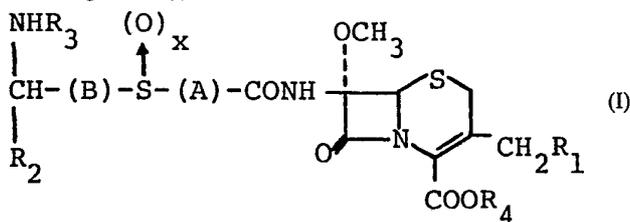
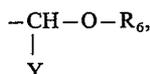


REVENDEICATIONS

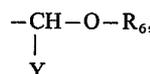
1. Dérivé de la 7 α -méthoxycéphalosporine représenté par la formule générale (I):



dans laquelle R₁ représente un noyau hétérocyclique ou un noyau S-hétérocyclique; R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe carboxy ou un groupe -COOR₅, où R₅ est un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle dialkylamino inférieur ou un groupe

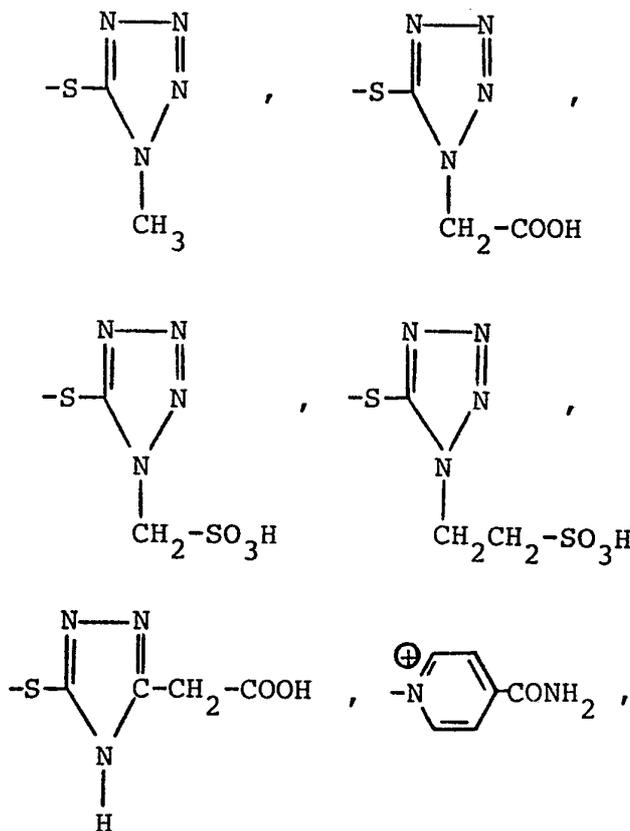


où R₆ est un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle inférieur ou un groupe alcoxycarbonyl inférieur et Y est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe carbamoyl ou un groupe acyle inférieur; R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle dialkylamino inférieur ou un groupe

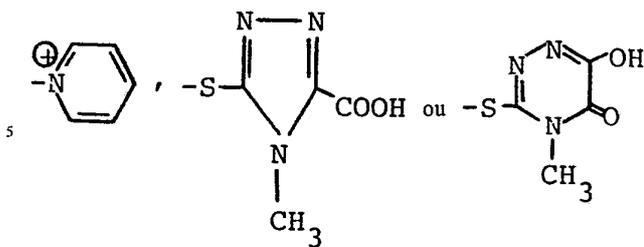


où R₆ et Y sont comme définis précédemment; A et B, identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone; x vaut 0 ou 1, ou bien un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

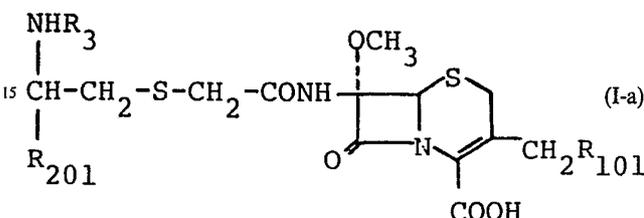
2. Composé selon la revendication 1, dans laquelle R₁ représente l'un des groupes suivants:



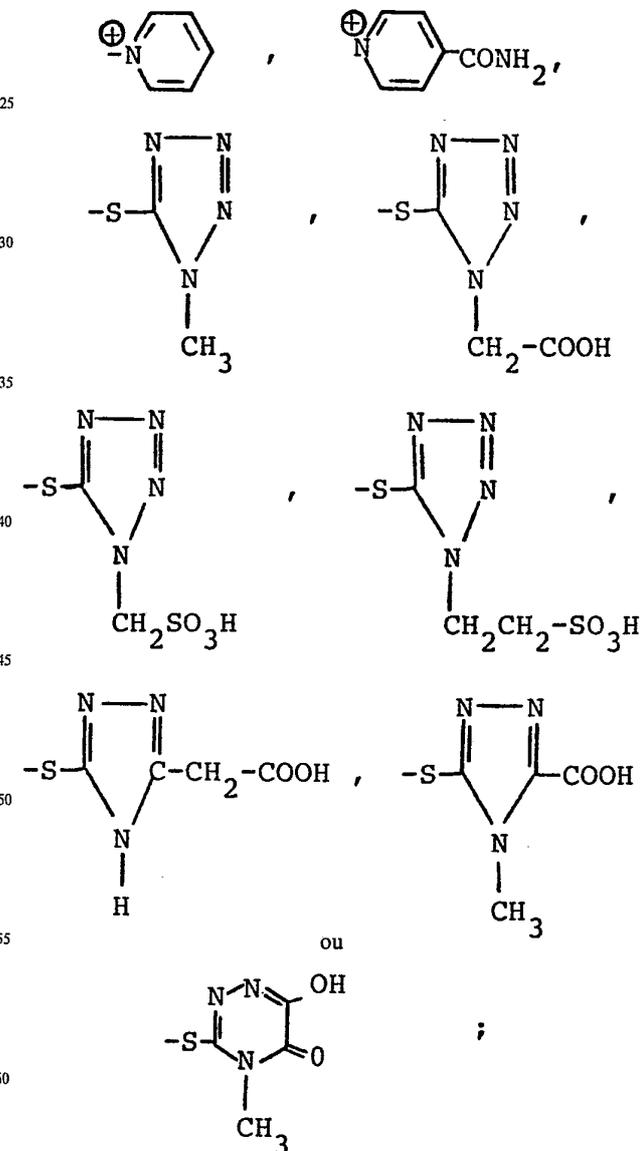
2



3. Composé selon la revendication 1 représenté par la formule (I-a):



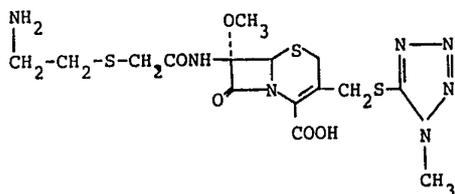
dans laquelle R₁₀₁ représente l'un des groupes suivants:



R₂₀₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy; et R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe carbamoyl ou un groupe acyle inférieur ou bien un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

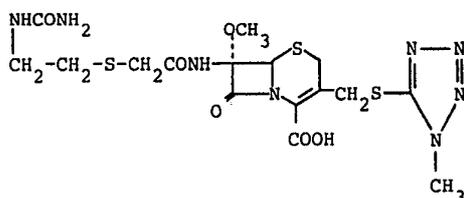
4. Composé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que le groupe acyle R₃ est un groupe formyle, un groupe acétyle, un groupe trifluoroacétyle, un groupe propionyle, un groupe glycylo ou un groupe alanyl.

5. Composé selon la revendication 3, représenté par la formule suivante:



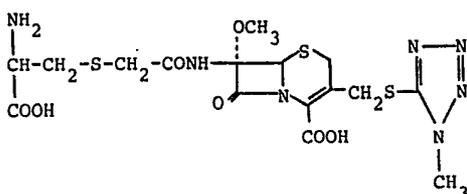
ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

6. Composé selon la revendication 3, représenté par la formule suivante:



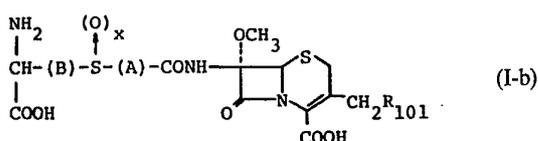
ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

7. Composé selon la revendication 3, représenté par la formule suivante:



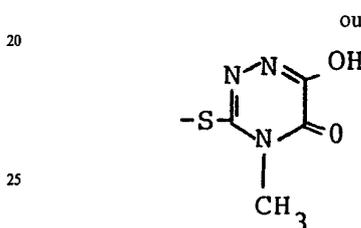
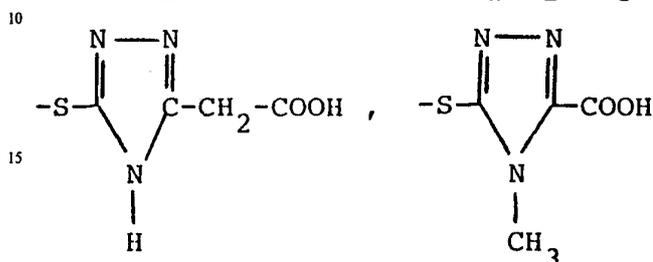
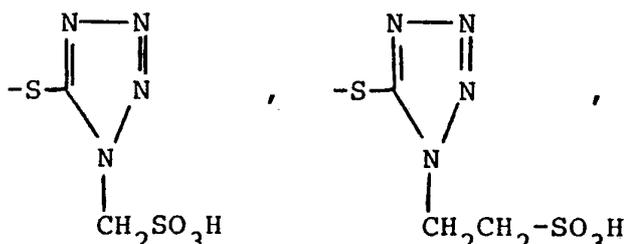
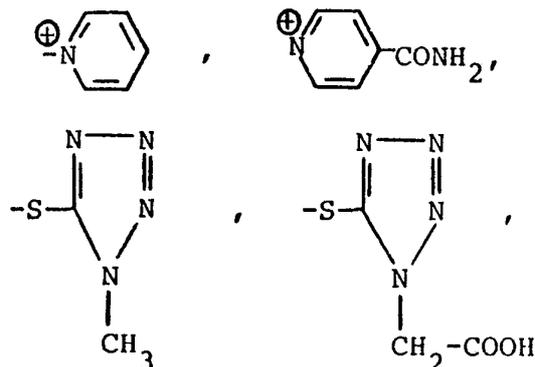
ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

8. Composé selon la revendication 1, représenté par la formule (I-b),

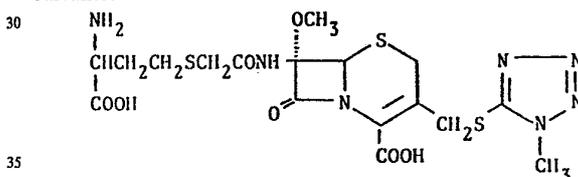


dans laquelle R₁₀₁ représente un noyau hétérocyclique ou un noyau S-hétérocyclique; A et B, identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone; x vaut 0 ou 1, ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

9. Composé selon la revendication 8, caractérisé par le fait que R₁₀₁ représente l'un des groupes suivants:

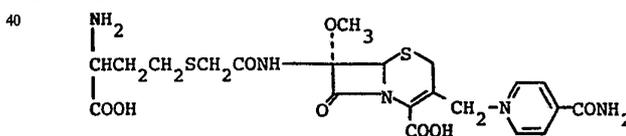


10. Composé selon la revendication 8 représenté par la formule suivante:



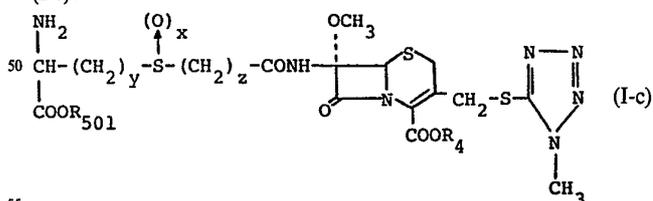
ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

11. Composé selon la revendication 8 représenté par la formule suivante:



ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

12. Composé selon la revendication 1 représenté par la formule (I-c):

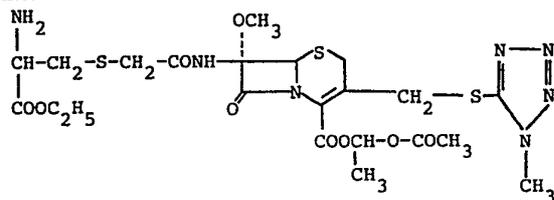


dans laquelle R₄ et R₅₀₁, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe dialkylamino alkyle inférieur ou un groupe



