



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 891.491

Classif. Internat. : C07D/A91K

Mis en lecture le :

15-06-1982

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 15 décembre 19 81 à 14 h. 54*

au greffe du Gouvernement provincial de Liège;

## ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : FUJISAWA PHARMACEUTICAL  
CO., LTD.,

3, Doshomachi 4-chome, Higashi-ku, Osaka (Japon);

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

un brevet d'invention pour : Dérivés d'acide 7-acylaminocephalosporanique  
et procédé pour leur préparation,

(Inv. : T. Teraji, K. Takai, S. Nishino, I. Uedo, F. Shimojo,  
T. Takaya et H. Takasugi )

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées en Grande-Bretagne le 15 décembre 1980, n° 40108,  
le 30 décembre 1980, n° 41 516, le 16 mars 1981, n° 8135  
et d'une demande de brevet déposée au Japon le 23 décembre  
1980, n° 183 299

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 15 juin 19 82

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

BP-923/gd

**BREVET D'INVENTION**

**Au nom de: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD**

**pour : DERIVES D'ACIDE 7-ACYLAMINOCEPHALOSPORANIQUE  
ET PROCEDE POUR LEUR PREPARATION**

**Priorité : Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne  
le 15/12/1980 sous le n° 40 108  
le 30/12/1980 sous le n° 41 516  
le 16/03/1981 sous le n° 8135  
et demande de brevet déposée au Japon le  
23 décembre 1980 sous le n° 183 299**

**Inventeurs : Tsutomu Teraji, Keiji Takai, Shigetaka Nishino,  
Ikuro Ueda, Fumio Shimoja, Takao Takaya et  
Hisashi Takasugi**

OK

901491

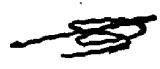
La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et à leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Plus particulièrement, elle se rapporte à de nouveaux dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et à leurs sels pharmaceutiquement acceptables, qui ont une activité antimicrobienne, à des procédés pour leur préparation, à une composition pharmaceutique les comprenant, et à un procédé pour les utiliser de manière thérapeutique dans le traitement de maladies infectieuses  
10 chez les êtres humains et les animaux.

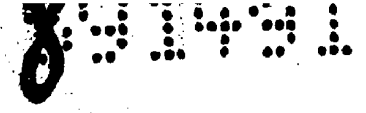
En conséquence, un objet de la présente invention est de prévoir de nouveaux dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et de leurs sels pharmaceutiquement  
15 acceptables, qui sont fortement actifs contre un certain nombre de microorganismes pathogènes et sont utiles comme agents antimicrobiens, spécialement pour l'administration orale.

Un autre objet de la présente invention est de  
20 prévoir des procédés pour la préparation de nouveaux dérivés d'acide 7-acylaminocéphalosporanique et de leurs sels.

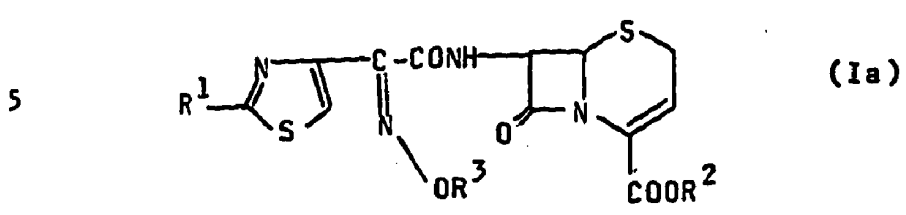
Un autre objet de la présente invention est de prévoir une composition pharmaceutique comprenant en tant







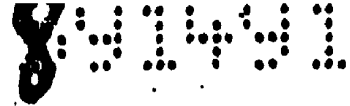
plus utiles comme agents antimicrobiens et peuvent être représentés par la formule suivante :



où R<sup>1</sup> est le groupe amino ou un groupe amino protégé, R<sup>2</sup>  
 10 est un groupe dialkylalcanoyloxyalkyle inférieur; un groupe alkyle ayant un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe se composant de groupes hydroxy, hydroxy protégé, alcoxy, carboxy, cycloalkylcarbonyloxy et des groupes hétérocycliques; alcoxy(inférieur)carbonyloxyalkyle inférieur;  
 15 rieur; azidoalcoxy(inférieur)carbonyloxyalkyle inférieur; aroyloxyalkyle inférieur; alcanoyl(supérieur)oxyalkyle inférieur, phtalidyle ou phtalidylidènealkyle inférieur, et R<sup>3</sup> est un groupe alkyle inférieur.

Des sels convenables pharmaceutiquement accepta-  
 20 bles des composés recherchés (I) sont des sels non toxiques classiques et peuvent comprendre un sel avec une base ou un sel d'addition avec un acide tel qu'un sel avec une base minérale, par exemple un sel de métal alcalin (par exemple un sel de sodium, un sel de potassium, etc.), un  
 25 sel de métal alcalino-terreux (par exemple un sel de calcium, un sel de magnésium, etc.), un sel d'ammonium; un sel avec une base organique par exemple un sel d'amine organique (par exemple un sel de triéthylamine, un sel de pyridine, un sel de picoline, un sel d'éthanolamine, un sel  
 30 de triéthanolamine, un sel de dicyclohexylamine, un sel de N,N'-dibenzyléthylènediamine, etc.), etc.; un sel d'addition avec un acide minéral (par exemple un chlorhydrate, un bromhydrate, un sulfate, un phosphate, etc.); un sel d'addition avec un acide sulfonique ou un acide carboxylique organique (par exemple un formiate, un acétate,  
 35 un trifluoroacétate, un maléate, un tartrate, un méthanesulfonate, un benzènesulfonate, un p-toluènesulfonate, etc.); un sel avec un acide aminoacide ou basique (par

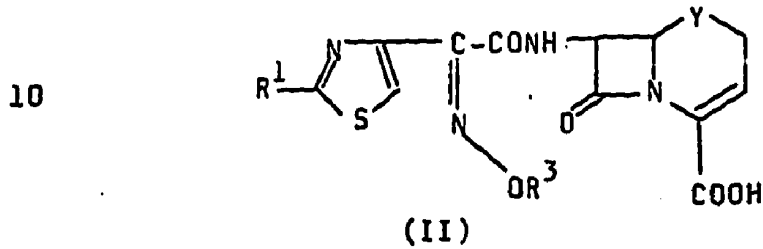




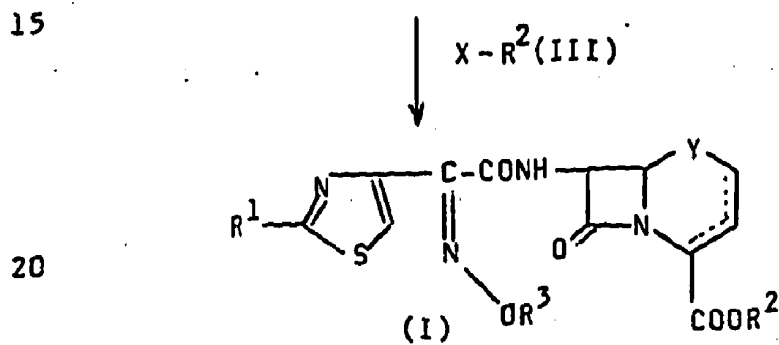
exemple l'arginine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, etc.) et analogues.

Selon la présente invention, les composés recherchés (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par les procédés comme illustrés par le schéma de réaction suivant :

Procédé 1 :

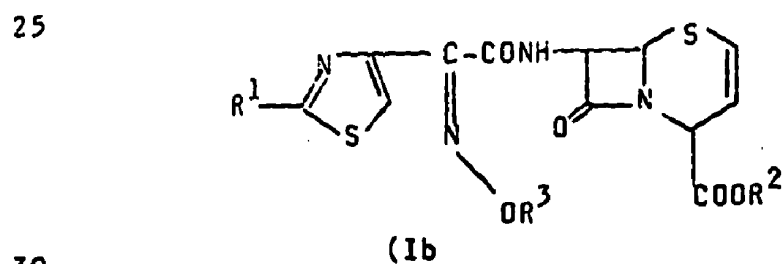


ou son sel

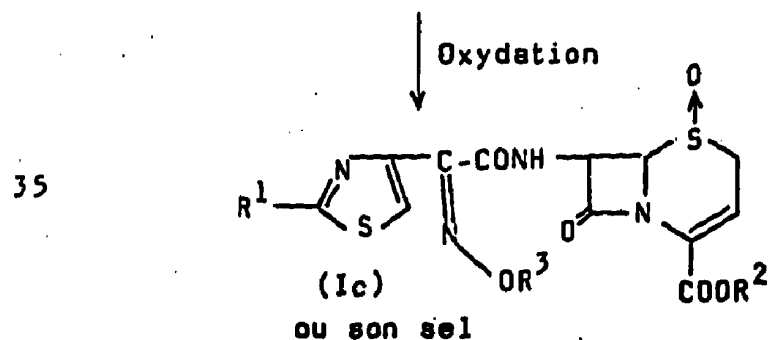


ou son sel

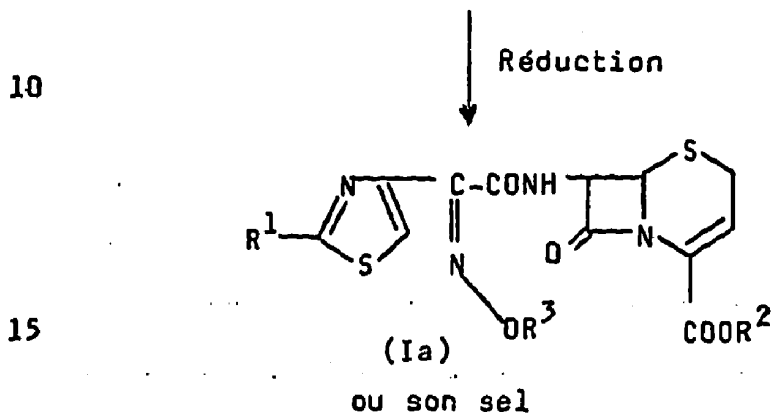
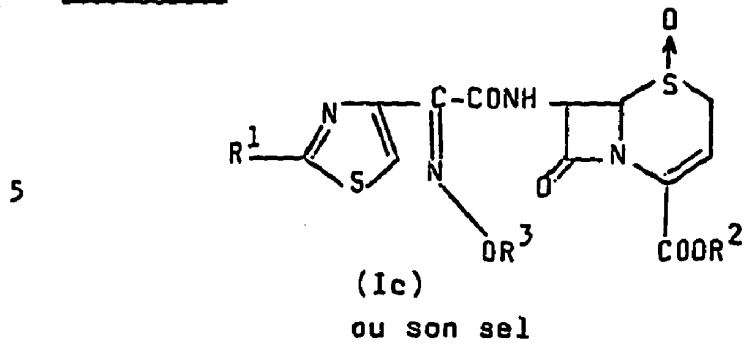
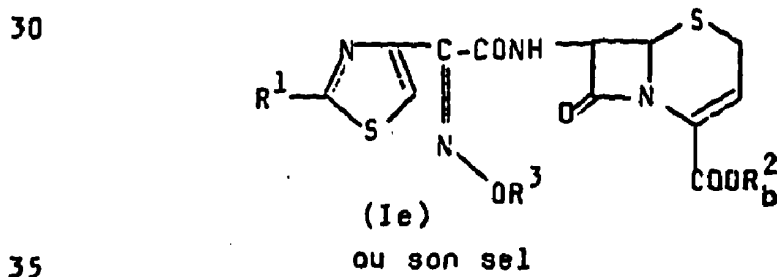
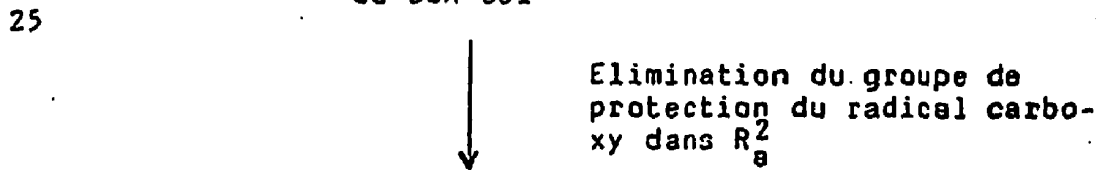
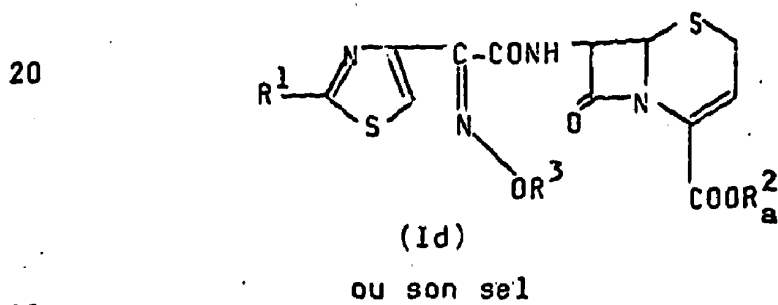
Procédé 2 :

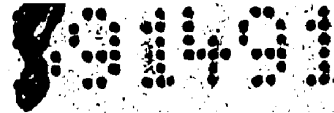


ou son sel

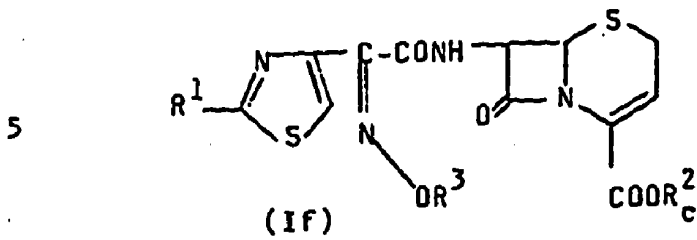


ou son sel

Procédé 3 :Procédé 4 :



Procédé 5 :

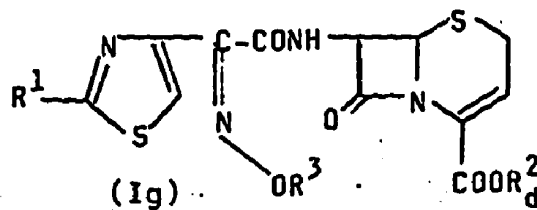


ou son sel

10

Elimination du groupe de protection du radical hydroxy dans  $R^2_c$

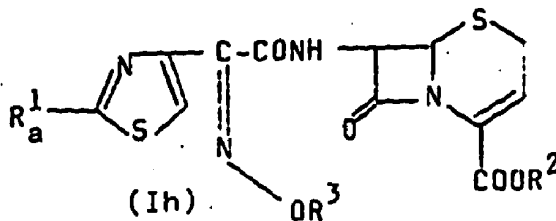
15



ou son sel

Procédé 6 :

20

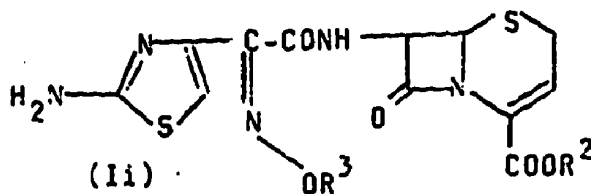


ou son sel

25

Elimination du groupe de protection du radical amino dans  $R^1_a$

30



ou son sel

35

Dans ces différentes formules,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $Y$  sont chacun tels que défini ci-dessus,  $R^1_a$  est le groupe amino protégé,  $R^2_a$  est un groupe carboxy(protégé)alkyle

inférieur,  $R_b^2$  est un groupe carboxyalkyle inférieur,  $R_c^2$  est un groupe di(hydroxyprotégé)alkyle inférieur, et  $R_d^2$  est un groupe dihydroxyalkyle inférieur, X est le groupe hydroxy ou son dérivé réactif, et la ligne en pointillé

5 représente le noyau de 2- ou de 3-céphém.

Dans la description ci-dessus et dans la description ultérieure de la présente invention, des exemples et des illustrations convenables des diverses définitions à inclure dans le domaine de protection de la présente invention sont expliqués en détail comme suit.

10

Le terme "inférieur" est destiné à signifier un groupe ayant 1 à 6 atomes de carbone, et le terme "supérieur" est destiné à signifier un groupe ayant 7 à 20 atomes de carbone, sauf indication contraire.

15 Le groupe "amino protégé" convenable peut comprendre un groupe amino substitué par un groupe classique de protection du groupe amino qui est utilisé dans les composés de pénicilline et de céphalosporine, par exemple un groupe acyle comme mentionné ci-dessous, un groupe aralkyle inférieur tel qu'un groupe mono-(ou di- ou tri)phénylalkyle inférieur (par exemple les groupes benzyle, benzhydryle, trityle, etc.), un groupe alcoxy(inférieur)carbonylalkylidène inférieur ou son tautomère énamine (par exemple le groupe 1-méthoxycarbonyl-1-propén-2-yle, etc.),

20 un groupe dialkyl(inférieur)aminométhylène (par exemple le groupe diméthylaminométhylène, etc.) etc.


25

Le groupe "acyle" convenable peut comprendre un groupe acyle aliphatique, un groupe acyle aromatique, un groupe acyle hétérocyclique et un groupe acyle aliphatique substitué par un ou plusieurs groupes aromatique(s) hétérocyclique(s).

30

Le groupe acyle aliphatique peut comprendre des groupes acyles saturés ou non saturés, cycliques ou acycliques, tels qu'un groupe alcanoyle inférieur (par exemple les groupes formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, pivaloyle, hexanoyle, etc.), un groupe alcane(inférieur)sulfonyle (par exemple

35



les groupes mésyle, éthanesulfonyle, propanesulfonyle, etc.), un groupe alcoxy(inférieur)carbonyle (par exemple les groupes méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butoxycarbonyle, t-butoxycarbonyle, etc.), un  
 5 groupe alkénoyle inférieur (par exemple les groupes acryloyle, méthacryloyle, crotonoyle, etc.), un groupe cycloalcan(e) (en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)carbonyle (par exemple les groupes cyclohexanecarbonyle, etc.) amidino et analogues.

Le groupe acyle aromatique peut comprendre un  
 10 groupe aroyle (par exemple les groupes benzoyle, toluoyle, xyloyle, etc.), un groupe arènesulfonyle (par exemple le groupe benzènesulfonyle, le groupe tosyle, etc.) et analogues.

Le groupe acyle hétérocyclique peut comprendre un  
 15 groupe carbonyle hétérocyclique (par exemple les groupes furoyle, thénoyle, nicotinoyle, isonicotinoyle, thiazolyldicarbonyle, thiadiazolyldicarbonyle, tétrazolyldicarbonyle, etc.) et analogues.

