

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 09217

(54) Composés de céphalosporine à noyau de pyrazinoquinoléine, à propriétés antibactériennes.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 501/36; A 61 K 31/545.

(22) Date de dépôt..... 8 mai 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Japon, 10 mai 1980, n° 61911/80.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 46 du 13-11-1981.

(71) Déposant : Société dite : TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD, résidant au Japon.

(72) Invention de : Yoshiaki Watanabe, Chihiro Yokoo, Toshifumi Asaka, Akira Onodera, Kaoru Sota et Jiro Sawada.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

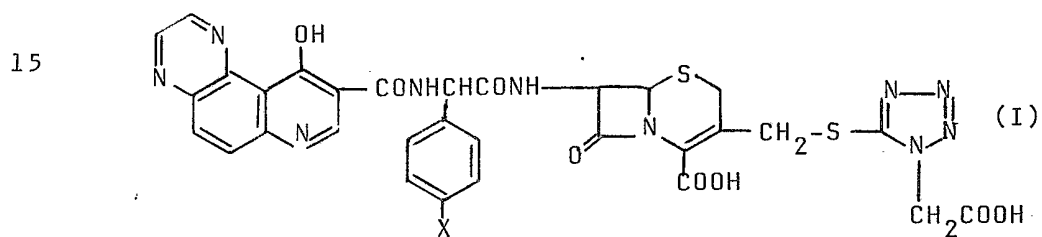
(74) Mandataire : Novapat - Cabinet Chereau,
107, bd Pereire, 75017 Paris.

1.

La présente invention se rapporte à de nouveaux composés de céphalosporine.

On connaissait, avant la présente invention, un certain nombre d'antibiotiques de β -lactame, mais nulle part on n'indique d'antibiotiques possédant un noyau de pyrazinoquinoléine, à l'exception des composés de pénicilline décrits dans le brevet américain n° 4.190.581.

La présente invention se rapporte à de nouveaux composés de céphalosporine ayant une activité antibactérienne puissante. Plus particulièrement, elle se rapporte à un composé de céphalosporine [ci-après désigné sous le nom de composé (I)] ayant la formule :



où X représente l'atome d'hydrogène ou le groupe hydroxy et son sel.

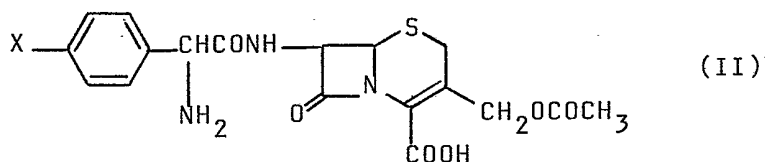
2.

Dans la présente invention, le sel du composé (I) signifie un sel non toxique, acceptable du point de vue pharmacologique, tel qu'un sel de métal alcalin, par exemple un sel de sodium et un sel de potassium; un sel formé avec une base organique, par exemple un sel de dicyclohexylamine, un sel de cyclohexylamine, un sel de triméthylamine, un sel de triéthylamine, un sel d'éthanolamine, un sel d'ornithine et un sel de lysine; ou un sel d'ammonium.

C'est un objet de la présente invention de prévoir de nouveaux composés de céphalosporine qui présentent des activités antibactériennes puissantes non seulement contre les bactéries Gram-positives mais aussi contre les bactéries Gram-négatives, spécialement, l'espèce *Pseudomonas* comprenant l'espèce *Proteus* positive vis-à-vis de l'indole, l'espèce *Klebsiella*, et analogues, et, en outre, qui présentent des niveaux élevés dans le sang pendant des périodes substantielles de temps lorsqu'on les applique.

