



Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 23 septembre 1981 à 10 h. 55

au Service de la Propriété Industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE
Société Anonyme,

Grenzacherstrasse, 124-184 Ch-4002 Bâle (Suisse)

repr. par Produits Roche S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Dérivés de Céphalosporine

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 17 juillet 1981, n°
284.160 au nom de M. Montavon et R. Reiner dont elle est
l'ayant cause et en Suisse le 4 août 1981 n° 5018/81

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

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

Bruxelles, le 23 mars 1982.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

890480

RAN 4410/156

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par la société dite:

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE Société Anonyme
Bâle (Suisse)

pour:

Dérivés de Céphalosporine

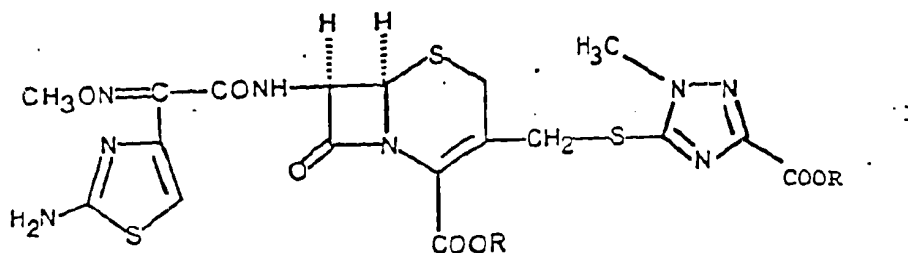
Priorité de deux demandes de brevet déposées
aux Etats-Unis le 17.7.81 sous le No. 284160
et en Suisse le 4.8.81 sous le No. 5018/81,
respectivement par M. MONTAVON et R. Reiner, BALE, Suisse
et par F. HOFFMANN - LA ROCHE & CIE, S.A., BALE, Suisse

Invention de Marc Montavon et Roland Reiner

Mn/14.9.1981



La présente invention concerne de nouveaux
dérivés de céphalosporine de Formule générale

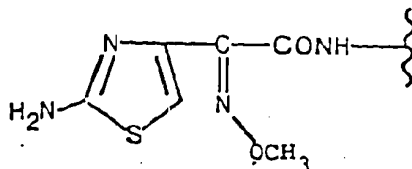


- 5 où R représente le groupe pivaloyloxyméthyle ou acétoxyméthyle,
ainsi que les sels d'addition acides de ces composés et
les hydrates des composés de Formule I ou de leurs sels
d'addition acides.
- 10 Les composés de formule I forment des sels
d'addition acides avec des acides organiques ou inorga-
niques. Comme exemples de tels sels on peut citer les
halohydrates, p ex. les chlorhydrates, bromhydrates,
iodhydrates, ainsi que d'autres sels d'acides minéraux,
15 comme les sulfates, nitrates, phosphates, etc, les alcoyl-
et monoaryl-sulfonates, comme les éthanesulfonates,
toluènesulfonates, benzènesulfonates, etc, et aussi d'autres
sels d'acides organiques, comme les acétates, tartrates,
maléates, citrates, benzoates, salicylates, ascorbates, etc.
- 20 Les composés de formule I ainsi que leurs sels
d'addition acides peuvent être hydratés. L'hydratation

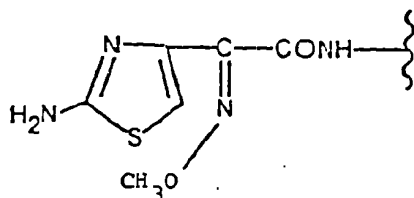
df

peut se dérouler au cours du procédé de préparation ou peu apparaître peu à peu comme conséquence des propriétés hygroscopiques d'un produit tout d'abord anhydre.

5 Les produits selon l'invention peuvent se présenter sous la forme isomérique syn



ou sous la forme isomérique anti



ou sous forme de mélanges de ces deux formes. On préfère la forme isomérique syn ou les mélanges dans lesquels la forme isomérique syn prédomine.

10

Les produits préférés sont le

Méthylène(6R, 7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[(pivaloyloxy)-méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate-pivalate,
et ses sels d'addition acides ainsi que les hydrates correspondants.

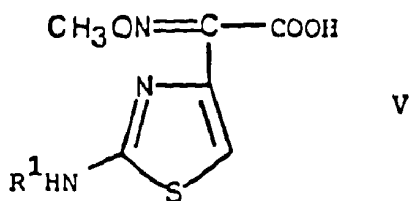
Handwritten signature or mark.

Selon l'invention, on peut préparer les dérivés de céphalosporine ci-dessus en soumettant l'acide dicarboxylique correspondant, c'est-à-dire l'acide (6R,7H)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(méthoxyimino)acétamido)-3-
 5 [(3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (Composé II), ou un sel de ce composé, à une estérification correspondante et si on le désire en transformant le produit obtenu en un sel d'addition acide ou hydrate ou un
 10 hydrate de ce sel d'addition acide.

