

A2

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

**N° 80 02568**

Se référant : au brevet d'invention n° 76 01834 du 23 janvier 1976.

(54)

Nouvelles oximes dérivées de l'acide 2-(2-amino protégé 4-thiazolyl acétique, leur procédé de préparation et leur application.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 D 277/42 // 501/34.

(22)

Date de dépôt..... 6 février 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 32 du 7-8-1981.

(71)

Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie selon les articles 118 à 150 de la loi sur les Sociétés commerciales, résidant en France.

(72)

Invention de : Jacques Martel, Jean Tessier et Pierre Girault.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

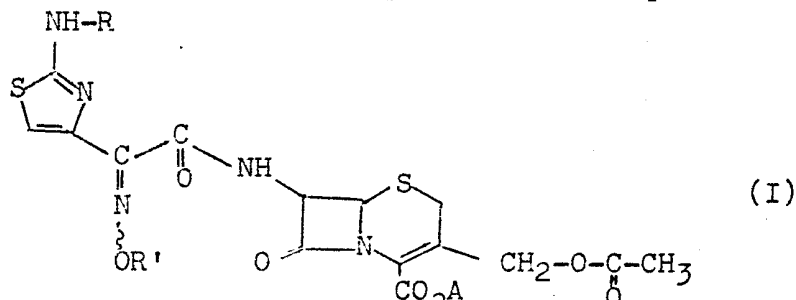
Mandataire : Jean-Claude Vieillefosse, Roussel-Uclaf,  
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

2° demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 21 janvier 1977 de la demande de 3° certificat d'addition initiale n° 77 01713 (art. 14 et 63 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

Dans sa demande de brevet français déposée le 23 Janvier 1976 sous le numéro 76-01 834, la Société demanderesse décrit et revendique de nouvelles oximes dérivées de l'acide 7-amino thiazol-  
 5 leur application comme médicaments.

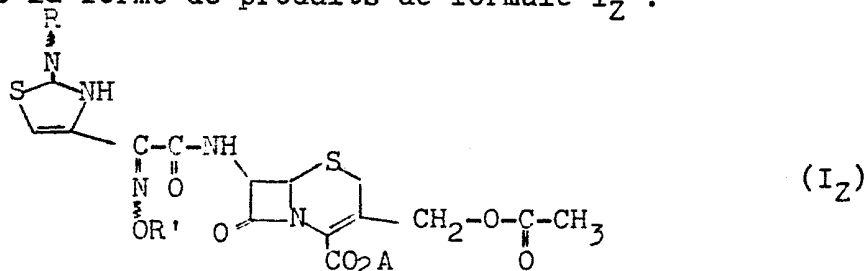
Cette demande de brevet principal décrit les produits de formule I :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  
 10 facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, R' représente un atome d'hydrogène, un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse ou un radical alkyle saturé ou insaturé, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, A représente, soit un atome d'hydrogène, soit un équivalent de  
 15 métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium ou d'une base organique aminée, le trait ondulé signifie que le groupement OR' peut se trouver dans l'une ou l'autre des deux positions possibles syn ou anti, étant entendu que, lorsque R' représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, R  
 20 représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse et, lorsque R' représente un atome d'hydrogène, R représente également un atome d'hydrogène.

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

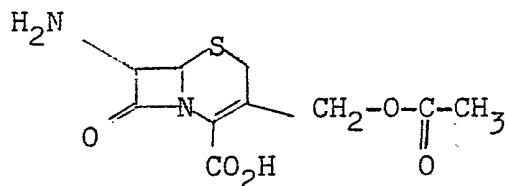
- 25 - soit sous la forme indiquée par ladite formule I ;  
 - soit sous la forme de produits de formule I<sub>2</sub> :



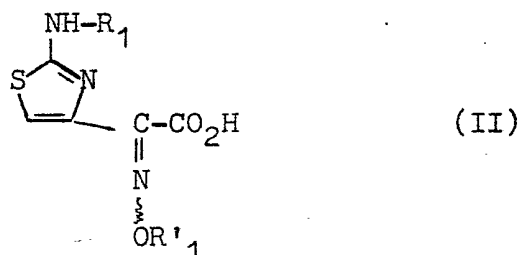
dans laquelle R, R' et A ont la signification précitée.

La demande principale a également pour objet un procédé de  
 30 préparation des produits de formule générale I, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide 7-amino céphalosporanique de

formule :

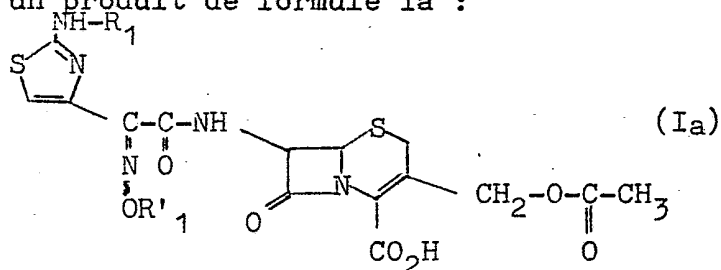


avec un acide de formule II :



5 ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule II dans laquelle  $R_1$  représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou hydrogénolyse et  $R'_1$  représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse ou un radical alkyle, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

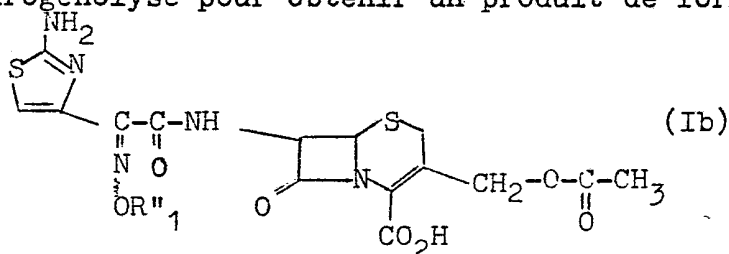
10 pour obtenir un produit de formule Ia :



dans laquelle  $R_1$  et  $R'_1$  ont la signification indiquée ci-dessus et correspondant à un produit de formule I, dans laquelle R représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide,

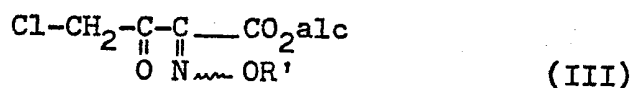
15 ou par hydrogénolyse et R' représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse ou un radical alkyle, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

produit de formule Ia que l'on hydrolyse éventuellement en milieu acide ou hydrogénolyse pour obtenir un produit de formule Ib :

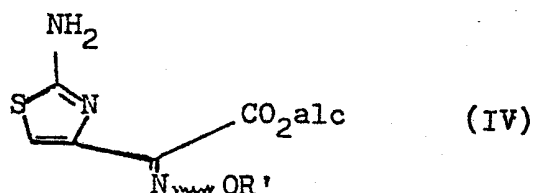


dans laquelle  $R''_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 4 atomes de carbone et correspondant à un produit de formule I, dans laquelle R et A représentent chacun un atome d'hydrogène et R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, produits de formule Ia ou Ib que l'on salifie éventuellement selon les méthodes usuelles.

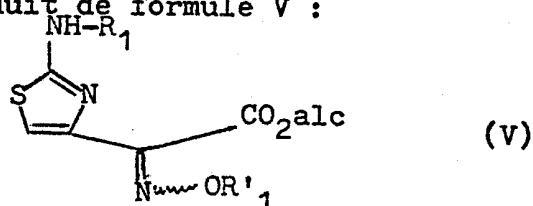
La demande principale a également pour objet un procédé, caractérisé en ce que les produits de formule II sont préparés en faisant agir la thiourée sur un produit de formule III :



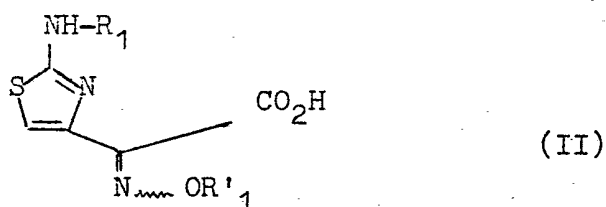
dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, ou un radical alkyle, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 4 atomes de carbone et alc représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone pour obtenir, après traitement par une base, un produit de formule IV :



dans laquelle R' et alc ont la signification précitée, produit de formule IV que l'on traite par un dérivé fonctionnel d'un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, pour obtenir un produit de formule V :

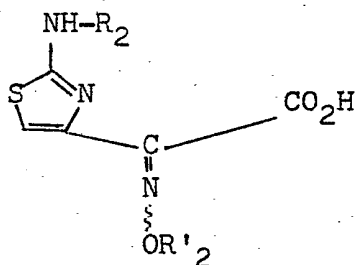


dans laquelle  $R_1$  représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou hydrogénolyse et  $R'_1$  représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse ou un radical alkyle, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, produit de formule V que l'on traite par une base, puis par un acide pour obtenir un produit de formule II :



La demande principale concerne également l'application comme médicaments des produits répondant à la formule générale I et s'étend aux compositions pharmaceutiques qui renferment ces substances à titre de principe actif.

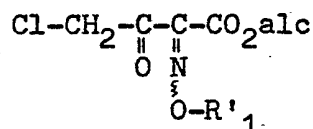
La demande principale a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule I, les produits de formule générale :



10

dans laquelle  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse et  $R'_2$  représente un atome d'hydrogène, un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse ou un radical alkyle, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que  $R'_2$  ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, lorsque  $R_2$  représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, ainsi que les produits de formule générale :

20



dans laquelle  $R'_1$  représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse ou un radical alkyle, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 4 atomes de carbone et alc représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

25 Dans la demande de premier certificat d'addition, déposée le 11 Juin 1976 sous le numéro 76-17743, la société demanderesse a décrit et revendiqué des produits conformes à la formule I du brevet principal, un procédé de préparation de ces produits, leur

application comme médicaments ainsi que des produits industriels nouveaux nécessaires pour la préparation de ces produits.

Dans la demande de deuxième certificat d'addition déposée le 18 Août 1976 sous le numéro 76-25051, la société demanderesse a décrit et revendiqué des produits conformes à la formule I du brevet principal, un procédé de préparation de ces produits, leur application comme médicaments, des produits industriels nouveaux nécessaires pour la préparation de ces produits ainsi que des variantes du procédé décrit dans le brevet principal.

10 La présente demande de troisième certificat d'addition, à la réalisation de laquelle ont participé MM. René HEYMES et André LUTZ a pour premier objet d'illustrer par de nouveaux exemples la formule générale I du brevet principal.