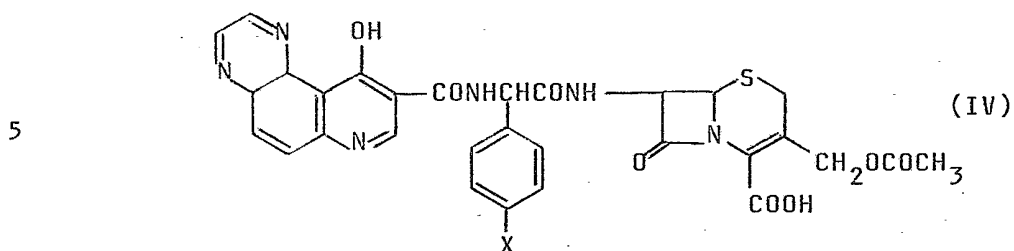
Selon la présente invention, le composé (I) peut être préparé, par exemple, par les procédés suivants.

Le composé [ci-après désigné sous le nom de composé (II)] ayant la formule générale :



où X est tel que défini ci-dessus, peut être acylé avec l'acide 4-hydroxypyrazino [2,3-f]quinoléine-3-carboxylique [ci-après désigné sous le nom de composé (III)], qui peut être préparé par le procédé décrit dans le brevet britannique n° 2.004.877, pour donner le composé [ci-après désigné sous le nom de composé (IV)] ayant la formule :

3.



10 où X est tel que défini ci-dessus. L'acylation peut être conduite suivant des manières classiques.

Le composé (IV) ainsi obtenu ou son sel peut être mis à réagir avec le 1-carboxyméthyl-1H-tétrazole-5-thiol [ci-après désigné sous le nom de composé (V)] pour fournir le

15 composé (I). Dans la réaction du composé (II) avec le composé (III) pour obtenir le composé (IV), le composé (II), si cela est nécessaire, peut être utilisé sous la forme d'un sel ou de son dérivé où la fonction carboxyle a un groupe de protection. Des sels convenables du composé (II) comprennent le

20 sel formé avec un acide minéral (par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, ou analogues), un acide organique (par exemple l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide benzoïque, ou analogues), un métal alcalin (par exemple le sodium, le potassium, ou analogues), et une base organique (par exemple la triéthylamine,

25 la N,N-diméthylaniline, la N-méthylmorpholine, ou analogues). Des exemples du groupe de protection du composé (II) comprennent les groupes benzhydryle, p-nitrobenzyle, 2,2,2-trichloroéthyle et butyle tertiaire. Après achèvement de la réaction,

30 le composé (IV) peut être obtenu en retirant le groupe de protection du produit réactionnel selon des manières classiques. Le composé (III), dans cette réaction, peut être utilisé sous la forme d'un acide libre, mais, de manière souhaitable, il est employé sous la forme d'un dérivé réactif tel que

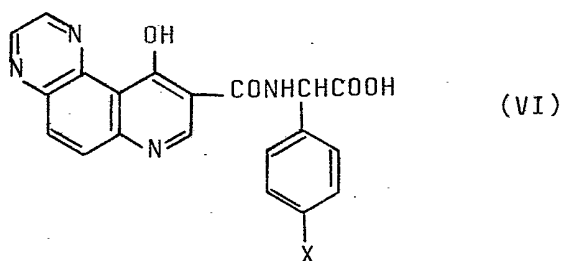
35 l'halogénure d'acide, l'azothydrure d'acide, l'ester réactif, l'anhydride d'acide ou l'amide réactive. Des dérivés réactifs très préférés du composé (III) comprennent le chlorure d'acide,

4.

l'azothydrure d'acide, l'ester formé avec le p-nitrophénol ou la N-hydroxysuccinimide, l'anhydride d'acide mixte avec un carbonate d'alkyle et l'anhydride d'acide mixte avec un acide carboxylique aliphatique. Dans la présente réaction, on peut
 5 employer un solvant tel que l'eau, le chloroforme, le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, le dioxane, la N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le formiate d'éthyle, l'acétate d'éthyle, le diméthylsulfoxyde ou la triamide hexaméthylphosphorique. Ils peuvent être utilisés seuls ou à l'état de mélange. Si
 10 cela est nécessaire, la réaction peut être favorisée par chauffage ou addition d'un initiateur de réaction.

