ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 898.249

Classif. Internat.: C07D/A61K

Mis en lecture le: 17 -05- 1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

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 17 novembre *19* 83 *à* 14 *h.* 30

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - *Il est délivré à* la Sté dite : TOYAMA CHEMICAL CO., LTD
2-5, 3-chome, Nishishinjuku Shinjuku-ku, Tokyo (Japon)

repr. par le Cabinet Bede à Bruxelles

T.40-D

un brevet d'invention pour: Nouvelles céphalosporines, procédés pour les préparer, agents antibactériens les contenant, intermédiaires pour leur préparation, et procédé de préparation des intermédiaires

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées au Japon le 17 novembre 1982, n° 200382/82 , le 19 avril 1983, n° 67871/83 et le 27 octobre 1983, n° 199945/83

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'interessé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 17 mai *19*84
PAR DELEGATION SPECIALE:
Le Directeur

L. WUYTS

E.

98249

La Société dite: TOYAMA CHEMICAL CO.,LTD

à Tokyo

(Japon)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

" Nouvelles céphalosporines, procédés pour les préparer, agents antibactériens les contenant, intermédiaires pour leur préparation, et procédé de préparation des intermédiaires"

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

C.I.: Demandes de brevets japonais no 200382/82 déposée le 17 novembre 1982, no 67871/83 déposée le 19 avril 1983 et no 199945/83 déposée le 27 octobre 1983.

208E

Nouvelles céphalosporines, procédés pour les préparer, agents antibactériens les contenant, intermédiaires pour leur préparation, et procédé de préparation des intermédiaires

La présente invention concerne de nouvelles céphalosporines, des procédés pour les préparer, des agents antibactériens contenant lesdites nouvelles céphalosporines, des intermédiaires permettant la préparation desdites céphalosporines, et un procédé de préparation desdits intermédiaires.

Les auteurs de la présente invention ont mené des recherches dans le but de découvrir des composés ayant un large spectre antibactérien, faisant preuve d'une excellente action antibactérienne contre les bactéries gram-positives et gram-négatives, stables vis-à-vis de la β-lactamase produite par les bactéries, ayant une faible toxicité, et pouvant en même temps être bien absorbés par administration orale ou parentérale et ayant une excellente action thérapeutique sur les maladies des êtres humains et des animaux. A la suite de ces recherches, il a été découvert que de nouvelles céphalosporines, caractérisées en ce qu'un radical 2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyle, 2-oxo-1,2-dihydropyrazinyle, 3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyle ou 6-oxo-1,6-dihydropyridazinyle, éventuellement substitué, est fixé au groupement exométhylène en position 3 du noyau céphem par l'intermédiaire d'une liaison carbone-azote, et en ce que le radical suivant est fixé sur le groupement amino en position 7, possédaient les excellentes propriétés susmentionnées :

898249

formule dans laquelle A, R^4 et R^5 répondent aux définitions ci-dessous.

C'est un objectif de la présente invention de procurer de nouvelles céphalosporines possédant les traits caractéristiques de constitution chimique susmentionnés et ayant un large spectre antibactérien, stables vis-à-vis de la β-lactamase produite par les bactéries, ayant une faible toxicité, pouvant être bien absorbées par administration orale ou parentérale, et ayant une excellente action thérapeutique sur les maladies des êtres humains et des animaux.

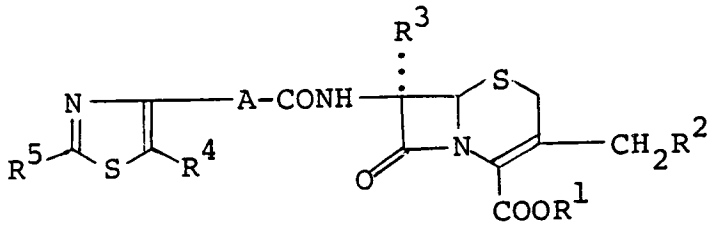
C'est un autre objectif de la présente invention de procurer un procédé de préparation desdites céphalosporines nouvelles.

C'est un autre objectif de la présente invention de procurer un agent antibactérien contenant une desdites céphalosporines.

C'est encore un autre objectif de la présente invention de procurer des intermédiaires permettant la préparation desdites céphalosporines nouvelles, et de procurer un procédé de préparation desdits intermédiaires.

D'autres objectifs et avantages de la présente invention ressortiront à la lecture de la description qui va suivre.

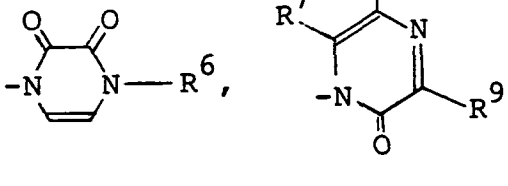
Selon la présente invention, il est procuré une céphalosporine nouvelle, notamment une céphalosporine représentée par la formule suivante, ou un sel de celle-ci :



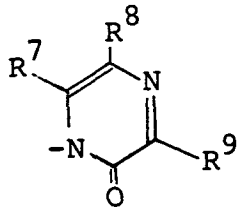
[I]

598249

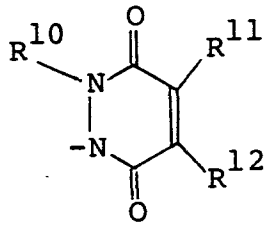
formule dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction carboxyle ; R^2 représente un radical de formule :



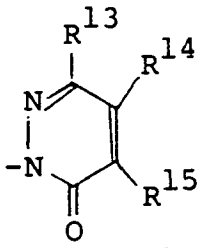
,



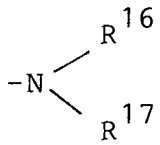
,



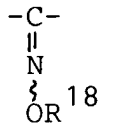
ou

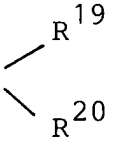


dans lesquelles R^6 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, nitro, carbamoyle, thiocarbamoyle, ou sulfamoyle, ou un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalcadiényle, aryle, aralkyle, acyle, alcoxy, alkylthio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsufonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle, arylsulfonylthiocarbamoyle, alkylsulfamoyle, dialkylsulfamoyle, alcoxythiocarbonyle, alkylidèneamino, cycloalkylméthylèneamino, arylméthylèneamino, hétérocycle-méthylèneamino, ou hétérocyclique, éventuellement substitué, ou bien un groupement de formule



(chacun des substituants R^{16} et R^{17}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{16} et R^{17} peuvent former un cycle avec l'atome d'azote qui leur est adjacent) ; chacun de R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{14} et R^{15}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle, aralkyle ou aryle, éventuellement substitué ; R^{13} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement carboxyle, sulfo, carbamoyle ou thiocarbamoyle, ou bien un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, alkylthio, acyle, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle ou arylsulfonylthiocarbamoyle, éventuellement substitué ; R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy ; R^4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement amino éventuellement protégé ; et A représente un groupement de formule $-CH_2-$ ou un groupement de

formule  dans laquelle R^{18} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aralkyle, aryle, ou hétérocyclique, éventuellement substitué, ou bien un groupement protecteur de la fonction hydroxyle ; ou bien un groupement de

formule  (chacun de R^{19} et R^{20}, qui peuvent

être identiques ou différents, représente un groupement hydroxyle ou un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, aralkyloxy ou aryloxy) ; et la liaison ~~ signifie que le composé peut être un isomère syn ou un isomère anti ou un mélange des deux.

La présente invention procure également un procédé de préparation desdites céphalosporines et de leurs sels, des agents antibactériens contenant lesdites céphalosporines, des intermédiaires permettant la préparation desdites céphalosporines, et un procédé de préparation desdits intermédiaires.

L'invention va être décrite plus en détail ci-après.

Dans l'ensemble de la présente description, sauf spécification contraire, le terme "alkyle" désigne un radical alkyle en C_1-C_{14} à chaîne droite ou ramifiée et comprend, par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, dodécyle, lauryle, et les radicaux similaires ; le terme "alcoxy" désigne un radical -O-alkyle dans lequel le radical alkyle est défini comme ci-dessus ; le terme "alkyle inférieur" désigne un radical alkyle en C_1-C_5 à chaîne droite ou ramifiée et comprend, par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, et les radicaux similaires ; le terme "alcoxy inférieur" désigne un radical -O-alkyle inférieur dans lequel le radical alkyle inférieur est défini comme ci-dessus ; le terme "acyle" désigne un radical formyle ; un radical alcanoyle en C_2-C_5 comprenant, par exemple, les radicaux acétyle, propionyle, isovaléryle, pivaloyle, pentane-

carbonyle et les radicaux similaires ; un radical cycloalcane en C_5-C_8 carbonyle comprenant, par exemple, les radicaux cyclopentylcarbonyle, cyclohexylcarbonyle et les radicaux similaires ; un radical aroyle comprenant, par exemple, les radicaux benzoyle, toluoyle, 2-naphtoyle et les radicaux similaires ; ou un radical hétérocycle-carbonyle comprenant, par exemple, les radicaux thénoyle, 3-furoyle, nicotinoyle et les radicaux similaires ; le terme "acyloxy" désigne un radical -O-acyle dans lequel le radical acyle est défini comme ci-dessus ; le terme "alkylthio" désigne un radical -S-alkyle dans lequel le radical alkyle est défini comme ci-dessus ; le terme "alcényle" désigne un radical alcényle en C_2-C_{10} et comprend, par exemple, les radicaux vinyle, allyle, isopropényle, 2-pentényle, buténYle et les radicaux similaires ; le terme "alcynyle" désigne un radical alcynyle en C_2-C_{10} et comprend, par exemple, les radicaux éthynyle, 2-propynyle et les radicaux similaires ; le terme "cycloalkyle" désigne un radical cycloalkyle en C_3-C_7 et comprend, par exemple, les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et les radicaux similaires ; le terme "alcadiényle" désigne un radical alcadiényle en C_4-C_{10} et comprend, par exemple, les radicaux 1,3-butadiényle, 1,4-hexadiényle et les radicaux similaires ; le terme "cycloalcényle" désigne un radical cycloalcényle en C_5-C_7 et comprend, par exemple les radicaux cyclopentényle, cyclohexényle et les radicaux similaires ; le terme "cycloalcadiényle" désigne un radical cycloalcadiényle en C_5-C_7 et comprend, par exemple, les radicaux cyclopentadiényle, cyclohexadiényle et les radicaux similaires ; le terme "aryle" comprend, par exemple, les radicaux phényle, naphtyle, indanyle et les radicaux similaires ; le terme "aralkyle" comprend, par exemple, les radicaux benzyle,

phénéthyle, 4-méthylbenzyle, naphtylméthyle et les radicaux similaires ; le terme "radical hétérocyclique" désigne un radical hétérocyclique contenant au moins un hétéroatome choisi entre l'oxygène, l'azote et le soufre et comprend, par exemple, les radicaux furyle, thiényle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, thiatriazolyle, oxatriazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridyle, 4-(5-méthyl-2-pyrrolinyle), 4-(2-pyrrolinyle), N-méthylpipéridinyle, quinoléyle, phénazinyle, 1,3-benzodioxalanyle, benzofuryle, benzothiényle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, phtalidyle, coumarinyle et les radicaux similaires ; le terme "alkyle hétérocyclique" désigne un radical composé du radical hétérocyclique défini ci-dessus et du radical alkyle défini ci-dessus ; et le terme "atome d'halogène" comprend, par exemple les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode.

Dans les formules de la présente description, le symbole R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction carboxyle, et le groupement protecteur de la fonction carboxyle comprend ceux que l'on utilise de manière classique dans les domaines des pénicillines et des céphalosporines, par exemple un groupement formateur d'ester qui peut être éliminé par hydrogénation catalytique, par réduction chimique, ou par traitement dans d'autres conditions douces ; un groupement formateur d'ester qui peut être facilement éliminé dans un corps vivant ; ou bien un radical organo-silylé, un radical organo-phosphoré, ou un radical organo-étain, ou un radical similaire, qui peut être facilement éliminé par traitement avec de l'eau ou avec un alcool ; ainsi que divers autres groupements formateurs d'ester bien connus.

Parmi ces groupements protecteurs, on préfère les

suivants :

(a) les radicaux alkyle, par exemple un radical alkyle en C_1-C_4,

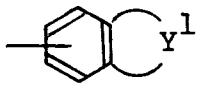
(b) les radicaux alkyle inférieur substitués dans lesquels au moins un des substituants est un atome d'halogène, un groupement nitro, ou un radical alcyl,alcoxy, oxo, cyano, hydroxyle, cycloalkyle, aryle, alkylthio, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alcoxycarbonyle, 5-alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yle, 1-indanyle, 2-indanyle, furyle, pyridyle, 4-imidazolyle, phtalimido, succinimido, azétidino, aziridino, pyrrolidino, pipéridino, morpholino, thiomorpholino, N-alkyl inférieur-pipérazino, pyrrolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, thiatriazolyle, oxatriazolyle, triazolyle, tétrazolyle, quinoléyle, phénazinyle, benzofuryle, benzothiényle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, coumarinyle, 2,5-diméthylpyrrolidino, 1,4,5,6-tétrahydropyrimidinyle, 4-méthylpipéridino, 2,6-diméthylpipéridino, 4-(5-méthyl-2-pyrrolinyle), 4-(2-pyrrolinyle), N-méthylpipéridinyle, 1,3-benzodioxolanyle, alkylamino, dialkylamino, acyloxy, acylthio, acylamino, dialkylaminocarbonyle, alcoxycarbonylamino, alcényloxy, aryloxy, aralkyloxy, cycloalkyloxy, cycloalcényloxy, hétérocycle-oxy, alcoxycarbonyloxy, alcényloxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, aralkyloxycarbonyloxy, hétérocycle-oxycarbonyloxy, alcényloxycarbonyle, aryloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, cycloalcényloxycarbonyle, hétérocycle-oxycarbonyle ou alkylanilino, ou bien un radical alkylanilino substitué par un atome d'halogène, par un radical alkyle inférieur ou par un radical alcoxy inférieur,

(c) un radical cycloalkyle ; un radical cycloalkyle substitué par un radical alkyle inférieur ; ou un radical (2,2-di-alkyl inférieur-1,3-dioxol-4-yl)méthyle,

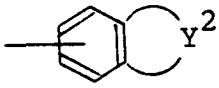
(d) les radicaux alcényle,

(e) les radicaux alcynyle,

(f) le radical phényle ; un radical phényle substitué dont au moins un des substituants est choisi parmi ceux qui ont été expressément énumérés dans le paragraphe (b) ci-dessus ; ou bien les radicaux aryle tels que ceux qui sont représentés par la formule :



dans laquelle $-Y^1-$ est $-CH=CH-O-$, $-CH=CH-S-$, $-CH_2CH_2S-$, $-CH=N-CH=N-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CO-CH=CH-CO-$, ou $-CO-CO-CH=CH-$, ou bien un dérivé substitué de ces radicaux, dont les substituants sont choisis parmi ceux qui ont été expressément énumérés dans le paragraphe (b) ci-dessus, ou bien les radicaux aryle représentés par la formule :



dans laquelle $-Y^2-$ est un groupement alkylène inférieur tel que $-(CH_2)_3-$ ou $-(CH_2)_4-$, ou bien un dérivé substitué de ces radicaux, dont les substituants sont choisis parmi ceux qui ont été expressément énumérés dans le paragraphe (b) ci-dessus,

(g) les radicaux aralkyle tels que les radicaux benzyle éventuellement substitués, dont les substituants sont choisis parmi ceux qui ont été expressément énumérés dans le paragraphe (b) ci-dessus,

(h) les radicaux hétérocycliques éventuellement substitués dont au moins un des substituants est choisi parmi ceux qui ont été expressément énumérés dans le paragraphe (b) ci-dessus,

(i) les radicaux indanyle ou phtalidyle éventuellement substitués, dont les substituants sont des radicaux méthyle ou des atomes d'halogène ; les radicaux tétrahydronaphtyle

éventuellement substitués, dont les substituants sont des radicaux méthyle ou des atomes d'halogène ; les radicaux trityle,cholestéryle, bicyclo[4.4.0]décyle et les radicaux similaires,

(j) les radicaux phtalidylidène-alkyle inférieur éventuellement substitués, dont les substituants sont des atomes d'halogène ou des radicaux alkyle inférieur.

Les radicaux protecteurs de la fonction carboxyle qui ont été mentionnés ci-dessus sont des exemples types, et le radical protecteur de la fonction carboxyle peut également être choisi parmi les autres groupements protecteurs qui sont décrits dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N°s 3.499.909, 3.573.296 et 3.641.018, et dans les demandes de brevets allemand publiées sous les N°s 2.301.014, 2.253.287 et 2.337.105.

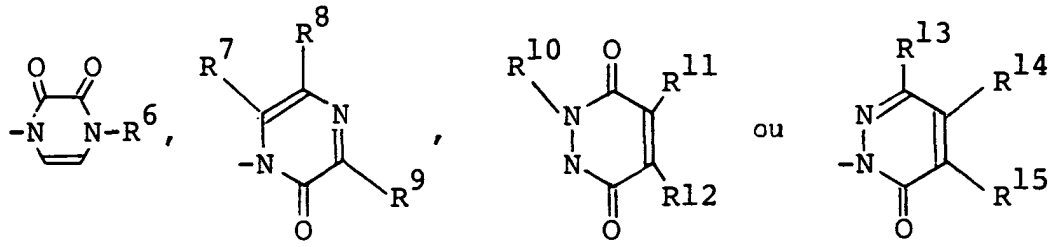
Parmi ces groupements protecteurs de la fonction carboxyle, on préfère les radicaux diphénylméthyle, 5-alkyl inférieur-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-alkyle inférieur, acyloxyalkyle, acylthioalkyle, phtalidyle, indanyle, phényle, phtalidylidène-alkyle inférieur éventuellement substitués, ou bien les radicaux qui peuvent être facilement éliminés dans un corps vivant, tels que les radicaux représentés par les formules : $-\underset{R^{22}}{\underset{|}{CH}}(CH_2)_m OR^{21}$, $-\underset{R^{22}}{\underset{|}{CHO}}COOR^{21}$, et $-\underset{R^{23}}{\underset{|}{CH}}(CH_2)_m COOR^{22}$ dans lesquelles R^{21} représente un radical alkyle, alcényle, aryle, aralkyle, alicyclique ou hétérocyclique, éventuellement substitué connu ; R^{22} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alcényle, aryle, aralkyle, alicyclique ou hétérocyclique,éventuellement substitué connu ; R^{23} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, aryle ou hétérocyclique, éventuellement substitué connu, ou bien un radical de formule $-(CH_2)_n COOR^{22}$ (R^{22} a la même signification que

ci-dessus et n est égal à 0, 1 ou 2) ; et m est égal à 0, 1 ou 2.

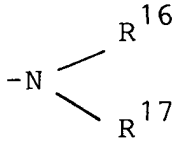
Plus précisément, on peut utiliser des radicaux 5-alkyl inférieur-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-méthyle tels que les radicaux 5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-méthyle, 5-éthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-méthyle, 5-propyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-méthyle et les radicaux similaires ; des radicaux acyloxyalkyle tels que les radicaux acétoxyméthyle, pivaloyloxyméthyle, propionyloxyméthyle, butyryloxyméthyle, isobutyryloxyméthyle, valéryloxyméthyle, 1-acétoxyéthyle, 1-acétoxy-n-propyle, 1-pivaloyloxyéthyle, 1-pivaloyloxy-n-propyle et les radicaux similaires ; les radicaux acylthioalkyle tels que les radicaux acétylthiométhyle, pivaloylthiométhyle, benzoylthiométhyle, para-chlorobenzoylthiométhyle, 1-acétylthioéthyle, 1-pivaloylthioéthyle, 1-benzoylthioéthyle, 1-(p-chlorobenzoylthio)éthyle et les radicaux similaires ; des radicaux alcoxyméthyle tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, propoxyméthyle, isopropoxyméthyle, n-butyloxyméthyle et les radicaux similaires ; des radicaux alcoxycarbonyloxyalkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxyméthyle, éthoxycarbonyloxyméthyle, propoxycarbonyloxyméthyle, isopropoxycarbonyloxyméthyle, n-butoxycarbonyloxyméthyle, tert-butoxycarbonyloxyméthyle, 1-méthoxycarbonyloxyéthyle, 1-éthoxycarbonyloxyéthyle, 1-propoxycarbonyloxyéthyle, 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle, 1-tert-butoxycarbonyloxyéthyle, 1-n-butoxycarbonyloxyéthyle et les radicaux similaires ; des radicaux alcoxycarbonylméthyle tels que les radicaux méthoxycarbonylméthyle, éthoxycarbonylméthyle et les radicaux similaires ; le radical phtalidyle ; le radical indanyle ; le radical phényle ; les radicaux phtalidylidènealkyle tels que les radicaux 2-(phtalidylidène)éthyle, 2-(5-fluorophtalidylidène)éthyle, 2-(6-chlorophtalidylidène)éthyle, 2-(6-méthoxy-

(phtalidylidène)éthyle et les radicaux similaires ; etc.

R^2 représente un radical de formule :

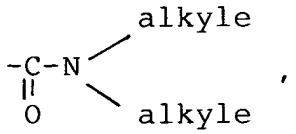


dans lesquelles R^6 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, nitro, carbamoyle, thiocarbamoyle ou sulfamoyle, ou bien un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalcadiényle, aryle, aralkyle, acyle, alcoxy, alkylthio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle, arylsulfonylthiocarbamoyle, alkylsulfamoyle, dialkylsulfamoyle, alcoxythiocarbonyle, alkylidèneamino, cycloalkylméthylèneamino, arylméthylèneamino, hétérocycle-méthylèneamino ou hétérocyclique, éventuellement substitué ; un groupement de formule

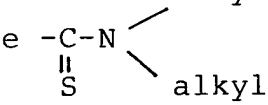


(chacun de R^{16} et R^{17}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{16} et R^{17} forment un cycle avec l'atome d'azote qui leur est adjacent) ; chacun des substituants

R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} et R^{15}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle, aralkyle ou aryle, éventuellement substitué ; R^{13} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement carboxyle, sulfo, carbamoyle ou thiocarbamoyle, ou bien un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, alkylthio, acyle, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle ou arylsulfonylthiocarbamoyle, éventuellement substitué. Dans chacune des définitions mentionnées pour R^6 et R^{13} ci-dessus, le terme "cycloalkyloxy" désigne un radical -O-cycloalkyle, le terme "aryloxy" désigne un radical -O-aryle, le terme "alcoxycarbonyle" désigne un radical -C-O-alkyle, le terme "cycloalkyloxycarbonyle" désigne un radical -C-O-cycloalkyle, le terme "acyloxycarbonyle" désigne un radical -C-O-acyle, le terme "aralkyloxycarbonyle" désigne un radical -C-O-aralkyle, le terme "alkylsulfonyle" désigne un radical $-SO_2$-alkyle, le terme "cycloalkylsulfonyle" désigne un radical $-SO_2$-cycloalkyle, le terme "arylsulfonyle" désigne un radical $-SO_2$-aryle, le terme "hétérocycle-sulfonyle" désigne $-SO_2$-hétérocycle, le terme "alkylcarbamoyle" désigne un radical -C-NH-alkyle, le terme "dialkylcarbamoyle" désigne un radical de formule



le terme "alkylthiocarbamoyle" désigne un radical de formule -C-NH-alkyle, le terme "dialkylthiocarbamoyle"
‖
S

désigne un radical de formule  , le terme

"acylcarbamoyle" désigne un radical de formule -C-NH-acyle,
‖
O

le terme "acylthiocarbamoyle" désigne un radical de formule -C-NH-acyle, le terme "alkylsulfonylcarbamoyle" désigne un
‖
S

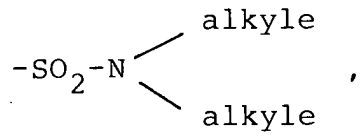
radical de formule -C-NH-SO_2-alkyle, le terme "aryl-
‖
O

sulfonylcarbamoyle" désigne un radical de formule -C-NH-SO_2-
‖
O

aryle, le terme "alkylsulfonylthiocarbamoyle" désigne un radical de formule -C-NH-SO_2-alkyle, le terme "aryl-
‖
S

sulfonylthiocarbamoyle" désigne un radical de formule -C-NH-SO_2-aryle, le terme "alkylsulfamoyle" désigne un
‖
S

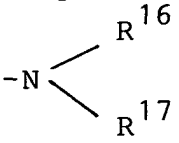
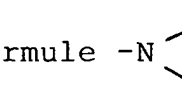
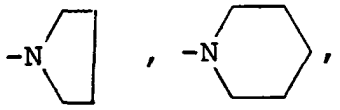
radical de formule -SO_2-NH-alkyle, le terme "dialkyl-sulfamoyle" désigne un radical de formule

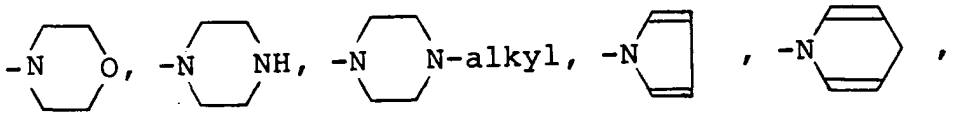


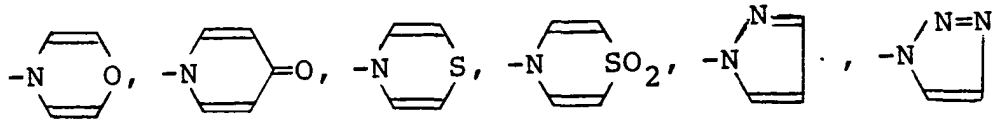
le terme "alcoxythiocarbonyle" désigne un radical de formule -C-O-alkyle, le terme "alkylidèneamino" désigne un
‖
S

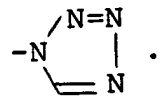
radical de formule -N=CH-alkyle, le terme "cycloalkyl-méthylèneamino" désigne un radical de formule -N=CH-cyclo-

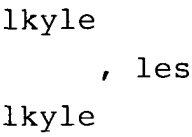
alkyle, le terme "arylméthylèneamino" désigne un radical de formule -N=CH-aryle, et le terme "hétérocycle-méthylèneamino" désigne -N=CH-hétérocycle.

Les radicaux de formule  dans laquelle R^{16} et R^{17} ont les mêmes définitions que ci-dessus comprennent le radical amino, les radicaux alkylamino représentés par la formule -NH-alkyle, les radicaux dialkylamino représentés par la formule  et les radicaux représentés par les formules  ,

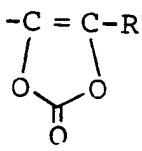


 ou

 .

Les substituants des différents radicaux mentionnés ci-dessus comprennent les atomes d'halogène, les radicaux alkyle, aralkyle, aryle ou alcényle, le groupement hydroxyle, le groupement oxo, les radicaux alcoxy ou alkylthio, les groupements nitro, cyano ou amino, les radicaux acyle ou acyloxy, les groupements carboxyle, carbamoyle, sulfo ou sulfamoyle, les radicaux alkylamino représentés par la formule -NH-alkyle, les radicaux dialkylamino représentés par la formule  , les radicaux

acylamino représentés par la formule -NH-acyle, les radicaux alcoxycarbonyle représentés par la formule -C-O-alkyle, les radicaux acylalkyle, tels que les radicaux acétylméthyle, propionylméthyle et les radicaux similaires, les radicaux aminoalkyle tels que les radicaux aminométhyle, aminoéthyle et les radicaux similaires, les radicaux N-alkylaminoalkyle tels que les radicaux N-méthylaminométhyle, N-méthylaminoéthyle et les radicaux similaires, les radicaux N,N-dialkylaminoalkyle tels que les radicaux N,N-diméthylaminométhyle, N,N-diméthylaminoéthyle et les radicaux similaires, les radicaux hydroxyalkyle tels que les radicaux hydroxyméthyle, hydroxyéthyle et les radicaux similaires, les radicaux hydroxyiminoalkyle tels que les radicaux hydroxyiminométhyle, hydroxyiminoéthyle et les radicaux similaires, les radicaux alcoxyalkyle tels que les radicaux méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, éthoxyméthyle, éthoxyéthyle et les radicaux similaires, les radicaux carboxyalkyle tels que les radicaux carboxyméthyle, carboxyéthyle et les radicaux similaires, les radicaux alcoxycarbonylalkyle tels que les radicaux méthoxycarbonylméthyle, méthoxycarbonyléthyle, éthoxycarbonylméthyle, éthoxycarbonyléthyle et les radicaux similaires, les radicaux aralkyloxycarbonylalkyle tels que les radicaux benzyloxycarbonylméthyle, benzyloxycarbonyléthyle et les radicaux similaires, les radicaux sulfoalkyle tels que les radicaux sulfométhyle, sulfoéthyle et les radicaux similaires, les radicaux sulfamoylalkyle tels que les radicaux sulfamoylméthyle, sulfamoyléthyle et les radicaux similaires, les radicaux carbamoylalkyle tels que les radicaux carbamoylméthyle, carbamoyléthyle et les radicaux similaires, les radicaux carbamoylalcényle tels que le radical carbamoylallyle et les radicaux similaires, les radicaux N-hydroxycarbamoyl-

alkyle tels que les radicaux N-hydroxycarbamoylméthyle, N-hydroxycarbamoyléthyle et les radicaux similaires, un radical de formule  dans laquelle R^{24} représente un radical alkyle inférieur, etc. Les divers groupes mentionnés ci-dessus dans les définitions de R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} et R^{15} sont éventuellement substitués par au moins un des substituants susmentionnés. Parmi les substituants ci-dessus, les groupements hydroxyle, amino et carboxyle sont éventuellement protégés par un groupement protecteur approprié ordinairement connu dans la technique. Les groupements protecteurs de la fonction hydroxyle comprennent tous ceux qui peuvent être utilisés habituellement, tels que les radicaux acyle facilement éliminables, par exemple les radicaux benzyloxycarbonyle, 4-nitrobenzyloxycarbonyle, 4-bromobenzyloxycarbonyle, 4-méthoxybenzyloxycarbonyle, 3,4-diméthoxybenzyloxycarbonyle, 4-(phénylazo)benzyloxycarbonyle, 4-(4-méthoxyphénylazo)benzyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, 1,1-diméthylpropoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, diphénylméthoxycarbonyle, 2,2,2-trichloréthoxycarbonyle, 2,2,2-tribrométhoxycarbonyle, 2-furfuryloxycarbonyle, 1-adamantyloxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, 8 quinoléiloxycarbonyle, formyle, acétyle, chloracétyle, benzoyle, trifluoracétyle et les radicaux similaires ; les radicaux alkylsulfonyle, par exemple les radicaux méthanesulfonyle, éthanesulfonyle et les radicaux similaires ; les radicaux arylsulfonyle, par exemple les radicaux phénylsulfonyle, toluènesulfonyle et les radicaux similaires ; le radical benzyle ; le radical diphénylméthyle ; le radical trityle ; le radical méthoxyméthyle ; le radical tétrahydropyranyle ; le radical tétrahydrofuranyle ; le radical 2-nitrophénylthio ; le

radical 2,4-dinitrophénylthio ; et les radicaux similaires.

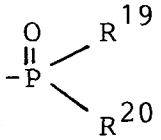
En outre, les groupements protecteurs de la fonction amino comprennent tous ceux qui sont habituellement utilisables, tels que les radicaux acyle facilement éliminables, par exemple les radicaux 2,2,2-trichloréthoxycarbonyle, 2,2,2-tribrométhoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, para-toluènesulfonyle, 4-nitrobenzyloxycarbonyle, 2-bromobenzyloxycarbonyle, acétyle, (mono-, di-, tri)chloracétyle, trifluoracétyle, formyle, tert-amyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, 4-méthoxybenzyloxycarbonyle, 3,4-diméthoxybenzyloxycarbonyle, 4-(phénylazo)benzyloxycarbonyle, 4-(4-méthoxyphénylazo)benzyloxycarbonyle, pyridine-1-oxyde-2-yl-méthoxycarbonyle, 2-furyloxycarbonyle, diphénylméthoxycarbonyle, 1,1-diméthylpropoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, phtaloyle, succinyle, 1-adamantyloxycarbonyle, 8-quinoléyloxycarbonyle et les radicaux similaires ; d'autres radicaux facilement éliminables, par exemple les radicaux trityle, orthonitrophénylsulfonyle, 2,4-dinitrophénylthio, 2-hydroxybenzylidène, 2-hydroxy-5-chlorobenzylidène, 2-hydroxy-1-naphtylméthylène, 3-hydroxy-4-pyridylméthylène, 1-méthoxycarbonyl-2-propylidène, 1-éthoxycarbonyl-2-propylidène, 3-éthoxycarbonyl-2-butylidène, 1-acétyl-2-propylidène, 1-benzoyl-2-propylidène, 1-[N-(2-méthoxyphényl)carbamoyl]-2-propylidène, 1-[N-(4-méthoxyphényl)-carbamoyl]-2-propylidène, 2-éthoxycarbonylcyclohexylidène, 2-éthoxycarbonylcyclopentylidène, 2-acétylcyclohexylidène, 3,3-diméthyl-5-oxo-cyclohexylidène, 4-nitrofurfurylidine et les radicaux similaires ; un radical di- ou tri-alkylsilyle ; et les radicaux similaires.

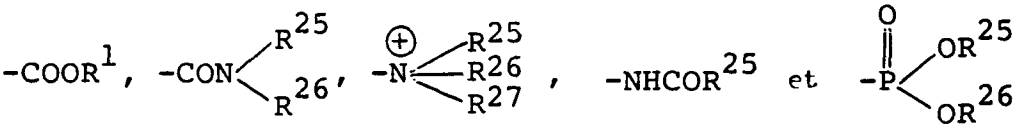
Enfin, les groupements protecteurs de la fonction carboxyle comprennent tous les groupements protecteurs de

la fonction carboxyle qui sont habituellement utilisables, et il y a des cas où la fonction carboxyle est protégée par un groupement tel que le radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, tert-butyle, n-butyle, benzyle, diphénylméthyle, trityle, 4-nitrobenzyle, 4-méthoxybenzyle, benzoylméthyle, acétylméthyle, 4-nitrobenzoylméthyle, para-bromobenzoylméthyle, 4-méthanesulfonylbenzoylméthyle, phtalimidométhyle, 2,2,2-trichloréthyle, 1,1-diméthyl-2-propényle, 1,1-diméthylpropyle, acétoxyméthyle, propionyloxyméthyle, pivaloyloxyméthyle, 3-méthyl-3-butynyle, succinimidométhyle, 1-cyclopropyléthyle, méthylthiométhyle, phénylthiométhyle, diméthylaminométhyle, quinoléine-1-oxyde-2-yl-méthyle, pyridine-1-oxyde-2-yl-méthyle, bis(para-méthoxyphényl)méthyle et les radicaux similaires, où la fonction carboxyle est protégée par un composé métalloïde tel que le tétrachlorure de titane, et où la fonction carboxyle est protégée par un composé silylé tel que le diméthylchlorosilane, comme décrit dans la demande de brevet japonais publiée sous le N° 7073/71 et dans la demande de brevet néerlandais publiée sous le N° 7105259.

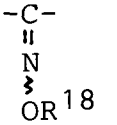
R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement amino éventuellement protégé, et les groupements protecteurs du groupement amino comprennent de nombreux radicaux habituellement utilisés dans le domaine des pénicillines et des céphalosporines, notamment tous les groupements protecteurs de la fonction amino qui ont été mentionnés ci-dessus dans la définition de R^2.

A représente un groupement de formule $-CH_2-$, ou bien un groupement de formule $-C(=N-OR^{18})-$ dans laquelle R^{18} représente un atome d'hydrogène ; un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aralkyle, aryle ou

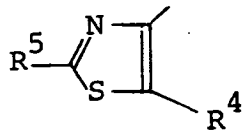
hétérocyclique, éventuellement substitué, ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle, ou un groupement de formule  (chacun de R^{19} et R^{20}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un groupement hydroxyle ou un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, aralkyloxy ou aryloxy), et la liaison ∿ signifie que le composé peut être un isomère syn ou un isomère anti ou un mélange des deux. Ledit groupement protecteur de la fonction hydroxyle comprend les groupements protecteurs de la fonction hydroxyle qui ont été mentionnés dans la définition de R^2. En outre, les divers radicaux qui ont été mentionnés ci-dessus dans la définition de R^{18} sont éventuellement substitués par un au moins un substituant choisi entre les atomes d'halogène, les groupements oxo, cyano et hydroxyle, les radicaux alcoxy, les groupements amino, alkylamino et dialkylamino, les radicaux hétérocycliques, et les radicaux de formule :



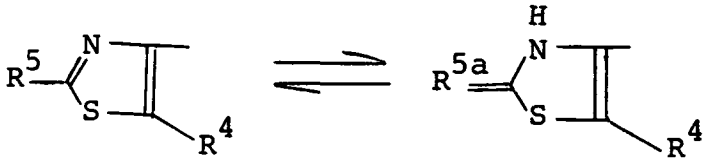
dans lesquelles R^1 a la même définition que ci-dessus et chacun des substituants R^{25}, R^{26} et R^{27}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle, aralkyle ou aryle. Parmi ces substituants, les groupements hydroxyle, amino et carboxyle sont éventuellement protégés, respectivement, par un des groupements protecteurs de la fonction hydroxyle et des groupements protecteurs de la fonction amino qui ont été mentionnés ci-dessus dans la définition de R^2, et par le groupement protecteur de la fonction carboxyle qui a été mentionné ci-dessus dans la définition de R^1.

Les oximes de formule  comprennent les

isomères syn et anti et leurs mélanges.