Elle concerne les produits dont les noms suivent :

- 15 - l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-éthoxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées,  
- l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-éthoxy-  
20 imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées,  
l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(1-méthyléthoxy imino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère  
25 anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées,  
- l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(1-méthyléthoxy imino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le  
30 magnésium ou les bases organiques aminées,  
- l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(2-propényloxyimino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées,  
35 - l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(2-propényloxyimino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées.

Les produits précédents peuvent être préparés selon le  
40 procédé ci-dessus rappelé, décrit et revendiqué dans le brevet

principal. Des exemples de préparation sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

La présente invention concerne également le sel de sodium cristallisé de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, le sel de sodium cristallisé de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn sous forme hydratée ou solvatée.

Ainsi qu'il est indiqué dans la demande de brevet principal mentionnée ci-dessus, la salification des produits de formule Ia ou Ib telle que définie ci-dessus peut être réalisée par action sur les acides d'une base minérale telle que par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou le bicarbonate de sodium ou d'une base organique comme la triéthylamine.

La salification des produits de formule Ia ou Ib peut également être obtenue par action sur les acides de formule Ia ou Ib d'un sel d'un acide carboxylique aliphatique substitué ou non substitué tel que l'acide diéthylacétique, l'acide éthyl hexanoïque ou plus spécialement l'acide acétique. Les sels préférés des acides précédemment cités sont les sels de sodium.

Pour la préparation des sels, les solvates des acides libres peuvent également être utilisés comme produits de départ à la place des acides libres. On peut citer par exemple les solvates obtenus avec l'eau, l'acide formique, ou un alcool.

Les solvates avec un alcool, plus particulièrement l'éthanol, peuvent aussi être obtenus par exemple en traitant par un mélange d'alcool et d'eau le solvate formé avec l'acide formique, ce traitement étant suivi d'une concentration de la solution.

Cette salification est réalisée de préférence dans un solvant ou un mélange de solvants tels que l'eau, l'éther éthylique, le méthanol, l'éthanol ou l'acétone.

Les sels sont obtenus sous forme amorphe ou cristallisée selon les conditions réactionnelles employées.

Les sels cristallisés sont préparés de préférence en faisant réagir les acides libres ou leurs solvates formés par exemple avec l'acide formique ou l'éthanol avec l'un des sels des acides carboxyliques aliphatiques mentionnés ci-dessus, de préférence avec l'acétate de sodium.

Dans la préparation d'un sel de sodium, la réaction est réalisée dans un solvant organique approprié tel que par exemple le méthanol, solvant qui peut contenir de petites quantités d'eau.

Il est de plus possible de transformer des sels amorphes en leur forme cristallisée. A cet effet un sel amorphe de sodium, qui peut être sous forme d'un solvate avec, par exemple, 0,5, 1, 1,5 mole d'eau peut être dissous dans un solvant organique approprié, de préférence un alcool de <sup>bas</sup>/poids moléculaire, tel que le méthanol, la cristallisation peut alors être effectuée directement ou par addition d'autres solvants par exemple l'éthanol, l'isopropanol, le n-butanol, l'acétone, les éthers et en général les solvants organiques miscibles au méthanol.

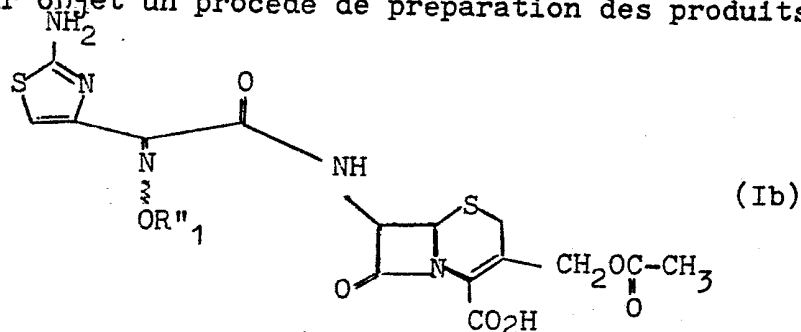
10 Si le produit de départ, le solvant ou les deux constituants contiennent de l'eau, le sel cristallin peut être obtenu sous forme d'hydrate. Par exemple le sel de sodium cristallisé de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn a pu être

15 isolé avec par exemple 0,5, 1 ou 1,5 mole d'eau.

Des exemples de préparation de sels amorphe ou cristallisé sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

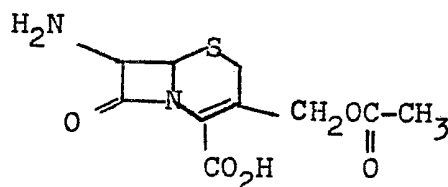
La présente demande de troisième certificat d'addition a également pour objet un procédé de préparation des produits de

20 formule Ib :

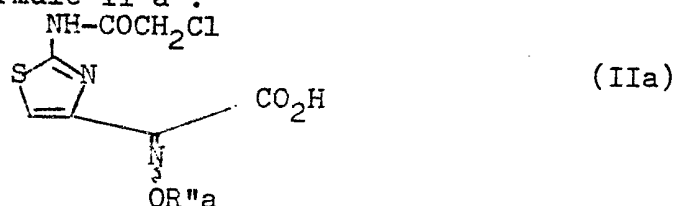


dans laquelle R''<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone/<sup>caractérise</sup> en ce que l'on fait réagir l'acide 7-amino céphalosporanique de

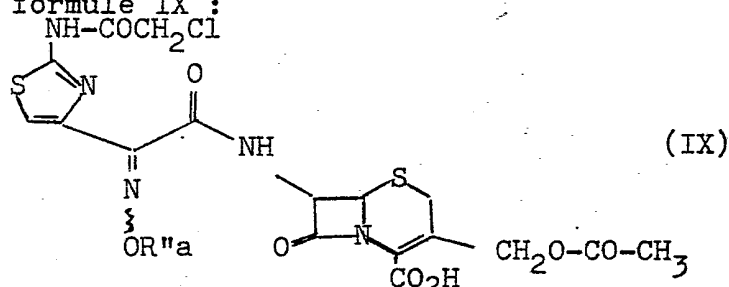
25 formule :



avec un acide de formule II a :



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule IIa dans laquelle R<sup>a</sup> représente un groupement chloracétyle ou un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule IX :



dans laquelle R<sup>a</sup> a la signification indiquée ci-dessus, produit que l'on traite par la thiourée pour obtenir un produit de formule Ib.

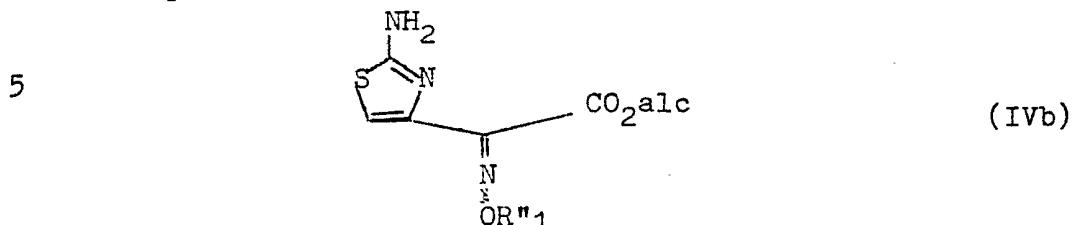
La réaction de l'acide 7-amino céphalosporanique avec  
10 l'acide de formule IIa est analogue à celle de l'acide 7-amino céphalosporanique avec le produit de formule II, réaction décrite dans le brevet principal.

Dans un mode préférentiel d'exécution du procédé, on traite l'acide 7-amino céphalosporanique par un dérivé fonctionnel de  
15 l'acide de formule IIa tel que l'anhydride ou le chlorure d'acide, l'anhydride pouvant être formé in situ par action du chloroformiate d'isobutyle ou du dicyclohexylcarbodiimide sur l'acide. On peut également utiliser d'autres halogénures ou encore d'autres anhydrides formés in situ par action d'autres chloroformiates  
20 d'alcoyle, d'un dialcoylcarbodiimide ou d'un autre dicycloalcoyle carbodiimide. On peut également utiliser d'autres dérivés d'acides tels que l'azide d'acide, l'amide activé d'acide ou un ester d'acide activé formé par exemple avec l'hydroxysuccinimide, le paranitrophénol ou le 2,4-dinitrophénol. Dans le cas où la  
25 réaction de l'acide 7-aminocéphalosporanique s'effectue avec un halogénure de l'acide de formule générale IIa ou avec un anhydride formé avec un chloroformiate d'isobutyle, on procède de préférence en présence d'un agent basique.

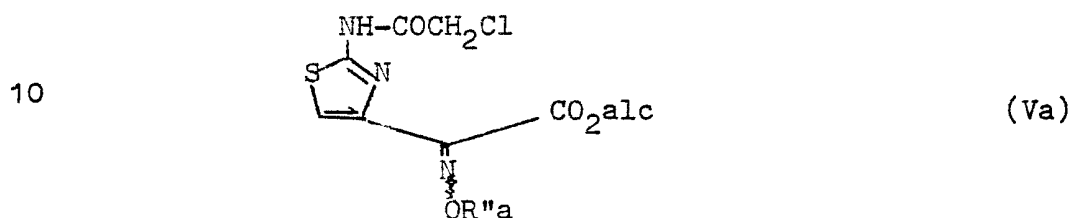
Comme agent basique, on peut choisir par exemple un carbonate  
30 de métal alcalin ou une base organique tertiaire telle que la N-méthyl morpholine, la pyridine ou une trialkylamine telle que la triéthylamine.

La réaction de la thiourée sur le produit de formule IX est réalisée de préférence en milieu neutre ou acide. Ce type de  
35 réaction est décrite par MASAKI J.A.C.S. 90, 4508 (1968).

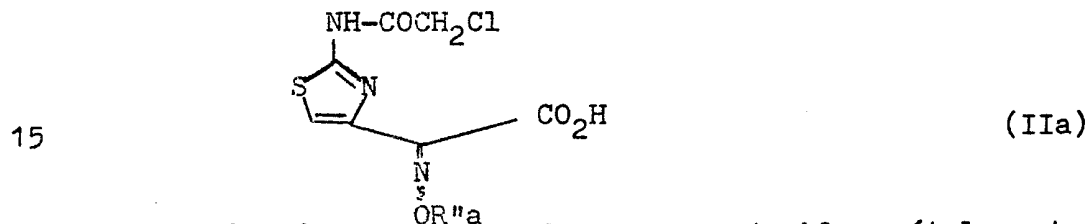
La présente demande a également pour objet un procédé caractérisé en ce que les produits de formule IIa sont préparés en faisant agir un dérivé fonctionnel du groupement chloracétyle sur un produit de formule IVb :



dans laquelle R''<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone et alc représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule Va :



dans laquelle R''<sub>a</sub> représente un groupement chloracétyle ou un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone, produit de formule Va que l'on traite par une base puis par un acide pour obtenir un produit de formule IIa :



Le dérivé fonctionnel du groupement chloracétyle est de préférence l'anhydride chloracétique ou un halogénure tel que le chlorure de monochloracétyle.