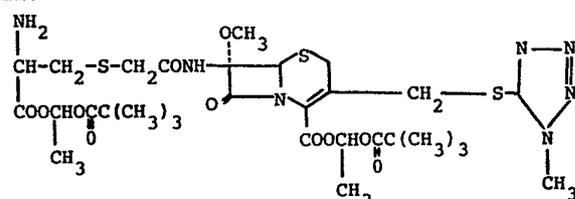
où R₆ est un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle inférieur ou un groupe alcoxycarbonylo inférieur et Y est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; x vaut 0 ou 1; y et z, identiques ou différents, représentent chacun un nombre entier de 1 à 5, R₄ et R₅ n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène, ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

13. Composé selon la revendication 12 représenté par la formule suivante:



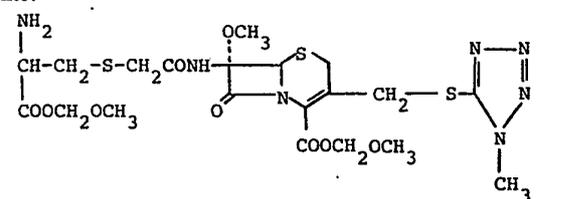
ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

14. Composé selon la revendication 12 représenté par la formule suivante:



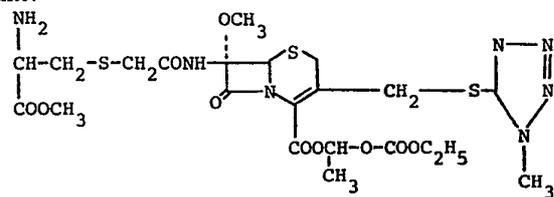
ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

15. Composé selon la revendication 12 représenté par la formule suivante:



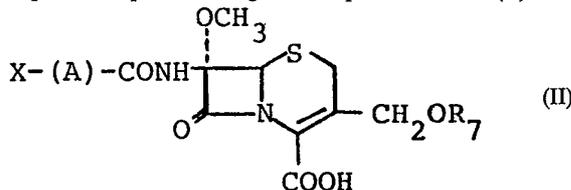
ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

16. Composé selon la revendication 12 représenté par la formule suivante:

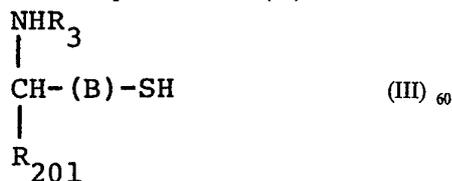


ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

17. Procédé pour la préparation d'un dérivé de la 7α-méthoxycephalosporine de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule (II):

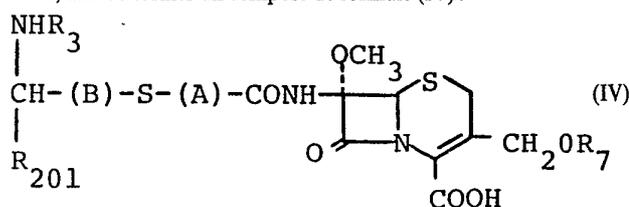


dans laquelle X représente un atome d'halogène; R₇ représente un groupe acétyle, un groupe carbamoyle, un groupe α-méthoxy-p-sulfoxycinnamoyle ou un groupe p-hydroxycinnamoyle, et A représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, avec un composé de formule (III):



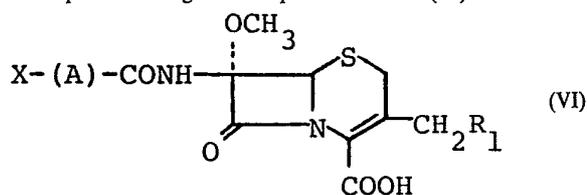
dans laquelle R₂₀₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy; R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe carbamoyle ou un groupe acyle inférieur; B représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone; dans un solvant inerte, en présence d'une base comme piège à acide, à la

température ambiante ou à une température inférieure et pendant 1 à 5 h, afin de former un composé de formule (IV):

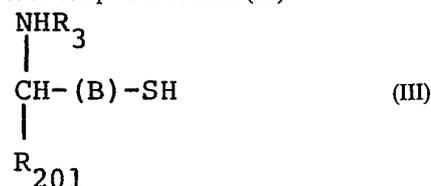


dans laquelle R₂₀₁, R₃, R₇, A et B sont comme définis précédemment, puis qu'on fait réagir ce composé de formule (IV) avec un réactif nucléophile, dans un solvant inerte, dans des conditions pratiquement neutres, à une température comprise entre 40 et 70°C et pendant 7 à 20 h.

18. Procédé pour la préparation d'un dérivé de la 7α-méthoxycephalosporine de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule (VI):

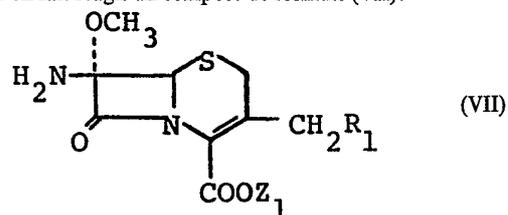


dans laquelle R₁ représente un noyau hétérocyclique ou un noyau S-hétérocyclique, A représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone et X représente un atome d'halogène, avec un composé de formule (III):

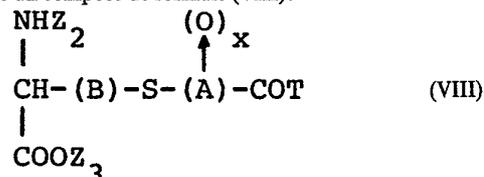


dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe carbamoyle ou un groupe acyle inférieur, R₂₀₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy et B représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, dans un solvant, en présence d'un piège à acide, dans des conditions pratiquement neutres, à la température ambiante ou à une température inférieure et pendant 30 min à 5 h.

19. Procédé pour la préparation d'un dérivé de la 7α-méthoxycephalosporine de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule (VII):



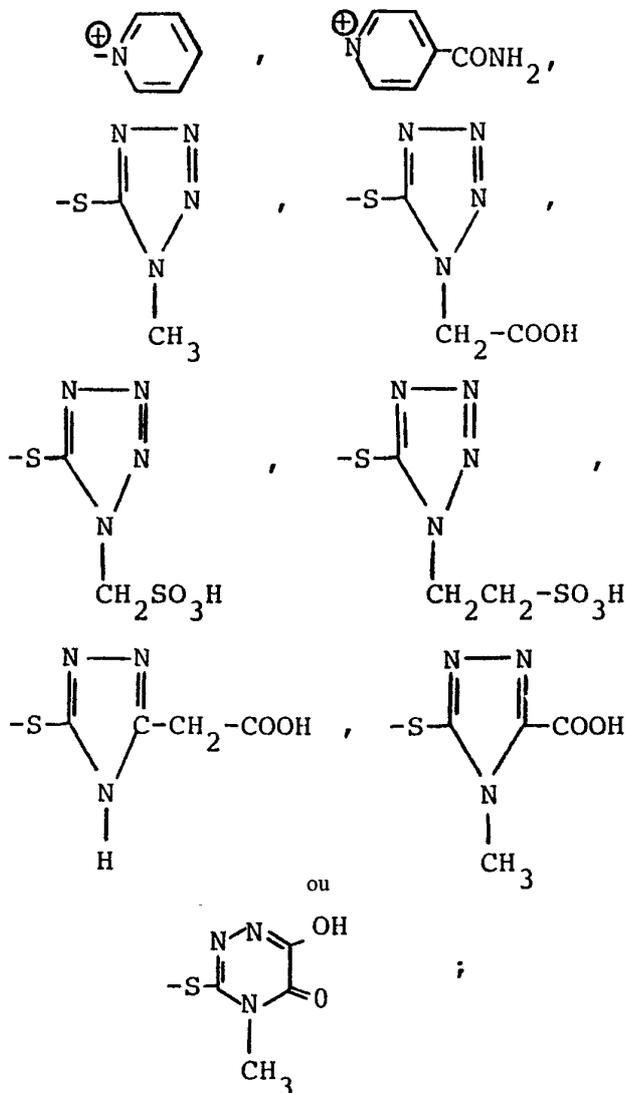
dans laquelle R₁ représente un noyau hétérocyclique ou un noyau S-hétérocyclique et Z représente un groupe carboxyle de protection éliminable, avec un composé de formule (VIII):



dans laquelle A et B, identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée, Z₂ représente un groupe amino de protection éliminable, Z₃ représente un groupe de protection carboxyle éliminable, x vaut 0 ou 1 et T est un groupe hydroxyle ou un atome ou un groupe nécessaire pour la formation

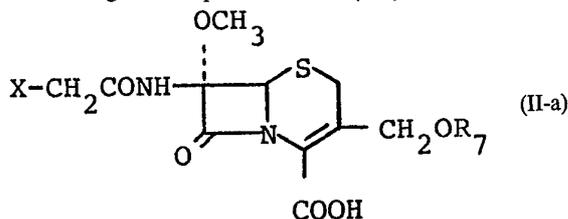
d'un dérivé actif d'acide carboxylique, dans un solvant, en présence d'un piège à acide ou d'un agent de déshydratation et de condensation, à la température ambiante ou à une température inférieure et pendant 1 à 5 h, puis par le fait qu'on élimine les groupes de protection Z₁, Z₂ et Z₃.

20. Procédé selon l'une des revendications 17 à 19, caractérisé par le fait que R₁ représente l'un des groupes suivants:



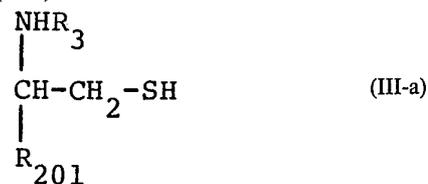
21. Procédé selon la revendication 17, caractérisé par le fait que l'agent nucléophile est choisi parmi la pyridine, la p-carbamoylpyridine, le 5-mercapto-1-méthyl-1H-tétrazole, l'acide 5-mercapto-1H-tétrazolacétique, l'acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-méthanesulfonique, l'acide 5-mercapto-1H-tétrazoléthanesulfonique, l'acide 5-mercapto-1H-triazol-2-acétique, l'acide 5-mercapto-1H-triazol-2-carboxylique ou la 3-mercapto-4-méthyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazine.

22. Procédé selon la revendication 17 pour la préparation d'un composé de formule (I-a) selon la revendication 3, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule (II-a):

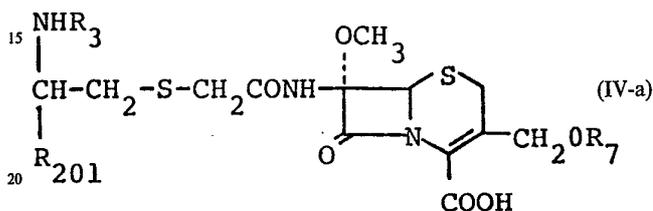


dans laquelle X représente un atome d'halogène et R₇ représente un groupe acétyle, un groupe carbamoyle, un groupe α-méthoxy-p-

sulfoxycinnamoyle ou un groupe p-hydroxycinnamoyle, avec un composé de formule (III-a):



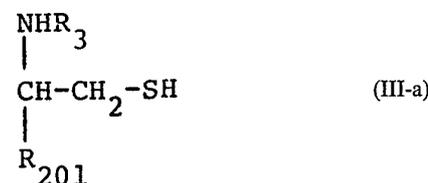
dans laquelle R₂₀₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy et R₃ représente un atome d'hydrogène un groupe carbamoyle ou un groupe acyle inférieur, pour former un composé de formule (IV-a):



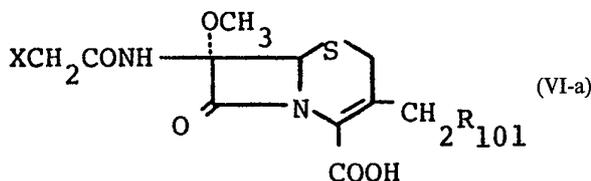
dans laquelle R₂₀₁, R₇ et R₃ sont comme définis précédemment, puis qu'on fait réagir ce composé de formule (IV-a) avec un réactif nucléophile ou avec un sel de métal alcalin de celui-ci.

23. Procédé selon la revendication 22, caractérisé par le fait que le réactif nucléophile est choisi parmi la pyridine, la p-carbamoylpyridine, le 5-mercapto-1-méthyl-1H-tétrazole, l'acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-acétique, l'acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-méthanesulfonique, l'acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-éthanesulfonique, l'acide 5-mercapto-1H-triazol-2-acétique, l'acide 5-mercapto-1H-triazol-2-carboxylique ou la 3-mercapto-4-méthyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,3,4-triazine.

