position 4 de la céphalosporine et puisque le groupe R_4 accepteur d'électrons dans

10 le dérivé de céphalosporine carbamoyloxyméthylé en position 3 à N protégé obtenu est facilement éliminé, par exemple par hydrolyse avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium.

15 On notera qu'il peut être avantageux de conserver ou même d'introduire un groupe R_4 substituant sur l'atome de N pendant les transformations des composés carbamoyloxyméthylés en position 3 intermédiaires afin de diminuer les réactions secondaires indésirables faisant intervenir le

20 groupe carbamoyloxyméthyle.

Un autre agent de carbamoylation utilisable est l'acide cyanique, qui est avantageusement formé in situ par exemple à partir d'un cyanate de métal alcalin comme le cyanate de sodium, la réaction étant facilitée par la présence d'un acide, par exemple d'un acide fort comme l'acide

25 trifluoroacétique. L'acide cyanique correspond effectivement aux isocyanates mentionnés ci-dessus dans lesquels R_4 est l'hydrogène et par conséquent, il convertit directement les composés de formule (VI) en leurs analogues carbamoyloxyméthylés en position 3.

30

On peut aussi réaliser la carbamoylation par réaction du composé de formule (VI) avec le phosgène ou avec le carbonyldiimidazole puis avec l'ammoniac ou avec l'amine substituée appropriée, facultativement dans un milieu de



réaction aqueux ou non aqueux.

Les matières premières de formule (VI) décrites ci-dessus peuvent être préparées in situ par estérification de l'acide 4-carboxylique correspondant ou d'un sel de ce-
5 lui-ci (par exemple un sel de métal alcalin comme le sel de sodium ou de potassium) avec un composé de formule (III) comme il est décrit ci-dessus, à ceci près que l'on emploie de préférence une température comprise entre -100 et $+150^{\circ}\text{C}$, avantageusement entre -70 et $+30^{\circ}\text{C}$.

10 La réaction d'oximation par le procédé (D) peut être réalisée dans un milieu de réaction aqueux ou non aqueux, avantageusement à une température comprise entre -20 et $+100^{\circ}\text{C}$, par exemple entre -10 et $+50^{\circ}\text{C}$, de préférence à environ 0°C . Il est commode d'employer la méthoxyamine
15 sous forme d'un sel, par exemple d'un sel d'addition d'acide comme un chlorhydrate. Lorsqu'on emploie un sel de ce genre, la réaction est réalisée avantageusement en présence d'un agent fixant l'acide, par exemple d'une base organique comme la pyridine.

20 Les solvants qui peuvent être employés comprennent l'eau, les alcools (par exemple le méthanol ou l'éthanol), les amides (par exemple le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide ou l'hexaméthylphosphoramidate), les éthers (par exemple les éthers cycliques comme le tétrahydrofuranne ou le dioxanne et les éthers non cycliques
25 comme le diméthoxyéthane ou le diéthyléther); les nitriles (par exemple l'acétonitrile), les nitroalcanes (par exemple le nitrométhane), les sulfoxydes (par exemple le diméthylsulfoxyde), les sulfones (par exemple le sulfolane), les
30 hydrocarbures comme les hydrocarbures halogénés (par exemple le dichlorométhane), et les esters comme l'acétate d'éthyle, ainsi que les mélanges de deux ou plus de deux de ces solvants.

Lorsqu'on opère en milieu aqueux, la réaction



peut être réalisée avantageusement à un pH compris entre 2,0 et 9,0, de préférence entre 3 et 8. Le pH peut être maintenu avantageusement dans cet intervalle par addition d'un acide ou d'une base appropriée, par exemple d'un acide minéral comme l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique ou d'un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin, par exemple le bicarbonate de sodium.

Les matières premières de formule (VII) sont des composés nouveaux et, en tant que tels, constituent une autre caractéristique de la présente invention. Elles peuvent être préparées par une réaction d'acylation d'une façon analogue à la méthode (B) ci-dessus à partir d'un composé de formule (IV) et d'acide fur-2-ylglyoxylique ou d'un agent d'acylation correspondant.

Lorsqu'on emploie le diazométhane comme agent de méthylation dans la réaction suivant le procédé (E), la réaction peut être réalisée avantageusement dans un milieu organique, par exemple dans des éthers cycliques ou non cycliques (par exemple le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le diéthyléther ou le diglyme), des amides (par exemple le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide ou l'hexaméthylphosphoramidate), des nitriles (par exemple l'acétonitrile), des esters (par exemple l'acétate d'éthyle), des hydrocarbures halogénés (par exemple le chlorure de méthylène) ou des hydrocarbures (par exemple le benzène) ainsi que dans des mélanges de ces solvants. La réaction est avantageusement réalisée à une température comprise entre -50 et +50°C, de préférence entre 0 et 30°C, facultativement en présence d'un acide de Lewis, par exemple BF₃, avantageusement sous forme d'un composé de solvatation, par exemple d'un étherate.

Des exemples de milieux de réaction utilisables lorsqu'on emploie le sulfate de diméthyle ou un composé de formule (X) comme agent de méthylation comprennent n'importe



lequel de ceux qui sont signalés ci-dessus pour l'emploi du diazométhane, et en outre des cétones inférieures (par exemple l'acétone), des nitroalcanes (par exemple le nitrométhane), des sulfoxydes (par exemple le diméthylsulfoxyde) et des sulfones (par exemple le sulfolane), ainsi que les mélanges de ces solvants. Le milieu de réaction peut contenir une certaine quantité d'eau, mais il est de préférence anhydre. La réaction peut être réalisée avantageusement à une température comprise entre -50 et +100°C, de préférence entre 0 et 50°C.

Les composés de formule (IX) employés comme matières premières pour la méthylation peuvent être préparés par estérification, d'une manière analogue au procédé (A) ci-dessus, de l'acide 4-carboxylique libre correspondant. Les acides de ce genre peuvent être préparés par des procédés décrits dans GB 1 389 194. Les composés de formule (IX) et les acides 4-carboxyliques libres correspondants sont des composés nouveaux et, en tant que tels, ils constituent une autre caractéristique encore de la présente invention.

La réaction d'alkylation par le procédé (F) est réalisée avantageusement dans un solvant organique inerte. Lorsqu'on emploie un diazoalcane comme agent d'alkylation, les solvants et les températures de réaction appropriés et les acides de Lewis facultatifs sont ceux qui ont été décrits ci-dessus dans le cas de l'emploi de diazométhane comme agent de méthylation dans le procédé (E), par exemple l'éthérate de BF_3 dans un mélange dichlorométhane/diéthyl-éther, ou le chlorure d'aluminium dans l'éther. De même, lorsqu'on emploie comme agent d'alkylation un sulfate de dialkyle (par exemple de diméthyle), un orthoformiate de trialkyle ou un composé de formule (XII), les solvants et les températures de réaction appropriés sont ceux qui ont été décrits ci-dessus dans le cas de l'emploi de sulfate

de diméthyle ou d'un composé de formule (X) comme agent de méthylation dans le procédé (E). Si l'on emploie un orthoformiate de trialkyle comme agent d'alkylation, la réaction est réalisée de préférence en présence d'un acide fort comme l'acide sulfurique ou l'acide perchlorique. Si l'on emploie un composé de formule (XII) comme agent d'alkylation, la réaction est réalisée de préférence en présence d'une base comme un hydroxyde ou un carbonate de métal alcalin, par exemple la soude caustique ou le carbonate de sodium.

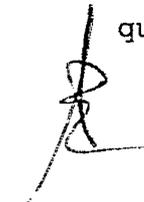
10 Les composés de formule (XI) employés comme matières premières pour l'alkylation peuvent être préparés par estérification de l'acide 4-carboxylique correspondant d'une façon analogue au procédé (A) ci-dessus.

15 Le groupe hydroxy de l'agent estérifiant peut être protégé pendant la réaction d'estérification, par exemple par emploi d'un agent estérifiant sous forme d'ester. Le groupe tétrahydrofuranne-1-vle est un groupe protecteur approprié.

20 Les composés de formule (XI) et les acides libres correspondants sont des composés nouveaux et, en tant que tels, constituent une autre caractéristique encore de la présente invention.

25 La réaction d'isomérisation par le procédé (G) est réalisée avantageusement dans un solvant organique inerte en lumière UV, avantageusement à une longueur d'onde dépassant 290 nm. Les solvants appropriés comprennent les nitriles (par exemple l'acétonitrile), les alcools (par exemple le t-butanol) ou les éthers (par exemple le tétra-30 hydrofuranne). L'isomérisation peut être réalisée avantageusement à une température comprise entre 0 et 100°C, de préférence entre 10 et 30°C.

Un dérivé ester de céph-2-ème obtenu selon l'un quelconque des procédés de l'invention peut être converti



en le dérivé de céph-3-ème correspondant, par exemple par traitement de l'ester de céph-2-ème par une base telle que la pyridine ou la triéthylamine.

Si l'ester de céph-3-ème désiré obtenu est souillé par des quantités importantes de l'isomère céph-2-ème, on peut oxyder le produit (par exemple par traitement avec un peracide tel que l'acide métaperiodique, l'acide peracétique, l'acide monoperphthalique ou l'acide m-chloroperbenzoïque ou avec l'hypochlorite de t-butyle en présence d'une base faible comme la pyridine) pour donner l'ester céph-3-ème 1-oxyde, que l'on peut ensuite réduire comme il est décrit ci-après pour obtenir l'ester céph-3-ème pratiquement pur.

Lorsqu'on obtient un composé dans lequel B est $\text{>S} \rightarrow \text{O}$, on peut convertir celui-ci en le sulfite correspondant, par exemple par réduction du sel d'acyloxysulfonium ou d'alcoxysulfonium préparé in situ par réaction par exemple avec le chlorure d'acétyle dans le cas d'un sel d'acétoxysulfonium, la réduction étant réalisée par exemple par le dithionite de sodium ou par l'ion iodure sous forme d'une solution d'iodure de potassium dans un solvant, par exemple l'acide acétique, l'acétone, le tétrahydrofurane, le dioxanne, le diméthylformamide ou le diméthylacétamide. La réaction peut être réalisée à une température comprise entre -50 et $+50^\circ\text{C}$, de préférence entre -20 et $+20^\circ\text{C}$.

Les groupes protégeant le N-carbamoyle appropriés utilisables dans les procédés décrits ci-dessus comprennent par exemple un groupe acyle comme le groupe acétyle, un groupe alcanoyle inférieur halogéno-substitué comme un groupe mono-, di- ou trichloroacétyle, ou chlorosulfonyle, ou un groupe triméthylsilyle. Ces groupes protecteurs peuvent être séparés par hydrolyse catalysée par les acides ou par les bases. Les groupes halogénés peuvent aussi être séparés par réduction, tandis que les groupes comme le

groupe dichloroacétyle peuvent aussi être séparés par traitement par des thioamides.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés facilement sous forme amorphe très pure pratiquement exempte
5 de substance cristalline. Les techniques utilisables pour séparer les composés amorphes de formule (I) comprennent celles dans lesquelles le produit est précipité à partir de la solution et celles dans lesquelles le solvant est éliminé de la solution, de préférence rapidement et le produit reste
10 comme dépôt. Les techniques faisant intervenir l'emploi de ces opérations qui ont donné des résultats satisfaisants comprennent la précipitation dans un solvant, le séchage par hvophilisation le séchage par pulvérisation et le séchage sur tambour tournant.