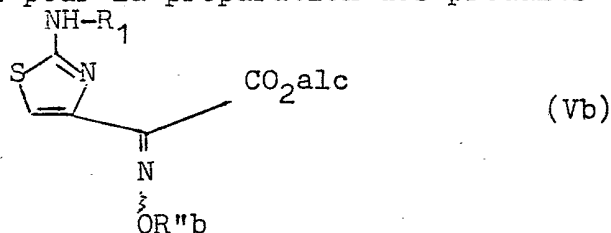
Dans le cas où la réaction s'effectue avec un halogénure de chloracétyle on opère préférentiellement en présence d'un agent basique identique à ceux mentionnés ci-dessus.

La base que l'on utilise pour saponifier le produit de formule Va est de préférence la soude, mais on peut également utiliser d'autres bases telles que la potasse ou la baryte.

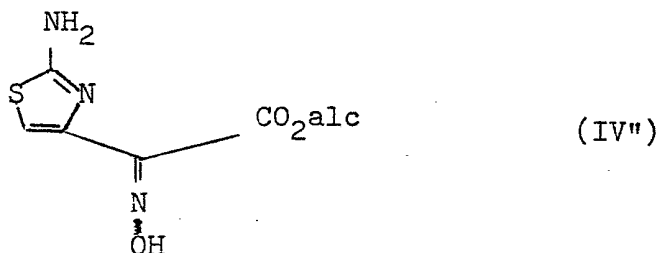
25 L'acide que l'on utilise pour isoler l'acide de formule IIa est de préférence l'acide chlorhydrique dilué, mais on peut également utiliser l'acide acétique ou l'acide formique.

La présente demande de troisième certificat d'addition a également pour objet une variante du procédé décrit dans le

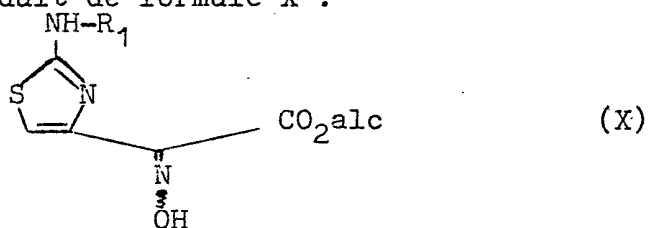
brevet principal pour la préparation des produits de formule Vb :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, R''b représente un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone et alc représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule IV'' :



10 par un équivalent d'un dérivé fonctionnel d'un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, pour obtenir un produit de formule X :



que l'on traite par un agent d'alcoylation pour obtenir le produit Vb attendu.

Le dérivé fonctionnel d'un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse est de préférence le chlorure de trityle. On opère alors en présence d'une base, préférentiellement la triéthylamine. On peut également utiliser d'autres bases telles que d'autres trialcoylamines, la méthylmorpholine ou la pyridine.

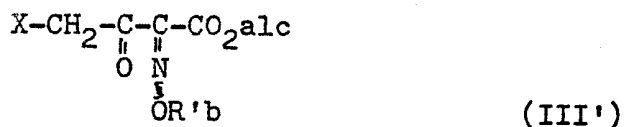
On peut également utiliser d'autres dérivés fonctionnels de groupements facilement éliminables par hydrolyse acide ou hydrogénolyse tels que le chloroformiate ou l'azidoformiate de tert-butyle, le chloroformiate de trichloroéthyle ou de benzyle, l'anhydride mixte formylacétique préparé in situ, le chlorure ou un autre halogénure de benzyle ou de dibenzyle, l'anhydride phtalique ou le N-carbéthoxy phtalimide.

L'agent d'alcoylation que l'on utilise pour préparer les produits de formule Vb est de préférence un halogénure d'alcoyle tel que l'iodure d'alcoyle ou un sulfate d'alcoyle.

Il a été constaté que la configuration syn ou anti des produits de formule I était liée à la configuration des produits de formule IV décrits au brevet principal et rappelés ci-dessus, car la configuration des produits obtenus à partir de IV peut être maintenue au cours de la synthèse. Il en est également ainsi bien entendu pour les produits obtenus à partir des produits de formules IVb et IV", puisque ces derniers sont compris dans la formule IV. La configuration des produits de formule IV dépend d'un certain nombre de paramètres mis en jeu lors de la préparation de ces produits.

C'est ainsi que l'on a constaté que lorsque l'action de la thiourée sur les produits de formule III est conduite soit dans un solvant aqueux tel que l'acétone aqueuse ou l'éthanol aqueux, soit à température ambiante, en faisant agir une quantité sensiblement stœchiométrique de thiourée et pendant une durée assez courte de l'ordre de une à trois heures, soit enfin lorsque toutes les conditions précédentes sont réunies, l'on obtient l'isomère syn.

La présente demande de troisième certificat d'addition a donc également pour objet un procédé de préparation des produits de formule IV sous la forme syn qui consiste à faire réagir la thiourée sur un produit de formule III' :



dans laquelle X représente un atome de chlore ou de brome et R'b représente un atome d'hydrogène, un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse ou un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone lorsque X représente un atome de chlore et R'b représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle saturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone lorsque X représente un atome de brome et est caractérisé en ce que soit l'on opère dans un solvant aqueux soit l'on opère à température ambiante, en présence d'une quantité sensiblement stœchiométrique de thiourée et en conduisant la

2475043

réaction dans un temps limité à quelques heures, soit l'on opère en réunissant toutes les conditions énoncées ci-dessus.

Les produits, objet de la présente demande de troisième certificat d'addition, comme ceux de la demande principale, possèdent une très bonne activité antibiotique, d'une part, sur les bactéries gram+, telles que les staphylocoques, les streptocoques et notamment sur les staphylocoques pénicillino-résistants et d'autre part, sur les bactéries gram- notamment sur les bactéries coliformes, les Klebsiella, les Salmonella et les Proteus.

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

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

La présente demande de troisième certificat d'addition a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule I dont les noms suivent :

- l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-éthoxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées,
- l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-éthoxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées,
- l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(1-méthyléthoxy imino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées,
- l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(1-méthyléthoxy imino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées,

- l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(2-propényloxyimino) acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées,
- 5 - l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(2-propényloxyimino) acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti et ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium ou les bases organiques aminées pharmacologiquement acceptables et plus particulièrement, l'invention a pour objet
- 10 à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques :
- le sel de sodium cristallisé de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn,
  - le sel de sodium cristallisé de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-
- 15 (2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino/ acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, sous forme hydratée ou solvatée.

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

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

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine

25 humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés

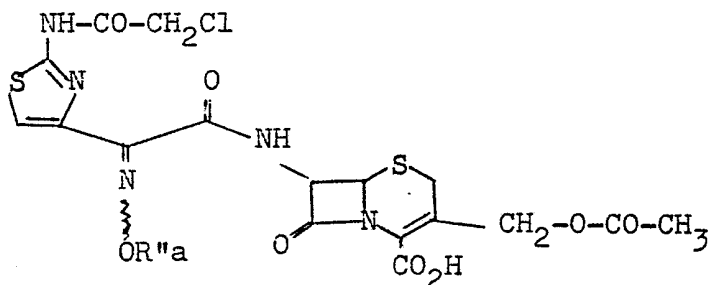
30 dans ces compositions pharmaceutiques, tel que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

35

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

40 le produit décrit à l'exemple 10.

La présente demande de troisième certificat d'addition a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule Ib définis ci-dessus, les 5 produits de formule :

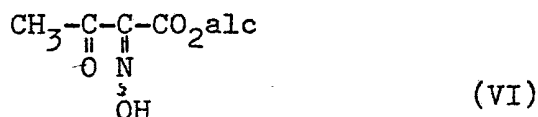


dans laquelle R''a représente un groupement chloroacétyle ou un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

10 Comme les produits de formule I, ces produits possèdent une activité antibiotique.

Les produits de formule III' dans lesquels X représente un atome de brome et R'b représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par traitement par un agent de bromation des produits

15 de formule VI :



dans des conditions identiques à celles décrites dans la demande de deuxième certificat d'addition pour le traitement des produits de formule VII, c'est-à-dire en faisant agir sur les produits de 20 formule VI, un agent de bromation qui est le brome de préférence.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-éthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique

25 Stade A : 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-hydroxy imino acétate d'éthyle, isomère anti :

On introduit 32,2 g de 2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-hydroxy imino acétate d'éthyle, isomère anti dans 90 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide séché et ajoute 24 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On refroidit 30 à -30°C puis on introduit par petites portions en une demi-heure, 47,6 g de chlorure de trityle, abandonne au réchauffement spontané pendant deux heures et demie, ajoute 150 cm<sup>3</sup> d'acide

chlorhydrique 2 N et 600 cm<sup>3</sup> d'eau. On agite quinze minutes, essore, empâte 3 fois à l'éther, reprend par un mélange de méthanol, de triéthylamine et d'eau, agite, essore, rince au méthanol aqueux, sèche et isole 60,2 g de produit attendu; 3,4 g de produit brut sont recristallisés dans un mélange chlorure de méthylène-méthanol. On obtient 3 g de produit pur. F. = 260°C.

Stade B : 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-éthoxy imino acétate d'éthyle, isomère anti :

On introduit 11,5 g de produit obtenu au stade A précédent et 5,85 g de carbonate de potassium dans 25 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide séché. On refroidit à 15°C et ajoute 16,7 cm<sup>3</sup> de sulfate d'éthyle, laisse quatre heures à température ambiante, ajoute 420 cm<sup>3</sup> d'eau et 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, agite, décante, lave à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, filtre, évapore à sec, reprend à l'éthanol, laisse cristalliser, rince à l'éthanol, empâte à l'éther de pétrole, sèche et obtient 6,6 g de produit attendu. F. = 165°C. Ce produit peut être recristallisé comme suit :

On dissout 797 mg dans un mélange 50-50 de chlorure de méthylène et d'éthanol, essore, concentre pour évaporer le chlorure de méthylène et laisse recristalliser le produit, essore, rince à l'éthanol, sèche et isole 596 mg de produit pur.

Stade C : Acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-éthoxy imino acétique, isomère anti :

On introduit 7,29 g de produit préparé au stade B précédent dans 45 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 9 cm<sup>3</sup> de soude 2 N. On porte au bain d'eau à 50°C sous agitation pendant une heure cinquante minutes, refroidit, amorce la cristallisation dans l'eau glacée, essore, rince à l'éther et obtient 4,2 g de sel de sodium. On reprend le sel dans 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 40 cm<sup>3</sup> d'eau et 11 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1 N, agite, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche, essore, concentre à sec, reprend le résidu avec 50 cm<sup>3</sup> d'éther, agite, essore les cristaux, rince à l'éther et obtient 3,27 g de produit attendu.