Le groupe acyle aliphatique substitué par un ou  
 20 plusieurs groupes aromatiques peut comprendre un groupe aralcanoyle inférieur tel qu'un groupe phénylalkanoyle inférieur (par exemple les groupes phénylacétyle, phénylpropionyle, phénylhexanoyle etc.), un groupe aralcoxy(inférieur)carbonyle tel qu'un groupe phénylalcoxy(inférieur)  
 25 carbonyle (par exemple les groupes benzyloxycarbonyle, phényléthylloxycarbonyle, etc.), un groupe phénoxyalkanoyle inférieur (par exemple les groupes phénoxyacétyle, phénoxypropionyle, etc.) et analogues.

Le groupe acyle aliphatique substitué par un ou  
 30 plusieurs groupes hétérocycliques peut comprendre les groupes thiénylacétyle, imidazolylacétyle, furylacétyle, tétrazolylacétyle, thiazolylacétyle, thiadiazolylacétyle, thiénylpropionyle, thiadiazolylpropionyle et analogues.

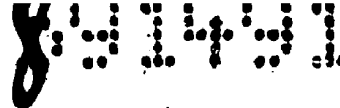
Ces groupes acyles peuvent encore être substi-  
 35 tués par un ou plusieurs substituants appropriés tels que des groupes alkyle inférieur (par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, pentyle, hexyle, etc.),

halogène (par exemple chlore, brome, iode, fluor), alcoxy inférieur (par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy, etc.), (alkyl inférieur) thio (par exemple méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, pentylthio, hexylthio, etc.), nitro et analogues, et un groupe acyle préféré portant ce ou ces substituants peut être un groupe mono( ou di ou tri)halo (alcanoyl inférieur) (par exemple chloracétyle, bromacétyle, dichloracétyle, trifluoracétyle, etc.), mono(ou di ou tri) halo(alcoxy inférieur)carbonyle (par exemple chlorométhoxycarbonyle, dichlorométhoxycarbonyle, 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle, etc.), nitro (ou halo ou alcoxy inférieur)phényl(alcoxy inférieur)carbonyle (par exemple nitrobenzyloxy-carbonyle, chlorobenzyloxy-carbonyle, méthoxybenzyloxy-carbonyle, et analogues.

Comme partie "alcanoyloxy" appropriée dans le terme "dialkanoyloxy(alkyle inférieur)" on citera les groupes formyloxy, acétoxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valéryloxy, isovaléryloxy, pivaloyloxy, hexanoyloxy, heptanoyloxy, octanoyloxy, nonanoyloxy, décanoyloxy, ou analogues, et de préférence un groupe alcanoyloxy en  $C_1$  à  $C_{10}$ .

Comme partie "alkyle inférieur" dans les termes "dialkanoyloxy(alkyle inférieur)", "carboxy protégé (alkyle inférieur)", "carboxy(alkyle inférieur)", "di(hydroxy-protégé)(alkyle inférieur)", et "dihydroxy(alkyle inférieur)" on citera les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, hexyle ou analogues et de préférence le groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ .

Comme groupe "alkyle" approprié on citera un groupe alkyle linéaire ou ramifié en  $C_1$  à  $C_{15}$  tels que les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, tridécyle, tétradécyle, pentadécyle ou analogues, et de préférence un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_{10}$ .



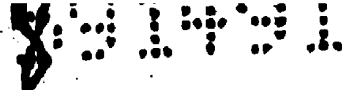
Comme partie "hydroxy protégé" et "hydroxy protégé" dont le terme "di(hydroxy protégé)-(alkyle inférieur)" on citera le groupe hydroxy protégé par un groupe protecteur classique, par exemple avec un composé cétonique tel qu'une di(alkyle inférieur)cétone, par exemple  
 5 l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthyl-n-propylcétone, la diéthylcétone, la 2-hexanone, la 3-hexanone, la t-butylméthylcétone, etc.), la cyclohexanone, le biacétyle, l'acétylacétone, l'acétophénone, la propiophénone, la benzophénone, et analogues.  
 10

Comme "alcoxy" on citera un alcoxy linéaire ou ramifié en  $C_1$  à  $C_{15}$  tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy, nonyloxy, décylxy, undécylxy, dodécylxy, tridécylxy, tétradécylxy, pentadécylxy ou analogues et de préférence un groupe alcoxy en  $C_1$  à  $C_{12}$ .  
 15

Comme partie "carboxy protégé" et "carboxy protégé" dans le terme "(carboxy protégé)-(alkyle inférieur)", on citera un carboxy estérifié tel qu'un groupe (alcoxy inférieur)carbonyle (par exemple un groupe méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, butoxycarbonyle, t-butoxycarbonyle, etc.), un groupe mono (ou di ou tri)phényl-(alcoxy inférieur)carbonyle qui peut porter un groupe nitro (par exemple un groupe benzyloxy-carbonyle, 4-nitrobenzyloxy-carbonyle, phénéthyloxy-carbonyle, benzhydryloxy-carbonyle, trityloxy-carbonyle, etc.)  
 20 etc.  
 25

Comme groupe "cycloalkylcarbonyloxy" approprié, on citera un groupe cycloalkylcarbonyloxy en  $C_3$  à  $C_8$  tel qu'un groupe cyclopentylcarbonyloxy, cyclohexylcarbonyloxy, cycloheptylcarbonyloxy, etc. et de préférence un groupe (cycloalkyle en  $C_5$  à  $C_6$ )carbonyloxy.  
 30

Comme "groupe hétérocyclique" approprié, on citera un groupe hétérocyclique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique, contenant au moins un hétéroatome tel qu'un atome d'oxygène, de soufre, d'azote, etc. On préfère particulièrement un groupe hétérocyclique tel qu'un  
 35



groupe hétéromonocyclique insaturé à 3 à 8 maillons et de préférence à 5 ou 6 maillons contenant 1 à 4 atomes d'azote, tel que les groupes pyrrolyle, pyrrolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle et son N-oxyde, dihydropyridyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, triazolyle (par exemple 4H-1,2,4-triazolyle, 1H-1,2,3-triazolyle, 2H-1,2,3-triazolyle, etc.), tétrazolyle (par exemple 1H-tétrazolyle, 2H-tétrazolyle, etc.) etc. et analogues.

Comme groupe "(alcoxy inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur)" on citera les groupes méthoxycarbonyloxy-méthyle, éthoxycarbonyloxyméthyle, 2-méthoxycarbonyloxy-éthyle, 1-éthoxycarbonyloxyéthyle, 1-isopropoxycarbonyloxy-éthyle et analogues.

Comme groupe "azido(alcoxy inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur)" on citera les groupes azidométhoxycarbonyloxyméthyle, 2-azidoéthoxycarbonyloxyméthyle, 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyle, 2-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyle, etc. et analogues.

Comme groupe "aroyloxy(alkyle inférieur)" approprié, on citera un groupe benzoyloxy(alkyle inférieur) (par exemple benzoyloxyméthyle, 1-benzoyloxyéthyle, etc.), toluoyloxy(alkyle inférieur) (par exemple toluoyloxyméthyle, 1-toluoyloxyéthyle, etc.) et analogues.

Comme groupe "(alcanoyloxy supérieur)-(alkyle inférieur)" on citera les groupes 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle, tridécanoyloxyméthyle, octanoyloxyméthyle, tétradécanoyloxyméthyle, tétradécanoyloxyéthyle, etc.

Comme groupe "phtalidylidène(alkyle inférieur)" on citera les groupes 3-phtalidylidèneméthyle, 1-(3-phtalidylidène)éthyle, 2-(3-phtalidylidène)éthyle, 1-(3-phtalidylidène)propyle, 2-(3-phtalidylidène)propyle, 3-(3-phtalidylidène)propyle, 1-(3-phtalidylidène)butyle, 2-(3-phtalidylidène)butyle, 3-(3-phtalidylidène)butyle, 4-(3-phtalidylidène)butyle, 1-(3-phtalidylidène)heptyle, etc...

Comme "dérivé réactif de l'hydroxy" pour X, on citera un radical acide tel qu'un halogène (par exemple le chlore, le brome, l'iode, etc.), un sulfonate, un sulfate

etc.

Comme exemples préférés de  $R^2$ , on citera les groupes dialcanoyloxy(alkyle inférieur) (par exemple dia-  
cétoxyméthyle, 1,2-diacétoxyéthyle, 1,2-dinonanoyloxyéthyle,  
5 le, 1,2-dipropionyloxypropyle, 1,3-dipropionyloxypropyle,  
1,3-dihexanoyloxypropyle, 1,3-diheptanoyloxypropyle, 1,3-  
dioctanoyloxypropyle, 1,3-dinonanoyloxypropyle, 1,3-didéca-  
noyloxypropyle, 1,3-dinonanoyloxybutyle, 1,3-dinonanoylo-  
xypentyle, 1,3-dinonanoyloxyhexyle, 2-nonanoyloxy-1-nona-  
10 noyloxyméthyléthyle, etc.) et de préférence di( $C_1-C_{10}$ )al-  
canoyloxy( $C_1-C_6$ )alkyle;

alkyle (par exemple méthyle, éthyle, propyle,  
isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, néo-  
pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undé-  
15 cyle, etc.);

dihydroxy(alkyle inférieur) (par exemple 1,2-di-  
hydroxyéthyle, 1,2-dihydroxypropyle, 1,3-dihydroxypropyle,  
2,3-dihydroxypropyle, 1,2-dihydroxybutyle, 1,3-dihydro-  
xybutyle, 1,4-dihydroxybutyle, 1,2-dihydroxypentyle, 1,3-di-  
20 hydroxypentyle, etc.);

di(hydroxy protégé)(alkyle inférieur) tel qu'un  
groupe [2,2-di(alkyle inférieur)1,3-dioxolane-4-yl]-(alky-  
le inférieur [par exemple (2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-  
yl)méthyle, (2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-yl)éthyle, (2,2-  
25 diméthyl-1,3-dioxolane-4-yl)propyle, (2,2-diéthyl-1,3-  
dioxolane-4-yl)méthyle, (2,2-dipropyl-1,3-dioxolane-4-yl)-  
butyle, (2-méthyl-2-éthyl-1,3-dioxolane-4-yl)hexyle,  
etc.] etc.

dialcoxy(alkyle inférieur) (par exemple dimétho-  
30 xyméthyle, 1,2-diméthoxyéthyle, 1,2-dipropoxyéthyle, 1,3-  
diméthoxypropyle, 1,3-diéthoxypropyle, 1,3-diisopropoxy-  
propyle, 1,3-di-t-butoxypropyle, 1,3-dipentyloxypropyle,  
1,3-diheptyloxypropyle, 1,3-dioctyloxypropyle, 1,3-dinona-  
nyloxypropyle, 1,3-diundécyloxypropyle, 1,3-didodécyloxy-  
35 propyle, 1,2-diméthoxypropyle, 1,2-dibutoxypropyle, 2,3-  
dioctyloxypropyle, 1,4-dibutoxybutyle, 2-éthoxy-1-éthoxy-  
méthyléthyle, 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle, 2-

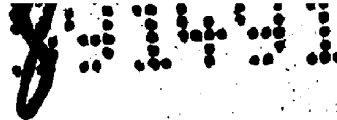
butoxy-1-butoxyméthyléthyle, 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle, 2-octyloxy-1-octyloxyméthyléthyle, 2-dodécyloxy-1-dodécyloxyméthyléthyle, etc., et de préférence di(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle;

5 carboxy(alkyle inférieur) (par exemple carboxyméthyle, carboxyéthyle, 1-carboxypropyle, 2-carboxypropyle, 3-carboxypropyle, 1-carboxybutyle, 2-carboxybutyle, 4-carboxybutyle, 5-carboxypentyle, 6-carboxyhexyle, etc.);

(carboxy protégé)(alkyle inférieur) tel qu'un  
10 groupe carboxy(alkyle inférieur)estérifié etc., et de préférence (alcoxy inférieur)carbonyle(alkyle inférieur (par exemple méthoxycarbonylméthyle, éthoxycarbonylméthyle, propoxycarbonylméthyle, t-butoxycarbonylméthyle, t-butoxycarbonylpropyle, 1-t-butoxycarbonylpropyle, 3-t-butoxycarbonylpropyle, 5-t-butoxycarbonylpentyle, etc.), mono(ou di  
15 ou tri)phényl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur) qui peut porter un groupe nitro (par exemple benzyloxycarbonylméthyle, 4-nitrobenzyloxycarbonylméthyle, benzhydri-  
loxycarbonylméthyle, 2-benzyloxycarbonyléthyle, 3-(4-nitro-  
20 benzyloxycarbonyl)propyle, 3-benzhydri-  
loxycarbonylpropyle, 1-benzhydri-  
loxycarbonylpropyle, 5-benzhydri-  
loxycarbonylpentyle, 5-(4-nitrobenzyloxycarbonyl) pentyle, 6-(4-nitro-  
benzyloxycarbonyl)hexyle, trityloxycarbonylméthyle, etc.)  
etc.

25 cycloalkylcarbonyloxy(alkyle inférieur) (par exemple cyclobutylcarbonyloxyméthyle, cyclopentylcarbonyloxy-  
méthyle, cyclopentylcarbonyloxyéthyle, cyclopentylcarbonyl-  
oxypropyle, cyclopentylcarbonyloxybutyle, cyclopentylcarbo-  
nyloxypropyle, cyclopentylcarbonyloxyhexyle, cyclohexyl-  
30 carbonyloxyméthyle, cyclohexylcarbonyloxyéthyle, cyclohexyl-  
carbonyloxybutyle, cyclohexylcarbonyloxypropyle, etc.), et  
de préférence (cycloalkyle en C<sub>5</sub> à C<sub>6</sub>)carbonyloxyalkyle en  
C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>).

Un groupe hétérocyclique(alkyle inférieur) tel  
35 qu'un groupe hétéromonocyclique(alkyle inférieur) insaturé  
à 5 ou 6 maillons contenant 1 à 4 atomes d'azote, (par exem-  
ple pyrrolylméthyle, imidazolylméthyle, pyridylméthyle, py-  
ridyléthyle, pyridylpropyle, pyridylbutyle, pyridylpentyle,



pyridylhexyle, pyrimidinylméthyle, pyrimidinylpentyle, triazolyléthyle, tétrazolylméthyle, tétrazolylbutyle, tétrazolylpentyle, etc.), et de préférence pyridyl(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>).

5           alcoxycarboxyloxy(alkyle inférieur) (par exemple méthoxycarboxyloxyméthyle, éthoxycarboxyloxyméthyle, 2-méthoxycarboxyloxyéthyle, 1-éthoxycarboxyloxyéthyle, 1-isopropoxycarboxyloxyéthyle, 1-méthoxycarboxyloxyéthyle, etc.) et de préférence (alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>)carboxyloxy  
10 (alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) et mieux encore (alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>) carboxyloxy(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>)

          azido(alcoxy inférieur)carboxyloxy(alkyle inférieur) (par exemple azidométhoxycarboxyloxyméthyle, 2-azidoéthoxycarboxyloxyméthyle, 1-(2-azidoéthoxycarboxyloxy)éthyle, 2-(2-azidoéthoxycarboxyloxy)éthyle, etc.) et  
15 de préférence azido(alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>)carboxyloxyalkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>;

          aroyloxy(alkyle inférieur) tel que benzoyloxy(alkyle inférieur) (par exemple benzoyloxyméthyle, 1-benzoyloxyméthyle, etc.), toluoyloxy(alkyle inférieur)  
20 (par exemple toluoyloxyméthyle, 1-toluoyloxyéthyle, etc.) etc. et de préférence benzoyloxy(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>)(alcanoyloxy supérieur)oxyalkyle inférieur, par exemple 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle, tridécanyloxyméthyle, octanoyloxyméthyle, tétradécanyloxyméthyle, tétradécanyloxyéthyle,  
25 le, etc.) et de préférence (alcanoyloxy en C<sub>7</sub> à C<sub>16</sub>)(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>)

          phtalidylidène(alkyle inférieur) (par exemple 3-phtalidylidèneméthyle, 1-(3-phtalidylidène)éthyle, 2-  
30 (3-phtalidylidène)éthyle, 1-(3-phtalidylidène)propyle, 2-(3-phtalidylidène)propyle, 3-(3-phtalidylidène)propyle, 1-(3-phtalidylidène)butyle, 2-(3-phtalidylidène)butyle, 3-(3-phtalidylidène)butyle, 4-(3-phtalidylidène)butyle, 1-(3-phtalidylidène)heptyle, etc.) et de préférence  
35 phtalidylidène(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) et phtalidyle (par exemple 3-phtalidyle, etc.).

Comme "alkyle inférieur" pour R<sup>3</sup>, on citera les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-

butyle, t-butyle, pentyle, hexyle, etc.

Les procédés 1 à 6 pour la préparation du composé (I) de l'invention sont expliqués en détail dans ce qui suit.

5 (1) Procédé 1

Le composé (I) ou un de ses sels peut être préparé en faisant réagir le composé (II) ou un de ses sels avec un agent estérifiant répondant à la formule :  $X-R^2$  (III) dans laquelle  $R^2$  et X sont tous deux tels que définis  
10 ci-dessus. Comme sels appropriés du composé (II) on citera ceux donnés comme exemple pour le composé (I).


La réaction peut être effectuée en présence d'une base organique ou minérale telle qu'un métal alcalin (par exemple le lithium, le sodium, le potassium, etc.),  
15 métal alcalino-terreux (par exemple le calcium, etc.), d'un hydru-  
re de métal alcalin (par exemple l'hydru-  
re de sodium), d'un hydru-  
re de métal alcalino-terreux (par exemple l'hy-  
dru-  
re de calcium, etc.), d'un hydroxyde de métal alcalin  
(par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potas-  
20 sium, etc.), d'un carbonate de métal alcalin (par exemple  
le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, etc.),  
d'un bicarbonate de métal alcalin (par exemple le bicar-  
bonate de sodium, le bicarbonate de potassium, etc.),  
d'un alcoolate de métal alcalin (par exemple le méthylate  
25 de sodium, l'éthylate de sodium, le t-butylate de potassium,  
etc.), d'un sel de métal alcalin d'acide alcanoïque (par  
exemple l'acétate de sodium, etc.), d'une trialkylamine  
(par exemple la triéthylamine, etc.), d'une pyridine (par  
exemple la pyridine, la lutidine, la picoline, etc.),  
30 d'une quinoléine, etc. et elle peut aussi être effectuée  
en présence d'un iodure métallique (par exemple l'iodure  
de sodium, etc.).

Cette réaction s'effectue habituellement dans un solvant classique qui n'influence pas dans un sens défavora-  
35 ble la réaction, tel que la N,N-diméthylformamide, le té-  
trahydrofurane, le diméthylsulfoxyde, la pyridine, le  
dioxane, le méthanol, l'éthanol, l'eau, l'acétone, l'acéto-

nitrile, le chloroforme, le benzène, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, l'acétate d'éthyle, l'hexaméthylphosphoramide, etc. ou un mélange de ceux-ci.