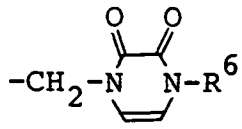
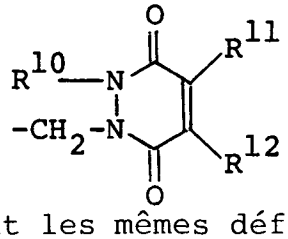
Dans le groupement de formule 

tel qu'il apparaît dans toutes les formules de la présente description, il y a des tautomères représentés par les formules d'équilibre suivantes, R^5 étant un groupement amino éventuellement protégé, et ces tautomères font partie de la présente invention :

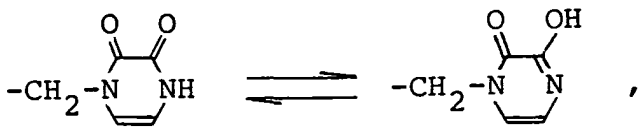


formules dans lesquelles R^4 et R^5 ont les mêmes définitions que ci-dessus et R^{5a} représente un groupement imino éventuellement protégé. Dans les formules précédentes, le groupement protecteur de la fonction imino qui est désigné par R^{5a} comprend les groupements utilisés dans le domaine des pénicillines et des céphalosporines, et en particulier les groupements monovalents faisant partie des groupements protecteurs de la fonction amino qui ont été mentionnés ci-dessus dans la définition de R^2.

Lorsque le groupement de formule $-CH_2R^2$ de la formule (I) est un groupement de formule :

 ou  dans lesquelles R^6, R^{10}, R^{11} et R^{12} ont les mêmes définitions que ci-dessus, il y a des tautomères représentés par les formules d'équilibre suivantes lorsque chacun des substituants R^6 et R^{10} est un atome d'hydrogène, et ces tautomères font

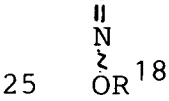
également partie de la présente invention :



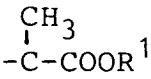
Les sels des composés de formule (I) comprennent les sels au niveau du groupe basique et du groupe acide qui sont bien connus dans le domaine des pénicillines et des céphalosporines. Les sels au niveau du groupe basique comprennent les sels formés avec des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique et les acides similaires ; les sels formés avec des acides carboxyliques organiques tels que l'acide oxalique, l'acide succinique, l'acide formique, l'acide trichloracétique, l'acide trifluoracétique et les acides similaires ; et les sels formés avec des acides sulfoniques tels que l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide toluène-2-sulfonique, l'acide toluène-4-sulfonique, l'acide mésitylène-sulfonique (acide 2,4,6-triméthylbenzènesulfonique), l'acide naphtalène-1-sulfonique, l'acide naphtalène-2-sulfonique, l'acide phénylméthanesulfonique, l'acide benzène-1,3-disulfonique, l'acide toluène-3,5-disulfonique, l'acide naphtalène-1,5-disulfonique, l'acide naphtalène-2,6-disulfonique, l'acide naphtalène-2,7-disulfonique, l'acide benzène-1,3,5-trisulfonique, l'acide benzène-1,2,4-

trisulfonique, l'acide naphtalène-1,3,5-trisulfonique et les acides similaires. Les sels au niveau du groupe acide comprennent les sels formés avec des métaux alcalins tels que le sodium, le potassium et les métaux alcalins similaires ; les sels formés avec des métaux alcalino-terreux tels que le calcium, le magnésium et les métaux alcalino-terreux similaires ; les sels d'ammonium ; et les sels formés avec des bases organiques azotées telles que la procaïne, la dibenzylamine, la N-benzyl-β-phénéthyl-amine, la 1-éphèneamine, la N,N-dibenzyléthylènediamine, la triéthylamine, la triméthylamine, la tributylamine, la pyridyne, la N,N-diméthylaniline, la N-méthylpipéridine, la N-méthylmorpholine, la diéthylamine, la dicyclo-hexylamine et les amines similaires.

La présente invention englobe également tous les isomères optiques et tous les composés racémiques des céphalosporines de formule (I) et de leurs sels, ainsi que toutes les formes cristallines et tous les hydrates desdits composés. Plus précisément, les exemples préférés des composés représentés par la formule (I) sont les oximes dans la formule desquels A est un groupement de formule

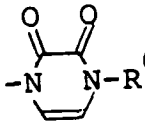


, en particulier leurs isomères syn, R^{18} étant de préférence un radical alkyle, notamment un radical méthyle ou éthyle, ou bien un radical alkyle substitué, notamment un radical de formule $-CH_2COOR^1$ ou

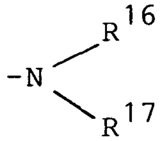


(R^1 a la même définition que ci-dessus).

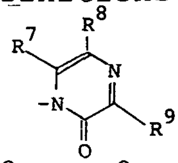
Des exemples préférés de R^2 sont constitués par les radicaux de formule



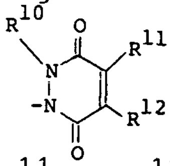
dans laquelle R^6 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué, ou un radical de formule



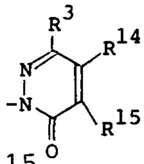
(R^{16} et R^{17} ont les mêmes définitions que ci-dessus) ; des radicaux de formule



dans laquelle chacun des substituants R^7, R^8 et R^9, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; des radicaux de formule



dans laquelle chacun des substituants R^{10}, R^{11} et R^{12}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle ; et des radicaux de formule



dans laquelle chacun des substituants R^{13}, R^{14} et R^{15}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

On va maintenent décrire les effets pharmacologiques manifestés par certains composés types représentés par la formule (I).

1) Activité antibactérienne (Tableau 1)

Selon la méthode normalisée de la Japan Society of Chemotherapy ["CHEMOTHERAPY", Vol. 23, pp. 1-2 (1975)], on a inoculé une solution bactérienne, obtenue en cultivant un bouillon d'infusion de coeur (fabriqué par Eiken Kagaku) à 37°C pendant 20 heures, dans une gélose d'infusion de coeur contenant un médicament, et on l'a cultivée à 37°C pendant 20 heures, après quoi on a observé la croissance des bactéries pour déterminer la concentration inhibitrice minimale (CIM) (en μg/ml) pour laquelle la croissance des bactéries était inhibée. Le nombre des bactéries inoculées était de 10^4 cellulles par plaque (10^6 cellules par ml). Les

valeurs de la CIM des composés d'essai suivants sont indiquées dans le Tableau 1 ci-après :

(A) Sel de l'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique.

(B) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}—Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(C) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(D) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn))-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-isopropyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(E) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-diméthylamino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-pyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(F) Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(G) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyimino-acétamido]-3-{[1-(4-méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-pyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(H) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyimino-acétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-pyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(I) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-

[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyimino-acétamido]-3-{[1-(4-diméthylamino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(J) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2-oxo-1,2-dihydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(K) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(L) Sel d'acide formique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)— 2-(syn)-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique,

(M) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, et

(N) Sel d'acide formique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3-méthyl-6-oxo-1,6-dihy dropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique.

TALBEAU 1

Activité antibactérienne CIM (μg/ml)

Organisme \ Composé		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
E. coli NIHJ		≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1
E. coli TK-3*		≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	0,2	≦0,1	≦0,1	0,2
Kl. pneumoniae	Y-50	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	0,2	0,2	0,2	≦0,1
Kl. pneumoniae	Y-41	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	0,39	≦0,1	≦0,1	0,2	-
Kl. pneumoniae	Y-4*	≦0,1	0,2	≦0,1	0,39	≦0,1	0,2	0,2	0,2	0,39	-
Ser. marcescens	W-134	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	0,39
Ser. marcescens	IID620	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1
Pro. morganii	T-216	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1
Pro. mirabilis	T-111	≦0,1	≦0,1	≦0,1	0,2	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	0,2
Pro. vulgaris	GN76**	≦0,1	0,2	1,56	0,39	1,56	≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1	0,78
Cit. freundii	N-7	0,39	1,56	0,78	1,56	0,78	0,78	1,56	1,56	1,56	0,78
Ps. aeruginosa	GN918**	12,5	25	6,25	-	-	-	-	6,25	12,5	-

TABLEAU 1 (suite)

K	L	M	N
≦0,1	≦0,1	≦0,1	≦0,1
0,2	0,78	0,2	0,2
≦0,1	0,78	0,2	0,39
-	-	-	-
-	-	-	-
≦0,1	≦0,1	0,78	≦0,1
≦0,1	1,56	0,2	≦0,1
≦0,1	≦0,1	0,2	≦0,1
≦0,1	≦0,1	0,2	≦0,1
≦0,1	≦0,1	0,2	≦0,1
0,78	3,13	0,78	0,78
-	-	-	-

Note : * Souche productrice de pénicillinase

** Souche productrice de céphalosporinase

2) Récupération urinaire

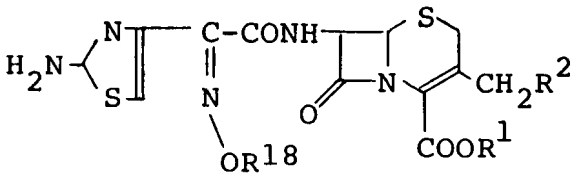
On a administré un composé d'essai, par la voie orale, à des souris (ICR, mâles, âgées de 4 semaines) à une dose de 1 mg/souris, et on a déterminé la récupération urinaire. Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau 2 ci-après.

Dans les composés d'essai N° 1 et N° 2, le groupement ester est facilement éliminé dans un corps vivant, de telle sorte que les composés sont transformés en les acides carboxyliques libres correspondants. Par conséquent, on a déterminé la récupération urinaire en mesurant quantitativement les acides carboxyliques libres excrétés dans l'urine.

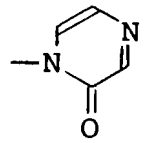
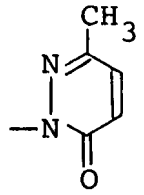
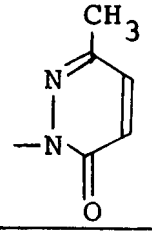
Mode d'administration : on a administré par la voie orale un composé d'essai en suspension dans de la carboxyméthylcellulose (CMC) à 0,5 %.

Méthode de mesure quantitative : on a mesuré la quantité d'acide carboxylique libre par bio-essai (méthode du disque de papier) en utilisant l'organisme d'essai mentionné dans le Tableau 2 ci-dessous.

TABLEAU 2



(isomère-syn)

No.	Composé			Organisme d'essai	Récupération urinaire * (%)
	R^{15}	R^1	R^2		
1	$-CH_3$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$		Kl. pneumoniae ATCC 10031	15,9 ± 1,6
2	$-CH_3$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$		"	20,4 ± 3,7
3	$-CH_2COOH$	-H		"	10,4 ± 1,1

Note : * 0 à 6 heures, un groupe de 5 souris (moyenne statistique ± écart-type)

3) Toxicité aiguë

Les doses léthales moyennes (DL_{50}) des composés d'essai suivants étaient de 3 g/kg ou plus lorsque les composés étaient administrés à des souris par la voie intraveineuse (souris de race ICR, mâles, poids corporel 20 à 24 g).

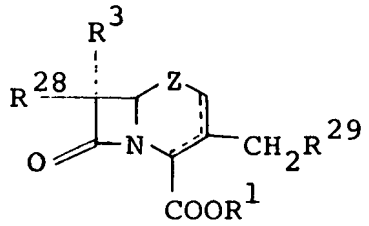
Composés d'essai :

- 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de sodium,
- 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de sodium,
- 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de sodium, et
- 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de sodium.

On va maintenant expliquer et décrire les procédés de préparation des composés selon l'invention.

On peut préparer les composés selon la présente invention par les procédés suivants :

Voie de préparation N° 1

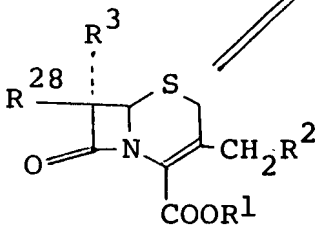


[II]

ou sel de celui-ci

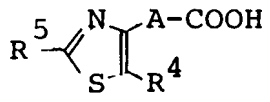
[III-a][1], [III-b][2], [III-c][3], [III-d][4],

ou sel de celui-ci (transformation sur la position 3)



[IV]

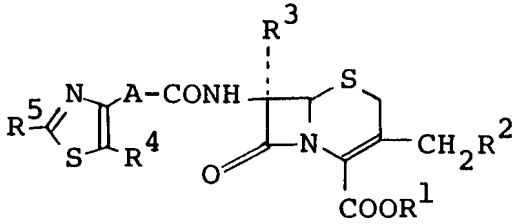
ou sel de celui-ci ou un dérivé réactif au niveau du groupement amino de celui-ci



[V]

ou sel ou dérivé réactif de celui-ci

(acylation)



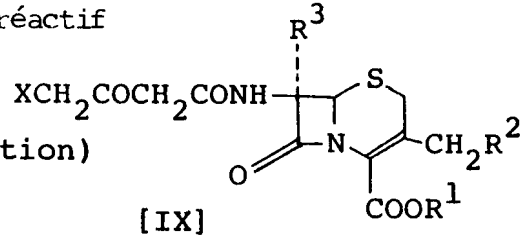
[I]

ou sel de celui-ci

XCH_2COCH_2COOH [VI]

ou sel ou dérivé réactif de celui-ci

(acylation)



[IX]

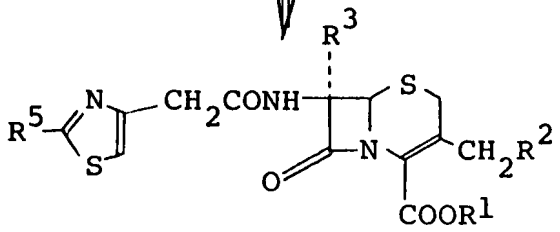
ou sel de celui-ci

(nitrosation)

* (à suivre)

[XII]

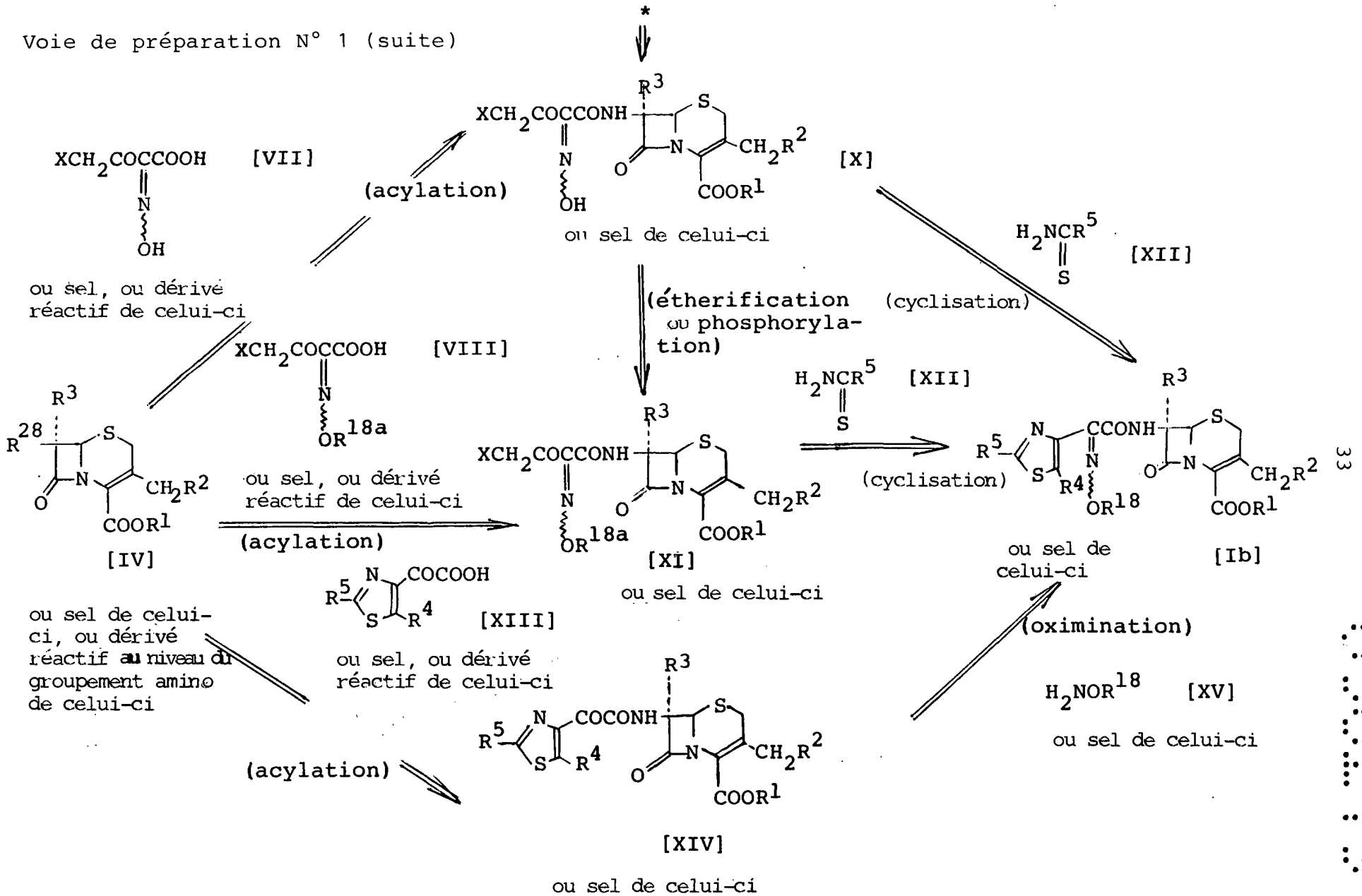
(cyclisation)

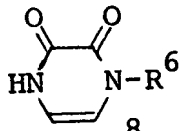


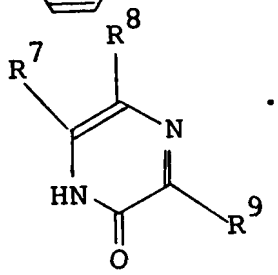
[Ia]

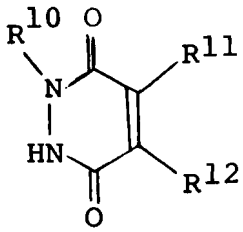
ou sel de celui-ci

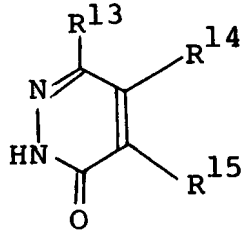
Voie de préparation N° 1 (suite)



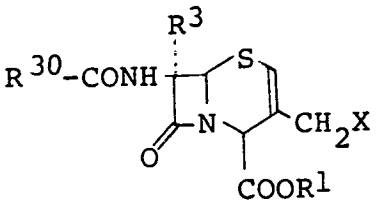
Note : 1) La formule [III-a] est  .

2) La formule [III-b] est  .

3) La formule [III-c] est  .

4) La formule [III-d] est  .

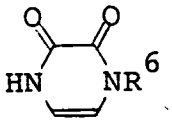
Voie de préparation N° 2



[XVI]

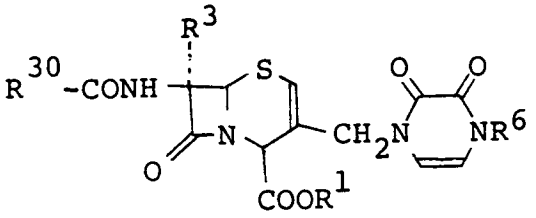
ou sel de celui-ci

(transformation sur la position 3)

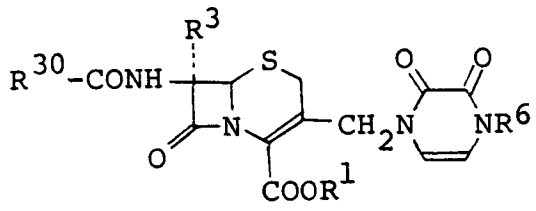


[III-a]

ou sel de celui-ci



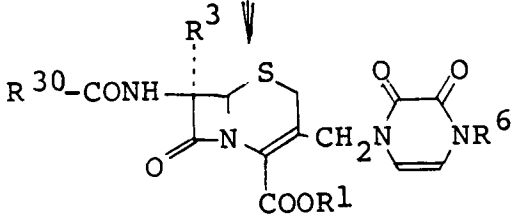
+



[XVII]

ou sel de celui-ci

(transformation en Δ^3-céphem)



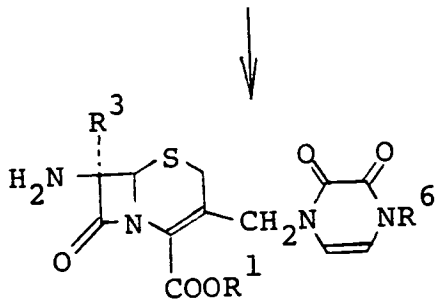
[XVIII]

ou sel de celui-ci

(désacylation)

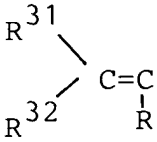
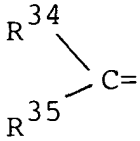
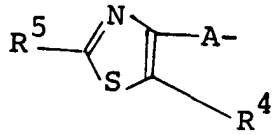
(à suivre)

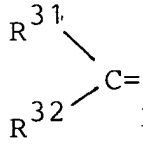
Voie de préparation N° 2 (suite)

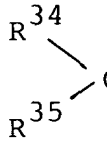


[XIX]

ou sel de celui-ci

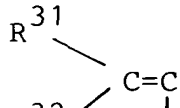
Dans les formules ci-dessus, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, A et la liaison ~~~ ont les mêmes définitions que ci-dessus ; R^{18a} a la même définition que R^{18} sauf qu'il ne peut représenter un atome d'hydrogène ; R^{28} représente un groupement amino, ou un groupement de formule  dans laquelle chacun des substituants R^{31}, R^{32} et R^{33}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un reste organique ne participant pas à la réaction, ou un groupement de formule  dans laquelle chacun des substituants R^{34} et R^{35}, qui peuvent être identiques ou différents représente un atome d'hydrogène ou un reste organique ne participant pas à la réaction ; R^{29} représente un radical acyloxy ou carbamoyloxy, éventuellement substitué ; R^{30} représente un radical benzyle, phénoxyméthyle ou un radical de formule  dans laquelle R^4, R^5 et A ont les mêmes définitions que ci-dessus ; X représente un atome d'halogène ; >Z représente >S ou $\geq$S→O ; et le trait interrompu du cycle représente une double liaison entre les positions 2 et 3 ou entre les positions 3 et 4.

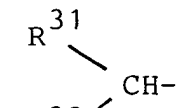
Des explications plus détaillées vont maintenant être données. R^{28} représente un groupement amino, un groupement de formule  ou un groupement de



formule $\begin{matrix} R^{34} \\ \diagdown \\ \quad C=N- \\ \diagup \\ R^{35} \end{matrix}$, le groupement de formule

$\begin{matrix} R^{31} \\ \diagdown \\ \quad C=\underset{\underset{R^{33}}{|}}{C}-NH- \\ \diagup \\ R^{32} \end{matrix}$ comprenant le groupement de formule





$\begin{matrix} R^{31} \\ \diagdown \\ \quad CH-\underset{\underset{R^{33}}{|}}{C}=N- \\ \diagup \\ R^{32} \end{matrix}$ qui est son isomère. Les restes organiques ne participant pas à la réaction qui sont désignés par R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34} et R^{35} comprennent ceux qui sont bien connus dans la technique, notamment des restes aliphatiques, des restes alicycliques, des restes aromatiques, des restes aromatique-aliphatiques, des restes hétérocycliques, des restes acyle et des restes similaires, éventuellement substitués. Plus précisément, ils comprennent les restes suivants :

(1) restes aliphatiques : radicaux alkyle ; radicaux alcényle,

(2) restes alicycliques : radicaux cycloalkyle, radicaux cycloalcényle,

(3) restes aromatiques : radicaux aryle,

(4) restes aromatique-aliphatiques : radicaux aralkyle,

(5) restes hétérocycliques : radicaux hétérocycliques,

(6) restes acyle : radicaux acyle pouvant dériver d'acides carboxyliques organiques comprenant les acides carboxyliques aliphatiques, les acides carboxyliques alicycliques et les acides carboxyliques alicyclo-aliphatiques ; ils comprennent également les acides carboxyliques aromatique-aliphatiques, les acides carboxyliques aromatique-oxyaliphatiques, les acides carboxyliques aromatique-thioaliphatiques, les acides

carboxyliques aliphatiques hétérocycliques, les acides carboxyliques oxyaliphatiques hétérocycliques, et les acides carboxyliques thioaliphatiques hétérocycliques, dans lesquels un reste aromatique ou un radical hétérocyclique est lié, directement ou par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène ou de soufre, à un acide carboxylique aliphatique ; des acides carboxyliques organiques dans lesquels un reste aromatique, un radical aliphatique ou un radical alicyclique est lié au groupement carbonyle par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre ; des acides carboxyliques aromatiques ; des acides carboxyliques hétérocycliques ; etc.

Les acides carboxyliques aliphatiques ci-dessus comprennent l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butanoïque, l'acide isobutanoïque, l'acide pentanoïque, l'acide méthoxyacétique, l'acide méthylthioacétique, l'acide acrylique, l'acide crotonique et les acides similaires ; les acides carboxyliques, alicycliques ci-dessus comprennent l'acide cyclohexanoïque et les acides similaires ; et les acides carboxyliques alicycloaliphatiques ci-dessus comprennent l'acide cyclopentaneacétique, l'acide cyclohexaneacétique, l'acide cyclohexanepropionique, l'acide cyclohexadiène-acétique, et les acides similaires.

D'autre part, les restes aromatiques faisant partie des acides carboxyliques organiques susmentionnés comprennent les radicaux phényle, naphtyle et les radicaux similaires.

Chacun des groupements constituant ces acides carboxyliques organiques peut en outre être substitué par un substituant tel qu'un atome d'halogène, un groupement hydroxyle éventuellement protégé, ou un radical alkyle, alcoxy ou acyle, par un groupement nitro ou par un groupement amino éventuellement protégé, ou par un

un groupement carboxyle éventuellement protégé.

D'autre part, les radicaux acyloxy et carbamoyloxy,éventuellement substitués qui sont désignés par R^{29} comprennent des radicaux alcanoyloxy tels que les radicaux acétoxy, propionyloxy, butyryloxy et les radicaux similaires ; des radicaux alcénoyloxy tels que les radicaux acryloyloxy et les radicaux similaires ; des radicaux aroyloxy tels que les radicaux benzoyloxy, naphtoyloxy et les radicaux similaires ; et le radical carbamoyloxy. Ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants tels que les atomes d'halogène, les groupements nitro et amino, les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, acyloxy, acylamino, les groupements hydroxyle, carboxyle, sulfamoyle, carbamoyle, les radicaux alcoxy-carbonylcarbamoyle, aroylcarbamoyle, alcoxycarbonyl-sulfamoyle, aryle, carbamoyloxy, etc.

Dans les substituants susmentionnés pour R^{29}, les groupements hydroxyle, amino et carboxyle et les groupements similaires peuvent être protégés par des groupements protecteurs que l'on emploie habituellement, et ces groupements protecteurs comprennent notamment les groupements protecteurs de la fonction hydroxyle, les groupements protecteurs de la fonction amino et les groupements protecteurs de la fonction carboxyle qui ont été mentionnés ci-dessus dans la définition de R^2.

(a) Réaction de transformation sur la position 3

On peut préparer un acide 7-amino éventuellement substitué-3-méthyl substitué céphem carboxylique, de formule (IV), ou un sel de cet acide, avec un rendement élevé et une grande pureté, en utilisant un mode opératoire facile à mettre en oeuvre à l'échelle industrielle, en faisant réagir une 2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine de formule (III-a), une 2-oxo-1,2-dihydropyrazine de formule (III-b), une 3,6-dioxo-

1,2,3,6-tétrahydropyridazine de formule (III-c) ou une 6-oxo-1,6-dihydropyridazine de formule (III-d), ou un sel des précédentes, avec un acide céphalosporanique représenté par la formule (II), ou avec un sel de celui-ci, en présence d'un acide ou d'un composé complexe d'un acide, puis, le cas échéant, en éliminant le groupement protecteur, en protégeant le groupement carboxyle ou en transformant le composé obtenu en un sel de celui-ci. Par ailleurs, on peut préparer la 2,3—dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine susmentionnée par le procédé décrit dans Journal of Chemical Society, Perkin I, pp. 1888-1890 (1975).

Par ailleurs, s'il y a lieu, on peut éliminer le substituant du groupement amino en position 7, d'une manière classique, pour former un composé 7-amino non substitué. Selon ce mode opératoire, on peut utiliser comme composés de départ non seulement des composés Δ^3-céphem mais aussi des composés Δ^2-céphem, et dans le cas où ce sont les composés Δ^2-céphem que l'on utilise comme composés de départ, on fait subir aux composés Δ^2-céphem produits par la réaction une nouvelle transformation en composés Δ^3-céphem.

D'autre part, on peut utiliser comme produits de départ non seulement des composés dans lesquels >Z est >S, mais aussi des composés dans lesquels >Z est >S→O, et dans ce dernier cas on peut transformer >S→O en >S pendant la réaction ou dans une étape de post-traitement.

Si la 2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine de formule (III-a), la 2-oxo-1,2-dihydropyrazine de formule (III-b), la 3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazine de formule (III-c) ou la 6-oxo-1,6-dihydropyridazine de formule (III-d) que l'on utilise comme produits réagissants dans la réaction sont substituées par des groupements basiques ou acides, on peut, le cas échéant, utiliser ces

composés dans la réaction sous la forme du sel correspondant. Dans ce cas, les sels au niveau du groupe basique et les sels au niveau du groupe acide comprennent ceux qui ont été mentionnés comme sels des composés de formule (I).

D'autre part, les sels des composés de formules (II) et (IV) comprennent des sels au niveau du groupe basique et des sels au niveau du groupe acide, et ces sels comprennent ceux qui ont été mentionnés comme sels des composés de formule (I). On peut soit isoler au préalable les sels des composés de formule (II), puis les utiliser, ou bien les préparer in situ.

Comme acides ou comme composés complexes d'acides utilisés dans la réaction, on mentionnera, à titre d'exemple, les acides protoniques, les acides de Lewis ou les composés complexes des acides de Lewis. Les acides protoniques comprennent les acides sulfuriques, les acides sulfoniques et les super acides (les super acides visent les acides plus forts que l'acide sulfurique à 100 %, notamment certains des acides sulfuriques et sulfoniques susmentionnés). Plus précisément, les acides protoniques comprennent des acides sulfuriques tels que l'acide sulfurique proprement dit, l'acide chlorosulfurique, l'acide fluorosulfurique et les acides similaires, des acides sulfoniques tels que les acides alkyl (mono- ou di-)sulfoniques tels que l'acide méthanesulfonique, l'acide trifluorométhanesulfonique et les acides similaires, les acides aryl(mono-, di- ou tri)sulfoniques tels que l'acide para-toluènesulfonique et les acides similaires, des super acides tels que l'acide perchlorique, l'acide magique (FSO_3H-SbF_5), FSO_3H-AsF_5, CF_3SO_3H-SbF_5, HF-BF_3, H_2SO_4-SO_3, et les acides similaires.

Les acides de Lewis comprennent, à titre d'exemple, le trifluorure de bore, et les composés complexes des acides de Lewis comprennent des composés complexes du trifluorure de bore avec des éthers dialkyliques tels que

l'éther diéthylique, l'éther di-n-propylique, l'éther di-n-butylique et les éthers similaires ; avec des amines telles que l'éthylamine, la n-propylamine, la n-butylamine, la triéthanolamine et les amines similaires ; avec des carboxylates tels que le formiate d'éthyle, l'acétate d'éthyle et les carboxylates similaires ; avec des acides aliphatiques tels que l'acide acétique, l'acide propionique et les acides similaires ; et avec des nitriles tels que l'acétonitrile, le propionitrile et les nitriles similaires.

On mène de préférence la réaction en présence d'un solvant organique. Les solvants organiques utilisés comprennent tous les solvants organiques inertes vis-à-vis de la réaction, par exemple des nitroalcanes tels que le nitrométhane, le nitroéthane, le nitropropane et les nitroalcanes similaires ; les acides carboxyliques organiques tels que l'acide formique, l'acide acétique, l'acide trifluoracétique, l'acide dichloracétique, l'acide propionique et les acides carboxyliques similaires ; des cétones telles que l'acétone, la méthyl-éthylcétone, la méthylisobutylcétone et les cétones similaires ; des éthers tels que l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le dioxanne, le tétrahydro-furanne, le diméthyléther d'éthylèneglycol, l'anisole, le diméthyl Cellosolve et les éthers similaires ; des esters tels que le formiate d'éthyle, le carbonate de diéthyle, l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, le chloracétate d'éthyle, l'acétate de butyle et les esters similaires ; les nitriles tels que l'acétonitrile, le butyronitrile et les nitriles similaires ; et des sulfolanes tels que le sulfolane proprement dit et les sulfolanes similaires. On peut utiliser ces solvants en mélange de deux ou plus. En outre, on peut utiliser comme solvants un composé complexe formé à partir de ces

090249

solvants organiques et d'acides de Lewis. Il suffit que la quantité de l'acide ou du composé complexe de l'acide utilisé soit au moins équimolaire par rapport à la quantité du composé représenté par la formule (II) ou d'un sel de celui-ci, et on peut faire varier cette quantité en fonction des situations. En particulier, on préfère utiliser une proportion de 2 à 10 moles par mole du composé de formule (II) ou d'un sel de celui-ci. Dans le cas où l'on utilise un composé complexe de l'acide, on peut l'utiliser tel quel comme solvant, et on peut utiliser en mélange deux ou plusieurs des composés complexes.

Il suffit que la quantité de la 2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine de formule (III-a), de la 2-oxo-1,2-dihydropyrazine de formule (III-b), de la 3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazine de formule (III-c) ou de la 6-oxo-1,6-dihydropyridazine de formule (III-d), ou d'un sel des précédentes, soit au moins équimolaire à la quantité du composé représenté par la formule (II) ou d'un sel de celui-ci, et on préfère utiliser en particulier une quantité de 1,0 à 5,0 moles par mole.

On mène habituellement cette réaction à une température de 0 à 80°C, et elle se termine en dix minutes à trente heures. La présence d'eau dans le système réactionnel risque de provoquer des réactions secondaires indésirables telles qu'une lactonisation du produit ou des produits de départ, et qu'une coupure du cycle β-lactame, si bien qu'il est souhaitable de maintenir le système dans des conditions anhydres. Afin de remplir cette condition, il suffit d'ajouter au système réactionnel un agent déshydratant approprié, par exemple un composé du phosphore tel que le pentoxyde de phosphore, l'acide polyphosphorique, le pentachlorure de phosphore, le trichlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore ou un composé similaire ; un agent silylant organique tel que le

N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide, le triméthylsilyl-acétamide, le triméthylchlorosilane, le diméthyldichloro-silane ou un agent similaire ; un chlorure d'acide organique tel que le chlorure d'acétyle, le chlorure de para-toluènesulfonyle ou un composé similaire ; un anhydride d'acide tel que l'anhydride acétique, l'anhydride trifluoracétique ou un composé similaire ; un agent déshydratant minéral tel que le sulfate de magnésium anhydre, le chlorure de calcium anhydre, un tamis moléculaire, le carbure de calcium ou un agent similaire.

Si on utilise comme produit de départ un composé représenté par la formule (II) dans laquelle R^1 représente un groupement protecteur de la fonction carboxyle, on peut, dans certains cas, obtenir directement par cette réaction un composé représenté par la formule (IV) dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène, ou bien on peut obtenir ce composé en éliminant le groupement protecteur d'une manière classique.

On va maintenant décrire la réaction de transformation sur la position 3 qui est décrite dans la voie de préparation N° 2.

On peut préparer le composé halogéné représenté par la formule (XVI) selon le procédé décrit dans Tetrahedron Letters, N° 46, pages 3991-3994 (1974) et Tetrahedron Letters N° 40, pages 3915-3918 (1981).

On peut préparer le composé représenté par la formule (XVII) ou un sel de celui-ci en faisant réagir un composé halogéné représenté par la formule (XVI), ou un sel de celui-ci, avec une 2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-pyrazine de formule (III-a) ou avec un sel de celle-ci, en présence d'une base. Cette base peut être un carbonate de métal alcalin (par exemple le carbonate de sodium ou un carbonate similaire) ; un bicarbonate de métal

908249

alcalin (par exemple le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium ou un bicarbonate similaire) ; un hydroxyde de métal alcalin (par exemple la soude, la potasse ou un hydroxyde similaire) ; une base organique azotée, par exemple la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diméthylaniline ou une base similaire.

On mène généralement la transformation sur la position 3 dans un solvant approprié. Ce solvant peut être un hydrocarbure halogéné tel que le chloroforme, le chlorure de méthylène ou un composé similaire ; un éther tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne ou un composé similaire ; le N,N-diméthylformamide ; le N,N-diméthyl-acétamide ; l'acétone ; l'eau ; ou un mélange des précédents.

Dans ce cas, on utilise de préférence le composé représenté par la formule (III-a), ou un sel de celui-ci, en une quantité d'environ 1,0 à 2,0 moles par mole du composé représenté par la formule (XVI) ou d'un sel de celui-ci. On mène généralement la réaction à une température de 0 à 50°C pendant 30 minutes à 10 heures.

On peut facilement transformer en composé Δ^3-céphem le mélange de composés Δ^2- et Δ^3-céphem ainsi obtenu, c'est-à-dire un composé représenté par la formule (XVII) ou un sel de celui-ci, pour préparer le composé de formule (XVIII), ou un sel de celui-ci, que l'on transforme ensuite en le composé de formule (XIX), ou en un sel de celui-ci, par désacylation. Lesdites réactions de transformation et de désacylation sont connues dans le domaine des pénicillines et des céphalosporines et sont spécifiquement décrites dans Journal of Organic Chemistry, Vol. 35, N° 7, pages 2430-2433 (1970) et "Cephalosporins and Penicillins" (de Flynn, Academic Press), pages 56-64.

Si les substituants de la 2,3-dioxo-1,2,3,4-

tétrahydropyrazine de formule (III-a), de la 2-oxo-1,2-dihydropyrazine de formule (III-b), de la 3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazine de formule (III-c), ou de la 6-oxo-1,6-dihydropyridazine de formule (III-d), ou d'un sel des précédentes, qui sont utilisées comme produits réagissants dans la réaction, sont eux-mêmes substitués par un groupement hydroxyle, amino, carboxyle ou similaire, on peut éventuellement protéger ces groupements à l'aide des groupements protecteurs susmentionnés, préalablement à la réaction, puis leur faire subir une réaction d'élimination classique après achèvement de la réaction pour obtenir le composé désiré.