F. = avec décomposition 200°C environ.

R.M.N. (60 Mhz CDCl<sub>3</sub>) p.p.m. = 7,66 (protons du cycle thiazolique)  
7,36 (protons du groupement trityle).

Stade D : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-éthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère anti :

On mélange sous gaz inerte 4,1 g d'acide obtenu au stade C précédent, 36 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, 27 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,99 cm<sup>3</sup> de N-méthyl morpholine. On refroidit à -20°C et introduit, goutte à goutte, 1,17 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'isobutyle. On laisse trois minutes à cette température, refroidit à -35°C et ajoute une solution de 2,45 g d'acide 7-amino céphalosporanique dans 45 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 2,52 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On abandonne au réchauffement spontané pendant deux heures et demie, chasse les solvants, reprend avec un mélange de chlorure de méthylène, d'eau et d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à pH 1 - 2. On extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, essore, concentre, reprend à l'acétate d'éthyle, dilue à l'éther isopropylique, agite, essore, rince à l'éther isopropylique, sèche et obtient 4,87 g de produit attendu, isomère anti. La purification est obtenue comme suit :

On dissout les 4,87 g de produit ci-dessus dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle en chauffant, dilue lentement à l'éther isopropylique, agite, essore, rince à l'éther isopropylique, sèche et obtient 4,53 g de produit purifié.

Le 2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-hydroxyimino acétate d'éthyle isomère anti utilisé au départ de l'exemple 1 a été préparé comme suit :

On place 2 g de  $\gamma$ -chloro  $\alpha$ -oximinoacétylacétate d'éthyle dans 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 0,76 g de thiourée et on agite à température ambiante seize heures en tout, le chlorhydrate cristallise, on dilue par 5 cm<sup>3</sup> d'éther, essore, rince à l'éthanol-éther (1-1) puis à l'éther et obtient 1,55 g de chlorhydrate.

On dissout 1,55 g de chlorhydrate à 40-50°C dans 8 cm<sup>3</sup> d'eau puis neutralise jusqu'à pH 5-6 par addition d'acétate de sodium. L'amine libre cristallise. On glace puis essore, lave à l'eau, sèche et obtient 1,22 g de l'isomère anti. F. = 154°C.

Exemple 2 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-éthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère anti

Les 4,27 g de produit purifié, obtenu à l'exemple 1, sont placés dans 20 cm<sup>3</sup> d'acide formique aqueux (50-50). On porte le mélange au bain d'eau à 60°C, agite vingt minutes, refroidit et dilue à l'eau, agite dix minutes, essore le triphényl carbinol, rince à l'eau et en obtient 1,44 g. On ajoute de l'éthanol au filtrat, concentre sous vide. On reprend le résidu à l'éthanol, chasse à nouveau sous vide, ajoute au résidu 30 cm<sup>3</sup> d'eau, agite

une heure le mélange formé dans un bain d'eau glacée, essore, rince à l'eau, sèche et obtient 2,06 g de produit attendu. La purification est obtenue comme suit :

On dissout les 2,06 g ci-dessus dans 5 cm<sup>3</sup> de bicarbonate de sodium aqueux à 10 % et 5 cm<sup>3</sup> d'eau. On essore le trouble, rince à l'eau, ajoute goutte à goutte, de l'acide formique pur jusqu'à pH 3-4, essore les cristaux obtenus après douze heures à température ambiante, rince à l'eau, sèche et obtient 1,73 g de produit pur. F. = 200°C environ avec décomposition.

10 R.M.N. (60 Mhz, DMSO) p.p.m. = 2,04 (CH<sub>3</sub>CO)

7,5 (protons du cycle thiazolique)

Exemple 3 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(1-méthyléthoxy imino) acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère anti

15 Stade A : 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(1-méthyléthoxy imino) acétate d'éthyle, isomère anti :

On mélange sous gaz inerte 6,86 g de 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-hydroxy imino acétate d'éthyle, isomère anti préparé selon le stade A de l'exemple 1, 3,51 g de carbonate de potassium, 20 15 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et 7,7 cm<sup>3</sup> d'iodure d'isopropyle. On laisse sous agitation pendant quatre heures et demie, ajoute 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, agite, décante, lave à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, essore, concentre à sec, reprend à l'éthanol, laisse cristalliser 25 après amorçage, essore, rince à l'éthanol, empâte dans l'éther de pétrole et obtient 3,26 g de produit attendu. F. = 182°C.

Stade B : Acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(1-méthyléthoxy imino) acétique, isomère anti :

On mélange 6,8 g de produit obtenu au stade A précédent dans 30 41 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 8,15 cm<sup>3</sup> de soude 2 N. On porte à 55°C pendant deux heures, refroidit, ajoute 9,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N, obtient un pH de 2-3, chasse le dioxanne, laisse cristalliser, dilue à l'eau, agite, essore et rince à l'eau, empâte à l'éther, sèche et obtient 5,87 g de produit 35 attendu. F. = 240°C avec décomposition.

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub> 60 Mhz) p.p.m. = 7,66 (protons du cycle thiazolique) 7,31 (groupement trityle).

Stade C : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(1-méthyléthoxy imino) acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère anti :

On introduit 5,66 g d'acide obtenu au stade B précédent dans

un mélange de 48 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, 48 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 1,32 cm<sup>3</sup> de N-méthylmorpholine. On chauffe jusqu'à dissolution, refroidit à -20°C et ajoute 1,56 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'isobutyle, abandonne dix minutes entre -20°C et -10°C, puis refroidit à -35°C et introduit d'un coup 3,26 g d'acide 7-amino céphalosporanique dans 60 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 3,36 cm<sup>3</sup> de triéthylamine sèche. On laisse rechauffer et agite trois heures trente minutes, chasse les solvants, reprend à l'acétate d'éthyle, observe une dissolution totale, dilue à l'éther isopropylique, agite, essore, rince à l'éther isopropylique, sèche et obtient 5,42 g de produit attendu.

On purifie le produit en dissolvant à chaud 5,82 g de produit obtenu selon le procédé ci-dessus dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on dilue avec 200 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, essore, sèche et isole 4,82 g de produit attendu.

Exemple 4 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(1-méthyléthoxy imino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère anti

On introduit 3,62 g de produit obtenu à l'exemple 3 dans 16 cm<sup>3</sup> d'acide formique aqueux 50-50. On porte le mélange à 60°C pendant vingt minutes, refroidit à 20°C, ajoute 16 cm<sup>3</sup> d'eau, agite, essore le triphénylcarbinol formé, le rince à l'eau, sèche et en obtient 1,23 g.

On concentre à sec sous vide, reprend à l'éthanol que l'on chasse ensuite sous vide, reprend à l'eau, agite, amorce la cristallisation en refroidissant, essore le mélange cristaux-gomme obtenu, rince à l'eau, sèche et isole 1,68 g de produit brut attendu.

On obtient un échantillon pur en opérant comme suit :

On dissout 2 g de produit dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau à 10 % de bicarbonate de sodium et 5 cm<sup>3</sup> d'eau, on agite dix minutes, essore, rince à l'eau, ajoute de l'acide formique au filtrat jusqu'à pH = 3, agite une heure au bain de glace, essore, rince à l'eau, dissout le produit gommeux, dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol en chauffant, refroidit dans l'eau glacée, essore, rince à l'éthanol, puis à l'éther. On obtient 748 mg de produit purifié. On observe de plus la formation d'un cristallisé en dépôt dans le filtrat, dilue à l'éther sans précipiter, essore les cristaux, rince avec un mélange éthanol-éther, puis à l'éther. On obtient ainsi 177 mg de produit pur cristallisé, isomère anti. F. = 200°C environ avec décomposition.

R.M.N. (DMSO 60 Mhz) p.p.m. = 7,46 (proton du cycle thiazolique)  
4,43 (proton tertiaire du groupe isopropyle).

Exemple 5 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)

5 2-(2-propényloxymino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique,  
isomère anti

Stade A : 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(2-propényloxy imino)  
acétate d'éthyle, isomère anti :

On mélange sous gaz inerte 6,86 g de 2-(2-tritylamino 4-  
10 thiazolyl) 2-hydroxy imino acétate d'éthyle, isomère anti préparé  
selon le stade A de l'exemple 1, 3,51 g de carbonate de potassium,  
15 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et 7 cm<sup>3</sup> d'iodure d'allyle. On agite  
cinq heures à température ambiante, ajoute 250 cm<sup>3</sup> d'eau et  
150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, agite, décante, lave à l'eau, extrait  
15 à l'acétate d'éthyle, sèche, essore, concentre à sec, reprend  
par l'éthanol, amorce la cristallisation, refroidit dans l'eau  
glacée, laisse cristalliser sous agitation pendant une demi-  
heure, essore, rince les cristaux à l'éthanol et obtient 4,72 g  
de produit attendu.

20 Le produit est purifié de la façon suivante :

On dissout 215 mg de produit ci-dessus dans 2 cm<sup>3</sup> d'éthanol  
et 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On concentre le filtrat, dilue  
à l'éthanol et laisse cristalliser dans l'eau glacée, essore,  
rince à l'éthanol, sèche et obtient 70 mg de produit purifié.

25 F. = 90°C (pâteuse) ; F. = 160°C (franche).

Stade B : Acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(2-propényloxy  
imino) acétique, isomère anti :

On introduit 3,71 g de produit obtenu au stade A précédent  
dans 22 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 4,5 cm<sup>3</sup> de soude 2 N. On porte au  
30 bain d'eau à 55°C pendant une heure cinquante minutes, refroidit,  
ajoute 5,25 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à pH = 2, chasse  
le dioxanne, obtient une gomme que l'on dilue à l'eau, refroidit  
dans l'eau glacée, essore, rince à l'eau, puis empâte à l'éther  
3 fois. On obtient 2,85 g de produit attendu. F. = 198°C  
35 (décomposition).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub> 90 Mhz) p.p.m. = 7,64 (proton du cycle thiazolique)  
7,27 (proton du trityle).

Stade C : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl)  
2-(2-propényloxy imino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique,  
40 isomère anti :

On introduit 2,82 g d'acide obtenu au stade B précédent dans

24 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec et 24 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, puis après dissolution, on ajoute 0,66 cm<sup>3</sup> de N-méthylmorpholine. On refroidit à -20°C et ajoute 0,78 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'isobutyle.