15 La précipitation dans un solvant est la technique préférée pour préparer des composés amorphes de formule (I). Quand on emploie la précipitation dans un solvant, les solvants appropriés à partir desquels les composés de formule (I) peuvent être précipités comprennent les cétones (par
20 exemple l'acétone), les alcools (par exemple le méthanol ou l'éthanol), si on le désire sous forme d'alcools dénaturés (par exemple alcool dénaturé industriel), l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le dioxanne, les esters (par exemple l'acétate de méthyle ou d'éthyle), les solvants
25 chlorés (par exemple le dichlorométhane ou le chloroforme), et des mélanges de ceux-ci, si on le désire avec d'autres solvants (par exemple l'eau, dans le cas où ceci donne une phase homogène). On peut réaliser la précipitation en mélangeant avec des quantités appropriées d'une substance qui
30 n'est pas un solvant de ces composés. Les composés non solvants appropriés comprennent l'eau, les alcanes et les mélanges d'alcanes (par exemple l'hexane ou de l'essence d'intervalle d'ébullition moyen (60 à 80°C)), les éthers (par exemple l'isopropyléther) ou les hydrocarbures aromatiques



(par exemple le benzène ou le toluène). Le solvant et le non solvant doivent être compatibles, c'est-à-dire qu'ils doivent être au moins partiellement miscibles et de préférence totalement miscibles. Des combinaisons typiques de solvant et de non solvant sont : dichloroéthane/isopropyl-
5 éther, acétate d'éthyle/essence, acétate d'éthyle/isopropyl-
éther, acétone/eau et méthanol/eau. Il faut retirer le solide de la solution aussi rapidement que possible et le sécher aussi rapidement que possible pour éviter la forma-
10 tion de toute substance cristalline. Pour accélérer la séparation, on peut faire barboter un gaz porteur, par exemple de l'air, dans la solution.

On peut employer utilement la technique de précipitation dans un solvant au mélange de réaction restant
15 après une réaction d'estérification dans laquelle ont été formés les composés de formule (I) pour obtenir directement les composés amorphes. On peut réaliser ceci en mélangeant le mélange de réaction avec un solvant, par exemple avec un ester comme l'acétate d'éthyle et un non sol-
20 vant approprié, par exemple l'essence, ou en diluant le mélange de réaction avec de l'eau.

Il peut rester du solvant dans le produit final en quantités variables immédiatement après la précipitation. Celui-ci peut être éliminé si c'est nécessaire par un traitement ultérieur, par exemple par séchage sous vide.
25

Selon un autre aspect encore de la présente invention, il est fourni des compositions pharmaceutiques destinées à l'administration orale comprenant un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus associé avec au
30 moins un support ou excipient pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être sous forme par exemple de comprimés ou de capsules préparés par des moyens classiques avec des excipients pharmaceutiquement acceptables comme des liants



(par exemple amidon de maïs pré-gélatinisé, polyvinyl-pyrrolidone ou hydroxypropyl-méthyl-cellulose), des charges (par exemple amidon, lactose, cellulose microcristalline ou phosphates de calcium), des lubrifiants (par exemple stéarate de magnésium, huiles végétales hydrogénées, talc, silice, polyéthylèneglycols), des agents de désintégration (par exemple amidon de pomme de terre ou amidon-glycolate de sodium), ou des agents mouillants (par exemple lauryl-sulfate de sodium). Si on le désire, on peut aussi employer des adjuvants de fluidité, par exemple de la silice. Les comprimés peuvent être enrobés par des procédés bien connus en pratique.

Les préparations liquides pour administration orale peuvent être sous forme par exemple de solutions, sirops ou suspensions, ou bien elles peuvent se présenter sous forme d'un produit sec qui est soit associé à de l'eau ou à un autre véhicule approprié avant emploi pour être administré sous forme d'un liquide, soit administré directement et ensuite entraîné avec de l'eau ou un autre liquide approprié. Ces compositions liquides peuvent être préparées par des moyens classiques avec des additifs pharmaceutiquement acceptables comme des agents de mise en suspension (par exemple sirop de sorbitol, méthylcellulose ou graisses et huiles comestibles hydrogénées comme l'huile de ricin hydrogénée), des émulsifiants ou des épaississants (par exemple la lécithine, les stéarates d'aluminium ou la gomme arabique), des véhicules non aqueux (par exemple l'huile d'amande, fractions d'huile de coco, esters huileux ou éthanol), des agents de conservation (par exemple p-hydroxybenzoates de méthyle ou de butyle ou acide sorbique) et des agents de sapidité et des édulcorants appropriés.

Les compositions selon l'invention peuvent contenir de 0,1 à 99 % de l'ingrédient actif, avantageusement de 30 à 95 % pour les comprimés et les capsules et de 3 à



50 % pour les préparations liquides. Les compositions sous forme de dose unitaire contiennent avantageusement de 50 à 500 mg de l'ingrédient actif par unité. Les doses employées pour le traitement de l'homme sont comprises typiquement dans l'intervalle de 100 à 3000 mg par jour, par exemple 250 à 2000 mg par jour pour les adultes et 125 à 1000 mg par jour pour les enfants, bien que la dose précise dépende entre autres de la fréquence d'administration.

Selon une autre caractéristique encore de la présente invention, il est fourni un procédé pour combattre les infections bactériennes de l'organisme de l'homme ou de l'animal qui comprend l'administration orale à ceux-ci d'une quantité efficace d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Toutes les températures sont données en °C.

Céfuroxime est le nom agréé de l'acide (6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyimino-acétamido]céph-3-ème-4-carboxylique.

Le terme éther de pétrole désigne les fracitons bouillant entre 40 et 80°C.

Sauf indication contraire, les spectres UV ont été déterminés dans l'éthanol, les spectres IR dans le bromoforme, les rotations optiques ont été mesurées sur une solution à 1 % dans l'acétate d'éthyle, les spectres de RMP ont été enregistrés sur un spectromètre à 60 MHz ou 100 MHz et on emploie les abréviations suivantes : s = singulet, d = doublet, tr = triplet, q = quartet.

Intermédiaire 1.

Chlorure de 1,1-diméthyléthoxyacétyle.

On dissout de l'acide 1,1-diméthyléthoxyacétique (13,2 g) dans une solution aqueuse méthanolique d'hydroxyde de sodium 1N (100 ml). On concentre la solution sous pres-

sion réduite et on l'évapore à sec par distillation azéotrope de l'eau avec du toluène (2 x 100 ml). On sèche le sel de sodium obtenu sur anhydride phosphorique sous vide jusqu'au lendemain. On ajoute de l'éther anhydre (300 ml) et du N,N-diméthylformamide (0,2 ml) puis on ajoute goutte à goutte en 30 minutes une solution de chlorure d'oxalyle redistillée (8,5 ml) dans l'éther anhydre (50 ml) en maintenant le solvant à un reflux modéré. On agite le mélange pendant 5 heures, on le filtre, on le concentre dans un évaporateur rotatif pour donner un liquide (13,5 g) que l'on distille sous pression réduite pour obtenir le chlorure d'acide désigné dans le titre (3,24 g) ; point d'ébullition 58-60°/2,93 kPa (22 mmHg).

Intermédiaire 2.

15 Bromure d'éthoxyacétyle.

A une solution d'acide éthoxyacétique (20,82 g) dans de l'éther de pétrole anhydre (100 ml) refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte du tribromure de phosphore (22,19 g). On retire le bain réfrigérant et on agite la solution pendant 3 heures. Ensuite, on sépare les couches et on soumet la couche inférieure à une extraction par l'éther de pétrole à plusieurs reprises. On réunit les solutions dans l'éther de pétrole, on évapore le solvant et on distille le liquide obtenu sous pression réduite pour obtenir le bromure d'acide du titre (29,4 g) ; point d'ébullition 72°/12,7 kPa (54 mmHg).

Intermédiaire 3.

2-méthoxy-2-méthylpropanoate d'éthényle.

On agite un mélange d'acide 2-méthoxy-2-méthylpropanoïque (5,9 g), d'acétate de vinyle (5 ml), d'acétate mercurique (172 mg), d'acétate de palladium (27 mg) et d'hydroxyde de potassium (225 mg) en atmosphère d'azote à environ 50° pendant 4 heures. On ajoute encore de l'acétate de vinyle (10 ml) et on laisse la réaction se poursuivre

pendant encore 18,5 heures. On refroidit la solution à 2° et on ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N (45 ml). On sépare les couches et on soumet la couche aqueuse à une extraction par l'éther (50 ml). On lave les couches organiques réunies avec une saumure saturée (20 ml), on les sèche sur sulfate de magnésium et on les concentre dans un évaporateur rotatif pour donner un liquide jaune (4,44 g) que l'on distille sous pression réduite pour obtenir l'ester d'éthényle du titre (2,52 g) ; point d'ébullition 43-45°/ environ 2,66 kPa (20 mmHg).

Intermédiaire 4 (nouveau composé de formule (III)).

(a) 2-méthoxy-2-méthylpropanoate de chlorométhyle.

On agite de l'acide 2-méthoxy-2-méthylpropanoïque (2,36 g) et du carbonate de potassium pulvérisé (1,38 g) dans du N,N-diméthylformamide anhydre (50 ml) pendant 17 heures. On ajoute du chloriodométhane (7,06 g) et on agite le mélange pendant encore 2,5 heures. On le verse dans de l'eau (200 ml) et on soumet la solution aqueuse à une extraction par l'éther (2 x 200 ml). On lave les phases organiques réunies successivement avec de l'acide chlorhydrique 2N (3 x 60 ml), de l'eau (50 ml), une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (70 ml), de l'eau (2 x 60 ml) et de la saumure saturée (50 ml), on les sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant pour donner une huile (1,4 g). La RMP a montré que celle-ci est un mélange approximativement 2:3 de l'ester chlorométhyle et de di(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)méthane ; $\tau(\text{CDCl}_3)$ 4,12 (s, $-\text{CO}_2)_2\text{CH}_2$), 4,23 (s, CH_2Cl), 6,72 (s, OCH_3) et 8,56 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; $\nu(\text{CHBr}_3)$ 1760 cm^{-1} (C=O ester).

(b) 2-méthoxy-2-méthylpropanoate d'iodométhyle.

On chauffe au reflux pendant 50 minutes une solution de 2-méthoxy-2-méthylpropanoate de chlorométhyle brut (1,36 g) et d'iodure de sodium (4,5 g) dans l'acétone. On élimine le solvant par évaporation et on répartit le résidu

entre une solution aqueuse de métabisulfite de sodium à 20 % (20 ml) et de l'éther (3 x 50 ml). On réunit les couches organiques, on les lave avec de la saumure saturée (20 ml), on les sèche sur sulfate de magnésium et on les évapore sous pression réduite pour donner une huile (1,56 g). La RMP a montré que celle-ci est un mélange approximativement 2:3 de l'ester iodométhylrique et de di(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)méthane ; $\tau(\text{CDCl}_3)$ 4,02 (s, CH_2I), 4,12 (s, $(-\text{CO}_2)_2\text{CH}_2$), 6,70 (s, CH_3O), 8,55 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ dans l'ester iodométhylrique et 8,56 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ dans l'acylal) ; $\nu_{\text{max}}(\text{CHBr}_3)$ 1750 cm^{-1} (C=O ester).

Intermédiaire 5 (nouveau composé de formule (III)).

(R et S) éthoxyacétate de 1-bromoéthyle.

A une solution de bromure d'éthoxyacétyle (24,3 g) dans du dichlorométhane anhydre (60 ml) contenant du chlorure de zinc (100 mg), agitée sous atmosphère d'azote sec à -5° , on ajoute goutte à goutte une solution d'acétaldéhyde (12,3 ml) dans le dichlorométhane (20 ml) en 20 minutes. On agite la solution à -5° pendant 45 minutes et ensuite on la laisse se réchauffer jusqu'à 10° . On ajoute du dichlorométhane froid (100 ml) et on filtre la solution sur de l'alumine neutre et on l'évapore sous pression réduite sans chauffer le ballon, pour donner l'ester bromoéthylrique sous forme d'une huile brune (19,7 g) ; $\tau(\text{CDCl}_3)$ 3,26 (t, J 6Hz, CHBr), 5,90 (s, CH_2), 6,40 (q, J 7Hz, OCH_2CH_3), 8,01 (d, J 6Hz, CHCH_3), 8,76 (t, J 7 Hz, OCH_2CH_3).

Intermédiaire 6 (nouveau composé de formule (III)).

(R et S) éthoxyacétate de 1-bromo-2-méthylpropyle.