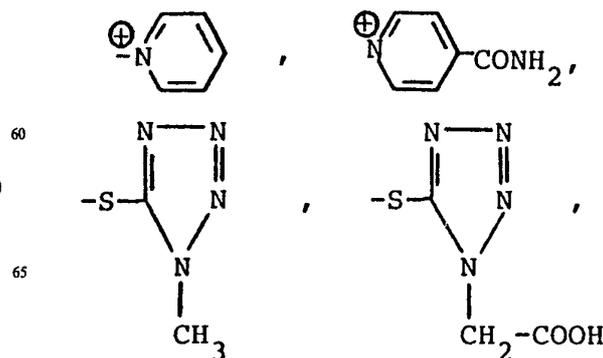
24. Procédé selon la revendication 18, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule (III-a):

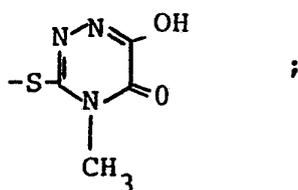
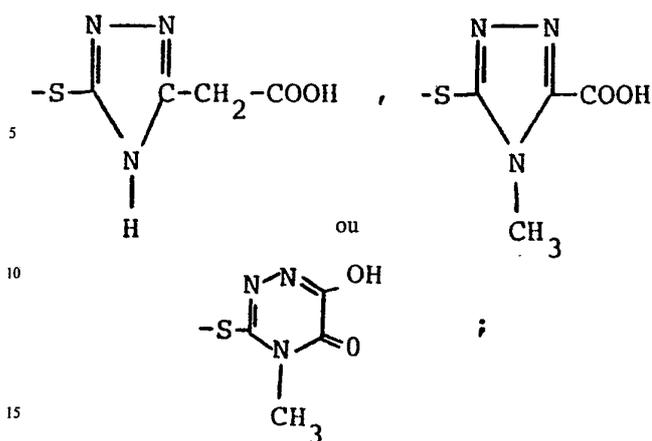
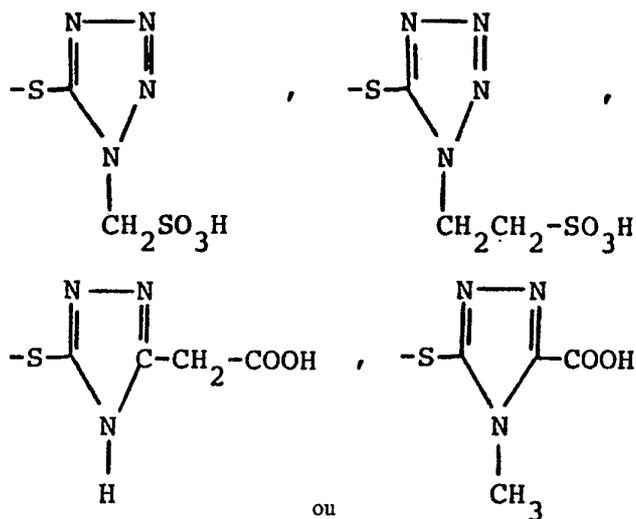


dans laquelle R₂₀₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy et R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe carbamoyle ou un groupe acyle inférieur, ou un sel de celui-ci avec un composé de formule (VI-a):

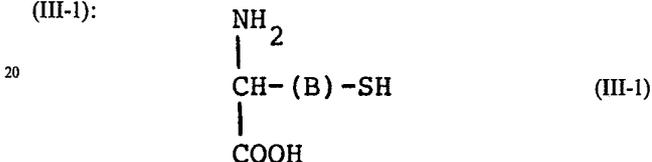


dans laquelle R₁₀₁ représente l'un des groupes suivants:





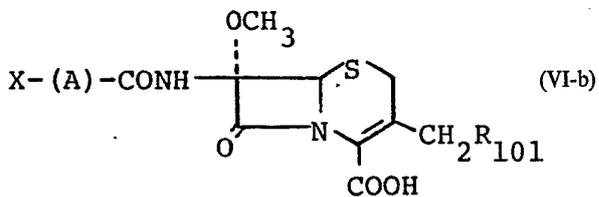
et X représente un atome d'halogène, avec un composé de formule (III-1):



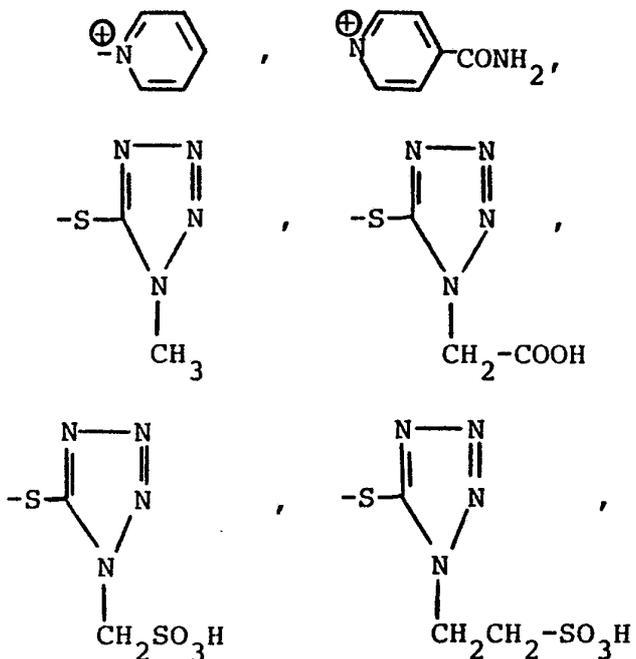
dans laquelle B représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, dans un solvant en présence d'un piège à acide, dans des conditions approximativement neutres, à la température ambiante ou à une température inférieure et pendant 30 min à 5 h.

et X représente un atome d'halogène, ou un sel de celui-ci, dans un solvant inerte, en présence d'un piège à acide à la température ambiante ou à une température inférieure, dans des conditions approximativement neutres et pendant 30 min à 5 h.

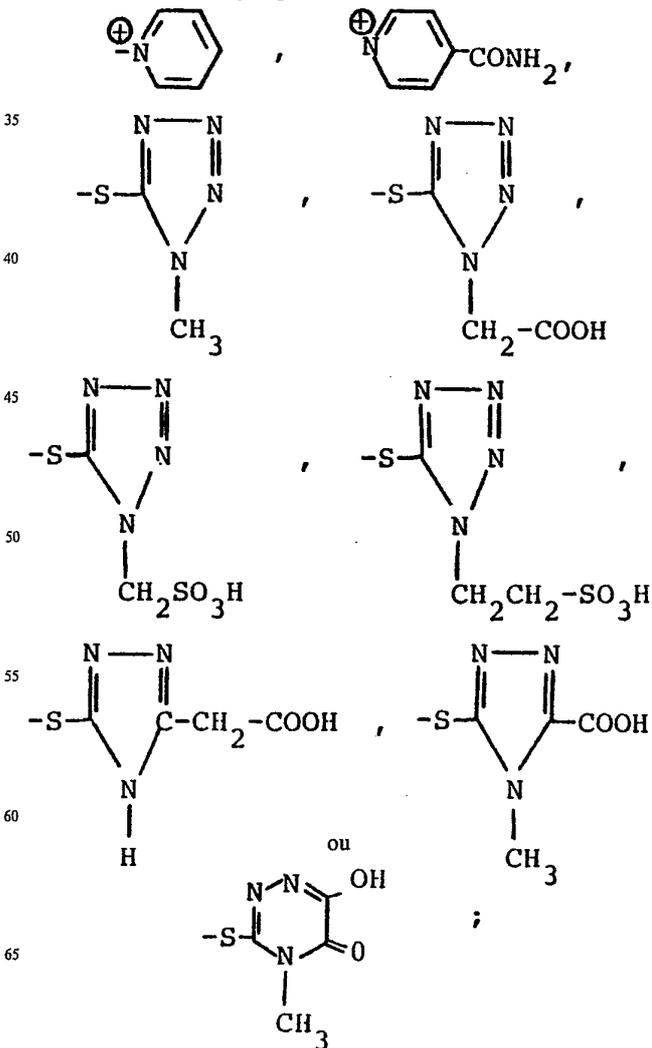
25. Procédé selon la revendication 18, caractérisé par le fait qu'on fait réagir un composé de formule (VI-b):

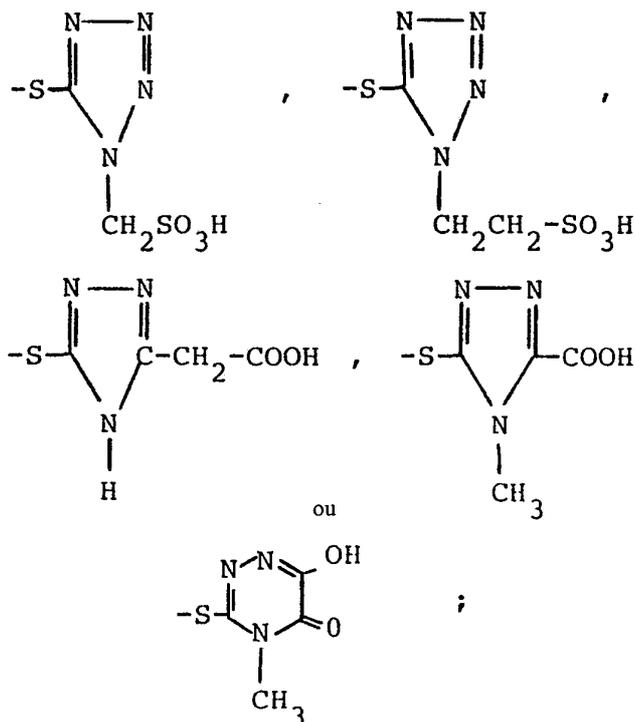


dans laquelle A représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, R₁₀₁ représente un groupe choisi parmi les groupes suivants:

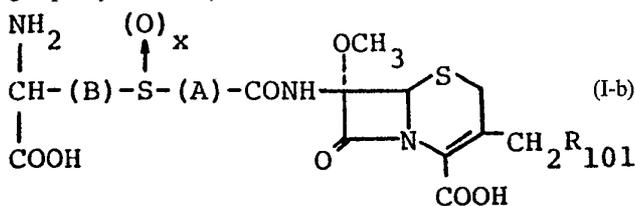


26. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait que R₁ représente l'un des groupes suivants:

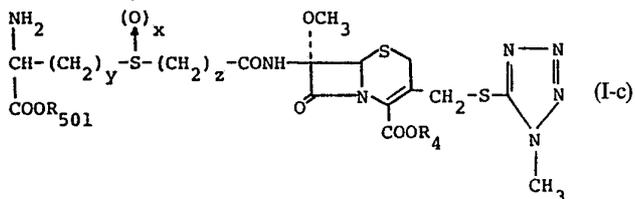




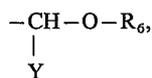
R_{201} représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy; et R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe carbamoyle ou un groupe acyle inférieur;



dans laquelle R_{101} est comme défini pour la formule (I-a) ci-dessus; A et B identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone; x vaut 0 ou 1;



dans laquelle R_4 et R_{501} , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle dialkylamino inférieur ou un groupe



où R_6 représente un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle inférieur ou un groupe alcoxycarbonyle inférieur et Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; x vaut 0 ou 1; y et z, identiques ou différents, représentent chacun un nombre entier de 1 à 5; R_4 et R_{501} n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène; ou un sel de ces composés acceptable du point de vue pharmaceutique.

Dans la formule (I-a), R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe carbamoyle ou un groupe acyle inférieur. Le groupe acyle inférieur de R_3 est un groupe acyle aliphatique à chaîne linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone pouvant être substitué avec un atome d'halogène ou avec un groupe amino. Les groupes

acyles inférieurs préférés comprennent un groupe formyle, un groupe acétyle, un groupe trifluoroacétyle, un groupe propionyle, un groupe glycyle et un groupe alanyl.

Les groupements suivants illustrent les noyaux hétérocycliques contenant des substituants en position 3:

5-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyle, 5-(1-carboxyméthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyle, 5-(1-sulfométhyl (ou sulfoéthyl)-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyle, et 5-(2-carboxyméthyl-1-méthyl-1H-triazol-5-yl)thiométhyle, 3-(4-méthyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazinyl)thiométhyle, pyridiniumméthyle et p-carbamoylpyridiniumméthyle.