On peut préparer l'acide dicarboxylique utilisé dans le procédé ci-dessus (Composé II) en partant de l'acide 7-aminocéphalosporanique comme suit:

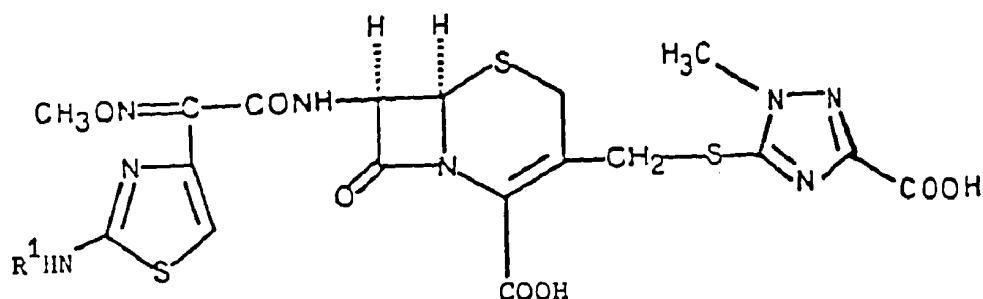
On fait réagir l'acide 7-aminocéphalosporanique en solution aqueuse avec l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique (Composé III), c'est-à dire à une température comprise entre environ 40 et 80°C, en pratique à environ 60°C. On tamponne la solution de préférence à un pH d'environ 6 à 7, de préférence 6,5.

On fait réagir l'acide (6R,7R)-7-amino-3-[(3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yl)thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (Composé IV) ensuite avec un acide carboxylique de formule générale



où R¹ représente un groupe détachable,
 25 ou avec un dérivé fonctionnel réactif de cet acide, et on obtient un composé de formule générale

df



où R^1 a la signification ci-dessus.

Les groupes protecteurs de R^1 possibles sont
 p. ex. des groupes protecteurs séparables par hydrolyse,
 comme p. ex. le t-butoxycarbonyle ou le trityle, ou encore
 5 des groupes protecteurs séparables par hydrolyse basique,
 comme p. ex. le trifluoracétyle. Les groupes protecteurs
 de R^1 préférés sont le chlor-, le brom- et l'iodacétyle,
 en particulier le chloracétyle. Ces derniers groupes
 protecteurs peuvent être séparés par traitement avec de
 10 la thiourée.

Comme dérivés fonctionnels réactifs d'acides
 carboxyliques de formule V il faut mentionner p. ex. les
 halogénures, c'est-à-dire les chlorures, bromures et
 fluorures; les azothyrures; les anhydrides, en particulier
 15 les anhydrides mixtes avec des acides plus forts; les
 esters réactifs, p. ex. le N-hydroxysuccinimidester, et
 les amides, p. ex. les imidazolides.

La réaction du composé 7-amino IV avec l'acide
 carboxylique de formule V ou un de ses dérivés fonction-
 20 nels réactifs peut s'effectuer de façon classique. On
 peut ainsi p. ex. faire réagir un halogénure d'acide,
 de préférence le chlorure d'un acide carboxylique de

dp

formule V avec l'amine IV. La réaction s'effectue de
préférence en présence d'un agent liant acide, p. ex. en
présence d'une base aqueuse, de préférence de lessive de
soude, ou encore en présence d'un carbonate de métal alcalin,
5 comme le carbonate de potassium, ou en présence d'une
alcoyle inférieur-amine, comme la triéthylamine. Comme
solvant on utilise de préférence de l'eau, le cas
échéant mélangée à un solvant organique inerte, comme le
tétrahydrofuranne et le dioxanne. On peut également
10 travailler dans un solvant organique aprotique, comme p.
ex. le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou le
triamide de l'acide hexaméthylphosphorique. La réaction
peut se dérouler en pratique à des températures comprises
entre environ -40°C et la température ambiante, par exemple
15 à environ $0-10^{\circ}\text{C}$.