A une solution de bromure d'éthoxyacétyle (3,0 g) dans le dichlorométhane anhydre (15 ml) contenant du chlorure de zinc (50 mg), agitée sous atmosphère d'azote sec à -4° , on ajoute goutte à goutte en 10 minutes une solution de 2-méthylpropanal redistillé (2,45 ml) dans le dichloro-

méthane (5 ml). On agite la solution à -4° pendant 1 heure et ensuite on la laisse se réchauffer jusqu'à 10° . On filtre la solution sur du gel de silice neutre et on la concentre sous pression réduite sans la chauffer pour donner

5 l'ester qui est sous forme d'une huile foncée (3,42 g) ;
 $\tau(\text{CDCl}_3)$ 3,45 (d, J 5Hz, CHBr), 6,40 (q, J 7Hz, OCH_2CH_3),
 7,9 (m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 8,76 (t, J 7Hz, OCH_2CH_3), 8,95 (d,
 J 6Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Intermédiaire 7 (nouveau composé de formule (III)).

10 (R et S) 2-méthoxy-2-méthylpropanoate de 1-bromoéthyle.

On fait barboter du bromure d'hydrogène dans du 2-méthoxy-2-méthylpropanoate d'éthényle (3,03 g) refroidi dans un mélange glace/alcool dénaturé industriel pendant 7 minutes. On entraîne le bromure d'hydrogène en excès par un courant d'azote et on distille le produit sous la pression fournie par la pompe à eau (environ 2,66 kPa (20 mmHg)) pour donner l'ester 1-bromoéthylique du titre (2,86 g) ; point d'ébullition $86-88^{\circ}$.

Intermédiaire 8 (nouveau composé de formule (III)).

20 2-méthoxypropanoate de 1-bromoéthyle.

On fait passer lentement un courant de bromure d'hydrogène dans une solution refroidie par la glace de 2-méthoxypropanoate d'éthényle (2,9 g) dans le chloroforme (15 ml) pendant 10 minutes. On élimine l'excès de bromure d'hydrogène par un courant d'azote et on sèche la solution sur sulfate de sodium et on évapore sous pression réduite pour donner l'ester 1-bromoéthylique du titre (4,05 g) ;
 $\tau(\text{CDCl}_3)$ 3,21 (q, J 6 Hz, CHBr), 6,08 (q, J 7Hz, CH OCH_3),
 6,58 (s, CH_3), 7,97 (d, J 6 Hz, CH_3 CHBr) et 8,60 (d,
 30 J 7Hz, $\text{CH}_3\text{CH OCH}_3$).

Intermédiaire 9 (nouveau composé de formule (III)).

(R et S) 1,1-diméthyléthoxyacétate de 1-chloroéthyle.

A une solution de chlorure de 1,1-diméthyléthoxyacétylène (3,33 g) dans le dichlorométhane anhydre (30 ml)

contenant du chlorure de zinc (120 mg) et agitées sous azote dans un bain glace/alcool dénaturé industriel, on ajoute en 5 minutes une solution d'acétaldéhyde (1,5 ml) dans le dichlorométhane (10 ml). On retire le bain réfrigérant et
 5 on agite le mélange de réaction pendant 5,5 heures. On filtre la solution sur de l'alumine neutre (2,5 g) et on évapore sous pression réduite pour donner l'ester 1-chloro-éthylrique du titre sous la forme d'un liquide (3,13 g) ;
 $\nu_{\max}(\text{CS}_2)$ 1765 cm^{-1} (C=O) ; $\tau(\text{CDCl}_3)$ 3,42 (q, J 5Hz, CHCl),
 10 5,95 (s, CH₂), 8,39 (d, J 5Hz, CH₃CH) et 8,74 (s, C(CH₃)₃).
Intermédiaire 10.

Acide (6R,7R)-7-(2-thiénylacétamido)-3-(trichloroacétyl-carbamoyloxyméthyl)-céph-3-ème-4-carboxylique.

On ajoute rapidement de l'isocyanate de trichloro-
 15 acétyle (4,3 ml) à une suspension agitée d'acide (6R,7R)-3-hydroxyméthyl-7-(2-thiénylacétamido)-céph-3-ème-4-carboxy-
 lique (10,62 g) à 6° dans l'acétate d'éthyle (70 ml). On agite le mélange de réaction à 5° pendant 40 minutes. On
 20 ajoute goutte à goutte de l'éther de pétrole pendant 15 minutes. On agite le mélange pendant 30 minutes, on le
 filtre, on lave le solide avec de l'éther de pétrole et on le sèche pour obtenir le composé du titre sous forme d'un
 solide (16,48 g) ; $[\alpha]_D^{22} + 73^\circ$ (c 1,2 dans Me₂SO).

Intermédiaire 11.

25 (R et S)(6R,7R)-7-(2-thiénylacétamido)-3-(trichloroacétyl-carbamoyloxyméthyl)-céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On agite une solution de l'intermédiaire 10 (8,075 g) dans le diméthylformamide (75 ml) avec du carbonate de potassium pulvérisé (1,035 g), pendant 50 minutes
 30 à 20°. On refroidit la solution et on l'agite à 4° et on la traite rapidement avec de l'intermédiaire 7 (4,50 g). On l'agite à 4° pendant 1 heure, ensuite à 22° pendant
 2 h 35 mn, et on la verse dans un mélange d'acétate d'éthyle

(300 ml) et d'acide chlorhydrique 2M (100 ml). On soumet la couche aqueuse à une extraction par de l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml) et on lave les couches organiques réunies avec de l'acide chlorhydrique 2M (100 ml), de l'eau (100 ml),
5 une solution saturée de bicarbonate de sodium (100 ml), de l'eau (100 ml) et de la saumure (2 x 100 ml). On sèche la couche organique sur sulfate de magnésium et on l'évapore pour donner une mousse. On dissout cette mousse dans de l'acétate d'éthyle (40 ml) et on sépare le précipité formé
10 par filtration. On ajoute le filtrat en agitant à de l'éther de pétrole (600 ml) pour donner le composé du titre sous forme d'un solide (5,72 g) ; $[\alpha]_D^{22} + 47^\circ$ (c 1,1 dans CHCl_3).
Intermédiaire 12.

(R et S)(6R,7R)-7-amino-3-(trichloroacétylcarbamoyloxyméthyl)céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.
15

On ajoute de la pyridine (1,30 ml) à une solution agitée de pentachlorure de phosphore (3,34 g) dans le dichlorométhane (40 ml) sous atmosphère d'azote à 3° . La
20 température monte à 8° . On refroidit le mélange à 4° et on le traite avec de l'intermédiaire 11 (4,5 g) pendant 5 minutes. On agite la solution à environ 0° pendant 1 h 20 mn et on l'ajoute sous atmosphère d'azote à une solution agitée de méthanol (7 ml) dans le dichlorométhane (14 ml) à -40° .
25 On agite la solution obtenue pendant 30 minutes, on la réchauffe à -5° , en ajoutant de l'eau (20 ml). On agite ce mélange à environ -5°C pendant 1,5 heure, ensuite à 15° pendant 30 minutes. On sépare la couche aqueuse et on lui fait subir une extraction par le dichlorométhane (2 x 50 ml).
30 On réunit les couches organiques et on les lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (50 ml), de l'eau (50 ml) et de la saumure (50 ml). On sèche la solution, on la concentre jusqu'à environ 20 ml et on l'ajoute à de l'éther de pétrole (200 ml). On lave le précipité et on le

sèche pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (3,00 g) ; λ_{\max} 258,5 nm (E_1^1 111).

Intermédiaire 13.

(R et S)(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxyméthylcéph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On agite une solution de l'intermédiaire 12 (2,8 g) dans le méthanol (40 ml) avec une solution de formate de sodium (0,834 g) dans l'eau (10 ml) à 20° pendant 2 heures. On ajoute du formate de sodium (0,3 g) et on agite la solution à 20° pendant encore 2,5 heures. On concentre la solution et on la verse dans un mélange d'acétate d'éthyle (100 ml) et d'une solution de bicarbonate de sodium (50 ml). On soumet la couche aqueuse à une extraction par l'acétate d'éthyle et on réunit les couches organiques et on les lave à l'eau (100 ml), ensuite avec de la saumure (100 ml), on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore pour donner une huile. On dissout cette huile dans de l'acétate d'éthyle (20 ml) et on ajoute la solution à de l'éther de pétrole (200 ml) pour donner un précipité que l'on lave et que l'on sèche pour obtenir le composé du titre (1,33 g) sous forme d'un solide ; λ_{\max} 257,5 nm (E_1^1 136).

Intermédiaire 14.

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-hydroxyméthylcéph-3-ème-4-carboxylate de potassium.

On clarifie une solution d'acide (6R,7R)-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-hydroxyméthylcéph-3-ème-4-carboxylique (10,038 g) dans l'éthanol (150 ml) à environ 40° en la filtrant sur kieselguhr. On traite le filtrat goutte à goutte par une solution d'acétate de potassium 0,5 M (52,6 ml) en 20 minutes. On refroidit le mélange qui cristallise à 4° pendant 1,5 heure et on le filtre. On lave le solide avec de l'éthanol (3 x 40 ml) puis de l'éther (2 x 40 ml) et on le sèche sous environ $1,33 \cdot 10^2$ Pa (environ 1 mmHg) à 20° sur anhydride phospho-

rique pendant 20 heures pour donner le composé du titre (11,11 g) ; $[\alpha]_D^{20} + 65^\circ$ (c 1,2 dans H_2O).

Intermédiaire 15.

(R et S)(6R,7R)-3-hydroxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionylcoxy)éthyle.

On refroidit une suspension de l'intermédiaire 14 (4,213 g) dans le diméthylformamide (200 ml) à -4° sous atmosphère d'azote. On ajoute de l'intermédiaire 7 (3,067 g) en agitant et la température monte rapidement jusqu'à 6° . On refroidit le mélange jusqu'à -5° et on l'agite à -5° pendant 15 minutes, ensuite à 0° pendant encore 70 minutes. On emploie cette solution du composé du titre sans isoler ni caractériser le produit.

15 Intermédiaire 16.

(R et S)(6R,7R)-3-trichloroacétylcarbamoxyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionylcoxy)éthyle.

On agite une solution de l'intermédiaire 15 dans le diméthylformamide (100 ml) à 0° sous atmosphère d'azote avec de l'isocyanate de trichloroacétyle (3,44 ml). La température monte jusqu'à 10° . On refroidit le mélange à 5° pendant 5 minutes et on le verse dans un mélange agité de glace (200 ml), d'acide chlorhydrique 2M (400 ml) et d'acétate d'éthyle (200 ml). On soumet la couche aqueuse à une extraction par une quantité supplémentaire d'acétate d'éthyle (200 ml), on réunit les couches organiques et on les lave avec de l'acide chlorhydrique 2M (2 x 100 ml), de l'eau (3 x 100 ml ; mais encore acide), et de la saumure (2 x 100 ml ; encore acide). On sèche la couche organique, on la concentre jusqu'à environ 30 ml et on l'ajoute à de l'éther de pétrole (400 ml) pour donner le composé du titre sous forme d'un solide (2,373 g). On en purifie une portion (1,50 g) en la dissolvant dans l'acétate d'éthyle, on re-

froidit à -20° , on filtre et on lave. On réunit les fil-
trats, on les dilue avec de l'acétate d'éthyle (50 ml),
on les lave avec une solution saturée de bicarbonate de
sodium (30 ml), de l'eau (2 x 30 ml), de la saumure (30 ml)
5 et on les sèche. On concentre la solution à environ 15 ml
et on l'ajoute à de l'éther de pétrole (300 ml) pour donner
le composé du titre ; $\lambda_{\max} 275 \text{ nm}$ ($E_1^1 307$).

Intermédiaire 17.

(4R,6R,7R)-3-hydroxyméthyl-7-(2-thiénylacétamido)céph-2-
10 ème-4-carboxylate de potassium.