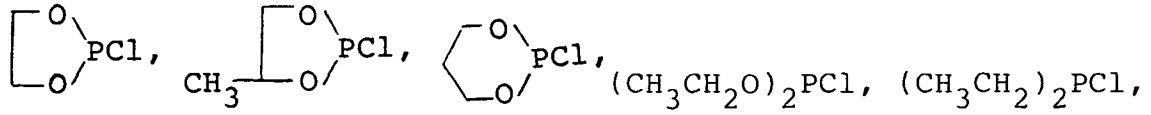
D'autre part, le groupement carboxyle du composé représenté par la formule (IV) ou (XIX) peut, s'il y a lieu, être protégé ou être transformé en sel selon un procédé classique, pour donner le composé recherché. D'autre part, le composé représenté par la formule (IV) dans laquelle R^{28} représente un groupement amino peut être transformé en un dérivé réactif au niveau du groupement amino ou en le composé représenté par la formule (XIX), comme mentionné ci-après, par un procédé classique.

(b) Acylation

Lorsqu'on fait réagir le composé représenté par la formule (V), (VI), (VII), (VIII) ou (XIII), ou un sel de celui-ci, ou un dérivé réactif de celui-ci, avec un composé représenté par la formule (IV) ou avec un sel de celui-ci ou avec un dérivé réactif au niveau du groupement amino, on obtient un composé représenté par la formule (I), (IX), (X), (XI) ou (XIV), ou un sel de celui-ci.

Les sels du composé représenté par la formule (V), (VI), (VII), (VIII) ou (XIII) comprennent des sels au niveau du groupe basique et des sels au niveau du groupe acide, lesquels comprennent spécifiquement ceux qui ont été mentionnés pour les sels du composé représenté par la formule (I).

Les dérivés réactifs au niveau du groupement amino du composé représenté par la formule (IV) comprennent tous les dérivés qui sont souvent utilisés en acylation, par exemple : un isocyanate ; une base de Schiff produite par la réaction du composé représenté par la formule (IV) ou d'un sel de celui-ci avec un composé carbonylé tel qu'un aldéhyde, une cétone, ou un composé similaire (type cétimine ou son isomère , à savoir type énamine) ; un dérivé silylé, un dérivé du phosphore ou un dérivé de l'étain, produits par la réaction d'un composé représenté par la formule (IV) ou d'un sel de celui-ci avec un composé silylé tel que le bis(triméthylsilyl)acétamide, le triméthylsilylacétamide, le chlorure de triméthylsilyle, ou un composé similaire, un composé du phosphore tel que le trichlorure de phosphore,



ou un composé similaire, ou encore un composé de l'étain tel que $(C_4H_9)_3SnCl$ ou un composé similaire.

Les dérivés réactifs des composés représentés par les formules (V), (VI), (VII), (VIII) et (XIII) comprennent spécifiquement les halogénures d'acide, les anhydrides d'acide, les anhydrides d'acide mixtes, les amides d'acide actifs, les esters actifs, les dérivés réactifs obtenus par réaction des composés représentés par les formules (V), (VI), (VII), (VIII) et (IX) avec un réactif de Vilsmeier. L'anhydride d'acide mixte peut être un anhydride d'acide mixte formé avec un carbonate de monoalkyle tel que le mono-éthyl carbonate, le mono-isobutyl carbonate et les carbonates similaires, un anhydride d'acide mixte formé avec un acide alcanoïque inférieur éventuellement substitué par un halogène, tel que l'acide pivalique, l'acide trichlor-acétique ou un acide similaire. L'amide d'acide actif comprend la N-acylsaccharine, le N-acylimidazole, le N-acyl-

benzoylamido, la N,N'-dicyclohexyl-N-acylurée, le N-acylsulfonamide et les composés similaires. L'ester actif comprend l'ester cyanométhylique, les esters phényliques substitués, les esters benzyliques substitués, les esters thiényliques substitués et les esters similaires. Les dérivés réactifs obtenus par réaction avec un réactif de Vilsmeier comprennent ceux qui sont obtenus par réaction avec un réactif de Vilsmeier lui-même obtenu en faisant réagir un amide d'acide tel que le N,N-diméthyl-formamide, le N,N- diméthylacétamide ou un amide similaire avec un agent halogénant tel que le phosgène, le chlorure de thionyle, le trichlorure de phosphore, le tribromure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, le pentachlorure de phosphore, le chloroformiate de trichloro-méthyle, le chlorure d'oxalyle ou un agent similaire.

Si on utilise l'un des composés représentés par les formules (V), (VI), (VII), (VIII) et (XIII) sous la forme d'un acide libre ou d'un sel, on utilise un agent de condensation approprié. Cet agent de condensation comprend des carbodiimides N,N'-disubstitués tels que le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide ; des azolides tels que le N,N'-thionyldiimidazole; des agents déshydratants tels que la N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydro-quinoléine, l'oxychlorure de phosphore, des alcoxy-acétylènes, et des agents similaires ; des sels de 2-halogénopyridinium tels que l'iodure de 2-chloropyridinium-méthyle et l'iodure de 2-fluoropyridiniumméthyle ; et les agents similaires.

On mène habituellement cette réaction d'acylation dans un solvant approprié, en présence ou en l'absence d'une base. On peut utiliser comme solvant un solvant inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple un hydrocarbure halogéné tel que le chloroforme, le chlorure de méthylène ou un hydrocarbure similaire ; un éther tel

que le tétrahydrofuranne, le dioxanne ou un éther similaire ; le N,N-diméthylformamide ; le N,N-diméthylacétamide ; l'acétone ; l'eau ; ou un mélange des précédents. On peut utiliser comme base une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin, un bicarbonate de métal alcalin, un carbonate de métal alcalin, un acétate de métal alcalin ou une base similaire ; une amine tertiaire telle que la triméthylamine, la triéthylamine, la tributylamine, la pyridine, la N-méthylpipéridine, la N-méthylmorpholine, la lutidine, la collidine ou une amine similaire ; ou une amine secondaire telle que la dicyclohexylamine, la diéthylamine ou une base similaire.

Les composés représentés par la formule (IX), ou leurs sels, qui peuvent être transformés en les composés représentés par les formules (Ia) et (Ib) et en leurs sels, peuvent être obtenus par le mode opératoire suivant :

Pour obtenir le composé représenté par la formule (IX) ou un sel de celui-ci à l'aide du composé représenté par la formule (IV) ou d'un sel de celui-ci, on peut faire réagir un halogénure de 4-halogéno-3-oxobutyryle, que l'on forme en faisant réagir une dicétène avec un halogène tel que le chlore ou le brome [Journal of the Chemical Society, 97, 1987 (1910)], avec le composé représenté par la formule (IV) ou avec un sel de celui-ci, selon une méthode usuelle. On peut utiliser pour cette réaction des conditions et des modes opératoires qui sont bien connus dans la technique. Et on peut facilement préparer le sel du composé représenté par la formule (IX) selon une méthode usuelle, ce sel comprenant les mêmes sels que ceux qui ont été mentionnés ci-dessus comme sels du composé représenté par la formule (I). Bien que le composé représenté par la formule (IX) ou un sel de celui-ci puisse être isolé et purifié, on peut l'utiliser pour la

098249

réaction ultérieure sans isolement préalable.

En outre, on utilise de préférence le composé représenté par la formule (V), (VI), (VII), (VIII) ou (XIII) ou un sel de celui-ci ou un dérivé réactif de celui-ci, dans une quantité d'environ 1 mole à plusieurs moles par mole du composé représenté par la formule (IV), ou d'un sel de celui-ci, ou de son dérivé réactif au niveau du groupement amino. On mène habituellement la réaction à une température de - 50° à + 40°C. La durée de la réaction est habituellement de 10 minutes à 48 heures.

Par ailleurs, on peut transformer les composés représentés par les formules (I), (IX), (X), (XI) et (XIV) dans lesquelles R^1 est un groupement protecteur de la fonction carboxyle, en les composés représentés par les formules (I), (IX), (X), (XI) et (XIV) dans lesquelles R^1 est un atome d'hydrogène, ou leurs sels, selon la méthode usuelle ; et de même on peut transformer les composés représentés par les formules générales (I), (IX), (X), (XI) et (XIV) dans lesquelles R^1 est un atome d'hydrogène, en les composés représentés par les formules (I), (IX), (X), (XI) et (XIV) dans lesquelles R^1 est un groupement protecteur de la fonction carboxyle, ou en leurs sels ; et on peut transformer les sels des composés représentés par les formules (I), (IX), (X), (XI) et (XIV) en leurs acides libres correspondants, respectivement.

D'autre part, dans cette réaction d'acylation, si R^1, R^2 et R^5 contiennent des groupements actifs vis-à-vis de la réaction, on peut protéger ces groupements, de manière appropriée, par des groupements protecteurs classiques, préalablement à la réaction, et on peut également éliminer ces groupements protecteurs par une méthode usuelle après la réaction.

Les composés qui sont représentés par la

formule (I) et leurs sels selon la présente invention, obtenus par le procédé susmentionné, peuvent être isolés par un procédé classique.

(c) Nitrosation

Ensuite, pour obtenir le composé représenté par la formule (X) ou un sel de celui-ci à partir du composé représenté par la formule (IX) ou d'un sel de celui-ci, on fait réagir un agent nitrosant avec le composé représenté par la formule (IX) ou avec un sel de celui-ci. On mène habituellement la réaction dans un solvant, et on peut utiliser comme solvant un solvant inerte vis-à-vis de la réaction, tel que l'eau, l'acide acétique, le benzène, le méthanol, l'éthanol, le tétrahydrofuranne ou un solvant similaire. Des exemples préférés de l'agent nitrosant comprennent l'acide nitrique et ses dérivés, par exemple des halogénures de nitrosyle tels que le chlorure de nitrosyle, le bromure de nitrosyle et les halogénures similaires ; des nitrites de métaux alcalins tels que le nitrite de sodium, le nitrite de potassium et les nitrites similaires ; des nitrites d'alkyle tels que le nitrite de butyle, le nitrite de pentyle et les nitrites similaires. Si on utilise comme agent nitrosant un sel de l'acide nitreux, il est préférable de mener la réaction en présence d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide formique, l'acide acétique ou un acide similaire. Si on utilise comme agent nitrosant un nitrite d'alkyle, il est préférable de mener la réaction en présence d'une base forte telle qu ' un alcoolate de métal alcalin ou une base forte similaire. On mène habituellement la réaction à une température de - 15°C à + 30°C, et la durée de la réaction est habituellement de 10 minutes à 10 heures. On peut facilement préparer le sel du composé représenté par la formule (X) selon un procédé usuel, et ce sel comprend les

mêmes sels que ceux qui ont été mentionnés ci-dessus comme sels du composé représenté par la formule (I). Bien que le composé représenté par la formule (X) ou un sel de celui-ci, ainsi obtenu, puisse être isolé et purifié par un procédé bien connu, on peut l'utiliser dans la réaction ultérieure sans l'isoler au préalable.

(d) Ethérification et phosphorylation

Pour obtenir le composé représenté par la formule (XI) ou un sel de celui-ci à partir du composé représenté par la formule (X) ou d'un sel de celui-ci, on fait subir au composé représenté par la formule (X) ou à un sel de celui-ci une réaction d'éthérification ou une réaction de phosphorylation.

On peut mener la réaction d'éthérification ou la réaction de phosphorylation par un procédé usuel tel que celui qui est décrit dans les demandes de brevets japonais publiées sous les N°s 137.988/78, 105.689/80, 149.295/80, ou par un procédé similaire.

A titre d'exemple, on peut procéder à l'alkylation selon un procédé usuel. On mène généralement la réaction à une température de - 20°C à + 60°C, et la réaction dure de 5 minutes à 10 heures.

Comme solvant, on peut utiliser un solvant inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le méthanol, l'éthanol, le chloroforme, le chlorure de méthylène, l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle, le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide, l'eau, ou un mélange des précédents.

Comme agent d'alkylation, on peut utiliser, par exemple, un halogénure d'alkyle inférieur tel que l'iodure de méthyle, le bromure de méthyle, l'iodure d'éthyle, le bromure d'éthyle ou un halogénure similaire, le sulfate de diméthyle, le sulfate de diéthyle, le diazométhane, le diazo éthane, le para-toluènesulfonate de méthyle ou un agent similaire. Si l'on utilise un agent d'alkylation

autre que le diazométhane ou le diazoéthane, on mène la réaction en présence d'un carbonate de métal alcalin tel que le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou un carbonate similaire ; d'un hydroxyde de métal alcalin tel que la soude, la potasse ou un hydroxyde similaire ; ou d'une base organique telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diméthylaniline ou une base organique similaire.

D'autre part, on peut facilement obtenir le sel du composé représenté par la formule (XI) selon un procédé usuel, et ce sel comprend les mêmes sels que ceux qui ont été mentionnés ci-dessus comme sels du composé représenté par la formule (I).

En outre, on peut introduire et éliminer un groupement protecteur selon un procédé usuel, ce qui permet de transformer un composé donné en un composé recherché correspondant.

Bien que les composés qui sont représentés par la formule (XI) et leurs sels ainsi obtenus puissent être isolés et purifiés par un procédé usuel, on peut les utiliser dans la réaction ultérieure sans les isoler au préalable.

(e) Réaction de cyclisation

On peut obtenir le composé représenté par la formule (Ia) ou (Ib), ou un sel de celui-ci, selon la présente invention, en faisant réagir le composé représenté par la formule (IX), (X) ou (XI), ou un sel de celui-ci, avec le thioformamide ou la thiourée représentés par la formule (XII). On mène habituellement cette réaction dans un solvant. Comme solvant, on peut utiliser un solvant inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le N,N-diméthylformamide, le

N,N-diméthylacétamide, la N-méthylpyridone, seuls ou en mélange de deux ou plus. Bien qu'il ne soit pas indispensable d'ajouter un agent d'élimination d'acide, la réaction se fait parfois régulièrement si l'on ajoute un agent d'élimination d'acide en quantité telle que le squelette de la céphalosporine ne soit pas influencé. L'agent d'élimination d'acide utilisé dans la réaction comprend des bases minérales et organiques telles que les hydroxydes de métaux alcalins, les bicarbonates de métaux alcalins, la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diméthylaniline et les bases similaires. On mène habituellement la réaction à une température de 0 à 100°C. On utilise habituellement le thioformamide ou la thiourée dans une quantité d'environ 1 mole à plusieurs moles par mole du composé représenté par la formule (IX), (X) ou (XI), ou d'un sel de celui-ci. La durée de la réaction est de 1 à 48 heures, de préférence de 1 à 10 heures. Par ailleurs, dans le composé représenté par la formule (Ia) ou (Ib), on peut procéder à la protection du groupement carboxyle et à l'élimination du groupement protecteur, ou à la transformation du produit en un sel, selon un procédé usuel, pour transformer le composé obtenu en le composé recherché correspondant. Si dans la formule (Ia) ou (Ib), R^1, R^2 et R^5 contiennent des groupements actifs vis-à-vis de la réaction, on peut protéger ces groupements de manière appropriée à l'aide d'un groupement protecteur classique, préalablement à la réaction, et éliminer ce groupement protecteur par un procédé usuel après achèvement de la réaction. Le composé recherché, représenté par la formule (Ia) ou (Ib), ou son sel, ainsi obtenu, peut être isolé par un procédé usuel.

(f) Oximination

On obtient le composé représenté par la

formule (Ib) ou un sel de celui-ci en faisant réagir le composé représenté par la formule (XIV) ou un sel de celui-ci avec le composé représenté par la formule (XV) ou avec un sel de celui-ci. Les sels des composés représentés par la formule (XV) comprennent les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates et les sels similaires. On mène habituellement cette réaction non seulement dans un solvant tel que l'eau, un alcool, le N,N-diméthylacétamide ou un solvant similaire, mais aussi dans d'autres solvants inertes vis-à-vis de la réaction ou bien dans un solvant mixte composé des précédents. On mène la réaction à une température de 0 à 100°C, de préférence de 10 à 50°C. La durée de la réaction est habituellement de 10 minutes à 48 heures. On utilise le composé représenté par la formule (XV) ou un sel de celui-ci dans un quantité d'environ 1 mole à plusieurs moles par mole du composé représenté par la formule (XIV) ou d'un sel de celui-ci. Bien que le sel du composé représenté par la formule (XV) puisse être utilisé tel quel dans la réaction, on peut également le faire réagir en présence d'une base, par exemple d'une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (par exemple la soude, la potasse ou un hydroxyde similaire), un hydroxyde de métal alcalino-terreux (par exemple l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde de calcium ou un hydroxyde similaire), un carbonate de métal alcalin (par exemple le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou un carbonate similaire), un carbonate de métal alcalino-terreux (par exemple le carbonate de magnésium, le carbonate de calcium ou un carbonate similaire), un bicarbonate de métal alcalin (par exemple le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium ou un bicarbonate similaire), un phosphate de métal alcalino-terreux (par exemple le phosphate de magnésium, le phosphate de calcium ou un phosphate

similaire), un hydrogènophosphate de métal alcalin (par exemple l'hydrogènophosphate disodique ou dipotassique) ou un acétate de métal alcalin (par exemple l'acétate de sodium ou l'acétate de potassium), d'une base organique telle qu'une trialkylamine (par exemple la triméthylamine, la triéthylamine ou une amine similaire), de la picoline, de la N-méthylpyrrolidine, de la N-méthylmorpholine, du 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-nonène, du 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octane, du 1,5-diazabicyclo[5.4.0]-7-undécène, ou un composé similaire. Le composé qui est représenté par la formule (Ib) ou un sel de celui-ci, selon la présente invention, ainsi obtenu, peut subir une transformation de R^1 d'une manière classique, et peut également être isolé par un procédé usuel.

(g) Alcoxylation

On peut synthétiser le composé qui est représenté par la formule (IV) dans laquelle R^3 est un radical alcoxy, à partir du composé qui est représenté par la formule (IV) dans laquelle R^3 est un atome d'hydrogène, par un procédé connu en soi, par exemple par le procédé qui est décrit dans Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 35, (7), 563-574 (1977).

Par ailleurs, on peut synthétiser les composés qui sont représentés par les formules (I), (Ia), (Ib), (IX), (X), (XI) et (XIV) dans lesquelles R^3 est un radical alcoxy, à partir des composés respectifs qui sont représentés par les formules (I), (Ia), (Ib), (IX), (X), (XI) et (XIV) dans lesquelles R^3 est un atome d'hydrogène, d'une manière connue en soi, par exemple par le procédé qui est décrit dans les demandes de brevets japonais publiées sous les N°s 24.888/79 et 103.889/79.

Le composé qui est représenté par la formule (I), ou un sel de celui-ci, ainsi obtenu, peut être administré à des êtres humains et à des animaux sous la

forme d'un acide libre ou sous la forme d'un sel ou d'un ester pharmaceutiquement acceptable dans le but du traitement des infections bactériennes et de la protection contre ces dernières. Il est préférable d'administrer le composé par la voie parentérale sous la forme d'un acide libre ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, ou bien d'administrer le composé par la voie orale sous la forme d'un ester pharmaceutiquement acceptable. Dans ce cas, il suffit que le composé soit mis sous une forme galénique habituellement utilisée dans les médicaments à base de céphalosporines, par exemple sous la forme de comprimés, de capsules, de poudre, de granules fins, de granules, de sirops, d'injections (y compris le goutte à goutte), de suppositoires, ou sous une forme similaire. Lorsque le médicament susmentionné est mis sous une forme galénique, on peut utiliser des diluants et/ou des additifs, par exemple des véhicules tels que l'amidon, le lactose, le sucre, le phosphate de calcium, le carbonate de calcium ou des composés similaires ; des agents de liaison tels que la gomme arabique, l'amidon, la cellulose micro-cristalline, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropyl-cellulose ou un agent similaire ; des lubrifiants tels que le talc, le stéarate ou des lubrifiants similaires ; des agents de désintégration tels que le carboxyméthyl-calcium, le talc ou des agents similaires.

Lorsque le composé qui est représenté par la formule (I) ou un sel de celui-ci est administré, on peut faire varier la posologie, et le mode d'administration en fonction des symptômes du patient, et il suffit généralement d'administrer le composé par la voie orale ou parentérale à un adulte à une dose d'environ 50 à 5000 mg, en une à quatre prises par jour.

L'invention va être expliquée ci-après au moyen d'exemples de référence et d'exemples de préparation qui

898249

sont donnés uniquement à titre d'illustration et non à titre de limitation.

Exemple de référence N° 1

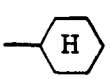
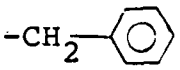
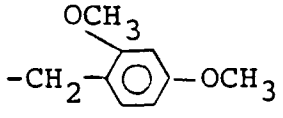
(1) A une solution de 20,0 g de N-(2,2-diéthoxy-éthyl)oxamate d'éthyle dans 60 ml d'éthanol on a ajouté 6,1 ml d'une solution aqueuse d'éthylamine à 70 % en poids, et on a fait réagir ce mélange à la température ambiante pendant une heure. Après achèvement de la réaction, on a recueilli les cristaux précipités par filtration et on les a recristallisés dans de l'éthanol pour obtenir 17,0 g (rendement 85,1 %) de N-éthyl-N'-(2,2-diéthoxy-éthyl)oxamide ayant un point de fusion de 131-132°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1650

D'une manière similaire, on a obtenu les composés indiqués dans le Tableau 3 ci-après.

TABLEAU 3

$(CH_3CH_2O)_2CHCH_2NHCOCONHR^6$

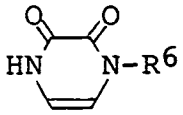
Composé R6	Solvant de recristallisation	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
-H	Acétate d'éthyle	141-142	1650, 1635
$-CH_3$	Ethanol	135-136	1645
$-(CH_2)_2CH_3$	Acétone	84-85	1645
$-CH(CH_3)_2$	Acétone n-Hexane	145-146	1650, 1635
$-(CH_2)_3CH_3$	n-Hexane	111-112	1645
$-(CH_2)_4CH_3$	n-Hexane	92-93	1650
$-(CH_2)_5CH_3$	n-Hexane	87-88	1650
$-(CH_2)_7CH_3$	n-Hexane	110-111	1645
$-(CH_2)_{11}CH_3$	n-Hexane	83-84	1645
	Ethanol	154-155	1640
	n-Hexane	113-114	1655
$-CH_2CH_2OH$	Ethanol	118-119	-
$-N(CH_3)_2$	Ethanol	157-158	1645
	-	128-129	1655

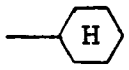
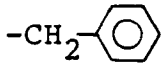
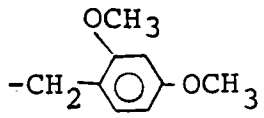
(2) A une solution des 17,0 g de N-éthyl-N'-(2,2-diéthoxyéthyl)oxamide obtenus au paragraphe (1) ci-dessus dans 85 ml d'acide acétique on a ajouté 0,05 ml d'acide chlorhydrique concentré. On a mis le mélange au reflux pendant 30 minutes. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 70 ml d'acétone au résidu, puis on a recueilli les cristaux par filtration. On a recristallisé ces cristaux dans du méthanol pour obtenir 6,8 g (rendement 61,8 %) de 4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine ayant un point de fusion de 173-174°C.

IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{C=O}$ 1680-1620.

D'une manière similaire, on a obtenu les composés indiqués dans le Tableau 4 ci-après.

TABLEAU 4



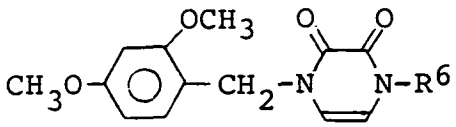
Composé R^6	Solvant de recristallisation	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
-H	-	>280	1680-1640
$-CH_3$	Ethanol	220-231	1690-1635
$-(CH_2)_2CH_3$	Acétone	182-183	1680-1640
$-CH(CH_3)_2$	Acétone	215-219	1680, 1625
$-(CH_2)_3CH_3$	Acétone	149-150	1680, 1640
$-(CH_2)_4CH_3$	Acétone	171-172	1685, 1660, 1620
$-(CH_2)_5CH_3$	Acétone	141-142	1685, 1660, 1620
$-(CH_2)_7CH_3$	Acétone	145-146	1670, 1635
$-(CH_2)_{11}CH_3$	Ethanol	145-146	1660, 1625
	Acétone	254-255	1670, 1635
	Acide acétique	225	1665, 1635
$-CH_2CH_2OCOCH_3$	Méthanol	178-180	1720, 1675, 1625
$-N(CH_3)_2$	Ethanol	229-230	1700-1625
	-	175-176	1740-1620

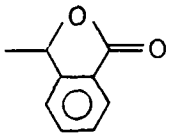
(3) A une suspension de 5,2 g de la 4-(2,4-diméthoxybenzyl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine obtenue au paragraphe (2) ci-dessus, dans 26 ml de N,N-diméthylformamide, on a ajouté 4,1 g de carbonate de potassium, et on a agité le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes. On lui a ensuite ajouté 5,8 g de 4-bromométhyl-5-méthyl-1,3-dioxol-2-one et on a fait réagir le mélange à 50-60°C pendant trois heures. On a introduit le mélange réactionnel dans un solvant mixte composé de 200 ml d'acétate d'éthyle et de 200 ml d'eau, après quoi on a séparé la couche organique, on l'a lavée avec 100 ml d'eau et on l'a séchée sur sulfate de magnésium anhydre. On a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : chloroforme) pour obtenir 4,9 g (rendement 66,0 %) de 1-(2,4-diméthoxybenzyl)-4-(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine ayant un point de fusion de 154-156°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1820, 1675, 1630.

D'une manière similaire, on a obtenu les composés indiqués dans le Tableau 5 ci-après.

TABLEAU 5



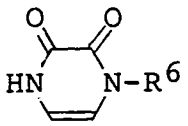
Composé R^6	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
	188-190	1775, 1700, 1650
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	100-101	1750, 1690, 1660, 1640
$-CH_2COOC(CH_3)_3$	105-106	1740, 1690, 1650

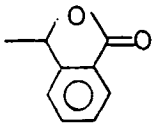
(4) Dans un solvant mixte composé de 37 ml d'acide trifluoracétique et de 10,8 g d'anisole on a dissous 3,7 g de la 1-(2,4-diméthoxybenzyl)-4-(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine obtenue au paragraphe (3) ci-dessus, et on a fait réagir le mélange à 50-60°C pendant deux heures. On a ensuite chassé le solvant par distillation sous pression réduite. Au résidu on a ajouté 30 ml d'éther diéthylique et on a recueilli les cristaux par filtration pour obtenir 2,0 g (rendement 90,9 %) de 4-(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine ayant un point de fusion de 225-226°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1825, 1805, 1725, 1690, 1670.

D'une manière similaire, on a obtenu les composés indiqués dans le Tableau 6 ci-après.

TABLEAU 6



Composé R6	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
	>270	1790, 1775, 1730, 1690
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	166-167	1740, 1700, 1660
$-CH_2COOH$	282 (décomp.)	1730, 1670-1630

(5) A une solution de 2,6 g de 1-carboxyméthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine dans 13 ml de N,N-diméthylacétamide on a ajouté 3,9 g de diphényldiazométhane à la température ambiante, et on a fait réagir le mélange pendant dix minutes. On a introduit le mélange réactionnel dans un solvant mixte composé de 25 ml d'acétate d'éthyle et de 25 ml d'eau, et on a agité le mélange pendant 15 minutes. On a recueilli par filtration les cristaux précipités, et on les a lavés avec 10 ml d'acétate d'éthyle puis avec 10 ml d'éther diéthylique, pour obtenir 2,9 g (rendement 80,4 %) de 1-diphénylméthyloxycarbonyl-méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine ayant un point de fusion de 97-98°C.

0196249

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1750, 1675, 1645.

EXEMPLE 1

(1) A une solution de 10 ml d'acétate d'éthyle contenant 2,71 g de trifluorure de bore on a ajouté 2,72 g d'acide 7-aminocéphalosporanique (ci-après : 7-ACA) et 1,54 g de 4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine, et on a fait réagir le mélange à la température ambiante pendant 16 heures. Après achèvement de la réaction, on a introduit le mélange réactionnel dans 50 ml de méthanol, en refroidissant, puis on lui a ajouté goutte à goutte 3,16 g de pyridine. On a recueilli par filtration les cristaux précipités, on les a lavés suffisamment avec 30 ml de méthanol, puis on les a séchés pour obtenir 3,10 g (rendement 88,1 %) d'acide 7-amino-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique ayant un point de fusion de 191-195°C (décomp.).

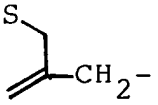
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1795, 1670, 1620.

Valeurs δ de RMN (CF_3COOD) :

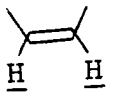
1,44 (3H, t, J=7 Hz, $\geq NCH_2\underline{CH_3}$),

3,69 (2H, ls, C_2-H),

4,08 (2H, q, J=7 Hz, $\geq N\underline{CH_2}CH_3$),

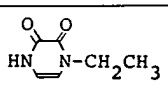
5,14, 5,51 (2H, ABq, J=15 Hz, ),

5,48 (2H, s, C_6-H, C_7-H),

6,74, 7,00 (2H, ABq, J=6 Hz, )

(2) On a procédé à la réaction de transformation sur la position 3 qui a été mentionnée au paragraphe (1) ci-dessus, dans les conditions de réaction qui sont indiquées dans le Tableau 7 ci-après, pour obtenir l'acide 7-amino-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique avec les rendements également indiqués dans le Tableau 7 ci-après.

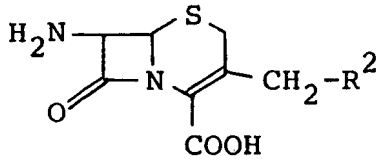
TABLEAU 7

N°	Produit de départ		Solvant	Acide ou composé complexe d'acide	Conditions de réaction	Quant. (Rend.)
	7-ACA					
1	2,72 g	1,54 g	Sulfolane (10 ml)	Trifluorure de bore (2,71 g)	Tempér. ambiante 2 heures	2,6 g (73,9 %)
2	2,72 g	1,54 g	Nitrométhane (14 ml)	Complexe Trifluorure de bore-éther diéthyl. (5,7 g)	Tempér. ambiante 16 heures	2,85 g (81,0 %)

(3) D'une manière similaire à celle du paragraphe (1) ci-dessus, on a obtenu les composés indiqués dans le Tableau 8 ci-après.

(Dans ce cas, on obtenait les composés recherchés en versant le mélange réactionnel dans de l'eau glacée après achèvement de la transformation sur la position 3, et en ajustant le pH à 3,5 à l'aide d'ammoniaque à 28 % en poids, en refroidissant dans la glace).

TABLEAU 8



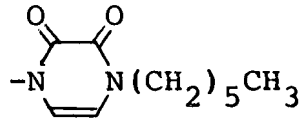
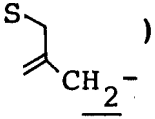
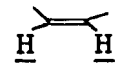
No.	Composé R^2	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$	Valeurs δ de RMN (d_6-DMSO) :
1		189,5-191,0 (décomp.)	1800, 1680, 1620	0,87 (3H, t, J=6Hz, $>N(CH_2)_5\underline{CH_3}$), 1,05-1,49 (8H, m, $>NCH_2\underline{(CH_2)_4}CH_3$), 3,44 (2H, ls, C_2-H), 3,55-3,88 (2H, m, $>N\underline{CH_2}(CH_2)_4CH_3$), 4,44, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,88 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C_7-H), 6,71 (2H, s, )

TABLEAU 8 (suite)

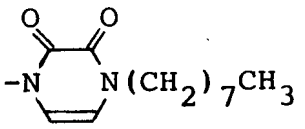
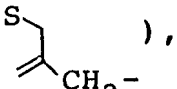
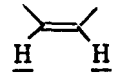
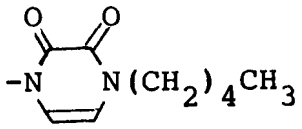
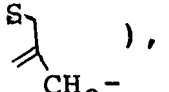
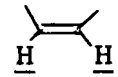
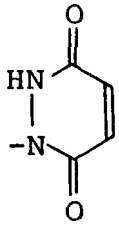
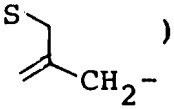
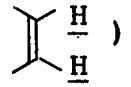
2		191,5-192,5 (décomp.)	1800, 1680 ∫ 1620	0,87 (3H, t, J=6Hz, $>N(CH_2)_7\underline{CH_3}$), 1,03-1,50 (12H, m, $>NCH_2\underline{(CH_2)_6}CH_3$), 3,40 (2H, ls, C_2-H), 3,52-3,86 (2H, m, $>NCH_2(CH_2)_6CH_3$), 4,43, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,86 (1H, d, J=6Hz, C_6-H), 5,04 (1H, d, J=6Hz, C_7-H), 6,69 (2H, s, )
3		196-199 (décomp.)	1800, 1678, 1630	0,91 (3H, t, J=7Hz, $>N(CH_2)_4\underline{CH_3}$), 1,10-1,95 (6H, m, $>NCH_2\underline{(CH_2)_3}CH_3$), 3,63 (2H, ls, C_2-H), 3,77 (2H, t, J=7Hz, $>NCH_2(CH_2)_3CH_3$), 4,34, 4,82 (2H, ABq, J=15Hz, ),

TABLEAU 8 (suite)

				5,32 (2H, ls, C_6-H, C_7-H), 6,76 (2H, ls, )
4		>200	1790, 1655, 1630, 1600	3,72 (2H, ls, C_2-H), 5,41, 5,72 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,47 (2H, s, C_6-H, C_7-H), 7,58 (2H, s, ) mesuré dans CF_3COOH

(4) On a procédé à la réaction de transformation sur la position 3 qui a été mentionnée au paragraphe (1) ci-dessus, dans les conditions de réaction qui sont indiquées dans le Tableau 9 ci-après, pour obtenir l'acide 7-amino-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]-méthyl} -Δ^3-céphem-4-carboxylique avec des rendements également indiqués dans le Tableau 9 ci-dessous.

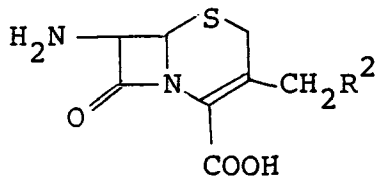
TABLEAU 9

N°	Produit de départ		Solvant	Acide ou composé complexe d'acide	Conditions de réaction	Quant. (Rendem.)
	7-ACA	Hydrazide maléique				
1	2,0 g	0,91 g	Acide trifluor-acétique 10 ml	Trifluo-rure de bore-éther diéthylique 4,17 g	Température ambiante 16 heures	1,72 g (72,3 %)
2	2,72 g	1,23 g	Sulfolane 10 ml	Trifluorure de bore 2,71 g	Température ambiante 3 heures	2,75 g (84,9 %)

(5) D'une manière similaire à celle du paragraphe (1) ci-dessus, on a obtenu les cristaux bruts dont la formule est indiquée dans le Tableau 10 ci-après.

898249

TABLEAU 10



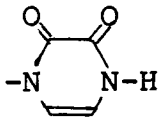
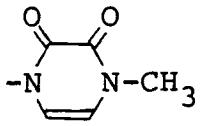
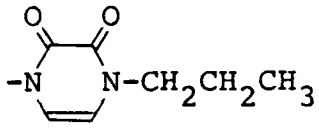
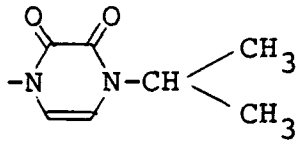
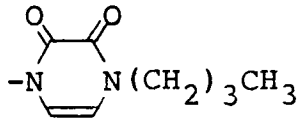
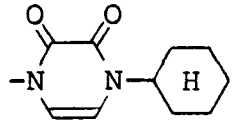
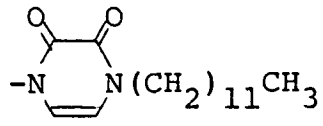
No.	Composé
	R^2
1	 *1
2	
3	
4	
5	
6	
7	

TABLEAU 10 (suite)

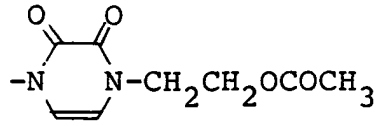
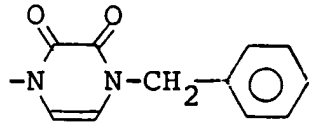
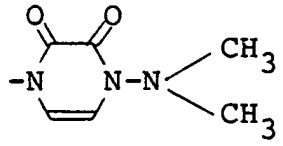
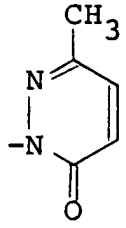
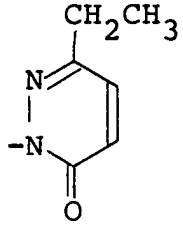
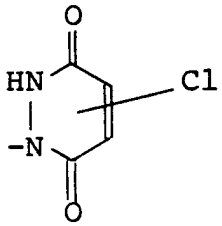
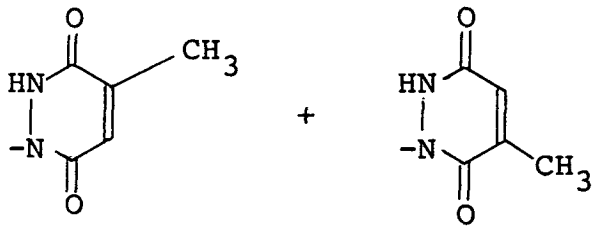
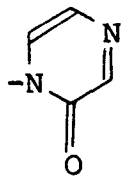
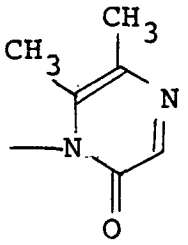
8	
9	
10	
11	
12	
13	 *2

TABLEAU 10 (suite)

14	 *3
15	
16	

Note : On a obtenu les composés N° 10, 11, 12, 13, 14 et 15 en utilisant le sulfolane comme solvant dans la réaction.