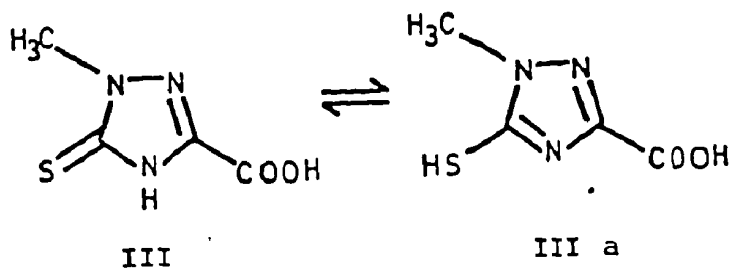
Ensuite on sépare le groupe protecteur d' amino R^1
dans le composé de formule VI obtenu, et l'on obtient
l'acide dicarboxylique désiré (Composé II). Les groupes
protecteurs séparables par hydrolyse acide sont retirés de
20 préférence à l'aide d'un acide alcanecarboxylique inférieur,
qui peut être éventuellement halogéné. On utilise en par
exemple l'acide formique ou l'acide trifluoracétique. La
température est en règle générale la température ambiante,
bien qu'on puisse également employer une température
25 légèrement augmentée ou légèrement abaissée, par exemple
dans un intervalle d'environ 0°C à $+40^{\circ}\text{C}$. Les groupes
protecteurs séparables de façon alcaline sont généralement
hydrolysés avec de la lessive aqueuse diluée à 0 à 30°C .
Les groupes protecteurs chloracétyle, bromacétyle ou ioda-
30 cétyle peuvent être séparés avec de la thiourée en milieu
acide, neutre ou alcalin à environ $0-30^{\circ}\text{C}$. Une séparation
par hydrogénolyse (p.ex. la séparation du benzyle) ne
convient pas ici, étant donné que dans l'hydrogénolyse la
fonction oxime serait réduite en groupe amino.

35 On peut ensuite transformer l'acide dicarboxyli-

dp

que II obtenu en un sel, p. ex. en un sel d'addition acide comme il est dit ci-dessus pour les produits finaux de formule I, ou encore en sels avec des bases, p. ex. des sels de métaux alcalins, comme le sel de sodium et de potassium; des sels de métaux alcalino-terreux, comme le sel de calcium; des sels avec des bases organiques, comme des sels avec des amines, p. ex. des sels avec la N-éthyl-pipéridine, la procaine, la dibenzylamine, la N,N'-dibenzyl-éthylènediamine, des alcoylamines ou des dialcoylamines, ainsi que des sels avec des acides aminés, comme p. ex. des sels avec l'arginine ou la lysine. Les sels peuvent être des monosels ou encore des disels. On prépare les sels de façon classique, p. ex. par réaction de l'acide dicarboxylique II avec une quantité équivalente de l'acide ou de la base désiré(e), en pratique dans un solvant comme l'eau ou dans un solvant organique comme l'éthanol, le méthanol, l'acétone et d'autres encore. Lorsqu'on utilise un deuxième équivalent de base, la salification se produit également sur la deuxième fonction carboxy. La température de salification n'est pas critique. Elle se situe généralement à la température ambiante, mais peut aussi être légèrement au-dessus ou en-dessous, p. ex. dans un intervalle de 0°C à +50°C.

L'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique est en équilibre tautomère avec le thiol correspondant au sens des formules suivantes:



df

La préparation de ce composé est décrite dans l'exemple 1.

L'estérification selon l'invention de l'acide dicarboxylique II s'effectue par réaction avec un agent 5 donneur de groupe pivaloyloxyméthyle ou acétoxyméthyle, de préférence par réaction avec l'halogénure correspondant, en particulier avec l'iodure. La réaction peut être accélérée à l'aide d'une base, p. ex. d'un hydroxyde ou carbonate 10 de métal alcalin, ou d'une amine organique, comme la triéthylamine. On utilise de préférence un excès de l'halogénure correspondant. La réaction d'estérification s'effectue de préférence dans un solvant organique inerte, le cas échéant mélangé avec de l'eau, comme le diméthyl- 15 acétamide, le triamide de l'acide hexaméthylphosphorique, le diméthylsulfoxyde ou, de préférence, le diméthylformamide. La température se situe de préférence dans un intervalle d'environ 0 à 40°C.

La préparation des sels d'addition acides et hydrates des composés de formule I ou des hydrates de 20 ces sels peut s'effectuer de façon classique, celle des sels d'addition acide p. ex. par réaction du composé de formule I avec une quantité équivalente de l'acide désiré, en pratique dans un solvant comme l'eau ou dans un solvant organique, comme l'éthanol, le méthanol, 25 l'acétone et d'autres encore. La température de la salification n'est pas critique. Elle se situe généralement à la température ambiante, mais peut aussi être légèrement au-dessus ou en-dessous, p. ex. dans un intervalle de 0 à +50°C.

30 La préparation des hydrates s'effectue le plus souvent automatiquement au cours du procédé de préparation ou comme conséquence des propriétés hygroscopiques d'un produit tout d'abord anhydre. Si l'on désire préparer un hydrate, on peut soumettre un produit entièrement 35 ou partiellement anhydre à une atmosphère humide,



p. ex. à environ +10°C à +40°C.