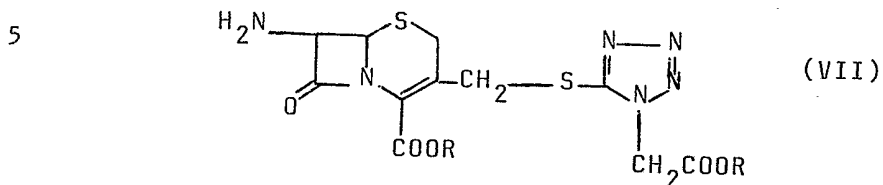
La réaction du composé (IV) avec le composé (V) pour obtenir le composé (I) peut être réalisée dans des conditions à peu près neutres, dans un solvant inerte, à la température ambiante ou en chauffant. Après l'achèvement de la réaction, le composé (I) ainsi préparé peut être isolé par acidification du mélange réactionnel ou par extraction du mélange réactionnel avec un solvant convenable pour obtenir le produit. Comme solvant de la réaction, on peut utiliser un solvant tel que l'eau, l'acétone, la N,N-diméthylformamide, le dioxane, un alcool ou une solution de tampon phosphaté. Ces solvants peuvent être employés seuls ou à l'état de mélange. Dans le cas où le composé (V) est utilisé sous la forme de l'acide libre, la réaction peut de préférence être réalisée
 25 en présence d'une base telle qu'un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin, un bicarbonate alcalin, une trialkylamine, la pyridine, la N,N-diméthylaniline ou la N-méthylmorpholine.

A titre de variante, le composé (I) peut être préparé en faisant réagir le composé [ci-après désigné sous le
 30 nom de composé (VI)] ayant la formule générale :



5.

où X est tel que défini ci-dessus, avec le composé [ci-après désigné sous le nom de composé (VII)] ayant la formule générale :



10 où X représente l'atome d'hydrogène ou un groupe de protection classique. La réaction peut être réalisée selon des manières classiques. Il est souhaitable d'employer le composé (VI) sous la forme d'un dérivé réactif tel que l'halogénure

15 d'acide, l'azothydrure d'acide, l'ester réactif, l'anhydride d'acide ou l'amide réactive. Spécialement, l'utilisation du chlorure d'acide, de l'azothydrure d'acide, de l'ester formé avec le p-nitrophénol ou la N-hydroxysuccinimide, de l'anhydride d'acide mixte avec un carbonate d'alkyle, de l'anhydride

20 d'acide mixte avec un acide carboxylique aliphatique et analogues donne de bons résultats. Le composé (VII) peut être employé sous la forme d'un acide libre, mais, si cela est nécessaire, il peut être utilisé sous la forme d'un sel. Le groupe de protection classique de R du composé (VII) comprend les

25 groupes benzhydryle, p-nitrobenzyle, 2,2,2-trichloroéthyle, butyle tertiaire et analogues. Des sels convenables du composé (VII) comprennent le sel formé avec un acide minéral (par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, ou analogues), un acide organique (par exemple l'acide

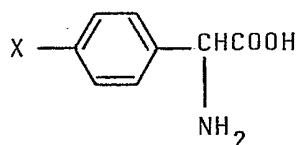
30 acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide benzoïque ou analogues) et une base organique (par exemple la triéthylamine, la N,N-diméthylaniline, la N-méthylmorpholine, ou analogues). La réaction peut être réalisée dans un solvant tel que l'eau, le chloroforme, le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, le dioxane, la N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, la triamide

35 hexaméthylphosphorique, l'acétonitrile, le formiate d'éthyle, l'acétate d'éthyle, ou analogues. Ces solvants peuvent être

6.

utilisés seuls ou à l'état mélangé. La réaction, si cela est nécessaire, peut être favorisée par chauffage ou par addition d'un initiateur.