*1 : On a obtenu ce composé par le mode opératoire consistant à introduire dans du méthanol, à filtrer les insolubles et à ajouter de la pyridine au filtrat.

*2 : On a adopté cette représentation parce qu'il n'a pas été confirmé si l'atome de chlore occupait la position 4 ou la position 5, ni

si le produit était formé d'un composé unique ou d'un mélange (de telles représentations dans les tableaux que l'on trouvera plus loin ont la même signification).

*3 : Cette représentation signifie que le produit était formé d'un mélange d'un composé substitué en position 4 et d'un composé substitué en position 5 (de telles représentations dans les tableaux que l'on trouvera plus loin ont la même signification).

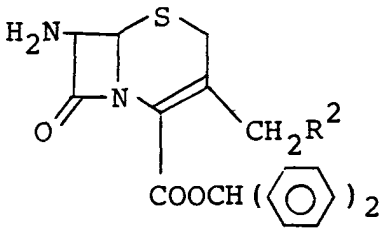
EXEMPLE 2

A une suspension de 3,0 g de l'acide 7-amino-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique obtenu dans l'Exemple 1-(1) dans 30 ml de méthanol, on a ajouté 1,62 g d'acide para-toluènesulfonique monohydraté pour former une solution, puis on a ajouté lentement à cette solution 5,0 g de diphényldiazométhane, après quoi on a fait réagir le mélange résultant à la température ambiante pendant 15 minutes. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a dissous le résidu ainsi obtenu dans un solvant mixte composé de 20 ml d'acétate d'éthyle et de 20 ml d'eau. On a ajusté le pH de la solution à 7,0 à l'aide de bicarbonate de sodium. On a ensuite séparé la couche organique et on l'a séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, puis on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite. On a purifié le résidu par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 1:4 en volume de benzène : acétate d'éthyle) pour obtenir 3,1 g (rendement 70,3 %) de 7-amino-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 183-186°C (décomposition).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1765, 1730, 1680, 1630

D'une manière similaire, on a obtenu les composés qui sont indiqués dans le Tableau 11 ci-après.

TABLEAU 11



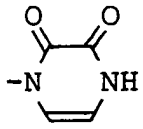
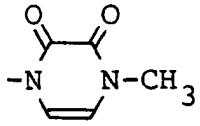
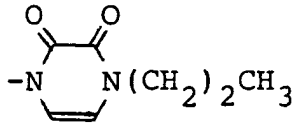
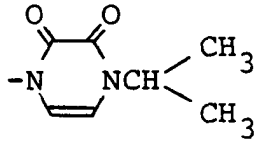
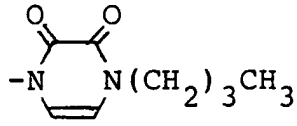
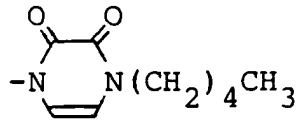
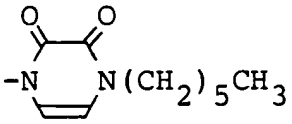
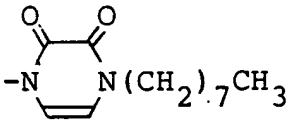
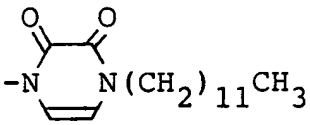
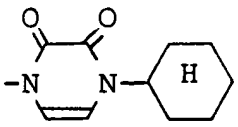
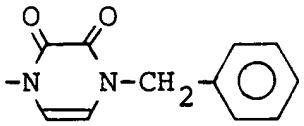
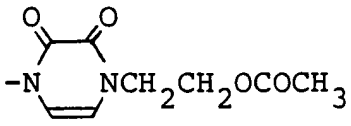
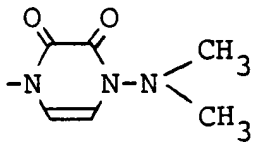
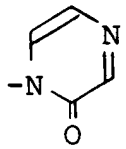
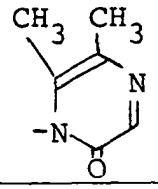
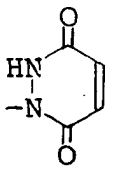
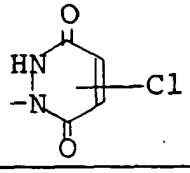
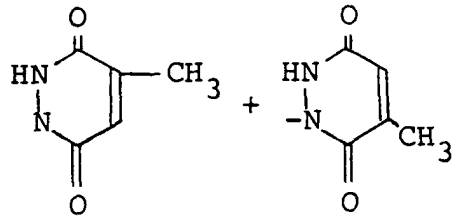
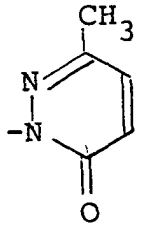
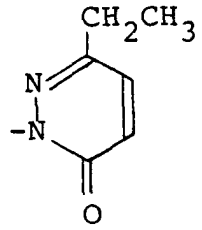
Composé R^2	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
	129-130 (décomp.)	1765, 1725, 1690, 1630
	127-128 (décomp.)	1770, 1725, 1690, 1640
	169-171 (décomp.)	1765, 1730, 1685, 1635
	179-180.5 (décomp.)	1760, 1720, 1685, 1635
	180-189 (décomp.)	1760, 1725, 1680, 1630
	185-194 (décomp.)	1765, 1730, 1685, 1630

TABLEAU 11 (suite)

Composé R^2	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
	170-174 (décomp.)	1765, 1730, 1685, 1635
	186-188 (décomp.)	1765, 1730, 1685, 1635
	164-172 (décomp.)	1765, 1730, 1685, 1635
	165-168 (décomp.)	1765, 1725, 1680, 1625
	155-160 (décomp.)	1770, 1725, 1680, 1630
	146-148 (décomp.)	1770, 1725, 1678, 1623
	172-175	1760, 1720, 1680, 1630
	82-85 (décomp.)	1775, 1720, 1650

898249

TABLEAU 11 (suite)

Composé R^2	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
	108-114 (décomp.)	1765, 1725, 1650
	132-135 (décomp.)	1780, 1730, 1665
	178-181 (décomp.)	1780, 1730, 1660
	137-139 (décomp.)	1780, 1730, 1660
	90-93 (décomp.)	1770, 1720, 1660
	138-143 (décomp.)	1770, 1720, 1660

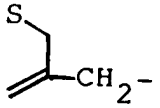
EXEMPLE 3

Dans un solvant mixte composé de 25 ml d'acide trifluoracétique et de 10 ml d'anisole on a dissous 4,9 g de 7-amino-3-[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)-méthyl]-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle, et on a fait réagir la solution à la température ambiante pendant deux heures. Après achèvement de la réaction, on a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a ajouté 50 ml d'éther diéthylique au résidu, après quoi on a recueilli les cristaux par filtration. On a lavé suffisamment ces cristaux avec 40 ml d'éther diéthylique, puis on les a séchés pour obtenir 4,25 g (rendement 97,0 %) de sel d'acide trifluoracétique d'acide 7-amino-3-{[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique ayant un point de fusion de 105-106°C (décomposition).

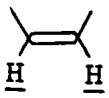
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1780, 1700-1630

Valeurs δ de RMN (CF_3COOD) :

3,72 (2H, ls, C_2-H),

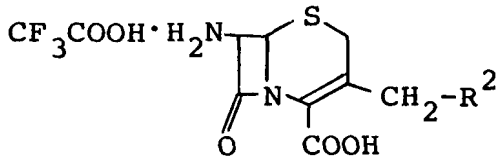
5,14, 5,52, (2H, ABq, J=15 Hz, ),

5,44 (2H, s, C_6-H, C_7-H),

6,78, 6,98 (2H, ABq, J=6 Hz, )

D'une manière similaire, on a obtenu les composés qui sont représentés dans le Tableau 12 ci-après.

TABLEAU 12



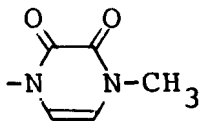
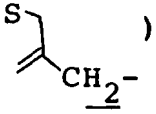
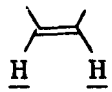
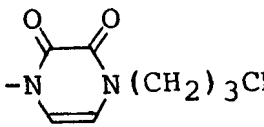
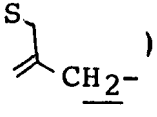
Composé R^2	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$	Valeurs de RMN δ ((d6-DMSO+CF3COOD) *1; (CF3COOD) *2; (d6-DMSO+D2O) *3)
	109-110 (décomp.)	1795, 1680, 1635	3,36 (3H, s, >NCH3), 3,50 (2H, ls, C2-H), 4,53, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C6-H), 5,17 (1H, d, J=5Hz, C7-H), 6,73 (2H, ls, ) *3
	152-155 (décomp.)	1780, 1675, 1635	0,91 (3H, t, J=7Hz, >N(CH2)2CH3), 1,35-2,08 (2H, m, >NCH2CH2CH3), 3,52 (2H, ls, C2-H), 3,77 (2H, t, J=7Hz, >NCH2CH2CH3), 4,31, 4,86 (2H, ABq, J=15Hz, ),

TABLEAU 12 (suite)

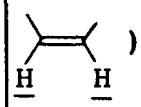
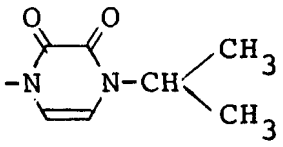
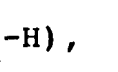
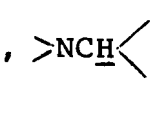
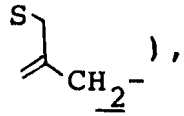
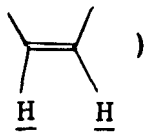
			5,35 (2H, 1s, C_6-H, C_7-H), 6,73 (2H, 1s, ) *1
	159,5-161,5 (décomp.)	1780, 1680 ≀ 1620	1,46 (6H, d, J=7Hz, ), 3,70 (2H, 1s, C_2-H), 4,77-5,60 (3H, m,  , ), 5,46 (2H, 1s, C_6-H, C_7-H), 6,82, 7,04 (2H, ABq, J=6Hz, ) *2

TABLEAU 12 (suite)

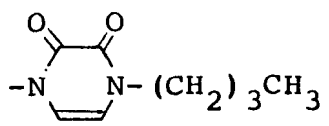
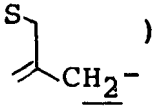
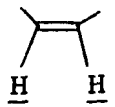
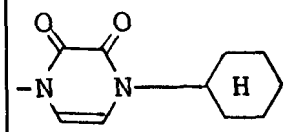
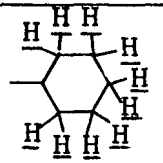
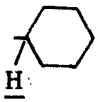
	158-162 (décomp.)	1780, 1675, 1635	0,92 (3H, t, J=7Hz, $>N(CH_2)_3\underline{CH_3}$), 1,10-1,90 (4H, m, $>NCH_2\underline{(CH_2)_2}CH_3$), 3,62 (2H, ls, C_2-H), 3,75 (2H, t, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}(CH_2)_2CH_3$), 4,56, 5,18 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,29 (2H, s, C_6-H, C_7-H), 6,70 (2H, ls, ) *1
	167-169 (décomp.)	1780, 1680 S 1620	1,15-2,35 (10H, m, ), 3,69 (2H, ls, C_2-H), 4,47-5,07 (1H, m, ),

TABLEAU 12 (suite)

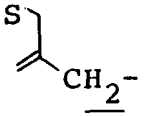
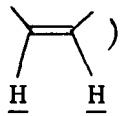
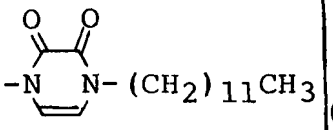
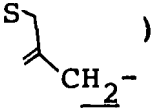
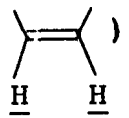
			5,21-5,54 (2H, m, ), 5,47 (2H, s, C_6-H, C_7-H), 6,81-6,98 (2H, ABq, J=6Hz, ) *2
	138-143 (décomp.)	1775, 1675, 1635	0,89 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2(CH_2)_{10}CH_3$), 1,02-1,85 (20H, m, $>NCH_2(CH_2)_{10}CH_3$), 3,63 (2H, ls, C_2-H), 3,76 (2H, t, J=7Hz, $>NCH_2(CH_2)_{10}CH_3$), 4,57, 5,21 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,32 (2H, ls, C_6-H, C_7-H), 6,67 (2H, ls, ) *1

TABLEAU 12 (suite)

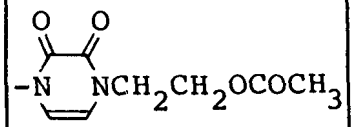
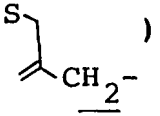
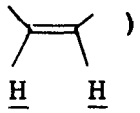
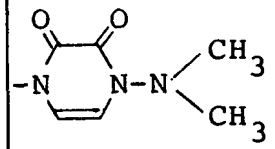
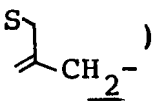
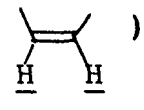
	86-91 (décomp.)	1780, 1725, 1675, 1635	2,03 (3H, s, $-OCOCH_3$), 3,59 (2H, ls, C_2-H), 3,86-4,54 (4H, m, $>NCH_2CH_2O-$), 4,57, 5,16 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,28 (2H, ls, C_6-H, C_7-H), 6,81 (2H, ls, ) *1
	158-160 (décomp.)	1780, 1680 épaulement 1630	3,34 (6H, s, $-N(CH_3)_2$), 3,72 (2H, ls, C_2-H), 5,12, 5,50 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,49 (2H, s, C_6-H, C_7-H), 7,15 (2H, ls, ) *2

TABLEAU 12 (suite)

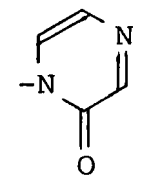
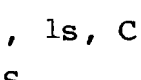
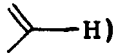
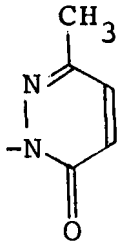
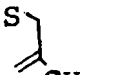
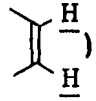
	119-122 (décomp.)	1780, 1675 ≀ 1640	3,89 (2H, 1s, C_2-H), 5,26, 5,62 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,52 (2H, s, C_6-H, C_7-H), 7,93, 8,69 (2H, ABq, J=5Hz,), 8,88 (1H, s, ) *2
* 	241-243 (décomp.)	1800, 1660, 1600	2,58 (3H, s, $-CH_3$), 3,73(2H, 1s, C_2-H), 5,50 (2H, 1s, C_2-H), 5,51, 5,93 (2H, ABq, J=15Hz, ), 7,52, 7,79 (2H, ABq, J=10Hz, ) *2

TABLEAU 12 (suite)

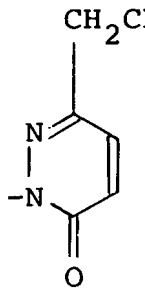
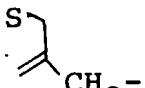
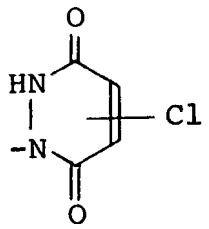
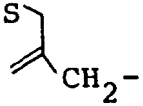
* 	219-222 (décomp.)	1800, 1660, 1600	1,36 (3H, t, J=7Hz, $-CH_2\underline{CH_3}$), 2,90 (2H, q, J=7Hz, $-\underline{CH_2}CH_3$), 3,69 (2H, 1s, C_2-H), 5,47 (2H, 1s, C_6-H, C_7-H), 5,48, 5,90 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 7,48, 7,76 (2H, ABq, J=10Hz,) *2
* 	>200	1795, 1640, 1600	3,70 (2H, 1s, C_2-H), 5,34, 5,79 (2H, ABq, J=16Hz, S ), 5,47 (2H, s, C_6-H, C_7-H), 7,59 (1H, s,) *2

TABLEAU 12 (suite)

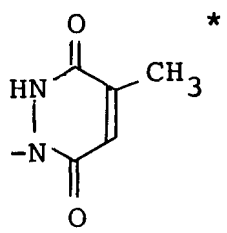
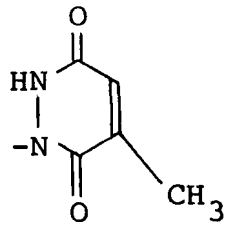
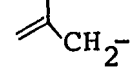
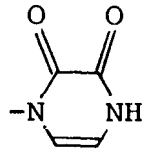
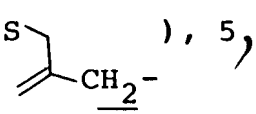
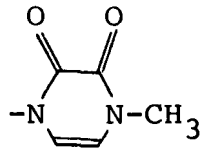
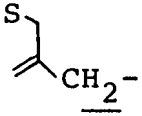
 * + 	>200	1795, 1640, 1600	2,42 (1,5H, s, $-CH_3$ x 0,5), 2,50 (1,5H, s, $-CH_3$ x 0,5), 3,73 (2H, 1s, C_2-H), 5,52 (2H, s, C_6-H, C_7-H), 5,63 (2H, 1s, S ), 7,38 (0,5H, s, -H x 0,5), 7,60 (0,5H, s, -H x 0,5) *2

TABLEAU 12 (suite)

 **	139-140 (décomp.)	1780, 1710, 1690 ∫ 1620	3,46 (2H, ls, C_2-H), 4,47, 5,07 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 5,04 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C_7-H), 6,34, 6,59 (2H, ABq, J=6Hz,) *3
 **	152-155 (décomp.)	1780, 1690, 1660, 1620	3,35 (3H, s, $>NCH_3$), 3,48 (2H, ls, C_2-H), 4,50, 5,12 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 4,87 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C_7-H), 6,70 (2H, ls,) *3

Note * = Composé libre ; on a obtenu les composés recherchés en faisant réagir dans un solvant mixte composé d'acide trifluoracétique et d'anisole, puis en chassant le solvant, en dissolvant le résidu dans de l'eau et en ajustant le pH à 3,5 à l'aide d'ammoniaque à 28 %.

** = Composé libre ; obtenu en traitant le sel d'acide trifluoracétique par de la pyridine dans du méthanol.

EXEMPLE 4

A une suspension de 5,0 g d'acide 7-amino-3-{[1-(3-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique dans 15 ml d'acétone, on a ajouté 2,36 g de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undécène et 4,51 g d'iodure de pivaloyloxyméthyle à 10-15°C, et on a fait réagir le mélange pendant 30 minutes. Après achèvement de la réaction, on a introduit le mélange réactionnel dans un solvant mixte composé de 50 ml d'eau et de 50 ml d'acétate d'éthyle, puis on a séparé la couche organique, on l'a lavée à l'eau et on l'a séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. On lui a ensuite ajouté 10 ml d'une solution d'acétate d'éthyle contenant 1,40 g d'acide oxalique, et on a recueilli par filtration les cristaux précipités et on les a lavés à l'acétate d'éthyle pour obtenir 4,59 g (rendement 56,2 %) de sel d'acide oxalique de 7-amino-3-{[1-(3-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de pivaloyloxyméthyle ayant un point de fusion de 145-147°C (décomposition).

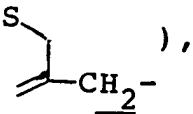
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1790, 1750, 1660

Valeurs δ de RMN (d_6-DMSO) :

1,21 (9H, s, $-CH_3$x3).

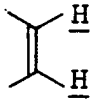
2,29 (3H, s,),

3,52 (2H, ℓs, C_2-H),

4,94, 5,33 (2H, ABq, J=15 Hz, ),

5,14 (1H, d, J=5 Hz, C_6-H),

5,76-6,23 (3H, m, C_7-H, $-OCH_2O-$),

7,01, 7,53 (2H, ABq, J=10 Hz, ),

7,44 (3H, ℓs, $-NH_3^{\oplus}$).

EXEMPLE 5

(1) A une solution de 2,69 g de 1-(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazine dans 27 ml de N,N-diméthylformamide, on a ajouté

1,52 g de carbonate de potassium, et on a agité le mélange résultant à la température ambiante pendant 20 minutes. On lui a ensuite ajouté 4,67 g de 7-phénylacétamido-3-bromométhyl-Δ^2-céphem-4-carboxylate de tert-butyle, en refroidissant dans la glace, et on a fait réagir le mélange résultant à la température ambiante pendant deux heures. On a introduit le mélange réactionnel dans un solvant mixte composé de 200 ml d'acétate d'éthyle et de 150 ml d'eau, puis on a séparé la couche organique, on l'a lavée avec 150 ml d'eau, puis on l'a séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. On a ensuite chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a dissous le résidu résultant dans 100 ml de chloroforme. A la solution obtenue on a ajouté 2,45 g (pureté 70 %) d'acide m-chloroperbenzoïque, et on a fait réagir le mélange à la température ambiante pendant une heure. On a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et au résidu on a ajouté 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau. On a séparé la couche organique, on l'a lavée avec 100 ml d'eau, puis on l'a séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. On a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, puis on a purifié le résidu résultant par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako, éluant=chloroforme) pour obtenir 2,70 g (rendement 43,2 %) de 7-phénylacétamido-3-{[1-[4-(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl]]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate-1-oxyde de tert-butyle ayant un point de fusion de 135-136°C (décomposition).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1820, 1790, 1720, 1685, 1650.

(2) Dans un solvant mixte composé de 12 ml de N,N-diméthylformamide et de 6 ml d'acétonitrile on a dissous 3,0 g de 7-phénylacétamido-3-{[1-[4-(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl]]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate-1-oxyde de tert-

A98249

butyle. A la solution résultante on a ajouté 1,0 g de chlorure stanneux et 1,58 g de chlorure d'acétyle, dans cet ordre, en refroidissant dans la glace, et on a fait réagir le mélange résultant à la température ambiante pendant 30 minutes. On a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et au résidu on a ajouté 50 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'eau, après quoi on a ajusté le pH du mélange résultant à 6,0 à l'aide de bicarbonate de sodium. On a ensuite séparé la couche organique, on l'a lavée avec 50 ml d'eau, puis on l'a séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. On a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et on a purifié le résidu par chromatographie sur colonne (gel de silice C-200 de Wako ; éluant : mélange à 3:2 en volume de toluène : acétate d'éthyle) pour obtenir 2,12 g (rendement 72,4 %) de 7-phényl-acétamido-3-{[1-[4-(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl]]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de tert-butyle ayant un point de fusion de 120-122°C (décomposition).

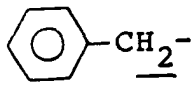
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1820, 1775, 1715, 1685, 1645

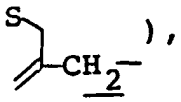
Valeurs δ de RMN ($CDCl_3$) :

1,58 (9H, s, $-C(CH_3)_3$),

2,28 (3H, s, $-CH_3$)

3,17, 3,61 (2H, ABq, J=18 Hz, C_2-H),

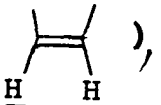
3,77 (2H, s, ),

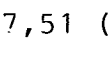
4,53, 5,13 (2H, ABq, J=15 Hz, ),

4,71 (2H, s, $>NCH_2-$),

5,03 (1H, d, J=5 Hz, C_6-H)

5,93 (1H, dd, J=5 Hz, J=8 Hz, C_7-H),

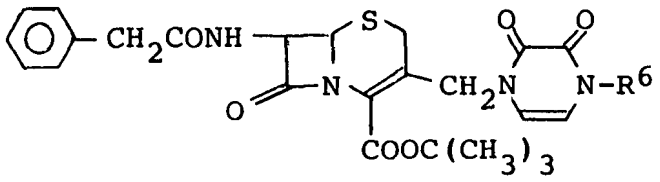
6,53, 6,89 (2H, ABq, J=6 Hz, ),

7,32-7,51 (5H, m, ),

7,57 (1H, d, J=8 Hz, -CONH-).

D'une manière similaire à celle des paragraphes (1) et (2) ci-dessus, on a obtenu les composés qui sont représentés dans le Tableau 13 ci-après.

TABLEAU 13



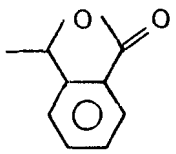
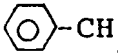
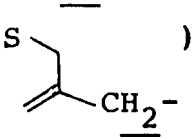
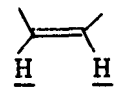
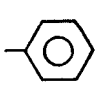
Composé R^6	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$	Valeurs de RMN : δ (d_6-DMSO .....* ; ($CDCl_3$ .....**)
	180-183 (décomp.)	1780, 1710, 1700, 1680, 1645	1,52 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,57 (4H, ls, C_2-H, ), 4,30, 5,12 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 5,12 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,75 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,07, 6,54 (2H, ABq, J=6Hz, ), 7,12-7,45 (5H, m, ), 7,57-8,14 (5H, m, ,), 9,14 (1H, d, J=8Hz, -CONH-) *

TABLEAU 13 (suite)

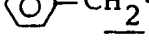
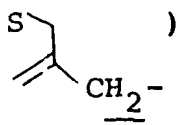
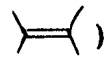
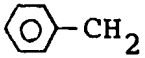
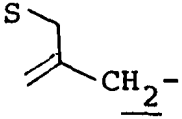
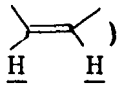
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	105-108 (décomp.)	1780, 1740, 1730, 1660	1,21 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 1,56 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,22, 3,61 (2H, ABq, J=18Hz, C_2-H), 3,71 (2H, s, ), 4,58, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,81 (2H, s, $>NCH_2-$), 5,93 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C_7-H), 6,55, 6,88 (2H, ABq, J=7Hz, ), 7,14 (1H, d, J=9Hz, -CONH-), 7,43 (5H, s,) **
$-CH_2COOCH(C_6H_5)_2$	124-129 (décomp.)	1770, 1730, 1685, 1650	1,53 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,27 (2H, ls, C_2-H), 3,61 (2H, s, ), 4,54 (2H, s, $>NCH_2-$), 4,91 (2H, ls, ),

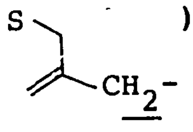
TABLEAU 13 (suite)

			5,18 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,12, 6,59 (2H, ABq, J=6Hz, ), 6,88 (1H, s, -CH<), 6,96-7,47 (15H, m, x 3), 7,95 (1H, d, J=8Hz, -CONH-) **

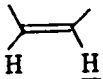
(3) Dans 30 ml de chlorure de méthylène anhydre on a dissous 2,0 g de 7-phénylacétamido-3-{[1-[4-(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-pyrazinyl]]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de tert-butyle. A cette solution on a ajouté 1,59 g de N,N-diméthyl-aniline et 0,57 g de chlorure de triméthylsilyle, dans cet ordre, et on a agité le mélange résultant à la température ambiante pendant une heure. On a refroidi le mélange réactionnel à - 40°C, et on lui a ajouté 0,89 g de pentachlorure de phosphore, puis on a fait réagir le mélange entre - 30 et - 20°C pendant 2,5 heures. On a ensuite refroidi le mélange réactionnel à - 40°C, et on lui a ajouté 5,2 g de méthanol anhydre, après quoi on a continué la réaction en refroidissant dans la glace pendant une heure. Au mélange réactionnel on a ajouté 20 ml d'eau et on a continué l'agitation pendant encore 30 minutes. On a ensuite ajusté le pH du mélange réactionnel à 0,5 à l'aide d'acide chlorhydrique 6 N, puis on a séparé la couche aqueuse. A cette couche aqueuse on a ajouté 50 ml d'acétate d'éthyle, et on a ajusté le pH du mélange à 6,5 à l'aide de bicarbonate de sodium. On a séparé la couche organique, on l'a lavée avec 50 ml d'eau, puis on l'a séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. On a chassé le solvant par distillation sous pression réduite, et au résidu on a ajouté 50 ml d'éther diéthylique. On a recueilli les cristaux par filtration pour obtenir 1,05 g (rendement 64,8 %) de 7-amino-3-{[1-[4-(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl]]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de tert-butyle ayant un point de fusion de 185-188°C (décomposition).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1820, 1765, 1705, 1690, 1635

Valeurs δ de RMN ($CDCl_3$+ d_6-DMSO) :

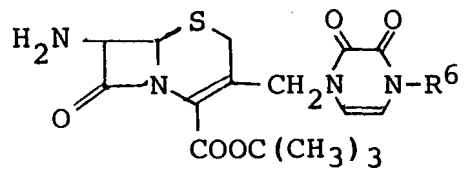
1,52 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 2,24 (3H, s, $-CH_3$), 3,46 (2H, ls , C_2-H), 4,35, 5,08 (2H, ABq, J=15 Hz, ),

898249

4,76-5,09 (4H, m, >N CH_2-, C_6-H, C_7-H),
6,74 (2H, s, ).

D'une manière similaire, on a obtenu les composés représentés dans le Tableau 14 ci-après.

TABLEAU 14



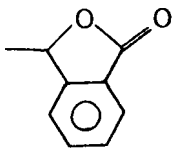
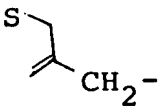
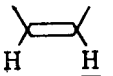
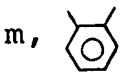
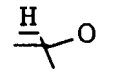
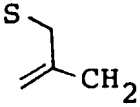
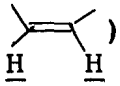
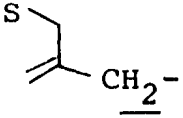
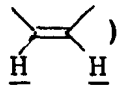
Composé R^6	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$	Valeurs δ (d_6-DMSO ..... * ($CDCl_3$ ..... **) de RMN :
	111-113 (décomp.)	1780, 1710, 1690, 1650	1,50 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,48 (2H, ls, C_2-H), 4,28, 5,07 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,82 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C_7-H), 6,08, 6,55 (2H, ABq, J=6Hz, ), 7,58-8,12 (5H, m,  , )
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$ *** (Chlorhydrate)	132-134 (décomp.)	1775, 1740, 1715, 1695, 1640	1,17 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 1,53 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,67 (2H, ls, C_2-H), 4,41, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, ),

TABLEAU 14 (suite)

			5,30 (2H, s, $>NCH_2-$), 5,75 (2H, ls, C_6-H, C_7-H), 6,80 (2H, ls, ) *
$-CH_2COOCH(\langle\bigcirc\rangle)_2$	160-163 (décomp.)	1780, 1760, 1715, 1690, 1650	1,54 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 1,74 (2H, ls, $-NH_2$), 3,05, 3,48 (2H, ABq, J=18Hz, C_2-H), 4,40, 4,99 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,55 (2H, s, $>NCH_2-$), 4,65 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 4,84 (1H, d, J=5Hz, C_7-H), 6,09, 6,62 (2H, ABq, J=6Hz, ), 6,85 (1H, s, $-CH\langle$), 7,17-7,31 (10H, m, $\langle\bigcirc\rangle$ x 2) **

Note *** On a versé l'imino-éther dans de l'eau, et on a isolé le chlorhydrate qui qui s'est déposé.

Exemple 6

(1) Dans 2,29 ml de N,N-diméthylacétamide et 4,58 ml d'acétonitrile on dissout 2,29 g d'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétique, et on ajoute à la solution résultante goutte à goutte 1,62 g d'oxychlorure de phosphore, après quoi on soumet le mélange à une réaction pendant une heure à une température de - 5 à 0°C. Ultérieurement, on ajoute 5,18 g de 7-amino-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle au mélange de réaction et on fait réagir à -5 à 0° C pendant une heure. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange dans un solvant mixte de 80 ml d'eau et 80 ml d'acétate d'éthyle et on règle le pH de la solution à 6,5 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. Ultérieurement, on sépare la couche organique et la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On élimine le solvant par distillation sous pression réduite et on ajoute au résidu 60 ml d'éther diéthylique. Ensuite on recueille par filtration les cristaux et on obtient 6,05 g (rendement : 83,0 %) de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 165-168° C.

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1680, 1640

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

1,18 (3H, t, J=7Hz, $>N-CH_2\underline{CH_3}$),

3,59 (2H, 1s, C_2-H),

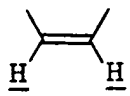
3,72 (2H, q, J=7Hz, $>N-\underline{CH_2}CH_3$),

3,97 (3H, s, $-OCH_3$),

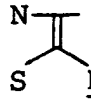
4,42, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, S $\rangle$ $\underline{CH_2}$-),

5,30 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

6,02 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,50, 6,62 (2H, ABq, J=6Hz, ),

7,04 (1H, s, -CH<),

7,17-7,82 (11H, m, x2, ),

8,63 (1H, s, HCO-),

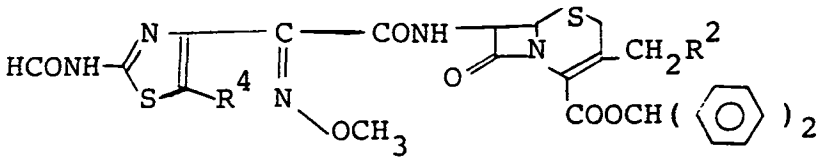
9,89 (1H, d, J=8Hz, -CONH-),

12,68 (1H, 1s, HCONH-)

De façon analogue, on obtient les composés représentés sur les tableaux 15, 16 et 17.

898249

TABLEAU 15



(syn-isomère)

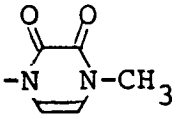
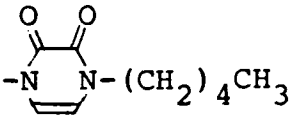
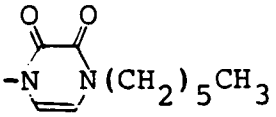
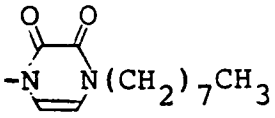
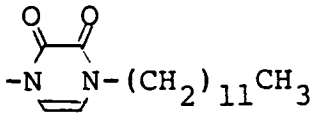
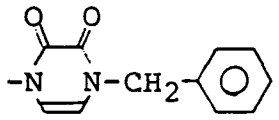
Composé R^2	Composé R^4	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
	H	120-125 (décomp.)	1780, 1720, 1680-1640
	H	154-156 (décomp.)	1785, 1720, 1685, 1645
	H	131-136 (décomp.)	1783, 1725, 1680, 1645
	H	180-182 (décomp.)	1780, 1720, 1680-1640
	H	158-166 (décomp.)	1780, 1725, 1675, 1640
	H	126-138	1785, 1725, 1685, 1650

TABLEAU 15 (suite)

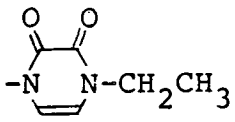
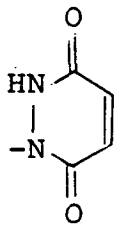
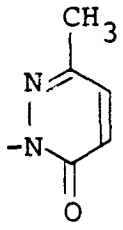
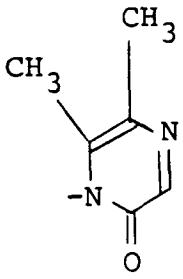
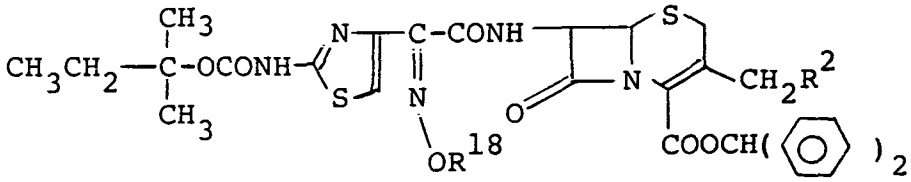
	Br	142 (décomp.)	1780, 1720, 1675, 1640
	H	171-173 (décomp.)	1780, 1720, 1690-1650
	H	148-151 (décomp.)	1780, 1730, 1690, 1660
	H	191-195 (décomp.)	1775, 1720, 1670

TABLEAU 16



(syn-isomère)

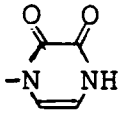
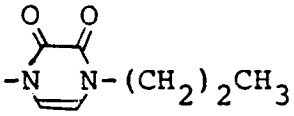
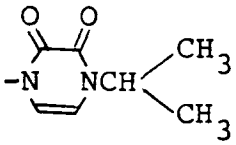
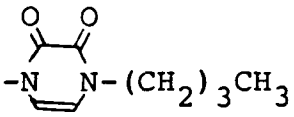
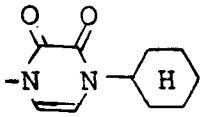
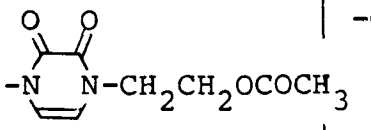
Composé R2	Composé R18	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
	$-CH_3$	176-179 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640
	$-CH_3$	152-155 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640
	$-CH_3$	158-160 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640
	$-CH_3$	166-167 (décomp.)	1780, 1720, 1685, 1645
	$-CH_3$	162-165 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640
	$-CH_3$	145-147 (décomp.)	1780, 1720, 1682, 1640

TABLEAU 16 (suite)

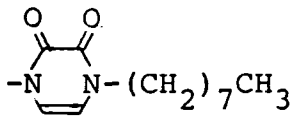
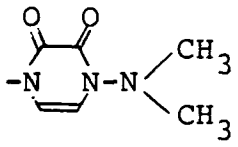
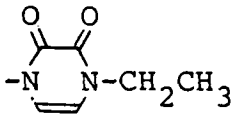
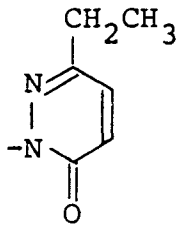
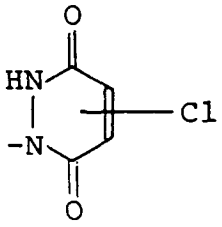
	$-CH_3$	138-144 (décomp.)	1780, 1715, 1690, 1620
	$-CH_3$	88-90	1780, 1720, 1690-1620
	$-CH_2CH_3$	131 (décomp.)	1786, 1723, 1684, 1645
	$-CH_3$	118-120 (décomp.)	1780, 1720, 1660
	$-CH_3$	190-192 (décomp.)	1780, 1720, 1665

TABLEAU 16 (suite)

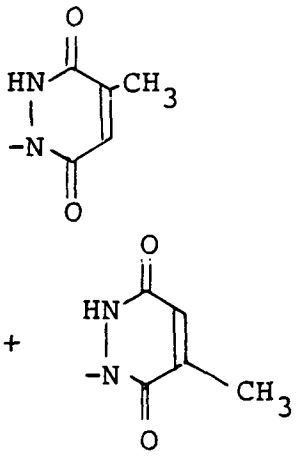
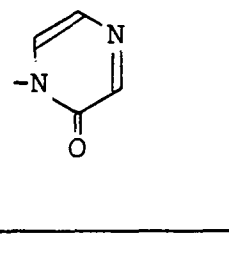
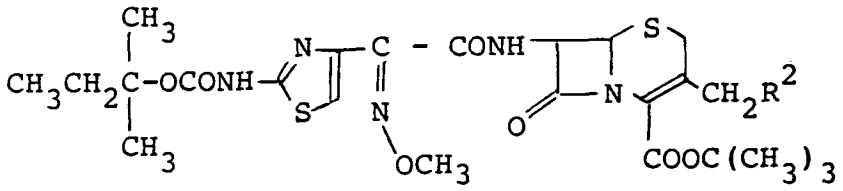
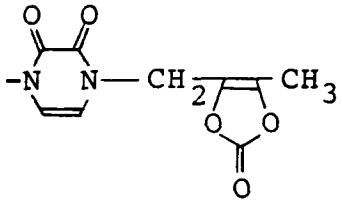
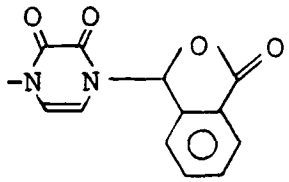
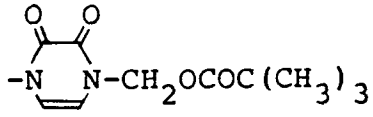
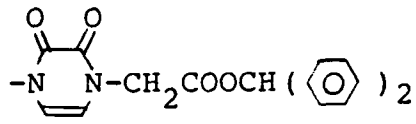
	$-CH_3$	183-185 (décomp.)	1780, 1720, 1670
	$-CH_3$	128-131 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1660

TABLEAU 17



(syn-isomère)

Composé R^2	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu C=O$
	141-143 (décomp.)	1815, 1775, 1710, 1680, 1640
	154-156 (décomp.)	1775, 1710, 1700, 1680, 1650
	85-88 (décomp.)	1785, 1730, 1715, 1660
	144-146 (décomp.)	1775, 1745, 1715, 1690, 1650

(2) A une solution de 6,05 g de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle dans 31 ml de méthanol on ajoute 0,5 ml d'acide chlorhydrique concentré et on fait réagir le mélange pendant deux heures à 35° C. Une fois la réaction terminée, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On ajoute au résidu 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau et on règle le pH de la solution résultante à 6,0 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. On sépare la couche organique et la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On élimine le solvant par distillation sous pression réduite et on ajoute au résidu 50 ml d'éther diéthylique. On recueille les cristaux par filtration et on obtient 5,1 g (rendement : 87,7 %) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 165-167° C.