On peut dédoubler de façon classique un mélange syn/anti d'un composé de formule I éventuellement obtenu pour donner les formes syn et anti correspondantes, p. ex. par recristallisation ou par des procédés chromatographiques en utilisant un solvant ou un mélange de solvants approprié. Cependant on obtient de préférence le composé de formule I sous la forme isomérique syn en utilisant un composé de départ de formule V sous forme syn.

Les composés de formule I ainsi que les sels d'addition acides correspondants ou les hydrates de ces produits sont actifs comme antibiotiques, en particulier comme bactéricides. Ils possèdent un large champ d'activité contre les bactéries gram-positives, p.ex. les streptocoques, et contre les bactéries gram-négatives, comme p. ex. *Neisseria meningitidis*, ainsi que contre divers agents pathogènes gram-négatifs formant de la bêta-lactamase, comme *Escherichia coli* et *Serratia marcescens*.

Les composés de formule I ainsi que les sels d'addition acides correspondants ou les hydrates de ces produits peuvent être utilisés pour le traitement et la prophylaxie des maladies infectieuses. Pour les adultes on peut envisager une dose quotidienne d'environ 0,1 g à environ 4 g, en particulier d'environ 0,25 g à environ 2 g. L'administration entérale ou parentérale est possible, mais on préfère en particulier utiliser les produits selon l'invention pour l'administration entérale, p. ex. orale.

On peut prouver l'efficacité anti-microbienne par voie orale des composés selon l'invention à l'aide d'expériences in vivo chez la souris. Ci-dessous, la dose curative [DC₅₀, mg/kg] représente la dose pour laquelle 50% des souris testées survivent.

dp

Composés expérimentaux:

Produit A: Méthylène-(6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-
2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido)-3-[[2-méthyl-
5-[[pivaloyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-
triazol-3-yl]thio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-
azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate-pivalate.

Céphaléxine: [Céphalosporine antérieurement connue,
reconnue comme efficace par voie orale].

Résultats (DC_{50} , mg/kg)

Agent pathogène	Produit A		Céphaléxine	
	p.o.	s.c.	p.o.	s.c.
Escherichia coli	0,047	0,002	3,2	2,1
Serratia marcescens	0,68	0,05	> 50	> 50
Neisseria meningitidis	0,14		1,2	
Streptococcus pyogenes	0,95	0,044	1,8	1,2

Le produit A est significativement plus efficace
que la céphaléxine aussi bien après administration per-
orale qu'après administration sous-cutanée.

Les niveaux sanguins obtenus après administration
orale se présentent selon le tableau comparatif suivant
chez le rat.

	Dose orale mg/kg	Concentration d'antibiotique dans le sang en µg/ml après ... minutes					
		15	30	45	60	90	150
Produit A	20	6	12	12	10	8	5
5 Céphalexine	50	8	12	14	18		5

Le produit A est au moins aussi peu toxique que la Céphalexine (DL_{50} p.o. chez la souris au bout de 24 h: supérieure à 4000 mg/kg pour le produit A, à 1600-4500 mg/kg pour la Céphalexine).

- 10 Les produits selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments, p. ex. sous forme de préparations pharmaceutiques qui les contiennent, ou leurs sels, mélangés à un support pharmaceutique inerte, organique ou inorganique, approprié à l'application entérale ou parentérale,
- 15 de préférence entérale, comme p. ex. l'eau, la gélatine, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, les huiles végétales, les polyalcoylèneglycols, la vaseline, etc. Les préparations pharmaceutiques peuvent se présenter sous forme solide, p. ex.
- 20 sous forme de comprimés, de dragées, de suppositoires ou de capsules; ou sous forme liquide, p. ex. sous forme de solutions, de suspensions ou d'émulsions. Elles sont éventuellement stérilisées et selon les cas contiennent des adjuvants comme des agents de conservation, des agents
- 25 stabilisants, des agents mouillants ou des émulsifiants, des sels pour modifier la pression osmotique, des anesthésiques ou des tampons. Elles peuvent également contenir encore d'autres substances thérapeutiquement utiles.

dp

Exemple 1

Préparation de méthylène-(6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido)-3-[[[2-méthyl-5-[[[pivaloyloxy]méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate-pivalate:

On dissout 3,9 g du sel disodique de l'acide (6R,7R-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido)-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique dans un mélange de 100 ml de diméthylformamide et de 25 ml d'eau. On mélange cette solution à 0-5°C en faisant passer de l'azote avec 3,13 g d'iodyméthylpivalate. On agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à 0-5°C, puis on le verse sur 500 ml d'eau et on extrait 3 fois avec à chaque fois 200 ml d'acétate d'éthyle. On jette la phase aqueuse. On lave les phases acétate d'éthyle réunies successivement avec de l'eau, une solution aqueuse diluée de carbonate acide de sodium, et encore avec de l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre fortement sous vide à 40°C. Après avoir ajouté de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition on essore le produit brut précipité, on le lave avec de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche sous un vide poussé à 40°C. On obtient un produit brut amorphe de couleur beige. Aux fins de purification on chromatographie ce produit dans une colonne avec 100 g de gel de silice [0,2-0,5 mm] et de l'acétate d'éthyle comme éluant. On obtient la substance du titre pure, amorphe, de couleur beige, avec $R_f = 0,31$ en chromatographie en couche mince sur des lames à couche mince instantanée de gel de silice 60F-254 avec l'acétate d'éthyle comme éluant. Le pouvoir rotatoire spécifique est $[\alpha]_D^{25} = -121,6^\circ$, $[c = 0,4924$ dans l'acétone];

le spectre de résonance nucléaire et la microanalyse correspondent à la structure donnée.

Le composé utilisé comme produit de départ dans le procédé ci-dessus peut être préparé comme suit:

- 5 a) Préparation de l'ester méthylique de l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique:

On verse 12,9 g de 1-méthoxyoxalyl-2-méthyl-thiosemicarbazide dans une solution de 1,6 g de sodium dans 200 ml de méthanol. On fait bouillir le mélange au reflux pendant 4 h. On sépare la substance précipitée au bout d'½ h. On concentre la liqueur-mère sous vide à 40°C. On dissout le résidu de concentration dans 100 ml d'eau et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le produit de cristallisation qui se sépare
10
15 alors donne après recristallisation à partir de l'eau l'ester méthylique de l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-thiazol-3-carboxylique incolore pur de P_f 188-190°C (déc.).

- 20 b) Préparation de l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique:

On dissout 3,46 g d'ester méthylique de l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique dans 50 ml de lessive de soude 1 N. Après avoir agité pendant ½ h à 25°C on rend la solution réactionnelle
25 acide avec 25 ml d'acide chlorhydrique 2 N et on concentre sous vide à 40°C, et l'acide désiré cristallise. On l'essore, on le lave avec de l'eau glacée et on sèche sous un vide poussé à 45°C. On obtient l'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique de P_f 177-178°C
30 (déc.).



c) Préparation de l'acide [6R,7R]-7-amino-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique:

On met en suspension 34 g d'acide 7-amino-céphalo-
5 sporanique avec 25,5 g d'acide 4,5-dihydro-1-méthyl-5-thioxo-
1H-1,2,4-triazol-3-carboxylique dans 500 ml d'eau. On amène
le pH à 6,5 avec de la lessive de soude 3 N. On agite le
mélange pendant 4 h à 55°C en faisant passer de l'azote,
et on maintient le pH constant à 6,5 avec de la lessive de
10 soude 3 N à l'aide d'un autotitrateur. On refroidit la
solution foncée à 25°C et on l'amène à pH 3,5 avec de
l'acide chlorhydrique concentré. Au bout de 15 minutes
on essore la matière précipitée, on la met en suspension
dans 500 ml d'eau et on l'amène en solution à pH 7 avec
15 de la lessive de soude 3 N. On amène la solution rouge
orange à pH 3 avec de l'acide chlorhydrique concentré.
On essore la substance précipitée et on la lave successi-
vement avec 250 ml d'eau, 500 ml d'acétone et 500 ml
d'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche
20 pendant la nuit sous vide à 40-45°C. On obtient l'acide
[6R,7R]-7-amino-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-
y]-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-
2-carboxylique sous la forme d'une poudre colorée en beige.

d) Préparation de l'acide [6R,7R]-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-
25 1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio]méthyl]-7-[2-(2-(2-chloro-
acétamido)-4-thiazolyl)-2-[[Z]-méthoxyimino]acétamido]-8-
oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique:

A 500 ml de chlorure de méthylène séché sur
chlorure de calcium on ajoute 75 g de pentachlorure de
30 phosphore. On refroidit la solution à -10°C tout en
agitant, et pendant 5 minutes on verse goutte à goutte
138 ml de N,N-diméthylacétamide, et la température monte
à -5°C. On refroidit la suspension à -15°C et on agite