Lorsque l'alcool est utilisé comme agent  
5 d'estérification (III), la réaction est effectuée de préférence en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, le N-cyclohexyl-N'-(4-diéthylaminocyclohexyl)carbodiimide, le N,N'-diéthylcarbodiimide, le N,N'-diisopropylcarbodiimide,  
10 de, le N-éthyl-N'-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide, etc.), d'une cétèneimine (par exemple le N,N'-carbonylbis(2-méthylimidazole), d'une pentaméthylènegétène-N-cyclohexylimine, d'une diphénylcétène-N-cyclohexylimine, etc. des composés d'éther oléfinique ou acétylénique (par exemple  
15 l'éthoxyacétylène, l'éther  $\beta$ -chlorovinyléthylrique), d'un ester d'acide sulfonique de dérivé de N-hydroxybenzotriazole (par exemple le 1-(4-chlorobenzènesulfonyloxy)-6-chloro-1H-benzotriazole, etc.), d'une combinaison de phosphite de trialkyle ou de triphénylphosphine et de tétra-  
20 chlorure, de disulfure de carbone ou de diazènedicarboxylate (par exemple diazènedicarboxylate de diéthyle, etc.) d'un composé du phosphore (par exemple d'un polyphosphate d'éthyle, d'un polyphosphate d'isopropyle, d'un chlorure de phosphoryle, le trichlorure de phosphore, etc.),  
25 de chlorure de thionyle, de chlorure de benzènesulfonyle, de chlorure d'oxalyle, d'un sel de N-éthylbenzisoazolium, de 3-sulfonate de N-éthyl-5-phénylisoxazolium, d'un réactif (désigné sous le nom de "réactif de Vilsmeier") formé par la réaction d'une amide tel que la N,N-di(alkyle inférieur)formamide (par exemple la diméthylformamide, etc.),  
30 la N-méthylformamide, etc. avec un composé halogéné tel que le chlorure de thionyle, le chlorure de phosphoryle ou le phosgène, de tamis moléculaires, etc.

La température de réaction n'est pas déterminante et la réaction est habituellement effectuée en refroidissant, à une température supérieure à la température  
35 ambiante.



801401

Certains des composés de départ (III) utilisés dans le procédé 1 sont nouveaux et peuvent être préparés, par exemple à partir des composés connus par des procédés classiques. L'explication détaillée de ces procédés est donnée dans les préparations 2 à 6 ci-après.

(2) Procédé 2:

Le composé de l'invention (Ic) ou un de ses sels peut être préparé en oxydant le composé (Ib) ou un de ses sels.

Comme sels appropriés du composé (Ib), on peut citer les sels donnés comme exemple pour le composé (I).

La réaction d'oxydation de l'invention peut être effectuée par un procédé classique utilisé pour la transformation de -S- en  $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}$  par exemple en utilisant un agent oxydant tel que l'acide m-chloroperbenzoïque, l'acide perbenzoïque, l'acide peracétique, l'ozone, le peroxyde d'hydrogène, l'acide périodique, etc...

La réaction de l'invention est habituellement effectuée dans un solvant tel que l'eau, l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle ou n'importe quel autre solvant qui n'agit pas dans un sens défavorable sur la réaction.

La température de réaction n'est pas déterminante et la réaction est de préférence effectuée en refroidissant ou à la température ambiante.

(3) Procédé 3 :

Le composé (Ia) ou un de ses sels peut être préparé en réduisant le composé (Ic) ou un de ses sels.

Comme sels appropriés du composé (Ic), on citera ceux donnés comme exemples pour le composé (I).

La réduction conformément à l'invention peut être effectuée par un procédé classique utilisé pour la transformation de  $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}$  en -S-, par exemple, en utilisant du trichlorure de phosphore, une combinaison de chlorure stanneux et de chlorure d'acétyle, une combinaison d'un iodure de métal alcalin (par exemple l'iodure de sodium, etc.) et

d'un anhydride trihaloacétique (par exemple l'anhydride trifluoroacétique, etc.).

La réduction est habituellement effectuée dans un solvant tel que l'acétone, le dioxane, l'acétonitrile, le benzène, l'hexane, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène, le tétrahydrofurane, l'acétate d'éthyle, ou tout autre solvant qui n'agit pas dans un sens défavorable sur la réaction.

La température de réaction n'est pas déterminante et la réaction peut habituellement être effectuée en refroidissant ou à la température ambiante.

(4) Procédé 4 :

Le composé (Ie) ou un de ses sels peut être préparé en soumettant le composé (Id) ou un de ses sels à une réaction d'élimination du groupe protecteur du carboxy dans  $R_a^2$ .

Comme procédé approprié pour la réaction d'élimination on citera un procédé classique tel que l'hydrolyse, la réduction etc.

(i) Pour l'hydrolyse :

L'hydrolyse est de préférence effectuée en présence d'un acide.

Comme acide approprié, on citera un acide minéral (par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, etc.), un acide organique (par exemple l'acide formique, l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide propionique, l'acide méthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, etc.), une résine échangeuse d'ions acide, etc. Lorsqu'on utilise, dans cette réaction, un acide organique tel que l'acide trifluoroacétique et l'acide p-toluènesulfonique, la réaction est de préférence effectuée en présence d'agents capteurs de cations (par exemple l'anisole, etc.).

L'acide convenant pour cette hydrolyse peut être choisi suivant la nature du groupe protecteur à éliminer, par exemple cette hydrolyse peut de préférence être utilisée dans les cas où le groupe protecteur du carboxy est

un groupe alkyle inférieur substitué ou non substitué, un groupe mono(ou di ou tri)phényl(alkyle inférieur) substitué ou non substitué, etc.

L'hydrolyse est habituellement effectuée dans un solvant classique qui n'agit pas dans un sens défavorable sur la réaction tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'alcool t-butylique, le tétrahydrofurane, la N,N-diméthylformamide, le dioxane ou un mélange de ceux-ci, et en outre les acides ci-dessus peuvent également être  
5  
10 utilisés comme solvant lorsqu'ils sont sous forme liquide.


La température de réaction de cette hydrolyse n'est pas déterminante, et la réaction est habituellement effectuée en refroidissant à une température supérieure à la température ambiante.

15 (II) Pour la réduction :

La réduction est effectuée d'une manière classique comprenant une réduction chimique et une réduction catalytique.

Comme agents réducteurs appropriés utilisables dans la réduction chimique, on citera une combinaison d'un  
20 métal (par exemple l'étain, le zinc, le fer, etc.) ou d'un composé métallique (par exemple le chlorure de chrome, l'acétate de chrome, etc.), et d'un acide organique ou minéral (par exemple l'acide formique, l'acide acétique,  
25 l'acide propionique, l'acide trifluoroacétique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, etc.).

Comme catalyseurs appropriés pour l'utilisation dans la réduction catalytique, on citera des catalyseurs  
30 classiques tels que des catalyseurs au platine (par exemple une plaque de platine, une éponge de platine, du noir de platine, du platine colloïdal, de l'oxyde de platine, un fil de platine, etc.), des catalyseurs au palladium (par exemple une éponge de palladium, du noir de palladium, de  
35 l'oxyde de palladium, du palladium sur carbone, du palladium colloïdal, du palladium sur sulfate de baryum, du palladium sur du carbonate de baryum, etc.), des catalyseurs au nickel (par exemple du nickel réduit, de l'oxyde



801491

de nickel, du nickel de Raney), etc.), des catalyseurs au cobalt (par exemple du cobalt réduit, du cobalt de Raney, etc), des catalyseurs du fer (par exemple du fer réduit, du fer de Raney, etc.), des catalyseurs au cuivre (par exemple du cuivre réduit, du cuivre de Raney, du cuivre d'Ullman, etc.) etc.

La manière d'effectuer la réduction peut être choisie en fonction de la nature du groupe protecteur à éliminer, par exemple la réduction chimique peut être utilisée de préférence lorsque le groupe protecteur du carboxy est un groupe halo(alkyle inférieur) ou un groupe analogue et la réduction catalytique est de préférence utilisée lorsque le groupe protecteur du carboxy est un groupe mono( ou di ou tri)phényl(alkyle inférieur) substitué ou non substitué, etc.

La réduction est habituellement effectuée dans un solvant classique qui n'influe pas sur la réaction tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le propanol, la N,N-diméthylformamide ou un mélange de ceux-ci. En outre, lorsque les acides ci-dessus devant être utilisés dans la réduction chimique sont sous forme liquide, ils peuvent être aussi utilisés comme solvant. En outre, un solvant utilisable dans la réduction catalytique peut être le solvant indiqué ci-dessus, et un autre solvant classique tel que l'éther diéthylique, le dioxane, le tétrahydrofurane, etc. ou un mélange de ceux-ci.

La température de réaction de cette réduction n'est pas déterminante et la réaction est habituellement effectuée sous refroidissement ou à chaud.

Les procédés indiqués ci-dessus peuvent être choisis en fonction de la nature du groupe protecteur à éliminer.

(5) Procédé 5 :

Le composé (Ig) ou un de ses sels peuvent être préparés en soumettant le composé (If) ou un de ses sels à une réaction d'élimination du groupe protecteur de l'hydroxy dans  $R_c^2$

80141

Le sel approprié du composé (If) peut être l'un de ceux donnés comme exemple pour le composé (I).

La réaction est effectuée par un procédé classique tel qu'hydrolyse, réduction etc.

5 Le procédé d'hydrolyse et de réduction, et les conditions de réaction (par exemple la température de réaction, le solvant, etc.) sont pratiquement les mêmes que ceux donnés comme exemple pour l'élimination du groupe protecteur du carboxy dans le procédé 4.

10 La présente invention comprend les cas où le ou les groupes amino protégés, et/ou le ou les groupes carboxy protégés sont transformés en le ou les groupes amino libres et/ou le ou les groupes carboxy-libres correspondants, respectivement, pendant la réaction.

15 (6) Procédé 6:

Le composé (Ii) ou un de ses sels peut être préparé en soumettant le composé (Ih) ou un de ses sels à la réaction d'élimination du groupe protecteur du groupe amino dans  $R_a^1$ .

20 Comme sel approprié du composé (Ih), on peut citer ceux donnés comme exemple pour le composé (I).

Cette réaction est effectuée par un procédé classique tel qu'hydrolyse, réduction, etc.

25 La procédé d'hydrolyse et de réduction, et les conditions réactionnelles (par exemple température de réaction, solvant, etc.) sont pratiquement les mêmes que celles données comme exemple pour l'élimination du groupe protecteur du carboxy dans le procédé 4.

30 La présente invention couvre les cas où le ou les groupes carboxy protégés et/ou le ou les groupes hydroxy protégés sont transformés en le ou les groupes carboxy libres et/ou le ou les groupes hydroxy libres correspondants, respectivement, pendant la réaction.

35 Les composés (I) dans lesquels  $R^2$  est un groupe alkyle peuvent se préparer par les procédés indiqués ci-dessus, et des explications détaillées sont données pour ceux-ci dans les exemples ci-dessous.

801101

Les composés (I) de l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont nouveaux et présentent une activité antimicrobienne élevée, ils inhibent le développement d'une grande variété de microorganismes pathogènes parmi lesquels des microorganismes gram-positifs et gram-négatifs et ils sont utiles comme agents antimicrobiens, en particulier pour l'administration orale.

Pour l'administration thérapeutique, les composés de l'invention (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont utilisés sous forme d'une préparation pharmaceutique classique contenant ce composé comme ingrédient actif, en mélange avec des supports pharmaceutiquement acceptables tels qu'un excipient organique ou minéral solide ou liquide convenant pour l'administration orale, parentérale et externe.

Les composés de l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables possèdent une activité antimicrobienne élevée et seront utilisés pour l'administration par injection, en suppositoire ou orale en particulier pour l'administration orale, leur préparation étant expliquée, par exemple comme il est indiqué ci-dessous.

Les préparations pharmaceutiques peuvent être sous forme solide, telle que comprimé, granulé, poudre, capsule ou sous une forme liquide telle que solution, suspension, sirop, émulsion, limonade, etc.

Si nécessaire, on peut incorporer dans les préparations ci-dessus des substances auxiliaires, des agents stabilisants, des agents mouillants, et tous autres additifs qui sont communément et classiquement utilisés dans les préparations de céphalosporine telles que le lactose, le stéarate de magnésium, l'argile blanche, le saccharose, l'amidon de maïs, le talc, l'acide stéarique, la gélatine, l'agar-agar, la pectine, l'huile d'arachide, l'huile d'olive, le beurre de cacao, l'éthylèneglycol, etc.

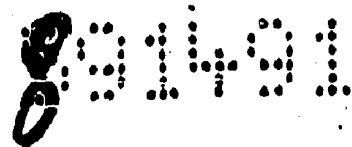
La posologie des composés (I) peut varier; elle dépend de l'âge, de l'état du malade, de la nature de la maladie, de la nature des composés (I) administrés etc. En

8

801491

général, on peut administrer à un malade des quantités comprises entre 1 mg et environ 4000 mg ou même davantage par jour. Une dose unique moyenne d'environ 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg des composés (I) de l'invention peut être utilisée pour le traitement de maladies infectieuses provoquées par des microorganismes pathogènes.

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration de la présente invention.



### Préparation 1

Du chlorure de n-nonanoyle (23 g) a été ajouté  
 goutte à goutte à une solution agitée de glycérine (6,0 g)  
 dans de la pyridine sèche (60 ml) entre 0 et 5°C pendant  
 5 30 minutes. Le mélange a été agité à la même température  
 pendant une heure, et puis on l'a laissé reposer à la  
 température ambiante toute la nuit. Le mélange résultant  
 a été déversé dans de l'eau et de la glace (300 ml), et  
 extrait avec de l'acétate d'éthyle (50 ml x 2). L'extrait  
 10 a été lavé avec de l'eau (10 ml), une solution aqueuse  
 d'acide chlorhydrique à 10 % et une solution aqueuse satu-  
 rée de chlorure de sodium (40 ml) tour à tour, et puis sé-  
 ché sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été  
 évaporée sous vide, et le résidu a été soumis à la chromato-  
 15 graphie sur colonne sur du gel de silice (636 g) avec un  
 mélange de chloroforme et d'acétone (30 : 1). L'éluat a  
 été évaporé sous vide pour donner du 1,3-di-n-nonanoyloxy-  
 2-propanol, p.f. 30-31°C.

IR. (Film) : 3480, 1745  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0,7-2,0 (30 H, m), 2,33 (4H, t,  
 J=7Hz), 2,87 (1H, large s), 3,9-4,4 (5H,  
 large s).

### Préparation 2

DU chlorure de bromoacétyle (113 g) a été ajouté  
 30 goutte à goutte à une solution agitée d'alcool 4-nitroben-  
 zylique (9,2 g) et de pyridine (10 ml) dans du tétrahydro-  
 furane sec (100 ml) à 0°C pendant 50 minutes. Le mélange a  
 été agité entre 0 et 5°C pendant 30 minutes et évaporé  
 sous vide. Le résidu a été dissous dans un mélange de chlo-  
 30 roforme (70 ml) et d'eau (20 ml), et puis la couche organi-  
 que a été séparée. La couche organique a été lavée avec une  
 solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique et de l'eau,  
 tour à tour, et puis séchée sur du sulfate de magnésium  
 anhydre. La solution a été évaporée sous vide, et le résidu  
 35 a été recristallisé dans du méthanol pour donner des cris-  
 taux (6,74 g) de bromoacétate de 4-nitrobenzyle.

801491

I.R.(Nujol) : 1760, 1610  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 4,13 (2H, s), 5,32 (2H, s),  
7,52 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,23 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

### Préparation 3

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

(1) 6-bromohexanoate de 4-nitrobenzyle

IR (Film) : 1740, 1605  $\text{cm}^{-1}$

10 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,1-2,1 (6H, m), 2,41 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,40 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,20 (2H, s),  
7,47 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,20 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

(2) 4-chlorobutyrate de 4-nitrobenzyle

IR (Film) : 1740  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,9-2,3 (2H, m), 2,6 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,7 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,3 (2H, s),  
7,5 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,2 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

### Préparation 4


De l'iodure de sodium (3,5 g) a été lentement  
ajouté à une solution agitée de bromoacétate de 4-nitroben-  
20 zyle (5,0 g) dans de l'acétone (50 ml) à la température ambiante pendant 5 minutes, et la solution a été agitée à la même température pendant 2,25 heures. Le mélange résultant a été évaporé sous vide, et le résidu a été dissous dans un  
25 mélange d'acétate d'éthyle (40 ml) et d'eau (15 ml). La couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, tour à tour, et puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Après que la solution a été évaporée sous vide, on a laissé le résidu reposer dans un  
30 réfrigérateur toute la nuit et on l'a trituré avec du méthanol (10 ml) pour donner des cristaux (5,25 g) d'iodoacétate de 4-nitrobenzyle, p.f. 62,5 à 63,5°C.

IR (Nujol) : 1735  $\text{cm}^{-1}$

35 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 3,80 (2H, s), 5,28 (2H, s),  
7,55 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,25 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

### Préparation 5

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



801401

(1) 6-iodohexanoate de 4-nitrobenzyle

IR (Film) : 1740 cm<sup>-1</sup>

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,2-2,1 (6H, m), 2,40 (2H, t, J=6Hz), 3,15 (2H, t, J=6Hz), 5,17 (2H, s), 7,43 (2H, d, J=9Hz), 8,15 (2H, d, J=9Hz),

5

(2) 4-iodobutyrates de 4-nitrobenzyle

IR (Film) : 1745 cm<sup>-1</sup>

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,9-2,4 (2H,m), 2,56 (2H, t, J=6Hz), 3,27 (2H, t, J=6Hz), 5,27 (2H, s), 7,53 (2H, d, J=9Hz), 8,23 (2H, d, J=9Hz).

10

EXEMPLE 1

De l'iodure de n-butyle (13,4 g) et de la triéthylamine (6,1 ml) ont été ajoutés à une solution d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 10,0 g) dans de la N,N-diméthylformamide sèche (100 ml) en refroidissant par de la glace, et agités à 40°C pendant 3 heures et demie. La solution résultante a été déversée dans un mélange d'acétate d'éthyle (300 ml) et d'eau (500 ml) et réglée à un pH de 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 6N. Après séparation de la couche organique, la couche aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (100 ml x 2). La couche organique et l'extrait ont été combinés et lavés avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, une solution aqueuse à 5 % de thiosulfate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium tour à tour. Après traitement de la solution avec du charbon activé, la solution a été séchée sur du sulfate de magnésium anhydre.