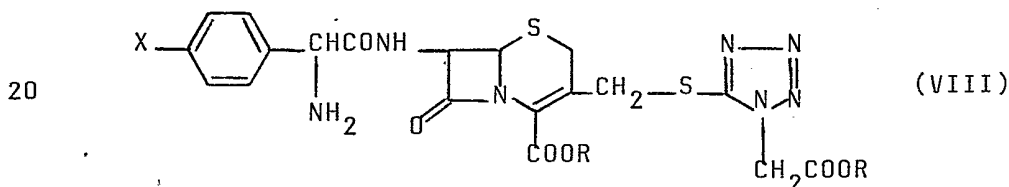
Le composé (VI) peut être obtenu en condensant un
5 composé de D- α -phénylglycine ayant la formule générale :



10

où X est tel que défini ci-dessus, avec le composé (III). Dans la condensation, le composé (III) peut être employé sous la forme d'un acide libre ou d'un dérivé réactif décrit ci-dessus.

Comme autre alternative, le composé (I) peut être
15 obtenu en acylant le composé [ci-après désigné sous le nom de composé (VIII)] ayant la formule générale :



25 où R et X sont tels que définis ci-dessus, qui est préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet allemand mise à la disposition du public n° 2.538.804 avec le composé (III). L'acylation peut être réalisée selon des manières classiques. Le composé (III) peut être employé sous la forme
30 d'un acide libre ou d'un dérivé réactif décrit ci-dessus. Le composé (VIII) peut être employé sous la forme d'un acide libre, mais, si cela est nécessaire, il peut être utilisé sous la forme d'un sel. Les groupes de protection classiques du composé (VIII) comprennent les groupes benzhydryle, p-nitrobenzyle,
35 trobenzyle, 2,2,2-trichloroéthyle, butyle tertiaire et analogues. Des sels convenables du composé (VIII) sont constitués par le sel formé avec un acide minéral (par exemple l'aci-

7.

de chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, ou analogues), un acide organique (par exemple l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide benzoïque, ou analogues), un métal alcalin (par exemple le sodium, le potassium, ou analogues) et une base organique (par exemple la triéthylamine, la N,N-diméthylaniline, la N-méthylmorpholine, ou analogues). Dans le cas où le groupe R du composé (VIII) est un groupe de protection classique, le groupe R, après achèvement de l'acylation, peut être retiré du produit réactionnel selon des manières classiques pour donner le composé (I). La réaction peut être réalisée dans un solvant tel que l'eau, le chloroforme, le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, le dioxane, la N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, la triamide hexaméthylphosphorique, l'acétonitrile, le formiate d'éthyle, l'acétate d'éthyle ou analogues. Ces solvants peuvent être utilisés seuls ou mélangés. La réaction, si cela est nécessaire, peut être favorisée par chauffage ou addition d'un initiateur.

Les sels pharmaceutiquement acceptables du composé (I) décrits ci-dessus peuvent être obtenus par traitement du composé (I) avec la base correspondante, selon des manières classiques.

Comme indiqué ci-dessus, les composés de la présente invention ont de fortes activités antibactériennes contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives et présentent des niveaux élevés dans le sang pendant des périodes substantielles de temps. En conséquence, ils peuvent être utilisés comme agents antibactériens de la même manière que d'autres composés de céphalosporine. Par exemple, ils peuvent être employés chez les mammifères en quantité de 1 mg à 100 mg/kg, quotidiennement, de manière parentérale, sous forme de doses individuelles ou de deux à quatre doses divisées pour traiter des infections bactériennes, par exemple 10 mg/kg chez la souris.

Les composés de la présente invention ont une faible toxicité. Par exemple, le sel disodique d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -(4-hydroxy-phényl)acétamido]-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl-

8.

Δ^3 -céphem-4-carboxylique présente à peine une toxicité aiguë par voie intrapéritonéale chez les rats, à une dose inférieure à 5.000 mg/kg de poids corporel.

Les composés de la présente invention peuvent être
5 utilisés seuls ou en combinaison en tant qu'ingrédients actifs dans une préparation pharmaceutique quelconque ou dans un grand nombre de préparations pharmaceutiques. Ils peuvent être administrés par des injections parentérales, telles que des injections sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineu-
10 ses, sous la forme de solution ou de suspension dans des milieux convenables, par exemple de l'eau stérile, une solution saline, des glycols, des huiles, ou sous forme de préparations sèches convenables pour la préparation extemporanée de formes injectables. En outre, les composés de la présente invention
15 peuvent être administrés sous la forme de suppositoires dans des milieux convenables, par exemple l'acide stéarique, son sel, du talc, des huiles végétales et des glycols.