pendant 15 minutes. Après refroidissement à -20°C on ajoute 100 g d'acide 2-(2-chloracétamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-méthoxyimino-acétique et on agite pendant 45 minutes à -15°C , et une solution jaune orange apparaît. On refroidit cette solution à -30°C , on la mélange avec 150 g de glace et on agite pendant 10 minutes à -5°C . On sépare la phase chlorure de méthylène contenant le chlorure d'acide formé et on la garde tout d'abord à environ -15°C . On verse goutte à goutte pendant 30 minutes en agitant fortement cette solution de chlorure d'acide dans une solution refroidie à $0-5^{\circ}\text{C}$, que l'on a préparé en mélangeant 111,5 g d'acide (6R,7R)-7-amino-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-èn-carboxylique avec de la lessive de soude 3 N jusqu'à pH 8,2 dans 500 ml d'eau, et on maintient le pH à 8,0-8,2 avec de la lessive de soude 3 N à l'aide d'un auto-titrateur. On agite le mélange pendant 2 h à 25°C . On verse ensuite 900 ml de chlorure de méthylène et 6 litres de n-butanol. En agitant fortement on ramène le pH à 2 avec de l'acide chlorhydrique 3 N. On sépare la phase organique, on la lave 3 fois avec à chaque fois 3 litres d'eau, on délaie avec 60 g de charbon décolorant pendant 15 minutes et on filtre. On concentre fortement le filtrat jaune clair sous vide à 60°C , et le produit réactionnel précipite. On essore ce dernier et on le lave successivement avec du n-butanol, de l'éther et de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche pendant la nuit sous vide à 40°C . On obtient l'acide (6R,7R)-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio]méthyl]-7-[2-(2-chloracétamido)-4-thiazolyl]-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique.

df

e) Préparation du sel disodique de l'acide [6R,7R]-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]acétamido]-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio]-méthyl]-6-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique:

On met en suspension 53 g d'acide [6R,7R]-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio]méthyl]-7-[2-(2-[2-chloracétamido]-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-6-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique dans 1 l d'eau avec 34 g de thiourée. On amène le pH à 7 en versant goutte à goutte de la lessive de soude 1 N, et une solution brun foncé apparaît. On agite celle-ci pendant la nuit à pH 7 en faisant passer de l'azote, et on maintient le pH constant avec de la lessive de soude 1 N à l'aide d'un auto-titracteur. On ramène le pH de la solution réactionnelle à 3,5 en agitant avec de l'acide chlorhydrique 1 N. On essore la substance précipitée (fraction I), on la lave avec 250 ml d'eau et on sèche sous vide à 40°C. La fraction I est colorée en brun et fortement impure; on la jette. On ramène la liqueur-mère orange à pH 2,65 avec de l'acide chlorhydrique 1 N tout en agitant. On essore la matière précipitée et on la lave avec 250 ml d'eau. On fait subir au produit d'essorage coloré en beige une distillation azéotropique sous une pression réduite avec de l'éthanol, on essore, on lave avec de l'éthanol et de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche sous vide à 40°C. On obtient ainsi une fraction II beige-brune, que, aux fins de purification et de transformation en son sel disodique, on met en suspension dans 2 litres de méthanol, qu'on mélange avec 50 ml d'une solution 2 N du sel de sodium de l'acide 2-éthyl-caproïque dans l'acétate d'éthyle puis qu'on agite avec 200 ml d'eau pendant 30 minutes. On sépare par filtration un peu de matière brune non dissoute et on jette. On fait évaporer environ 1 litre du filtrat

coloré en orange sous vide à 40°C, puis on ajoute 1 litre d'éthanol et on concentre sous vide à un volume d'environ 500 ml. On sépare par décantation de la résine brune graisseuse qui se précipite alors, et qui représente un mélange concentré. On mélange la solution jaune orange séparée par décantation avec 1 litre d'éthanol et on concentre fortement sous vide à 40°C, et une substance précipite en partie. Après addition de 2,5 litres de méthanol il apparaît une solution claire que l'on concentre fortement sous vide à 40°C. On essore le sel disodique qui se précipite alors, on le lave avec du méthanol et de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche sous un vide poussé à 35°C. On obtient le sel disodique pur, coloré en beige, de l'acide (6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]acétamido)-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique avec $[\alpha]_D^{25} = -38,7^\circ$ (c = 1 dans l'eau).

Exemple 2

20 Préparation du méthylène-(6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]acétamido)-3-[[[2-méthyl-5-[[[acétoxy]-méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate-acétate:

On dissout 5,98 g de sel disodique de l'acide (6R,7R)-7-amino-3-[[[3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yl]-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-oct-2-èn-2-carboxylique dans un mélange de 70 ml de diméthylformamide et de 25 ml d'eau. On mélange la solution en faisant passer de l'azote à 0-5°C avec 6,12 g de bromométhylester de l'acide acétique et on agite pendant 3 h à 0-5°. On verse le mélange réactionnel sur 500 ml d'eau et on l'extrait 2 fois avec de l'acétate d'éthyle en ajoutant un peu d'acétone. On lave les phases organiques réunies successivement avec