On filtre une solution d'acide (4R,6R,7R)-3-hy-
droxyméthyl-7-(2-thiénylacétamido)céph-2-ème-4-carboxylique
(5,064 g) dans l'éthanol (150 ml) à environ 40° et on la
traite goutte à goutte en agitant avec une solution d'acé-
15 tate de potassium (1,417 g) dans l'éthanol (10 ml). Il
cristallise un solide et on agite le mélange à 20° pendant
2 heures et on filtre. On lave le solide et on le sèche
pour obtenir le composé du titre (4,927 g), point de fusion
222-240° (décomp.).

20 Intermédiaire 18.

(R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(E)-2-(fur-2-yl)-
2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-
méthoxypropionyloxy-éthyle.

On agite une solution de l'ester 1-(2-méthoxy-2-
25 méthylpropionyloxy)éthylque de la céfuroxime (8,528 g)
dans le toluène (250 ml) avec du 2-mercaptobenzothiazole
(12,5 g) au reflux pendant 24 heures. On la refroidit à 22°
et on la laisse reposer pendant 24 heures, ce qui donne
des cristaux que l'on sépare par filtration. On évapore le
30 filtrat pour donner une mousse (6,10 g). On chromatographie
une partie (6,0 g) de cette mousse sur une colonne de
Kieselgel 60 (70 à 230 mesh ; environ 210 à 74 μm ; 600 g)
imprégnée d'un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane
(1:4). On élue la colonne avec du dichlorométhane contenant

des quantités croissantes d'acétate d'éthyle pour donner des fractions que l'on réunit et que l'on évapore pour donner une huile. On dissout l'huile dans de l'acétate d'éthyle (25 ml) que l'on ajoute à de l'éther de pétrole
 5 (400 ml) pour donner le composé du titre sous forme d'un solide (2,594 g) ; λ_{\max} 276 nm (E_1^1 293).

Intermédiaire 19.

(R et S)(4R,6R,7R)-7-(2-thiénylacétamido)-3-(trichloroacétylcarbamoyloxyméthyl)céph-2-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.
 10

On refroidit à 0° une solution de l'intermédiaire 17 (4,00 g) dans le diméthylformamide (200 ml), en agitant sous atmosphère d'azote. On ajoute de l'intermédiaire 7 (2,98 g) et on agite le mélange à une température comprise
 15 entre 0° et 6° pendant 1,65 heure. On refroidit le mélange à -4° et on le traite par de l'isocyanate de trichloroacétyle (1,5 ml) à une température comprise entre -4° et 1°. On agite le mélange à -4° pendant 15 minutes, puis à 8° pendant 1 heure. On verse le mélange dans un mélange d'acé-
 20 tate d'éthyle (400 ml) et d'acide chlorhydrique 2M (200 ml). On soumet la couche aqueuse à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 150 ml). On réunit les couches organiques et on les lave avec de l'acide chlorhydrique 2M (150 ml), de l'eau (200 ml), une solution saturée de bicarbonate de so-
 25 dium (2 x 150 ml) et de la saumure (2 x 150 ml). On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la concentre à environ 25 ml et on filtre. On ajoute le filtrat à de l'éther isopropylique (400 ml) pour donner le composé du titre sous forme d'un solide (2,015 g) ; $[\alpha]_D^{22} + 208^\circ$ (c 1,2 dans
 30 CHCl_3).

Intermédiaire 20.

(R et S)(4R,6R,7R)-7-amino-3-(trichloroacétylcarbamoyloxy-méthyl)céph-2-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.



On ajoute de la pyridine (0,56 ml) à une solution de pentachlorure de phosphore (1,44 g) dans le dichlorométhane (20 ml) à 4° sous atmosphère d'azote. On ajoute de l'intermédiaire 19 (1,90 g) à la suspension en 5 minutes.

- 5 On agite la solution à environ 0° pendant 15 minutes, puis à -5°, et elle se réchauffe jusqu'à 10° en 2 heures. On refroidit ensuite le mélange à -5° et on l'ajoute sous atmosphère d'azote à une solution de méthanol (3,5 ml) dans le dichlorométhane (7 ml) à une température comprise
- 10 entre -40° et -20°. On agite le mélange de réaction à -5° pendant 30 minutes ; on ajoute de l'eau (10 ml) et on agite le mélange à -5 à -3° pendant 1,5 heure. On réchauffe le mélange jusqu'à 15° et on sépare la couche aqueuse et on la soumet à une extraction par le dichlorométhane. On
- 15 réunit les couches organiques, on les lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (25 ml), de l'eau (25 ml) et de la saumure (25 ml). On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la concentre à environ 10 ml et on l'ajoute à de l'éther isopropylique (100 ml) pour donner
- 20 le composé du titre sous forme d'un solide (0,795 g) ;
 λ_{\max} 251 nm (E_1^1 122).
Intermédiaire 21.

(R et S)(4R,6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxyméthylcéph-2-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

- 25 On agite une solution de l'intermédiaire 20 (0,700 g) dans le méthanol (10 ml) avec une solution de formate de sodium (0,208 g) dans l'eau (3 ml) pendant 2 heures à 22°. On ajoute encore du formate de sodium (69 mg, 1,0 mmole) et on agite la solution pendant encore 1 heure
- 30 à 22°. On concentre la solution et on secoue le produit avec de l'acétate d'éthyle (25 ml) et une solution saturée de bicarbonate de sodium (15 ml). On soumet la couche aqueuse à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 20 ml). On réunit les couches organiques, on les lave avec de l'eau
- 

(20 ml), puis de la saumure (20 ml) et on sèche la solution sur sulfate de magnésium et on l'évapore pour donner une huile. On sèche l'huile à nouveau sous environ $1,33 \cdot 10^2$ Pa (1 mmHg) à 22° pour donner le composé du titre sous forme
 5 d'une mousse (437 mg) ; $\lambda_{\max} 224,5$ nm (E_1^1 175), λ_{infl} 245 nm (E_1^1 128) $\lambda_{\max} 290,5$ nm (E_1^1 20).

Intermédiaire 22.

(R et S)(4R,6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-2-ème-4-carboxylate de 1-(2-
 10 méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On agite un mélange d'intermédiaire 21 (400 mg) et d'acide (Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétique (171 mg) dans le dichlorométhane (15 ml) avec du dicyclohexylcarbodiimide (230 mg) pendant 1 heure à 22°. On ajoute de l'acide
 15 acétique (deux gouttes), on sépare le solide par filtration et on le lave. On évapore le filtrat et ensuite on le sépare entre de l'acétate d'éthyle (50 ml) et une solution saturée de bicarbonate de sodium (15 ml). On lave la couche organique avec de l'eau (2 x 15 ml) et de la saumure (15 ml),
 20 on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore pour donner une huile (490 mg). On fait absorber ce produit sur de la silice (2,5 g) et on le chromatographie sur une colonne de silice (50 g) imprégnée d'un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:1). Le mélange dichlorométhane-acétate
 25 d'éthyle (3:1) élue une petite quantité de substance non polaire. Un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (2:1) élue des fractions que l'on réunit et que l'on évapore pour donner le composé du titre sous forme d'un solide (22 mg) ;
 $[\alpha]_D^{22} + 286^\circ$.

30 Intermédiaire 23.

(R et S)(1S,6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-1-oxyde-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

(i) On agite une solution d'intermédiaire 22

(14 mg) et d'acide m-chloroperbenzoïque (4,9 mg de produit à 85 %) dans le dichlorométhane (2 ml) à une température comprise entre 0° et 4° pendant 1 heure. On évapore la solution et on malaxe le produit avec de l'éther pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (8 mg) ; v_{\max} (Nujol) 3385, 3270, et 3200 (NH, NH₂), 1788 (β -lactame), 1745 et 1730 (CO₂R), 1698 (probablement OCONH₂), 1660 et 1530 cm⁻¹ (CONH).

(ii) On agite à 20° pendant 1 heure une solution d'intermédiaire 22 (contenant environ 25 % de l'isomère Δ^3 : 1,144 g) et d'acide m-chloroperbenzoïque (497 mg de produit à 85 %) dans le dichlorométhane (30 ml). On lave la solution avec une solution de métabisulfite de sodium, une solution de bicarbonate de sodium, de l'eau et de la saumure. On la dilue avec de l'acétate d'éthyle, on la sèche et on l'évapore pour donner le composé du titre sous forme d'un solide (0,84 g) ; $[\alpha]_D^{21} + 46^\circ$.

Intermédiaire 24.

(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(fur-2-yl)glyoxamido]-céph-3-ème-4-carboxylate de diphénylméthyle.

On dissout le sel de l'acide diphénylméthyl(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxyméthylcéph-3-ème-4-carboxylate-toluène-p-sulfonique (4,28 g) dans un mélange d'acétate d'éthyle (200 ml) et d'une solution de bicarbonate de sodium (200 ml). On sépare la couche acétate d'éthyle, on la lave avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on la refroidit à 0°. On ajoute à cette solution des solutions de dicyclohexylcarbodiimide (1,46 g) et d'acide 2-furylglyoxalique (991 mg) dans l'acétate d'éthyle. On agite le mélange de réaction à 0° pendant 20 minutes, on filtre et on évapore le filtrat sous vide. Par malaxage du résidu avec de l'éthanol, on obtient le composé du titre (3,53 g) ; point de fusion 169-171°.

Intermédiaire 25.

Acide (6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(fur-2-yl)glyoxamido]-céph-3-ème-4-carboxylique.

On ajoute de l'acide trifluoroacétique (5,5 ml)
 5 à un mélange agité froid (0°) d'anisole (5,5 ml) et d'intermédiaire 24 (1,84 g). Au bout de 10 minutes, on verse le mélange de réaction dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (100 ml) et dans de l'acétate d'éthyle (100 ml). On sépare la couche aqueuse, on la lave avec de
 10 l'acétate d'éthyle (100 ml) et on l'acidifie jusqu'à pH 2 sous la couche d'acétate d'éthyle. On sépare l'insoluble par filtration et on le combine avec le solide obtenu après lavage, séchage (MgSO₄) et évaporation de la couche d'acétate d'éthyle. On cristallise le produit dans le méthanol
 15 pour donner le composé du titre (678 mg) ; $[\alpha]_D^{22} + 64^\circ$ (c , 0,988 dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium).

Intermédiaire 26 (nouveau composé de formule (VII)).

(R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(fur-2-yl)glyoxamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On agite une solution d'acide (6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(fur-2-yl)glyoxamido]céph-3-ème-4-carboxylique (3,00 g) dans le diméthylformamide (30 ml) avec du
 25 carbonate de potassium (0,524 g) à 22° pendant 1 heure sous atmosphère d'azote. On refroidit la solution à environ 0° et on l'agite avec de l'intermédiaire 7 (1,88 g) à une température de 0° à 4° pendant 2,5 heures. On verse le mélange de réaction dans de l'acétate d'éthyle (200 ml) et de l'acide
 30 chlorhydrique 2M (100 ml), et on sépare la couche aqueuse et on la soumet à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). On réunit les couches organiques et on les lave avec de l'acide chlorhydrique 2M (50 ml), de l'eau (100 ml), une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 x 100 ml),

et de la saumure, et on sèche la solution sur sulfate de magnésium. On concentre la solution jusqu'à environ 30 ml et on l'ajoute à de l'éther de pétrole (300 ml) pour donner le composé du titre sous forme d'un solide (2,940 g) ;

5 $[\alpha]_D^{22} + 107^\circ$ (c 0,94 dans CHCl_3).

Intermédiaire 27.

Acide (6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylique.

On agite une suspension d'acide (Z)-2-(fur-2-yl)-
10 2-hydroxyiminoacétique (3,00 g) dans le dichlorométhane (100 ml) à 10° avec du 2-méthoxypropène (10 ml). On agite ensuite la solution formée à environ 22° pendant 15 minutes et on l'évapore pour donner une huile. On redissout cette
15 huile dans le dichlorométhane (100 ml) et on l'agite à 22° avec du méthoxypropène (5 ml) pendant 15 minutes. On évapore la solution et on dissout l'huile dans le dichlorométhane (50 ml) pour donner une solution de l'acide protégé.