Les composés de formule (I-a) sont illustrés par les exemples suivants:

Acide 7β-aminométhylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-uréidoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2DL-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2L-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-aminoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-carboxyméthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-uréidoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-carboxyméthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-carboxyméthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-aminoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-sulfométhyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-aminoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-sulféthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-uréidoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-sulfométhyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-sulfométhyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-sulfoéthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-trifluoroacétamidoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-formamidoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-acétamidoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-aminoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(2-carboxyméthyl-1H-triazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-D-alanylaminométhylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2L-2-uréido-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-aminoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(p-carboxyamidopyridinium)méthyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(p-carboxyamidopyridinium)méthyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-pyridiniumméthyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(2-carboxyméthyl-1-méthyl-1H-triazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(4-méthyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Dans la formule (I-b), des exemples du substituant en position 3 comprenant un noyau hétérocyclique sont les mêmes que ceux mentionnés précédemment pour la formule (I-a).

Les composés de formule (I-b) peuvent être illustrés par les exemples suivants.

Acide 7 β -(3D-3-amino-3-carboxy)propylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(3D-3-amino-3-carboxy)propylsulfanylacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(3D-3-amino-3-carboxy)propylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(2-carboxyméthyl-1H-triazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(3D-3-amino-3-carboxy)propylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(p-carbamoylpyridinium)méthyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(3DL-3-amino-3-carboxy)propylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthiopropionamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(3D-3-amino-3-carboxy)propylthiopropionamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(4D-4-amino-4-carboxybutylthioacétamido)-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(2D-2-amino-2-carboxy-1,1-diméthyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Des exemples de sels acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de formules (I-a) et (I-b) sont les sels de métaux alcalins tels que le sel de sodium et les sels d'acides aminés basiques tels que le sel L-lysine. L'acide terminal en position 7 dans les formules (I-a), (I-b) et (I-c) peut être constitué soit par un D-stéréoisomère soit par un L-stéréoisomère, les deux types d'isomères étant compris dans la portée de cette invention. La forme D présente généralement une activité bactérienne supérieure à celle de la forme L, excepté en ce qui concerne les substituants amino.

Le dérivé de la 7 α -méthoxycéphalosporine de formule (I-c) présente une activité antibactérienne élevée pour une administration par voie orale ou par voie parentérale, de préférence par voie orale.

Les composés de formule (I-c) peuvent être utilisés sous la forme d'une base libre lorsque deux groupes carboxyliques sont estérifiés, mais il est plus avantageux d'utiliser ceux-ci sous la forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique, avec par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide acétique, l'acide tartrique, l'acide maléique, l'acide succinique, l'acide glutamique ou l'acide aspartique ou un sel interne. Ces sels d'addition d'acide ou sels internes ne sont pas seulement hautement stables, mais ils sont également très solubles dans l'eau et par conséquent appropriés pour leur administration. En outre, leur pouvoir de former une dispersion uniforme conduit à un effet thérapeutique augmenté.

En référence maintenant à la formule (I-c), R₄ et R₅₀₁ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur (tel que méthyle, éthyle, propyle ou t-butyle) et diméthylaminoéthyle, méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, 1-éthoxyéthyle (-CH₂(CH₃)-OEt), acétoxyméthyle, 1-acétoxyéthyle, propionyloxyméthyle, 1-propionyloxyéthyle, pivaloyloxyméthyle, 1-pivaloyloxyéthyle, méthoxycarbonyloxyméthyle, 1-méthoxycarbonyloxyéthyle, éthoxycarbonyloxyméthyle, 1-éthoxycarbonyloxyéthyle, etc.

L'acide terminal en position 7 peut être un D- ou un L-stéréoisomère, les deux isomères ainsi que leur forme racémique étant inclus dans la portée de cette invention. La forme D présente généralement une activité antibactérienne supérieure *in vivo* à la forme L.

Les composés de formule (I-c) sont illustrés par les exemples ci-après.

Acide 7 β -(2D-2-amino-2-méthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(2D-2-amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(2DL-2-amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Acide 7 β -(3D-3-amino-3-éthoxycarbonyl)propylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

7 β -(2D-2-Amino-2-méthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de méthoxyméthyle.

7 β -(3D-3-Amino-3-éthoxycarbonyl)propylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de méthoxyméthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthiopropionamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-éthoxyéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-éthoxyéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-méthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de diméthylaminoéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de diméthylaminoéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-acétoxyéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-méthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate d'acétoxyméthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-acétoxyéthyle.

7 β -(2D-2-Aminoéthoxycarbonyl)éthylsulfoxydeacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-acétoxyéthyle.

7 β -(3D-3-Aminoéthoxycarbonyl)propylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-acétoxyéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-méthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-pivaloyloxyéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-méthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de méthoxycarbonyloxyméthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-éthoxycarbonyloxyéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-acétoxyéthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-acétoxyéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-pivaloyloxyéthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-pivaloyloxyéthyle.

7 β -(2D-2-Amino-2-méthoxyméthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de méthoxyméthyle.

Les composés de formules (I-a) et (I-b) présentent une activité

antibactérienne élevée contre un large spectre de bactéries pathogènes. Les composés de formules (I-a) et (I-b) présentent une telle activité antibactérienne non seulement *in vitro*, mais également *in vivo*. L'activité des composés selon l'invention à l'encontre de plusieurs espèces de bactéries est présentée dans le tableau 1 qui montre l'efficacité de ces composés en comparaison avec la céfoxitine (produit fabriqué par Merk et Co.) utilisée comme contrôle.

Tableau 1

Micro-organisme	MIC* (mcg/ml)						
	Composé Ex. 1	Composé Ex. 2	Composé Ex. 3	Composé Ex. 11	Composé Ex. 12	Composé Ex. 13	Céfoxitine
<i>Staphylococcus aureus</i> 209p	1.56	3.13	6.25	3.13	6.25	12.5	1.56
<i>Bacillus anthracis</i> N° 119	0.39	0.78	0.78	0.20	1.56	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> 255	6.25	12.5	12.5	0.78	3.13	3.13	50
<i>Citrobacter freundii</i>	1.56	25	25	25	25	50	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.13	1.56	0.78	1.56	6.25	6.25	3.13
<i>Proteus morgani</i>	6.25	3.13	0.39	3.13	12.5	12.5	6.25
<i>Serratia marcescens</i> N° 1	3.13	3.13	1.56	0.78	12.5	25	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3080	25	25	50	100	6.25	100	100

* Les bactéries ont été préincubées dans un bouillon de soja Trypticase (fabriqué par BBL) à 37° C pendant une nuit, puis diluées jusqu'à 100 fois avec le même bouillon que ci-dessus afin de fournir la solution à inoculer. Un agar nutritif (Difco) comme milieu pour la mesure de MIC a été inoculé avec la solution à inoculer obtenue ci-dessus et incubé à 37° C pendant 20 h afin de déterminer la valeur MIC (minimum inhibitory concentration = concentration inhibitrice minimale).

Les composés de formule (I-c) ne présentent qu'une faible activité antibactérienne *in vitro* mais, lorsqu'ils sont administrés *in vivo*, la liaison ester se rompt facilement pour qu'ils puissent ainsi présenter une activité antibactérienne puissante. L'activité antibactérienne *in vivo* (ED₅₀) de plusieurs composés selon l'invention qui ont été administrés oralement à des souris est mentionnée dans le tableau 2 qui permet de constater l'efficacité de ces composés en comparaison avec la céphaléxine et la céfoxitine utilisés comme contrôles.

Tableau 2

	Voie pour l'administration	ED ₅₀ (mg/souris)* avec <i>Escherichia coli</i> N° 29
Composé de l'exemple 17	orale	0,86
	sous-cutanée	0,046
Composé de l'exemple 18	orale	0,36
	sous-cutanée	0,24
Composé de l'exemple 19	orale	0,25
	sous-cutanée	0,17
Céphaléxine	orale	1,60
	sous-cutanée	—
Céfoxitine	orale	> 5,0
	sous-cutanée	0,43

* Des souris mâles ddY (5 souris par groupe, chaque souris pesant 20 g en moyenne) ont été traitées de façon intrapéritonéale avec une suspension de 7,9 × 10⁴ (31,9 LD₅₀) cellules d'*Escherichia coli* N° 29 préincubées dans de la mucine aqueuse 2,5%. Immédiatement après l'inoculation, les composés tests et les composés de contrôle dissous ou suspendus dans 0,2 ml d'une solution saline physiologique ont été administrés aux souris qui ont été ensuite nourries pendant 1 semaine afin d'observer leur destin. Les valeurs ED₅₀ ont été calculées par la méthode « Probit ».

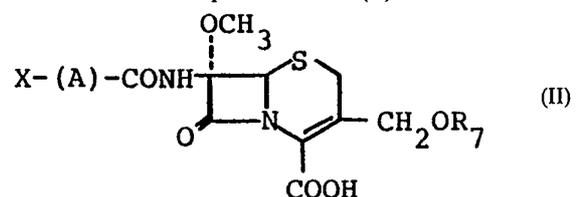
Les composés de formule (I) selon l'invention présentent une valeur LD₅₀ d'environ 6 à 8 g/kg par injection intraveineuse chez les souris et sont donc pratiquement non toxiques.

Par conséquent, ces composés sont avantageusement utilisés comme médicament pour le traitement de maladies produites par des bactéries. Dans ce but, les composés de formules (I-a) et (I-b) peuvent être administrés soit parentéralement sous forme d'injection intraveineuse ou musculaire, ou de suppositoires, ou oralement sous forme de tablette, de poudre, de capsule, de sirop, etc., et les composés de formule (I-c) peuvent être de préférence administrés oralement sous forme de tablette, de poudre, de capsule, de sirop, etc. Si un sel d'addition du composé de formule (I-c) est soluble dans l'eau, il peut être administré de façon parentérale sous la forme d'une injection intraveineuse ou musculaire ou d'un suppositoire.

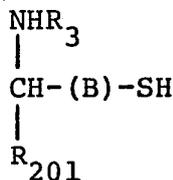
Il est évident que le dosage préféré de la substance active de formule (I) varie selon la composition particulière formulée pour son administration, selon le mode d'administration et selon les particularités de la maladie à traiter. De nombreux facteurs qui modifient l'action du médicament doivent être pris en considération par l'homme du métier, par exemple l'âge, le poids, le sexe, le régime, la durée d'administration, la voie d'administration, le taux de sécrétion, les combinaisons de médicaments, la sensibilité réactionnelle et la gravité de la maladie. Généralement, dans le cas d'administration intraveineuse ou intramusculaire des composés de formules (I-a) et (I-b), 1 g du composé actif est donné par jour à une personne adulte et, lorsqu'un patient souffre d'une maladie grave, 2 à 4 g du composé actif sont administrés par jour à une personne adulte. Dans le cas de l'administration orale des composés de formule (I-c), 0,5 g à 1 g du composé actif est administré par jour à une personne adulte.

Les dérivés de la 7 α -méthoxycéphalosporine représentés par la formule générale (I) peuvent être préparés par l'une des méthodes suivantes.