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1680, 1640

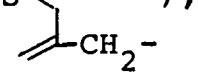
RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

1,18 (3H, t, J=7Hz, $>N-CH_2\underline{CH_3}$),

3,55 (2H, ls, C_2-H),

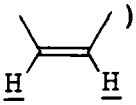
3,75 (2H, q, J=7Hz, $>N-\underline{CH_2}CH_3$),

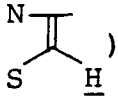
3,90 (3H, s, $-OCH_3$),

4,41, 5,02 (2H, ABq, J=15Hz, ),

5,26 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

6,01 (1H, dd, J-5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,52, 6,65 (2H, ABq, J=6Hz, ),

6,68 (1H, s, ),

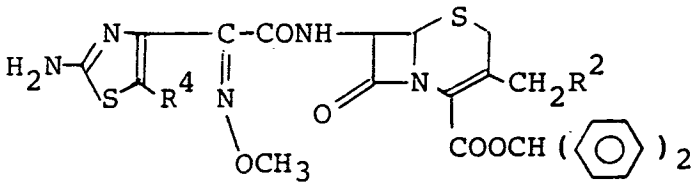
7,07 (1H, s, -CH<),

7,15-7,84 (10H, m, x2),

9,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

De façon similaire, on obtient les composés indiqués dans le tableau 18.

TABLEAU 18



(syn-isomère)

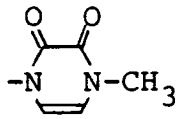
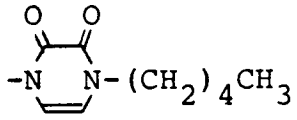
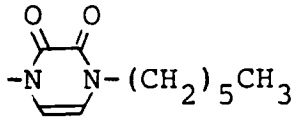
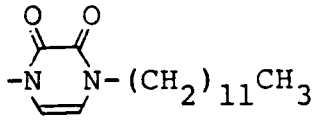
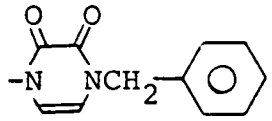
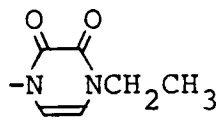
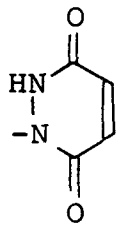
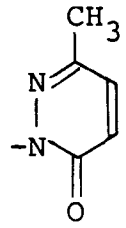
Composé		P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
R^2	R^4		
	H	158-166 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	151-156 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	150-156 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	168-175 (décomp.)	1775, 1723, 1685, 1640
	H	161-166	1780, 1720, 1680, 1640
	Br	146 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640

TABLEAU 18 (suite)

	H	175-178 (décomp.)	1780, 1720, 1685 - 1660
	H	146-148 (décomp.)	1780, 1720, 1660

(3) Dans un solvant mixte de 25,5 ml d'acide trifluoracétique et 7,86 g d'anisole, on dissout 5,1 g de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle et on soumet la solution à une réaction à la température ambiante pendant deux heures. Une fois la réaction terminée, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. Au résidu on ajoute 40 ml d'éther diéthylique et on recueille par filtration les cristaux pour obtenir 4,3 g (rendement : 91,1 %) de sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique ayant un point de fusion de 155-157° C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1775, 1710-1630

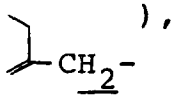
RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

1,21 (3H, t, J=7Hz, $>N-CH_2\underline{CH_3}$),

3,52 (2H, ls, C_2-H),

3,73 (2H, q, J=7Hz, $>N-\underline{CH_2}CH_3$),

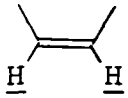
3,96 (3H, s, $-OCH_3$),

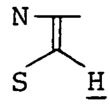
4,44, 5,12 (2H, ABq, J=15Hz, ),

5,21 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,83 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

5,86 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$),

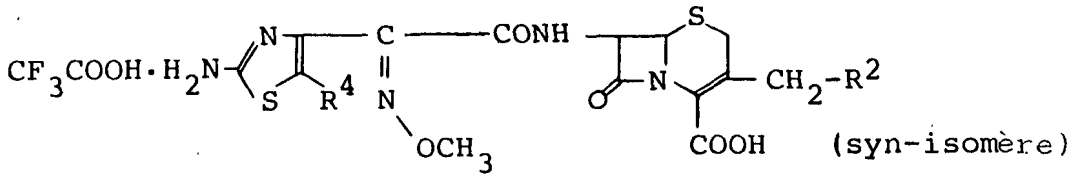
6,71 (2H, ls, ),

6,95 (1H, s, ),

9,90 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

De façon similaire, on obtient les composés indiqués dans les tableaux 19 et 20.

TABLEAU 19



(syn-isomère)

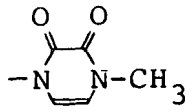
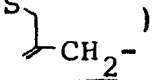
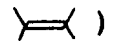
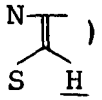
Composé		P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$	RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :
R^2	R^4			
	H	95-102 (décomp.)	1773, 1670, 1660, 1640	3,34 (3H, s, >N-CH_3), 3,51 (2H, ls, C_2-H), 4,00 (3H, s, -OCH_3), 4,52, 4,90 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,25 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,68 (2H, ls, ), 6,99 (1H, s, ), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 19 (suite)

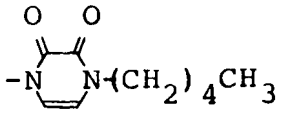
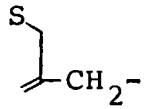
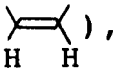
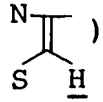
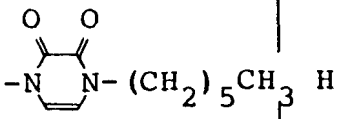
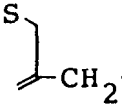
	H	115-125 (décomp.)	1770, 1670, 1660, 1635	0,86 (3H, t, J=7Hz, >N-$(CH_2)_4CH_3$), 1,05-1,85 (6H, m, >N-$CH_2(CH_2)_3CH_3$), 3,53 (2H, 1s, C_2-H), 3,73 (2H, t, J=7Hz, >N-$CH_2$$(CH_2)_3CH_3$), 3,93 (3H, s, $-OCH_3$), 4,40, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,68 (2H, 1s, ), 6,95 (1H, s, ), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 19 (suite)

	H	155-160 (décomp.)	1770, 1670, 1655, 1630	0,87 (3H, t, J=7Hz, >N-$(CH_2)_5\underline{CH_3}$), 1,04-1,85 (8H, m, >$NCH_2\underline{(CH_2)_4}CH_3$), 3,53 (2H, 1s, C_2-H), 3,77 (2H, t, J=7Hz, >$N\underline{CH_2}(CH_2)_4CH_3$), 3,97 (3H, s, $-OCH_3$), 4,47, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,44 (3H, 1s, $-NH_3^{\oplus}$), 6,70 (2H, 1s,), 6,95 (1H, s,), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

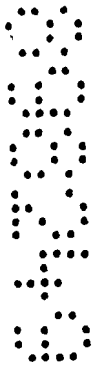


TABLEAU 19 (suite)

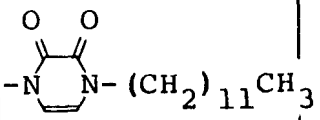
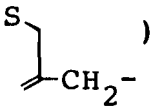
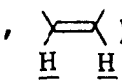
	H	140-147 (décomp.)	1770, 1675 1635	0,87 (3H, t, J=7Hz, >N-$(CH_2)_{11}\underline{CH_3}$), 1,04-1,84 (20H, m, >$NCH_2\underline{(CH_2)_{10}}CH_3$), 3,51 (2H, 1s, C_2-H), 3,72 (2H, t, J=7Hz, >$N\underline{CH_2}(CH_2)_{10}CH_3$), 3,92 (3H, s, $-OCH_3$), 4,45, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,15 (3H, 1s, $-NH_3^{\oplus}$), 6,67 (2H, 1s, ), 6,88 (1H, s,), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 19 (suite)

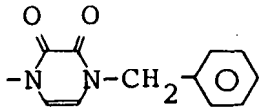
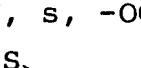
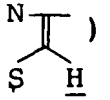
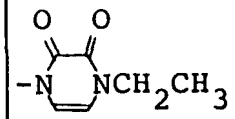
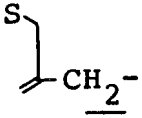
	H	130-135 (décomp.)	1770, 1670, 1635	3,52 (2H, 1s, C_2-H), 3,91 (3H, s, $-OCH_3$), 4,41, 4,98 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,95 (2H, s, $-CH_2$-), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,15 (3H, 1s, $-NH_3^{\oplus}$), 6,68 (2H, 1s,), 6,90 (1H, s, ), 7,35 (5H, 1s,), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	Br	147 (décomp.)	1775, 1680, 1640	1,21 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2CH_3$), 3,50 (2H, s, C_2-H), 3,81 (2H, q, J=7Hz, $>NCH_2CH_3$), 3,91 (3H, s, $-OCH_3$), 4,42, 5,10 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,19 (1H, d, J=5Hz,

TABLEAU 19 (suite)

	H	195-198 (décomp.)	1775, 1710, 1690 ~ 1630	3,34 (2H, ls, C_2-H), 3,89 (3H, s, $-OCH_3$), 4,99 (2H, ls,), 5,12 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,75 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,84 (1H, s,), 6,89, 7,10 (2H, ABq, J=10Hz,), 9,70 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)	), 6,67 (2H, ls,), 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 19 (suite)

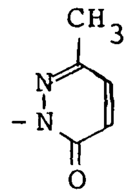
	H	188-189 (décomp.)	1770, 1710, 1680 ~ 1630	2,31 (3H, s, $>=$-CH_3), 3,44 (2H, 1s, C_2-H), 3,96 (3H, s, -OCH_3), 4,98, 5,40 (2H, ABq, J=15Hz, S-…=-CH_2-), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,17 (3H, 1s, -$NH_3^{\oplus}$), 6,95 (1H, s, thiazole S-C-H), 7,00, 7,50 (2H, ABq, J=10Hz, $>$C(H)=C(H)$<$), 9,87 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 19 (suite)

	151-154 (décomp.)	1820, 1775, 1685, 1640	2,22 (3H, s, $-CH_3$), 3,46 (2H, ls, C_2-H), 3,90 (3H, s, $-OCH_3$), 4,42, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz,), 4,78 (2H, s, $>NCH_2-$), 5,18 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,64 (2H, s,), 6,84 (1H, s,), 9,78 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)	

TABLEAU 19 (suite)

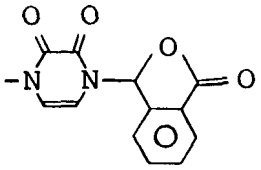
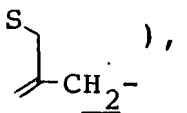
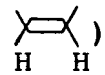
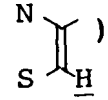
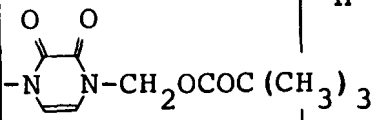
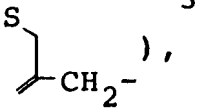
	H	175-180 (décomp.)	1770, 1700 〉 1630	3,59 (2H, ls, C_2-H), 3,99 (3H, s, $-OCH_3$), 4,48, 5,19 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,27 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,15, 6,68 (2H, ABq. J=6Hz, ), 6,99, (1H, s, ), 7,66-8,19 (5H, m, ,), 9,92 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	H	108-110 (décomp.)	1780, 1730, 1690, 1650	1,18 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,54 (2H, ls, C_2-H), 3,98 (3H, s, $-OCH_3$), 4,49, 5,17 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,29 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,77 (2H, s, $>NCH_2-$), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

TABLEAU 19 (suite)

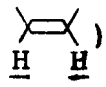
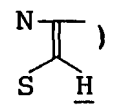
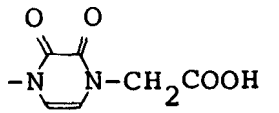
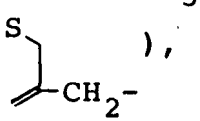
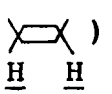
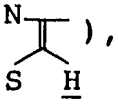
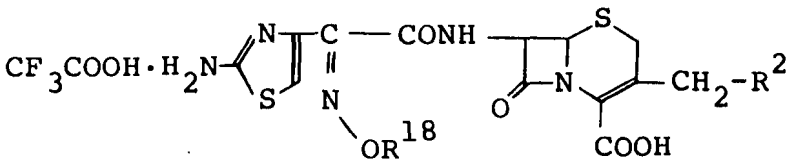
				6,79 (2H, ls, ), 7,02 (1H, s, ), 9,99 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	H	161-166 (décomp.)	1770, 1680, 1640	3,51 (2H, ls, C_2-H), 3,96 (3H, s, $-OCH_3$), 4,52, 5,15 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,54 (2H, s, $>NCH_2-$), 5,27 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,75 (2H, s, ), 6,98 (1H, s, ), 9,92 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 20



(syn-isomère)

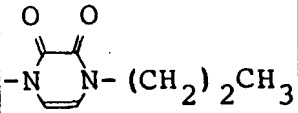
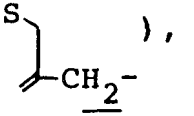
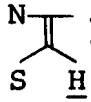
Composé		P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$	RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :
R^2	R^{18}			
	$-CH_3$	165-167 (décomp.)	1770, 1710 〉 1630	0,90 (3H, t, J=7Hz, >N-$CH_2CH_2CH_3$), 1,32-2,01 (2H, m, >N$CH_2CH_2CH_3$), 3,53 (2H, ls, C_2-H), 3,73 (2H, t, J=7Hz, >N-$CH_2CH_2CH_3$), 3,96 (3H, s, $-OCH_3$), 4,48, 5,14 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,91 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,24 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 6,69 (2H, ls,), 6,92 (1H, s, ), 9,82 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 20 (suite)

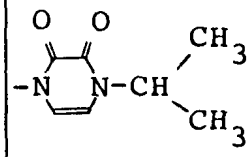
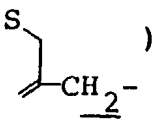
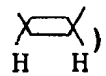
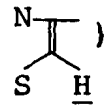
	$-CH_3$	160-162 (décomp.)	1770, 1710 〉 1630	1,25 (6H, d, J=7Hz, >N-CH($\underline{CH_3}$)$_2$), 3,48 (2H, ls, C_2-H), 3,93 (3H, s, $-OCH_3$), 4,44, 5,08 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,64-5,12 (1H, m, >N-C$\underline{H}$(CH$_3$)$_2$), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,36 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 6,72 (2H, ls, ), 6,91 (1H, s, ), 9,79 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 20 (suite)

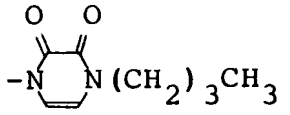
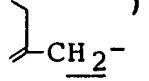
	-CH_3	155-157 (décomp.)	1775, 1710, 1680 〉 1630	0,89 (3H, t, J=7Hz, $>N(CH_2)_3\underline{CH_3}$), 1,03-1,93 (4H, m, $>N-CH_2\underline{(CH_2)_2}CH_3$), 3,49 (2H, ls, C_2-H), 3,74 (2H, t, J=7Hz, $>NCH_2(CH_2)_2CH_3$), 3,92 (3H, s, $-OCH_3$), 4,41, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,65 (2H, ls,), 6,87 (1H, s,), 7,26 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 9,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 20 (suite)

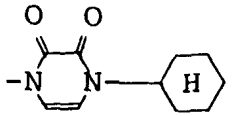
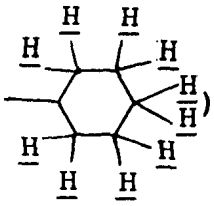
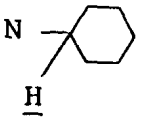
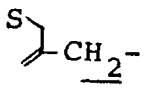
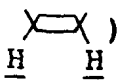
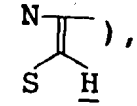
	$-CH_3$	175-177 (décomp.)	1770, 1710 〉 1630	0,86-2,06 (10H, m, ), 3,45 (2H, ls, C_2-H), 3,87 (3H, s, $-OCH_3$), 4,20-4,71 (1H, m, ), 4,36, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,14 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,76 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,62 (2H, ls, ), 6,80 (1H, s, ), 9,66 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 20 (suite)

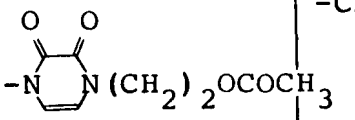
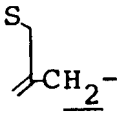
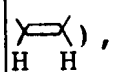
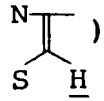
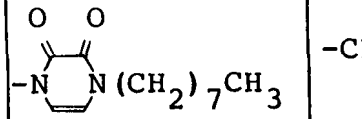
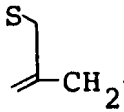
	$-CH_3$	105-107 (décomp.)	1770, 1720, 1710 〉 1630	1,97 (3H, s, $-OCOCH_3$), 3,44 (2H, ls, C_2-H), 3,80-4,42 (4H, m, $>NCH_2CH_2O-$), 3,91 (3H, s, $-OCH_3$), 4,41, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,15 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,79 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,59 (2H, ls, ), 6,88 (1H, s, ), 7,38 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_3$	131-135 (décomp.)	1775, 1670, 1660, 1640	0,88 (3H, t, J=7Hz, $>N(CH_2)_7CH_3$), 1,05-1,85 (12H, m, $>NCH_2(CH_2)_6CH_3$), 3,53 (2H, ls, C_2-H), 3,73 (2H, t, J=7Hz, $>NCH_2(CH_2)_6CH_3$), 3,96 (3H, s, $-OCH_3$), 4,48, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, ),

TABLEAU 20 (suite)

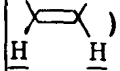
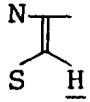
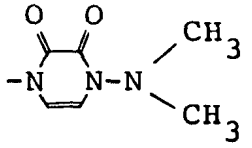
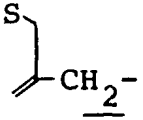
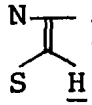
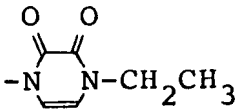
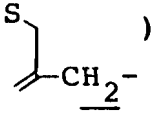
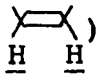
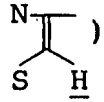
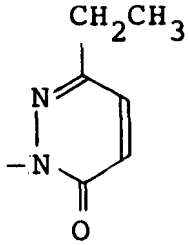
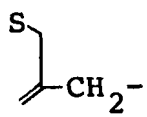
				5,25 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,72 (2H, ls, ), 6,98 (1H, s, ), 7,21 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 9,93 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_3$	179-181 (décomp.)	1770, 1710, 1680 ~ 1620	2,86 (6H, s, $-N(CH_3)_2$), 3,51 (2H, ls, C_2-H), 3,93 (3H, s, $-OCH_3$), 4,42, 5,07 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,22 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,96 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,57, 6,72 (2H, ABq, J=6Hz,), 6,90 (1H, s, ), 7,44 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 9,80 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 20 (suite)

	$-CH_2CH_3$	169-174 (décomp.)	1775, 1645	1,20 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$), 1,29 (3H, t, J=7Hz, $-OCH_2\underline{CH_3}$), 3,52 (2H, ls, C_2-H), 3,47 (2H, q, J=7Hz, $>N-\underline{CH_2}CH_3$), 4,26 (2H, q, J=7Hz, $-O\underline{CH_2}CH_3$), 4,45, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,26 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,70 (2H, ls, ), 6,95 (1H, s, ), 9,86 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_3$	153-156 (décomp.)	1780, 1720, 1690 ~ 1630	1,17 (3H, t, J=7Hz, $\underline{CH_3}CH_2$-), 2,64 (2H, q, J=7Hz, $CH_3\underline{CH_2}$-), 3,46 (2H, ls, C_2-H), 3,96 (3H, s, $-OCH_3$), 4,96, 5,40 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,23 (1H, d, J=5Hz,

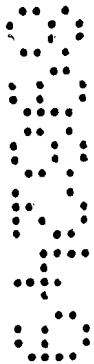
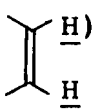
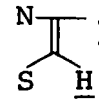
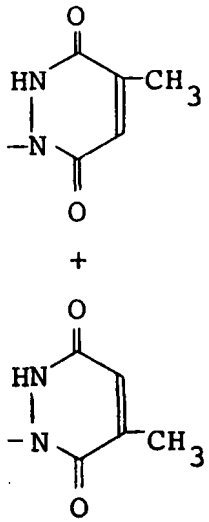
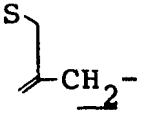
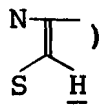


TABLEAU 20 (suite)

				C_6-H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,95, 7,19 (2H, ABq, J=10Hz, ), 6,97 (1H, s, ), 7,59 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 9,90 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_3$	>200	1770, 1710, 1665	2,05 (1,5H, s, $-CH_3$x0,5), 2,07 (1,5H, s, $-CH_3$x0,5), 3,34 (2H, ls, C_2-H), 3,87 (3H, s, $-OCH_3$), 4,97 (2H, ls, ), 5,09 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,73 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,77 (0,5H, s, x 0,5), 6,80 (1H, s, ), 6,94 (0,5H,

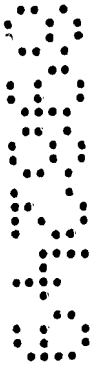


TABLEAU 20 (suite)

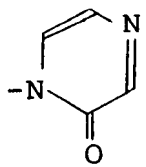
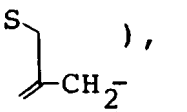
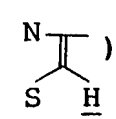
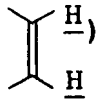
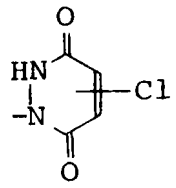
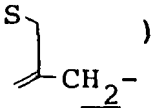
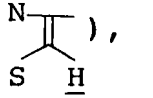
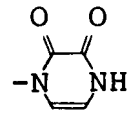
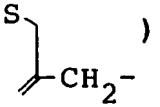
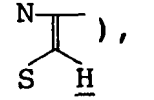
				s, $\rangle$-Hx0,5), 7,75 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 9,67 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_3$	144-147 (décomp.)	1770, 1680 〉 1640	3,43 (2H, ls, C_2-H), 3,87 (3H, s, $-OCH_3$), 4,51, 5,65 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,80 (1H, s, ), 7,31, 7,57 (2H, ABq, J=5Hz, ), 7,98 (1H, s, H), 9,66 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 20 (suite)

	$-CH_3$	>200	1775, 1710, 1665, 1630	3,40 (2H, 1s, C_2-H), 3,90 (3H, s, $-OCH_3$), 4,87, 5,24 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,84 (1H, s, ), 7,44 (1H, s,), 9,69 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_3$	168-170 (décomp.)	1770, 1710, 1630	3,50 (2H, 1s, C_2-H), 3,95 (3H, s, $-OCH_3$), 4,47, 5,15 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,24 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,46, 6,62, (2H, ABq, J=6Hz,), 6,94 (1H, s, ), 7,03 (3H, 1s, $-NH_3^{\oplus}$), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

(4) Dans 30 ml d'eau on dissout 6,35 g de sel d'acide trifluoracétique d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique et on règle de pH de la solution résultante à 7,4 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. On purifie ensuite cette solution en la faisant passer sur une colonne de "Amberlite XAD-2" pour obtenir 4,7 g (rendement : 86,6 %) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de sodium ayant un point de fusion de 200° C ou plus.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1763, 1670, 1650-1620

De façon analogue, on obtient les composés suivants :

- 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de sodium.

  P.F. : 190-195° C (décomp.)

  IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1760, 1670, 1650, 1630

- 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de sodium.

- 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de sodium.

Exemple 7

(1) A une solution de 3 g d'acide 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(syn)-t-butoxycarbonylméthoxyiminoacétique dans 15 ml de N,N-diméthylacétamide, on ajoute goutte à goutte 0,93 g d'oxychlorure de phosphore à - 10° C et on soumet le mélange à une réaction pendant une heure à - 5° à 0° C. On ajoute cette solution goutte à goutte à une solution de 19,4 ml de chlorure de méthylène anhydre contenant 1,94 g d'acide 7-amino-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique et 2,25 g de bis(triméthylsilyl)acétamide à - 5° à 0° C. Une fois

l'addition goutte à goutte terminée, on soumet le mélange à une réaction à la même température pendant 30 minutes et ensuite à une température de 0 à 10° C pendant 30 minutes. Après l'achèvement de la réaction, on élimine le chlorure de méthylène par distillation sous pression réduite et on ajoute au résidu un solvant mixte de 100 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et 100 ml d'acétonitrile. Ultérieurement, on sépare la couche organique et on la lave deux fois avec des portions de 50 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et ensuite on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On dissout le résidu résultant dans 50 ml de méthanol après quoi on ajoute 1 g de diphényl-diazométhane à la solution à une température de 5 à 10° C et on fait réagir le mélange à la même température pendant 30 minutes. Après l'achèvement de la réaction, on enlève le solvant par distillation sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne (Gel de silice C-200 de Wako ; éluant : benzène/acétate d'éthyle = 3:1) pour obtenir 1,6 g (rendement : 27,8 %) de 7-[2-(2-trityl-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-t-butoxycarbonylméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 98-100° C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1680, 1630

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

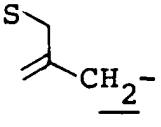
1,17 (3H, t, J=7Hz, $>NHC_2\underline{CH_3}$),

1,44 (9H, s, $-C(\underline{CH_3})_3$),

3,62 (2H, ls, C_2-H),

3,74 (2H, q, J=7Hz, $>N-\underline{CH_2}CH_3$),

4,55 (2H, s, $-O\underline{CH_2}\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$),

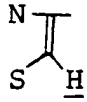
4,51, 5,16 (2H, ABq, J=15Hz, ),

5,27 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,87 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,55 (2H, 1s,),

6,80 (1H, s, -CH<),

6,97 (1H, s, ),

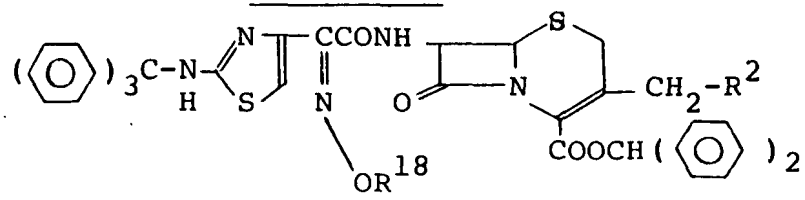
7,05-7,67 (25H, m, x 5),

8,86 (1H, 1s, ( )$_3$C-N<u>H</u>-),

9,54 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

De façon similaire, on obtient les composés indiqués dans les tableaux 21 et 22.

TABLEAU 21



(syn-isomère)

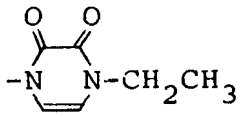
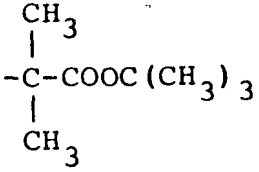
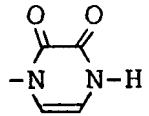
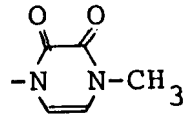
Composé		P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
R^2	R^{18}		
		118-120 (décomp.)	1780, 1720, 1690-1640
	$-CH_2COOC(CH_3)_3$	155-156 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640
	$-CH_2COOC(CH_3)_3$	125-127 (décomp.)	1785, 1725, 1690, 1645

TABLEAU 21 (suite)

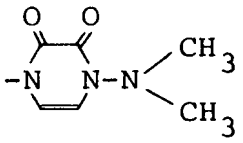
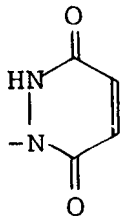
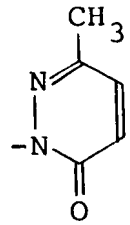
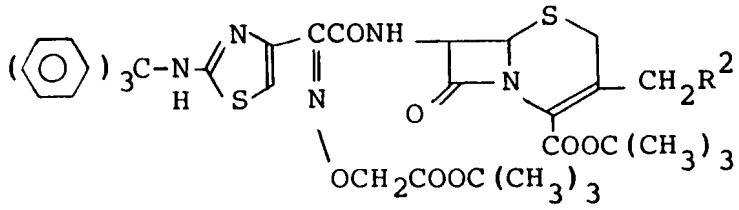
	$-CH_2COOC(CH_3)_3$	151-154 (decomp.)	1780, 1725, 1685, 1640
	$-CH_2COOC(CH_3)_3$	126-130 (décomp.)	1780, 1725, 1690-1660
	$-CH_2COOC(CH_3)_3$	118-120 (décomp.)	1780, 1720, 1660

TABLEAU 22



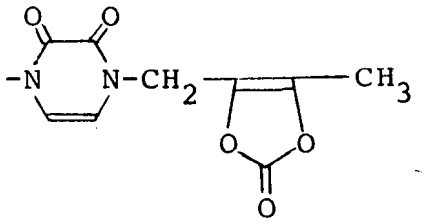
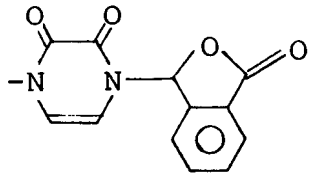
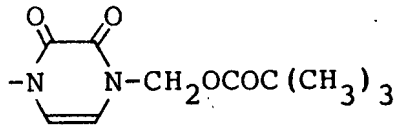
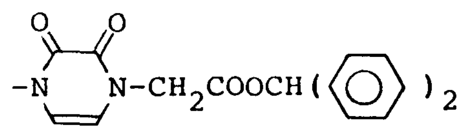
Composé R^2	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
	133-135 (décomp.)	1820, 1780, 1720, 1690, 1650
	164-167 (décomp.)	1785, 1730, 1710, 1690, 1660
	135-138 (décomp.)	1785, 1740, 1730, 1710, 1680, 1660

TABLEAU 22 (suite)

	152-154 (décomp.)	1785, 1750, 1720, 1690, 1655

(2) Dans un solvant mixte de 8 ml d'acide trifluoracétique et 3 ml d'anisole, on dissout 1,6 g de 7-[2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(syn)-t-butoxycarbonylméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle, et on soumet à une réaction à la température ambiante pendant une heure. Une fois la réaction terminée, on enlève le solvant par distillation sous pression réduite et on ajoute au résidu 10 ml d'éther diéthylique, puis on recueille les cristaux par filtration, on les dissout dans 20 ml d'une solution aqueuse à 50 % en poids d'acide formique et on fait réagir la solution à 45-55° C pendant une heure. Une fois la réaction terminée, on sépare les cristaux précipités par filtration et on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On ajoute au résidu 10 ml d'acétate d'éthyle et on recueille les cristaux par filtration, puis on lave les cristaux suffisamment avec 10 ml d'acétate d'éthyle et les sèche pour obtenir 0,7 g (rendement : 80,7 %) d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique ayant un point de fusion de 139-140° C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1775, 1695, 1680, 1635

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

1,22 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$),

3,53 (2H, ls, C_2-H),

3,74 (2H, q, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}CH_3$),

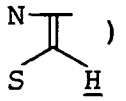
4,70 (2H, s, $-O\underline{CH_2}CO-$),

4,45, 5,10 (2H, ABq, J=15Hz, S⟩), $\underline{CH_2}$-

5,23 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

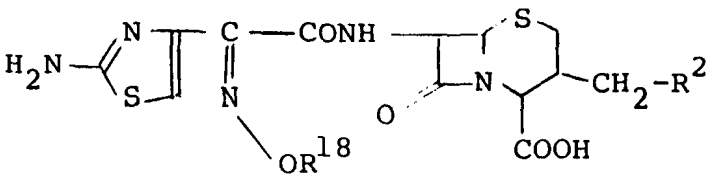
6,69 (2H, ls, $\underline{H}$ $\underline{H}$),

6,94 (1H, s, ),

9,70 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

De façon similaire, on obtient les composés indiqués dans le tableau 23.