On ajoute du chlorure d'oxalyle (1,85 ml) à une
20 solution de diméthylformamide (1,9 ml) dans le dichlorométhane (40 ml) en agitant sous atmosphère d'azote à -20° . On agite le mélange à environ 0° pendant 10 minutes, ensuite on le refroidit à -20° et on l'agite avec la solution de l'acide protégé ci-dessus. On agite ce mélange à
25 environ 0° pendant 10 minutes, on le refroidit à -20° et on l'ajoute à une solution d'acide (6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloxyméthylcéph-3-ème-4-carboxylique (5,465 g) et de triéthylamine (8 ml) dans un mélange d'alcool dénaturé industriel (40 ml) et d'eau (12 ml) à environ 0° . On agite
30 le mélange, qui se réchauffe jusqu'à 22° en 25 minutes. On le verse dans du dichlorométhane (300 ml) et de l'eau (50 ml) et on lave la couche aqueuse avec du dichlorométhane (2x 100 ml). On laisse reposer la couche aqueuse à 22° à pH 8 pendant environ 2 heures. On ajuste le pH à 1,5 avec

de l'acide chlorhydrique 2M et on soumet le mélange à une extraction par l'acétate d'éthyle (4 x 200 ml). On réunit les couches organiques et on les lave avec de l'acide chlorhydrique 2M (100 ml), de l'eau (100 ml) et de la saumure. On sèche la solution sur sulfate de magnésium et on l'évapore pour donner une mousse que l'on malaxe avec de l'éther pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (4,115 g) ; λ_{\max} 270,5 nm (E_1^1 420).
 Intermédiaire 28 (nouveau composé de formule (IX)).

10 (R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-hydroxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On agite une solution d'intermédiaire 27 (1,00 g) dans le diméthylformamide (20 ml) avec du carbonate de potassium (168 mg) à 22° sous atmosphère d'azote pendant une heure. Ensuite, on agite ce mélange à une température entre 0 et 4° avec de l'intermédiaire 7 (0,822 g) pendant 90 minutes et on le verse dans de l'acétate d'éthyle (100 ml) et de l'acide chlorhydrique 2M (50 ml). On sépare la couche aqueuse et on la soumet à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). On réunit les couches organiques et on les lave avec de l'acide chlorhydrique 2M (50 ml), de l'eau (100 ml), une solution saturée de bicarbonate de sodium (3 x 30 ml) et de la saumure (50 ml). On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la concentre à environ 15 ml et on l'ajoute à de l'éther de pétrole (200 ml) pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (0,617g); $[\alpha]_D + 38^\circ$ (c 1,1).
 Intermédiaire 29.

30 (2-hydroxy-2-méthyl)propionate de chlorométhyle.

On dissout de l'acide (2-hydroxy-2-méthyl)propanoïque (5,20 g) dans une solution aqueuse d'hydroxyde de tétra n-butylammonium à 40 % (31 ml) et on soumet la solution à une distillation azéotropique avec du toluène (6 x

100 ml). On sèche sous vide l'huile obtenue et on la dissout dans le chloroforme (250 ml).

On ajoute de l'iodochlorométhane (17,65 g) et on laisse reposer la solution à 22° pendant 112 heures. On évapore la solution sous pression réduite et on agite l'huile obtenue avec du pétrole (3 x 50 ml). Les cristaux résiduels sont malaxés avec de l'éther (2 x 100 ml). On évapore les solutions étherées pour donner une huile (2,41g) que l'on agite avec du pétrole (2 x 50 ml) et on évapore le pétrole pour donner l'ester chlorométhyle (0,37 g).
 Intermédiaire 30.

(2-hydroxy-2-méthyl)propionate d'iodométhyle.

On chauffe au reflux pendant 50 minutes une solution d'intermédiaire 29 (1,0 g) et d'iodure de sodium (3 g) dans l'acétone (50 ml). On élimine le solvant par évaporation et on sépare le résidu entre une solution aqueuse de métabisulfite de sodium à 20 % (20 ml) et du chloroforme (2 x 50 ml). On réunit les couches organiques, on les lave avec de la saumure saturée (20 ml), on les sèche sur sulfate de magnésium et on les évapore sous pression réduite pour obtenir le composé du titre sous forme d'une huile (0,89 g) ; ν_{\max} 3540 (OH) et 1742 cm^{-1} (C=O ester).

Intermédiaire 31 (nouveau composé de formule (XI)).

25 (6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxy-iminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de (2-hydroxy-2-méthylpropionyloxy)méthyle.

On agite de la céfuroxime (1,697 g) et du carbonate de potassium pulvérisé (276 mg) dans du N,N-diméthylformamide (20 ml) à 22° pendant 1 heure et on refroidit la solution obtenue dans un bain glace/sel jusqu'à -10°. On ajoute une solution de l'intermédiaire 30 (0,8 g) dans le N,N-diméthylformamide anhydre (6 ml) et on agite la solution pendant 45 minutes. On ajoute de l'eau (75 ml) et on

soumet le mélange à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). On lave les couches organiques réunies successivement avec 50 ml de chacun des produits suivants :
 5 acide chlorhydrique 2N (2 x), eau, solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, eau, solution aqueuse de métabisulfite de sodium à 10 %, eau (2 x) et saumure saturée, on les sèche sur sulfate de magnésium et on les concentre sous vide jusqu'à environ 10 ml. On ajoute la solution goutte à goutte à de l'éther de pétrole (100 ml) en agitant
 10 pour donner un précipité que l'on sépare par filtration, que l'on lave avec de l'éther de pétrole et que l'on sèche sous pression réduite pour donner l'ester (0,788 g) ; point de fusion 133° (Mettler), $[\alpha]_D^{22} + 45^\circ$ (c 1,165 dans le dioxyanne).

15 Exemple 1.

(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-(2)-(fur-2-yl) 2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxypropionyloxy)éthyle.

A une solution agitée de céfuroxime (4,24 g)
 20 dans le N,N-diméthylformamide anhydre (100 ml) à 20°, on ajoute du carbonate de potassium (0,69 g) puis, au bout de 10 minutes, du 2-méthoxypropanoate de 1-bromoéthyle (2,11g). On agite le mélange pendant 2 heures et ensuite on le verse dans un mélange d'acétate d'éthyle (100 ml) et d'acide
 25 chlorhydrique 2N (100 ml). On lave la phase organique avec de l'acide chlorhydrique 2N (100 ml) et on soumet les phases aqueuses réunies à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml). On combine les phases organiques, on les lave successivement avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (100 ml), de l'eau (100 ml) et de la saumure saturée (100 ml), on les sèche sur sulfate de sodium
 30 et on les évapore pour donner une mousse (3,56 g). On purifie le produit brut par chromatographie sur gel de silice (110 g) en éluant avec un mélange 4 : 1 de dichlorométhane

et d'acétone. On combine les fractions appropriées et on les évapore pour donner l'ester du titre sous forme d'une mousse blanche (2,85 g). La RMP montre la présence d'environ 20 % de l'isomère Δ^2 comme impureté.

5 A une solution du mélange des isomères Δ^2 et Δ^3 (4,91 g ; deux lots analogues ont été combinés) dans le dichlorométhane (100 ml), agitée et refroidie dans la glace, on ajoute de l'acide m-chloroperoxybenzoïque (1,8 g). On ajoute du dichlorométhane (100 ml) à la suspension obtenue
10 pour faciliter l'agitation et on agite le mélange pendant 1,5 heure. On ajoute encore du dichlorométhane (100 ml) et on élimine le solvant par évaporation sous pression réduite. On malaxe le résidu solide avec de l'éther, on le sépare par filtration, on le lave avec de l'éther et on le
15 sèche sous vide pour donner le dérivé β -sulfoxydé du composé du titre sous forme d'un solide blanc (3,99 g ; $[\alpha]_D^{22} + 67^\circ$ (c 0,903 dans le DMSO), $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} 276,5 \text{ nm } E_1^1 307$.

 A une solution du sulfoxyde (3,768 g) dans le N,N-diméthylformamide anhydre (100 ml) refroidie dans la
20 glace, on ajoute de l'iodure de potassium (4,39 g) et du chlorure d'acétyle (0,94 ml) et on agite le mélange à 0° pendant 1 heure. On sépare le mélange de réaction entre l'acétate d'éthyle (100 ml) et une solution aqueuse de métabisulfite de sodium (100 ml) et on lave la couche
25 organique avec une solution aqueuse de métabisulfite de sodium (100 ml). On soumet les phases aqueuses réunies à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml) et on réunit les couches organiques, on les lave successivement avec de l'acide chlorhydrique 2N (100 ml), de l'eau (100 ml), et
30 de la saumure saturée (100 ml), on les sèche sur sulfate de sodium et on les évapore sous pression réduite pour donner un solide jaune (4,02 g). On dissout le produit brut dans le dichlorométhane (20 ml), on sépare l'insoluble (environ 400 mg) par filtration et on fait adsorber le filtrat sur



une colonne "gel de silice 60" (110 g). On élue la colonne avec un mélange 3:1 de dichlorométhane et d'acétone et on combine les fractions appropriées et on les évapore sous vide pour donner l'ester de céfuroxime sous forme d'une mousse jaune
 5 pâle (2,99 g) ; $[\alpha]_D + 35^\circ$ (c 1,445 dans le chloroforme),
 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} 277 \text{ nm } E_1^1 344$.

Les composés énumérés dans le tableau 1 ont été préparés de façon analogue avec les exceptions suivantes.

Exemple 3.

10 On emploie deux fois le nombre d'équivalents molaires d'iodure de potassium et de chlorure d'acétyle. Le produit final n'est pas chromatographié mais est précipité à partir de dichlorométhane et de pétrole. Au lieu de céfuroxime et de carbonate de potassium, on emploie le sel de
 15 sodium de la céfuroxime.

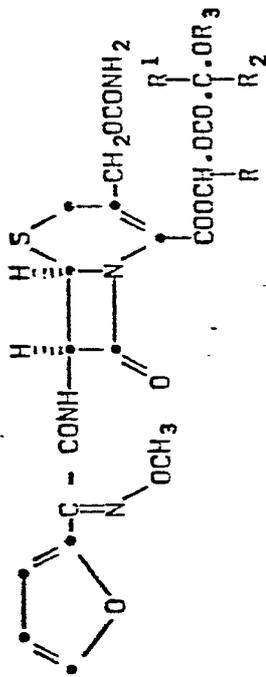
Exemple 4.

Le mélange des isomères Δ^2 et Δ^3 n'est pas chromatographié ; ce mélange et le produit final sont tous les deux précipités à partir de l'acétate d'éthyle par addition
 20 de la solution à du pétrole. Le mélange résultant de la réaction de réduction est séparé entre de l'acétate d'éthyle et de l'acide chlorhydrique 2N.

Exemple 5.

Au lieu de céfuroxime et de carbonate de potassium, on emploie le sel de sodium de la céfuroxime. Ni le
 25 mélange Δ^2/Δ^3 ni le produit final ne sont chromatographiés. Ils sont tous les deux précipités à partir du dichlorométhane par addition de la solution à du pétrole. On emploie deux fois les nombres d'équivalents molaires de chlorure
 30 d'acétyle et d'iodure de potassium dans la réduction du sulfoxyde.

TABLEAU 1



Exemple N°	R	R ₁	R ₂	R ₃	M (M ₂ CO ₃)	Equivalent molaire d'agent d'alkylation	Durée de réaction (h)	Température de réaction (°C)
1	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	K	1,0	2	20°
2	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	Na	1,8	16	22°
4	CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	K	0,95	67	22°
5	CH(CH ₃) ₂	H'	H	CH ₂ CH ₃	Na	0,84	16	22°

1 Purifié par chromatographie.

2 Alkylation avec un composé chloré.

Exemple N°	λ_{\max} >S=O; (CHCl ₃) (EtOH)	λ_{\max} (nm) >S (EtOH)	E_1^1 >S=O; >S	ν_{\max} (Nujol)	
				β -lactame >S=O; >S	Ester >S=O; Carbamate >S
2	276,5 (EtOH)	277	307 344	1790 1788	1770 1754 1730 1736 1698
3	278	277,5	170 347	1785 1780	1770 1780 1695 1730 1735 1754
4	279	277,5	263 328	1790 1784	1700 1732 1780 1780 1730 1732
5*	279,5	277	262 338	1792 1780	1780 1780 1730 1732 1702

*Le spectre infrarouge du sulfure final a été obtenu avec emploi de bromoforme au lieu de Nujol.