15

20

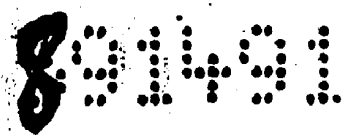
25

La solution a été évaporée sous vide, et le résidu a été trituré avec de l'éther diéthylique (100 ml). Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'éther diéthylique (20 ml) deux fois et séchés sur du pentoxyde de phosphore sous vide pour donner du 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-butyle (isomère syn, 7,6 g).

30

35

IR (Nujol) : 3250, 3170, 3050, 1790, 1780, 1770, 1725, 1700, 1660, 1635, 1565, 1550 cm<sup>-1</sup>



R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0,88 (3H, t, J=6Hz), 1,13-1,92  
 (4H, large), 3,62 (2H, d, J=4Hz), 3,88  
 (3H, s), 4,17 (2H, t, J=6Hz), 5,10 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,47  
 5 (1H, t, J=4Hz), 7,35 (1H, s), 8,45 (1H, s),  
 9,63 (1H, d, J=8Hz), 12,82 (1H, s).

#### EXEMPLE 2

Des tamis moléculaires (3 Å) (10 g) ont été ajoutés à une solution d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-  
 10 2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylique (isomère syn, 5 g) dans de la pyridine sèche (45 ml) et agités à la température ambiante pendant 40 minutes. Du tétrahydrofurane sec (15 ml) et du 2,2-diméthyl-4-hydroxyméthyl-1,3-dioxolane (1,6 g) ont été ajoutés à la solution et puis refroidis avec de l'eau et de la glace. Après addition de dicyclohexylcarbodiimide (3,8 g) à la solution, celle-ci a été agitée entre 0 et 3°C sous une atmosphère d'azote gazeux pendant 6 heures. Le mélange résultant a été ajouté à de l'eau et de la glace (300 ml) et séparé par filtration. Le filtrat a été extrait avec de l'acétate d'éthyle  
 20 (300 ml) deux fois. De l'eau et de la glace ont été ajoutées à l'extrait et la solution a été réglée à un pH de 3 à 4 avec de l'acide chlorhydrique 3N et lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La couche organique a été réglée à un pH de 7 à 8 avec une solution  
 25 aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et lavée avec de l'eau. La solution a été séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide pour donner une huile marron (3,6 g). L'huile a été purifiée  
 30 par chromatographie sur colonne sur du gel de silice pour donner du 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de (2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyle (isomère syn, 2,4 g).

IR (Nujol) : 3500, 3250, 3200, 3160, 3040,  
 35 1780, 1710, 1680, 1630 cm<sup>-1</sup>

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1,37 (3H, s), 1,43 (3H, s),  
 3,5-3,7 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,6-4,6

801401

(5H, m), 5,07 (1H, d, J=5Hz), 6,02 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,5-6,8 (1H, m), 7,85 (1H, d, J=9Hz), 8,57 (1H, s), 11,7 (1H, large s).

EXEMPLE 3

5 Des tamis moléculaires (3 Å) (15 g) ont été ajoutés à une solution d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 8,2 g) dans de la pyridine sèche (80 ml), et agités à la température ambiante pendant 30 minutes. Du tétrahydrofurane sec (15 ml) et de la 2-hydroxyméthylpyridine (2,2 g) ont été ajoutés à la solution et refroidis avec de l'eau et de la glace. Après addition de dicyclohexylcarbodiimide (6,2 g) à la solution, celle-ci a été agitée entre 0 et 3°C sous une atmosphère d'azote gazeux pendant 4 heures et, 15 en outre, à la température ambiante pendant 14 heures. De l'acétate d'éthyle (200 ml) a été ajouté au mélange résultant et séparé par filtration. Le filtrat a été réglé à un pH de 3 à 4 avec de l'acide chlorhydrique 3N. Après avoir retiré la couche organique de la solution résultante, de 20 l'acétate d'éthyle (400 ml) a été ajouté à la solution aqueuse. Celle-ci a été réglée à un pH de 8 à 9 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La couche aqueuse a été extraite avec une solution mélangée d'acétate d'éthyle (200 ml) et de tétrahydrofurane (200 ml). 25 La couche organique a été combinée et lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous vide pour donner une huile de couleur orange (6,0 g). L'huile a été purifiée par chromatographie sur colonne sur du gel de silice pour donner de l'huile pure (3,5 g). L'huile a été pulvérisée avec de l'éther diisopropylique pour donner une poudre jaune pâle (2,8 g de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-pyridylméthyle (isomère syn).

35 IR (Nujol) : 3250, 3150, 3050, 1760, 1730, 1690, 1650  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3,5-3,8 (2H, m), 3,93 (3H, s),

5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,37 (2H, s), 5,98 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,8 (1H, m), 7,3-8,1 (4H, m), 8,5-8,8 (2H, m), 9,75 (1H, d, J=8Hz).

#### EXEMPLE 4

5 De la dicyclohexylcarbodiimide (6,5 g) a été ajoutée à une solution agitée d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 8,6 g) et de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxyméthyléthanol (7,8 g) dans un mélange de pyridine sèche (80 ml) et de tétrahydrofurane sec (25 ml) à 3°C, et puis agitée  
10 entre 0 et 5°C pendant 4 heures et on l'a laissée au repos à la température ambiante toute la nuit. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (450 ml) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (450 ml). De l'eau  
15 (50 ml) a été ajoutée à l'extrait et réglée à un pH de 2 à 3 avec de l'acide sulfurique à 20 %. La couche organique a été séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (100 ml x 2) et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, tour à tour, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Après avoir retiré la solution sous  
20 vide, le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (370 g) avec un mélange de chloroforme et d'acétone (5 : 1). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner une poudre (4,62 g) de 7-[2-(2-formamido-  
25 thiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3330, 3260, 1785, 1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$

30 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-1,8 (30H, m), 2,30 (4H, t, J=6Hz), 3,4-3,6 (2H, large s), 3,92 (3H, s), 4,1-4,4 (4H, m), 5,06 (1H, d, J=5Hz), 5,3-5,5 (1H, m), 6,03 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,48-6,65 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=8Hz), 8,52 (1H, s).

35

#### EXEMPLE 5

De l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 6,0 g)

§ 0 1 4 1

a été dissous dans une solution mélangée de diméthylsulfoxyde sec (90 ml) et de diméthylformamide sèche (30 ml). Après addition de triéthylamine (1,58 g) à la solution agitée à 9°C pendant 2 minutes, on y a ajouté du cyclohexanecarboxylate d'iodométhyle (4,2 g) avec agitation pendant 5 minutes, et puis on a agité avec refroidissement par de la glace pendant 35 minutes. De l'eau et de la glace (500 ml) ont été ajoutées à la solution résultante et on a extrait avec de l'acétate d'éthyle trois fois. La solution a été ultérieurement lavée avec une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium, une solution aqueuse de thiosulfate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et on a séché sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide, et le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne sur du gel de silice (100 g) avec une solution mélangée de chloroforme et d'acétone (10 : 3). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner le résidu purifié. Le résidu a été pulvérisé avec de l'éther diisopropylique et séché sous vide pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de cyclohexylcarbonyloxyméthyle (isomère syn, 4,0 g).

IR (Nujol) : 3410, 3300, 1775, 1745, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,0-2,5 (1H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,05 (3H, s), 5,08 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,83 (2H, s), 5,92 (2H, s), 6,10 (1H, ABq,  $J=9\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 6,6-6,9 (1H, m), 6,75 (1H, s), 8,00 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de cyclohexylcarbonyloxyméthyle, (isomère syn).

35

EXEMPLE 6

A une solution de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de sodium (isomère syn, 5,0 g) dans de la N,N-diméthylformamide (100 ml), on a ajouté du bromoacétate de t-butyle (2,9 g), et la solution a été agitée pendant 3 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été extrait avec de l'acétate d'éthyle. La couche organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et

801401

de l'eau, tour à tour, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de t-butoxycarbonylméthyle (isomère syn, 3,2 g), p.f. 188-190°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3250, 3080, 1775, 1730, 1654,  
1620  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO,  $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,45 (9H, s), 3,65 (2H, m),  
3,85 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,15 (1H, d,  
J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,67  
(1H, m), 6,72 (1H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

#### EXEMPLE 7

Un mélange d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 6,0 g) et de tamis moléculaires (20 g) dans de la pyridine sèche (60 ml), a été agité entre 0 et 5°C pendant une heure, et on y a ajouté du 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyl-éthanol (4,6 g). Du chlorure de benzènesulfonyle (2,6 g) a été ajouté goutte à goutte à la solution agitée entre -5 et -3°C pendant 30 minutes, et puis agité à 0°C pendant une heure. Le mélange résultant a été déversé dans de la glace broyée (300 g), réglé à un pH de 1 à 2 avec de l'acide sulfurique à 20 %, et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (300 ml). L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, tour à tour, et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous pression réduite, et le résidu a été soumis à une chromatographie sur colonne sur du gel de silice (200 g) avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20 : 1). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner une poudre (3,1 g) de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyle (isomère syn).

I.R. (Nujol) : 3270, 1785, 1750, 1700, 1665  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0,6-2,1 (30H, m), 3,2-3,8  
(8H, m), 4,0 (3H, s), 4,9-5,2 (2H, m)  
5,3 (1H, d, J=5Hz), 5,7-6,7 (3H, m), 7,2

891491

(1H, s), 8,0 (1H, d, J=8Hz), 8,6 (1H, s),  
11,8 (1H, s).

#### EXEMPLE 8

De la dicyclohexylcarbodiimide (3,96 g) a été  
5 ajoutée à une solution agitée d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique  
(isomère syn, 6,58 g) et de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxy-  
méthyléthanol (8,23 g) dans un mélange de pyridine sèche  
(60 ml) et de tétrahydrofurane sec (20 ml) à 3°C, et puis  
10 agitée entre 0 et 5°C pendant 4,75 heures, et, en outre, à  
la température ambiante pendant une heure. Le mélange ré-  
sultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (350 ml)  
et extrait avec de l'acétate d'éthyle (500 ml). De l'eau  
(50 ml) a été ajoutée à l'extrait et on a réglé à un pH de  
15 2 à 3 avec de l'acide sulfurique à 20 %. La couche organi-  
que a été séparée et lavée avec une solution aqueuse satu-  
rée de chlorure de sodium (100 ml x 2) et une solution  
aqueuse de bicarbonate de sodium, tour à tour, et séchée  
sur du sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation de  
20 la solution sous vide, le résidu a été soumis à une chroma-  
tographie sur colonne sur du gel de silice (266 g) avec un  
mélange de chloroforme et de méthanol (20 : 1). L'éluat a  
été évaporé sous vide pour donner une poudre (6,24 g) de  
25 céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyl-  
éthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3250, 1795, 1735, 1695, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.H.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-2,1 (46H, m), 3,3-3,8

(8H, m), 4,0 (3H, s), 4,9-5,4 (3H, m),

30 5,7-6,7 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,8 (1H,

d, J=8Hz), 8,5 (1H, s), 11,7 (1H, large s).

#### EXEMPLE 9

Les exemples suivants ont été obtenus d'une ma-  
nière semblable à celle des exemples 1 à 8.

35 (1) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétami-  
do]-3-céphem-4-carboxylate de n-hexyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3250, 3170, 3050, 1790, 1740, 1720,  
1700, 1660, 1640, 1570, 1550  $\text{cm}^{-1}$

- 5 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,82 (3H, t, J=6Hz),  
1,00-1,77 (8H, large), 3,57 (2H, d, J=4Hz),  
3,87 (3H, s), 4,13 (2H, t, J=6Hz), 5,10  
(1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
6,48 (1H, t, J=4Hz), 7,37 (1H, s), 8,48  
(1H, s), 9,65 (1H, d, J=8Hz), 12,73 (1H, s)
- 10 (2) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-octyle (isomère syn).  
IR (Nujol) : 3250, 3150, 3050, 1790, 1730, 1690,  
1550  $cm^{-1}$
- 15 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,92 (3H, t, J=6Hz), 1,10-  
1,90 (12H, large), 3,60 (2H, d, J=4Hz),  
3,90 (3H, s), 4,17 (2H, t, J=6Hz), 5,13  
(1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
6,50 (1H, t, J=4Hz), 7,22 (1H, s), 8,50  
(1H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz), 12,77 (1H, s)
- 20 (3) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-décyle (isomère syn).  
IR (Nujol) : 3250, 3150, 3050, 1790, 1730,  
1690, 1660, 1550  $cm^{-1}$
- 25 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,83 (3H, t, J=6Hz), 1,13-  
1,83 (16H, large), 3,58 (2H, d, J=4Hz),  
3,88 (3H, s), 4,17 (2H, t, J=6Hz), 5,13  
(1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
6,50 (1H, t, J=4Hz), 7,37 (1H, s), 8,50  
(1H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz)
- 30 (4) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 82 à 84°C.  
IR (Nujol) : 3310, 1790, 1740, 1690 (large)  $cm^{-1}$
- 35 R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0,7-1,1 (6H, m), 1,1-2,7  
(8H, m), 3,3-3,7 (8H, m), 4,0 (3H, s),  
4,8-5,4 (3H, m), 5,7-6,6 (3H, m), 7,2  
(1H, s), 7,8 (1H, d, J=9Hz), 8,5 (1H, s),  
11,7 (1H, large s)
- (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 4-nitrobenzyloxy-carbonylméthyl-

801491

le (isomère syn),

IR (Nujol) : 3450, 3320, 1775, 1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 3,56 (2H, large s), 4,02 (3H, s),  
 4,83 (2H, s), 5,05 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,28  
 5 (2H, s), 5,75 (2H, large s), 6,06 (1H, q,  
 $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 6,66 (1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 6,72  
 (1H, s), 7,48 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,93 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 8,20 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

10 (6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-  
 céphem-4-carboxylate de 5-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)  
 pentyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,2-2,0 (6H, m), 2,40 (2H, t,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 3,35-3,65 (2H, m), 4,00 (3H, s),  
 4,23 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,02 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 5,17 (2H, s), 5,73 (2H, large s), 6,05  
 (1H, q,  $J=9\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 6,4-6,6 (1H, m), 6,70  
 (1H, s), 7,45 (2H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7,83 (1H,  
 d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,15 (2H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

20 (7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-  
 3-céphem-4-carboxylate de 3-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)  
 propyle (isomère syn), p.f. 98 à 100°C.

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1775, 1725, 1675  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,8-2,3 (2H, m), 2,58 (2H, t,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 3,4-3,6 (2H, m), 4,0 (3H, s), 4,3  
 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,02 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,18  
 (2H, s), 5,63 (2H, large s), 6,03 (1H, q,  
 $J=9\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 6,52 (1H, q,  $J=6\text{Hz}, 4\text{Hz}$ ),  
 6,70 (1H, s), 7,47 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,70  
 30 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,13 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(8) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-  
 céphem-4-carboxylate de 1-diphénylméthoxycarbonylpro-  
 pyle (isomère syn), p.f. 133 à 138°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 1776, 1730, 1672  $\text{cm}^{-1}$

35 R.M.N. ( $\text{DMSO}-d_6, \delta$ ) : 0,92 (3H, m), 1,90 (2H, m),  
 3,62 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,07 (1H, m),  
 5,17 (1H, m), 5,80 (1H, m), 6,60 (1H, m),

6,68 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,3 (10H, m),  
9,53 (1H, d, J=8Hz)

(9) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-hexyle (isomère syn).

5 IR (Nujol) : 3500, 3250, 3100, 3000-2200, 1780,  
1730, 1660, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$

10 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,87 (3H, t, J=6Hz), 1,17-  
1,90 (8H, large), 3,65 (2H, d, J=4Hz),  
3,90 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6Hz), 5,17 (1H,  
d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
6,57 (1H, d, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23  
(2H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz)

(10) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-octyle (isomère syn).

15 IR (Nujol) : 3500, 3260, 3100, 3000-2200, 1780,  
1730, 1680, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,87 (1H, t, J=6Hz), 1,10-  
1,83 (12H, large), 3,63 (2H, d, J=4Hz),  
3,90 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6Hz), 5,17  
(1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
6,58 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23  
(2H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz).

(11) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-décyle (isomère syn).

25 IR (Nujol) : 3500, 3260, 3100, 3000-2000, 1780,  
1730, 1660, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$

30 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,87 (3H, t, J=6Hz), 1,13-  
1,83 (16H, large), 3,63 (2H, d, J=4Hz),  
3,87 (3H, s), 4,20 (2H, t, J=6Hz), 5,15 (1H,  
d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,57  
(1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23 (2H, s),  
9,53 (1H, d, J=8Hz)

(12) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-pyridylméthyle (isomère syn).

35 IR (Nujol) : 3550, 3400, 3300, 3150, 1780, 1730,  
1690, 1670, 1650, 1630  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3,5-3,8 (2H, m), 3,87 (3H, s),

5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,34 (2H, s), 5,89 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,4-7,0 (1H, m), 6,74 (1H, s), 7,0-8,6 (6H, m), 9,59 (1H, d, J=8Hz)

5 (13) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) 3400, 3300, 1770, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,6-2,0 (30H, m), 3,3-3,8 (10H, m), 4,0 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,1-5,4 (1H, m), 5,75 (2H, large s), 6,07 (1H, q, J=5Hz, 9Hz), 6,3-6,7 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=9Hz)

10

15

(14) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 97 à 98°C.

IR (Nujol) : 3420, 3250, 1760, 1725, 1650  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-1,8 (46H, m), 3,5-3,8 (10H, m), 4,05 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,27 (1H, m), 5,6 (2H, large s), 6,05 (1H, q, J=5Hz, 9Hz), 6,47-6,67 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=9Hz)

20

25

(15) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 83 à 85°C.

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1725, 1675  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,92 (6H, t, J=6Hz), 1,1-1,7 (8H, m), 3,2-3,8 (10H, m), 4,0 (3H, s), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,24 (1H, m), 5,7-6,2 (3H, m), 6,52 (1H, large s), 6,71 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=8Hz).

30

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-N-butoxy-1-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

35

(16) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxy-méthyléthyle (isomère syn).