Les expériences suivantes sont fournies pour prouver que les composés de la présente invention ont des activités
20 antibactériennes puissantes contre diverses bactéries et donnent des niveaux élevés dans le sang pendant des périodes de temps prolongées.

Expérience 1.

Les activités antibactériennes des composés de la
25 présente invention ont été testées sur divers microorganismes en utilisant un procédé de dilution sur plaques d'agar-agar. Le sel de sodium de cefalozine, du commerce, a été utilisé comme contrôle. Les résultats expérimentaux pour le sel disodique d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-
30 carboxamido)- α -phénylacétamido]-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique (C-203) et pour le sel disodique d'acide 7-[D- α -(4-hydroxypyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -(4-hydroxyphényl)acétamido]-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique (TC-
35 403) sont exprimés par la valeur de CIM (concentration d'inhibition minima, en $\mu\text{g/ml}$) et présentés dans le tableau I.

9.

TABLEAU I
CIM ($\mu\text{g/ml}$)

| Composé | TC-203 | TC-403 | Sel de sodium de cefazoline |
|------------------------------------|--------|--------|-----------------------------|
| Microorganisme | | | |
| Staphylococcus aureus FDA 209 P | 3,13 | 6,25 | <0,1 |
| Escherichia coli NIHJC-2 | 0,78 | 1,56 | 1,56 |
| Klebsiella pneumoniae 3K-2 | 0,78 | 1,56 | >100 |
| Pseudomonas aeruginosa NC-5 | 12,5 | 12,5 | >100 |
| Proteus vulgaris IID 874 | 1,56 | 3,13 | >100 |

Expérience 2.

Les composés de la présente invention ont été administrés à des souris par voie intramusculaire et on a déterminé le changement de niveaux dans le sang en fonction du temps écoulé. Le sel de sodium de cefalozine, du commerce, a été utilisé comme contrôle. Les résultats sont présentés dans le tableau II.

TABLEAU II

Niveaux dans le sang ($\mu\text{g/ml}$)

| Composés | Temps après l'administration (minutes) | | | |
|-----------------------------|--|-----|-----|-----|
| | 15 | 30 | 60 | 120 |
| TC-203 | 150 | 162 | 82 | 32 |
| TC-403 | 92 | 180 | 62 | 42 |
| Sel de sodium de cefazoline | 62 | 42 | 5,5 | - |

Note : Le TC-203 et le TC-403 dans la colonne "Composés" sont tels que définis en se référant à l'expérience 1.

La présente invention est illustrée par les exemples suivants.

EXEMPLE 1

(1) Dans un mélange de 10 ml de diméthylsulfoxyde et de 3 ml de dichlorométhane, on a mis en suspension 441 mg de dihydrate de céphaloglycine et 338 mg d'ester de N-hydroxysuc-

10.

cinimide d'acide 4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-9-carboxylique. Dans la suspension, on a ajouté 0,14 mg de triméthylamine, suivi d'agitation pendant 3 heures, en refroidissant par de la glace. On y a ajouté 0,8 ml de solution à 30 % d'éthyl-
 5 hexanoate de sodium et le mélange a été agité pendant 15 minutes. Après addition de 100 ml d'acétate d'éthyle, les cristaux précipités ont été rassemblés, lavés avec de l'acétate d'éthyle et séchés pour donner 450 mg de sel de sodium d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)-
 10 α -phénylacétamido]céphalosporanique.

p.f. 280°C (décomposition)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1770 \text{ cm}^{-1}$ (β -lactame)

RMN (DMSO- d_6)

$\delta = 1,58$ (3H, s), 3,40 (2H, large s),
 15 4,80 (2H, large s), 5,15 (1H, d, J=5 Hz),
 5,80 - 6,20 (1H, m), 6,75 (1H, d, J=7 Hz),
 7,10 - 7,70 (5H, m), 8,21 (1H, d, J=10 Hz),
 8,46 (1H, d, J=10 Hz), 8,76 (1H, s),
 9,12 (1H, d, J=2 Hz), 9,29 (1H, d, J=2 Hz),
 20 11,98 (1H, d, J=7 Hz).