Exemple 6.

(R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de (2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)méthyle.

5 On agite de la céfuroxime (1,697 g) et du carbonate de potassium pulvérisé (276 mg) dans du N,N-diméthylformamide anhydre (20 ml) à 22° pendant 1 heure et on refroidit la solution obtenue dans un bain glace/sel jusqu'à -8°. On ajoute une solution de 2-méthoxy-2-méthylpropanoate
 10 d'iodométhyle brut (1,52 g) dans le N,N-diméthylformamide anhydre (6 ml) et on agite la solution pendant 35 minutes. On ajoute de l'eau (75 ml) et on soumet le mélange à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 100 ml). On lave
 15 les couches organiques réunies successivement avec 50 ml de chacune des substances suivantes : acide chlorhydrique 2N (3 x), eau, solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, eau, solution aqueuse de métabisulfite de sodium à 10 %, eau (2 x) et saumure saturée, on les sèche sur sulfate de magnésium et on les concentre sous vide jusqu'à
 20 environ 10 ml. On ajoute la solution goutte à goutte à de l'éther de pétrole (100 ml) en agitant pour donner un précipité que l'on sépare par filtration, que l'on lave avec de l'éther de pétrole et que l'on sèche sous pression réduite pour obtenir l'ester du titre (1,532 g) ;
 25 λ_{\max} (éthanol) 277 nm E_1^1 323 ; ν_{\max} (CHBr₃) 3520 et 3400 (NH et NH₂), 1788 (β-lactame C=O) ; 1735 (C=O ester et carbamate) et 1685 et 1510 cm⁻¹ (C=O amide).

Exemple 7.

(R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)-éthyle.

On agite de la céfuroxime (4,24 g) et du carbonate de potassium pulvérisé (0,690 g) dans du N,N-diméthylformamide (40 ml) jusqu'à ce que l'on obtienne une solution.

On refroidit la solution à -3° , on ajoute du 2-méthoxy-2-méthylpropanoate de 1-bromoéthyle (2,50 g) et on agite la solution pendant 1 heure. Ensuite, on la sépare entre de l'acide chlorhydrique 2N (100 ml) et de l'acétate d'éthyle (200 ml et 100 ml) et on lave les phases organiques réunies successivement avec 100 ml de chacune des substances suivantes : acide chlorhydrique 2N (2 x), eau, solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, eau (2 x) et saumure saturée, on les sèche sur sulfate de magnésium et on les concentre sous pression réduite jusqu'à environ 20 ml. On ajoute lentement la solution à de l'éther de pétrole (200 ml), on sépare le précipité obtenu par filtration, on le lave avec de l'éther de pétrole et on le sèche sous vide pour obtenir l'ester du titre (2,20 g) ; λ_{\max} (éthanol) 277,5 nm E_1^1 342 ; ν_{\max} (CHBr_3) 3520 et 3400 (NH et NH_2), 1788 (β -lactame C=O), 1750 (C=O ester), 1732 (C=O ester $\alpha\beta$ insaturé et carbamate), et 1688 et 1514 cm^{-1} (C=O amide).

Exemple 8.

20 (R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On agite une solution d'intermédiaire 13 (1,085g) et d'acide (Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétique (463 mg) dans le dichlorométhane à 20° avec du dicyclohexylcarbodiimide (632 mg) pendant 1 heure. On traite le mélange par de l'acide acétique (2 gouttes), on le filtre, on l'évapore et on le sépare entre de l'acétate d'éthyle (100 ml) et une solution saturée de bicarbonate de sodium (30 ml). On lave la couche organique avec de l'eau, ensuite avec de la saumure et on la sèche et on l'évapore pour donner une mousse (1,74 g). On agite cette mousse avec du dichlorométhane, on filtre, on concentre et on charge la solution dans une colonne (4 cm de diamètre x 14 cm) de silice (80g)

imprégnée d'un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:1). On rejette les fractions éluées avec le mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:1).

On concentre les fractions éluées avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:2) et on les ajoute à de l'éther de pétrole pour donner le composé du titre sous forme d'un solide (191 mg) ; $[\alpha]_D^{22} + 47^\circ$, $\lambda_{\max} 277 \text{ nm } (E_1^1 338)$.

Exemple 9.

10 (R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On traite une solution de l'intermédiaire 15 (dans le diméthylformamide (100 ml)) goutte à goutte, en agitant, sous atmosphère d'azote, avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle (1,691 g) et on agite à 0° pendant 20 minutes. On verse ensuite la solution, en agitant, sur un mélange de glace (200 g), d'acide chlorhydrique 2M (200 ml) et d'acétate d'éthyle (200 ml) et on agite pendant 30 minutes. On sépare les deux couches et on soumet la couche aqueuse à une extraction par l'acétate d'éthyle (200 ml). On lave les couches organiques réunies avec de l'eau (2 x 200 ml) et de la saumure (2 x 50 ml), on sèche la solution et on la concentre jusqu'à 30 ml. On ajoute celle-ci à de l'éther de pétrole pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (959 mg) ; $\lambda_{\max} 275 \text{ nm } (E_1^1 383)$.

On agite les couches aqueuses réunies ci-dessus à 20° pendant 2 heures et on les traite de façon analogue par extraction et précipitation pour obtenir une seconde récolte analogue (373 mg). On réunit les deux récoltes, on en dissout la plus grande partie (1,198 g) dans de l'acétate d'éthyle et on filtre la solution. On fait adsorber le filtrat sur du gel de silice (12 g) et on le chromatographie sur une colonne (4 cm de diamètre x 10 cm)

de gel de silice (60 g) en éluant avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:1), puis par un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:2) et on rejette ces fractions. Ensuite, on élue la colonne avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (1:1), on combine les fractions, on les concentre et on les ajoute à de l'éther de pétrole pour obtenir le composé du titre (300 mg) sous forme d'un solide ; $[\alpha]_D^{20} + 66^\circ$, $\lambda_{\max} 277 \text{ nm}$ ($E_1^1 343$).

Exemple 10.

10 (R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

Méthode (i).

On ajoute une solution de formate de sodium (150 mg) dans l'eau (2 ml) à une solution d'intermédiaire 16 (719 mg) dans le méthanol (15 ml) en agitant à 20°. Au bout de 3,5 heures, on ajoute encore du formate de sodium (51 mg). On agite la solution pendant encore 1 heure, on l'évapore et on la sépare entre une solution de bicarbonate de sodium (20 ml) et de l'acétate d'éthyle (100 ml). On soumet la couche aqueuse à une extraction par l'acétate d'éthyle, on réunit les couches organiques, on les lave avec de l'eau (2 x 50 ml), de la saumure (2 x 30 ml), on les sèche, on les concentre et on les ajoute à de l'éther de pétrole pour obtenir le carboxylate sous forme d'un solide (317 mg). On dissout la plus grande partie (302 mg) de ce solide dans le dichlorométhane et on le chromatographie sur une colonne (2 cm de diamètre x 9 cm) de silice (15 g). On élue la colonne avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:1) et on rejette les fractions. Ensuite, on élue la colonne avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:2) et on réunit les fractions, on les concentre et on les ajoute à de l'éther de pétrole pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (86 mg) ;

$[\alpha]_D^{22} + 95^\circ$, λ_{\max} 277 nm (E_1^1 332).

Méthode (ii).

On fait adsorber de l'intermédiaire 16 (409 mg) sur de la silice (4 g) et on chromatographie sur une colonne (2,5 cm de diamètre x 8 cm) de silice (20 g) dans un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:1). On élue la colonne avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:1) et on rejette les fractions. Ensuite, on élue avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:2) et on réunit les fractions, on les concentre et on les ajoute à de l'éther de pétrole pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (68 mg) ; $[\alpha]_D^{20} + 80^\circ$, λ_{\max} 277 nm (E_1^1 345).

Exemple 11.

15 (R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

(i) Par réduction du sulfoxyde.

On agite une solution de l'intermédiaire 23 (0,500 g) dans le diméthylformamide (15 ml) avec de l'iodure de potassium (1,14 g) à 0° pendant 15 minutes. On refroidit à -15° et on agite avec du chlorure d'acétyle (0,24 ml) à -15° pendant 15 minutes, puis à -5° pendant 10 minutes. On ajoute la solution à une solution aqueuse de métabisulfite de sodium à 10 % pour obtenir un précipité que l'on sépare par filtration, que l'on lave et que l'on sèche pour obtenir une gomme. On soumet le filtrat aqueux à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 30 ml) qui est employé pour dissoudre la gomme. La solution dans l'acétate d'éthyle est lavée à l'eau (2 x 30 ml) puis par de la saumure (50 ml) et est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée jusqu'à environ 5 ml. On ajoute cette solution à de l'éther de pétrole pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (0,368 g) ;

$[\alpha]_D^{26} + 16^\circ$, $\lambda_{\max} 276 \text{ nm}$ ($E_1^1 338$).

(ii) Par isomérisation.

On agite une solution d'intermédiaire 22 (contenant environ 10 % de l'isomère Δ^3 : 112 mg) dans l'acétate d'éthyle (5 ml) avec de la triéthylamine (0,15 ml) à 20° pendant 2 heures jusqu'à ce que la rotation optique cesse de diminuer. On lave la solution avec de l'acide chlorhydrique 2M, de l'eau et de la saumure. On la sèche, on la concentre et on l'ajoute à de l'éther de pétrole pour donner un solide (16 mg) et un filtrat que l'on évapore pour donner une gomme (105 mg). Le solide et la gomme contiennent tous les deux environ 35 % de l'isomère Δ^3 d'après une analyse par h.p.l.i. On chromatographie un mélange analogue (1,445 g) sur une colonne (4,5 cm de diamètre x 14 cm) de silice (100 g) en éluant tout d'abord avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:1). Avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (2:1), on élue une solution que l'on concentre et que l'on ajoute à de l'éther de pétrole pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (118 mg) ; $[\alpha]_D^{21} + 103^\circ$, $\lambda_{\max} 277,5 \text{ nm}$ ($E_1^1 333$).

Exemple 12.

(R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On agite un mélange d'intermédiaire 26 (500 mg) et du chlorhydrate de méthoxyamine (93 mg) dans de l'éthanol (10 ml) à environ 0°. On ajoute du diméthylformamide goutte à goutte jusqu'à ce que l'on obtienne une solution limpide. On ajoute de la pyridine (0,12 ml) et on agite le mélange de réaction à une température de 0 à 4° pendant 26 heures. On ajoute du chlorhydrate de méthoxyamine (93 mg) et de la pyridine (0,12 ml) et on agite le mélange de réaction à une température de 0 à 4° à un pH de 5,3 pendant

encore 5 heures. On ajoute du chlorhydrate de méthoxyamine (93 mg) et on ajuste le pH à 4,2 avec de l'acide chlorhydrique 2M. On agite le mélange de réaction à une température de 0 à 4° pendant encore 19 heures, ensuite on le
 5 sépare entre de l'acétate d'éthyle (50 ml) et de l'acide chlorhydrique 2M (50 ml). On soumet la couche aqueuse à une extraction par l'acétate d'éthyle (2 x 30 ml) et on réunit les couches organiques, on les lave avec de l'eau (50 ml), une solution saturée de bicarbonate de sodium
 10 (30 ml) et de la saumure (50 ml). On sèche la solution sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir une huile. On dissout cette huile dans de l'acétate d'éthyle (5 ml) et on ajoute la solution à de l'éther de pétrole (50 ml) pour obtenir un solide (270 mg) qui est un mélange contenant le composé du titre ; λ_{\max}^1 282 nm (E_1^1 282), ν_{\max} (Nujol) 3700 à 3100 (NH₂ NH), 1782 (β -lactame), 1750 et 1730 (-CO₂R et -CONH₂), 1663 et 1516 cm⁻¹ (CONH).