IR (Kujol) : 3420, 3320, 1780, 1735, 1675  $\text{cm}^{-1}$

5

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0,7-2,0 (30H, m), 2,1-2,6 (4H, m), 3,4-3,7 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,15-4,50 (4H, m), 5,10 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,2-5,8 (3H, m), 6,10 (1H, q,  $J=5\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ),

6,5-6,7 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,93 (1H, d,  
J=8Hz)

(17) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-dihydroxypropyle (isomère syn)

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3,3-5,0 (9H, m), 3,82 (3H, s),  
5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz,  
8Hz), 6,5-6,8 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,12  
(2H, large s), 9,50 (1H, d, J=8Hz)

(18) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyacédamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-butyle (isomère syn)

IR (Nujol) : 3500-2200, 1780, 1730, 1680, 1620,  
1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,9 (3H, t, J=6Hz), 1,13-  
1,80 (4H, large), 3,63 (2H, d, J=4Hz), 3,85  
(3H, t), 4,18 (2H, t, J=6Hz), 5,12 (1H, d,  
J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,51  
(1H, t, J=4Hz), 6,73 (1H, s), 7,18 (2H, s),  
9,60 (1H, d, J=8Hz).

#### EXEMPLE 10

Une solution d'acide 3-chloroperbenzoïque (0,9 g) dans du chlorure de méthylène (10 ml) a été ajoutée goutte à goutte à une solution agitée de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyle (isomère syn, 3,0 g) dans du chlorure de méthylène (30 ml) entre -7 et -3°C pendant 30 minutes, et puis agitée à 0°C pendant 35 minutes. Le mélange résultant a été lavé avec une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, tour à tour et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Après avoir retiré le solvant de la solution sous vide, le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (120 g) avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20 : 1). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner une poudre (2,44 g) de 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octy-

801401

loxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3200 (large), 1795, 1730, 1695,  
1650  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-1,8 (30H, m), 3,2-3,8  
(10H, m), 3,90 (3H s), 4,62 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
5,0-5,4 (1H, m), 6,0-6,4 (2H, m), 7,22  
(1H, s), 8,22 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,43 (1H,  
s).

#### EXEMPLE 11

10 Les composés suivants ont été obtenus d'une ma-  
nière semblable à celle de l'exemple 10.

(1) 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxy-  
iminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécylo-  
xy-1-n-dodécyloxyméthyléthyle (isomère syn), p.f.

15 179 à 182°C.

IR (Nujol) : 3500, 3230, 1790, 1725, 1685,  
1655  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-2,0 (46H, m), 3,2-3,3  
(10H, m), 3,9 (3H, s), 4,6 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
5,0-5,4 (1H, m), 6,0-6,4 (2H, m), 7,3  
(1H, s), 8,2 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,5 (1H, s)

(2) 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxy-  
iminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-  
1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 186 à

25 188°C.

IR (Nujol) : 3500, 3260, 3170, 1790, 1735,  
1695, 1665  $\text{cm}^{-1}$

3P R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,75-1,75 (14H, m), 3,30-3,85  
(10H, m), 3,93 (3H, s), 4,72 (1H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 5,2-5,5 (1H, m), 6,15-6,55 (2H,  
m), 7,3 (1H, s), 8,38 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
8,60 (1H, s), 11,8 (1H, large s)

#### EXEMPLE 12

35 De l'anhydride 2,2,2-trifluoroacétique (2,12 g)  
a été ajouté goutte à goutte à une solution agitée de 1-oxy-  
de de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétami-  
do]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxy-

801401

méthyléthyle (isomère syn, 2,34 g) et d'iodure de sodium (1,56 g) dans de l'acétone sèche (40 ml) entre 0 et 5°C pendant 45 minutes, et agité entre 0 et 5°C pendant 2 heures. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (200 ml) et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (110 ml). L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, tour à tour, et puis séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation de la solution sous vide, le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (100 g) avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20 : 1). L'éluat a été évaporé sous vide pour donner une poudre (1,57 g) de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyle (isomère syn, 1,57 g).

IR (Nujol) : 3200 (large), 1785, 1725, 1680, 1650  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-1,7 (30H, m), 3,3-3,8 (10H, m), 4,0 (3H, s), 5,07 (1H, d, J=5Hz), 5,1-5,4 (1H, m), 6,05 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,7 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=8Hz), 8,53 (1H, s).

25 EXEMPLE 13

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de l'exemple 12.

(1) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3350, 3300, 3200, 1780, 1730, 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-2,0 (46H, m), 3,3-3,8 (10H, m), 3,95 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,22 (1H, m), 6,02 (1H, q, J=5Hz, 9Hz), 6,47-6,70 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=9Hz), 8,50 (1H, s).

(2) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 83 à 87°C.

IR (Nujol) : 3250, 1785, 1735, 1695, 1665  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,65-1,8 (14H, m), 3,30-3,83 (10H, m), 3,93 (3H, s), 5,03 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,23 (1H, m), 6,00 (1H, q,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 6,43-6,73 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,50 (1H, s), 11,8 (1H, large s).

#### EXEMPLE 14

Une suspension de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 4-nitrobenzyloxycarbonylméthyle (isomère syn, 1,34 g) et de palladium à 10 % sur du carbone (0,7 g) dans du tétrahydrofurane (50 ml) et de méthanol (15 ml) a été soumise à la réduction catalytique sous une atmosphère d'hydrogène, sous 1 atmosphère, jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène ait cessé. Après avoir retiré la substance insoluble par filtration, le filtrat a été concentré sous vide. Le résidu a été trituré avec de l'acétate d'éthyle pour donner une poudre (0,35 g) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de carboxyméthyle (isomère syn), p.f. >250°C

IR (Nujol) : 3600, 3410, 3260, 1770, 1720, 1600  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{DMSO}-d_6, \delta$ ) : 3,5-3,8 (2H, large d), 3,85 (3H, s), 4,73 (2H, s), 5,15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,87 (1H, q,  $J=8\text{Hz}$ , 5Hz), 6,55-6,87 (2H, m), 6,75 (1H, s), 7,2 (2H, large s), 9,60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### EXEMPLE 15

A une solution d'anisol (5 ml) et d'acide trifluoroacétique (6 ml), on a ajouté du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de t-butoxycarbonylméthyle (isomère syn, 1,5 g) avec agitation à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité pendant une heure à la même température. Ensuite, la so-

801491

lution résultante a été ajoutée goutte à goutte à de l'éther diisopropylique (150 ml). Les précipités ont été rassemblés par filtration et lavés avec de l'éther diisopropylique. Les précipités ont été dissous dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. La solution aqueuse a été réglée à un pH de 2,5 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'eau et séchés sur du pentoxyde de phosphore sous pression réduite pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de carboxyméthyle (isomère syn, 0,85 g), les spectres infrarouges et de résonance magnétique nucléaire étant les mêmes que ceux du composé recherché de l'exemple 14.

15

EXEMPLE 16

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle des exemples 14 et 15.

(1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-carboxypentyle (isomère syn), p.f. 120-140°C.

20

IR (Nujol) : 3400 (épaulement), 3280, 3170 (épaulement), 1770, 1715, 1670  $\text{cm}^{-1}$

25

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,2-1,9 (6H, m), 2,20 (2H, t, J=6Hz), 3,60 (2H, large d, J=4Hz), 3,83 (3H, s), 4,16 (2H, t, J=5Hz), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,5 (1H, t, J=4Hz), 6,72 (1H, s), 7,15 (2H, large s), 9,57 (1H, d, J=8Hz)

30

(2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-carboxypropyle (isomère syn).

35

IR (Nujol) : 3400 (épaulement), 3280, 3170, 1770, 1720, 1665  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,7-2,2 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=6Hz), 3,66 (2H, large d, J=4Hz), 3,90 (3H, s), 4,26 (2H, t, J=6Hz), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,60 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,20 (2H, large s), 9,70 (1H, d, J=8Hz).

701491

(3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-carboxypropyle (isomère syn), p.f. 145 à 154°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 1776, 1724, 1666  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N. ( $\text{DMSO-d}_6, \delta$ ) : 0,95 (3H, t, J=6Hz), 1,85 (2H, quintet, J=6Hz), 3,67 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,95 (1H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,73 (1H, s), 9,55 (1H, d, J=8Hz).

10

EXEMPLE 17


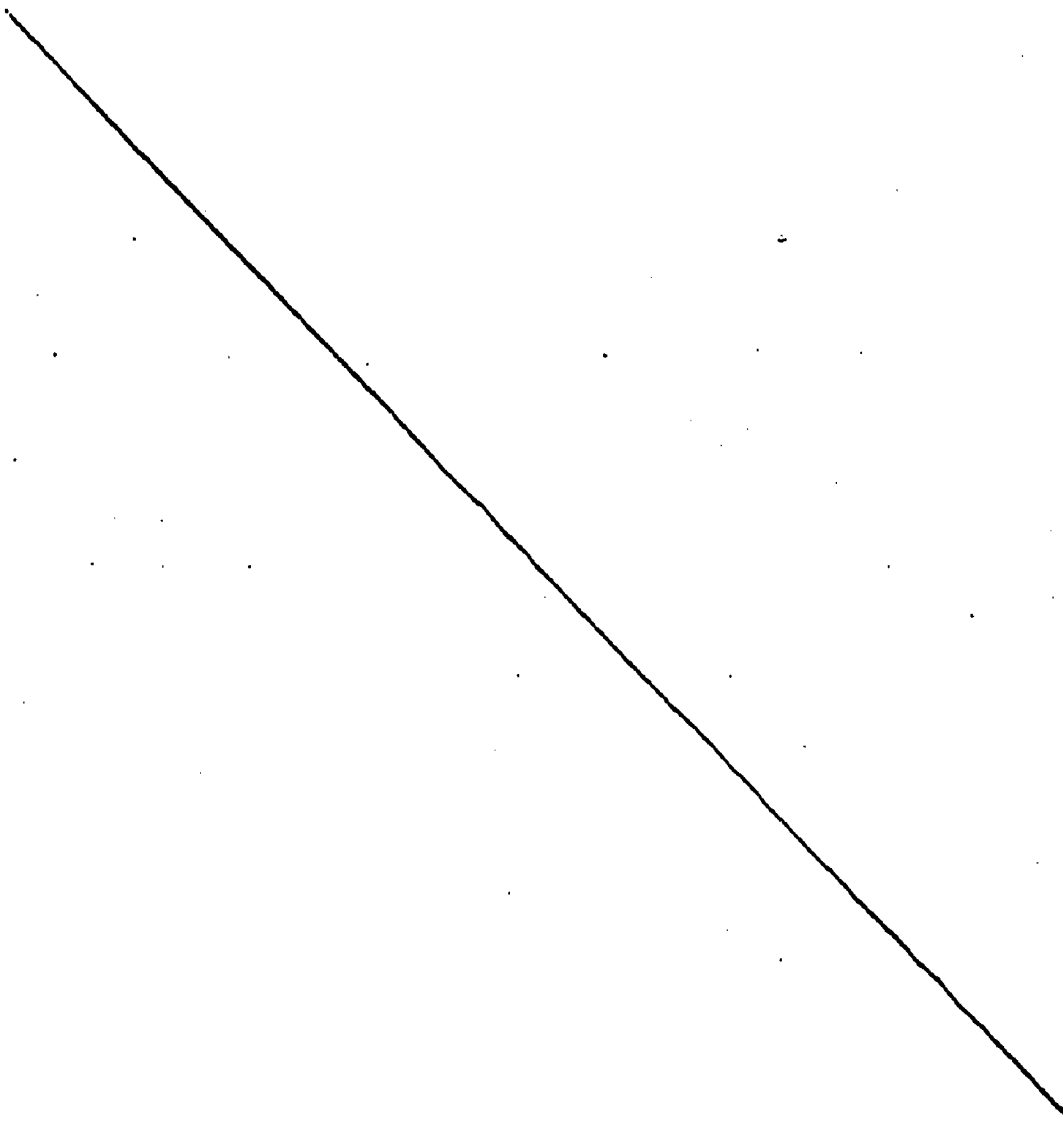
De l'acide chlorhydrique 12 N (1,4 ml) a été ajouté à une solution de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de (2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyle (isomère syn, 1,8 g) dans 15 du méthanol (40 ml), et agité à la température ambiante pendant 2 heures. Après addition d'eau et de glace (200 ml) à la solution résultante, la solution a été réglée à un pH de 7 à 8 avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La solution a été extraite avec une 20 solution mélangée d'acétate d'éthyle (200 ml) et de tétrahydrofurane (100 ml) deux fois. L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. La solution a été évaporée sous vide pour donner une huile marron (1,2 g). 25 L'huile a été purifiée par chromatographie sur colonne sur de l'alumine neutre pour donner une huile jaune (0,7 g). L'huile a été pulvérisée avec de l'éther diéthylique pour donner une poudre jaune pâle (0,5 g) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate 30 de 2,3-dihydroxypropyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$

35 R.M.N. ( $\text{DMSO-d}_6, \delta$ ) : 3,3-5,0 (9H, m), 3,82 (3H, s), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,8 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,12 (2H, large s), 9,50 (1H, d, J=8Hz).

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du

5 chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyimino-acétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2,3-dihydroxypropyle (isomère syn).



EXEMPLE 18

De l'acide chlorhydrique concentré (4 ml) a été ajouté goutte à goutte à une suspension de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-butyle (isomère syn, 7,5 g) dans le méthanol (120 ml) pendant 5 minutes en refroidissant par de la glace, et agité à la température ambiante pendant 4,25 heures. La solution résultante a été déversée dans de l'eau refroidie (75 ml), et réglée à un pH de 5,5 avec une solution aqueuse 4N de soude à 5°C. Après traitement de la solution avec du charbon activé (0,38 g), la solution a été concentrée sous vide. Le résidu aqueux a été agité en refroidissant par de la glace pendant 30 minutes. Les précipités ont été rassemblés par filtration, lavés avec de l'eau (10 ml x 2) et puis séchés sur du pentoxyde de phosphore pour donner une poudre jaune (6,55 g) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-butyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3500-2200, 1780, 1730, 1680, 1620, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,9 (3H, t, J=6Hz), 1,13-1,80 (4H, large), 3,63 (2H, d, J=4Hz), 3,85 (3H, s), 4,18 (2H, t, J=6Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,51 (1H, t, J=4Hz), 6,73 (1H, s), 7,18 (2H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLE 19

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celles des exemples 17 et 18.

(1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-hexyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3500, 3250, 3100, 3000-2200, 1780, 1730, 1660, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,87 (3H, t, J=6Hz), 1,17, 1,90 (8H, large), 3,65 (2H, d, J=4Hz), 3,90 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=6Hz), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,57 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,23 (2H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz)

(2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-

céphem-4-carboxylate de n-octyle (isomère syn)

IR (Nujol) : 3500, 3260, 3100, 3000-2200, 1780,  
1730, 1680, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,87 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1,10-  
1,83 (12H, large), 3,63 (2H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
3,90 (3H, s), 4,23 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,17 (1H,  
d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,90 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 6,58  
(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 6,80 (1H, s), 7,23 (2H, s),  
9,67 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

10 (3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-  
céphem-4-carboxylate de n-décyle (isomère syn)

IR (Nujol) : 3500, 3260, 3100, 3000-2000, 1780,  
1730, 1660, 1630, 1540  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,87 (3H t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1,13-  
1,83 (16H, large), 3,63 (2H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
3,87 (3H, s), 4,20 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,15  
(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,87 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz),  
6,57 (1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 6,80 (1H, s), 7,23  
(2H, s), 9,63 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

20 (4) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-  
céphem-4-carboxylate de 2-pyridylméthyle (isomère syn)

IR (Nujol) : 3550, 3400, 3300, 3150, 1780,  
1730, 1690, 1670, 1650, 1630  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3,5-3,8 (2H, m), 3,87 (3H,  
s), 5,16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,34 (2H, s), 5,89  
(1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 6,4-7,0 (1H, m),  
6,74 (1H, s), 7,0-8,6 (6H, m), 9,59 (1H,  
d,  $J=8\text{Hz}$ )

30 (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-  
céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxymé-  
thyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$

35 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0,6-2,0 (30H, m), 3,3-3,8  
(10H, m), 4,0 (3H, s), 5,05 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
5,1-5,4 (1H, m), 5,75 (2H, large s), 6,07  
(1H, q,  $J=5\text{Hz}$ , 9Hz), 6,3-6,7 (1H, m), 7,27  
(1H, s), 7,90 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

801491

(6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxy-méthyléthyle (isomère syn), p.f. 97 à 98°C.

IR (Nujol) : 3420, 3250, 1760, 1725, 1650  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-1,8 (46H, m), 3,3-3,8 (10H, m), 4,05 (3H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,27 (1H, m), 5,6 (2H, large s), 6,05 (1H, q, J=5Hz, 9Hz), 6,47-6,67 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=9Hz)

10 (7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 83 à 85°C.

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1725, 1675  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,92 (6H, t, J=6Hz), 1,1-1,7 (8H, m), 3,2-3,8 (10H, m), 4,0 (3H, s), 5,02 (1H, d, J=5Hz), 5,24 (1H, m), 5,7-6,2 (3H, m), 6,52 (1H, large s), 6,71 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=8Hz)

20 (8) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxy-méthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3420, 3320, 1780, 1735, 1675  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,7-2,0 (30H, m), 2,1-2,6 (4H, m), 3,4-3,7 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,15-4,50 (4H, m), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,2-5,8 (3H, m), 6,10 (1H, q, J=5Hz, 8Hz), 6,5-6,7 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=8Hz)

30 (9) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 4-nitrobenzyloxy-carboxyméthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3450, 3320, 1775, 1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$

35 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 3,56 (2H, large s), 4,02 (3H, s), 4,83 (2H, s), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,28 (2H, s), 5,75 (2H, large s), 6,06 (1H, q, J=8Hz, 5Hz), 6,66 (1H, t, J=4Hz), 6,72 (1H, s), 7,48 (2H, d, J=9Hz), 7,93 (1H, d, J=8Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz).

801401

(10) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-(4-nitrobenzyloxycarbonyl) pentyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,2-2,0 (6H, m), 2,40 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,35-3,65 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,23 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,02 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,17 (2H, s), 5,73 (2H, large s), 6,05 (1H, q,  $J=9\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 6,4-6,6 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,45 (2H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7,83 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,15 (2H, d,  $J=10\text{Hz}$ )

(11) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-(4-nitrobenzyloxycarbonyl) propyle (isomère syn), p.f. 98 à 100°C.

15 IR (Nujol) : 3400, 3300, 1775, 1725, 1675  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,8-2,3 (2H, m), 2,58 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,4-3,6 (2H, m), 4,0 (3H, s), 4,3 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,02 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,18 (2H, s), 5,63 (2H, large s), 6,03 (1H, q,  $J=9\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 6,52 (1H, q,  $J=6\text{Hz}, 4\text{Hz}$ ), 6,70 (1H, s), 7,47 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,70 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,13 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(12) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de t-butoxycarbonyloxyméthyle (isomère syn), p.f. 188 à 190°C (décomposition).