dp

une solution aqueuse diluée de carbonate acide de sodium et de l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre fortement sous vide à 40°C. Après addition d'éther de pétrole à bas point d'ébullition on essore la substance précipitée sous forme amorphe, on la lave avec de l'éther de pétrole à bas point d'ébullition et on sèche pendant la nuit sous un vide poussé à 25°C. On obtient un produit brut beige que, aux fins de purification, l'on chromatographie dans une colonne avec 80 g de gel de silice (0,2-0,5 mm de diamètre) et de l'acétate d'éthyle comme éluant. On obtient la substance du titre pure, beige et amorphe (à partir de l'acétate d'éthyle/éther de pétrole à bas point d'ébullition) avec $[\alpha]_D^{25} = -107,16^\circ$ ($c = 1,0358$ dans l'acétone). Le spectre de résonance nucléaire et la microanalyse correspondent à la structure donnée.

Exemple 3

On prépare de manière habituelle une capsule de gélatine ayant la composition suivante:

20	Méthylène(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[(pivaloyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate-pivalate	500 mg
25	Luviskol [polyvinylpyrrolidone soluble dans l'eau]	20 mg
	Mannitol	20 mg
	Talc	15 mg
	Stéarate de magnésium	<u>2 mg</u>
		557 mg

①

Exemple 4

On prépare de manière habituelle un comprimé ayant la composition suivante:

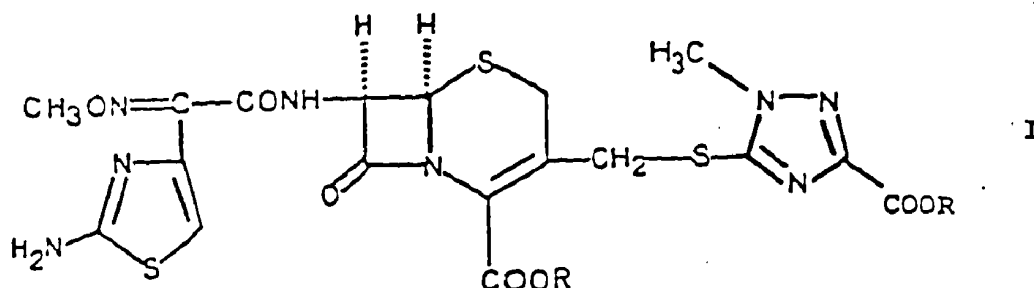
5	Méthylène.(CR, 7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[(2)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[[[(pivaloyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate-pivalate	250 mg
10	Lactose	70 mg
	Amidon de maïs	65 mg
	Polyvinylpyrrolidone	10 mg
	Stéarate de magnésium	5 mg
		400 mg

15 Avec la substance active, le lactose, la polyvinylpyrrolidone et 40 parties en poids d'amidon de maïs, on prépare de manière habituelle un granulé. On mélange celui-ci avec les 25 fractions pondérales restantes d'amidon de maïs et 5 parties en poids de stéarate de magnésium et on comprime pour donner des comprimés.

dp

REVENDEICATIONS

1. Dérivés de céphalosporine de formule générale



où R représente le groupe pivaloyloxyméthyle ou acétoxy-méthyle,

5 ainsi que les sels d'addition acides de ces composés et les hydrates des composés de formule I ou de leurs sels d'addition acides.

2. Dérivés de céphalosporine selon la revendication 1 sous la forme isomérique syn ou mélanges dans lesquels la
10 forme isomérique syn prédomine.

3. Méthylène-(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[[[(piva-
loyloxy)méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-
8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate piva-
15 late ainsi que les sels d'addition acides de ce composé
et les hydrates de ce composé ou leurs sels d'addition
acides.

4. Méthylène-(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[(Z)-méthoxyimino]-acétamido]-3-[[[2-méthyl-5-[[[(acétoxy)-
20 méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-
oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate acétate

dp

ainsi que les sels d'addition acides de ce composé et les hydrates de ce composé ou leurs sels d'addition acides.

5. Composés selon l'une des revendications 1-4 comme substances actives pharmaceutiques.

5 6. Composés selon l'une des revendications 1-4 comme substances actives pharmaceutiques pour le traitement par voie entérale, p. ex. orale, et la prophylaxie des maladies infectieuses.

10 7. Méthylène-(6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido)-3-[[[2-méthyl-5-[[[pivaloyloxy]-méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate-pivalate ainsi que les sels d'addition acides de ce composé et les hydrates de ce composé ou leurs sels d'addi-
15 tion acides pour le traitement par voie entérale, p. ex. orale, et la prophylaxie des maladies infectieuses.

8. Préparations pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé selon l'une des revendications 1-4.

20 9. Préparations pharmaceutiques pour le traitement par voie entérale, p. ex. orale, et la prophylaxie des maladies infectieuses, caractérisées en ce qu'elles contiennent un composé selon l'une des revendications 1-4.