5 On agite trois minutes à -20°C, puis refroidit à -35°C et introduit une solution de 1,63 g d'acide 7-amino céphalosporanique dans 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 1,68 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On laisse réchauffer pendant trois heures, chasse les solvants, reprend au chlorure de méthylène, ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'eau et 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1 N. On agite, décante, lave à l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche, essore, rince au chlorure de méthylène, concentre à sec, reprend à l'acétate d'éthyle, dilue à l'éther isopropylique, agite, essore, rince à l'éther isopropylique et obtient 3,08 g de produit  
15 attendu.

La purification est obtenue comme suit :

On dissout 3,59 g de produit obtenu comme ci-dessus dans 15 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, dilue à l'éther isopropylique, agite, essore le précipité, rince à l'éther isopropylique et isole 3,33 g  
20 de produit purifié.

Exemple 6 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(2-propényloxy imino) acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère anti

On place 2,53 g de produit obtenu à l'exemple 5 dans 11,5 cm<sup>3</sup> d'acide formique aqueux 50-50.  
25

On porte le mélange à 60°C pendant vingt minutes, dilue à l'eau, refroidit à température ambiante, essore, rince à l'eau, sèche le triphénylcarbinol formé et en obtient 963 mg.

On concentre les eaux mères à sec sous vide, ajoute de 30 l'éthanol, puis le chasse, reprend la gomme dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau, délite, essore, rince à l'eau, sèche et obtient 1,275 g de produit attendu.

Le produit est purifié comme suit :

On met en suspension 1,63 g de produit brut dans 15 cm<sup>3</sup> d'éthanol, porte au reflux, essore, rince à l'éthanol, récupère 35 877 mg de produit insoluble. On ajoute au filtrat 20 cm<sup>3</sup> d'éther, essore l'insoluble, rince avec un mélange éthanol-éther 1-1, sèche, isole 97 mg d'une deuxième partie insoluble. On concentre à moitié le filtrat, observe la cristallisation du produit,  
40 essore, rince d'abord à l'éthanol puis à l'éther, sèche et isole 162 mg de produit pur, isomère anti. F. = 180°C (pâteuse).

R.M.N. (DMSO 60 Mhz) p.p.m. = 7,48 (proton du cycle thiazole)  
2,04 (proton du groupe acétyle).

Exemple 7 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn

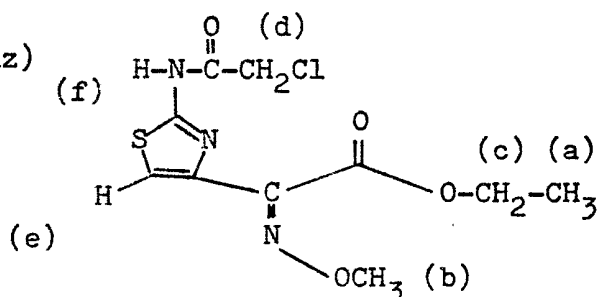
5 Stade A : 2-(2-chloracétamido 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétate d'éthyle, isomère syn :

On mélange 45,8 g de 2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétate d'éthyle, isomère syn dans 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On en distille 20 cm<sup>3</sup> pour sécher, refroidit à 10°C et  
10 ajoute 50 cm<sup>3</sup> de pyridine. On ajoute 41 g d'anhydride mono-chloracétique et chauffe légèrement jusqu'à dissolution. On laisse six heures à 20°C sous azote, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau, agite et verse dans 300 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N glacé. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, au carbonate  
15 acide de sodium, à l'eau, sèche, passe au charbon actif, concentre et ajoute 300 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique. Le produit cristallise. On concentre jusqu'à obtention d'une pâte épaisse, glace, essore, lave à l'éther isopropylique, sèche et obtient 45,4 g de produit. F. = 113°C.

20 On obtient un échantillon pur par recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther isopropylique.

F. = 118°C.

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub> 60 Mhz)



- 25 (a) triplet centré sur 1,38 p.p.m. J = 7hz  
(b) singulet 4,05 p.p.m.  
(c) quadruplet centré sur 4,44 p.p.m. J = 7 hz  
(d) singulet 4,33 p.p.m.  
(e) singulet 7,27 p.p.m.  
30 (f) singulet 9,95 p.p.m.

Stade B : Acide 2-(2-chloracétamido 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétique, isomère syn :

On introduit 46 g de produit obtenu au stade A précédent dans 230 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu. On ajoute à 20°C sous azote, 30 cm<sup>3</sup> de  
35 lessive de soude pure. Le produit se dissout, le sel de sodium commence à cristalliser, puis le milieu prend en masse. Après seize heures, on essore et lave à l'éthanol. Le sel obtenu est

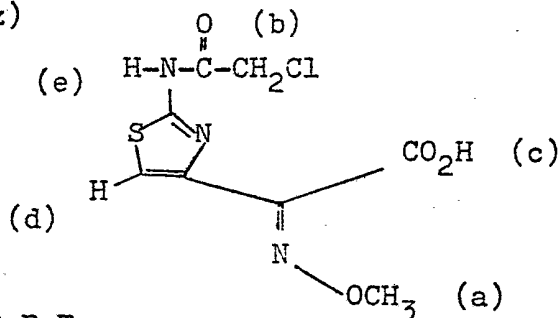
dissous dans l'eau, on glace, ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N, sature au chlorure de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle contenant 10 % d'éthanol. On sèche, passe au charbon actif, distille sous vide, entraîne l'eau par du benzène, reprend au chlorure de méthylène, distille à sec, reprend au chlorure de méthylène, glace, essore, lave au chlorure de méthylène, sèche et obtient 34,5 g de produit attendu. F. = 200°C environ. On purifie le produit par recristallisation dans un mélange acétone-éther isopropylique.

10 Analyse : C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>ClS = 277,68

Calculé : C % 34,60 H % 2,90 N % 15,13 Cl % 12,77 S% 11,55

Trouvé : 34,8 2,8 14,8 12,6 11,5

R.M.N. (DMSO 60 Mhz)



15 (a) singulet 3,92 p.p.m.

(b) singulet 4,38 p.p.m.

(c) singulet environ 5 p.p.m.

(d) singulet 7,58 p.p.m.

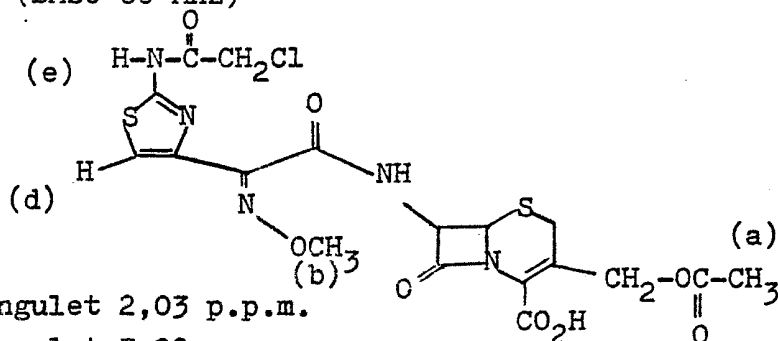
(e) singulet 12,6 p.p.m.

20 Stade C : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-chloracétamido 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn :

On introduit 15,3 g de produit obtenu au stade B précédent dans 80 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. A 5°C, on ajoute 8 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. A 0°C sous azote, on introduit 3,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle et 26 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On laisse quinze minutes à 0°C, puis ajoute 7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On introduit à 0°C sous azote, 13,6 g d'acide 7-amino céphalosporanique dans 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 14 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On laisse remonter à 20°C, puis agite une heure. Cette solution est distillée à sec sous vide vers 30 - 35°C. On dissout le résidu dans 250 cm<sup>3</sup> d'eau, passe au charbon actif, ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N. On essore le précipité, lave à l'eau. Le produit/obtenu est mis en suspension dans 80 cm<sup>3</sup> d'éthanol. A +5°C, on ajoute 7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On ajoute d'un seul coup sous agitation à +5°C, 15 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 4 N, le produit

cristallise. Après quinze minutes, on essore, lave à l'éthanol par empâtage, puis à l'éther, sèche sous vide et obtient 18,6 g de produit attendu.  $\alpha_D^{20} = +26^\circ \pm 1^\circ$  (1 % dans le diméthylformamide).

5 R.M.N. (DMSO 60 Mhz)



(a) singulet 2,03 p.p.m.

(b) singulet 3,90 p.p.m.

(c) singulet 4,38 p.p.m.

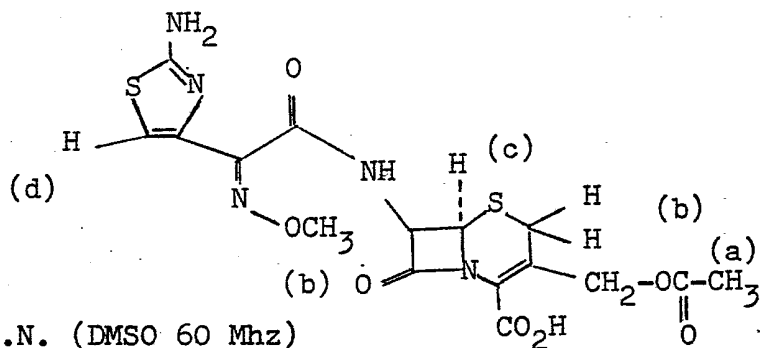
10 (d) singulet 7,45 p.p.m.

Stade D : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn :

On met en suspension 5,32 g d'acide obtenu au stade C précédant dans 10,6 cm<sup>3</sup> d'eau et 912 mg de thiourée. A 20°C, on  
15 ajoute 1 g de carbonate acide de potassium. Après dissolution, on agite six heures vers 20°C sous azote. La précipitation gommeuse commence après une heure et demie environ. On ajoute alors 30 cm<sup>3</sup> d'eau et 3 cm<sup>3</sup> d'acide formique. On refroidit à 5°C. On essore, lave à l'eau contenant 10 % d'acide formique. On dissout le rési-  
20 du vers 5°C dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau contenant de la triéthylamine. A 5°C, on ajoute 3 cm<sup>3</sup> d'acide formique, on essore le précipité, lave par empâtage à l'eau contenant de l'acide formique. On élimine la gomme brun foncé. Les phases aqueuses sont réunies et traitées au charbon actif. On obtient une solution jaune clair  
25 que l'on sature de sulfate d'ammonium. On essore le précipité, empâte à l'eau, essore, lave à l'eau et obtient un précipité A.

Les liqueurs mères sont saturées au sulfate d'ammonium, ce qui donne un précipité que l'on essore, lave avec un minimum d'eau et obtient le précipité B.

30 Les précipités A et B sont réunis. On reprend à l'éthanol, agite une heure à 20°C et laisse seize heures à 0°C. On essore, lave à l'éthanol, à l'éther, sèche sous vide et obtient 3,47 g de produit attendu, isomère syn.