25 IR (Nujol) : 3250, 3080, 1775, 1730, 1654, 1620  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{DMSO}-d_6, \delta$ ) : 1,45 (9H, s), 3,65 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,87 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$ ), 6,67 (1H, m), 6,72 (1H, s), 9,60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(13) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-diphénylméthoxycarbonyl-propyle (isomère syn), p.f. 133 à 138°C (décomposition)

35 IR (Nujol) : 3300, 1776, 1730, 1672  $\text{cm}^{-1}$

R.H.N. ( $\text{DMSO}-d_6, \delta$ ) : 0,92 (3H, m), 1,90 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,07 (1H, m), 5,17 (1H, m), 5,80 (1H, m), 6,60 (1H, m),

6,68 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,3 (10H, m),  
9,53 (1H, d, J=8Hz)

5 (14) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-carboxypentyle (isomère syn),  
p.f. 120 à 140°C.

IR (Nujol) : 3400 (épaulement), 3280, 3170  
(épaulement), 1770, 1715, 1670  $\text{cm}^{-1}$

10 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,2-1,9 (6H, m), 2,20  
(2H, t, J=6Hz), 3,60 (2H, large d, J=4Hz),  
3,83 (3H, s), 4,16 (2H, t, J=5Hz), 5,10  
(1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, q, J=5Hz, 8Hz),  
6,5 (1H, t, J=4Hz), 6,72 (1H, s), 7,15  
(2H, large s), 9,57 (1H, d, J=8Hz)

15 (15) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-carboxypropyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400 (épaulement) 3280, 3170,  
1770, 1720, 1665  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,7-2,2 (2H, m), 2,36  
(2H, t, J=6Hz), 3,66 (2H, large d, J=4Hz),  
3,90 (3H, s), 4,26 (2H, t, J=6Hz), 5,17  
(1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, q, J=5Hz, 8Hz),  
6,60 (1H, t, J=4Hz), 6,80 (1H, s), 7,20  
(2H, large s), 9,70 (1H, d, J=8Hz)

25 (16) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-carboxypropyle (isomère syn). p.f. 145 à 154°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 1776, 1724, 1666  $\text{cm}^{-1}$

30 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,95 (3H, t, J=6Hz), 1,85  
(2H, quintet, J=6Hz), 3,67 (2H, m), 3,87  
(3H, s), 4,95 (1H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz),  
5,83 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,73 (1H, s),  
9,55 (1H, d, J=8Hz)

35 (17) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de cyclohexylcarbonyloxyméthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3410, 3300, 1775, 1745, 1670,  
1620  $\text{cm}^{-1}$

80401

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,0-2,5 (1H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,05 (3H, s), 5,08 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,83 (2H, s), 5,92 (2H, s), 6,10 (1H, ABq,  $J=9,0\text{Hz}$ ,  $5,0\text{Hz}$ ), 6,6-6,9 (1H, m), 6,75 (1H, s), 8,00 (1H, d,  $J=9,0\text{Hz}$ ).

(18) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de carboxyméthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3600, 3410, 3260, 1770, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$

10 R.M.N. ( $\text{DMSO}-d_6, \delta$ ) : 3,5-3,8 (2H, large d), 3,85 (3H, s), 4,73 (2H, s), 5,15 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5,87 (1H, q,  $J=8\text{Hz}$ ,  $5\text{Hz}$ ), 6,55-6,87 (2H, m), 6,75 (1H, s), 7,2 (2H, large s), 9,60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

### 15 Préparation 6

Du chlorure de p-toluènesulfonyle (1,2 g) a été ajouté à une solution agitée de 2,3-di-n-octyloxy-1-propanol (930 mg) dans de la pyridine sèche (10 ml) à  $2^\circ\text{C}$  pendant 7 minutes. Le mélange réactionnel a été agité entre 0 et  $5^\circ\text{C}$  pendant 2 heures et à la température ambiante toute la nuit. La solution résultante a été déversée dans de l'eau et de la glace (50 ml) et extraite avec de l'acétate d'éthyle (40 ml). L'extrait a été lavé avec de l'acide chlorhydrique dilué (20 ml) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (20 ml), tour à tour, et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé sous pression réduite pour donner une huile (920 mg) de p-toluènesulfonate de 2,3-di-n-octyloxy-1-propyle.

IR (Film) : 1600, 1465, 1365, 1190, 1180  $\text{cm}^{-1}$

30 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,65-2,0 (30H, m), 2,42 (3H, s), 3,2-3,75 (7H, m), 3,83-4,30 (2H, m), 7,27 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,75 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

### Préparation 7

35 De l'iodure de sodium (4,07 g) a été ajouté à une solution agitée de p-toluènesulfonate de 2,3-di-n-octyloxy-1-propyle (860 mg) dans de l'acétone (14 ml) à la température ambiante et chauffé au reflux pendant 11 heures. Le mé-

801491

lange résultant a été évaporé sous pression réduite, et le résidu a été dissous dans un mélange d'eau (20 ml) et d'éther diéthylique (10 ml). La solution aqueuse a été séparée et extraite avec de l'éther diéthylique, et puis la  
 5 couche organique et l'extrait ont été combinés. La solution organique a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium deux fois, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé sous pression réduite pour donner une huile (620 mg) d'iodure de  
 10 2,3-di-n-octyloxy-1-propyle.

IR (Film) : 1465, 1120  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,67-1,9 (30H), 3,20-3,70 (9H, m).

#### EXEMPLE 20

15 A une solution agitée d'iodure de 2,3-di-n-octyloxy-1-propyle (529 mg) dans du diméthylsulfoxyde (14 ml), on a ajouté de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 1.427 mg) et de la triéthylamine (0,52 ml) à la température  
 20 ambiante, et on a agité à 40°C pendant 4 heures et à 50°C pendant 4 heures. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (200 ml), réglé à un pH de 8 avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle (140 ml). L'extrait a  
 25 été lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 ml) et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Après lavage du résidu avec du n-hexane (8 ml), le résidu a été trituré avec de l'éther de pétrole et puis les précipités  
 30 ont été rassemblés par filtration pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-di-n-octyloxypropyle (isomère syn, 160 mg), p.f. 75 à 78°C.


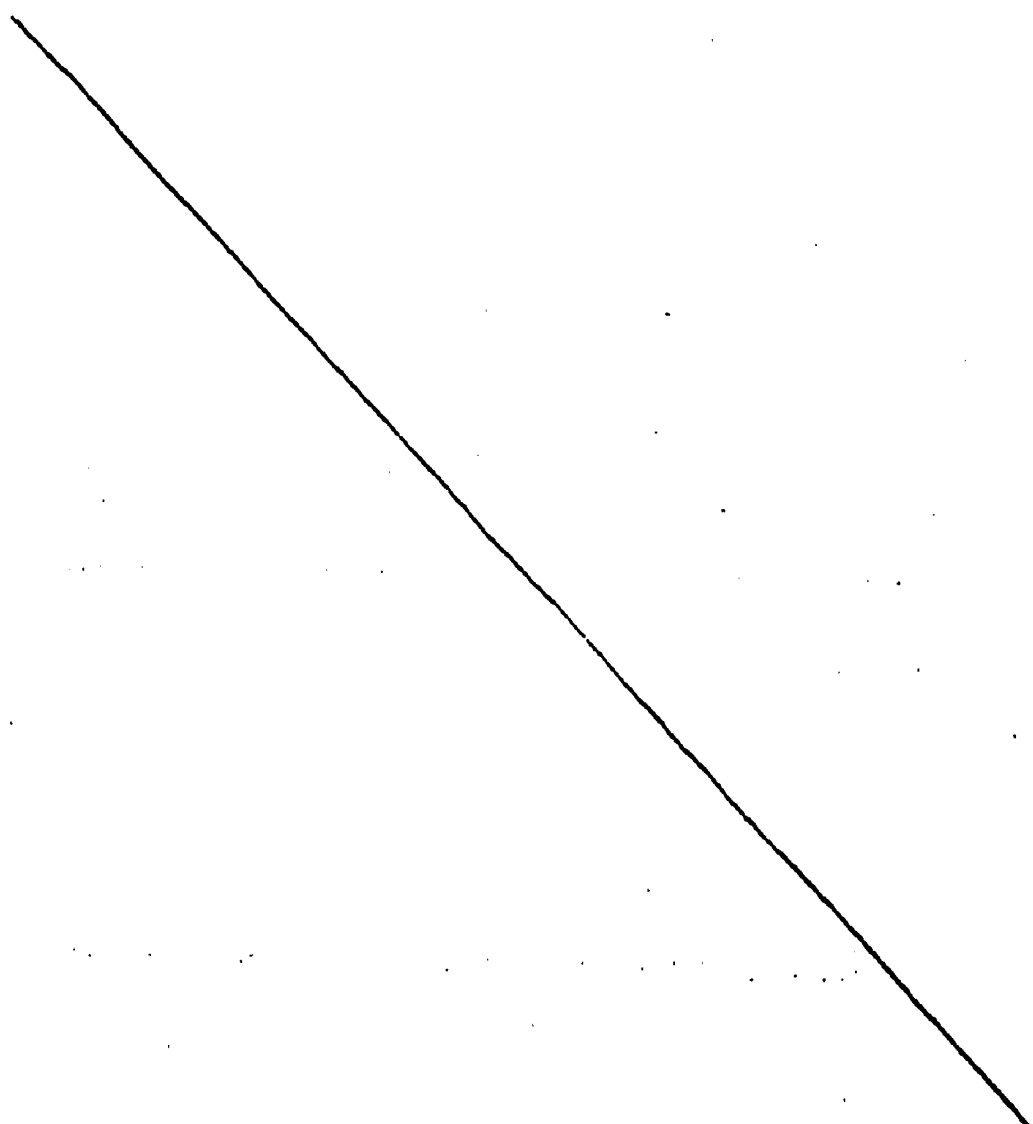
IR (Nujol) : 3400 (épaulement), 3300, 3200 (épaulement), 1780, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$

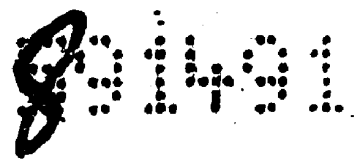
35

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 0,6-2,0 (30H, m), 3,2-3,8 (9H, m)  
 4,0 (3H, s), 4,1-4,5 (2H, m),

5,03 (1H, d, J=6Hz), 5,4-6,2 (3H, m),  
6,4-6,65 (1H, m), 6,72 (1H, s),  
7,8-8,0 (1H, m).

5 A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyimino-acétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 2,3-di-N-octyloxypropyle (isomère syn).





(1) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn).

5 IR (Nujol) : 3500, 3250, 1775, 1745 (épaulement),  
1680  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,15 (12H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,33-  
3,80 (6H, m), 3,95 (3H, s),  
4,9-5,4 (3H, m), 5,7-6,5 (3H,  
10 m), 7,18 (1H, s), 7,95 (1H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 8,53 (1H, s),  
11,8 (1H, large s)

(2) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

15 IR (Nujol) : 3500, 3300, 3250, 1775, 1750  
(épaulement), 1680  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,2 (18H, s), 3,55 (4H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 4,05 (3H, s), 4,9-5,3  
20 (2H, m), 5,35 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
5,8-6,1 (2H, m), 6,3-6,6 (1H,  
m), 7,3 (1H, s), 8,0 (1H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 8,7 (1H, s), 11,8 (1H,  
large s)

(3) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn).


25 IR (Nujol) : 3500, 3220, 1785, 1725, 1680, 1660  
 $\text{cm}^{-1}$

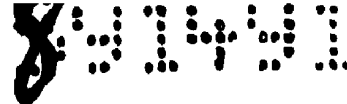
(4) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

30 IR (Nujol) : 3300, 1780, 1720, 1690, 1660  $\text{cm}^{-1}$

(5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyle (isomère syn).

35 IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200 (épaulement), 1775,  
1725, 1675  $\text{cm}^{-1}$





### EXEMPLE 21

5 De la dicyclohexylcarbodiimide (9,0 g) a été ajoutée à une solution agitée d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn, 10,5 g), et de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthanol (3,8 g) dans un mélange de pyridine séchée (120 ml) et de

10 tétrahydrofurane séché (37 ml) à 3°C. Le mélange réactionnel a été agité entre 0 et 5°C pendant 4 heures et puis on l'a laissé reposer à la même température toute la nuit. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (500 ml) et l'extrait avec de l'acétate d'éthyle (450

15 ml). De l'eau et de la glace (70 ml) ont été ajoutées à l'extrait et puis la solution a été réglée à un pH de 2 à 3 avec de l'acide sulfurique à 20 %. La couche organique a été séparée et lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (200 ml) et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, tour à tour. La solution a été séchée sur du

20 sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice avec un mélange de chloroforme et d'acétone (3 : 1). L'éluat a été concentré

25 sous pression réduite pour donner du 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyle (isomère syn, 4,37 g), p.f. 104 à 106°C.

30 IR (Nujol) : 3500, 3250, 3200 (épaulement), 1780, 1730, 1680  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,16 (6H, t, J=7Hz), 3,3-3,8 (10H, m), 3,93 (3H, s), 4,95-5,35 (2H, m), 6,0 (1H, q, J=8Hz, 5Hz), 6,55 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=8Hz),

35 8,5 (1H, s).

### EXEMPLE 22

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle des exemples 20 et 21.

(6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-  
3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxy-  
méthyléthyle (isomère syn)

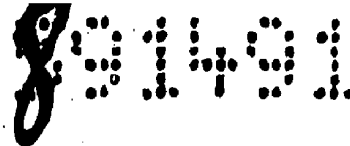
IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200, 1775, 1725,  
1670  $\text{cm}^{-1}$

5

10

A une solution froide du composé précédent dans  
l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'aci-  
de chlorhydrique en agitant le mélange, puis les préci-  
pités ont été recueillis par filtration de façon à don-  
ner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-  
méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopro-  
poxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn).

S



(7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200, 1775, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 23

Une solution d'acide m-chloroperbenzoïque (pureté 70 %: 3,2 g) dans du chlorure de méthylène (50 ml) a été ajoutée goutte à goutte à une solution agitée de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn, 7,5 g) dans du chlorure de méthylène (75 ml) entre 2 et 5°C pendant 25 minutes, et agitée entre 0 et 5°C pendant 20 minutes. Du sulfure de diméthyle (1 ml) a été ajouté au mélange résultant. Le mélange résultant a été lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, tour à tour. Après séchage de la solution sur du sulfate de magnésium anhydre, le solvant a été évaporé sous pression réduite. Le résidu a été trituré avec de l'éther diéthylique (100 ml), et puis les précipités ont été rassemblés par filtration, pour donner du 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn 6,77 g).

IR (Nujol) : 3500, 3220, 3150 (épaulement), 1790, 1725, 1680 (épaulement), 1660  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,13 (12H, d, J=6Hz), 3,33-3,83 (8H, m), 3,93 (3H, s), 4,7 (1H, d, J=5Hz), 5,2 (1H, m), 6,05-6,50 (2H, m), 7,25 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=9Hz), 8,50 (1H, s), 11,6 (1H, large s)

EXEMPLE 24

Le composé suivant a été obtenu d'une manière semblable à celle de l'exemple 23.

- 5 (1) 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3500, 3320, 3240, 1790, 1720, 1690  
(épaulement), 1660  $\text{cm}^{-1}$

- 10 R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,2 (18H, s), 3,4-3,7 (6H, m),  
3,9 (3H s), 4,75 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
5,1 (1H, m), 6,2 (1H, q,  $J=8\text{Hz}$ ,  
4Hz), 6,35 (1H, m); 7,3 (1H, s),  
8,35 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,5 (1H, s).

15 EXEMPLE 25

Dans une solution agitée de 1-oxyde de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn, 6,5 g) et d'iodure de sodium (5 g) dans de l'acé-  
20 tone sèche (130 ml), on a ajouté goutte à goutte de l'anhydride trifluoroacétique (7 g) à  $-2^\circ\text{C}$  pendant 16 minutes, et on a agité entre 0 et  $5^\circ\text{C}$  pendant 1,2 heure. Le mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la glace (650 ml), et puis extrait avec de l'acétate d'éthyle (200 ml).

- 25 L'extrait a été lavé avec une solution aqueuse de sulfite de sodium (50 ml) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 ml), tour à tour. La solution a été séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été trituré avec de  
30 l'éther diéthylique (100 ml). Les précipités ont été rassemblés par filtration, pour donner du 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn, 5,6 g).

35 IR (Nujol) : 3500, 3220, 1785, 1725, 1680, 1660  
 $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,13 (12H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,40-

801491

3,85 (8H, m), 3,97 (3H, s), 5,03-5,37  
 (2H, m), 5,8-6,2 (1H, m), 6,6 (1H, m),  
 7,23 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=8Hz),  
 8,57 (1H, s)

5

EXEMPLE 26

Le composé suivant a été obtenu d'une manière sem-  
 blable à celle de l'exemple 25.

(1) 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétami-  
 dc]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxy  
 méthyléthyle (isomère syn).

10

IR (Nujol) : 3300, 1780, 1720, 1690, 1660  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,2 (18H, s), 3,4-3,8 (6H, m),

4,0 (3H, s), 5,0-5,3 (2H, m),

5,95-6,2 (1H, m), 6,65 (1H, m),

15

7,25 (1H, s), 8,0 (1H, d, J=9Hz),

8,6 (1H, s), 11,8 (1H, large s)

EXEMPLE 27

Dans une solution agitée de 7-[2-(2-formamidothia-  
 zol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate  
 20 de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyle (isomère syn, 2,85 g)  
 dans du méthanol (57 ml), on a ajouté lentement de l'acide  
 chlorhydrique concentré (1,13 ml) à la température ambiante,  
 et on a agité à la température ambiante pendant 3 heures. Le  
 mélange résultant a été déversé dans de l'eau et de la gla-  
 ce (280 ml), réglé à un pH de 7 à 8 avec une solution aqueu-  
 25 se de bicarbonate de sodium, et puis extrait avec de l'acé-  
 tate d'éthyle (150 ml). L'extrait a été lavé avec une solu-  
 tion aqueuse saturée de chlorure de sodium et séché sur du  
 sulfate de magnésium anhydre. Après que le solvant a été  
 30 évaporé sous pression réduite, le résidu a été soumis à la  
 chromatographie sur colonne sur du gel de silice avec un  
 mélange de chloroforme et de méthanol (30 : 1). L'éluat  
 a été concentré sous pression réduite pour donner du 7-[2-(2-  
 aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-  
 35 carboxylate de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyle (isomère syn,  
 1,77 g), p.f. 95 à 97°C.

IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200 (épaulement), 1775,

1725, 1675  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,17 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,3-3,7  
 (10H, m), 4,0 (3H, s), 4,9-5,4  
 (2H, m), 5,65-6,15 (3H, m),  
 6,5 (1H, m), 6,7 (1H, s), 7,92  
 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

5

EXEMPLE 28

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de l'exemple 27.