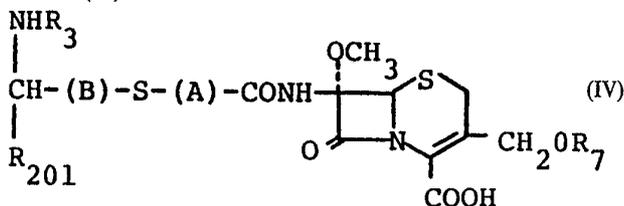
i) Par réaction d'un composé de formule (II):



dans laquelle X représente un atome d'halogène (par exemple chlore, brome ou iode), R₇ représente un groupe acétyle, un groupe carbamoyle, un groupe α-méthoxy-p-sulfoxycinnamoyle ou un groupe p-hydroxycinnamoyle, et A représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, avec un composé de formule (III):

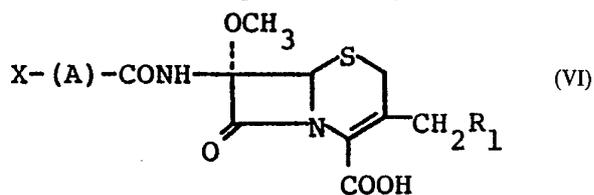


dans laquelle R₂₀₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy, R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe carbamoyle ou un groupe acyle inférieur, et B représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, en utilisant un solvant inerte (par exemple eau, méthanol, acétone aqueuse, etc.), en présence d'une base comme piège à acide (par exemple un hydrogénocarbonate de métal alcalin, une trialkylamine, la pyridine, etc.), à la température ambiante ou à une température inférieure et pendant environ 1 à 5 h, afin d'obtenir un composé de formule (IV):

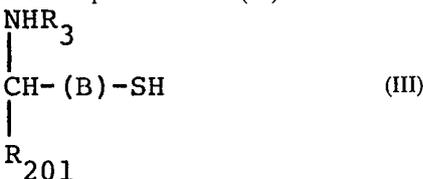


dans laquelle R₂₀₁, R₃, R₇, A et B sont comme définis précédemment, puis par réaction du composé de formule (IV) ci-dessus avec un réactif nucléophile (par exemple pyridine, p-carbamoylpyridine, 5-mercapto-1-méthyl-1H-tétrazol, acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-acétique, acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-méthanesulfonique, acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-éthanesulfonique, acide 5-mercapto-1H-triazol-2-acétique, acide 5-mercapto-1H-triazol-2-carboxylique, 3-mercapto-4-méthyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazine), en utilisant un solvant (par exemple de l'eau) dans des conditions pratiquement neutres (par exemple à un pH de 6,0-7,5) à une température comprise entre 40 et 70°C et pendant 7 à 20 h.

ii) Par réaction d'un composé de formule (VI):

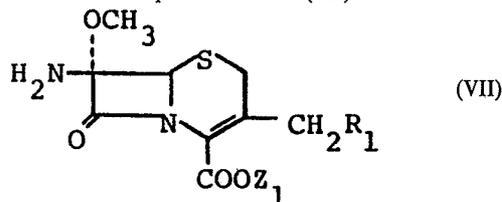


dans laquelle R₁ représente un noyau hétérocyclique ou un noyau S-hétérocyclique, A représente un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone et X représente un atome d'halogène, avec un composé de formule (III):

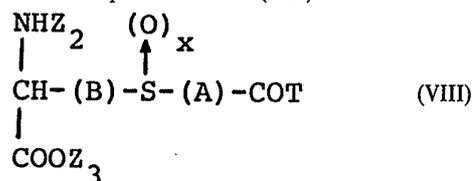


dans laquelle B, R₃ et R₂₀₁ sont comme définis précédemment, en utilisant un solvant (par exemple de l'eau, du méthanol, de l'acétone aqueuse, etc.), en présence d'un piège à acide (par exemple un hydrogénocarbonate de métal alcalin, une trialkylamine, la pyridine, etc.) dans des conditions pratiquement neutres (par exemple à un pH de 6,5-7,5), à température ambiante ou à une température inférieure et pendant environ 30 min à 5 h.

iii) Par réaction d'un composé de formule (VII):



dans laquelle R₁ représente un noyau hétérocyclique ou un noyau S-hétérocyclique et Z₁ représente un groupe de protection carboxylique éliminable, avec un composé de formule (VIII):

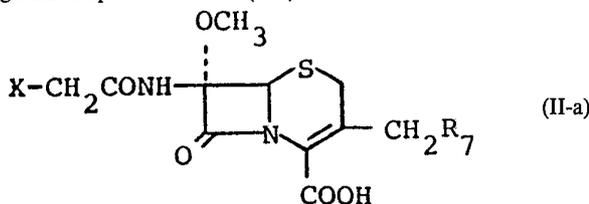


dans laquelle A et B, identiques ou différents, représentent chacun un groupe alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, Z₂ représente un groupe de protection amino éliminable, Z₃ représente un groupe de protection carboxyle éliminable, x vaut 0 ou 1 et T est un groupe hydroxyle ou un atome ou groupe nécessaire pour former un dérivé actif d'acide carboxylique tel qu'un halogénure d'acide, un anhydride d'acide mixte, un succinimide ou un ester p-nitrophényle. La réaction est effectuée dans un solvant (par exemple dichlorométhane, chloroforme, benzène, diméthylformamide, etc.) en présence d'un piège à acide (par exemple trialkylamine, pyridine, N,N-diméthylaniline, etc.) ou d'un agent de déshydratation-condensation (par exemple N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) à température ambiante ou à une température inférieure et pendant 1 à 5 h, puis par élimination des groupes de protection Z₁, Z₂ et Z₃, si nécessaire.

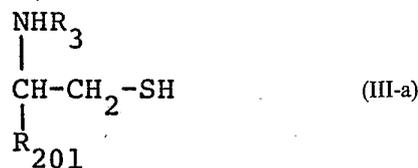
Dans la méthode de préparation ci-dessus, le composé de départ de formule (II) peut être obtenu de manière traditionnelle, par exemple en utilisant la méthode décrite dans «Chemical and Pharmaceutical Bulletin», vol. 24, p. 2629 (1976), et par la méthode décrite dans «Tetrahedron Letters», N° 16, p. 1307 (1976). Le composé de départ de formule (VI) peut être obtenu également de manière traditionnelle, par exemple en utilisant la méthode décrite dans le brevet US N° 4115645. Quant au composé de départ de formule (VII), il peut également être obtenu de manière traditionnelle, par exemple en utilisant la méthode décrite dans «Journal of Antibiotics», vol. 29, p. 554 (1976), la méthode décrite dans «Tetrahedron Letters», p. 2705 (1975) ou la méthode décrite dans «Journal of American Chemical Society», vol. 99, p. 5505 (1977).

La préparation des composés de formule (I) selon l'invention sera décrite ci-après plus en détail.

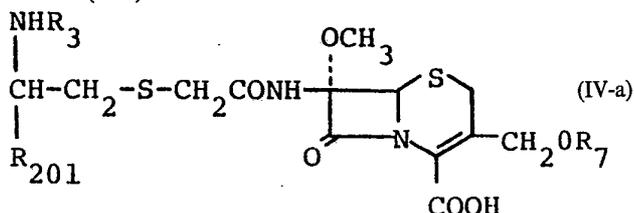
Les composés de formule (I-a) peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule (II-a):



dans laquelle X représente un atome d'halogène, et R₇ représente un groupe acétyle, un groupe carbamoyle, un groupe α-méthoxy-p-sulfoxycinnamoyle ou un groupe p-hydroxycinnamoyle, avec un composé de formule (III-a):



dans laquelle R_{201} représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy et R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe carboxyle ou un groupe acyle inférieur, pour obtenir un composé de formule (IV-a):



dans laquelle R_{201} , R_7 et R_3 sont comme définis précédemment, puis par réaction de ce composé de formule (IV-a) avec un agent nucléophile (par exemple pyridine, p-carbamoylpyridine, 5-mercapto-1-méthyl-1H-tétrazol-1-acétique, acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-méthanesulfonique, acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-éthanesulfonique, acide 5-mercapto-1H-triazol-2-acétique, acide 5-mercapto-1H-triazol-2-carboxylique, 3-mercapto-4-méthyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydroxy-1,2,4-triazine) ou un sel de métal alcalin de celui-ci.

Les composés de formule (II-a) utilisés comme produit de départ peuvent être obtenus par une méthode traditionnelle, par exemple par la méthode décrite dans «Chemical and Pharmaceutical Bulletin», vol. 24, p. 2629 (1976) et dans «Tetrahedron Letters», N° 16, p. 1307 (1976).

Parmi les atomes d'halogène pour X dans la formule (II-a), le chlore, le brome et l'iode sont utilisables, le brome étant préféré.

La réaction pour la production du composé de formule (IV-a) à partir du composé de formule (II-a) et du composé de formule (III-a) est généralement effectuée en utilisant un solvant inerte approprié, en présence d'un piège à acide, et dans un rapport molaire d'environ 1 à 1,5 pour les réactifs. N'importe quel solvant peut être utilisé dans cette réaction sans limitation particulière, pour autant qu'il n'intervienne pas dans la réaction, et les exemples appropriés d'un tel solvant sont l'eau et le méthanol. Des exemples du piège à acide sont les bases telles qu'un hydrogénocarbonate de métal alcalin, une trialkylamine et la pyridine. Les composés de formule (II-a) réagissent avec le composé de formule (III-a) en présence d'un tel piège à acide, à température ambiante ou à une température inférieure, afin d'obtenir le composé de formule (IV-a). La durée de la réaction dépend principalement du type d'halogène, du piège à acide et du solvant utilisé, et elle est généralement comprise entre 1 et 5 h.

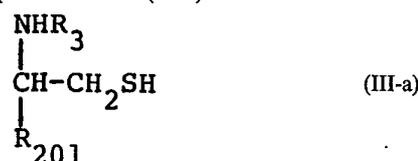
Les composés de formule (IV-a) ainsi préparés peuvent être récupérés à partir du mélange réactionnel par une méthode traditionnelle, si nécessaire. Par exemple, le mélange réactionnel dilué avec de l'eau, absorbé sur une résine absorbante (par exemple Diaion HP-20, etc.) ou sur du charbon actif, et élué au moyen d'un solvant organique contenant de l'eau pour être purifié. Si nécessaire, les composés obtenus peuvent être soumis à une chromatographie sur colonne comportant différents types d'absorbants (par exemple Diaion HP-20, etc.) en vue d'être purifiés. Les composés de formule (IV-a) ainsi obtenus peuvent être par exemple l'acide 7β-{2-amino (ou carbamoylé ou aminoacétylé)éthylthioacétamido}-7α-méthoxy-3-acétoxy-méthyl-3-céphem-4-carboxylique et l'acide 7β-{2-amino (ou carbamoylé ou aminoacétylé)-2-carboxyéthylthioacétamido}-7α-méthoxy-3-acétoxy-méthyl-3-céphem-4-carboxylique.

Les composés obtenus de formule (IV-a) sont en outre mis en réaction avec un réactif nucléophile (par exemple pyridine, p-carbamoylpyridine, 5-mercapto-1-méthyl-1H-tétrazol-1-acétique, acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-acétique, acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-éthanesulfonique, acide 5-mercapto-1H-triazol-2-acétique, acide 5-mercapto-1H-triazol-2-carboxylique, 3-mercapto-4-méthyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazine) ou un sel de métal alcalin de celui-ci tel que le sel de sodium ou le sel de potassium, en utilisant un solvant.

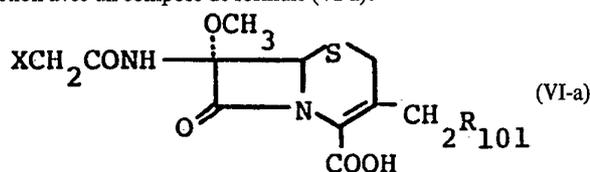
N'importe quel solvant peut être utilisé sans limitation possible pour autant qu'il ne participe pas à la réaction, l'eau étant le solvant

préférée. La réaction est effectuée de préférence dans des conditions substantiellement neutres (pH de 6,0-7,5) et, si le réactif nucléophile décrit ci-dessus est très légèrement soluble dans l'eau, la réaction est de préférence effectuée dans une solution aqueuse en présence d'une base telle qu'un hydroxyde alcalin ou un phosphate alcalin, de manière à convertir le composé en un sel d'une telle base. Il n'y a pas de limitation particulière en ce qui concerne la température réactionnelle, mais une température d'environ 40 à 70°C est utilisée de façon avantageuse. La réaction de substitution décrite ci-dessus est un peu plus longue que la réaction pour la préparation d'une céphalosporine n'ayant pas de groupe 7α-méthoxy, et elle est réalisée généralement en environ 7 à 20 h, lorsque la température réactionnelle est de 70°C.