R.M.N. (DMSO 60 Mhz)

(a) singulet 2,03 p.p.m.

(b) singulet 3,55 p.p.m.

5 (c) doublet 5,19 p.p.m.  $J = 5\text{hz}$

(d) singulet 6,8 p.p.m.

Ce produit est identique à celui obtenu à l'exemple 6 du brevet principal.

Le 2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétate d'éthyle  
10 isomère syn utilisé au départ de l'exemple 7 a été préparé comme suit :

1)  $\gamma$ -chloro  $\alpha$ -méthoxyimino acétylacétate d'éthyle :

On introduit 22,5 g de  $\gamma$ -chloro  $\alpha$ -oximino acétylacétate d'éthyle dans 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène.

15 On refroidit au bain de glace et ajoute lentement sous agitation une solution fraîche de diazométhane (à 21,6 g/L) soit 275 cm<sup>3</sup>. On laisse cinq minutes en contact et détruit l'excès de diazométhane par un peu d'alumine. On concentre puis purifie par élution sur silice au chlorure de méthylène. On obtient 11,93 g  
20 de produit attendu.

2) 2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétate d'éthyle

On introduit 1 g de  $\gamma$ -chloro  $\alpha$ -méthoxyimino acétylacétate d'éthyle, 3 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu et 0,42 g de thiourée broyée. On agite à température ambiante deux heures environ. On dilue avec  
25 60 cm<sup>3</sup> d'éther, le chlorhydrate obtenu cristallise, on agite, essore, lave à l'éther, sèche et obtient 685 mg de chlorhydrate. On les dissout dans 4 cm<sup>3</sup> d'eau à 50°C, ajoute de l'acétate de potassium jusqu'à pH 6, l'amine libérée cristallise. On refroidit, essore, lave à l'eau, sèche et obtient 270 mg de produit attendu.

30 F. = 161°C. Le produit obtenu à la configuration syn, R.M.N.

(CDCl<sub>3</sub> 60 Mhz) p.p.m. : 4 (N-OCH<sub>3</sub>), 6,7 (proton du cycle thiazolique).

Exemple 8 : Sel de diéthylamine de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ceph-3-ème

4-carboxylique, isomère synStade A : 2-acétyl 2-méthoxy imino acétate d'éthyle :

On introduit 4,69 Kg de 2-acétyl 2-hydroxy imino acétyl acétate d'éthyle correspondant à 4,21 Kg de produit pur dans 21 litres d'acétone pure anhydre. A 20-25°C, on ajoute 6,1 Kg de carbonate de potassium. On agite dix minutes la suspension, puis ajoute à 20 - 25°C, 3,72 Kg de sulfate diméthylque. On agite trois heures à 20 - 25°C. On verse alors dans 126 litres d'eau déminéralisée, extrait à l'aide de 4 fois 5 litres, puis 2 litres de chlorure de méthylène. On lave avec 10 litres d'eau déminéralisée. On sèche, essore, rince avec 2 litres de chlorure de méthylène. On distille sous vide et obtient 4,88 Kg de produit attendu. Rf = 0,7 (en chromatographie sur couche mince de silice; éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 9-1).

15 Stade B : 4-bromo 2-méthoxy imino acétyl acétate d'éthyle :

On introduit 3,53 Kg de produit obtenu au stade A précédent dans 18,6 litres de chlorure de méthylène et 3,5 g d'acide paratoluènesulfonique. On ajoute à la solution précédente en trente minutes en maintenant la température à 22°C  $\pm$  1°C, une solution de 2,96 Kg de brome dans 3,5 litres de chlorure de méthylène. On observe un dégagement d'acide bromhydrique après quinze minutes d'introduction. On agite quarante-cinq minutes à 22°C, lave avec 2 fois 14 litres d'eau déminéralisée glacée. On réextrait les lavages avec 2 fois 3,5 litres de chlorure de méthylène. On sèche, filtre, <sup>rince/</sup>au chlorure de méthylène et distille sous vide. On obtient 4,73 Kg de produit attendu.

Stade C : 2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétate d'éthyle, isomère syn :

On introduit 1,43 Kg de thiourée dans 3,55 litres d'éthanol et 7,1 litres d'eau déminéralisée. On agite dix minutes à 20°C, puis ajoute à 20 - 25°C, 4,730 Kg de produit préparé au stade B précédent dans 3,55 litres d'éthanol. On agite trois heures à 20 - 25°C. On refroidit à 15 - 20°C et neutralise à pH 7 avec environ 1,6 litre d'ammoniaque 22° Bé.

35 On agite encore quinze minutes à 20 - 25°C. On essore, lave avec 5 fois 1,8 litre d'eau déminéralisée, sèche et obtient 2,947 Kg de produit attendu. F. = 162°C.

Le produit est identique à celui obtenu au stade A de l'exemple 4 du brevet principal.

40 Stade D : 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétate d'éthyle, isomère syn :

On introduit 3,41 Kg de produit obtenu au stade C précédent dans 17 litres de chlorure de méthylène et 2,275 litres de triéthylamine. On agite quinze minutes, ajoute en une heure sous agitation et azote à 20 - 25°C, 4,55 Kg de chlorure de trityle.

5 On agite vingt heures à 20 - 25°C sous azote, il y a cristallisation de chlorhydrate de triéthylamine.

On lave avec 10,2 litres d'acide chlorhydrique 0,5 N glacé et 2 fois 10,2 litres d'eau déminéralisée glacée. On extrait les lavages en série avec 1,7 litre de chlorure de méthylène. On  
10 sèche, filtre, rince avec 1,7 litre de chlorure de méthylène. On distille à sec sous vide à une température inférieure à 50°C.

On obtient 8,425 Kg de produit brut.

Ce produit est redissous à 20 - 25°C dans 8,4 litres de méthanol, on ajoute en une heure à 20 - 25°C sous agitation en  
15 amorçant la cristallisation, 2,8 litres d'eau déminéralisée. On agite encore une heure, essore, empâte avec 2 fois 1,7 litre de méthanol à 25 % d'eau, sèche à 40°C et obtient 7,165 Kg de produit attendu.

Le produit est identique à celui obtenu au stade B de  
20 l'exemple 4 du brevet principal.

Stade E : Sel de sodium de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido, isomère syn :

On introduit 4,175 Kg de produit obtenu au stade D précédent dans 20,9 litres d'éthanol. On porte au reflux sous agitation et  
25 azote. On obtient une dissolution totale à partir de 55°C.

On introduit au reflux sous azote, 5,235 litres de soude environ 2 N. Il y a cristallisation rapide. On agite une heure au reflux sous azote. On amène à 20 - 25°C et maintient deux heures à cette température. On essore, lave avec 4 fois 2,1 litres  
30 d'éthanol, sèche et obtient 4,02 Kg de produit attendu.

Stade F : Acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétique, isomère syn :

On introduit 500 g de produit obtenu au stade E précédent correspondant à 440 g de produit sec dans 2,5 litres de chlorure  
35 de méthylène. On ajoute en deux minutes à 20 - 25°C sous agitation et azote, 2 litres d'acide chlorhydrique environ 1 N. On agite deux heures à 20 - 25°C sous azote. On décante la phase chlorométhylénique et la lave avec 3 fois 2 litres d'eau déminéralisée. On extrait les eaux de lavage avec 1 litre de chlorure  
40 de méthylène. On sèche, ajoute 25 g de charbon actif, essore, rince au chlorure de méthylène, distille à sec et obtient 481 g

de produit brut. On les reprend par 2,1 litres d'éther isopropylique. On essore, lave avec 2 fois 420 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique. On sèche sous vide jusqu'à poids constant et obtient 424,6 g de produit attendu.

- 5 Le produit est identique à celui obtenu au stade C de l'exemple 4 du brevet principal.

Stade G : Sel de diéthylamine de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn :

- 10 On introduit 200 g d'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétique obtenu au stade F précédent dans 1 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On porte la suspension au reflux sous agitation et sous gaz inerte, puis on distille à pression ordinaire 600 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On amène à 18 - 20°C,
- 15 puis introduit en maintenant à cette température 54 g de dicyclohexyl carbodiimide dans 54 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite une heure à 18 - 20°C sous gaz inerte, puis on ajoute en quinze minutes à cette température une solution préparée extemporanément de 61,4 g d'acide 7-amino céphalosporanique dans 900 cm<sup>3</sup> de
- 20 chlorure de méthylène et 63 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On agite une heure trente minutes à 20°C (pH = 6,5 - 7). On ajoute ensuite 50 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, laisse quinze minutes sous agitation à 20°C, puis essore pour éliminer l'acide 7-amino céphalosporanique de départ. On rince avec 4 fois 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène.
- 25 La solution organique est lavée avec 3 fois 400 cm<sup>3</sup> d'eau déminéralisée, puis séchée sur sulfate de magnésium. On essore, rince avec 2 fois 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, distille à sec sous pression réduite et sous gaz inerte. L'extrait sec huileux est dissous à 20 - 25°C sous agitation et sous gaz inerte dans
- 30 700 cm<sup>3</sup> de dioxanne. On distille sous vide et sous gaz inerte à une température inférieure à 30°C, 300 cm<sup>3</sup> d'un mélange dioxanne-chlorure de méthylène. On amène à 20°C  $\pm$  2°, puis ajoute 500 cm<sup>3</sup> d'éther sulfurique. On ajoute 52 cm<sup>3</sup> de diéthylamine. Après dix minutes environ, le sel de diéthylamine de l'acide 2-(2-trityl-
- 35 amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétique cristallise. On laisse une heure sous gaz inerte à 20°C. On essore, rince avec 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution de dioxanne-éther, sèche le sel de diéthylamine récupéré et en obtient 113,6 g. La solution organique est précipitée en trente minutes sous agitation dans
- 40 3,25 litres d'éther isopropylique. On laisse quinze minutes sous agitation, puis essore sous vide. On rince avec 2 fois 400 cm<sup>3</sup>

d'éther isopropylique, sèche sous vide et obtient 182 g de produit attendu.

Exemple 9 : Acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn

5 182 g du produit obtenu à l'exemple 8 précédent sont introduits sous agitation et sous gaz inerte à 28 - 30°C, dans 347 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 87 cm<sup>3</sup> d'eau déminéralisée. Il y a dissolution totale et cristallisation du triphénylcarbinol. On laisse sous agitation sous gaz inerte deux heures trente minutes à 28 -  
10 30°C, puis précipite en quinze minutes sous agitation dans 1 740 cm<sup>3</sup> d'eau déminéralisée et 847 g de sulfate d'ammonium. On laisse trente minutes sous agitation. On essore, rince avec 2 fois 174 cm<sup>3</sup> d'eau déminéralisée, sèche sous vide à 25 - 30°C et obtient 147 g d'un mélange de produit attendu et de triphényl-  
15 carbinol. On empâte le produit brut une heure à 18 - 20°C dans 735 cm<sup>3</sup> d'éther. On essore, rince avec 2 fois 147 cm<sup>3</sup> d'éther, sèche à 25 - 30°C et obtient 89 g de produit attendu.

