

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 586 019

②1 N° d'enregistrement national :

85 12217

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 513/04; A 61 K 31/54 // (C 07 D 513/04,
279:00, 205:00) (A 61 K 31/54, 31:395).

①2

DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION À UN BREVET D'INVENTION

A2

②2 Date de dépôt : 9 août 1985.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOP « Brevets » n° 7 du 13 février 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés : 1^{re} addition au brevet 84 02138 pris le 13
février 1984.

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF, Société anonyme ré-
gie par les articles 118 à 150 de la loi sur les Sociétés
Commerciales. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Jean Georges Teutsch, Alain Bonnet et
Joszef Aszodi.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : André Bourgoïn.

⑤4 Nouveaux dérivés de l'acide 1-déthia 2-thia céphalosporanique, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤7 La présente demande de premier certificat d'addition a
pour objet d'illustrer par de nouveaux exemples la formule
générale I de la demande principale.

La présente demande concerne par exemple le produit 5
suivant :

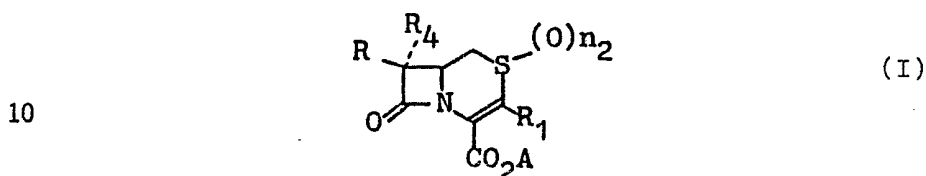
— trifluoroacétate et trifluorométhane sulfonate de 5-//7-
/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétyl/ amino/ 2-
carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo /4.2.0/ oct-2-èn 3-yl/ mé-
thyl/ thiéno/3,2-c/ pyridinium.

La présente demande a également pour objet l'application
comme médicaments des produits de ces nouveaux exemples
et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

FR 2 586 019 - A2

Dans la demande de brevet principal déposée le 13 Février 1984 sous le n° 84.02138, la Société demanderesse a décrit de nouveaux dérivés de l'acide 1-déthia, 2-thia cêphalosporanique, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

5 La demande principale a ainsi pour objet les produits de formule générale (I) :



dans laquelle R représente soit un radical $\text{Ra}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ dans lequel Ra
15 représente un radical organique, soit un radical $\begin{matrix} \text{R}_i \\ \text{R}_j \end{matrix} \text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ dans lequel

R_i et R_j identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné aliphatique ou aromatique, un radical hétérocyclique ou R_i et R_j forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un radical
20 cyclique éventuellement substitué, soit un radical R_b-NH- dans lequel R_b représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué.

R₁ représente, soit :

- a) un radical -Z-R₂, dans lequel R₂ est un radical alkyle, alkényle ou
25 alkynyle éventuellement substitué ou interrompu par un hétéroatome et Z représente un atome de soufre éventuellement oxydé, de sélénium, d'oxygène ou -NH-
- b) un radical Z_a-R₃, dans lequel R₃ représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué ou un ammonium
30 quaternaire éventuellement substitué et Z_a représente un radical méthylène, un atome de soufre, de sélénium, d'oxygène ou -NH-, soit Z_a représente une simple liaison, soit Z_a représente un radical -CH₂-S-
- c) un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant de 2 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou interrompu par un hétéroatome
- 35 d) un atome d'halogène, un radical nitrile, azido, thiocyanato ou isothiocyanato
- e) un radical azidométhyle, amino ou amino mono ou disubstitué méthyle, thiocyanato méthyle, isothiocyanatométhyle, carbamoyloxyméthyle
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy,
- 40 A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin,

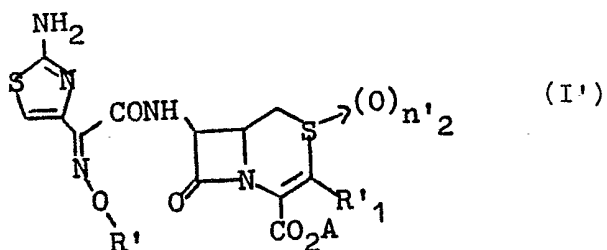
alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée ou A représente un groupement ester ou CO_2A représente un groupement CO_2^\ominus .

n_2 représente un entier égal à 0, 1 ou 2 ainsi que les sels, les produits de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

Les produits de formule (I) peuvent se présenter sous forme racémique ou optiquement active.

Parmi les produits de formule (I), la présente demande a plus spécialement pour objet les produits répondant à la formule (I') :

10



15

isomère syn

dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué, R'_1

20 représente soit :

a) un radical $Z'-R'_2$ dans lequel R'_2 représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome et éventuellement substitué par un radical amino, carboxy libre estérifié ou salifié ou par un radical aryle ou arylthio éventuellement substitué, Z' représente un atome de soufre ou d'oxygène ;

b) un radical $Z'_a-R'_3$ dans lequel R'_3 représente un radical phényl, aryle hétérocyclique éventuellement substitué ou un radical ammonium éventuellement substitué et Z'_a représente un radical méthylène, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ou un atome de soufre, d'oxygène, de sélénium ou un

30 simple liaison ;

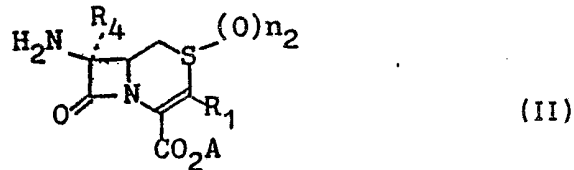
c) un radical alkyle ou alkényle ayant de 2 à 4 atomes de carbone éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou substitué par un aryle ;

d) un radical azidométhyle, aminométhyle ou carbamoyloxy méthyle ;

35 n'_2 représente les nombres 0 ou 1 et A a la valeur indiquée ci-dessus.