TABLEAU 23



(syn-isomère)

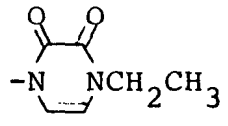
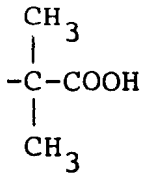
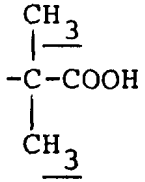
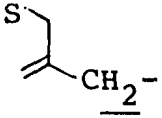
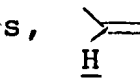
Composé		P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$	RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :
R^2	R^{18}			
*1 		165-166 (décomp.)	1775, 1705, 1690 ⟆ 1620	1,22 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$), 1,53 (6H, s, ), 3,54 (2H, 1s, C_2-H), 3,75 (2H, q, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}CH_3$), 4,49, 5,16 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,27 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 6,01 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,72 (2H, 1s, ), 6,96

TABLEAU 23 (suite)

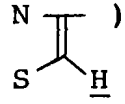
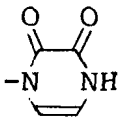
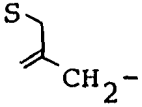
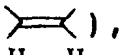
				(1H, s, ), 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_2COOH$	182-183 (décomp.)	1770, 1690, 1670, 1640	3,44 (2H, ls, C_2-H), 4,42, 5,00 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,60 (2H, ls, $-OCH_2COOH$), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,84 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,52 (2H, ABq, J=6Hz, ), 6,82 (1H, s,), 9,56 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 23 (suite)

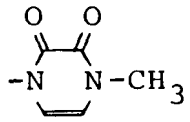
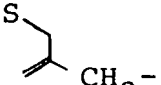
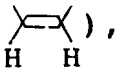
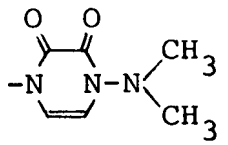
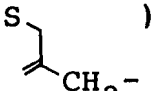
*1 	$-CH_2COOH$	88-91 (décomp.)	1770, 1680, 1660, 1630	3,34 (3H, s, $>NCH_3$), 3,41 (2H, ls, C_2-H), 4,45, 5,02 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 4,67 (2H, ls, $-OCH_2COOH$), 5,16 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,84 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,60 (2H, ls, ), 6,97 (1H, s, N), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
*1 	$-CH_2COOH$	155-158 (décomp.)	1770, 1710, 1670, 1630	2,85 (6H, s, $-N(CH_3)_2$), 3,49 (2H, ls, C_2-H), 4,43, 4,98 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 4,65 (2H, s,

TABLEAU 23 (suite)

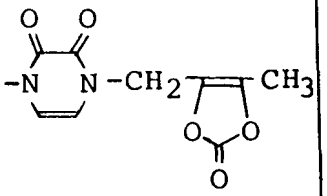
				-OCH_2CO-), 5,15 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,79 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,61 (1H, ls,), 6,91 (1H, s,), 9,65 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_2COOH$	151-154 (décomp.)	1820, 1770, 1680, 1640	2,22 (3H, s, $-CH_3$), 3,50 (2H, ls, C_2-H), 4,70 (2H, s, $>NCH_2$-), 4,85 (4H, ls, -OCH_2CO-,), 5,27 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,75 (2H, s,), 6,97 (1H, s,), 9,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 23 (suite)

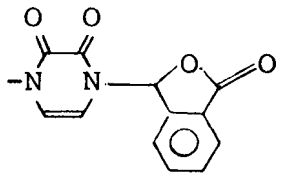
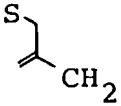
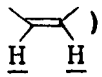
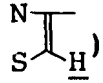
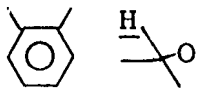
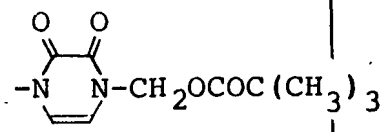
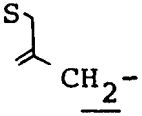
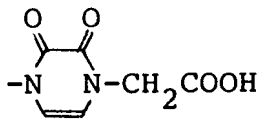
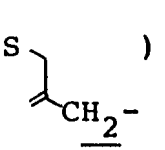
	$-CH_2COOH$	137-140 (décomp.)	1785, 1720, 1690, 1640	3,75 (2H, ls, C_2-H), 4,47, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,74 (2H, s, $-OCH_2CO-$), 5,13 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,97 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,12, 6,66 (2H, ABq, J=6Hz, ), 7,05 (1H, s, ), 7,61-8,25 (5H, m, ), 8,84 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_2COOH$	178-183 (décomp.)	1790, 1730, 1690, 1650	1,17 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,72 (2H, ls, C_2-H), 4,46, 5,20 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,70 (2H,

TABLEAU 23 (suite)

				s, $-OCH_2CO-$), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,73 (2H, s, $>NCH_2-$), 6,06 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,73 (2H, 1s,), 7,05 (1H, s,), 8,87 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	$-CH_2COOH$	135-142 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1635	3,73 (2H, 1s, C_2-H), 4,48, 5,28 (2H, ABq, J=15Hz, ), 4,54 (2H, s, $>NCH_2-$), 4,73 (2H, s, $-OCH_2CO-$), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 6,07 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,74 (2H, 1s,

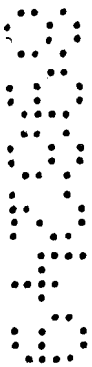
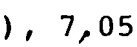
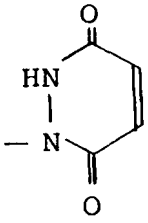
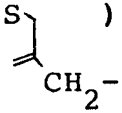
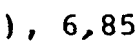
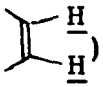


TABLEAU 23 (suite)

				, 7,05 (1H, s, ), 8,89 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
*2 	$-CH_2COOH$	190-193 (décomp.)	1770, 1710, 1660, 1630	3,34 (2H, 1s, C_2-H), 4,63 (2H, s, $-OCH_2CO-$), 4,98 (2H, 1s, ), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,77 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,83 (1H, s, ), 6,85, 7,11 (2H, ABq, J=10Hz, ), 9,51 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

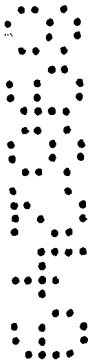
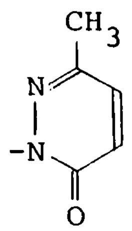


TABLEAU 23 (suite)

 *2	$-CH_2COOH$	194-197 (décomp.)	1770, 1710, 1690 ∫ 1630	2,28 (3H, s, $\succ$-CH_3), 3,43 (2H, ls, C_2-H), 4,73 (2H, s, $-OCH_2CO-$), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,23 (2H, ls, S-CH(=)-CH_2-), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,96, 7,46 (2H, ABq, J=10Hz, H-C=C-H), 7,01 (1H, s, N=C-S-H), 7,80 (3H, ls, $-NH_3^{\oplus}$), 9,76 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Note : *1 Sel d'acide trifluoracétique (pour purifier le produit obtenu par le procédé mentionné plus haut, on le convertit en un ester diphénylméthylique de façon usuelle, puis on désestérifie avec l'acide trifluoracétique pour obtenir un sel d'acide trifluoracétique.)

*2 Formiate

Exemple 8

(1) A une solution de 1,68 g de dicétène dans 8,40 ml de chlorure de méthylène anhydre on ajoute goutte à goutte une solution de 2,08 g de brome dans 6,25 ml de chlorure de méthylène anhydre avec agitation à - 30° C et on soumet le mélange à une réaction à une température de - 30° à - 20° C pendant 30 minutes. On ajoute goutte à goutte le mélange de réaction ainsi obtenu à une température de - 30° C ou moins à une solution de 50 ml de chlorure de méthylène anhydre contenant 5,20 g de 7-amino-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle et 4,08 g de bis(triméthylsilyl)acétamide.

Après l'achèvement de l'addition goutte à goutte, on fait réagir le mélange à une température de - 30 à - 20° C pendant 30 minutes et ensuite à une température de 0 à 10° C pendant une heure. Une fois la réaction terminée, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite et on dissout le résidu ainsi obtenu dans 50 ml d'acétate d'éthyle et 40 ml d'eau. On sépare la couche organique, la lave avec 40 ml d'eau et 40 ml de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium dans cet ordre, puis la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On chasse le solvant par distillation sous pression réduite. On ajoute au résidu 50 ml d'éther diisopropylique et on recueille par filtration les cristaux ainsi obtenus pour disposer de 5,85 g (rendement : 85,6 %) de 7-(4-bromo-3-oxobutylamido)-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo,1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 138-142° C(décomp.).

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1778, 1720, 1680, 1640

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

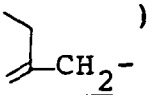
1,22 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$),

3,40 (2H, ls, C_2-H),

3,85 (2H, q, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$),

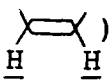
3,87 (2H, 1s, $BrCH_2COCH_2$-),

4,18 (2H, 1s, $BrCH_2CO$-),

4,47, 4,96 (2H, ABq, J=15Hz, ),

5,04 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,15, 6,50 (2H, ABq, J=6Hz, ),

6,98 (1H, s, -CH),

7,40 (10H, 1s, - x 2),

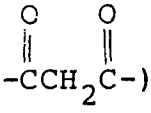
8,55 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

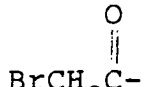
De façon similaire, on obtient le composé suivant :

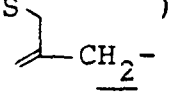
4,09 g (rendement : 62,6 %) de 7-(4-bromo-3-oxo-butylamido)-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 124-126° C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1725, 1660

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

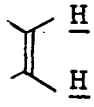
3,49 (4H, 1s, C_2-H, ),

4,52 (2H, s, ),

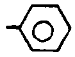
5,06 (1H, 1s, ),

5,26 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

7,01, 7,25 (2H, ABq, J=10Hz, ),

7,09 (1H, s, -CH<),

7,24-7,91 (10H, m,  x 2),

9,34 (1H, d, J=10Hz, -CONH-)

(2) A une solution de 5,50 g de 7-(4-bromo-3-oxobutylamido)-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3- céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle dans 30 ml d'acide acétique on ajoute goutte à goutte une solution de 5 ml d'eau contenant 0,74 g de nitrite de sodium avec refroidissement à la glace en une heure,puis on soumet le mélange résultant à une réaction à température ambiante pendant deux heures. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange de réaction dans 500 ml d'eau pour précipiter des cristaux. On recueille les cristaux par filtration, les lave suffisamment avec de l'eau et les sèche. On dissout ensuite les cristaux dans 10 ml de chloroforme et on purifie par une chromatographie sur colonne (Gel de silice C-200 de Wako ; éluant : benzène/acétate d'éthyle = 2:1 en volume), pour obtenir 3,15 g (rendement : 54,9 %) de 7-(4-bromo-2-hydroxyimino-3-oxobutylamido)-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}- Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 127-132° C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1778, 1720, 1680, 1635

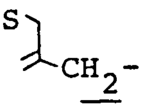
RMN ($CDCl_3$) valeurs δ :

1,26 (3H, t, J=7Hz, >$NCH_2C\underline{H_3}$),

3,47 (2H, ls, C_2-H),

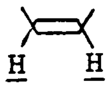
3,81 (2H, q, J-7Hz, >$NC\underline{H_2}CH_3$),

4,52 (2H, s, $BrC\underline{H_2}CO$-),

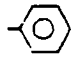
4,53, 4,78 (2H, ABq, J=15Hz, S ),

5,11 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,80-6,15 (1H, m, C_7-H),

6,13, 6,52 (2H, ABq, J=6Hz, ),

7,02 (1H, s, -CH<),

7,41 (10H, ls,  x 2),

9,20 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

De façon similaire, on obtient le composé suivant :

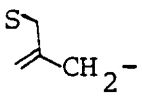
4,71 g (rendement : 75,1 %) de 7-(4-bromo-2-hydroxyimino-3-oxobutylamido)-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)] méthyl}- Δ^3- céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 138-141° C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1660

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

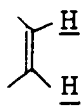
3,46 (2H, ls, C_2-H),

4,62 (2H, s, $BrCH_2CO$-)

4,96 (2H, ls, ),

5,18 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,93 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,89, 7,13 (2H, ABq, J=10Hz, ),

6,96 (1H, s, -CH<),

7,13-7,72 (10H, m, x 2),

9,45 (1H, d, J=8Hz, -CONH-),

13,36 (1H, s, =N-OH)

(3) Dans 12 ml de N,N-diméthylacétamide on dissout 3,00 g de 7-(4-bromo-2-hydroxyimino-3-oxobutylamido)-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle provenant de (2) ci-dessus et 0,42 g de thiourée et on soumet la solution résultante à une réaction à la température ambiante pendant trois heures. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange de réaction dans un solvant mixte de 120 ml d'eau et 240 ml d'acétate d'éthyle. Puis on règle le mélange à pH 7,0 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium, ensuite on sépare la couche organique et la lave avec 50 ml d'eau et 50 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium dans cet ordre. Après séchage de la couche organique sur du sulfate de magnésium anhydre, on enlève le solvant par distillation sous pression réduite. On ajoute au résidu 20 ml d'éther diéthylique et on recueille les cristaux par filtration pour obtenir 2,10 g (rendement : 72,3 %) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3- céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 137-140° C (décomp.).

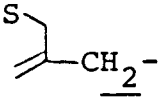
IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1778, 1720, 1680, 1640

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

1,19 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$),

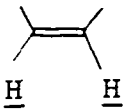
3,48 (2H, l s, C_2-H),

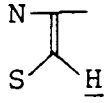
3,68 (2H, q, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}CH_3$),

4,46, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, ),

5,28 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,97 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,57, 6,75 (2H, ABq, J=6Hz, ),

6,79 (1H, s, ),

7,07 (1H, s, -CH<),

7,53 (10H, ls, -⬡ x 2),

9,70 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

(4) Dans un solvant mixte de 10,0 ml d'acide trifluoracétique et 2,0 ml d'anisole, on dissout 2,00 g de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle obtenu dans (3) ci-dessus et on soumet la solution résultante à une réaction à température ambiante pendant deux heures. Une fois la réaction achevée, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite et on ajoute au résidu 15 ml d'éther diéthylique après quoi on recueille les cristaux par filtration. Ultérieurement, on lave les cristaux suffisamment avec 10 ml d'éther diéthylique et les sèche pour obtenir 1,62 g (rendement : 87,6 %) d'un sel d'acide trifluoracétique d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique ayant un point de fusion de 112-118° C (décomp.).

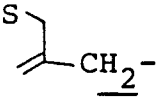
IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1680, 1620

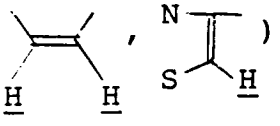
RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

1,19 (3H, t, J=7Hz, >N-$CH_2\underline{CH_3}$),

3,47 (2H, ls, C_2-H),

3,72 (2H, q, J=7Hz, >N$\underline{CH_2}CH_3$),

4,45-6,70 (4H, m,  , C_6-H, C_7-H),

6,59-6,83 (3H, m, )

Exemple 9

(1) A une solution de 7,1 g de 7-(4-bromo-2-hydroxyimino-3-oxobutylamido)-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle dans 70 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute lentement une solution de diazométhane dans l'éther diéthylique à une température de - 5 à 0° C et on soumet la solution résultante à une réaction à la même température pendant 30 minutes. Après confirmation de la disparition du diazométhane, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite, puis on purifie le résidu par chromatographie sur colonne (Gel de silice C-200 de Wako ; éluant : benzène/acétate d'éthyle = 3:1 en volume) pour obtenir 2,32 g (rendement : 32,0 %) de 7-[4-bromo-2-(syn)-méthoxyimino-3-oxobutylamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 135-140° C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1778, 1720, 1682, 1638

RMN ($CDCl_3$) valeurs δ :

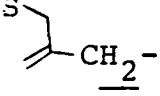
1,25 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$),

3,48 (2H, ls, C_2-H),

3,84 (2H, q, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}CH_3$),

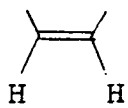
4,00 (3H, s, $-OCH_3$),

4,10 (2H, s, $Br\underline{CH_2}CO-$),

4,48, 4,67 (2H, ABq, J=15Hz, ),

5,10 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

6,05 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,38, 6,73 (2H, ABq, J=6Hz, ),

6,98 (1H, s, -CH<),

7,32 (10H, ls, x 2),

9,18 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

De façon similaire, on obtient le composé suivant :

1,70 g (rendement : 24,5 %) de 7-[4-bromo-2-(syn)-méthoxyimino-3-oxobutylamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 145-148° C (décomp.).

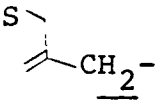
IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1730, 1660

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

3,49 (2H, ls, C_2-H),

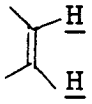
4,03 (3H, s, $-OCH_3$),

4,60 (2H, s, $BrCH_2CO-$),

5,02 (2H, ls, ),

5,30 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

6,02 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,92, 7,16 (2H, ABq, J=10Hz, ),

6,99 (1H, s, -CH<),

7,17-7,78 (10H, m, x 2),

10,16 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

(2) Dans 14 ml de N,N-diméthylacétamide on dissout 2,3 g de 7-[4-bromo-2-(syn)-méthoxyimino-3-oxobutylamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle et 0,32 g de thiourée, puis on fait réagir la solution résultante à la température ambiante pendant trois heures. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange de réaction dans un solvant mixte de 50 ml d'eau et 150 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute ensuite de l'hydrogénocarbonate de sodium pour régler le pH du mélange à 6,7 et on sépare la couche organique. On extrait la couche aqueuse deux fois avec des portions de 100 ml d'acétate d'éthyle. La couche organique combinée est lavée à l'eau et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, puis on élimine le solvant par distillation sous pression réduite et on ajoute au résidu 20 ml d'éther diéthylique, puis on recueille les cristaux par filtration et on obtient 1,92 g (rendement : 86,3 %) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 165-167° C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1680, 1640

De façon similaire, on obtient le composé suivant :

o 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle.

P.F. : 175-178° C (décomp.)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1685-1660

On effectue la même réaction de cyclisation que ci-dessus et ensuite on procède à la réaction mentionnée dans l'exemple 6-(3) ou l'exemple 7-(2) pour obtenir les composés indiqués dans les tableaux 24, 25 et 26.

0196249

TABLEAU 24

(syn-isomère)

R^2	R^2	R^2	
		*	

TABLEAU 24 (suite)

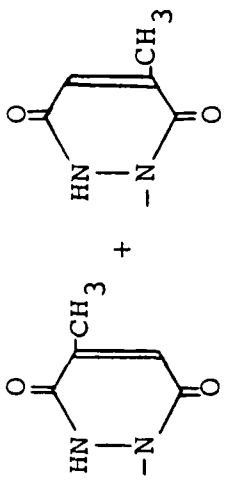
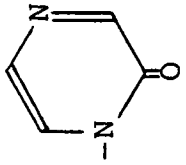
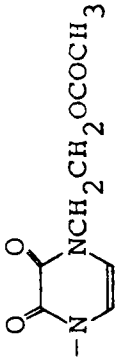
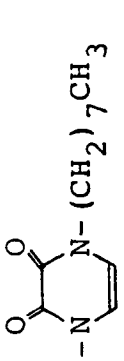
R^2		
R^2		

TABLEAU 24 (suite)

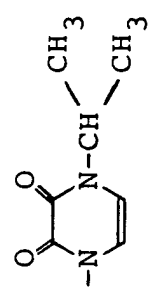
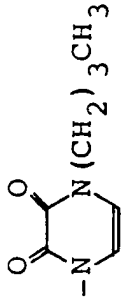
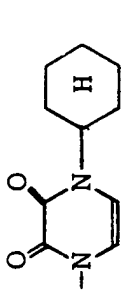
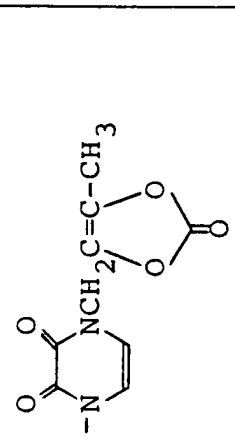
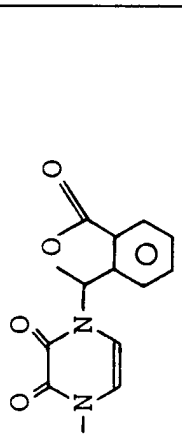
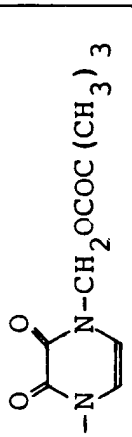
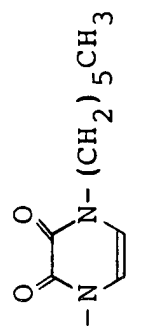
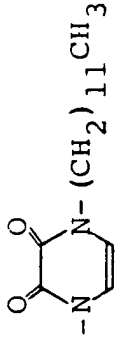
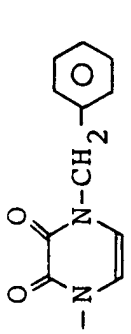
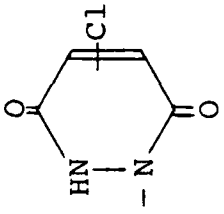
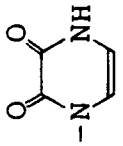
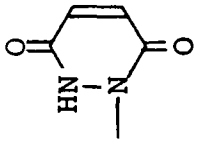
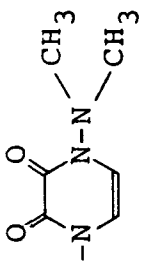
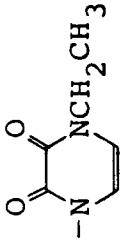
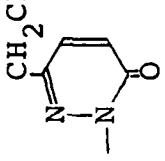
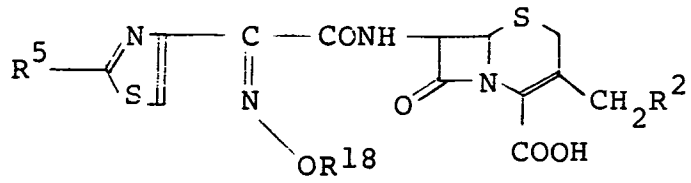
		
		
		

TABLEAU 24 (suite)

Note: * Chlorhydrate

TABLEAU 25



(syn-isomère)

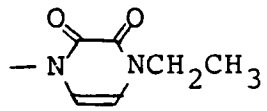
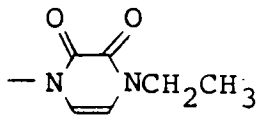
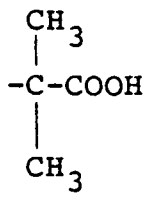
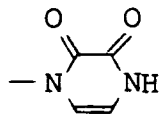
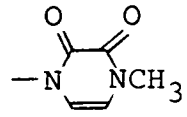
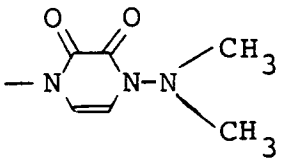
R^2	R^5	R^{18}
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	$CF_3COOH \cdot NH_2$-	
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	$CF_3COOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COOH$
	$CF_3COOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COOH$

TABLEAU 25 (suite)

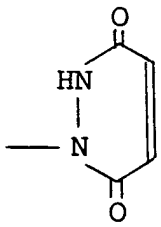
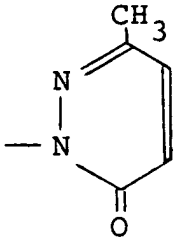
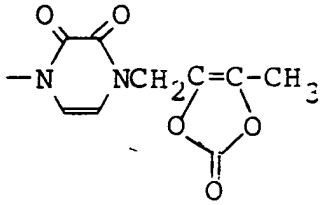
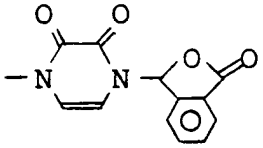
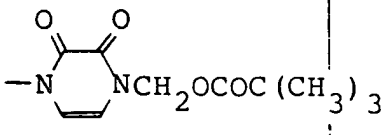
	$HCOOH \cdot NH_2-$	$-CH_2COOH$
	$HCOOH \cdot NH_2-$	$-CH_2COOH$
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	NH_2-	$-CH_2COOH$

TABLEAU 25 (suite)

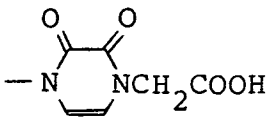
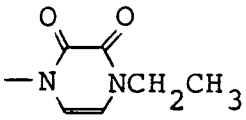
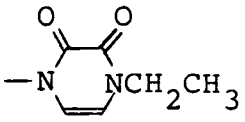
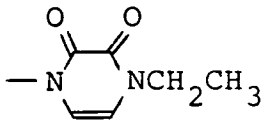
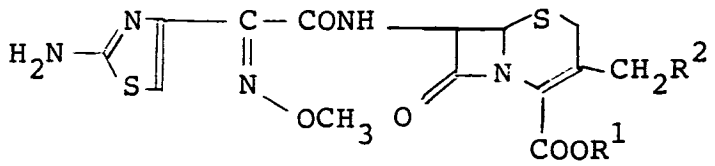
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	$HCOOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COO-C_6H_5$
	$HCOOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COO-C_9H_7$
	$HCOOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COOCH_2CH_3$

TABLEAU 26



(syn-isomère)

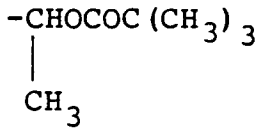
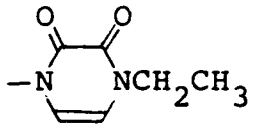
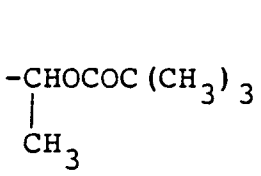
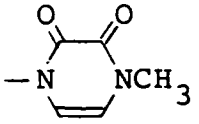
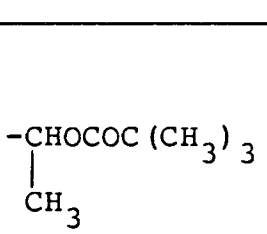
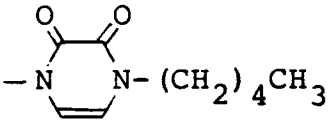
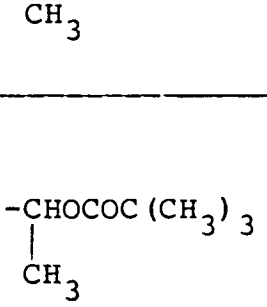
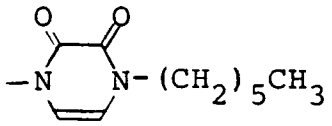
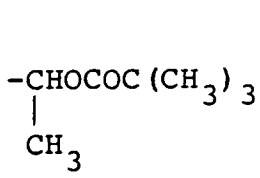
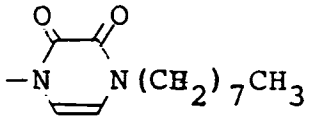
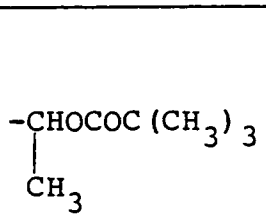
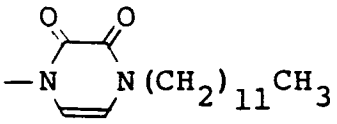
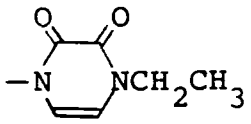
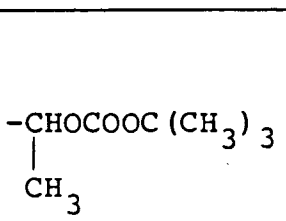
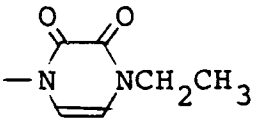
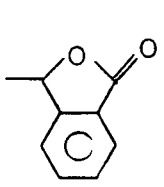
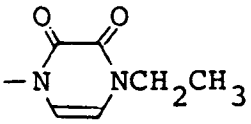
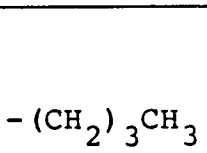
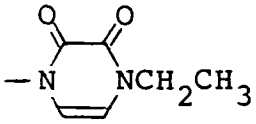
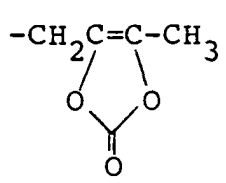
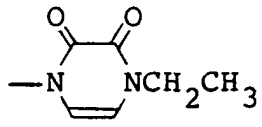
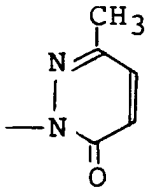
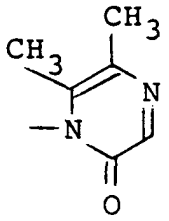
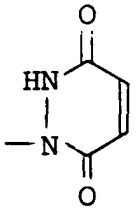
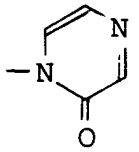
R^1	R^2
	
	
	
	

TABLEAU 26 (suite)

	
	
	
	
 *	
	

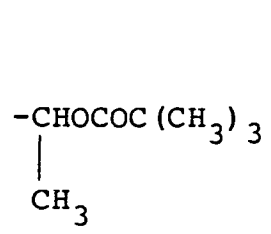
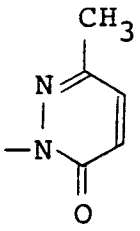
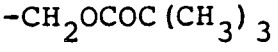
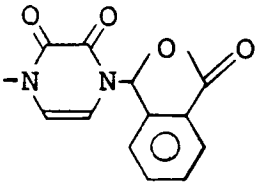
A98249

TABLEAU 26 (suite)

	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	

498249

TABLEAU 26 (suite)

Note: * Chlorhydrate

Les propriétés physiques (P.F., les spectres IR et RMN) des composés ci-dessus sont les mêmes que celles obtenues dans les exemples 6, 7, 11 et 12.

Exemple 10

(1) A une suspension de 2,2 g d'acide 2-(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxylique dans 11 ml de N,N-diméthylacétamide, on ajoute goutte à goutte 1,8 g d'oxychlorure de phosphore à - 20° C et on soumet le mélange résultant à une réaction à la même température pendant deux heures. A ce mélange de réaction, on ajoute alors une solution de 26 ml de chlorure de méthylène contenant 5,2 g de 7-amino-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}- Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle à une température de - 30 à -20° C. Une fois l'addition à goutte à goutte achevée, on fait réagir le mélange à la même température pendant une heure. Après cette réaction, on ajoute 70 ml d'eau et 50 ml de chlorure de méthylène au mélange de réaction. On ajoute ensuite de l'hydrogénocarbonate de sodium pour régler le pH du mélange à 6,5 et on élimine les insolubles par filtration. On sépare ensuite la couche organique, la lave avec 100 ml d'eau et 10 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, dans cet ordre, et la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On enlève ensuite le solvant par distillation sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne (Gel de silice C-200 de Wako ; éluant : chloroforme/méthanol = 20:1 en volume) pour obtenir 1,4 g (rendement : 20,0 %) de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 140-145° C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1680, 1670, 1640

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

1,20 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2C\underline{H_3}$),

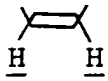
3,50 (2H, ls, C_2-H),

3,69 (2H, q, J=7Hz, $>NC\underline{H_2}CH_3$),

4,40, 5,00 (2H, ABq, J=15Hz, $S\searrow$ ... $\rangle-C\underline{H_2}-$),

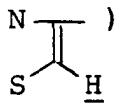
5,30 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

6,00 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C_7-H),

6,50, 6,62 (2H, ABq, J=5Hz, ),

7,04 (1H, s, -CH<),

7,30 (10H, ls, x 2),

8,64 (1H, s, ),

8,81 (1H, s, HCONH-),

10,20 (1H, d, J=9Hz, -CONH-),

12,90 (1H, ls, HCONH-)

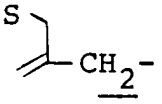
De façon similaire, on obtient le composé suivant : 0,09 g (rendement : 19,2 %) de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl) glyoxylamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)] méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle.

P.F. : 153-154° C (décomp.)

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1725, 1690, 1665

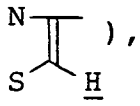
RMN ($CDCl_3$+d_6-DMSO) valeurs δ :

3,42 (2H, ls, C_2-H),

4,96-5,40 (3H, m,  , C_6-H),

5,95 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,72-7,78 (13H, m, -CH< , , x 2),

8,66 (1H, s, ),

8,73 (1H, s, HCO-),

9,86 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

(2) A une solution de 7,0 g de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxylamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)] méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle dans 35 ml de N,N-diméthylacétamide, on ajoute 1,7 g de chlorhydrate de méthoxyamine avec refroidissement à la glace et on soumet le mélange résultant à une réaction à 15-20° C pendant trois heures. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange de réaction dans un solvant mixte de 250 ml d'eau et 250 ml d'acétate d'éthyle et on sépare la couche organique, la lave avec 250 ml d'eau et 250 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium dans cet ordre et la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On élimine ensuite le solvant par distillation sous pression réduite. Au résidu on ajoute 50 ml d'éther diéthylique et on recueille les cristaux résultants par filtration pour obtenir 6,1 g (rendement : 83,7 %) de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyimino-acétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)] méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 165-168° C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1680, 1640

De façon similaire, on obtient le composé suivant :

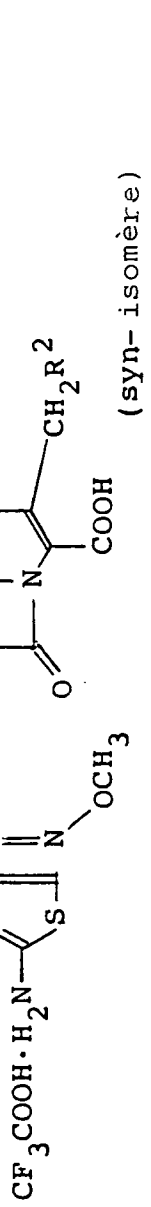
o 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyimino-acétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl} - Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle.
P.F. 171-173° C (décomp.).

On effectue la même réaction d'oximination que ci-dessus et ensuite on effectue la réaction mentionnée dans l'exemple 6-(2), (3) et/ou l'exemple 7-(2) pour obtenir le composé suivant et les composés énumérés dans les tableaux 27, 28 et 29 :

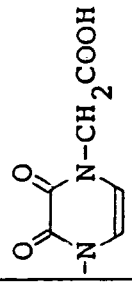
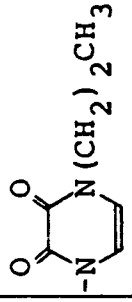
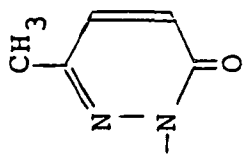
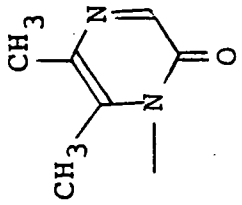
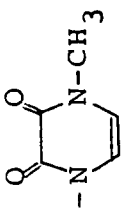
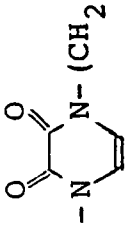
o Sel d'acide trifluoracétique de l'acide 7-[2-(2-amino-5-bromothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}- Δ^3-céphem-4-carboxylique, P.F. : 147° C (décomp.)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1775, 1680, 1640

TABLEAU 27



(syn-isomère)

R^2		
R^2		
R^2		 *
R^2		

2488249

TABLEAU 27 (suite)

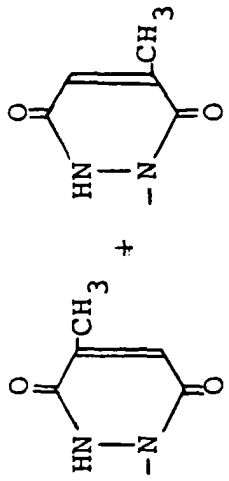
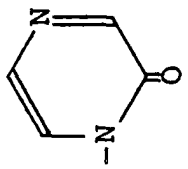
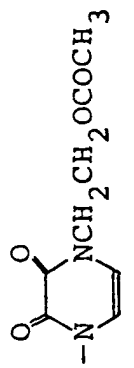
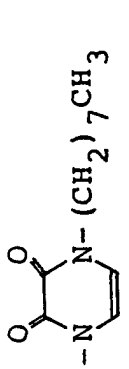
R^2		
R^2		

TABLEAU 27 (suite)

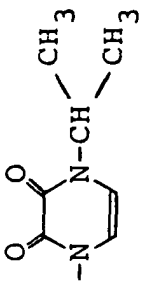
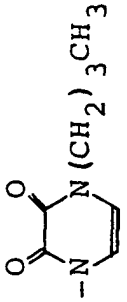
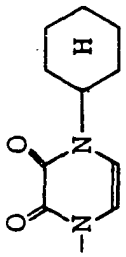
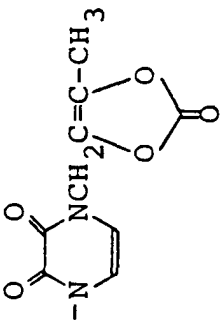
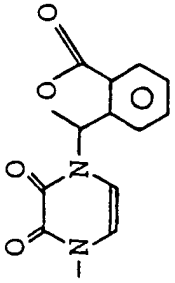
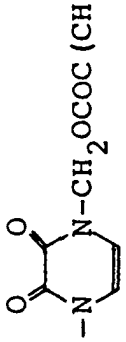
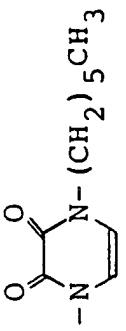
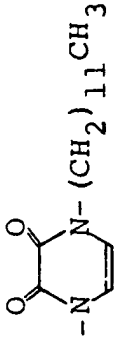
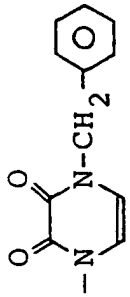
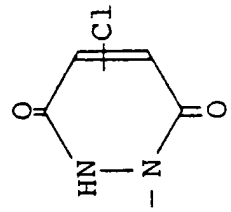
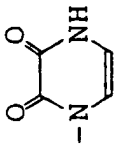
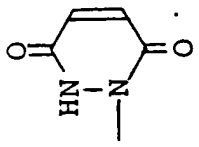
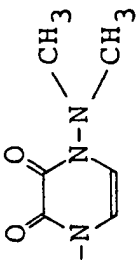
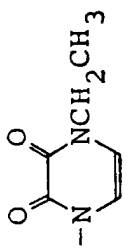
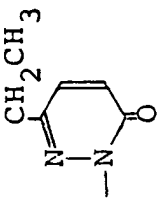
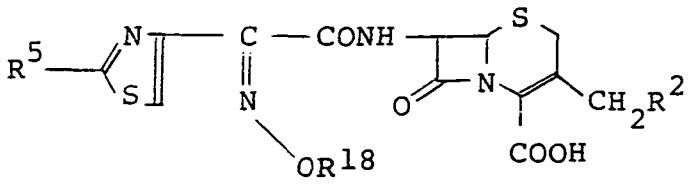
		
		
		

TABLEAU 27 (suite)

Note: * Chlorhydrate

TABLEAU 28



(syn-isomère)

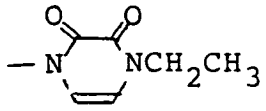
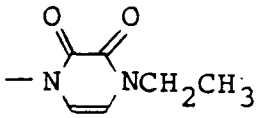
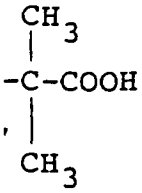
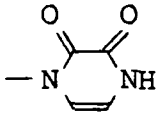
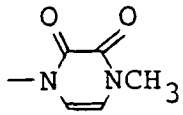
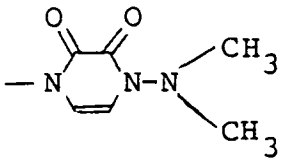
R^2	R^5	R^{18}
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	$CF_3COOH \cdot NH_2$-	
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	$CF_3COOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COOH$
	$CF_3COOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COOH$

TABLEAU 28 (suite)

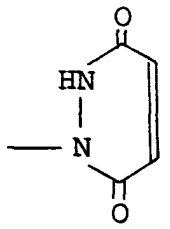
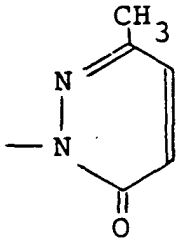
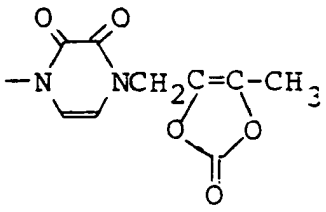
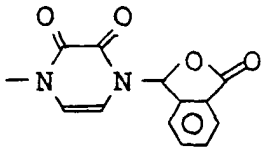
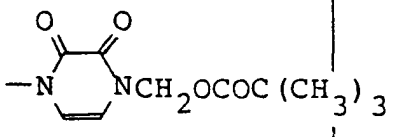
	$HCOOH \cdot NH_2-$	$-CH_2COOH$
	$HCOOH \cdot NH_2-$	$-CH_2COOH$
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	NH_2-	$-CH_2COOH$