25 10. Préparations pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant le méthylène-(6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(Z)-méthoxyimino]-acétamido)-3-[[[2-méthyl-5-[[[pivaloyloxy]méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]-méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate-pivalate ou un sel d'addition acide de ce composé ou un

df

hydrate de ce composé ou un de ses sels d'addition acides.

11. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1-4, caractérisé en ce qu'on soumet l'acide dicarboxylique correspondant, c'est-à-dire l'acide (6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(méthoxyimino)-acétamido)-3-[[3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-thia]-méthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylique ou un sel de ce composé à une estérification correspondante et si on le désire en ce qu'on transforme le produit obtenu en un sel d'addition acide ou un hydrate ou un hydrate de ce sel d'addition acide.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on utilise comme agent estérifiant un halogénure de pivaloyloxyméthyle, en particulier l'iodure.

13. Application des composés selon l'une des revendications 1-4 au traitement ou à la prophylaxie des maladies.

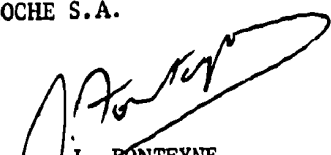
14. Application des composés selon l'une des revendications 1-4 au traitement par voie entérale, p ex. orale, ou à la prophylaxie des maladies infectieuses.

15. Application du méthylène-(6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[Z]-méthoxyimino]-acétamido)-3-[[[2-méthyl-5-[[[pivaloyloxy]méthoxy]carbonyl]-2H-1,2,4-triazol-3-yl]-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate-pivalate ainsi que des sels d'addition acides de ce composé et des hydrates de ce composé ou de leurs sels d'addition acides selon la revendication 14.

Bruxelles, le 23 septembre 1981.

P.P^{on} PRODUITS ROCHE S.A.


G. HANDELBERG
Chef de Service


J. PONTEYNE
Directeur Administratif

PRODUITS ROCHE S.A.

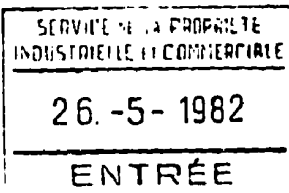
1060 BRUXELLES

R.C. BRUXELLES N° 884 • C.C.P. N° 000-0070002-05 • AVENUE DU ROI 157 • TEL. (02) 537.94.25 • TELEX ROCHE B 21824

Département : Secrétariat

Votre référ. :

Notre référ. : JF



Bruxelles, le 25 mai 1982.

NOTE D'INFORMATION

Concerne : Brevet d'invention n° 890.460 pour "Dérivés de Céphalosporine"
RAN 4410/156, déposé le 23 septembre 1981 au nom de F. HOFFMANN-
LA ROCHE & CIE S.A.

Dans le mémoire descriptif du brevet repris en marge, il y a lieu de rectifier ce qui suit :

à la page 16, ligne 24 à 27

"On dissout 3,9 g du sel disodique de l'acide
(6R,7R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((2)-méthoxyimino)-
acétamido)-3-((3-carboxy-1-méthyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-
thio)méthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo(4.2.0)oct-2-èn-2-
carboxylique dans un mélange de 100 ml de diméthylforma-

au lieu de :

"On dissout 5,98 g de sel disodique de l'acide
(6R,7R)-7-amino-3-((3-carboxy-1-méthyl-1,2,4-triazol-5-yl)-
thio)méthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo(4.2.0)-oct-2-èn-
2-carboxylique dans un mélange de 70 ml de diméthylformami-

Les soussignés n'ignorent pas qu'aucun document joint au dossier d'un brevet d'invention ne peut être de nature à apporter, soit à la description, soit aux dessins, des modifications de fond et déclarent que le contenu de cette note n'apporte pas de telles modifications et n'a d'autre objet que de signaler une ou plusieurs erreurs matérielles.

./.



3

d

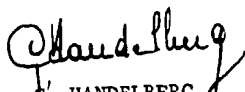
890460

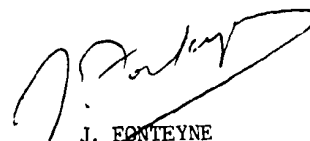
SUITE n° 1.

Ils reconnaissent que le contenu de cette note ne peut avoir pour effet de rendre valable totalement ou partiellement le brevet n° 890.460 si celui-ci ne l'était pas en tout ou en partie en vertu de la législation actuellement en vigueur.

Ils autorisent l'administration à joindre cette note au dossier du brevet et à en délivrer photocopie.

PRODUITS ROCHE S.A.


G. HANDELBERG
Chef de Service


J. FONTEYNE
Directeur Administratif

NOTE JOINTE AU DOSSIER
DU BREVET

N° 890 460 Ls - 7 - 07- 1982