L'invention décrite dans la demande de brevet principal concerne également un procédé de préparation des produits de formule générale (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite

40 un produit de formule (II) :



5

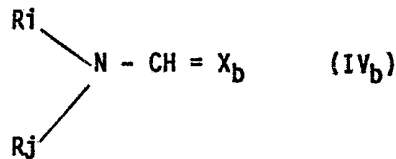
dans laquelle R_1 , R_4 , A et n_2 ont la signification précédente, soit par un acide de formule (IV_a) :

10

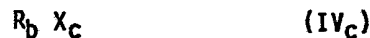


ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (IV_a) dans laquelle R_a représente un groupement organique, soit par un produit de formule (IV_b) :

15



20 dans laquelle R_i et R_j ont la signification indiquée ci-dessus et X_b représente un atome de soufre ou d'oxygène, soit par un produit de formule (IV_c) :

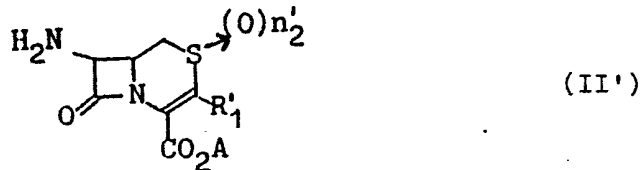


25 dans laquelle R_b représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué et X_c représente un atome d'halogène, pour obtenir un produit de formule (I), produit que l'on soumet, si nécessaire ou si désiré, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

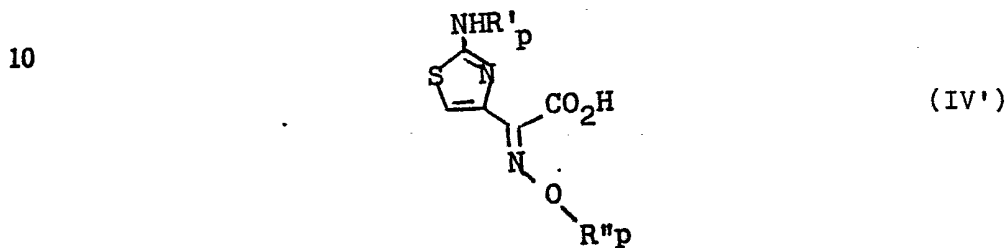
- 30 a) coupure par hydrolyse, hydrogénéolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie du ou des groupements protecteurs ;
 b) estérification ou salification par une base du ou des groupements carboxy ou sulfo ;
 c) salification par un acide du ou des groupements amino ;
 35 d) dédoublement de la molécule pour obtenir un produit optiquement actif ;
 e) oxydation de l'atome de soufre en position 2 du cycle isocéphème.

La demande de brevet principal a plus spécialement pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I') telle que décrite 40 précédemment, caractérisé en ce que l'on traite un produit de

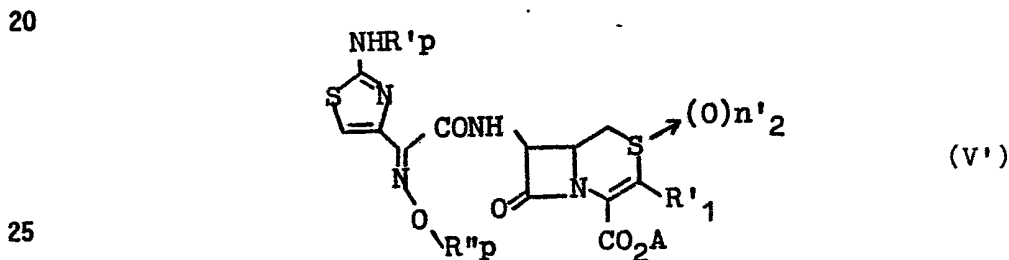
formule (II') :



dans laquelle R'_1 , A et n'_2 ont la signification précédente par un acide de formule (IV') :

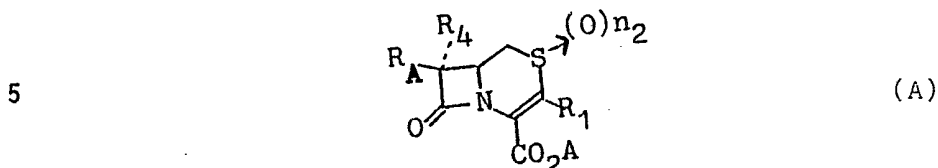


15 ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (IV') dans laquelle R'_p représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du radical amino et R''_p représente un groupement protecteur du radical hydroxyle ou R''_p représente R' pour obtenir un produit de formule (V') :

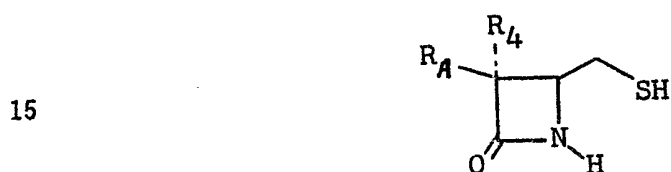


- produit que l'on soumet, si nécessaire ou si désiré, à l'une ou plusieurs
- 30 des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) coupure par hydrolyse, hydrogénéolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie du ou des groupements protecteurs ;
 - 35 b) estérification ou salification par une base du ou des groupements carboxy ;
 - c) salification par un acide du ou des groupements amino ;
 - d) dédoublement de la molécule pour obtenir un produit optiquement actif ;
 - 40 e) oxydation de l'atome de soufre en position 2 du cycle isocéphème.