(1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-  
 10 3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn), p.f. 102 à 106°C.

IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200, 1775, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,13 (12H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,37-  
 3,83 (8H, m), 4,0 (3H, s), 4,97-5,40 (2H, m),  
 15 5,73 (2H, large s), 6,02 (1H, q,  $J=9\text{Hz}$ , 5Hz),  
 6,55 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,83 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

(2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-  
 céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyl-  
 20 éthyle (isomère syn), p.f. 120,5 à 124,5°C.

IR (Nujol) : 3400, 3300, 3200, 1775, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ) : 1,15 (18H, s), 3,4-3,7 (6H, m),  
 4,05 (3H, s), 5,05 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 4,9-5,2  
 (1H, m), 5,7 (2H, large s), 6,0 (1H, q,  $J=9\text{Hz}$ ),  
 25 5Hz), 6,5 (1H, m), 6,7 (1H, s), 7,8 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

EXEMPLE 29

Composé A 50 mg

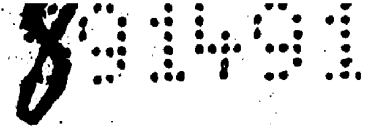
Ethylcellulose 10 mg

30 Produit dit Migryol 812 1 ml

Le composé A [c'est-à-dire le 7-[2-(2-aminothiazol-  
 4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate  
 de 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn)] a été  
 mis en suspension dans le produit dit Migryol 812 (marque  
 35 déposée d'un produit fabriqué par la société dite Dynamit  
 Nobel Chemicals) et dans de l'éthylcellulose pour produire  
 la composition pour l'administration orale.

Les composés suivants ont été utilisés à la place du composé A [c'est-à-dire le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyle (isomère syn)].

- 5 (1) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-hexyle (isomère syn).  
(2) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-octyle (isomère syn).  
(3) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de n-décyle (isomère syn).  
10 (4) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-pyridylméthyle (isomère syn).  
(5) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-octyloxy-1-n-octyloxy-méthyléthyle (isomère syn).  
15 (6) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthyle (isomère syn).  
20 (7) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxyméthyléthyle (isomère syn).  
(8) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 4-nitrobenzyloxycarbonyl-méthyle (isomère syn).  
25 (9) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)pentyle (isomère syn).  
(10) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)propyle (isomère syn).  
30 (11) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de t-butoxycarbonyloxyméthyle (isomère syn).  
35 (12) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-diphénylméthoxycarbonylpropyle (isomère syn).



- (13) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 5-carboxypentyle (isomère syn).
- 5 (14) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-carboxypropyle (isomère syn).
- (15) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-carboxypropyle (isomère syn).
- 10 (16) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de cyclohexylcarbonyloxy-méthyle (isomère syn).
- (17) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de carboxyméthyle (isomère syn).
- 15 (18) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-di-n-octyloxypropyle (isomère syn).
- (19) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-éthoxy-1-éthoxyméthyl-éthyle (isomère syn).
- 20 (20) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyle (isomère syn).
- 25 (21) le 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyle (isomère syn).

#### EXEMPLE 30

30 A une solution de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de sodium (isomère syn) (4,0 g) dans du diméthylsulfoxyde (40 ml), on a ajouté du 1-iodoéthoxyformiate d'isopropyle (5,1 g). Le mélange a été agité pendant 30 minutes à la température ambiante et déversé dans un mélange d'eau froide et d'acé-

35 tate d'éthyle. La couche organique a été séparée et la couche aqueuse a été extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les couches organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec. Le

801401

résidu a été soumis à la chromatographie sur colonne sur du gel de silice (50 g) en utilisant un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (3 : 2) en tant qu'éluant. Les éluats contenant un composé recherché ont été rassemblés et évaporés à sec pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle (isomère syn) (1,5 g), p.f. 120 à 125°C. (décomposition).

IR (Nujol) : 3450, 3370, 3150, 1790, 1760, 1680, 1620  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,25 (6H, d,  $J=6,5\text{Hz}$ ), 1,50 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,4-3,9 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,5-5,1 (1H, m), 5,13 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,87 (1H, 2d,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 6,5-6,8 (2H, m), 6,73 (1H, s), 7,20 (2H, large s), 9,57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### EXEMPLE 31

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle de l'exemple 30.

(1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)-éthyle (isomère syn), p.f. 100 à 110°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 2090, 1780-1760, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,53 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,6 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,30 (2H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 5,15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,86 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 6,7 (2H, m), 6,73 (1H, s), 7,18 (2H, s), 9,60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate de 1-benzoyloxyéthyle (isomère syn), p.f. 140 à 150°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 1773, 1734, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,70 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,6 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,20 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,7-6,2 (1H, m), 6,67 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,2 (3H, m), 7,4-8,1 (5H, m)

(3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-

801401

céphem-4-carboxylate de 1-éthoxycarboxyloxyéthyle (isomère syn), p.f. 120 à 130°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3310, 1780-1755, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,23 (3H, t, J=8Hz), 1,51  
 5 (3H, d, J=5,5Hz), 3,63 (2H, m), 5,83 (3H, s), 4,02 (2H, q, J=8Hz), 5,12 (1H, d, J=4,5Hz), 5,85 (1H, dd, J=4,5Hz, 8Hz), 6,60 (1H, t, J=3,5Hz), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, q, J=5,5Hz), 7,15 (2H, s), 9,53 (1H, d, J=8Hz).

10 (4) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-phthalidyle (isomère syn), p.f. 200 à 205°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3310, 1780, 1744, 1670  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3,6 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=4,5Hz), 5,80 (1H, dd, J=4,5Hz, 7,5Hz), 6,65 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,56, 7,66 (1H, s), 7,80 (4H, s), 9,52 (1H, d, J=7,5Hz).

20 (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de tétradécanoyloxyméthyle (isomère syn), p.f. 133 à 137°C (décomposition)

IR (Nujol) : 3420, 3310, 1770, 1750, 1730, 1670, 1620, 1530, 1280, 1210  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,86 (3H, t, J=5Hz), 1,26 (20H, s), 1,4-1,7 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=6Hz), 3,6 (2H, m), 3,86 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,6-6,0 (3H, m), 6,5-6,7 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,18 (2H, large s), 9,54 (1H, d, J=9Hz).

30 (6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1745, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$

35 R.M.N. (CDCl $_3$ ,  $\delta$ ) : 0,9-2,0 (13H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,00 (3H, s), 5,03 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (2H, s), 6,0 (2H, s), 6,03 (1H, ABq, J=5Hz, 9Hz), 6,6-6,8 (1H, m), 6,67 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=9Hz).

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle (isomère syn).

#### EXEMPLE 31

10 A une solution de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de sodium (isomère syn, 2,02 g) dans du diméthylsulfoxyde (35 ml) on a ajouté du carbonate d'éthyle 1-iodoéthyle (4 g) et le mélange est agité pendant 10 minutes à la température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange d'eau froide (150 ml) et d'acétate d'éthyle, et la couche organique séparée. La couche aqueuse est extraite avec l'acétate d'éthyle et les extraits combinés sont lavés avec du thiosulfate de sodium aqueux à 5 % et du chlorure de sodium aqueux, et cette extraction est suivie d'un séchage sur du sulfate de magnésium. La solution est concentrée à 50 ml sous pression réduite et soumise à une chromatographie sur colonne sur du gel de silice (50 g) en utilisant un solvant mélangé de benzène et d'acétate d'éthyle (3 : 2 à 2 : 3) comme éluant. Les éluats contenant un composé de la présente invention sont recueillis et évaporés jusqu'à siccité pour donner des précipités amorphes de 1-éthoxycarbonyloxyéthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate (isomère syn, 0,9 g), p.f. 120 à 130°C (décomposition).

15  
20  
25  
30

A une solution froide du composé précédent dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les précipités ont été recueillis par filtration de façon à donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle (isomère syn).

#### EXEMPLE 32

A une solution de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de sodium (isomère syn) (1,4 g) dans de la N,N-diméthylformamide (40 ml), on a ajouté du bromure de 3-phtalidylidèneéthyle (1,0 g), et le mélange a été agité à la température ambiante pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel a été déversé dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle (chacun en quantité de 200 ml) avec agitation. La solution organique séparée a été lavée avec une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium et puis avec de l'eau, suivi du séchage sur du sulfate de magnésium. La solution résultante a été évaporée à sec pour donner du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-(3-phtalidylidène)éthyle (isomère syn) (1,5 g), p.f. 150 à 156°C (décomposition).

IR (Nujol) : 3300, 1780, 1725, 1680, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3,65 (2H, q, J=17Hz), 3,83 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,16 (2H, d, J=7Hz), 5,95 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,17 (1H, t, J=7Hz), 6,62 (1H, m), 6,75 (1H, s), 7,63-8,25 (4H, m), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

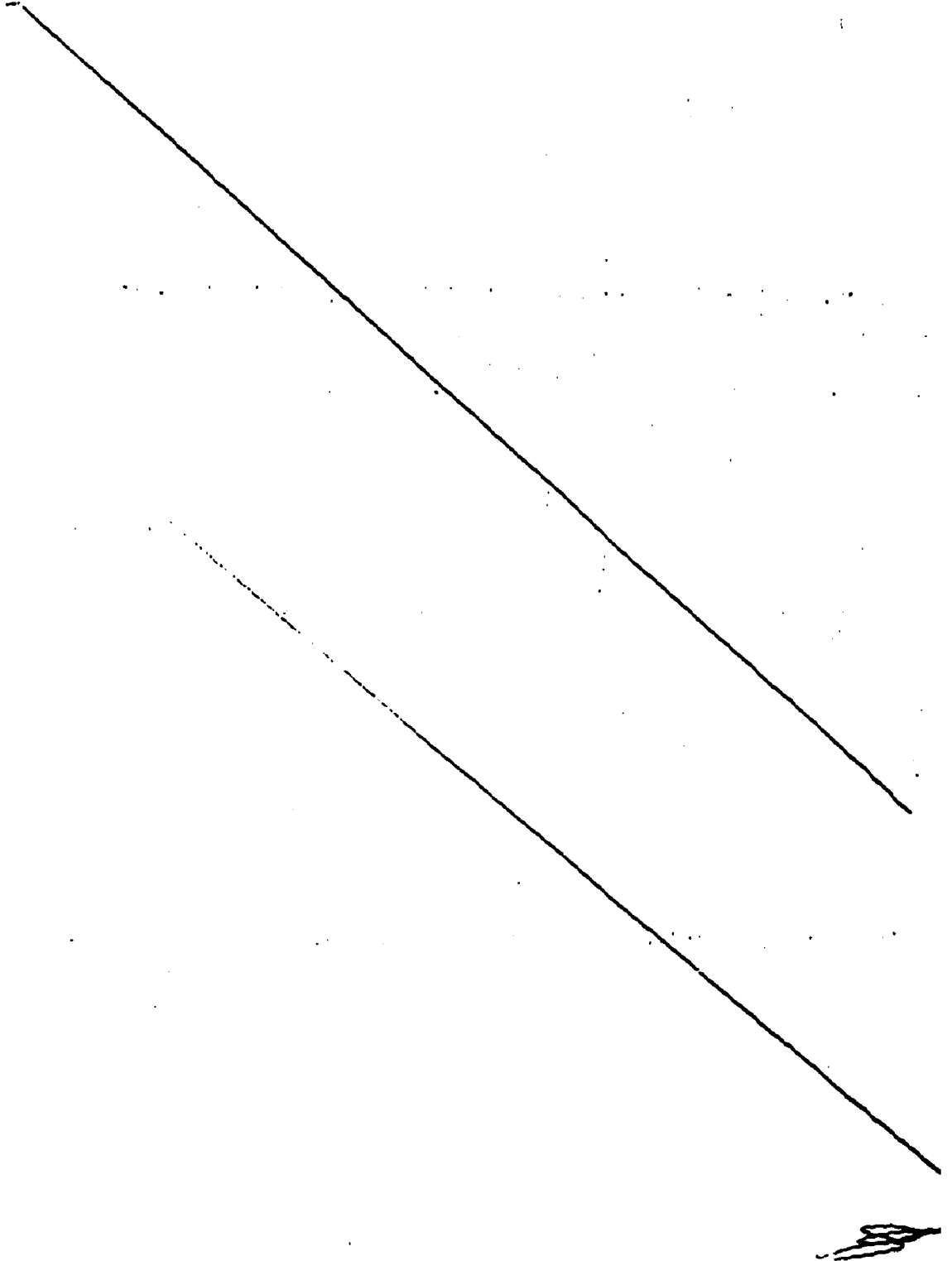
#### EXEMPLE 33

Du 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-2-céphem-4-carboxylate de 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyle (isomère syn) a été préparé par réaction d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylique (isomère syn) avec du 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthanol en présence de chlorure de benzènesulfonyle d'une manière semblable à celle de l'exemple 7

IR (Nujol) : 3250, 1795, 1735, 1695, 1670  $\text{cm}^{-1}$

EXEMPLE 34

Les composés suivants ont été obtenus d'une manière semblable à celle des exemples 17 et 18.



801401

(1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-  
3-céphem-4-carboxylate de 1-isopropoxycarbonyloxy-  
éthyle (isomère syn).

IR (Nujol) : 3450, 3370, 3150, 1790, 1760,  
1680  $\text{cm}^{-1}$

5

A une solution froide du composé précédent  
dans l'acétate d'éthyle, on a ajouté goutte à goutte de  
l'acide chlorhydrique en agitant le mélange, puis les  
précipités ont été recueillis par filtration de façon à  
10 donner du chlorhydrate de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-  
méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-isopro-  
poxycarbonyloxyéthyle (isomère syn).

8

- (2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyle (isomère syn), p.f. 100 à 110°C (décomposition).  
 IR (Nujol) : 3300, 2090, 1780-1760, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 5 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,53 (3H, d, J=5Hz), 3,6 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,30 (2H, t, J=4Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,7 (2H, m), 6,73 (1H, s), 7,18 (2H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz)
- 10(3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-benzoyloxyéthyle (isomère syn), p.f. 140 à 150°C (décomposition).  
 IR (Nujol) : 3300, 1773, 1734, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 15 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,70 (3H, d, J=5Hz), 3,6 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,7-6,2 (1H, m), 6,67 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,2 (3H, m), 7,4-8,1 (5H, m)
- (4) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-éthoxycarbonyloxyéthyle (isomère syn), p.f. 120 à 130°C (décomposition).  
 20 IR (Nujol) : 3310, 1780-1755, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,23 (3H, t, J=8Hz), 1,51 (3H, d, J=5,5Hz), 3,63 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,02 (2H, q, J=8Hz), 5,12 (1H, d, J=4,5Hz), 25 5,85 (1H, dd, J=4,5Hz, 8Hz), 6,60 (1H, t, J=3,5Hz), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, q, J=5,5Hz), 7,15 (2H, s), 9,53 (1H, d, J=8Hz)
- (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-phthalidyle (isomère syn),  
 30 p.f. 200 à 205°C (décomposition).  
 IR (Nujol) : 3310, 1780, 1744, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 R.M.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3,6 (2H, m), 3,83 (3H, s),

- 5,12 (1H, d, J=4,5Hz), 5,80 (1H, dd, J=4,5Hz, 7,5Hz), 6,65 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,56, 7,66 (1H, s), 7,80 (4H, s), 9,52 (1H, d, J=7,5Hz)
- 5 (6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de tétradécanoyloxyméthyle (isomère syn), p.f. 133 à 137°C (décomposition).  
 IR (Nujol) : 3420, 3310, 1770, 1750, 1730, 1670, 1620, 1530, 1280, 1210  $\text{cm}^{-1}$   
 R.H.N. (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0,86 (3H, t, J=5Hz), 1,26 (20H, s), 1,4-1,7 (2H, m), 2,36 (2H, t, J=6Hz), 3,6 (2H, m), 3,86 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,6-6,0 (3H, m), 6,5-6,7 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,18 (2H, large s), 9,54 (1H, d, J=9Hz)
- 10 (7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle (isomère syn).  
 IR (Nujol) : 3400, 3300, 1770, 1745, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
 R.H.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0,9-2,0 (13H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,00 (3H, s), 5,03 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (2H, s), 6,0 (2H, s), 6,03 (1H, ABq, J=5Hz, 9Hz), 6,6-6,8 (1H, m), 6,67 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=9Hz)
- 15 (8) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-(3-phthalidylidène)éthyle (isomère syn)  
 IR (Nujol) : 3300, 1780, 1725, 1680, 1620  $\text{cm}^{-1}$
- 20
- 25

EXEMPLE 35


30 Les composés suivants ont été utilisés à la place du composé A dans l'exemple 29.

- (1) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle (isomère syn)
- 35 (2) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyle (isomère syn)

801491

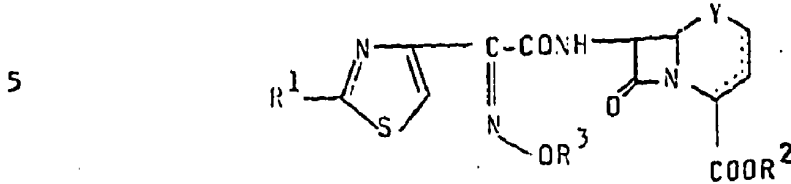
- (3) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-benzoyloxyéthyle (isomère syn)
- 5 (4) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 1-éthoxycarbonyloxyéthyle (isomère syn)
- (5) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 3-phthalidyle (isomère syn)
- 10 (6) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de tétradécanoyloxyméthyle (isomère syn)
- (7) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyle (isomère syn)
- 15 (8) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate de 2-(3-phthalidylidène)éthyle (isomère syn).

La présente invention n'est pas limitée aux  
exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle  
20 est au contraire susceptible de modifications et de variantes qui apparaîtront à l'homme de l'art.