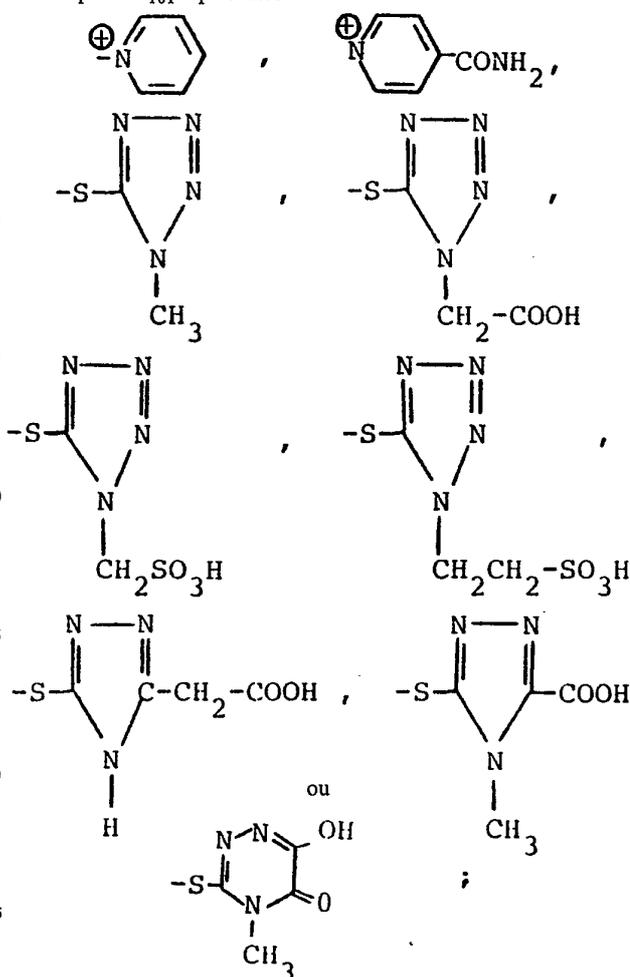
Selon un procédé modifié pour la préparation du composé de formule (I-a), un composé de formule (III-a):



dans laquelle R_{201} représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy et R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe carboxyle ou un groupe acyle inférieur, ou un sel de celui-ci, est mis en réaction avec un composé de formule (VI-a):



dans laquelle R_{101} représente:



et X représente un atome d'halogène, ou un sel de celui-ci.

suivie éventuellement par la réaction d'un agent de formation d'un sulfoxyde tel que le peroxyde d'hydrogène sur le produit de la réaction, puis par réaction d'un agent de formation d'un halogénure d'acide tel que le chlorure de thionyle ou d'un agent de formation d'un anhydride mixte tel que le chlorocarbonate d'éthyle sur le produit obtenu.

Le symbole Z_2 de la formule (IX) représente un groupe de protection amino tel qu'un groupe t-butoxycarbonyle ou trichloroéthoxycarbonyle, le symbole Z_3 de la formule (IX) et le symbole Z_1 de la formule (VII-b) représentent un groupe de protection carboxyle tel qu'un groupe diphenylméthyle ou trichloroéthyle, et sont introduits et éventuellement éliminés de manière traditionnelle. En référence à la formule (X), l'atome d'halogène est le chlore, le brome ou l'iode, le brome étant préféré.

Les composés de formule (I-b) sont obtenus à partir des composés de formule (VII-b), et la réaction pour la préparation de ces composés (I-b) peut généralement être effectuée en faisant réagir le composé (VIII) sur le composé (VII-b) dans un solvant inerte et dans des conditions telles qu'elles permettent la formation d'une liaison amide. N'importe quel solvant peut être utilisé dans cette réaction, sans limitation particulière, pour autant que ledit solvant n'intervienne pas dans la réaction. Des solvants appropriés sont, par exemple, des solvants organiques tels que dichlorométhane, chloroforme, benzène et diméthylformamide. Lorsque le composé de formule (VIII) est un halogénure d'acide, les composés de formule (VII-b) et (VIII) réagissent l'un avec l'autre en présence d'un piège à acide, par exemple une base telle que la trialkylamine, la N,N-diméthylaniline ou la pyridine, à la température ambiante ou à une température inférieure. L'élimination des groupes de protection amino et carboxyle conduit à la formation des composés de formule (I-b). La durée de la réaction varie en premier lieu avec l'activité du dérivé acide carboxylique et est généralement comprise entre 1 et 5 h.

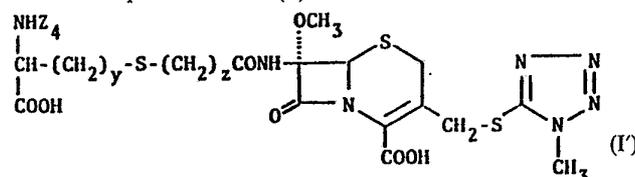
Si le symbole T de la formule (VIII) est un groupe hydroxyle, le composé de formule (I-b) peut être obtenu par réaction du composé de formule (VIII) avec le composé de formule (VII-b) en présence d'un agent de déshydratation et de condensation tel que le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.

Les composés de formule (I-b) ainsi préparés peuvent être récupérés du mélange réactionnel par une méthode traditionnelle. Par exemple, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau, adsorbé sur une résine adsorbante ou sur du charbon actif, et élué avec un solvant organique contenant de l'eau pour purification. Si nécessaire, une nouvelle purification/isolation peut être effectuée par chromatographie sur colonne de Séphadex LH-20 ou G-10 (produit par Pharmacia, Suède) ou de Diaion HP-20 (fabriqué par Mitsubishi Chemical Industries Limited).

Les composés de formule (I-c) peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule (XI):



dans laquelle R_6 est un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle inférieur ou un groupe alcoxycarbonyle inférieur, Y est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et X est un atome d'halogène, avec un composé de formule (I')



dans laquelle Z_4 est un atome d'hydrogène ou un groupe de protection amino et y et z sont chacun un nombre entier de 1 à 5, ce composé ayant été synthétisé comme décrit précédemment.

L'atome d'halogène de la formule (XI) peut être le chlore, le brome ou l'iode lorsque R_6 est un groupe alkyle inférieur ou un

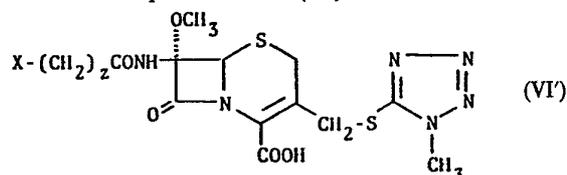
groupe alcoxycarbonyle inférieur, c'est-à-dire un halogénure d'alcoxyalkyle ou un halogénure d'alcoxycarbonyloxyalkyle, mais seul l'iode est choisi si R_6 est un groupe acyle inférieur, c'est-à-dire un halogénure d'acyloxyalkyle. Des exemples de groupes de protection amino éliminables sont les groupes t-butoxycarbonyle, adamantyloxycarbonyle, p-nitrobenzyloxycarbonyle, benzhydryloxycarbonyle et 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle.

La réaction d'estérification est effectuée généralement par réaction d'un composé de formule (XI) sur un composé de formule (I') dans un solvant inerte approprié et en présence d'une base comme piège à acide, le rapport molaire des réactifs étant d'environ 1 à 1,5.

N'importe quel solvant peut être utilisé dans cette réaction sans limitation particulière pour autant qu'il n'intervienne pas dans la réaction, et des exemples appropriés de solvant sont le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, l'acétone, le N,N-diméthylacétamide, le dichlorométhane, le dioxyde de soufre liquide, le dioxanne et le tétrahydrofuranne.

Des exemples de piège à acide sont des amines organiques telles que trialkylamine, pyridine, N-éthylaniline, dicyclohexylamine, morpholine et N-méthylmorpholine, de même que des bases inorganiques telles qu'hydrogénocarbonate de sodium, hydrogénocarbonate de potassium et carbonate de lithium. En présence d'un tel piège à acide, et avec un halogénure d'acyloxyalkyle ou un halogénure d'alcoxycarbonyloxyalkyle utilisé comme agent d'estérification, la réaction se produit facilement à une température comprise entre -30 et $+15^\circ\text{C}$ et, si un halogénure d'alcoxyalkyle ayant généralement une activité élevée est utilisé, la réaction a lieu facilement à une température comprise entre -50 et $+10^\circ\text{C}$. La durée de la réaction dépend en premier lieu du type de l'halogène, du piège à acide et du solvant, et est généralement comprise entre 1 et 5 h.

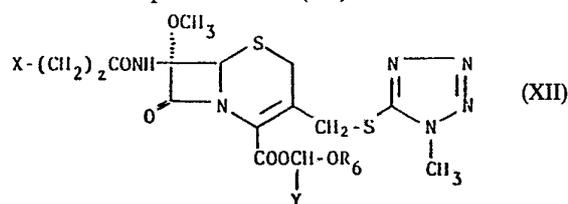
Les composés de formule (I-c) peuvent également être préparés par réaction d'un composé de formule (VI):



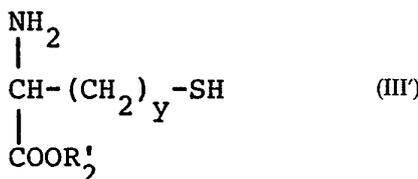
dans laquelle X est un atome d'halogène et z est un nombre entier de 1 à 5, avec un composé de formule (XI):



afin de former un composé de formule (XII):



dans laquelle X, z, Y et R_6 sont comme définis précédemment, puis par réaction du composé obtenu de formule (XII) avec un composé de formule (III):



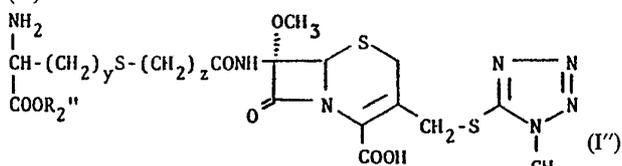
dans laquelle R'_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, et y est un nombre entier de 1 à 5.

Le composé de formule (VI) est obtenu de manière traditionnelle, par exemple en utilisant la méthode décrite dans le brevet US N° 4007177. La réaction entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (XI) pour former l'ester de formule (XII) est

effectuée dans des conditions identiques à celles prévues pour la réaction entre le composé de formule (I') et le composé (XI) mentionnés précédemment.

Le composé obtenu de formule (XII) est ensuite mis en réaction avec de la cystéine ou un de ses homologues ou avec un ester d'alkyle inférieur de celle-ci, dans un solvant, pour former le composé de formule (I-c). N'importe quel solvant peut être utilisé dans cette réaction sans limitation particulière pour autant que celui-ci n'intervienne pas dans la réaction. Des solvants appropriés comprennent l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le dioxanne, le tétrahydrofurane et le N,N-diméthylformamide, qui peuvent être utilisés seuls ou en mélange. La réaction est de préférence effectuée dans des conditions substantiellement neutres et un acide ou un alcali peut être éventuellement ajouté pour maintenir le pH du mélange réactionnel entre 6,5 et 7,5. La réaction se produit à une température comprise entre -10°C et la température ambiante. La durée de la réaction varie selon l'activité de l'halogène et le type de solvant, et est généralement comprise entre 30 min et 5 h.

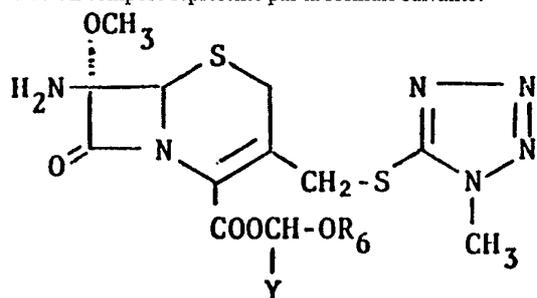
Une modification du procédé décrit ci-dessus comprend la réaction d'un composé de formule (XI) avec un composé de formule (I''):



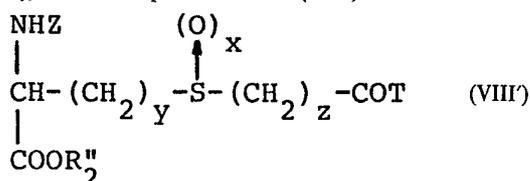
dans laquelle R_2'' est un groupe alkyle inférieur, et y et z sont chacun un nombre entier de 1 à 5, ce composé étant obtenu par réaction d'un composé de formule (VI') avec un composé de formule (III'). La réaction peut être effectuée dans des conditions identiques à celles mentionnées précédemment.

Un dérivé ester d'alkyle inférieur dialkylamino du composé de formule (I-c) peut être facilement préparé par réaction d'un ester réactif du composé N-t-butoxycarbonyl de formule (I') ou (I'') (par exemple un ester actif formé en utilisant un anhydride d'acide mixte, un ester de p-nitrophényle et un carbodiimide ou un carbonyldiimidazole) avec un alcool, N,N-dialkylamino inférieur alkylique dans un solvant organique (tel que dichlorométhane, chloroforme, tétrahydrofurane, N,N-diméthylformamide ou dioxanne), puis en utilisant de l'acide trifluoroacétique pour éliminer un groupe t-butoxycarbonyl du produit réactionnel.