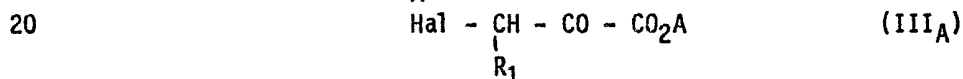
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (A) :



dans laquelle R_A représente soit un radical amino libre ou protégé par un groupement protecteur mono ou divalent soit R_A représente le radical R, R ayant la signification indiquée ci-dessus, R_1 , R_4 , A et n_2 ont la signification indiquée ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule :



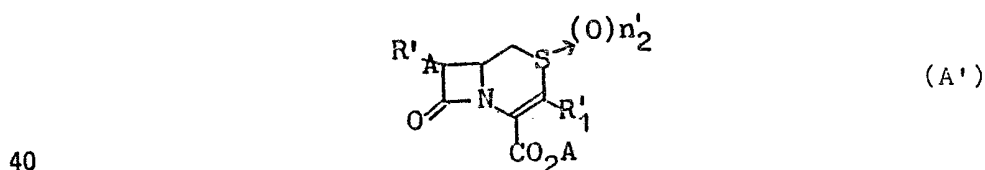
dans laquelle R_A et R_4 ont la signification indiquée ci-dessus avec un produit de formule (III_A) :



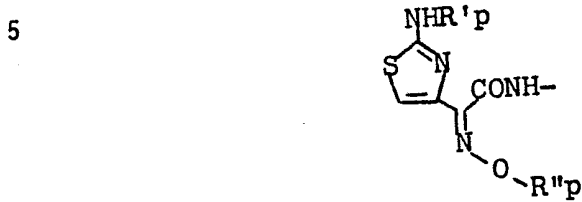
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, R_1 et A ont la signification précédente, pour obtenir un produit de formule (A), produit que l'on soumet, si nécessaire ou si désiré, à l'une quelconque ou à plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- 25
- a) coupure par hydrolyse, hydrogénéolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie du ou des groupements protecteurs ;
 - b) estérification ou salification par une base du ou des groupements carboxy ;
 - 30 c) salification par un acide du ou des groupements amino ;
 - d) dédoublement de la molécule pour obtenir un produit optiquement actif ;
 - e) oxydation de l'atome de soufre en position 2 du cycle isocéphème.

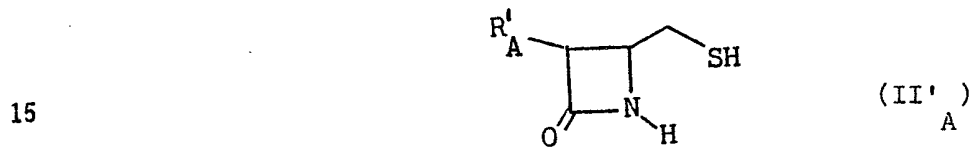
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (A') :



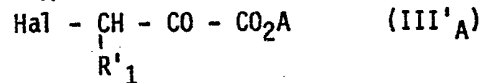
dans laquelle A, R'₁ et n'₂ ont la signification indiquée ci-dessus et R'_A représente un radical amino libre ou protégé par un groupement protecteur mono ou divalent, soit R'_A représente un radical :



10 dans laquelle R'^p et R''^p ont la signification indiquée ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II'_A) :



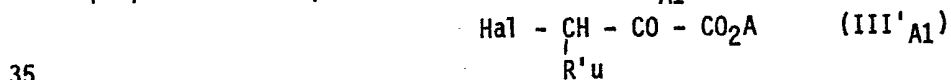
par un produit de formule (III'_A) :



20 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, R'₁ et A ont la signification précédente, pour obtenir un produit de formule (A'), produit que l'on soumet, si nécessaire ou si désiré, à l'une quelconque ou à plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- 25 a) coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie du ou des groupements protecteurs ;
- b) estérification ou salification par une base du ou des groupements carboxy ;
- c) salification par un acide du ou des groupements amino ;
- d) dédoublement de la molécule pour obtenir un produit optiquement
- 30 actif ;
- e) oxydation de l'atome de soufre en position 2 du cycle isocéphème.

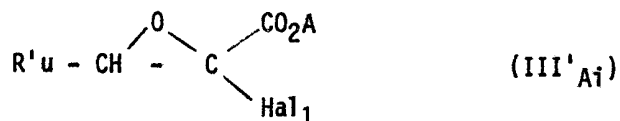
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (III'_{A1}) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, R'_u représente les valeurs de R₁ liées par un atome de carbone, R₁ et A ayant la signification indiquée ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule R'_uCHO par un produit de formule (Hal₁)₂

40 CHCO₂A en présence d'une base forte pour obtenir un produit de

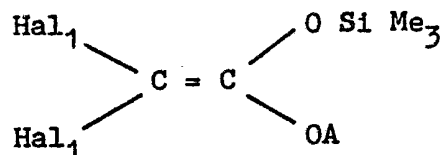
formule :



5

formules dans lesquelles Hal_1 représente un atome d'halogène, produit que l'on traite par un halogénure pour obtenir le produit de formule $(\text{III}'\text{A}_1)$ attendu.

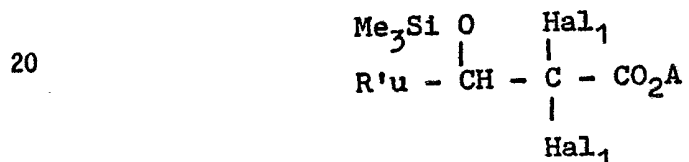
Une variante de ce procédé peut également être utilisée. Elle 10 consiste en l'action d'un produit de formule :



15

avec le produit de formule $\text{R}'\text{u} \text{CHO}$ en présence d'un fluorure, par exemple un fluorure de tétralkylammonium ou un fluorure de métal alcalin.

On obtient alors intermédiairement un produit de formule :

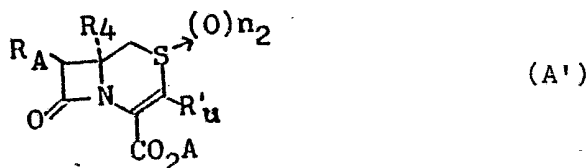


20

produit qui redonne le produit de formule $(\text{III}'\text{A}_1)$.