Exemple 13.

(R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On agite une solution de l'intermédiaire 28 (0,300 g) dans de l'acétate d'éthyle (10 ml) avec une solution de diazométhane (en excès) dans l'éther (environ
 25 20 ml) à 22° pendant 4 heures. On refroidit la solution à environ 0°, on l'agite avec de l'acide acétique (en excès), on la dilue avec de l'acétate d'éthyle (30 ml) et on la lave avec de l'eau (30 ml), une solution saturée de bicarbonate de sodium (30 ml), de l'eau (30 ml) et de la saumure
 30 (30 ml) et on la sèche sur sulfate de magnésium. On concentre la solution jusqu'à environ 5 ml et on l'ajoute à de l'éther de pétrole (30 ml) pour obtenir un solide (207 mg). On chromatographie une partie (200 mg) de ce solide sur deux plaques de silice PK 6F Whatman 20 x 20 cm, que

l'on développe avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (3:2). On enlève la bande appropriée et on l'élue avec de l'acétate d'éthyle que l'on évapore pour obtenir le composé du titre sous forme d'une mousse (19 mg), dont les caractéristiques spectrales ressemblent à celles du produit de l'exemple 7.

Exemple 14.

(R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On soumet une solution de l'intermédiaire 18 (101 mg) dans de l'acétonitrile (120 ml) au rayonnement d'une lampe à vapeur de mercure haute pression Hanan Z1 de 125 watts à travers du pyrex pendant 45 minutes à environ 20°. On évapore la solution et on dissout la gomme dans de l'acétate d'éthyle (2 ml), on ajoute cette solution à de l'éther de pétrole (40 ml) pour obtenir le composé du titre sous forme d'un solide (71 mg), λ_{\max} 276 nm (E_1^1 293).

Exemple 15.

(R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On traite une solution d'iodure de sodium (69,8 g) dans l'acétone (260 ml) à 20° par de l'intermédiaire 7 (65,5 g). On agite le mélange pendant 20 minutes à 20°, ensuite on ajoute de l'éther de pétrole (point d'ébullition 60-80°, 460 ml) et une solution de bicarbonate de sodium (13,1 g) et de chlorure de sodium (100 g) dans l'eau (660 ml). On sépare les couches et on lave la couche supérieure avec une solution de bicarbonate de sodium (13,1 g) et de chlorure de sodium (100 g) dans l'eau (660 ml). Entretemps, on agite du sel de sodium de la céfuroxime (100 g) avec du N,N'-diméthylacétamide (520 ml). On refroidit la solution obtenue à 0°, puis on la traite avec la phase organique

ci-dessus, on la lave avec du N,N'-diméthylacétamide (50 ml) et on l'agite pendant 1 heure à une température de 5 à 8°. Ensuite, on la traite avec une solution de sulfite de sodium (5,6 g) et de métabisulfite de sodium (8,5 g) dans l'eau (380 ml). On agite le mélange pendant 90 minutes à un pH compris entre 6,5 et 5,3. On sépare les couches et on ajoute la phase inférieure à de l'eau (5700 ml) en 15 minutes en agitant. On agite la suspension obtenue et on la refroidit à 12° en 60 minutes. On recueille le solide par filtration, on le lave avec de l'eau et on le sèche sous vide pour obtenir le composé du titre (100,9 g) ayant des caractéristiques spectrales analogues à celles du produit de l'exemple 7.

Exemple 16.

15 (R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

On dissout l'ester 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthylrique de la céfuroxime dans du méthanol (350 ml) et on le traite par du charbon actif (5 g). On élimine le charbon par filtration sur Kieselguhr et on lave le lit avec du méthanol (50 ml). On réunit le filtrat et la liqueur de lavage et on les ajoute à de l'eau (1000 ml), on agite à 20° pendant 20 minutes, puis on refroidit la suspension obtenue à 10°. On filtre, on lave avec de l'eau et on sèche sous vide pour obtenir l'ester du titre (78,1 g) sous forme d'un solide amorphe pratiquement pur ayant des caractéristiques spectrales analogues à celles du produit de l'exemple 7.

30 Exemple 17.

(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de (2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)méthyle.

On agite une solution de l'intermédiaire 31 (81

mg) dans du dichlorométhane (10 ml) à environ 20° avec une solution de diazométhane (en excès) dans l'éther (10 ml). On ajoute de l'éthérate de trifluorure de bore (1 goutte) et ensuite une quantité supplémentaire (10 ml) de la solution de diazométhane. On agite le mélange à 20° pendant 1 heure puis on l'agite avec de l'acide acétique (1 ml), de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On sépare la couche aqueuse et on la soumet à une extraction par l'acétate d'éthyle. On réunit les couches organiques, on les lave avec de l'eau (3 x), de la saumure (2 x), on les sèche et on les évapore pour obtenir une gomme. On dissout cette gomme dans de l'acétate d'éthyle (2 ml), et on ajoute cette solution à de l'éther de pétrole (40 ml) pour donner le composé du titre sous forme d'un solide (34 mg) ; λ_{\max} 276 nm ($E_1^{1\%}$ 354). Le spectre IR et le spectre de RMN ressemblent à ceux du produit de l'exemple 7.

EXEMPLES PHARMACEUTIQUES.

Exemple A.

	mg/comprimé
20 Ester 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyl-oxy)éthylrique de la cefuroxime équivalant à 250 mg de cefuroxime	334
Cellulose microcristalline	31
Croscarmellose (sel de sodium)	40
25 Laurylsulfate de sodium	10
Huile végétale hydrogénée	2
Silice	3
Polyvinylpyrrolidone	5
Comprimé	425 mg

30 On tamise l'ester de cefuroxime à travers un tamis 100 mesh (environ 147 μ m). Ensuite, on le mélange avec la cellulose microcristalline, la silice, le laurylsulfate de sodium et la moitié du sel sodique de la croscarmellose. On prépare une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone

(1,5 % p/v). On ajoute ensuite cette solution au mélange de poudre dans un mélangeur. Il est nécessaire d'ajouter un volume supplémentaire d'eau (0,14 % de la solution de polyvinylpyrrolidone) pour la granulation. On tamise ensuite le produit granulé sur un tamis 20 mesh (environ 833 µm). On sèche ensuite les granules à 35-40° dans une étuve. On mélange ensuite les granules secs avec le reste des excipients qui ont été préalablement tamisés sur un tamis 36 mesh (environ 405 µm). Le produit est comprimé dans une machine F à poinçons en forme de capsule.

Exemple B.

	mg/comprimé
Ester 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyl- oxy)éthylque de la céfuroxime	
15 équivalent à 250 mg de céfuroxime	334
Croscarmellose (sel de sodium)	43
Laurylsulfate de sodium	5
Huile végétale hydrogénée	5
Cellulose microcristalline	36,9375
20 Silice	1,0625
Comprimé	425 mg

On tamise l'ester de cefuroxime à travers un tamis 100 mesh (environ 147 µm). On le mélange ensuite avec le sel de sodium de la croscarmellose, le laurylsulfate de sodium, l'huile végétale hydrogénée et la cellulose microcristalline. On tamise la silice à travers un tamis 60 mesh (environ 250 µm) avec une certaine quantité du mélange. On place celui-ci dans un mélangeur à cubes avec le reste du mélange et on continue à mélanger pendant encore 10 minutes.

30 On comprime le produit sur une machine F avec un poinçon à comprimé à bord biseauté 7/16.



Exemple C.

	mg/capsule
Ester 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyl- oxy)éthylique de la céfuroxime	
5 équivalent à 250 mg de céfuroxime	335
Cellulose microcristalline	41,5
Croscarmellose (sel de sodium)	20
Bicarbonate de sodium	22,7
Acide citrique anhydre	17,3
10 Laurylsulfate de sodium	10
Huile végétale hydrogénée	1,5
Silice	2
Poids total	450 mg

On tamise l'ester de céfuroxime à travers un ta-
 15 mis 100 mesh (environ 147 μm). On mélange tous les autres
 excipients à l'exception de l'huile végétale hydrogénée et
 de l'acide citrique anhydre et on les tamise au tamis 100
 mesh (environ 147 μm). On mélange le mélange et l'ester de
 céfuroxime avec l'acide citrique que l'on a préalablement
 20 tamisé à travers un tamis 60 mesh (environ 250 μm). On fait
 ensuite passer cette matière dans un micropulvérisateur équi-
 pé d'une roue de 20,3 cm et d'un tamis en chevrons. Le mé-
 lange obtenu passe ensuite sur un tamis 20 mesh (833 μm).
 On tamise la quantité nécessaire d'huile végétale hydro-
 25 gée sur un tamis 20 mesh (833 μm) et on la mélange avec
 le mélange. Avec ce produit, on remplit des capsules de
 gélatine dure N° 0 dans une machine Zanasi LZ64.

Exemple D.

	mg/dose
30 Ester 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyl- oxy)éthylique de la céfuroxime	
équivalent à 125 mg de céfuroxime	167,7
Sel de sodium de la carboxyméthylcellulose	40
Sucre en poudre	3000
35 Aromatisant	5,0-70,0

On tamise l'ester de céfuroxime à travers un tamis de 100 mesh (environ 147 μm) et le sucre en poudre à travers un tamis de 30 mesh (environ 545 μm). On mélange ensuite l'ester de céfuroxime avec le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose et le sucre en poudre.

On granule ensuite le mélange de poudre en employant une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 0,08 % et on ajoute l'aromatisant.

Exemple E.

	mg/dose
10 Ester (2-méthoxy-2-méthyl)propionylexy-méthylrique de la céfuroxime équivalent à 250 mg de céfuroxime	327
Amidon-glycolate de sodium	6
15 Cellulose microcristalline	65
Stéarate de magnésium	2
Poids du comprimé	400 mg

On mélange le stéarate de magnésium avec l'ester de céfuroxime et on prépare des bâtonnets comprimés par compression directe. On brise ceux-ci en les faisant passer successivement dans des tamis de 12 mesh (environ 1,4 mm), 16 mesh (environ 1,05 mm) et 20 mesh (environ 833 μm). Ensuite, on mélange les granules avec l'amidon-glycolate de sodium et la cellulose microcristalline. On comprime avec des poinçons appropriés dans une presse à comprimés automatique. Les comprimés peuvent être enrobés d'une fine couche de polymère appliquée par les techniques habituelles d'enrobage par film. On peut inclure un pigment dans le film d'enrobage.

Dans une étude de l'absorption par voie orale chez des volontaires humains, on a administré un groupe de douze volontaires l'ester 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthylque de la céfuroxime et l'ester (2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)méthylque de la céfuroxime sous forme de dose unique par voie orale (100 mg) et on a mesuré la récupération urinaire de la céfuroxime sur 12 heures. Les pourcentages moyens de la récupération urinaire de la céfuroxime après administration de l'ester 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthylque et de l'ester (2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)méthylque de la céfuroxime sont respectivement 51,1 et 47,4.

L'hydrolyse in vivo des esters 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthylque et (2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)méthylque de la céfuroxime donne de la céfuroxime et ainsi fournit l'activité de la céfuroxime elle-même. Les valeurs de concentration inhibitrice minimum (CIM) pour la céfuroxime, exprimées sous forme de moyenne géométrique, vis à vis d'un certain nombre de microorganismes sont donnés ci-dessous, en microgramme par ml.