(2) 2,5 g de sel de sodium d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -phénylacétamido]céphalosporanique, obtenu par le procédé de l'étape (1) décrite ci-dessus, ont été dissous dans 10 ml d'eau et de glace, et
 25 réglés à un pH de 2 par de l'acide chlorhydrique à 10 %. Les cristaux précipités ont été rassemblés et séchés pour donner 2,1 g d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -phénylacétamido]céphalosporanique. Dans 90 ml d'eau, on a mis en suspension 1,89 g d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy
 30 -pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -phénylacétamido]céphalosporanique, 628 mg de 1-carboxyméthyltétrazole-5-thiol et 882 mg de bicarbonate de sodium. La suspension résultante a été agitée pendant 13 heures à 50-60°C. Le mélange a été dilué avec 300 ml d'eau et de glace et réglé à un pH de 2 par
 35 addition d'acide chlorhydrique à 10 %. Les cristaux précipités ont été rassemblés, lavés avec de l'acétone et séchés. Les cristaux résultants ont été mis en suspension dans 50 ml

11.

de chlorure de méthylène. 0,55 ml de triéthylamine a été ajouté à la suspension indiquée ci-dessus pour dissoudre les cristaux. Les produits insolubles ont été séparés par filtration. Dans le filtrat résultant, on a ajouté 2 ml d'une solution

5 à 30 % de 2-éthylhexanoate de sodium. Les cristaux précipités ont été rassemblés et séchés pour fournir 488 mg de sel disodique d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -phénylacétamido]-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique.

10 p.f. 275 - 278°C (avec décomposition).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ = 1760 cm^{-1} (β -lactame)

RMN (DMSO- d_6 -D₂O)

δ = 3,51 (2H, large s), 4,32 (2H, large s),
 4,67 (2H, large s), 5,03 (1H, d, J=5 Hz),
 15 5,79 (1H, d, J=5 Hz), 6,27 (1H, s),
 7,20 - 7,82 (5H, m), 8,29 (2H, s),
 8,88 (1H, s), 9,06 (1H, d, J=2 Hz),
 9,23 (1H, d, J=2 Hz).

EXEMPLE 2

20 (1) Dans un mélange de 10 ml d'une solution aqueuse de soude à 10 %, de 40 ml d'eau et de 40 ml de pyridine, on a dissous 3,02 g de D- α -phénylglycine à la température ambiante. 6,76 g d'ester de N-hydroxysuccinimide de 4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique ont été ajoutés à la solution

25 ci-dessus, suivi d'agitation pendant 2 heures. Après achèvement de la réaction, les produits insolubles ont été séparés par filtration et le filtrat a été réglé à un pH de 3 par addition d'acide chlorhydrique à 10 %. Les cristaux jaunes précipités ont été rassemblés, lavés avec de l'acétone

30 et séchés sous vide pour donner 7,20 g d'acide D- α -(4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)phénylacétique. Le produit ainsi obtenu a été employé comme matière de départ dans l'étape suivante (2) pour préparer le composé prévu dans la présente invention.

35 p.f. 280-283°C (avec décomposition)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ = 1708 cm^{-1} (-COOH), 1655 cm^{-1} (-CONH-)

12.

RMN (DMSO-d₆)

δ = 5,57 (1H, d, J=7Hz), 7,38 (5H, s),
 7,96 (2H, d, J=9 Hz), 8,17 (2H, d, J=9 Hz),
 8,69 (1H, s), 8,87 (1H, d, J=2 Hz),
 9,00 (1H, d, J=2 Hz), 11,10 (1H, d, J=7 Hz).