Les produits de formule $(\text{III}'\text{A}_1)$ peuvent également être 25 utilisés directement à la place des produits de formule (III_A) dans la réaction avec les produits de formule (II_A) . L'action des produits de formule $(\text{III}'\text{A}_1)$ avec les produits de formule (II_A) est effectuée de préférence en présence d'un carbonate de métal alcalin, de préférence le carbonate de lithium.

30 La demande de brevet principal a également pour objet une variante du procédé décrit ci-dessus de préparation des produits de formule (A') :

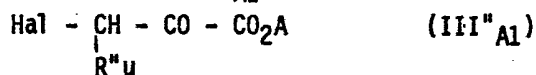


35

40

dans laquelle R_4 , R_A , n_2 , A et $R'u$ ont la signification indiquée ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II_A) tel que décrit ci-dessus par un produit de formule (III'_{A1}) tel que décrit ci-dessus.

5 La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (III''_{A1}) :

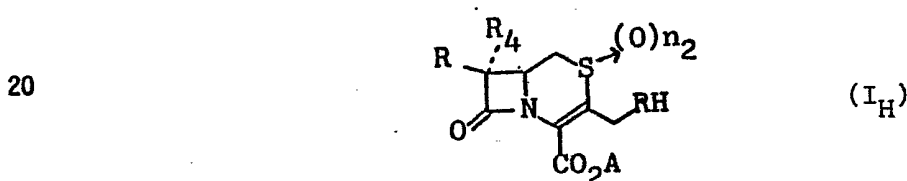


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, $R''u$ représente les 10 valeurs de R_1 liées par un hétérotaome, R_1 et A ayant la signification indiquée ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule :

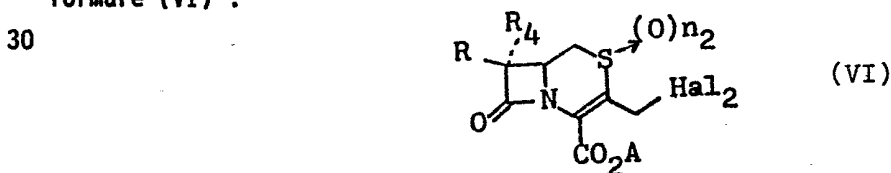


avec un produit de formule $R''u$ Hal pour obtenir le produit de formule 15 (III''_{A1}) attendu.

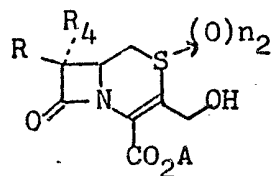
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I_H) :



dans laquelle R, R_4 , A et n_2 ont la signification indiquée 25 ci-dessus et RH représente un ammonium quaternaire éventuellement substitué ou un radical S-R'H dans lequel R'H représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, caractérisé en ce que, soit l'on fait agir un produit de formule R'H SH sur un produit de 30 formule (VI) :



35 formule dans laquelle R, R_4 , A et n_2 ont la signification précédente et Hal_2 représente un atome d'halogène, soit l'on fait agir une amine ou une imine sur un produit de formule (VII) :



(VII)

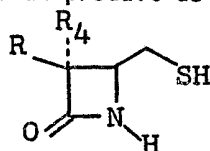
5

pour obtenir un produit de formule (I_H) que l'on soumet, si nécessaire ou si désiré, à l'une quelconque ou à plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) coupure par hydrolyse, hydrogénéolyse ou par action de la thiourée
- 10 de tout ou partie du ou des groupements protecteurs ;
- b) estérification ou salification par une base du ou des groupements carboxy ou sulfo ;
- c) salification par un acide du ou des groupements amino ;
- d) dédoublement de la molécule pour obtenir un produit optiquement
- 15 actif ;
- e) oxydation de l'atome de soufre en position 2 du cycle isocéphème.

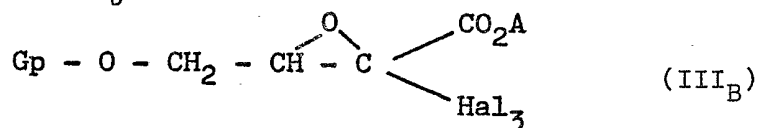
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (VI) telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II_B) :

20

(II_B)

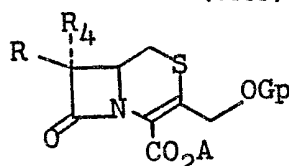
dans laquelle R et R₄ ont la signification indiquée ci-dessus, par

25 un produit de formule (III_B) :

(III_B)

dans laquelle A a la signification indiquée ci-dessus, Hal₃ représente un atome d'halogène et Gp un groupement protecteur du radical hydroxyle pour obtenir un produit de formule (VIII) :

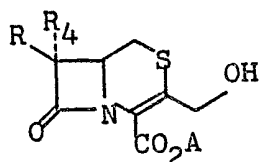
35



(VIII)

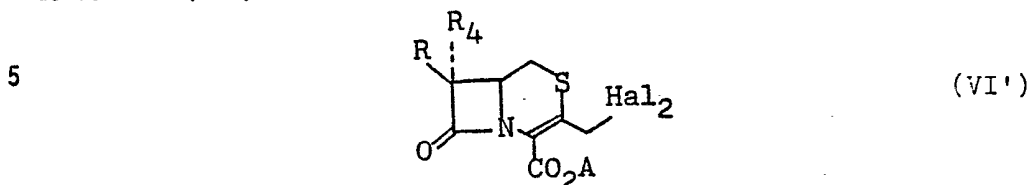
produit que l'on soumet à une réaction de déprotection pour obtenir le produit de formule (VII') :

40



(VII')

produit que l'on soumet éventuellement d'abord à un réactif d'oxydation ou que l'on soumet à une réaction d'halogénéation pour obtenir le produit de formule (VI') :



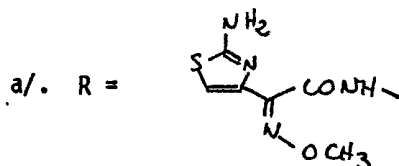
10 produit que l'on soumet éventuellement à une réaction d'oxydation.