20	<u>Microorganisme</u>	<u>N° testé</u>	<u>CIM</u>
	Staph.aureus	152	0,2
	Strep.agalactiae	250	0,1
	E. Coli	100	4,5
	Pr.mirabilis	106	1,6
25	K.pneumoniae	99	8,3
	Salmonella spp	25	4,7
	Shigella spp	21	3,3
	H.influenzae	42	0,7
	N.gonorrhoeae	222	0,002-2

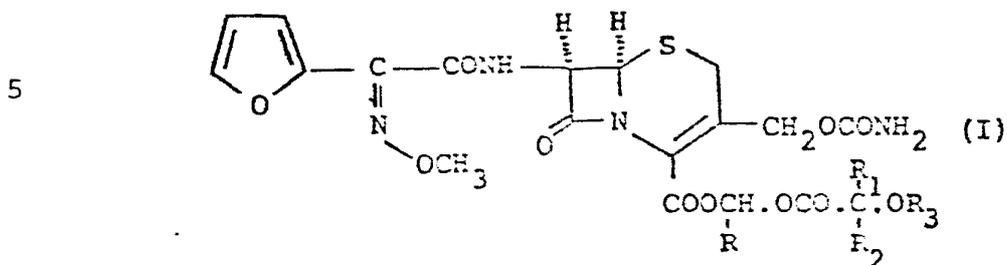
30 L'ester 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthylque et l'ester (2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)méthylque de la céfuroxime ont été administrés par voie orale à des rats et à des souris à deux doses de 2,5 g/kg de poids corporel. Tous les animaux ont survécus indiquant que la DL₅₀ est supérieure à 2,5 g/kg.

35



REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I) :



10 dans laquelle R, R₁ et R₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₄, et R₃ représente un groupe alkyle en C₁₋₄, à condition que, lorsque R₁ et R₂ représentent tous les deux des atomes d'hydrogène, R₃ représente autre
15 chose qu'un groupe méthyle.

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, R₁ et R₂ représentent chacun un groupe méthyle, et R₃ représente un groupe alkyle en C₁₋₄.

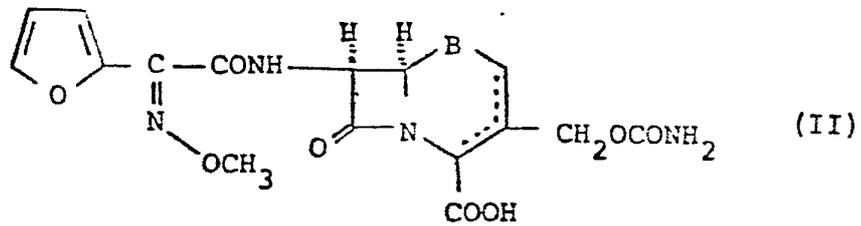
20 3. (R et S)(6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de 1-(2-méthoxy-2-méthylpropionyloxy)éthyle.

4. (6R,7R)-3-carbamoyloxyméthyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]céph-3-ème-4-carboxylate de (2-
25 méthoxy-2-méthylpropionyloxy)méthyle.

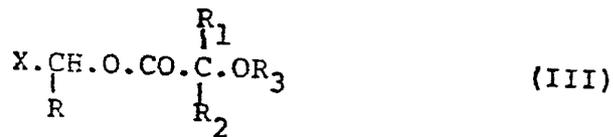
5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes sous forme pratiquement amorphe.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 qui comprend :

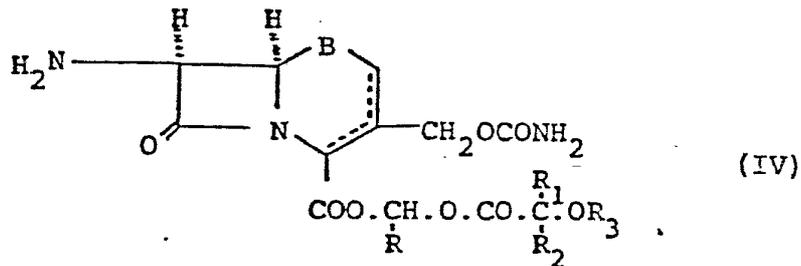
30 (A) soit l'estérification d'un composé de formule (II) :



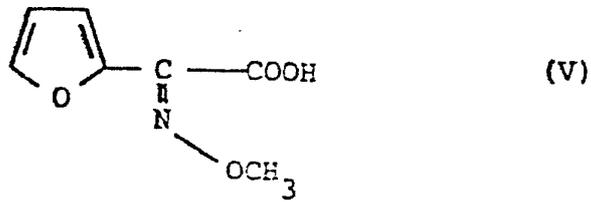
(dans laquelle B est $>S$ ou $>S \rightarrow O$; et la ligne pointillée formant un pont entre les positions 2, 3 et 4 indique que le composé est un composé céph-2-ème ou céph-3-ème)
 10 ou d'un sel de celui-ci, ou d'un dérivé 3 - N - carbamoylé de celui-ci, avec un composé de formule (III) :



(dans laquelle R, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus ; et X est un groupe pouvant quitter la molécule) ;
 (B) soit l'acylation d'un composé de formule (IV) :

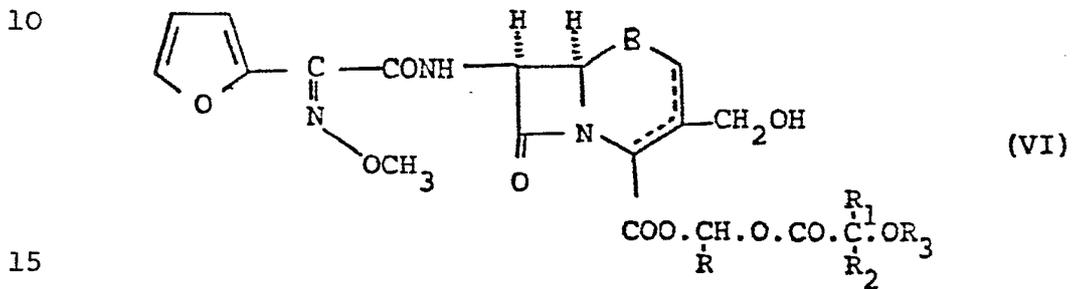


(dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée sont tels que définis ci-dessus) ou d'un sel de celui-ci,
 30 ou d'un dérivé N-silylé en position 7 de celui-ci, ou d'un dérivé 3 - N - carbamoylé protégé de celui-ci, avec un acide de formule (V) :



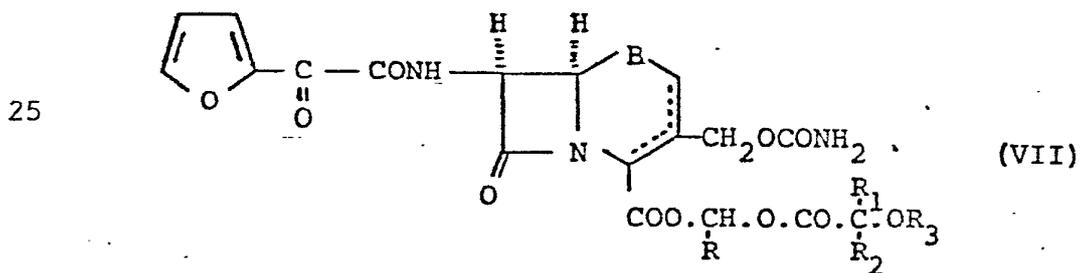
ou avec un agent d'acylation correspondant ;

(C) soit la réaction d'un composé de formule (VI) :



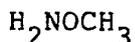
(dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée sont tels que définis ci-dessus) avec un agent de carbamoylation approprié ;

20 (D) soit la transformation en oxime d'un composé de formule (VII) :



30 (dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée sont tels que définis ci-dessus) ou d'un dérivé 3-N- carbamoylé protégé de celui-ci par réaction avec la méthoxyamine de formule (VIII) :

~~_____~~

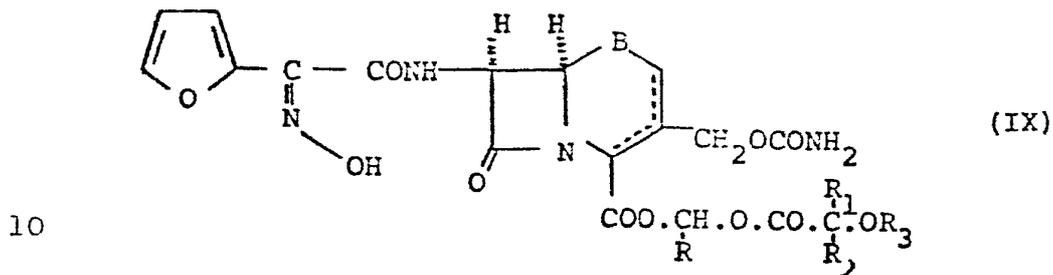


(VIII)

ou avec un sel de celle-ci ;

(E) soit la méthylation d'un composé de formule (IX) :

5



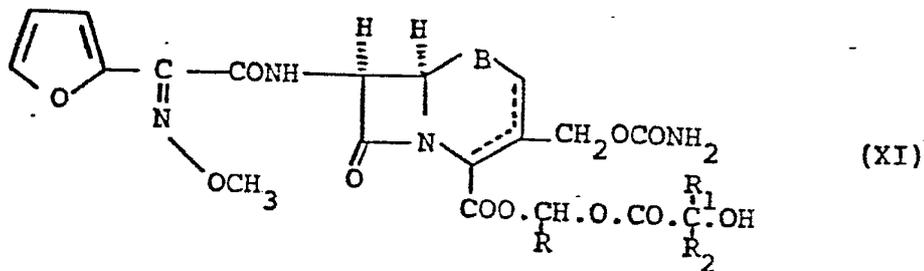
10

(dans laquelle R , R_1 , R_2 , R_3 , B et la ligne pointillée sont tels que définis ci-dessus) ou d'un dérivé 3 - N - carbamoylé protégé de celui-ci par réaction avec un agent de méthylation ;

15

(F) soit l'alkylation d'un composé de formule (XI) :

20

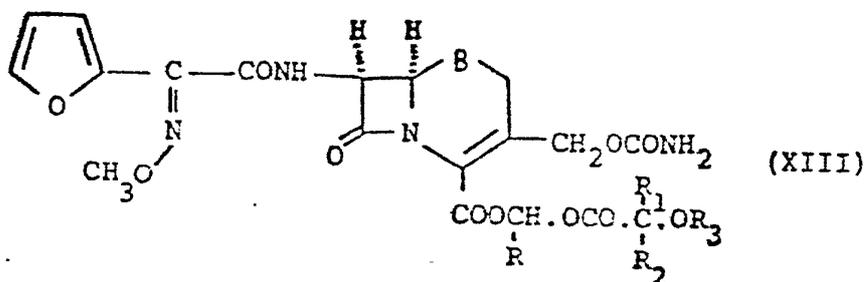


25

(dans laquelle R , R_1 , R_2 , B et la ligne pointillée sont tels que définis ci-dessus) ou d'un composé 3 - N - carbamoylé protégé de celui-ci par réaction avec un agent d'alkylation approprié ;

30 (G) soit l'isomérisation d'un composé de formule (XIII) :

~~_____~~



(dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, B et la ligne pointillée
10 sont tels que définis ci-dessus) ou d'un dérivé

3 - N - carbamoyle-protégé de celui-ci.

après quoi, si cela est nécessaire et/ou souhaitable dans
chaque cas, on réalise une ou plusieurs des réactions sui-
vantes, dans n'importe quel ordre approprié :

- 15 i) conversion d'un isomère céph-2-ème en l'isomère céph-
3-ème désiré,
ii) réduction d'un composé dans lequel B est $>S \rightarrow O$
pour former un composé dans lequel B est $>S$,
iii) élimination de tout groupe N-protecteur ou
20 iv) comme étape finale, séparation d'un composé de formule
(I) sous forme pratiquement amorphe à partir d'une
solution de celui-ci.

7. Compositions pharmaceutiques pour administra-
tion orale comprenant un composé selon l'une quelconque des
25 revendications 1 à 5 associé avec au moins un support ou
excipient pharmaceutique.

8. Composés de formule (III) tels que définis à
la revendication 6.

9. Composés de formule (VII) tels que définis à
30 la revendication 6.

10. Composés de formule (IX) tels que définis à la revendica-
tion 6 et les acides 4-carboxyliques correspondants.

11. Composés de formule (XI) tels que définis à la
revendication 6.