5

(2) Dans 5 ml d'acétate d'éthyle, on a mis en suspension
 372 mg d'acide 7-amino-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thio-
 méthyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique. Dans la suspension, on a
 ajouté 1 ml de N,O-bistriméthylsilylacétamide, suivi d'agita-
 10 tion à la température ambiante pendant 30 minutes pour donner
 une solution.

D'autre part, 374 mg d'acide D- α -(4-hydroxy-pyrazino-
 [2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)phénylacétique, qui avaient été
 obtenus dans l'étape (1) ci-dessus, ont été dissous dans un
 15 mélange de 10 ml de N,N-diméthylformamide et de 0,11 ml de N-
 méthylmorpholine. La solution a été refroidie jusqu'à -60°C et
 puis 0,13 ml de chlorocarbonate d'isobutyle y a été ajouté. Le
 mélange a été maintenu à cette température pendant 20 minutes.
 Dans le mélange réactionnel, on a ajouté la solution obtenue
 20 dans le mode opératoire ci-dessus, à peu près en 5 minutes. Le
 mélange résultant a été agité entre -40 et -35°C pendant 6
 heures. Après achèvement de la réaction, le mélange a été dilué
 avec 50 ml d'eau et de glace, réglé à un pH de 2 avec de l'aci-
 de chlorhydrique à 10 % et extrait à l'acétate d'éthyle. L'ex-
 25 trait a été lavé avec de l'eau, et séché sur du sulfate de ma-
 gnésium, et l'acétate d'éthyle a été retiré par distillation. Le
 résidu résultant a été dissous dans un mélange de 5 ml de dimé-
 thylsulfoxyde et de 0,14 ml de triéthylamine. Après addition
 de 0,5 ml d'une solution à 30 % de 2-éthylhexanoate de sodium
 30 dans du n-butanol, la solution a été agitée pendant 15 minu-
 tes. Dans la solution résultante, on a ajouté 50 ml d'acétate
 d'éthyle. Les cristaux précipités ont été rassemblés et séchés
 pour fournir 316 mg de sel disodique d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy-
 pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -phénylacétamido]-3-
 35 (1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxy-
 lique. Les propriétés physiques de ce composé ont été identi-
 fiées d'après celles du composé obtenu dans l'exemple 1.

13.

EXEMPLE 3

Dans un mélange de 10 ml de diméthylsulfoxyde et de 3 ml de dichlorométhane, on a mis en suspension 557 mg de sel d'acide trifluoroacétique de l'acide 7-(D- α -amino- α -phénylacétamido)-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique et 304 mg d'ester de N-hydroxysuccinimide d'acide 4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique. Dans la suspension, on a ajouté 0,5 ml de triéthylamine en refroidissant par de la glace et le mélange a été agité à cette température pendant 4 heures. Ensuite, 1 ml d'une solution à 30 % de 2-éthylhexanoate de sodium dans du n-butanol a été ajouté au mélange ci-dessus, suivi d'agitation pendant 15 minutes. 100 ml d'acétate d'éthyle ont été ajoutés au mélange. Les cristaux précipités ont été rassemblés, lavés avec de l'acétate d'éthyle et séchés sous vide pour obtenir 580 mg de sel disodique d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -phénylacétamido]-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique. Les propriétés physiques du composé ont été identifiées suivant celles du composé obtenu dans l'exemple 1.

EXEMPLE 4

Dans un mélange de 8 ml de diméthylsulfoxyde et de 3 ml de dichlorométhane, on a mis en suspension 320 mg de sel d'acide trifluoroacétique d'acide 7-[D- α -amino- α -(4-hydroxyphényl)acétamido]-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique et 169 mg d'ester de N-hydroxysuccinimide d'acide 4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxylique. Dans la suspension résultante, on a ajouté 0,3 ml de triéthylamine en refroidissant par de la glace, suivi d'agitation à cette température pendant 3 heures. Ensuite, 1 ml d'une solution à 30 % de 2-éthylhexanoate de sodium dans du n-butanol ont été ajoutés au mélange ci-dessus, suivi d'agitation pendant 30 minutes. 100 ml d'acétate d'éthyle ont été ajoutés au mélange. Les cristaux précipités ont été rassemblés, lavés avec de l'acétate d'éthyle, et séchés sous vide pour fournir 310 mg de sel disodique d'acide 7-[D- α -(4-hydroxy-pyrazino[2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -(4-hydroxyphényl)acétamido]-3-(1-carboxy-