La présente demande de premier certificat d'addition a pour objet d'illustrer par de nouveaux exemples la formule générale I du brevet principal.

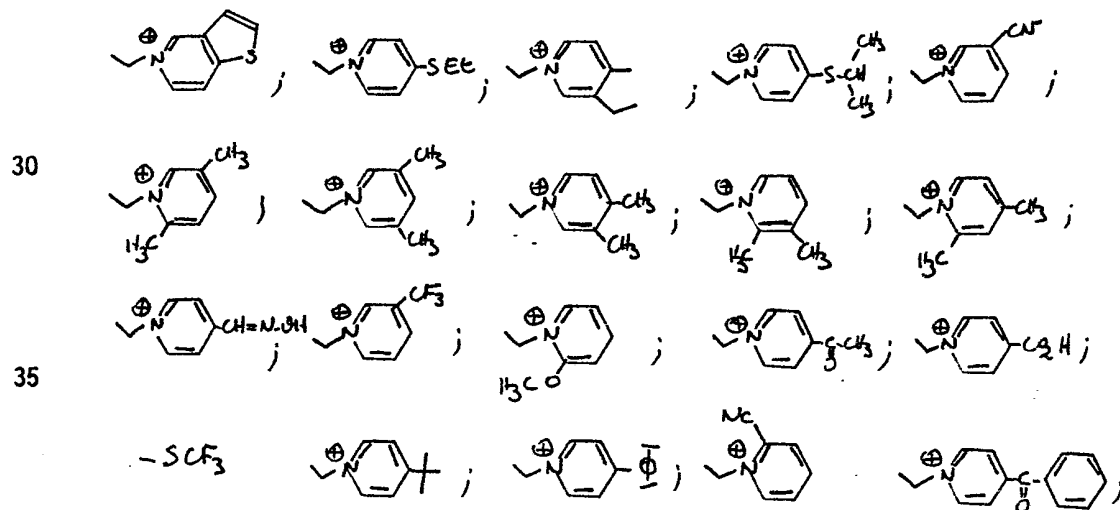
Une première liste de nouveaux exemples couverts par la 15 formule générale I du brevet principal est constituée par la liste suivante qui sera ci-après dénommée liste A.

Ces produits correspondent à la formule générale I dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène, n_2 représente le nombre 0 ; $CO_2 A$ représente le radical CO_2H ou CO_2^- .

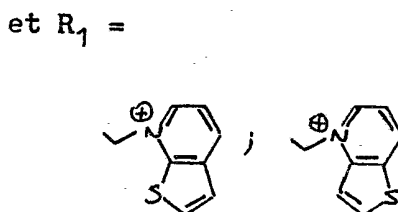
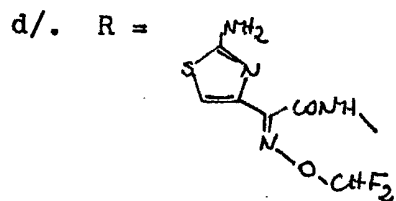
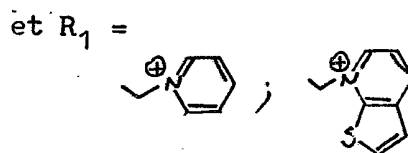
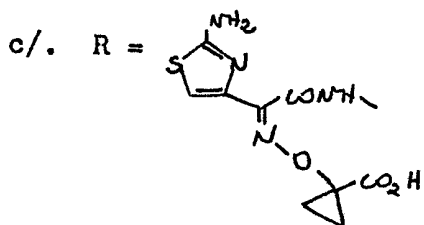
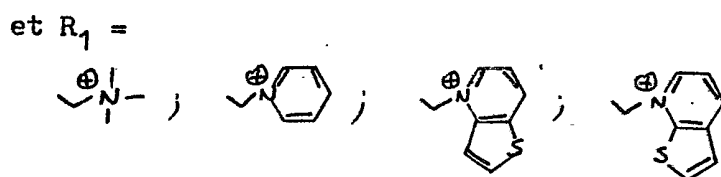
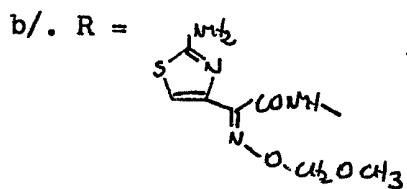
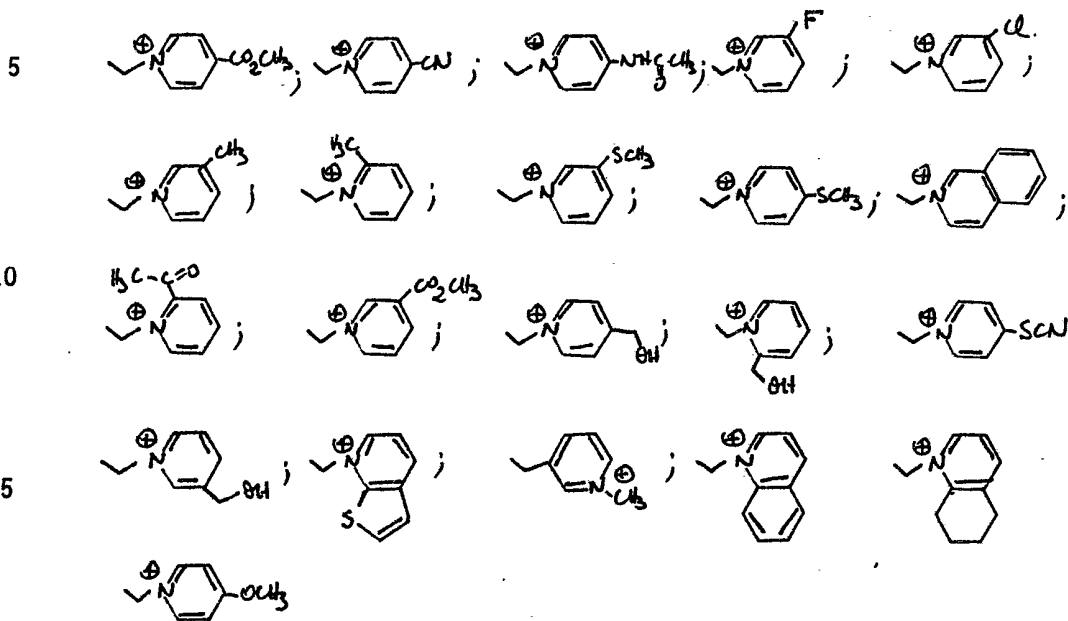
20