Le composé de formule (I-c) peut également être préparé par réaction d'un composé représenté par la formule suivante:



dans laquelle R_6 et Y sont comme définis précédemment dans la formule (I-c), avec un composé de formule (VIII'):



dans laquelle R_2'' est un groupe alkyle inférieur, x, y et z sont comme définis précédemment dans la formule (I-c), Z est un atome d'hydrogène ou un groupe de protection amino éliminable, T est un groupe hydroxyle ou un atome ou un groupe d'atomes formant un

dérivé actif d'acide carboxylique, puis par élimination du groupe de protection amino du produit obtenu. Des exemples de groupes de protection amino sont ceux qui ont été mentionnés dans la définition de la formule (I'). Des exemples de dérivés actifs d'acide carboxylique sont ceux qui sont généralement employés dans la formation de liaison amide, par exemple un halogénure d'acide tel que chlorure d'acide ou bromure d'acide, un anhydride d'acide mixte tel qu'un produit éthoxycarbonyloxylé, un succinimide et un ester p-nitrophényle.

La réaction qui vient d'être discutée utilise un agent de condensation et de déshydratation tel que dicyclohexylcarbodiimide si T de la formule (VIII') est un groupe hydroxyle. N'importe quel solvant qui ne participe pas à la réaction peut être utilisé, comme par exemple le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrahydrofurane, le dioxanne, le diéthyléther et le N,N-diméthylformamide. La réaction a lieu à température ambiante ou à une température inférieure. La durée de la réaction varie selon l'activité du dérivé de l'acide carboxylique, du type de solvant et de la température, et est comprise généralement entre 1 et 10 h. La facilité avec laquelle le groupe de protection amino est éliminé dépend du type de groupe de protection choisi et cette élimination a généralement lieu facilement en présence d'acide trifluoroacétique, d'acide zincacétique ou d'acide formique, ou par réduction catalytique.

Après la réaction, le produit réactionnel ou le produit final de formule (I) peut être purifié de façon efficace et récupéré par extraction au moyen d'un solvant alcalin faible ou par extraction avec de l'eau acide si le composé est un diester, et par extraction avec de l'alcool, de l'acétone, etc., si le composé est un monoester.

Si nécessaire, une nouvelle purification peut être effectuée par chromatographie sur Séphadex LH-20, etc., de manière traditionnelle telle que décrite précédemment.

La présente invention sera maintenant illustrée et décrite en détail en référence aux exemples suivants.

Exemple 1:

1 g d'acide 7 β -bromoacétamido-7 α -méthoxycéphalosporanique a été suspendu dans 20 ml d'eau, et du NaHCO_3 a été ajouté afin d'ajuster le pH de la suspension à 7,0 pour former une solution aqueuse de l'acide. Ensuite, 300 mg de chlorhydrate de mercaptoéthylamine ont été ajoutés à la solution, et la réaction a été effectuée à la température ambiante pendant une période de 2 h, le pH étant maintenu à 7,0. Après la réaction, le mélange réactionnel a été dilué 3 fois avec de l'eau, passé à travers une colonne remplie de 500 ml de Diaion HP-20 (marque de commerce pour un haut polymère poreux fabriqué par Mitsubishi Chemical Industries Limited), lavé avec de l'eau et élué avec de l'acétone aqueuse à 10%. Les fractions contenant le produit final ont été concentrées et séchées à froid afin de donner 620 mg d'acide 7 β -aminoéthylthioacétamido-7 α -méthoxycéphalosporanique. 500 mg du produit ont été dissous dans 10 ml d'eau, et 155 mg de 5-mercapto-1-méthyl-1H-tétrazol ont été ajoutés à la solution, qui a alors été ajustée à un pH compris entre 6,5 et 7,0 et soumise à la réaction à 60°C pendant 7 h. Après la réaction, le mélange réactionnel a été dilué 3 fois avec de l'eau, le pH a été ajusté à 6,5, et le mélange a été passé à travers une colonne de Diaion HP-20, et élué avec de l'acétone aqueuse à 10%. Les fractions contenant le composé final ont été concentrées et séchées à froid pour donner 250 mg d'acide 7 β -aminoéthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ayant les caractéristiques suivantes:

Valeur RF par chromatographie sur couche mince de Silicagel: 0,49 (n-butanol/acide acétique/eau = 2/1/1) PMR (dans l'eau lourde, valeurs en ppm à partir de TMS comme standard externe) 5,16 (1H, s), 4,16 (2H, q), 4,05 (3H, s), 3,6 (2H, q), 3,55 (3H, s), 3,5 (2H, q), 3,3 (2H, t), 3,0 (2H, t)

Exemple 2:

50 mg de l'acide 7 β -aminoéthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique

obtenu dans l'exemple 1 ont été dissous dans 3 ml d'eau, et 30 mg de cyanate de potassium ont été ajoutés à la solution, qui a alors été ajustée à un pH compris entre 7,5 et 8,0, puis soumise à la réaction à température ambiante pendant une période de 6 h. Après la réaction, 7 ml d'eau ont été ajoutés au mélange réactionnel, le pH a été ajusté à 6,5 et le mélange a été passé sur une colonne de Diaion HP-20, les fractions éluées avec de l'eau et contenant le produit final étant ensuite concentrées et séchées à froid pour donner 20 mg d'acide 7β-uréidoéthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,73 (n-butanol/acide acétique/eau = 2/1/1).

Exemple 3 :

425 g d'acide 7β-bromoacétamido-7α-méthoxycéphalosporanique ont été suspendus dans 10 ml d'eau, puis cette suspension a été ajustée à un pH de 7,0 pour former une solution aqueuse de l'acide, et 200 mg de chlorhydrate de D-cystéine ont été ajoutés à cette solution qui a à nouveau été ajustée à un pH de 7,0 et soumise à la réaction à température ambiante pendant une période de 2 h. Après la réaction, le mélange réactionnel a été traité de la même manière que dans l'exemple 1, pour donner 270 mg d'acide 7β-(2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxycéphalosporanique. 210 mg du produit ont été mis en réaction avec du 5-mercapto-1-méthyl-1H-tétrazol, et le mélange a été traité par chromatographie sur colonne de Diaion HP-20 pour donner 120 mg du produit final, l'acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique, ayant une valeur Rf par chromatographie sur couche mince de Silicagel de 0,41 (n-butanol/acide acétique/eau = 2/1/1).

Exemple 4 :

9,2 g d'acide 7β-bromoacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été suspendus dans 100 ml d'eau, et une solution saturée aqueuse de bicarbonate de sodium a été ajoutée à la suspension en refroidissant afin d'ajuster son pH à 7,2 pour former une solution aqueuse de cet acide. A cette solution ont été ajoutés, en refroidissant, 4,63 g de chlorhydrate de D-cystéine, puis le mélange a été agité à température ambiante pendant une période de 30 à 40 min durant laquelle le pH a été ajusté à un niveau compris entre 7,1 et 7,2. Le mélange réactionnel a été ensuite passé à travers une colonne (5 × 70 cm) remplie de 800 ml de Diaion HP-20 et élué avec de l'eau. A partir des fractions éluées à l'eau, 5,25 g d'un sel de sodium d'acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été obtenus. La colonne de Diaion HP-20 a été lavée avec de l'acétone aqueuse à 5% pour récupérer une fraction additionnelle de 1,45 g du composé final.

Exemple 5 :

100 mg d'acide 7β-aminoéthylthioacétamido-7α-méthoxycéphalosporanique ont été dissous dans 10 ml d'eau, et 61 mg d'acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-éthanesulfonique ont été ajoutés à la solution, puis du bicarbonate de sodium aqueux a été ajouté à cette solution afin d'ajuster son pH à 6,8, le mélange étant alors chauffé à 60°C pendant 12 h.

Après la réaction, le mélange réactionnel a été traité avec de l'acide chlorhydrique 1N pour amener son pH à 1,9, lavé avec 10 ml d'acétate d'éthyle deux fois, puis traité avec de l'acide chlorhydrique 1N pour amener son pH à 1,0, passé sur une colonne (2 × 50 cm) de Diaion HP-20, et élué avec de l'eau et de l'acétone aqueuse à 5%. Les fractions ayant une réaction positive à la ninhydrine ont été combinées et traitées avec du bicarbonate de sodium pour ajuster le pH à 7,0. L'éluat a été concentré, passé à travers une colonne de Séphadex LH-20, lavé avec de l'eau et élué avec du méthanol 50%. Les fractions contenant le composé final ont été concentrées et séchées à froid pour donner 50 mg d'un sel de sodium de l'acide 7β-amino-

éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-sulfoéthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Exemple 6 :

Un mélange comprenant 230 mg d'acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxycéphalosporanique et 65 mg d'acide 5-mercapto-1H-tétrazol-1-méthanesulfonique a été dissous dans 10 ml d'eau, et du bicarbonate de sodium aqueux a été ajouté à la solution pour ajuster son pH à 7,1, la réaction étant effectuée à 60°C pendant 20 h. Après la réaction, le mélange réactionnel a été traité de la même manière que dans l'exemple 5 pour donner 5 mg d'un sel de sodium de l'acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-sulfométhyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Exemple 7 :

La même procédure que dans l'exemple 3 a été répétée, excepté en ce que de l'acide 7β-bromoacétamido-7α-méthoxycéphalosporanique (1,42 g) a été dissous dans 60 ml d'eau, et que la D-cystéine a été remplacée par 640 mg de L-cystéine. 240 mg d'un sel de sodium de l'acide 7β-(2L-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été obtenus.

Exemple 8 :

La même procédure que celle de l'exemple 3 a été répétée, excepté en ce que 0,71 g d'acide 7β-bromoacétamido-7α-méthoxycéphalosporanique a été dissous dans 30 ml d'eau et que la D-cystéine a été remplacée par 320 mg de DL-cystéine. 130 mg d'un sel de sodium de l'acide 7β-(2DL-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été obtenus.

Exemple 9 :

78 mg du sel de sodium obtenu dans l'exemple 7 ont été dissous dans 10 ml d'eau, et 50 mg de cyanate de potassium ont été ajoutés à la solution, qui a été laissée au repos à température ambiante pendant 2 d. Après la réaction, le mélange réactionnel a été ajusté à un pH de 6,7, passé à travers une colonne (1,5 × 40 cm) de Diaion HP-20 et élué avec de l'eau. Les fractions contenant le composé final ont été combinées et concentrées à sec pour donner 64 mg d'un sel de sodium de l'acide 7β-(2L-2-carbamoylamino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Exemple 10 :

200 mg du sel de sodium obtenu dans l'exemple 4 ont été dissous dans 2 ml d'eau, puis la solution a été traitée avec de l'acide chlorhydrique 1N pour ajuster son pH entre 2,5 et 2,6, passée à travers une colonne remplie de 100 ml de Diaion HP-20, lavée avec de l'eau, éluée dans de l'acétone aqueuse 20%, pour donner 184 mg de l'acide libre.

140 mg de l'acide libre ont été dissous dans 5 ml d'eau et à cette solution a été ajoutée une solution de 40 mg de L-lysine dans 0,8 ml d'eau, le mélange obtenu (pH = 7,05) étant ensuite séché à froid pour donner 180 mg d'un sel de L-lysine de l'acide 7β-(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique.

Exemple 11 :

960 mg de l'acide 7β-bromoacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été suspendus dans 20 ml d'eau, et de l'hydrogénocarbonate de sodium a été ajouté pour ajuster le pH de la suspension à 7,0, afin de former une solution aqueuse de l'acide. 300 mg de D-homocystéine ont été ajoutés à la solution et la réaction a été effectuée à température ambiante pendant une période de 1,5 h, le pH étant maintenu entre 7 et 7,5. Après la réaction, le mélange réactionnel a été ajusté à un pH

compris entre 5,5 et 6,0, concentré jusqu'à un faible volume, passé à travers une colonne (2 x 68 cm) remplie de 150 ml de Diaion HP-20, et élué avec de l'eau. Les fractions contenant le composé final ont été combinées, concentrées et séchées à froid pour donner 390 mg de 7β-(3D-3-amino-3-carboxy)propylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de sodium, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,39 (n-butanol/acide acétique/eau = 2/1/1).

Exemple 12:

1,45 g de l'acide 7β-bromoacétamido-7α-méthoxy-3-(p-carbamoylpyridinium)méthyl-3-céphem-4-carboxylique a été dissous dans 30 ml d'eau, puis 450 mg de DL-homocystéine ont été ajoutés à cette solution et la réaction a été effectuée à température ambiante pendant 2 h, le pH de la solution étant maintenu à 7,0. Après la réaction, la procédure de l'exemple 11 a été répétée pour donner 600 mg d'acide 7β-(3DL-3-amino-carboxy)propylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(p-carbamoylpyridinium)méthyl-3-céphem-4-carboxylique ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,25 (n-butanol/acide acétique/eau = 2/1/1).