TABLEAU 28 (suite)

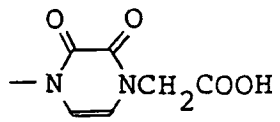
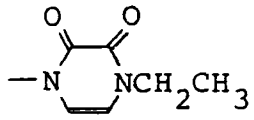
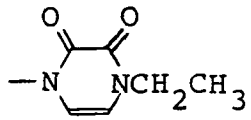
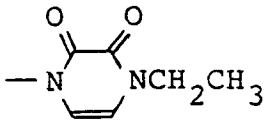
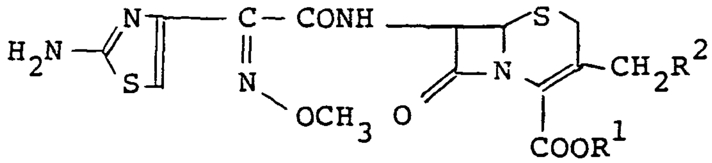
	NH_2-	$-CH_2COOH$
	$HCOOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COO-C_6H_5$
	$HCOOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COO-C_9H_7$
	$HCOOH \cdot NH_2$-	$-CH_2COOCH_2CH_3$

TABLEAU 29



(syn-isomère)

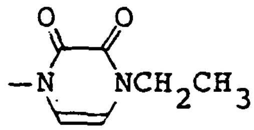
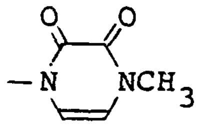
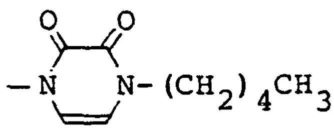
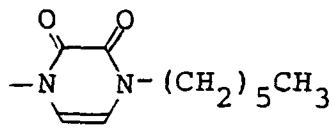
R^1	R^2
$-CH(CH_3)OCOC(CH_3)_3$	
$-CH(CH_3)OCOC(CH_3)_3$	
$-CH(CH_3)OCOC(CH_3)_3$	
$-CH(CH_3)OCOC(CH_3)_3$	

TABLEAU 29 (suite)

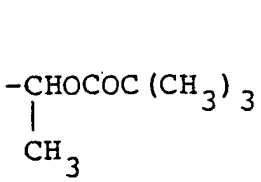
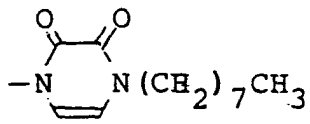
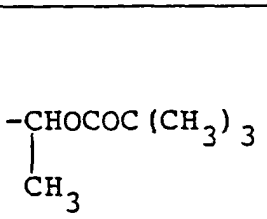
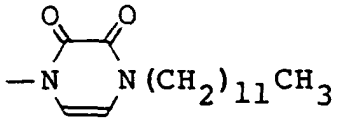
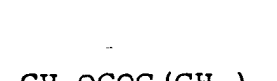
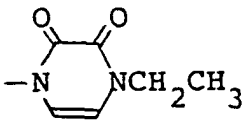
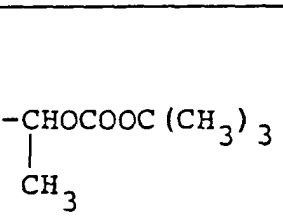
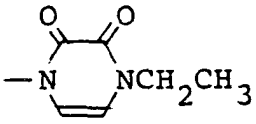
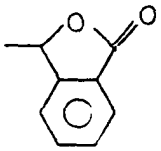
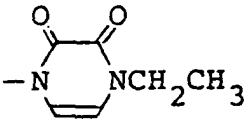
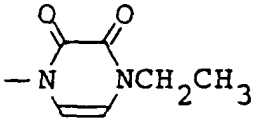
	
	
	
	
 *	
	

TABLEAU 29 (suite)

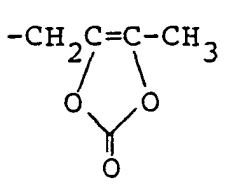
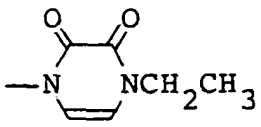
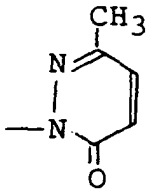
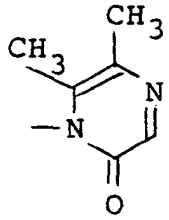
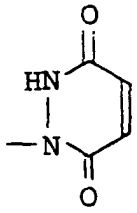
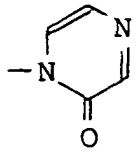
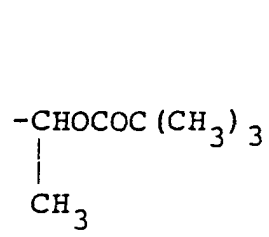
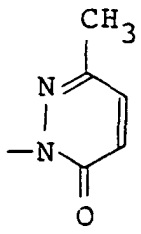
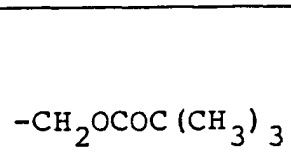
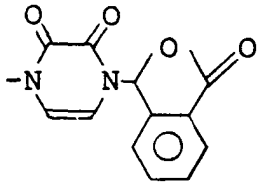
	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	

TABLEAU 29 (suite)

Note : * Chlorhydrate

Les propriétés physiques (P.F., les spectres IR et RMN) des composés ci-dessus sont les mêmes que celles obtenues dans les exemples 6, 7, 11 et 12.

Exemple 11

(1) Dans un solvant mixte de 37 ml d'acide trifluoracétique et 10,8 g d'anisole, on dissout 7,29 g de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle et on soumet la solution résultante à une réaction à température ambiante pendant deux heures. Une fois la réaction terminée, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. Au résidu résultant, on ajoute 50 ml d'éther diéthylique et on recueille les cristaux par filtration, les lave suffisamment avec 50 ml d'éther diéthylique et les sèche pour obtenir 5,2 g (rendement : 92,4 %) d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique ayant un point de fusion de 155-158° C (décomp.)

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1775, 1710, 1675, 1640

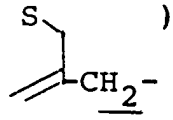
RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

1,20 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$),

3,49 (2H, ls, C_2-H),

3,73 (2H, q, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}CH_3$),

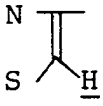
3,91 (3H, s, $-OCH_3$),

4,42, 4,95 (2H, ABq, J=15Hz, ),

5,21 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,89 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,65 (2H, ls,),

7,46 (1H, s, ),

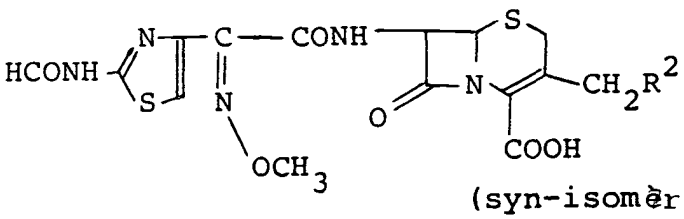
8,59 (1H, s, HCONH-),

9,77 (1H, d, J=8Hz, -CONH-),

12,58 (1H, 1s, HCONH-)

De façon similaire, on obtient les composés indiqués dans le tableau 30.

TABLEAU 30



(syn-isomère)

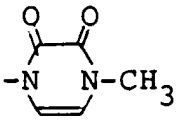
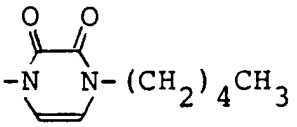
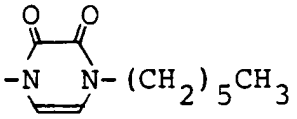
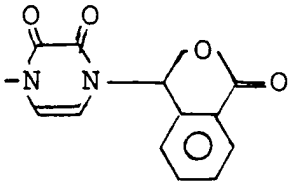
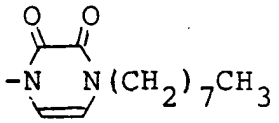
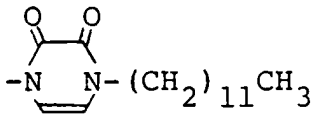
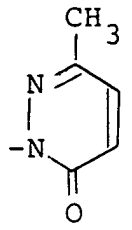
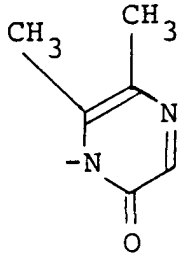
Composé R^2	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$
	195-198 (décomp.)	1775, 1720, 1680-1640
	122-125 (décomp.)	1775, 1680, 1640
	165-170 (décomp.)	1775, 1680, 1640
	195-198 (décomp.)	1775, 1685, 1650
	155-158 (décomp.)	1780, 1720, 1680-1640
	144-147 (décomp.)	1778, 1685, 1660, 1645

TABLEAU 30 (suite)

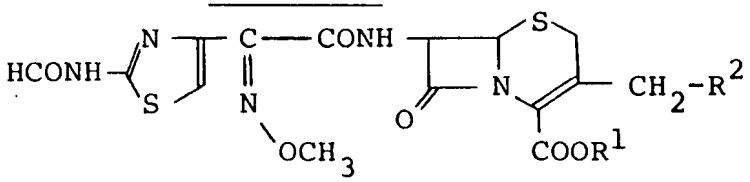
	186-188 (décomp.)	1775, 1710, 1690, 1650
	218-221 (décomp.)	1775, 1670, 1650

(2) A une solution de 5,63 g d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique dans 25 ml de N,N-diméthylacétamide, on ajoute 1,52 g de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undécène et 3,84 g d'iodure de 1-pivaloyloxyéthyle avec refroidissement à la glace, puis on soumet le mélange résultant à une réaction pendant 30 minutes. Une fois la réaction achevée, on verse le mélange dans un solvant mixte de 100 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle. On sépare ensuite la couche organique, la lave avec de l'eau et la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On élimine le solvant par distillation sous pression réduite. Au résidu on ajoute 50 ml d'éther diéthylique et on recueille les cristaux par filtration pour obtenir 5,5 g (rendement : 79,6 %) de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de 1-pivaloyloxyéthyle ayant un point de fusion de 140-142° C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1780, 1740, 1680, 1640

De façon similaire, on obtient les composés énumérés dans le tableau 31. Dans ce cas, on peut également obtenir les composés énumérés dans le tableau 31 par le même procédé que dans l'exemple 6-(1), sauf qu'on remplace les esters diphénylméthyliques par les esters correspondants.

TABLEAU 31



(syn-isomère)

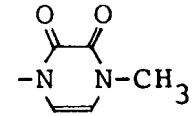
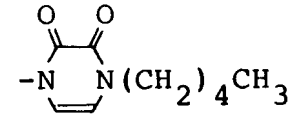
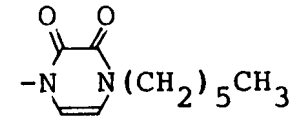
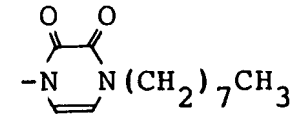
Composé		P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
R^1	R^2		
$-CH(CH_3)OCOC(CH_3)_3$		182-188 (décomp.)	1780, 1740, 1680-1640
$-CH(CH_3)OCOC(CH_3)_3$		120-122 (décomp.)	1783, 1740, 1680, 1640
$-CH(CH_3)OCOC(CH_3)_3$		108-115	1782, 1740, 1680, 1640
$-CH(CH_3)OCOC(CH_3)_3$		166-168 (décomp.)	1780, 1740, 1680-1640

TABLEAU 31 (suite)

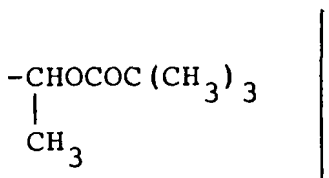
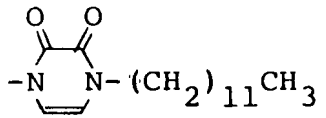
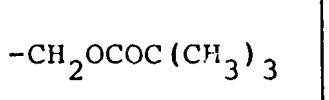
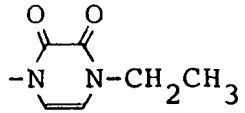
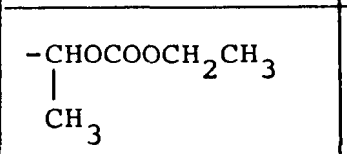
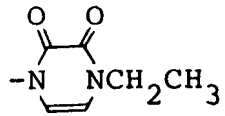
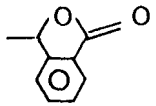
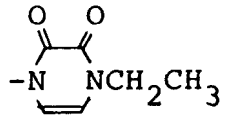
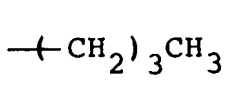
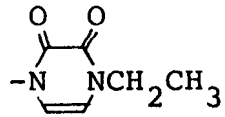
		117-122	1785, 1745, 1685, 1645
		158-160	1780, 1742, 1680, 1640
		150-152	1780, 1760, 1680, 1640
 *1		160-162	1780, 1680-1630
		136-141 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1640

TABLEAU 31 (suite)

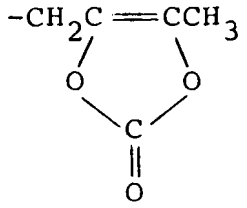
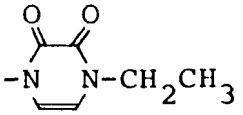
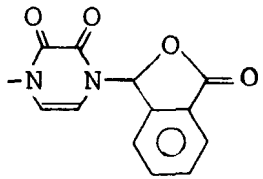
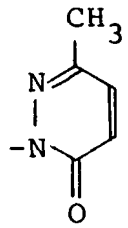
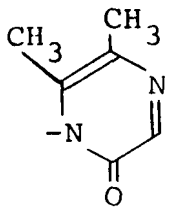
		165-168 (décomp.)	1810, 1775, 1720, 1670, 1640
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$		193-195 (décomp.)	1775, 1745, 1685,1650
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$		138-140 (décomp.)	1780, 1750, 1690, 1660

TABLEAU 31 (suite)

$-CH_2OCOC(CH_3)_3$		158-164 (décomp.)	1780, 1740, 1680-1640

Note: *1 Diastéréoisomère

(3) A une solution de 5,5 g de 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de 1-pivaloyloxyéthyle obtenu dans le (2) ci-dessus dans 27,5 ml de méthanol, on ajoute 1,13 ml d'acide chlorhydrique concentré et on soumet le mélange résultant à une réaction à 35° C pendant deux heures. Une fois la réaction terminée, on enlève le solvant par distillation sous pression réduite. On ajoute au résidu 50 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'eau et on règle le mélange à pH 6,0 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. On sépare la couche orgaique et la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre, après quoi on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On ajoute au résidu 45 ml d'éther diéthylique et on recueille les cristaux par filtration pour obtenir 4,65 g (rendement : 88,1 %) de 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de 1-pivaloyloxyéthyle ayant un point de fusion de 148-150° C.

IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1780, 1740, 1680, 1640

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

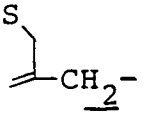
0,90-1,39 (12H, m, $-C(\underline{CH_3})_3$, $>NCH_2\underline{CH_3}$),

1,52 (3H, d, J=5Hz, $-O\underset{\underline{CH_3}}{\underset{|}{C}}HO-$),

3,52 (2H, ls, C_2-H),

3,76 (2H, q, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$),

3,88 (3H, s, $-OCH_3$),

4,38, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, ),

5,21 (1H, d, J=5Hz, C_6-H),

5,87 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

6,61 (2H, ls,),

898249

6,78 (1H, s,),

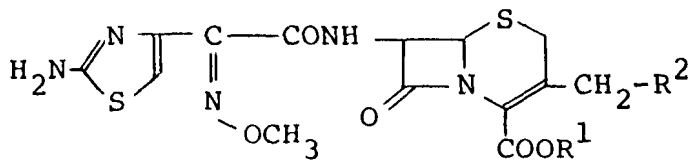
7,04 (1H, q, J=5Hz, $-O\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}\underline{H}O-$),

7,22 (2H, 1s, $-NH_2$),

9,67 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

De façon similaire, on obtient les composés énumérés dans le tableau 32.

TABLEAU 32



(syn-isomère)

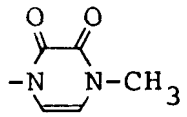
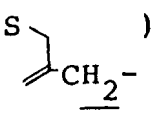
Composé		P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$	RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :
R^1	R^2			
$-CHOCOC(CH_3)_3$ $\vert$ CH_3		198-201 (décomp.)	1780, 1740, 1680 $\}$ 1640	1,19 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 1,54 (3H, d, J=5Hz, $-OCHO-$ $\vert$ $\underline{CH_3}$), 3,30 (3H, s, $>N-CH_3$), 3,54 (2H, 1s, C_2-H), 3,88 (3H, s, $-OCH_3$), 4,40, 5,06 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,24 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,91 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,46, 6,60 (2H, ABq, J=6Hz,), 6,80 (1H, s,

TABLEAU 32 (suite)

$-CHOCOC(CH_3)_3$ CH_3		139-141 (décomp.)	1783, 1740, 1680, 1640	), 7,07 (1H, q, J=5Hz, $-C\underline{H}-$ CH_3 7,26 (2H, ls, $-NH_2$), 9,74 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
				0,87 (3H, t, J=7Hz, $>N(CH_2)_4\underline{CH_3}$), 1,18 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 1,53 (3H, d, J=5Hz, -CHO-), CH_3 1,04-1,85 (6H, m, $>NCH_2\underline{(CH_2)_3}CH_3$), 3,59 (2H, ls, C_2-H), 3,72 (2H, t, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}(CH_2)_3CH_3$), 3,91 (3H, s, $-OCH_3$), 4,45, 5,08 (2H, ABq, J=15Hz, S),

TABLEAU 32 (suite)

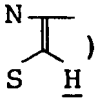
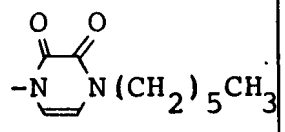
				5,28 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,65 (2H, ls,), 6,85 (1H, s, ), 7,00 (1H, q, J=5Hz, -OC<u>H</u>O-), 9,82 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
-CHOCOC$(CH_3)_3$ CH_3		145-150 (décomp.)	1780, 1740, 1685, 1645	0,87 (3H, t, J=7Hz, $>N(CH_2)_5\underline{CH_3}$), 1,18 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 1,03-1,79 (8H, m, $>NCH_2\underline{(CH_2)_4}CH_3$), 1,53 (3H, d, J=5Hz, -OCHO-), CH_3 3,60 (2H, ls, C_2-H), 3,72 (2H, t, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}(CH_2)_4CH_3$),

TABLEAU 32 (suite)

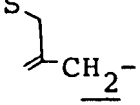
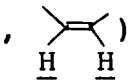
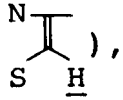
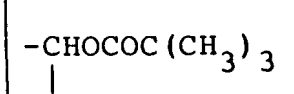
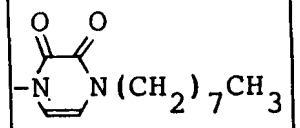
				3,90 (3H, s, $-OCH_3$), 4,41, 5,09 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,25 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,63 (2H, ls, ), 6,82 (1H, s, ), 6,98 (1H, q, J=5Hz, -OCHO-), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
		170-172 (décomp.)	1780, 1740, 1680, 1640	0,88 (3H, t, J=8Hz, $>N(CH_2)_7\underline{CH_3}$), 1,02-1,43 (21H, m, $-C(CH_3)_3$, $>NCH_2\underline{(CH_2)_6}CH_3$), 1,56 (3H, d,

TABLEAU 32 (suite)

J=5Hz, -OCHO-), 3,38-3,83 (4H,
m, >$NCH_2$$(CH_2)_6CH_3$, C_2-H), 3,90 (3H, s, $-OCH_3$), 4,43, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, S), 5,28
(1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,94 (1H,
dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,65
(2H, ls,), 6,83 (1H, s,
), 7,02 (1H, q, J=5Hz,
-OCHO-), 7,15 (2H, ls, $-NH_2$),
9,70 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 32 (suite)

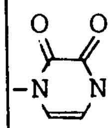
$-\underset{\mid \atop CH_3}{CH}OCOC(CH_3)_3$	 $N(CH_2)_{11}CH_3$	153-158 (décomp.)	1780, 1745, 1675, 1640	0,86 (3H, t, J=7Hz, $>N(CH_2)_{11}C\underline{H_3}$), 1,18 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 1,02-1,87 (20H, m, $>NCH_2\underline{(CH_2)_{10}}CH_3$), 1,52 (3H, d, J=5Hz, $-OCHO-$ with $\underline{CH_3}$), 3,53 (2H, ls, C_2-H), 3,70 (2H, t, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}(CH_2)_{10}CH_3$), 3,87 (3H, s, $-OCH_3$), 4,38, 5,03 (2H, ABq, J=15Hz, S–C=, $\underline{CH_2}$–), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,58 (2H, ls, $\underline{H}$C=C$\underline{H}$), 6,75 (1H, s, N, S, $\underline{H}$),

TABLEAU 32 (suite)

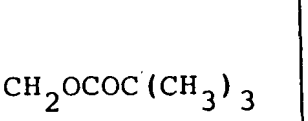
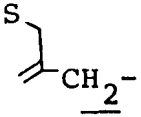
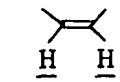
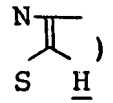
				7,01 (1H, q, J=5Hz, -OCHO-), 9,65 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$		145-147	1780, 1740, 1675, 1640	1,01-1,35 (12H, m, $-C(CH_3)_3$, $>NCH_2\underline{CH_3}$), 3,47 (2H, 1s, C_2-H), 3,70 (2H, q, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}CH_3$), 3,78 (3H, s, $-OCH_3$), 4,30, 5,01 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,67-6,06 (3H, m, $-OCH_2O-$, C_7-H), 6,55 (2H, 1s, ), 6,70 (1H, s, ), 7,12 (2H, 1s, $-NH_2$), 9,52 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 32 (suite)

$-CHCOOCH_2CH_3$ $\vert$ CH_3		155-157	1780, 1760, 1680, 1640

1,23 (6H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$,
$-OCH_2\underline{CH_3}$), 1,55 (3H, d, J=5Hz,
-OCHO-), 3,53 (2H, 1s, C_2-H),
CH_3
3,76 (2H, q, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$),
3,86 (3H, s, $-OCH_3$), 4,19 (2H,
q, J=7Hz, $-OCH_2CH_3$), 4,40,
5,05 (2H, ABq, J=15Hz, S),
5,21 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,86
(1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),
6,52, 6,65 (2H, ABq, J=6Hz,
), 6,74 (1H, s,
),
6,87 (1H, q, J=5Hz, -OCHO-),
CH_3

TABLEAU 32 (suite)

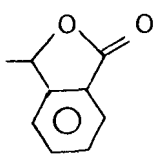
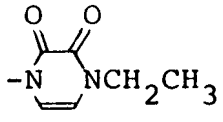
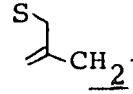
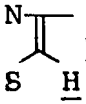
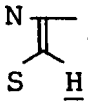
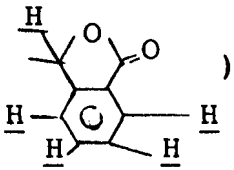
				7,02 (2H, ls, $-NH_2$), 9,65 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
*1 	*2 	>200	1780, 1680, 1640	1,21 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$), 3,67 (2H, ls, C_2-H), 3,81 (2H, t, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}CH_3$), 3,99 (3H, s, $-OCH_3$), 4,17-5,13 (5H, m,  , $-\overset{\oplus}{N}H_3$), 5,22 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,95, 6,77 (2H, ABq, J=7Hz,), 6,95 (0,5H, s, ), 7,00 (0,5H, s, ), 7,58-8,15 (5H, m, ),

TABLEAU 32 (suite)

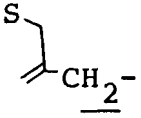
				9,87 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
$-(CH_2)_3CH_3$		139-144 (décomp.)	1780, 1720, 1630, 1640	0,63-1,85 (10H, m, $-COOCH_2\underline{CH_2CH_2CH_3}$, $>NCH_2\underline{CH_3}$), 3,55 (2H, 1s, C_2-H), 3,76 (2H, q, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}CH_3$), 3,89 (3H, s, $-OCH_3$), 4,30 (2H, t, J=7Hz, $-COO\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 4,39, 5,12 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,25 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,68 (2H, 1s,), 6,82 (1H, s,), 7,28 (2H, 1s, $-NH_2$), 9,79 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 32 (suite)

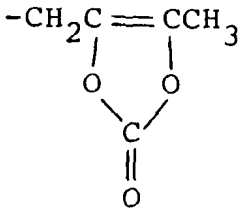
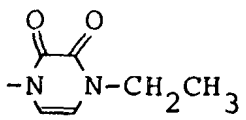
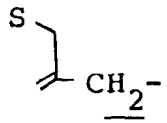
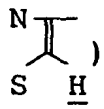
		173-175 (décomp.)	1820, 1780, 1730, 1680, 1640	1,19 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2CH_3$), 2,20 (3H, s, $-C=C-CH_3$), 3,53 (2H, 1s, C_2-H), 3,73 (2H, q, J=7Hz, $>NCH_2CH_3$), 3,84 (3H, s, $-OCH_3$), 4,34, 5,06 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,09-5,30 (3H, m, C_6-H, $-OCH_2C=$), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,59 (2H, 1s,), 6,74 (1H, s, ), 7,17 (2H, 1s, $-NH_2$), 9,62 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 32 (suite)

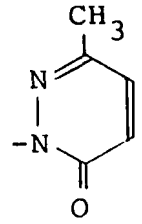
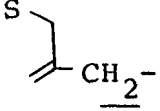
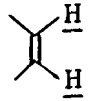
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$		141-142 (décomp.)	1775, 1740, 1650	1,24 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 2,31 (3H, s,), 3,40 (2H, ls, C_2-H), 3,99 (3H, s, $-OCH_3$), 5,01, 5,33 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,09 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,61-6,14 (3H, m, $-OCH_2O-$, C_7-H), 6,71 (2H, ls, $-NH_2$), 6,77 (1H, s,), 6,86, 7,24 (2H, ABq, J=10Hz, ), 9,34 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 32 (suite)

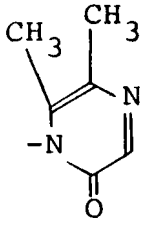
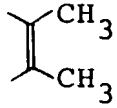
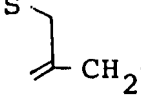
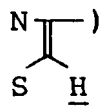
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$		156-159 (décomp.)	1775, 1740, 1670 ∫ 1640	1,19 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 2,27 (6H, s, ), 3,35 (2H, 1s, C_2-H), 3,86 (3H, s, $-OCH_3$), 5,02, 5,40 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,70-6,14 (3H, m, C_7-H, $-OCH_2O-$), 6,81 (1H, s, ), 7,26 (2H, m, $-NH_2$), 7,98 (1H, s,)

TABLEAU 32 (suite)

$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	*3	151-153 (décomp.)	1780, 1745, 1660	1,17 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,43 (4H, ls, C_2-H, $-NH_2$), 3,85 (3H, s, $-OCH_3$), 4,75, 5,01 (2H, ABq, J=15Hz, S–$\underline{CH_2}$–), 5,16 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,60-6,08 (3H, m, C_7-H, $-OCH_2O-$), 6,77 (1H, s, N=C(S–$\underline{H}$)–), 6,89, 7,12 (2H, ABq, J=10Hz, $\underline{H}$–C=C–$\underline{H}$), 9,62 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 32 (suite)

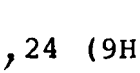
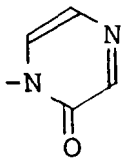
	*3				1,24 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,53 (2H, 1s, C_2-H), 4,06 (3H, s, $-OCH_3$), 4,70, 5,35 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,25 (1H, d, J=5Hz,), C_6-H), 5,98-6,48 (5H, m, $-OCH_2O-$, C_7-H, $-NH_2$), 6,88 (1H, s,), 7,54, 7,70 (2H, ABq, J=5Hz,), 8,33 (1H, s), 8,59 (1H, d, J=8Hz, -CONH-) (mesuré dans $CDCl_3$)
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$			134-137 (décomp.)	1780, 1750, 1680 ∫ 1650	

TABLEAU 32 (suite)

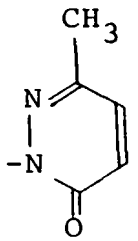
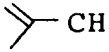
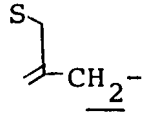
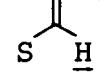
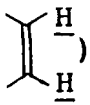
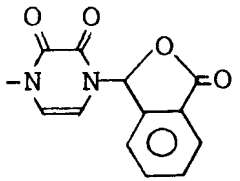
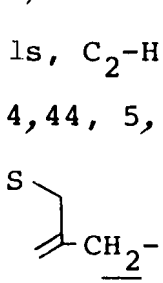
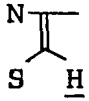
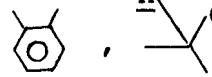
-CHOCOC(CH$_3$)$_3$ | CH$_3$	*3 	143-145 (décomp.)	1780, 1740, 1655	1,18 (9H, s, -C(CH$_3$)$_3$), 1,53 (3H, d, J=6Hz, -OCHO- | CH$_3$), 2,28 (3H, s, ), 3,47 (4H, ls, C$_2$-H, -NH$_2$), 3,89 (3H, s, -OCH$_3$), 4,91, 5,29 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,22 (1H, d, J=5Hz, C$_6$-H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C$_7$-H), 6,92 (1H, s, ), 6,93, 7,41 (2H, ABq, J=10Hz, ), 6,96 (1H, q, J=6Hz, -OCHO- | CH$_3$), 9,74 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 32 (suite)

$-CH_2OCOC(CH_3)_3$		154-160 (décomp.)	1775, 1750, 1700, 1650	1,21 (9H, s, $-C(CH_3)_3$, 3,65 (2H, ls, C_2-H), 3,93 (3H, s, $-OCH_3$), 4,44, 5,14 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,28 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,78-6,76 (5H, m, C_7-H, $-OCH_2O-$,), 6,89 (1H, s, ), 7,36 (2H, ls, NH_2-), 7,72-8,27 (5H, m, ), 9,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Note: *1 Diastéréoisomère

*2 Chlorhydrate (le sel est préparé de façon usuelle)

*3 On obtient le composé recherché en faisant réagir le sel d'acide trifluoracétique avec un halogénure en présence de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undécène à une température de - 5 à 0° C.

(4) A une solution de 1,05 g d'acide 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-diméthyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique obtenu en (1) ci-dessus dans 10 ml de méthanol, on ajoute 0,38 ml d'acide chlorhydrique concentré et on soumet le mélange résultant à une réaction à 35° C pendant deux heures. Une fois la réaction terminée, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite et on ajoute au résidu 10 ml d'éther diéthylique, puis on recueille les cristaux par filtration et on obtient 0,43 g (rendement : 84,8 %) de chlorhydrate d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-diméthyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique ayant un point de fusion de 250° C ou plus.

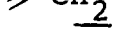
IR(KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$ 1765, 1660, 1620

RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :

2,20 (6H, 1s, $-CH_3$ x 2),

3,18 (2H, 1s, C_2-H),

3,90 (3H, s, $-OCH_3$),

4,94, 5,24 (2H, ABq, J=15Hz, ),

5,10 (1H, d, j=5Hz, C_6-H),

5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H),

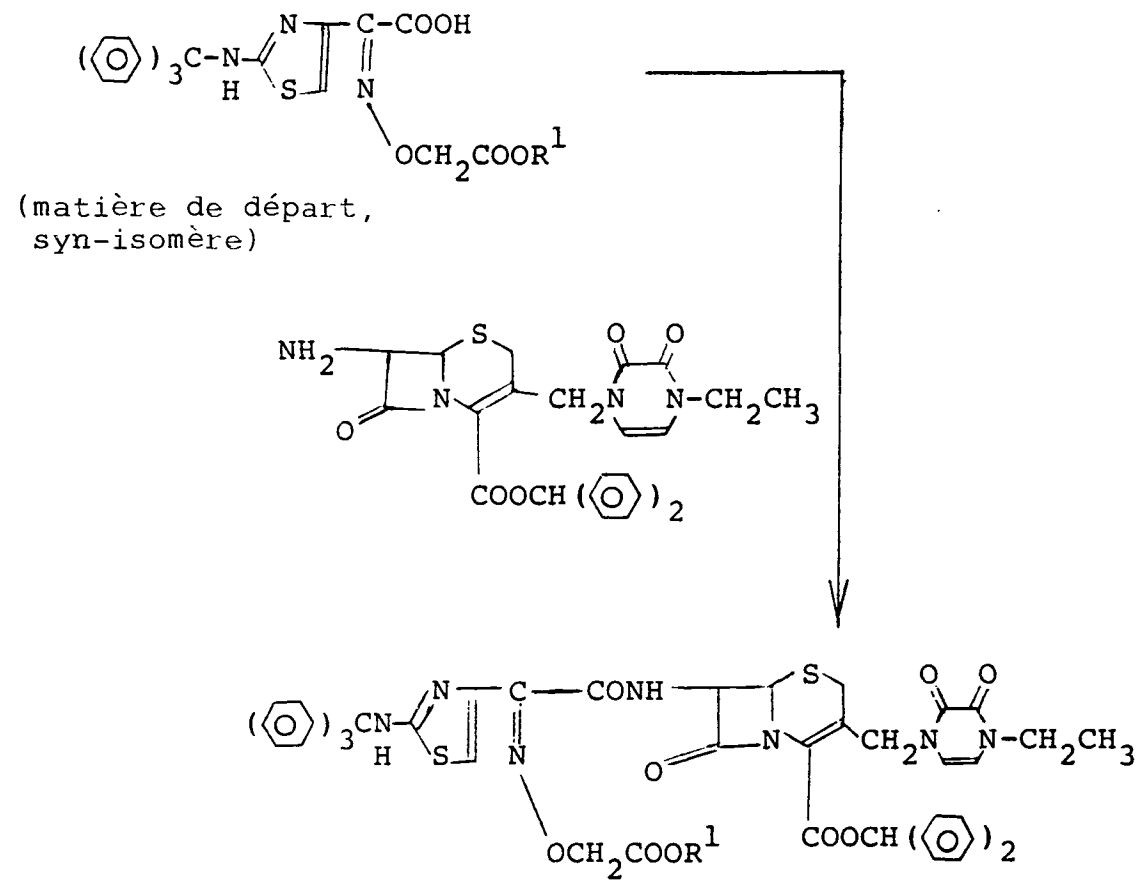
6,89 (1H, s,),

7,82 (1H, s,),

9,79 (1H, dd, J=8Hz, -CONH-)

Exemple 12

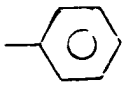
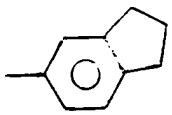
(1) D'une façon similaire à celle de l'exemple 7-(1) on obtient les composés énumérés dans le tableau 33 à partir des matières de départ indiquées ci-dessous.