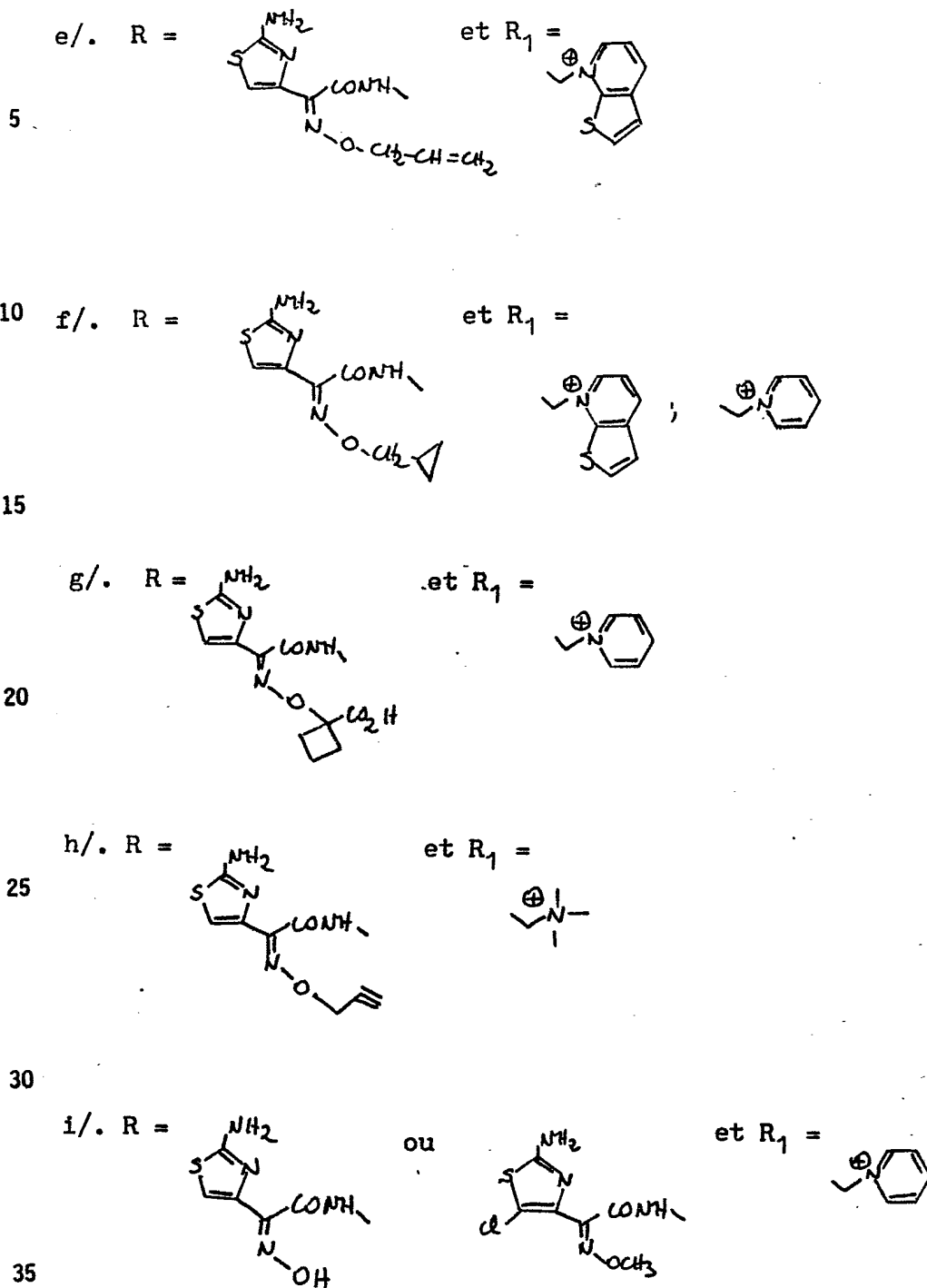


25 et $R_1 =$



40





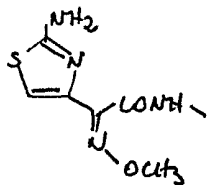
et les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou
40 organiques.

Les produits de la liste A ci-dessus sont cités dans les tableaux figurant soit dans la demande de brevet principal n° 84 02138 mentionnée ci-dessus, soit dans la demande de brevet européen n° 854.00218.5 déposée le 11 Février 1985 en revendiquant la priorité de la demande française n° 84.02138 et désignant notamment la France.