Ce produit est empâté sous agitation et sous azote dans 445 cm<sup>3</sup> d'éthanol. La suspension est amenée à 45 - 50°C sous  
20 agitation et maintenue une heure dans ces conditions. On agite ensuite une heure à 18 - 20°C. On essore, rince avec 2 fois 45 cm<sup>3</sup> d'éthanol, sèche sous vide à 20°C et obtient 76,85 g de produit attendu.

Ce produit est mis en présence de 230 cm<sup>3</sup> d'acide acétique.  
25 On agite quinze minutes sous azote, puis ajoute 77 cm<sup>3</sup> d'eau déminéralisée. On ajoute ensuite à cette solution environ 700 cm<sup>3</sup> d'eau. On laisse une heure sous agitation à 18 - 20°C, puis ajoute en dix minutes environ 269 g de sulfate d'ammonium, laisse quinze minutes, puis ajoute 3,85 g de charbon actif. On laisse  
30 quinze minutes sous agitation, essore, rince avec 77 cm<sup>3</sup> d'eau déminéralisée à 25 % d'acide acétique. On ajoute à 18 - 20°C sous agitation, 154 cm<sup>3</sup> d'acide formique, ajoute une amorce de produit final, puis favorise la cristallisation par grattage. On laisse deux heures sous agitation à 18 - 20°C, puis deux heures à 0°,  
35 +5°C. On essore, lave avec 4 fois 77 cm<sup>3</sup> d'eau déminéralisée à 5 % d'acide formique. On sèche à 20 - 25°C sous vide. On obtient 49,45 g de produit sous forme de formiate.

Le formiate obtenu est empâté sous agitation une heure à 45 - 50°C dans 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol, puis laisse une heure à 18 -  
40 20°C. On essore, rince avec 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On sèche à 20°C sous vide, puis dix à quinze heures à 35 - 40°C. On obtient

45,45 g de produit attendu.  $\alpha_D^{20} = +64,5^\circ$  (c = 0,5 % dans l'eau à 0,5 % de  $\text{NaHCO}_3$ ).

Le produit est identique à celui obtenu à l'exemple 6 du brevet principal.

5 Exemple 10 : Sel de sodium de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique cristallisé, isomère syn

On dissout 19,8 g d'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, 10 isomère syn obtenu selon l'exemple 7 ou 9 dans 65 cm<sup>3</sup> de solution molaire d'acétate de sodium dans le méthanol. On laisse cristalliser trente-cinq minutes à température ambiante, ajoute en une heure, 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol, poursuit deux heures trente minutes l'agitation en bain d'eau glacée, essore, lave deux fois à l'aide 15 de 10 cm<sup>3</sup> d'un mélange méthanol-éthanol (1-1) ; deux fois à l'aide de 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol, puis deux fois à l'aide de 20 cm<sup>3</sup> d'éther. Après séchage, deux heures à 45°C sous vide et quarante-huit heures sous vide en présence d'acide sulfurique, on obtient 16,191 g de produit cristallisé.

20 En opérant en évitant tout contact avec l'humidité atmosphérique, on obtient un produit dont les constantes physiques sont données ci-après :

- H<sub>2</sub>O (Karl Fischer) : 0,2 %  
 - Méthanol : ≤ 0,1 % } Détermination par chromatographie <sup>en/</sup> phase  
 25 - Ethanol : 0,45 % { vapeur.

Analyse : C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na = 477,5

Calculé : C% 40,24 H% 3,38 N% 14,67 S% 13,43 Na% 4,81

Trouvé : 39,9 3,5 14,5 13,1 4,8

Le produit laissé à l'air se réhydrate.

30 Le spectre de rayons X (Debyl Scherrer) a permis de confirmer la nature cristalline du produit obtenu.

On peut également utiliser l'isopropanol au lieu de l'éthanol pour obtenir la cristallisation du produit attendu.

35 Exemple 11 : Sel de sodium de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique cristallisé isomère syn

A) Solvate entre l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et l'acide formique.

40 On ajoute par petites quantités et sous agitation 87,2 g de sel de diéthylamine de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-trityl-

amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, préparé selon l'exemple 8, dans un mélange de 220 cm<sup>3</sup> d'acide formique pur et de 220 cm<sup>3</sup> d'eau. On agite trente minutes à 50°C, refroidit et élimine par filtration 30,1 g de

5 triphénylcarbinol. On verse dans le filtrat 450 cm<sup>3</sup> d'eau, élimine avec du charbon actif un léger précipité et concentre à 40°C sous vide jusqu'à ce qu'une précipitation se forme. On ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre, refroidit avec de la glace, filtre, lave à l'éthanol et à l'éther et sèche sous vide.

10 On obtient 31,1 g de produit attendu.

Analyse :  $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2 \cdot HCO_2 \cdot HH_2O = 541,5$

Calculé : C % 39,3 H % 4,08 N % 13,48 S % 12,34 H<sub>2</sub>O % 3,46

Trouvé : 39,2 4,1 13,2 12,8 4,15

B) Sel de sodium cristallisé

15 15 g de solvate fraîchement préparé obtenu selon le stade A, sont dissous dans 75 cm<sup>3</sup> de méthanol. On traite la solution avec 4,5 g d'acétate de sodium et 3 g de charbon actif. Après filtration on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'isopropanol en agitant. Après seize heures à 0°C, on isole les cristaux, lave à l'éthanol et à

20 l'éther et sèche deux heures sous vide poussé à 50°C.

On obtient 7,95 g de produit attendu.

Le produit séjourne ensuite brièvement à l'air libre.

On obtient l'analyse suivante :

$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2 \cdot 1 H_2O = 495,5$

25 Calculé : C % 38,78 H % 3,66 N % 14,14 Na % 4,64 S % 12,94

Trouvé : 38,6 3,7 13,8 4,6 13,2

Exemple 12 : Sel de sodium de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique amorphe, isomère syn

30 A) Solvate entre l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et l'éthanol

On dissout 52 g de solvate avec l'acide formique obtenu au Stade A de l'exemple 11 dans un mélange de 3 litres d'éthanol à

35 96 % et 350 cm<sup>3</sup> d'eau. On concentre sous vide jusqu'à obtention d'un volume de 300 cm<sup>3</sup> environ. Le solvate commence à cristalliser au cours de la concentration. On refroidit une heure au bain de glace, filtre, lave avec un peu d'éthanol et sèche sous vide à température ambiante en présence d'acide sulfurique concentré.

40 On obtient 44 g de produit attendu.

Analyse :  $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$  0,8 mole  $C_2H_5OH$  = 492,3  
Calculé : C % 42,94 H % 4,46 N % 14,23 S % 13,02  
Trouvé : 43,0 4,4 14,1 12,9

B) Sel de sodium amorphe

5 On place 3 g de solvate avec l'éthanol obtenu au stade A dans 60 cm<sup>3</sup> d'eau à 0°C et ajoute sous agitation 0,504 g de carbonate acide de sodium dissous dans 6 cm<sup>3</sup> d'eau. On filtre la solution neutre et lyophilise immédiatement.

Le produit séjourne ensuite brièvement à l'air libre.

10 On obtient l'analyse suivante :

$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ , 1,5 H<sub>2</sub>O = 504,47  
Calculé : C % 38,09 H % 3,80 N % 13,88  
Trouvé : 38,2 3,9 13,6

Exemple 13 : Sel de sodium de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique cristallisé, isomère syn

On ajoute à 4,95 gd'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn obtenu selon l'exemple 7 ou 9, 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, puis sous agitation en bain d'eau glacée, 10 cm<sup>3</sup> d'une solution molaire aqueuse de carbonate acide de sodium. Après dissolution, on ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'éthanol, concentre à 30°C sous vide, reprend à l'éthanol, sèche à poids constant. On obtient une poudre que l'on reprend par 15 cm<sup>3</sup> de méthanol. On amorce la cristallisation et abandonne une nuit au réfrigérateur. On isole 3,407 g de produit cristallisé.

Exemple 14 : Sel de sodium de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique cristallisé, isomère syn

30 On dissout 0,5 g de sel de sodium amorphe obtenu selon l'exemple 12, dans 2 cm<sup>3</sup> de méthanol, ajoute lentement sous agitation 0,25 cm<sup>3</sup> de n-butanol et refroidit quarante-huit heures à environ 6°C. Les cristaux sont lavés avec un peu de méthanol froid et séchés trois heures sous vide à 40°C en présence d'acide sulfurique concentré.

On obtient 0,2 g de produit cristallisé.

Le produit séjourne ensuite brièvement à l'air libre.

Analyse :  $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ , 1,5 H<sub>2</sub>O = 504,47  
Calculé : C % 38,09 H % 3,80 N % 13,88 O % 26,96  
40 Trouvé : 38,4 3,8 13,8 27,1

En opérant avec des conditions opératoires analogues, on ob-

tient des formes cristallines peu différentes contenant par exemple 0,5 mole d'eau ou 1 mole d'eau et 1 mole de méthanol.

Les spectres de rayons X (Debyl Scherrer) des produits obtenus ci-dessus confirment la nature cristalline des produits obtenus.

5 Exemple 15 :

On a réalisé une préparation pour injection de formule :

- Sel de sodium cristallisé de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn ..... 500 mg
- 10 - Excipient aqueux stérile ..... 5 cm<sup>3</sup>

Exemple 16 :

On a réalisé une préparation pour injection de formule :

- Sel de sodium cristallisé de l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, sous
- 15 forme hydratée ou solvatée ..... 500 mg
- Excipient aqueux stérile ..... 5 cm<sup>3</sup>

Etude pharmacologique des produits de l'invention

A) Activité in vitro :

20 Méthode des dilutions en milieu liquide :

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne.

- 25 Après incubation de vingt-quatre heures ou quarante-huit heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination, ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en g/cm<sup>3</sup>.

- 30 Le produit dénommé produit A est l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-méthoxy imino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère anti.