REVENDEICATIONS

1 - Isomère syn répondant à la formule :



où  $R^1$  est un groupe amino ou amino protégé;  $R^2$  est un groupe  
 10 dialcanoyloxyalkyle inférieur, le groupe alkyle ayant un  
 ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydro-  
 xy, hydroxy protégé, alcoxy, carboxy, carboxy protégé,  
 cycloalkylcarbonyloxy et hétérocycliques, un groupe alcoxy  
 (inférieur)carbonyloxyalkyle inférieur; un groupe azidoal-  
 15 coxy(inférieur)carbonyloxyalkyle inférieur; un groupe aroy-  
 loxyalkyle inférieur; un groupe alcanoyloxy(supérieur)oxy-  
 alkyle inférieur; le groupe phtalidyle ou un groupe phtali-  
 dylidènealkyle inférieur;  $R^3$  est un groupe alkyle infé-  
 rieur, Y est un groupe thio (-S-) ou sulfinyle (-SO-),  
 20 et la ligne en pointillé représente le noyau de 2- ou 3-  
 céphem et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composé selon la revendication 1, caractéri-  
 sé en ce que  $R^1$  est un groupe amino ou acylamino,  $R^2$  est  
 un groupe dialkylalcanoyloxyalkyle inférieur, dihydroxyalky-  
 25 le(inférieur), di(hydroxy protégé)alkyle(inférieur), dial-  
 coxyalkyle(inférieur), carboxyalkyle (inférieur), carboxy-  
 alkyle(inférieur)estérifié, cycloalkylcarbonyloxyalkyle(in-  
 férieur), hétérocyclique alkyle(inférieur), alcoxy(infé-  
 rieur)carbonyloxyalkyle(inférieur), azido(alcoxy inférieur)  
 30 carbonyloxy(alkyle inférieur), aroyloxy(alkyle inférieur),  
 (alcanoyloxy supérieur)(alkyle inférieur), phtalidyle ou  
 phtalidylidène(alkyle inférieur), Y est un groupe thio et  
 la ligne en pointillé représente un noyau 3-céphem, et ses  
 sels d'addition aux acides.

35 3 - Composé selon la revendication 2, caractéri-  
 sé en ce que  $R^1$  est un groupe amino et  $R^3$  est le groupe  
 méthyle.

4 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe di(alcanoyloxy en  $C_1$  à  $C_{10}$ )(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

5 5 - Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce que  $R^3$  est un groupe méthyle.

6 - Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que  $R^2$  est le 2-n-nonanoyloxy-1-n-nonanoyloxyméthyléthyle 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]  
10 -3-céphem-4-carboxylate.

7 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe dihydroxy(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ), et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

15 8 - Composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que  $R^3$  est le groupe méthyle.

9-Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est 2,3-dihydroxypropyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

20 10 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est le groupe amino,  $R^2$  est un groupe di(alcoxy en  $C_1$  à  $C_{15}$ )(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ), et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

25 11 - Composé selon la revendication 10, caractérisé en ce que  $R^3$  est le groupe méthyle.

12 - Composé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il est le 2-éthoxy-1-éthoxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 2-isopropoxy-1-isopropoxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-  
30 (2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 2-n-butoxy-1-n-butoxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 2-t-butoxy-1-t-butoxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-  
35 carboxylate, le 2-n-octyloxy-1-n-octyloxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 2,3-di-n-octyloxypropyl 7-[2-(2-aminothia-

zol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate ou le 2-n-dodécyloxy-1-n-dodécyloxyméthyléthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

5 13 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe carboxy(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

10 14 - Composé selon la revendication 13, caractérisé en ce que  $R^3$  est le groupe méthyle.

15 15 - Composé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il est le carboxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 1-carboxypropyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate, le 3-carboxypropyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate ou le 5-carboxypentyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

20 16 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe cycloalkyl(en  $C_5$  à  $C_6$ )carbonyloxy(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

17 - Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que  $R^3$  est le groupe méthyle.

25 18 - Composé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il est le cyclohexylcarbonyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

30 19 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe pyridyl(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

20 - Composé selon la revendication 19, caractérisé en ce que  $R^3$  est un groupe méthyle.

35 21 - Composé selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'il est le 2-pyridylméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate

22 - Composé selon la revendication 2, caractérisé

801491

sé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe alcoxy(alcoxy en  $C_1$  à  $C_6$ ) carbonyloxy(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

23 - Composé selon la revendication 22, caractérisé en ce que  $R^3$  est le groupe méthyle.

24-Composé selon la revendication 24, caractérisé en ce qu'il est le 1-éthoxycarbonyloxyéthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate ou le 1-isopropoxycarbonyloxyéthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate.

25 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe azido(alcoxy en  $C_1$  à  $C_6$ )carbonyloxy(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

26 - Composé selon la revendication 25, caractérisé en ce que  $R^3$  est un groupe méthyle.

27 - Composé selon la revendication 26, caractérisé en ce qu'il est le 1-(2-azidoéthoxycarbonyloxy)éthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate.

28 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe benzoyloxy(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

29 - Composé selon la revendication 28, caractérisé en ce que  $R^3$  est le groupe méthyle.

30 - Composé selon la revendication 28, caractérisé en ce qu'il est le 1-benzoyloxyéthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphém-4-carboxylate.

31 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe (alcanoyloxy en  $C_1$  à  $C_6$ )alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

32 - Composé selon la revendication 31, caractérisé en ce que  $R^3$  est le groupe méthyle.

33 - Composé selon la revendication 32, caractérisé en ce qu'il est le 2,3-diméthylpentanoyloxyméthyl 7-[2-

5

801491

(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate ou le tétradécanoyloxyméthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

5 34 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est le groupe amino,  $R^2$  est un groupe phtalidyle, et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

35 - Composé selon la revendication 34, caractérisé en ce que  $R^3$  est le groupe méthyle.

10 36 - Composé selon la revendication 35, caractérisé en ce qu'il est le 3-phtalidyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

37 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe phtalidylidène(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ), et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

38 - Composé selon la revendication 37, caractérisé en ce que  $R^3$  est un groupe méthyle.

20 39 - Composé selon la revendication 38, caractérisé en ce qu'il est le 2-(3-phtalidylidène)éthyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétamido]-3-céphem-4-carboxylate.

40 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe amino,  $R^2$  est un groupe (alcoxy en  $C_1$  à  $C_6$ )carbonyl(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) ou mono(ou di ou tri)phényl(alcoxy en  $C_1$  à  $C_6$ )carbonyl(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) qui peut porter un groupe nitro, et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

30 41 - Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe alcanamido en  $C_1$  à  $C_6$ ,  $R^2$  est un groupe di(alcanoyloxy(en  $C_1$  à  $C_6$ )alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe dialcoxy(alcoxy en  $C_1$  à  $C_{15}$ )alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ), un groupe pyridyl(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) ou un groupe [2,2-di(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ )-1,3-dioxolan-4-yl]-(alkyle en

35  $C_1$  à  $C_6$ ), et  $R^3$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ .

42 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe acylamino,  $R^2$  est un groupe dialcoxy(alkyle inférieur) Y est un groupe sulfinyle et la ligne en pointillé représente le noyau 3-céphem.

5 43 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R^1$  est un groupe acylamino,  $R^2$  est un groupe dialcoxy(alkyle inférieur), Y est un groupe thio, et la ligne en pointillé représente le noyau 2-céphem.

10 44 - Composition pharmaceutique antimicrobienne, comprenant, comme ingrédient actif, un ou plusieurs des composés suivant la revendication 1, en mélange avec des supports pharmaceutiquement acceptables.

15 45 - Composition pharmaceutique antimicrobienne selon la revendication 44, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est choisi parmi les composés suivant la revendication 2.

20 46 - Composition pharmaceutique antimicrobienne selon la revendication 45, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est choisi parmi les composés selon la revendication 3.

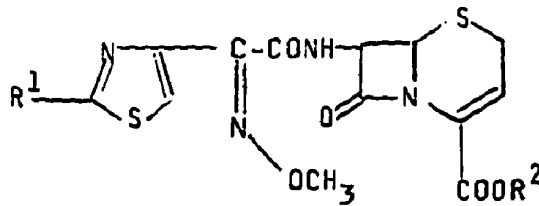
47 - Composition pharmaceutique antimicrobienne selon la revendication 44, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est choisi parmi les composés selon les revendications 4 à 43.

25 48 - Composition pharmaceutique antimicrobienne selon les revendications 44 à 47, caractérisée en ce que cette composition est utilisée pour l'administration orale.

49 - Procédé de traitement de maladies infectieuses dues à des microorganismes pathogènes, caractérisé en ce qu'il comprend l'administration des composés de la revendication 1 à des êtres humains ou à des animaux infectés.

50 - Composé isomère syn, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :

10



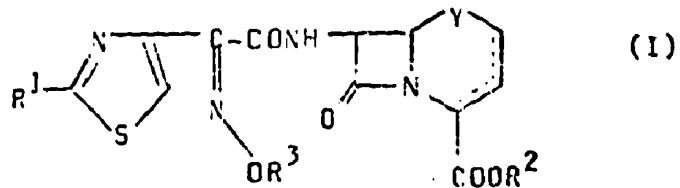
15

où  $R^1$  est un groupe amino ou amino protégé,  $R^2$  est un groupe butyle, hexyle, octyle ou décyle.

51 - Composé selon la revendication 50, caractérisé en ce que  $R^2$  est un groupe amino ou formamido.

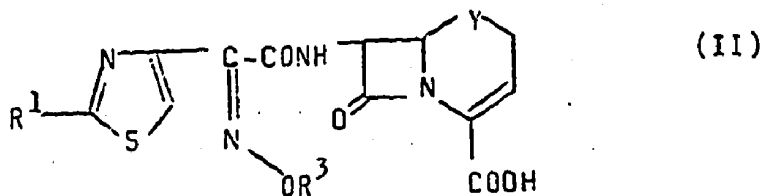
52- Procédé de préparation d'un isomère syn répondant à la formule :

35



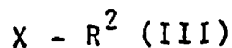
dans laquelle  $R^1$  est un groupe amino ou amino protégé;  $R^2$  est un groupe alcanoyloxy(alkyle inférieur), un groupe alkyle ayant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydroxy, hydroxy protégé, alcoxy, carboxy, carboxy protégé, cycloalkylcarbonyloxy, et un groupe hétérocyclique; (alcoxy inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur); azido(alcoxy inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur); aroyloxy(alkyle inférieur); (alcanoyloxy supérieur)(alkyle inférieur); phtalidyle ou phtalidylidène(alkyle inférieur),  $R^3$  est un groupe alkyle inférieur, Y est un groupe thio (-S-), ou sulfinyle (-SO-), et la ligne en pointillé représente des noyaux 2- ou 3-céphem, et un sel de ceux-ci, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé répondant à la formule :

15



20

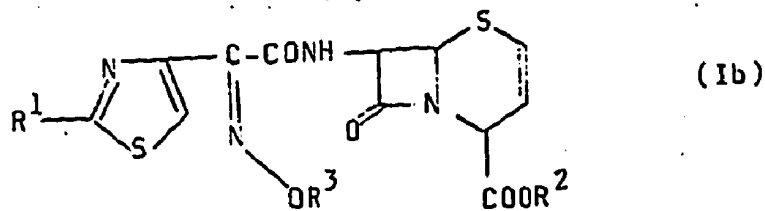
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^3$  et Y répondent aux définitions ci-dessus ou un de ces sels avec un composé répondant à la formule :



25 où  $R^2$  est tel que défini ci-dessus et X est un groupe hydroxy ou un de ses dérivés réactifs, pour donner le composé (I) ou un de ses sels.

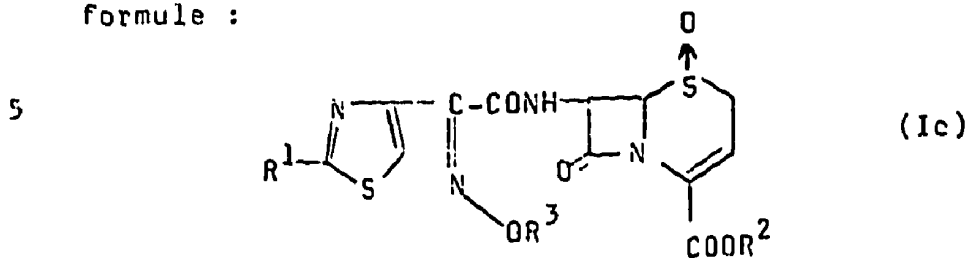
53 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce qu'on procède à l'oxydation d'un composé répondant à la formule :

30



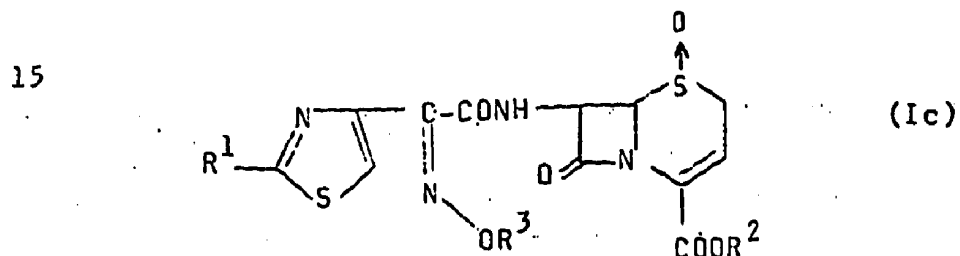
35

dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels pour donner un composé répondant à la formule :

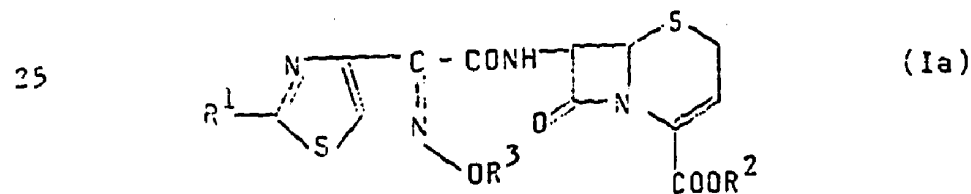


10 où  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels.

54 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce qu'on réduit un composé répondant à la formule:



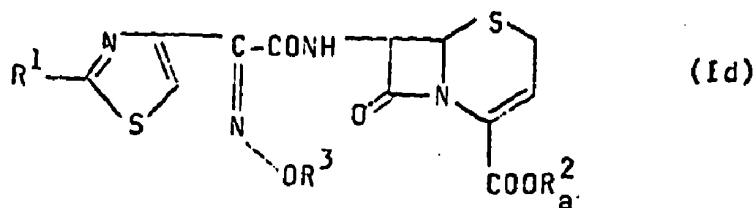
20 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels pour donner un composé répondant à la formule :



30 où  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels.

55 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce qu'on soumet un composé répondant à la formule :

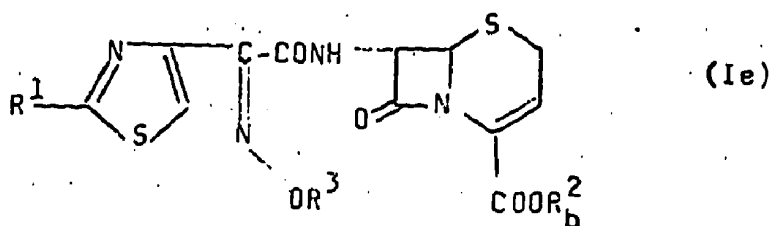
5



10

dans laquelle  $R^1$  et  $R^3$  sont tels que définis ci-dessus, et  $R_a^2$  est un groupe carboxy protégé (alkyle inférieur) ou un de ses sels, à une élimination du groupe protecteur du groupe carboxy dans  $R_a^2$  pour donner un composé répondant à la formule :

15

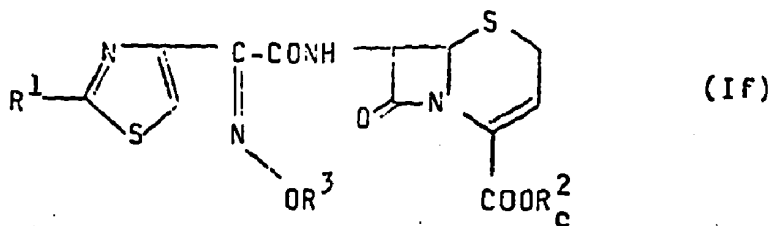


20

dans laquelle  $R^1$  et  $R^3$  sont tels que définis ci-dessus et  $R_b^2$  est un groupe (carboxy inférieur)alkyle ou un de ses sels.

56 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce qu'on soumet un composé répondant à la formule:

30

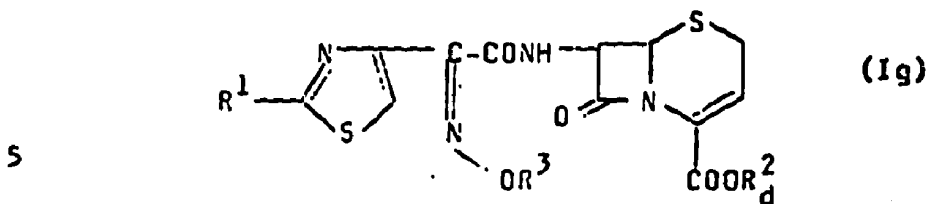


35

dans laquelle  $R^1$  et  $R^3$  sont tous deux tels que définis ci-dessus et  $R_c^2$  est un groupe di(hydroxy protégé)(alkyle inférieur) ou un de ses sels à l'élimination du groupe protecteur de l'hydroxy dans  $R_c^2$  pour donner un composé répondant

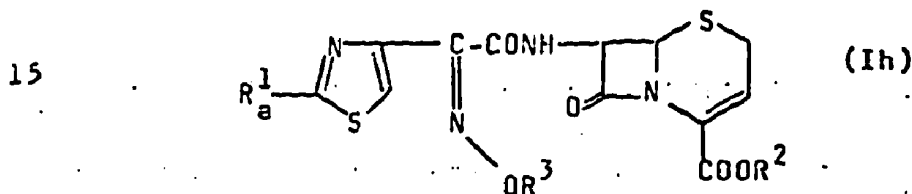
801401

à la formule :

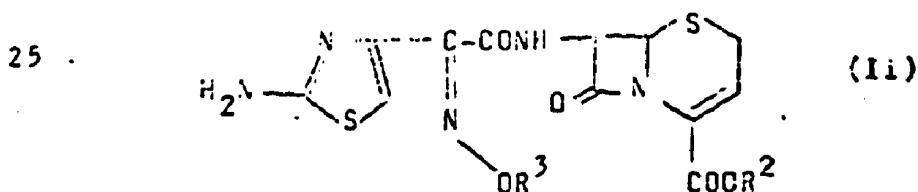


dans laquelle  $R^1$  et  $R^3$  sont tels que définis ci-dessus, et  $R_d^2$  est un dihydroxy(alkyle inférieur), ou un de ses sels.

57 - Procédé selon la revendication 49, caractérisé en ce qu'on soumet un composé répondant à la formule :



dans laquelle  $R^2$  et  $R^3$  sont tels que définis ci-dessus, et  $R_a^1$  est un groupe amino protégé, ou un de ses sels à l'élimination du groupe protecteur du groupe amino dans  $R_a^1$  pour donner un composé répondant à la formule :



dans laquelle  $R^2$  et  $R^3$  sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels.

15. 12. 81

Arresté le 16. 12. 81

Pour de

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD

FREYLINGER & ASSOCIES

*[Signature]*  
 Michel VAN MALDEREN