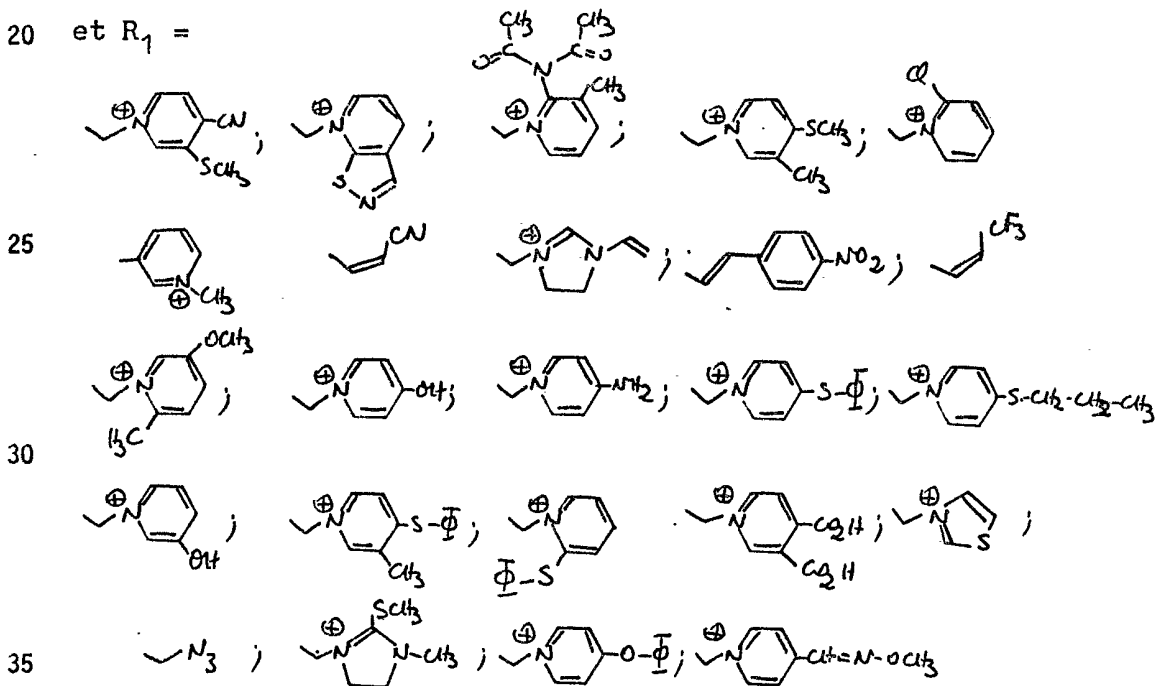
Une seconde liste de nouveaux exemples couverts par la formule générale I du brevet principal est constituée par la liste suivante qui sera ci-après dénommée liste A.

Ces produits correspondent à la formule générale I dans laquelle
 10 R_4 représente un atome d'hydrogène, n_2 représente le nombre 0 et $CO_2A = CO_2^-$ ou CO_2H .

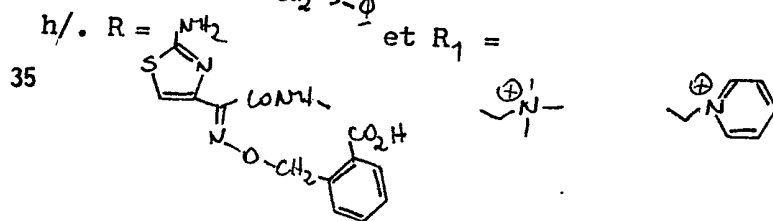
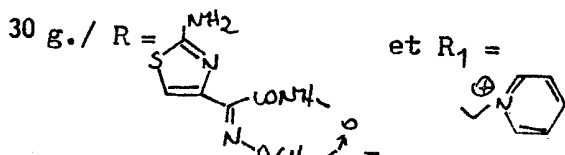
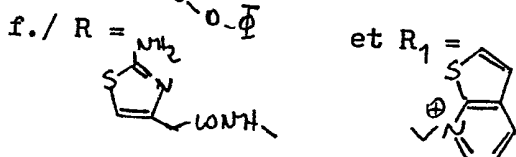
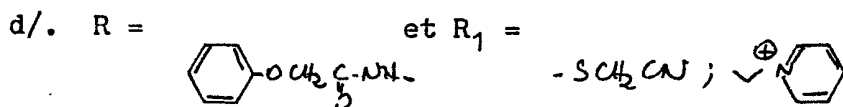
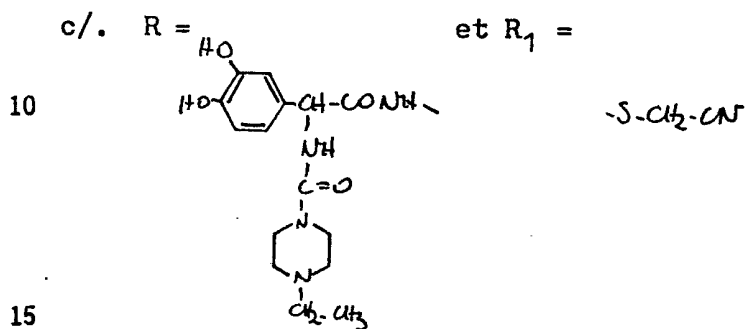
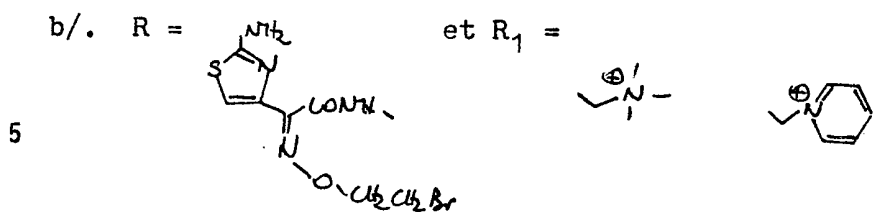
15 a/. R =

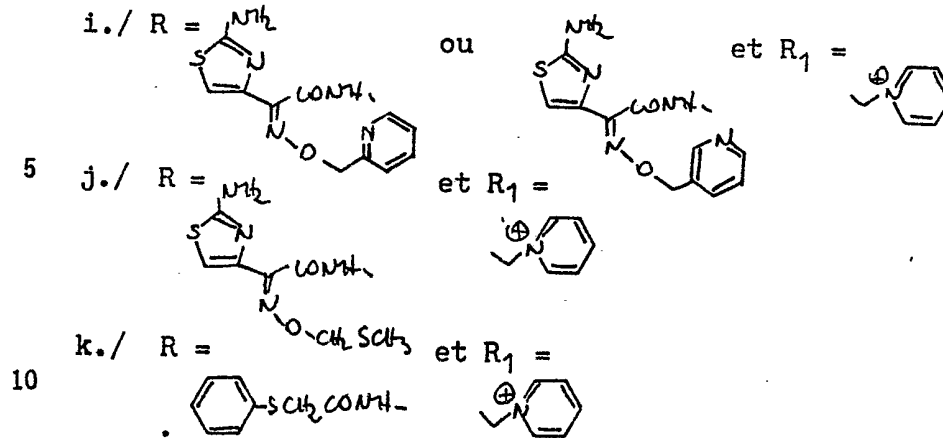


20 et $R_1 =$



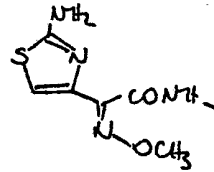
40



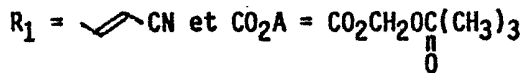


ainsi que le produit dans lequel R :

15



20



et les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou organiques.