Les résultats suivants ont été obtenus :

| Souches                                           | Produit de l'exemple 2       |      | Produit de l'exemple 4       |      | Produit A                    |      |
|---------------------------------------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|                                                   | C.M.I. en µg/cm <sup>3</sup> |      | C.M.I. en µg/cm <sup>3</sup> |      | C.M.I. en µg/cm <sup>3</sup> |      |
|                                                   | 24 H                         | 48 H | 24 H                         | 48 H | 24 H                         | 48 H |
| Staphylococcus aureus ATCC 5 638 Pen-Sensible     | 20                           | 20   | 20                           | 20   | 40                           | 40*  |
| Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant      | 40                           | 40   | 40                           | 40   | > 40                         | > 40 |
| Staphylococcus aureus exp. n° 54 146              | 40                           | 40   | 40                           | 40   | 40                           | 40   |
| Staphylococcus aureus Co 15 Résistant céphalexine | >100                         | >100 | > 100                        | >100 | > 40                         | > 40 |
| Streptococcus pyogenes A 561                      | 0,4                          | 0,4  | 1                            | 1    | 0,4                          | 0,4  |
| Streptococcus faecalis 5 432                      | > 100                        | >100 | > 100                        | >100 | > 40                         | > 40 |
| Streptococcus faecalis 99 F 74                    | >100                         | >100 | > 100                        | >100 | > 40                         | > 40 |
| Bacillus subtilis ATCC 6 633                      | 10                           | 10   | 20                           | >100 | 20                           | 20   |

| Souches                                                        | Produit de l'exemple 2               |       | Produit de l'exemple 4               |       | Produit A                            |      |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|--------------------------------------|------|
|                                                                | C.M.I. en µg/cm <sup>3</sup><br>24 H | 48 H  | C.M.I. en µg/cm <sup>3</sup><br>24 H | 48 H  | C.M.I. en µg/cm <sup>3</sup><br>24 H | 48 H |
| Escherichia Coli Sensible Tétracycline ATCC 9 637              | > 100                                | > 100 | > 100                                | > 100 | 20                                   | 40   |
| Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303            | 10                                   | 10    | 20                                   | 20    | 2                                    | 2    |
| Escherichia Coli exp. TO <sub>26</sub> B <sub>6</sub>          | 20                                   | 40    | 100                                  | 100   | 5                                    | 5    |
| Escherichia Coli Résistant Gentamicine, Tobramycine R 55 123 D | 40                                   | 40    | 100                                  | 100   | 10                                   | 10   |
| Klebsiella pneumoniae exp. 52 145                              | 20                                   | 20    | 40                                   | 40    | 1                                    | 1    |
| Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Gentamicine              | > 100                                | > 100 | > 100                                | > 100 | > 40                                 | > 40 |
| Proteus mirabilis (indol-) A 235                               | 5                                    | 5     | 10                                   | 20    | 2                                    | 2    |
| Proteus vulgaris (indol+) A 232                                | > 100                                | > 100 | > 100                                | > 100 | > 40                                 | > 40 |

| Souches                              | Produit de l'exemple 2       |      | Produit de l'exemple 4       |      | Produit A                    |      |
|--------------------------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|                                      | C.M.I. en µg/cm <sup>3</sup> |      | C.M.I. en µg/cm <sup>3</sup> |      | C.M.I. en µg/cm <sup>3</sup> |      |
|                                      | 24 H                         | 48 H | 24 H                         | 48 H | 24 H                         | 48 H |
| Salmonella typhimurium 420           | 100                          | 100  | 100                          | 100  | 20                           | 20   |
| Providencia Du 48                    | 100                          | >100 | >100                         | >100 | 40                           | > 40 |
| Pseudomonas 3 935 exp. SG            | > 100                        | >100 | >100                         | >100 | > 40                         | > 40 |
| Serratia Résistant Gentamicine 2 532 | > 100                        | >100 | >100                         | >100 | > 40                         | > 40 |

B) Activité in vivoInfection expérimentale à Proteus Mirabilis :

On a étudié l'action du produit B et du produit de l'exemple 2 sur une infection expérimentale à Proteus Mirabilis de la 5 souris.

On a infesté des lots de dix souris d'un poids moyen de 22 g par injection intrapéritonéale de 0,5 cm<sup>3</sup> d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon oxoid de la souche de Proteus Mirabilis A 235 diluée au 1/4.

10 On a administré par injection sous-cutanée une heure, cinq heures, et vingt-quatre heures après l'injection une quantité déterminée de produit.

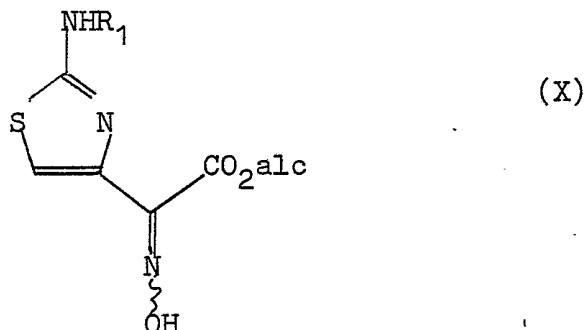
Le produit dénommé produit B est l'acide 3-acétoxyméthyl 7-/ 2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-éthoxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4- 15 carboxylique isomère syn.

Les résultats ont été les suivants :

|                                | Mortalité après |       |       |       |       |       |       |     |     |       |     |     |     |     | Souris<br>survivantes<br>au 8ème<br>jour |
|--------------------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|------------------------------------------|
|                                |                 |       |       |       |       |       |       |     |     |       |     |     |     |     |                                          |
|                                | 6H55            | 21H30 | 22H15 | 23H10 | 23H30 | 23H45 | 24H20 | 28H | 29H | 31H45 | 46H | 53H | 70H | 94H |                                          |
| Témoin                         | 1               | 9     |       |       |       |       |       |     |     |       |     |     |     |     | 0/10                                     |
| Produit B<br>0,025 mg          |                 | 3     | 1     |       |       |       | 1     | 2   |     |       | 2   | 1   |     |     | 0/10                                     |
| Produit B<br>0,05 mg           |                 |       | 1     |       |       |       | 1     |     |     | 1     |     |     | 2   |     | 5/10                                     |
| Produit B<br>0,1 mg            |                 |       |       |       |       |       |       | 1   |     |       | 2   |     |     |     | 7/10                                     |
| Produit B<br>0,25 mg           |                 |       |       |       |       |       |       |     |     |       |     |     |     |     | 10/10                                    |
| Produit B<br>0,5 mg            |                 |       |       |       |       |       |       |     |     |       |     |     |     |     | 10/10                                    |
| Produit B<br>1 mg              |                 |       |       |       |       |       |       |     |     |       |     |     |     |     | 10/10                                    |
| Produit<br>exemple 2<br>0,5 mg | 1               | 9     |       |       |       |       |       |     |     |       |     |     |     |     | 0/10                                     |
| Produit<br>exemple 2<br>1 mg   |                 | 5     |       | 1     | 1     |       |       | 2   |     |       |     |     | 1   |     | 0/10                                     |

# REVENDICATIONS

1) - Les produits de formule (X)



dans laquelle alc représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et  $R_1$  représente un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse, le trait ondulé signifie que le groupement OH peut se trouver dans l'une ou l'autre des deux positions possibles syn ou anti.

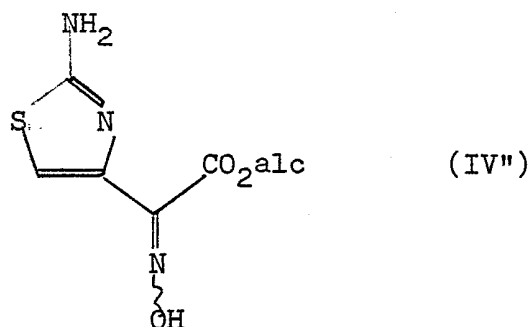
2) - Les produits de formule (X) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle le substituant OH est dans la position syn.

3) - Les produits de formule (X) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 ou 2 dans laquelle le groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse que représente  $R_1$  est un groupement trityle.

4) - Le 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-hydroxyimino acétate d'éthyle isomère syn.

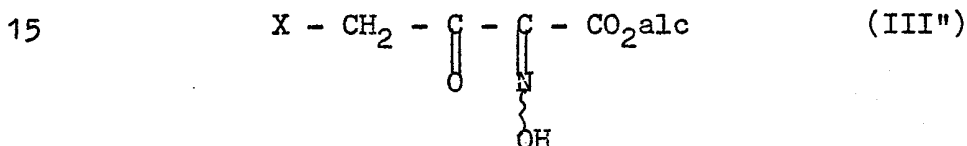
5) - Le 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-hydroxyimino acétate d'éthyle isomère anti.

6) - Procédé de préparation des produits de formule générale (X) telle que définie à la revendication 1 caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (IV").



par un équivalent d'un dérivé fonctionnel d'un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénéolyse, pour obtenir un produit de formule (X).

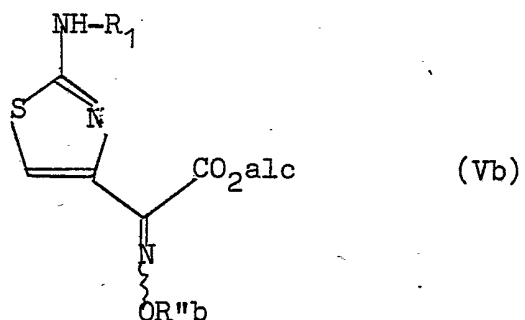
- 5 7) - Procédé selon la revendication 6 de préparation d'un produit de formule (X) dans laquelle  $R_1$  représente un radical trityle caractérisé en ce que le dérivé fonctionnel d'un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénéolyse que l'on utilise est le chlorure de trityle
- 10 et en ce que l'on opère en présence d'une base.
- 8) - Procédé de préparation des produits de formule générale (X) telle que définie à la revendication 1 isomère syn, caractérisé en ce que l'on fait agir la thiourée sur un produit de formule (III'')



dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de brome et alc a la signification indiquée à la revendication 1, en opérant :

- soit dans un solvant aqueux,
- 20 soit à température ambiante en présence d'une quantité sensiblement stoechiométrique de thiourée et pendant un temps limité à quelques heures,
- soit en réunissant toutes les conditions énoncées ci-dessus pour obtenir un produit de formule (IV'') isomère syn, produit que l'on traite par un équivalent d'un dérivé fonctionnel d'un groupement facilement éliminable par hydrolyse acide ou par hydrogénéolyse pour obtenir un produit de formule (X) isomère syn.
- 25 9) - Application des produits de formule (X) telle que définie

nie à la revendication 1 à la préparation des produits de formule (Vb)



- dans laquelle  $R_1$  représente un groupement facilement élimi-  
 5 nable par hydrolyse acide ou par hydrogénolyse,  $R''b$  repré-  
 sente un radical alkyle saturé ou insaturé ayant de 1 à 4  
 atomes de carbone, caractérisée, en ce que l'on traite un  
 produit de formule (X) par un agent d'alcoylation pour  
 obtenir le produit (Vb) attendu.
- 10 10) - Application selon la revendication 8 caractérisée en  
 ce que l'agent d'alcoylation est un iodure ou un sulfate  
 d'alcoyle.