(matière de départ, syn-isomère)

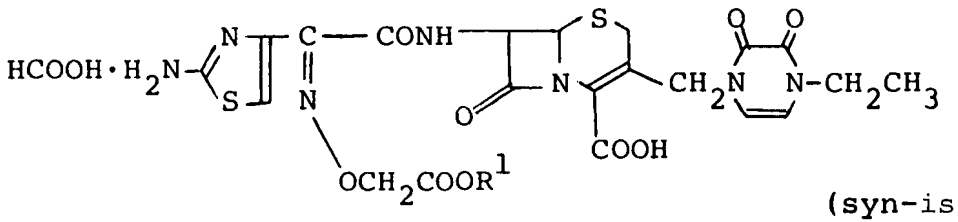
(composé recherché, syn-isomère)

TABLEAU 33

Composé recherché R^1	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$
	127-130 (décomp.)	1780, 1720, 1685, 1645
	127-130 (décomp.)	1780, 1720, 1685, 1635
$-CH_2CH_3$	150-152 (décomp.)	1780, 1720, 1680, 1645

(2) On obtient les composés du tableau 34 en faisant réagir les composés précités de façon similaire comme dans l'exemple 7-(2)

TABLEAU 34



(syn-isomère)

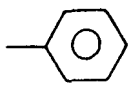
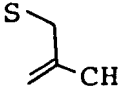
Composé R^1	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1}: $\nu_{C=O}$	RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :
	123-125 (décomp.)	1770, 1680, 1670, 1630	1,25 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$), 3,50 (2H, ls, C_2-H), 3,76 (2H, q, J=7Hz, $>N\underline{CH_2}CH_3$), 5,03 (2H, s, $-O\underline{CH_2}CO-$), 4,50-5,00 (2H, m, ), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C_7-H), 6,70 (2H, s,), 6,98 (1H, s,), 7,30 (5H, ls,),

TABLEAU 34 (suite)

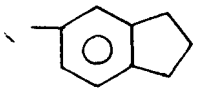
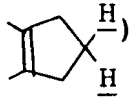
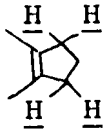
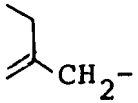
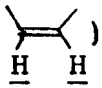
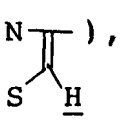
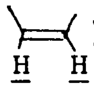
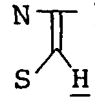
			8,27 (1H, s, HCOOH), 9,80 (1H, d, J=9Hz, -CONH-)
	125-128 (décomp.)	1770, 1680, 1670, 1635	1,25 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2CH_3$), 2,00 (2H, m, ), 2,80 (4H, m, ), 3,50 (2H, ls, C_2-H), 3,75 (2H, q, J=7Hz, $>NCH_2CH_3$), 5,00 (2H, s, $-OCH_2CO-$), 4,50-5,00 (2H, m, ), 5,25 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,95 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C_7-H), 6,70 (2H, s, ), 6,96 (1H, s, ),

TABLEAU 34 (suite)

			7,30 (3H, m,),
			8,27 (1H, s, HCOOH),
			9,80 (1H, d, J=9Hz, -CONH-)
$-CH_2CH_3$	122-123 (décomp.)	1770, 1720, 1670, 1640	1,22 (6H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{C}H_3$, $-OCH_2\underline{C}H_3$), 3,51 (2H, ls, C_2-H)
			3,76 (2H, q, J=7Hz, $>N\underline{C}H_2CH_3$),
			4,18 (2H, q, J=7Hz, $-O\underline{C}H_2CH_3$),
			4,77 (2H, s, $-O\underline{C}H_2CO-$), 4,50-5,00
			(2H, m, S), 5,24 (1H, d,
			J=5Hz, C_6-H), 5,91 (1H, dd,
			J=5Hz, J=9Hz, C_7-H), 6,69 (2H, s,

TABLEAU 34 (suite)

), 6,96 (1H, s, ),

8,27 (1H, s, HCOOH), 9,84 (1H, d, J=9Hz, -CONH-)

Exemple 13

(1) A une solution de 2,72 g d'acide 2-(2-t-amyloxycarboxamidothiazol-4-yl) acétique dans 40 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute 1,06 g de N-méthylmorpholine, et on refroidit le mélange à - 35° C. On ajoute ensuite 1,12 g de chlorocarbonate d'éthyle et on soumet le mélange à une réaction à une température de - 35 à - 25° C pendant 1, 5 heure, après quoi on ajoute 5,18 g de 7-amino-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle, et on soumet le mélange à réaction pendant une heure à une température de - 30 à - 20° C et ensuite pendant une heure à une température de - 10 à + 10° C. Une fois la réaction terminée, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. On dissout le résidu dans 40 ml d'acétate d'éthyle et 30 ml d'eau. On sépare la couche organique et on ajoute de nouveau 30 ml d'eau. On règle le mélange à pH 7,0 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium avec refroidissement à la glace. On sépare la couche organique, la lave avec 30 ml d'eau et 30 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium dans cet ordre, puis la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On élimine le solvant par distillation sous pression réduite et on ajoute au résidu 35 ml d'éther diéthylique, puis on recueille les cristaux par filtration pour obtenir 3,62 g (rendement : 90,5 %) de 7-[2-(2-t-amyloxycarboxamidothiazol-4-yl)acétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle ayant un point de fusion de 152-154° C (décomp.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1685, 1640

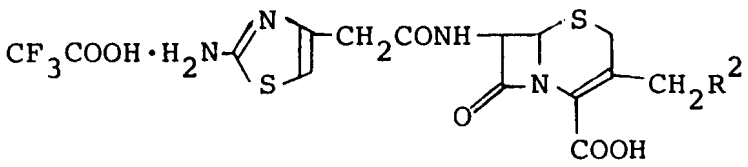
De façon similaire, on obtient le composé suivant : 6,15 g (rendement : 82,7 %) de 7-[2-(2-t-amyloxycarboxamidothiazol-4-yl) acétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle.

P.F. : 136-139° C (décomp.)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1780, 1720, 1665

On obtient les composés du tableau 35 en soumettant les composés obtenus ci-dessus (1) à une réaction de la même manière que dans l'exemple 6-(3).

TABLEAU 35



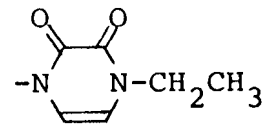
Composé R^2	P.F. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$	RMN (d_6-DMSO) valeurs δ :
	109-115 (décomp.)	1775, 1690, 1630	1,20 (3H, t, J=7Hz, $>NCH_2\underline{CH_3}$), 3,50 (2H, ls, C_2-H), 3,61-3,81 (4H, m, $>N\underline{CH_2}CH_3$,), 4,47, 5,17 (2H, ABq, J=15Hz,), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), , 5,60-6,02 (3H, m, C_7-H,), 6,81 (1H, s,), 9,24 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

TABLEAU 35 (suite)

	>200	1770, 1710, 1670, 1630	3,43 (2H, 1s, C_2-H), 3,67 (2H, 1s,), 5,08 (2H, 1s,), 5,16 (1H, d, J=5Hz, C_6-H), 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7-H), 6,76 (1H, s,), 7,01, 7,14 (2H, ABq, J=10Hz,), 9,29 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Exemple 14

Dans 48 ml de N,N-diméthylacétamide, on dissout 6,82 g de 7-(4-bromo-3-oxobutylamido)-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrapydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylate de diphénylméthyle et 1 g de thiourée, et on soumet le mélange à une réaction à température ambiante pendant deux heures. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange dans un solvant mixte de 500 ml d'eau et 500 ml d'acétate d'éthyle et on règle le mélange à pH 6,7 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. On sépare la couche organique et la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre, puis on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. Ultérieurement, on dissout le résidu dans 33 ml d'acide trifluoracétique et 8 ml d'anisole et on fait réagir le mélange à la température ambiante pendant une heure. Une fois la réaction terminée, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite. Au résidu on ajoute 40 ml d'éther diéthylique et on recueille les cristaux par filtration pour obtenir 4,50 g (rendement : 74,1 %) de sel d'acide trifluoracétique d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique ayant un point de fusion de 109-115° C (déc.).

De façon similaire, on obtient le composé suivant : sel d'acide trifluoracétique d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) acétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, P.F. : 200° C ou plus.

Les propriétés physiques (valeurs IR, RMN) de ce composé sont identiques à celles de l'exemple 13-(2).

Exemple de préparation 1

On traite une solution aqueuse de sel de sodium d'acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}- Δ^3-céphem-4-carboxylique, de façon classique pour obtenir un sel de sodium lyophilisé et stérilisé. On dissout 1 gramme (quantité active) du sel de sodium dans 20 ml d'une solution saline physiologique pour obtenir une solution pour injection.

Exemple de préparation 2

On dissout 1 gramme (quantité active) du produit lyophilisé obtenu dans l'exemple de préparation 1 dans 4 ml d'une solution aqueuse à 0,5 % (pds/vol.) de chlorhydrate de lidocaïne pour obtenir une solution pour injection diluable.

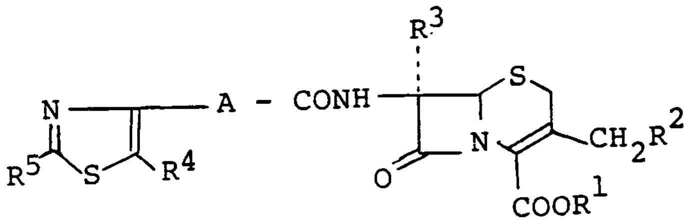
Exemple de préparation 3

On dissout 1 gramme (quantité active) du produit lyophilisé obtenu dans l'exemple de préparation 1 dans 20 ml d'une solution à 5 % de glucose pour obtenir une solution pour injection.

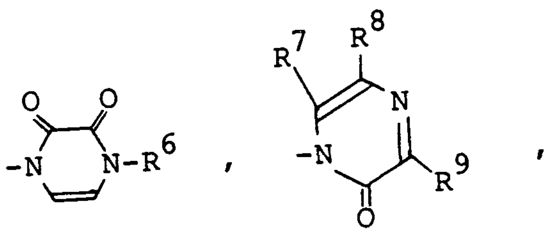
En outre, les autres composés de formule (I) peuvent également être convertis en produits lyophilisés correspondants (sels de sodium) ou solutions pour injection en les traitant de la même manière que dans les exemples de préparation 1 à 3.

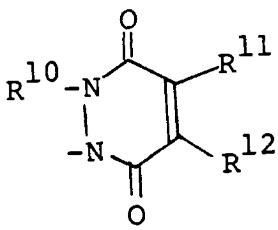
REVENDICATIONS

1. Dérivé de céphalosporine représenté par la formule ci-dessous, ou sel de celui-ci :

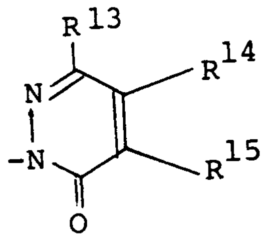


formule dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction carboxyle ; R^2 représente un groupement de formule :



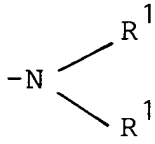


ou

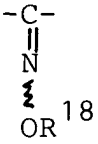


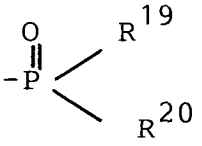
où R^6 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, nitro, carbamoyle ou thiocarbamoyle, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalcadiényle, aryle, aralkyle, acyle, alcoxy, alkylthio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alcoxy-carbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyl-oxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthio-

carbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle, arylsulfonylthiocarbamoyle, sulfamoyle, alkylsulfamoyle, dialkylsulfamoyle, alcoxythiocarbonyle, alkylidèneamino, cycloalkylméthylèneamino, arylméthylèneamino, hétérocycle-méthylèneamino ou hétérocyclique, éventuellement substitué, ou bien un groupement de formule



où chacun des substituants R^{16} et R^{17}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{16} et R^{17} forment un cycle avec l'atome d'azote qui leur est adjacent, chacun des substituants R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{14} et R^{15}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou bien un radical alkyle, aralkyle ou aryle, éventuellement substitué, R^{13} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement carboxyle, sulfo, carbamoyle ou thiocarbamoyle, ou un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, alkylthio, acyle, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle ou arylsulfonylthiocarbamoyle, éventuellement substitué ; R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy ; R^4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement amino éventuellement protégé ; A représente un groupement de formule $-CH_2-$, ou un groupement de formule

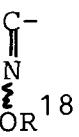


dans laquelle R^{18} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aralkyle, aryle ou hétérocyclique, éventuellement substitué, ou bien un groupement protecteur de la fonction hydroxyle, ou bien un groupement de formule  où chacun des substituants R^{19} et R^{20}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un groupement hydroxyle ou un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, aralkyloxy ou aryloxy , et la liaison ~~~ signifie que le composé peut être un isomère syn ou un isomère anti ou un mélange des deux.

2. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon la revendication 1, dans la formule duquel R^3 est un atome d'hydrogène.

3. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, dans la formule duquel R^4 est un atome d'hydrogène.

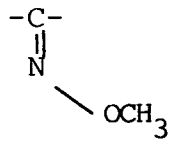
4. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans la formule duquel R^5 est un groupement amino .

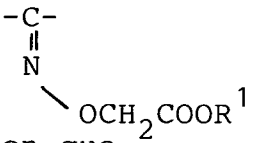
5. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans la formule duquel A est un groupement de formule  dans laquelle R^{18} et la liaison ~~~ ont les mêmes définitions que dans la revendication 1.

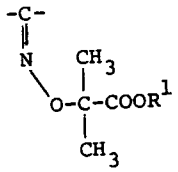
6. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon la revendication 5, dans la formule duquel R^{18} est un radical alkyle éventuellement substitué.

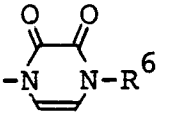
7. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans la

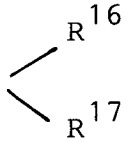
2496249

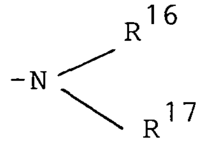
formule duquel A est un groupement de formule  (isomère syn).

8. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans la formule duquel A est un groupement de formule  (isomère syn) dans laquelle R^1 a la même définition que dans la revendication 1.

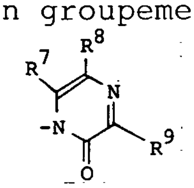
9. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans la formule duquel A est un groupement de formule  (isomère syn) dans laquelle R^1 a la même définition que dans la revendication 1.

10. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans la formule duquel R^2 est un groupement de formule  dans laquelle R^6 a la même définition que dans la revendication 1.

11. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon la revendication 10, dans la formule duquel R^6 est un atome d'hydrogène, un radical hétérocyclique, un radical alkyle, aralkyle ou cycloalkyle, substitué, ou bien un groupement de formule  dans laquelle R^{16} et R^{17} ont les mêmes définitions que dans la revendication 1.

12. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon la revendication 10, dans la formule duquel R^6 est un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou cyclo-alkyle, éventuellement substitué, ou bien un groupement de formule  dans laquelle R^{16} et R^{17} ont les mêmes définitions que dans la revendication 1.

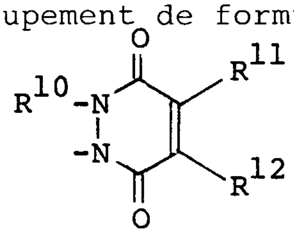
13. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans la formule duquel R^2 est un groupement de formule



dans laquelle R^7, R^8 et R^9 ont les mêmes définitions que dans la revendication 1.

14. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon la revendication 13, dans la formule duquel chacun des substituants R^7, R^8 et R^9, qui peuvent être identiques ou différents, est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

15. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans la formule duquel R^2 est un groupement de formule

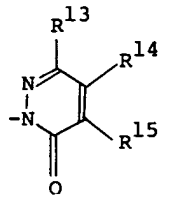


dans laquelle R^{10}, R^{11} et R^{12} ont les mêmes définitions que dans la revendication 1.

16. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon la revendication 15, dans la formule duquel chacun des substituants R^{10}, R^{11} et R^{12}, qui peuvent être identiques ou différents, est un atome d'hydrogène ou

d'halogène ou un radical alkyle.

17. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans la formule duquel R^2 est un groupement de formule



dans laquelle R^{13}, R^{14} et R^{15} ont les mêmes définitions que dans la revendication 1.

18. Dérivé de céphalosporine ou sel de celui-ci selon la revendication 17, dans la formule duquel chacun des substituants R^{13}, R^{14} et R^{15}, qui peuvent être identiques ou différents, est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

19. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

20. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

21. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

22. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-méthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

23. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

24. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-

carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-éthyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

25. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-isopropyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

26. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-diméthylamino-2,3-dioxo-1,2,3,4, tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

27. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(4-diméthylamino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

28. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(2-oxo-1,2-dihydropyrazinyl)]-méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

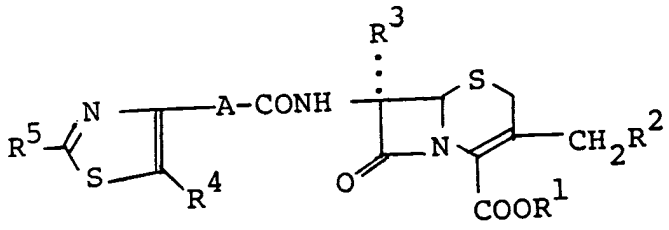
29. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydro-pyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

30. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3,6-dioxo-1,2,3,6-tétrahydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

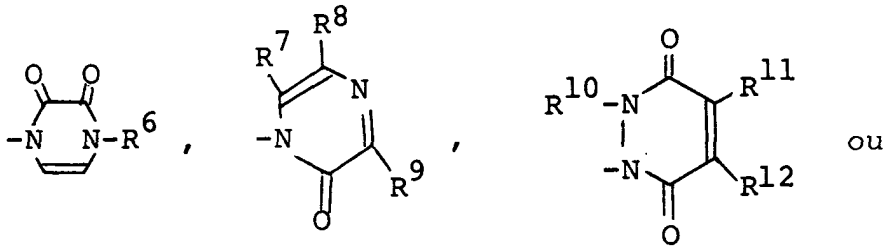
31. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-méthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3-méthyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

32. Acide 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-carboxyméthoxyiminoacétamido]-3-{[1-(3-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)]méthyl}-Δ^3-céphem-4-carboxylique, ester de celui-ci ou sel de celui-ci.

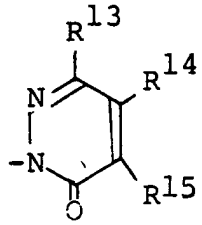
33. Procédé de préparation d'une céphalosporine représentée par la formule suivante, ou d'un sel de celle-ci :



formule dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction carboxyle ; R^2 représente un groupement de formule :

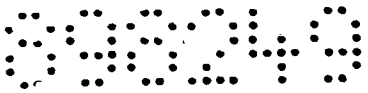


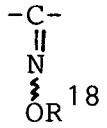
ou

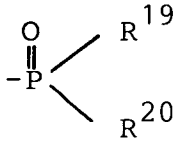


où R^6 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, nitro, carbamoyle, thiocarbamoyle ou sulfamoyle, ou bien un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalcadiényle, aryle, aralkyle, acyle, alcoxy, alkylthio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle,

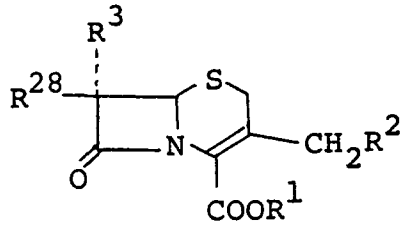
hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle, arylsulfonylthiocarbamoyle, alkylsulfamoyle, dialkylsulfamoyle, alcoxythiocarbonyle, alkylidèneamino, cycloalkylméthylèneamino, arylméthylèneamino, hétérocycle-méthylèneamino ou hétérocyclique, éventuellement substitué, ou bien un groupement de formule $-N<^{R^{16}}_{R^{17}}$ où chacun des substituants R^{16} et R^{17}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{16} et R^{17} peuvent former un cycle avec l'atome d'azote qui leur est adjacent ; chacun des substituants R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{14} et R^{15}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou bien un radical alkyle, aralkyle ou aryle éventuellement substitué ; R^{13} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement carboxyle, sulfo, carbamoyle ou thiocarbamoyle, ou bien un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, alkylthio, acyle, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle ou arylsulfonylthiocarbamoyle, éventuellement substitué ; R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy ; R^4 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ; R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement amino éventuellement protégé ; A représente un groupement de formule $-CH_2-$, ou bien un groupement de formule



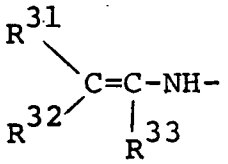

dans laquelle R^{18} représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aralkyle, aryle ou hétérocyclique, éventuellement substitué, ou un groupement protecteur de la fonction hydroxyle, ou un groupement de formule


où chacun des substituants R^{19} et R^{20}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un groupement hydroxyle ou un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, aralkyloxy ou aryloxy ; et la liaison ~~~ signifie que le composé peut être un isomère syn ou un isomère anti ou un mélange des deux,

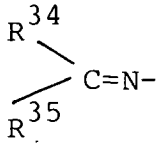
caractérisé en ce qu'il consiste [A] à faire réagir un composé répondant à la formule suivante, ou bien un sel de celui-ci :



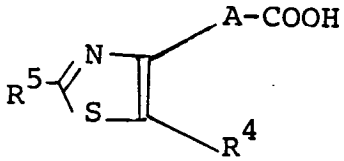
formule dans laquelle R^{28} représente un groupement amino ou bien un groupement de formule



dans laquelle chacun des substituants R^{31}, R^{32} et R^{33}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un reste organique ne participant pas à la réaction, ou bien un groupement de formule

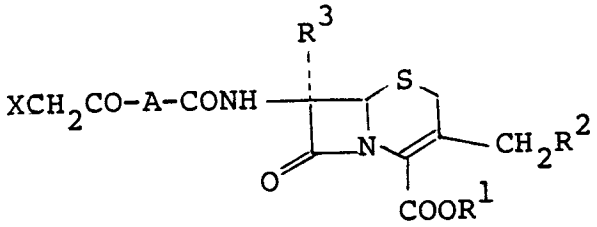


dans laquelle chacun des substituants R^{34} et R^{35}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un reste organique ne participant pas à la réaction, et R^1, R^2 et R^3 ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule suivante, ou avec un dérivé réactif de celui-ci au niveau du groupement carboxyle :

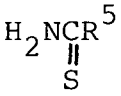


formule dans laquelle R^4, R^5 et A ont les mêmes définitions que ci-dessus,

ou [B] à faire réagir un composé répondant à la formule suivante, ou un sel de celui-ci :

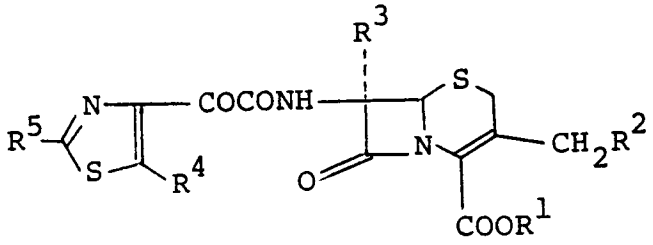


formule dans laquelle X représente un atome d'halogène et R^1, R^2, R^3 et A ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule :



dans laquelle R^5 a la même définition que ci-dessus,

ou [C] à faire réagir un composé répondant à la formule suivante, ou un sel de celui-ci :



898249

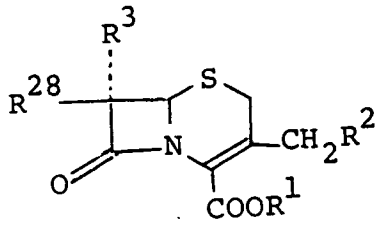
formule dans laquelle R^1, R^2, R^3, R^4 et R^5 ont les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé représenté par la formule suivante, ou un avec un sel de celui-ci :

$$H_2NOR^{18}$$

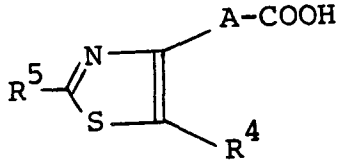
formule dans laquelle R^{18} a la même définition que ci-dessus,

et, le cas échéant, après l'étape [A], [B] ou [C], à éliminer le groupement protecteur, à protéger le groupement carboxyle ou à transformer le produit en un sel de celui-ci.

34. Procédé selon la revendication 33, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé répondant à la formule suivante, ou un sel de celui-ci :

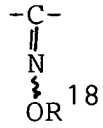


formule dans laquelle R^1, R^2, R^3 et R^{28} ont les mêmes définitions que dans la revendication 33, avec un composé représenté par la formule suivante, ou avec un dérivé réactif de celui-ci au niveau du groupement carboxyle :



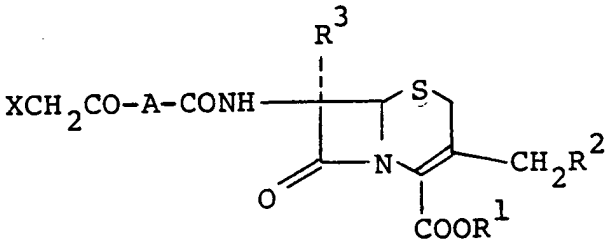
formule dans laquelle R^4, R^5 et A ont les mêmes définitions que dans la revendication 33, puis, le cas échéant, à éliminer le groupement protecteur, à protéger le groupement carboxyle ou à transformer le produit en un sel de celui-ci.

35. Procédé selon la revendication 34,

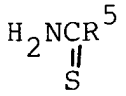
caractérisé en ce que A représente un groupement de formule  dans laquelle R^{18} et la liaison ~~~ ont la même définition que dans la revendication 33.

36. Procédé selon la revendication 34 ou 35, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de - 50°C à + 40°C.

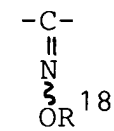
37. Procédé selon la revendication 33, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé représenté par la formule suivante, ou un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R^1, R^2, R^3, A et X ont les mêmes définitions que dans la revendication 33, avec un composé représenté par la formule :



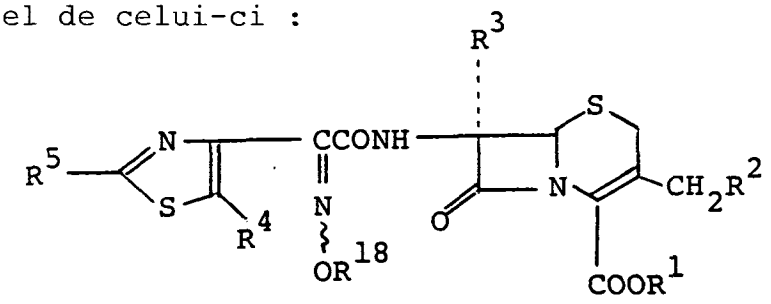
dans laquelle R^5 a la même définition que dans la revendication 33, puis, le cas échéant, à éliminer le groupement protecteur, à protéger le groupement carboxyle ou à transformer le produit en un sel de celui-ci.

38. Procédé selon la revendication 37, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule  dans laquelle R^{18} et la liaison ~~~ ont les mêmes définitions que dans la revendication 33.

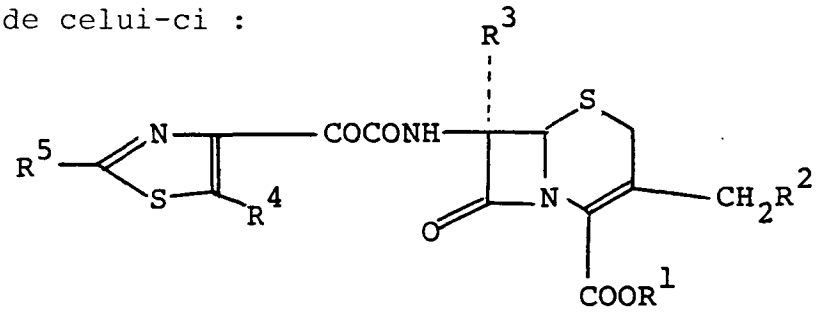
89249

39. Procédé selon la revendication 37 ou 38, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de 0° à 100°C.

40. Procédé selon la revendication 33, de préparation d'un composé représenté par la formule suivante, ou d'un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{18} et la liaison ~~~ ont les mêmes définitions que dans la revendication 33, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé représenté par la formule suivante, ou un sel de celui-ci :



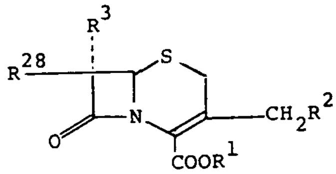
formule dans laquelle R^1, R^2, R^3, R^4 et R^5 ont les mêmes définitions que dans la revendication 33, avec un composé représenté par la formule suivante, ou avec un sel de celui-ci :

$$H_2NOR^{18}$$

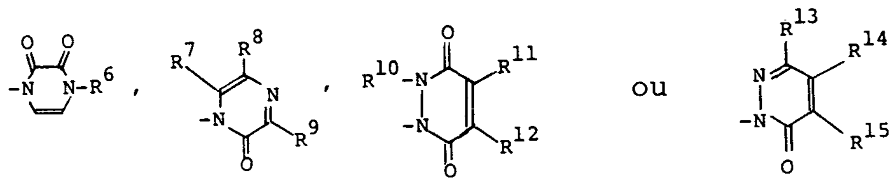
formule dans laquelle R^{18} a la même définition que dans la revendication 33, puis, le cas échéant, à éliminer le groupement protecteur, à protéger le groupement carboxyle ou à transformer le produit en un sel de celui-ci.

41. Procédé selon la revendication 40, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de 0° à 100°C.

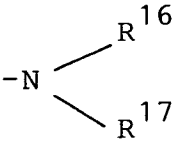
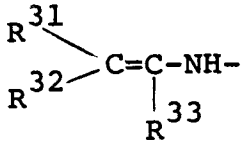
42. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique représenté par la formule suivante, ou sel de celui-ci :

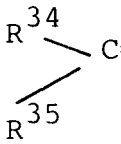


formule dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction carboxyle ; R^2 représente un groupement de formule :



où R^6 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, nitro, carbamoyle, thiocarbamoyle ou sulfamoyle, ou bien un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalcadiényle, aryle, aralkyle, acyle, alcoxy, alkylthio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle, arylsulfonylthiocarbamoyle, sulfamoyle, alkylsulfamoyle, dialkylsulfamoyle, alcoxythiocarbonyle, alkylidèneamino, cycloalkylméthylèneamino, arylméthylèneamino, hétérocycleméthylèneamino ou hétérocyclique, éventuellement

substitué, ou un groupement de formule  où chacun des substituants R^{16} et R^{17}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R^{16} et R^{17} peuvent former un cycle avec l'atome d'azote qui leur est adjacent ; chacun des substituants R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{14} et R^{16}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle, aralkyle ou aryle, éventuellement substitué ; R^{13} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement carboxyle, sulfo, carbamoyle ou thiocarbamoyle, ou bien un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, alkylthio, acyle, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxy-carbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cyclo-alkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkyl-carbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, di-alkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkyl-sulfonylthiocarbamoyle ou arylsulfonylthiocarbamoyle, éventuellement substitué ; R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy ; R^{28} représente un groupement amino, un groupement de formule 

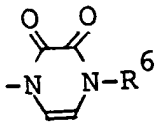
dans laquelle chacun des substituants R^{31}, R^{32} et R^{33}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un reste organique, ou bien un groupement de formule  dans laquelle chacun des substituants

R^{34} et R^{35} qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un reste organique.

43. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 42, dans la formule duquel R^3 est un atome d'hydrogène.

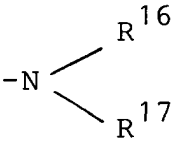
44. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 43, dans la formule duquel R^{28} est un groupement amino.

45. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 44, dans la formule duquel R^2 est un groupement de formule



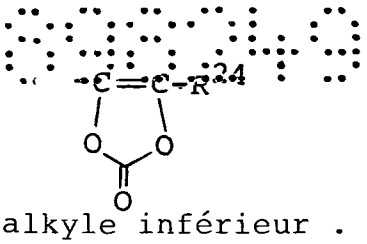
dans laquelle R^6 a la même définition que dans la revendication 42.

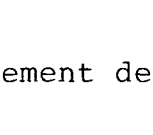
46. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 45, dans la formule duquel R^6 est un atome d'hydrogène, un radical hétérocyclique ou un radical alkyle, aralkyle ou cycloalkyle, éventuellement substitué, ou bien un groupement de formule



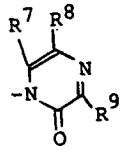
dans laquelle R^{16} et R^{17} ont les mêmes définitions que dans la revendication 42.

47. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 46, dans la formule duquel R^6 est un radical dialkylamino ou un atome d'hydrogène, ou bien un radical alkyle, aralkyle ou cycloalkyle, éventuellement substitué par un groupement alcanoyloxy ou

carboxyle ou un groupement de formule  dans laquelle R^{24} représente un radical alkyle inférieur .

48. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 45, dans la formule duquel R^6 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou cycloalkyle, éventuellement substitué, ou bien un groupement de formule  dans laquelle R^{16} et R^{17} ont les mêmes définitions que dans la revendication 42.

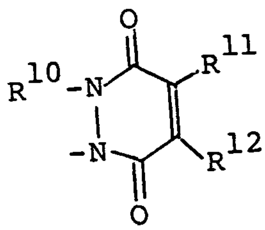
49. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 48, dans la formule duquel R^6 est un groupement dialkylamino ou un atome d'hydrogène, ou bien un radical alkyle, aralkyle ou cycloalkyle, éventuellement substitué par un radical acyloxy.

50. Acide (7-amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 44, dans la formule duquel R^2 est un groupement de formule  dans laquelle R^7, R^8 et R^9 ont les mêmes définitions que dans la revendication 42.

51. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 50, dans la formule duquel chacun des substituants R^7, R^8 et R^9, qui peuvent être identiques ou différents, est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

52. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 44, dans la formule duquel R^2

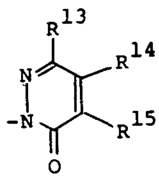
est un groupement de formule



dans laquelle R^{10}, R^{11} et R^{12} ont les mêmes définitions que dans la revendication 42.

53. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 52, dans la formule duquel chacun des substituants R^{10}, R^{11} et R^{12}, qui peuvent être identiques ou différents, est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle.

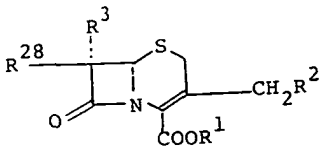
54. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 44, dans la formule duquel R^2 est un groupement de formule



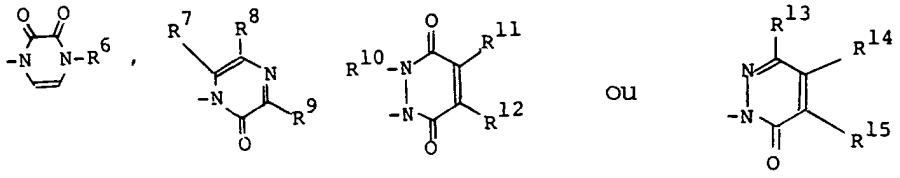
dans laquelle R^{13}, R^{14} et R^{15} ont les mêmes définitions que dans la revendication 42.

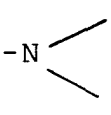
55. Acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou sel de celui-ci selon la revendication 54, dans la formule duquel chacun des substituants R^{13}, R^{14} et R^{15}, qui peuvent être identiques ou différents, est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

56. Procédé de préparation d'un acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique représenté par la formule suivante, ou d'un sel de celui-ci :

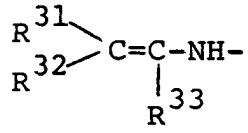


formule dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction carboxyle ; R^2 représente un groupement de formule :

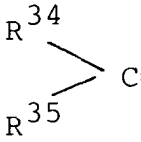


où R^6 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, nitro, carbamoyle, thiocarbamoyle ou sulfamoyle, ou bien un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalcadiényle, aryle, aralkyle, acyle, alcoxy, alkylthio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle, arylsulfonylthiocarbamoyle, alkylsulfamoyle, dialkylsulfamoyle, alcoxythiocarbonyle, alkylidèneamino, cyclkoalkylméthylèneamino, arylméthylèneamino, hétérocycle-méthylèneamino ou hétérocyclique, éventuellement substitué, ou bien un groupement de formule  où chacun des substituants R^{16} et R^{17}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^{16} et R^{17} peuvent former un cycle avec l'atome

d'azote qui leur est adjacent ; chacun des substituants R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{14} et R^{15}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou bien un radical alkyle, aralkyle ou aryle, éventuellement substitué ; R^{13} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement carboxyle, sulfo, carbamoyle ou thiocarbamoyle, ou bien un radical alkyle, aralkyle, aryle, alcoxy, alkylthio, acyle, alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, acyloxycarbonyle, aralkyloxycarbonyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, hétérocycle-sulfonyle, alkylcarbamoyle, dialkylcarbamoyle, alkylthiocarbamoyle, dialkylthiocarbamoyle, acylcarbamoyle, acylthiocarbamoyle, alkylsulfonylcarbamoyle, arylsulfonylcarbamoyle, alkylsulfonylthiocarbamoyle ou arylsulfonylthiocarbamoyle, éventuellement substitué ; R^3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy ; R^{28} représente un groupement amino, un groupement de formule

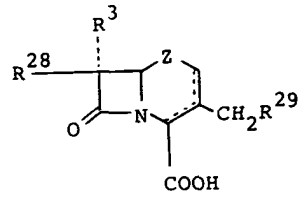


dans laquelle chacun des substituants R^{31}, R^{32} et R^{33}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un reste organique ne participant pas à la réaction, ou bien un groupement de formule

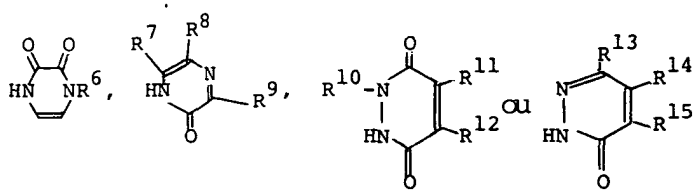


dans laquelle chacun des substituants R^{34} et R^{35}, qui peuvent être identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène ou un reste organique ne participant pas à la réaction,

caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un acide céphalosporanique représenté par la formule suivante, ou un sel de celui-ci :



formule dans laquelle R^3 et R^{28} ont les mêmes définitions que ci-dessus ; R^{29} représente un radical acyloxy ou carbamoyloxy, éventuellement substitué ; et Z représente > S ou > S→O, avec un composé de formule :



où R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} et R^{15} ont les mêmes définitions que ci-dessus, ou avec un sel de celui-ci, en présence d'un acide ou d'un composé complexe d'acide, puis, le cas échéant, à éliminer le groupement protecteur, à protéger le groupement carboxyle ou à transformer le produit en un sel de celui-ci.

57. Procédé de préparation d'un acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou d'un sel de celui-ci selon la revendication 56, caractérisé en ce que R^3 est un atome d'hydrogène.

58. Procédé de préparation d'un acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou d'un sel de celui-ci selon la revendication 57, caractérisé en ce que ledit acide ou ledit composé complexe d'acide est un acide de Lewis ou un composé complexe d'un acide de Lewis.

59. Procédé de préparation d'un acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou d'un sel de celui-ci selon la revendication 58, caractérisé en ce que ledit acide de Lewis ou ledit composé complexe de l'acide de Lewis est le trifluorure de bore ou un composé complexe de ce

dernier.

60. Procédé de préparation d'un acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou d'un sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 56 à 59, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en présence d'un solvant organique.

61. Procédé de préparation d'un acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou d'un sel de celui-ci selon la revendication 60, caractérisé en ce que ledit solvant organique est un acide carboxylique organique, un ester, un nitroalcane ou un sulfolane.

62. Procédé de préparation d'un acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou d'un sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 56 à 61, caractérisé en ce que R^{29} est un radical acétoxy.

63. Procédé de préparation d'un acide 7-(amino éventuellement substitué)-3-méthyl substitué-Δ^3-céphem-4-carboxylique ou d'un sel de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 56 à 62, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de 0°C à 80°C.

64. Composition pharmaceutique utilisable pour le traitement d'infections bactériennes chez les êtres humains et les animaux, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité à efficacité antibactérienne d'une céphalosporine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 32, en association avec un diluant inerte ou un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Bruxelles, le 17 novembre 1983
P.Pon. Toyama Chemical Co.,Ltd
P.Pon. CABINET BEDE,R. van Schoonbeek