Exemple 13:

1,25 g de l'acide 7β-bromoacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique a été suspendu dans 20 ml d'eau, puis de l'hydrogénocarbonate de sodium a été ajouté pour former une solution aqueuse de l'acide, et 530 mg de chlorhydrate de D-pénicillamine ont été ajoutés, la réaction étant alors effectuée à 10°C pendant 1,5 h, et en maintenant le pH du mélange réactionnel entre 7,0 et 7,5. Après la réaction, le mélange réactionnel a été traité de la même manière que dans l'exemple 11 afin de donner 680 mg de 7β-(2D-2-amino-2-carboxy-1,1-diméthyl)thioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de sodium, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,45 (n-butanol/acide acétique/eau = 2/1/1).

Exemple 14:

500 mg d'acide 7β-2-bromopropionamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été suspendus dans 10 ml d'eau, puis de l'hydrogénocarbonate de sodium a été ajouté pour ajuster le pH de la suspension à 7,0 et former une solution aqueuse de l'acide, et 210 mg de chlorhydrate de D-cystéine ont été ajoutés à la solution, la réaction étant alors effectuée à température ambiante pendant une période de 2 h, et en maintenant le pH de la réaction entre 7,0 et 7,5. Après la réaction, le mélange réactionnel a été ajusté à un pH de 6,0, concentré jusqu'à un faible volume et traité de la même manière que dans l'exemple 11 pour donner 230 mg de 7β-{2-(2D-amino-2-carboxy)éthylthio-propionamido}-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de sodium, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,4 (n-butanol/acide acétique/eau = 2/1/1).

Exemple 15:

980 mg d'acide 7β-bromopropionamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été suspendus dans 20 ml d'eau, et de l'hydrogénocarbonate de sodium a été ajouté pour ajuster le pH à 7,0 et former une solution aqueuse de cet acide. 325 mg de D-cystéine ont été ajoutés à cette solution et la réaction a été effectuée pendant une période de 2 h en maintenant le pH du mélange entre 7,0 et 7,5. Le mélange réactionnel a été traité de la même manière que dans l'exemple 11 pour donner 410 mg de 7β-(3D-3-amino-3-carboxy)propylthio-propionamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de sodium, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,43 (n-butane/acide acétique/eau = 2/1/1).

Exemple 16:

1,05 g de 7β-amino-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de diphenylméthyle a été dissous dans 20 ml de dichlorométhane, 0,35 ml de diméthylaniline a été ajouté en refroidissant à -20°C, puis 5 ml d'une solution de 1,2 g de chlorure de 3D-3-t-butoxycarbonylamino-3-diphénylméthoxycarbonylpropylsulfinylacétyle dans le dichlorométhane ont été ajoutés goutte à goutte à la solution, et la réaction a été effectuée pendant une période de 3 h. Après la réaction, le mélange réactionnel a été mélangé avec 100 ml de dichlorométhane, lavé séquentiellement avec de l'hydrogénosulfate de sodium aqueux à 5%, avec du chlorure de sodium aqueux saturé et avec de l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux à 5%, puis lavé avec de l'eau, déshydraté par du sulfate de sodium anhydre et concentré à sec. Le résidu a été dissous dans 8 ml d'anisole, puis 10 ml d'acide trifluoroacétique ont été ajoutés à la solution en refroidissant à 0°C, et la réaction a été effectuée pendant une période de 40 min. Après la réaction, le mélange réactionnel a été concentré pour éliminer l'acide trifluoroacétique. 100 ml d'acétate d'éthyle ont été ajoutés au résidu qui a alors été extrait avec 150 ml d'hydrogénocarbonate de sodium aqueux à 5%. L'extrait a été lavé avec de l'acétate d'éthyle et son pH a été ajusté à 6,0, puis a été concentré à un faible volume et traité de la même manière que dans l'exemple 11 pour donner 430 mg de 7β-(3D-3-amino-3-carboxy)propylsulfinylacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de sodium, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,35 (n-butanol/acide acétique/eau = 2/1/1).

Exemple 17:

480 mg d'acide 7β-bromoacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été suspendus dans 15 ml d'eau, et du bicarbonate de sodium a été ajouté à la suspension pour ajuster son pH à 7,0 et former une solution aqueuse de l'acide. 170 mg de chlorhydrate de l'ester éthylique de D-cystéine ont été ajoutés à la solution dont le pH a été maintenu à 7,0 lors de la réaction qui a été effectuée à 5°C pendant 2 h. Le mélange réactionnel a été ajusté à un pH de 6,0, passé à travers une colonne remplie de 70 ml de XAD-2, lavé avec de l'eau et élué avec de l'acétone aqueuse à 50%. Les fractions contenant le composé final ont été concentrées et séchées à froid pour donner 450 mg d'une poudre blanche d'acide 7β-(2D-2-amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique. Cette poudre contenait un spot unique correspondant à une valeur Rf de 0,6 par chromatographie en couche mince sur Silicagel (acétone/méthanol = 2/1).

310 mg de l'acide obtenu ci-dessus ont été dissous dans 5 ml d'eau, et la solution a été traitée avec de la soude caustique 1N à 0°C pour ajuster son pH à 9,5, puis a été immédiatement séchée à froid. Le produit sec a été suspendu dans 6 ml de N,N-diméthylformamide, et 3 ml d'une solution de 220 mg d'iode de pivaloyloxyméthyle dans le N,N-diméthylformamide ont été ajoutés goutte à goutte à la suspension pendant une période de 10 min à -20°C, puis la réaction a été effectuée pendant 1 h à 0°C et sous agitation. Le mélange réactionnel a été dilué avec 30 ml d'eau, lavé avec 30 ml d'acétate d'éthyle à un pH de 3,0, traité avec du bicarbonate de sodium pour amener le pH à 8,0 et extrait avec 100 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait a été lavé deux fois avec 30 ml d'eau, séché avec du sulfate de sodium anhydre et filtré. Le filtrat a été mélangé avec 0,3 ml d'acide trifluoroacétique, et immédiatement concentré à sec pour donner 340 mg d'une poudre blanche d'un trifluoroacétate de 7β-(2D-2-amino-2-éthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7α-méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de pivaloyloxyméthyle, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,75 (acétate d'éthyle/acétone = 5/1).

Exemple 18:

960 mg d'acide 7β-bromoacétamido-7α-méthoxy-3-(1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été dissous

dans 10 ml de N,N-diméthylformamide, et 0,28 ml de triéthylamine ont été ajoutés à cette solution à -20°C , puis 5 ml d'une solution de 500 mg d'iode de 1-acétoxyéthyle dans N,N-diméthylformamide ont été ajoutés goutte à goutte au mélange pendant une période de 15 min, suivi par une agitation pendant 1 h à 0°C . Le mélange réactionnel a été dilué avec 50 ml d'eau, et extrait avec 100 ml d'acétate d'éthyle à un pH de 6,0. L'extrait a été lavé avec 50 ml d'eau, séché avec du sulfate de sodium anhydre, filtré et concentré à sec. Le résidu a été lavé avec 30 ml d'éther de pétrole et le résidu insoluble a été séché sur du pentoxyde de phosphore pour donner 1080 g d'une poudre blanche de 7 β -bromoacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-acétoxyéthyle, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,85 (acétone/méthanol = 2/1).

Une portion de 565 mg de la poudre a été dissoute dans 8 ml de dioxanne, et 15 ml d'eau ont été ajoutés à cette solution qui a alors été traitée avec du bicarbonate de sodium pour ajuster son pH à 7,0, et 180 mg de chlorhydrate de l'ester méthylique de la D-cystéine ont été ajoutés à la solution, et la réaction a été effectuée à une température comprise entre 0 et 5°C pendant 2,5 h, le pH étant maintenu entre 6,5 et 6,8. Le mélange réactionnel a été dilué avec 50 ml d'eau, extrait avec 100 ml d'acétate d'éthyle à un pH de 8,0, puis transféré à 50 ml d'acide chlorhydrique dilué. L'extrait a été traité avec du bicarbonate de sodium pour ajuster son pH à 8,0, extrait à nouveau avec 100 ml d'acétate d'éthyle et déshydraté avec du sulfate de sodium anhydre, puis concentré à sec pour donner 470 mg d'une poudre blanche de 7 β -(2D-2-amino-2-méthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de 1-acétoxyéthyle, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,70 (acétate d'éthyle/acétone = 5/1).

Exemple 19:

620 mg de l'ester 1-pivaloyloxyéthyle de l'acide 7 β -bromoacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique obtenu par la méthode de l'exemple 18, ont été dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane, et 20 ml d'eau ont été ajoutés à la solution qui a ensuite été traitée avec du bicarbonate de sodium aqueux pour ajuster son pH à 7,0, et 190 mg de chlorhydrate de D-cystéine ont été ajoutés à la solution, la réaction étant effectuée par une température comprise entre 0 et 5°C pendant une période de 2 h, et le pH étant maintenu entre 6,5 et 6,8. Le mélange réactionnel a été ajusté à un pH de 5,5, puis séché immédiatement à froid, et le résidu a été extrait avec 20 ml d'acétone. Le solvant a été évaporé à sec, et le solide obtenu a été dissous dans 50 ml d'eau, et lavé avec 50 ml d'acétate d'éthyle à un pH de 2,0. La couche aqueuse a été ajustée à nouveau à un pH de 5,5, saturée avec du chlorure de sodium et extraite avec 100 ml d'acétate d'éthyle trois fois. Les extraits ont été combinés et séchés avec du sulfate de sodium anhydre, puis concentrés à sec pour donner 380 g d'une poudre blanche de 7 β -(2D-2-amino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-

carboxylate de 1-pivaloyloxyéthyle, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,2 (acétone/méthanol = 2/1).

Exemple 20:

1,25 g d'acide 7 β -(2D-2-t-butoxycarbonylamino-2-carboxy)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été dissous dans 20 ml de N,N-diméthylformamide, et 0,66 ml de triéthylamine a été ajouté à la solution en refroidissant à -15°C , puis une solution de 1,2 g d'iode de pivaloyloxyméthyle dans le N,N-diméthylformamide a été ajoutée goutte à goutte au mélange pendant une période de 20 min, suivie par la réaction pendant 1 h sous agitation. Le mélange réactionnel a été versé dans 100 ml d'eau glacée, et extrait avec 100 ml d'acétate d'éthyle deux fois. Les extraits ont été combinés, lavés avec 50 ml d'eau trois fois, déshydratés avec du sulfate de sodium anhydre et concentrés à sec. Le résidu a été lavé avec 20 ml d'éther de pétrole pour donner 1,02 g d'un sirop jaune pâle de 7 β -(2D-2-t-butoxycarbonylamino-2-pivaloyloxyméthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.

Une portion de 450 mg du sirop ci-dessus a été dissoute dans 4 ml d'acide trifluoroacétique à -10°C et laissée au repos pendant 20 min. L'acide trifluoroacétique a été éliminé par l'évaporation, et le mélange réactionnel a été passé à travers une colonne remplie avec 100 ml de Séphadex LH-20 et élué avec de l'acétone. Les fractions contenant le composé final ont été combinées et concentrées à sec pour donner 260 mg d'une poudre blanche de 7 β -(2D-2-amino-2-pivaloyloxyméthoxycarbonyl)éthylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de pivaloyloxyméthyle, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,33 (acétate d'éthyle/acétone = 5/1).

Exemple 21:

250 mg d'acide 7 β -(3DL-3-amino-3-carboxy)propylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylique ont été dissous dans un mélange de 4,0 ml de N,N-diméthylformamide et de 1,5 ml de dichlorométhane, et 0,135 ml de triéthylamine ont été ajoutés à la solution obtenue. Ensuite, 3 ml d'une solution de dichlorométhane contenant 80 μl de chlorure de méthoxyméthyle ont été ajoutés goutte à goutte à -35°C sur une période de 30 min, suivie par une réaction de 3 h à -35°C et sous agitation. Le mélange réactionnel a été versé dans 50 ml d'eau glacée, puis extrait trois fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle à un pH de 8,0. Les extraits ont ensuite été combinés, lavés avec de l'eau, déshydratés avec du sulfate de sodium anhydre et concentrés à sec. Le résidu a été lavé avec 10 ml d'hexane, dissous dans 3 ml de dioxanne et séché à froid pour donner 80 mg d'une poudre blanche de 7 β -(3DL-3-amino-méthoxyméthoxycarbonyl)propylthioacétamido-7 α -méthoxy-3-(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thiométhyl-3-céphem-4-carboxylate de méthoxyméthyle, ayant une valeur Rf par chromatographie en couche mince sur Silicagel de 0,19 (acétate d'éthyle/acétone = 5/1).