14.

méthyltétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique.

p.f. 253°C (avec décomposition)

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} = 1762 \text{ cm}^{-1}$ (β -lactame)RMN (DMSO- d_6 - D_2O)

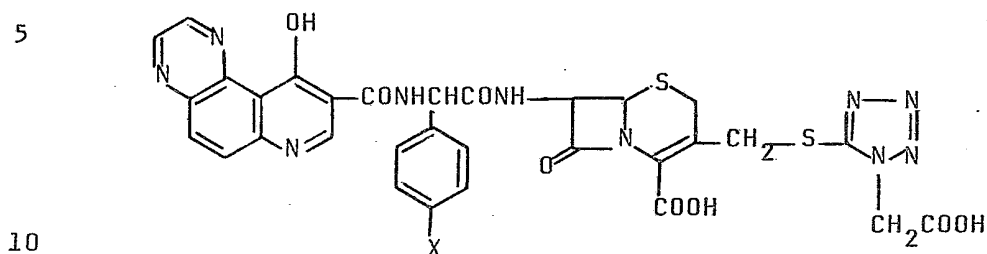
5 $\delta = 3,48$ (2H, large s), 4,29 (2H, large s),
4,68 (2H, large s), 4,93 (1H, d, J=5 Hz),
5,67 (1H, d, J=5 Hz), 5,93 (1H, s),
6,78 (2H, d, J=8 Hz), 7,42 (2H, d, J=8 Hz),
8,08 (2H, s), 8,93 (1H, d, J=2 Hz),
10 9,01 (1H, s), 9,12 (1H, d, J=2 Hz).

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

15.

REVENDEICATIONS

1 - Composé de céphalosporine, caractérisé en ce qu'il a la formule générale :

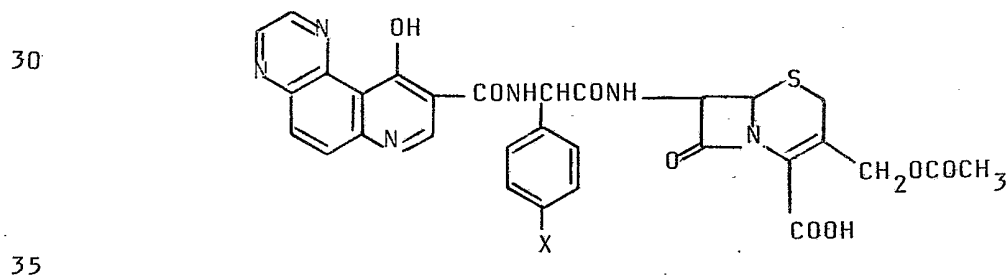


où X représente l'atome d'hydrogène ou le groupe hydroxy, et son sel.

15 2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est formé par l'acide 7-[D- α -(4-hydroxypyrazino [2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -phénylacétamido]-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique et ses sels pharmacologiquement acceptables.

20 3 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est formé par l'acide 7-[D- α -(4-hydroxypyrazino [2,3-f]quinoléine-3-carboxamido)- α -(4-hydroxyphényl)acétamido]-3-(1-carboxyméthyl-tétrazol-5-yl)thiométhyl- Δ^3 -céphem-4-carboxylique et ses sels pharmacologiquement acceptables.

25 4 - Composé de céphalosporine utile pour préparer le composé de la revendication 1, caractérisé en ce qu'il a la formule générale :



où X représente l'atome d'hydrogène ou le groupe hydroxy, et

son sel.

5 - Composition pharmaceutique à action antibactérienne, caractérisée en ce qu'elle renferme, en tant qu'ingrédient actif, au moins un des composés de céphalosporine indiqués dans la revendication 1.