25 Parmi les acides avec lesquels, on peut salifier les produits de la présente demande de certificat d'addition, on peut citer entre autres, les acides acétique, trifluoroacétique, maléïque, tartrique, méthanesulfonique, benzène sulfonique, p-toluène sulfonique, trifluorométhanesulfonique, formique, phosphorique, sulfurique,

30 chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique.

Les produits de la présente demande de certificat d'addition peuvent également se présenter sous la forme de sels internes.

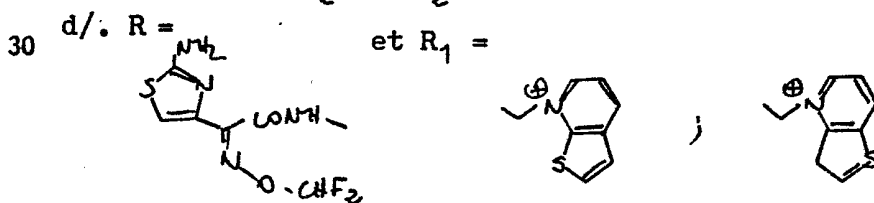
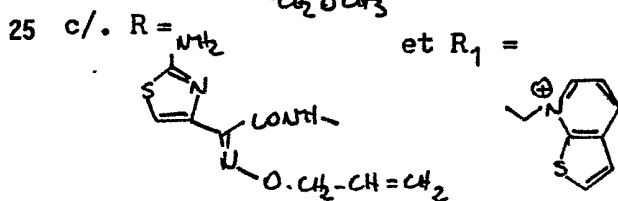
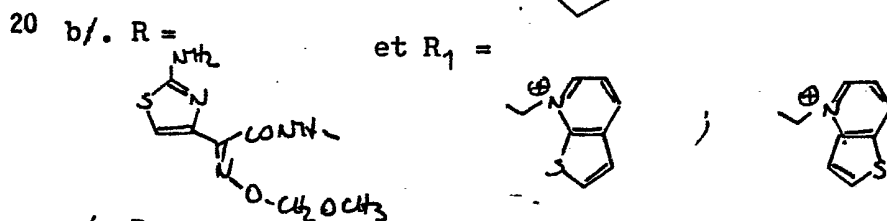
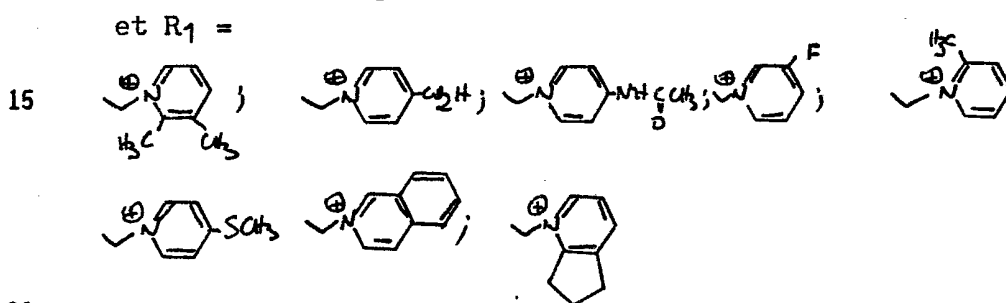
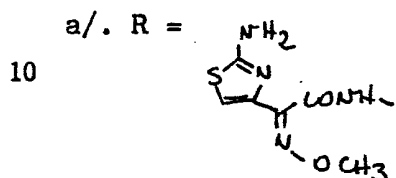
En particulier, les produits de la présente demande de certificat d'addition dans lesquels R₁ comporte un ammonium quaternaire peuvent se présenter soit sous forme de sel interne, le radical CO₂A représentant alors un radical CO₂[⊖], soit sous forme de sel avec un acide figurant dans la liste précitée. En particulier, on préférera les sels formés avec l'acide trifluorométhanesulfonique.

Le radical amino du cycle aminothiazolyle que comporte la majorité des produits de la présente demande de certificat d'addition peut

40

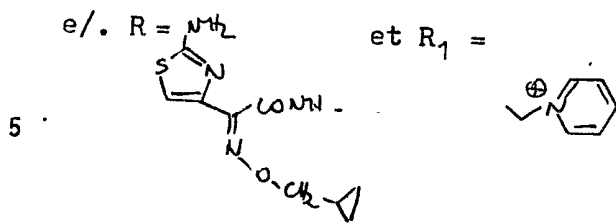
également être salifié par un des acides précités. On préfère alors l'acide trifluoroacétique.

Parmi les produits de la liste A précitée. On préfère les produits correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène, n_2 représente le nombre 0, $CO_2 A$ représente les radicaux CO_2H ou CO_2^\ominus et



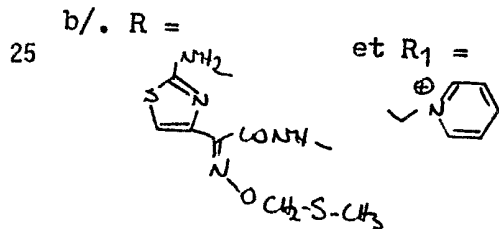
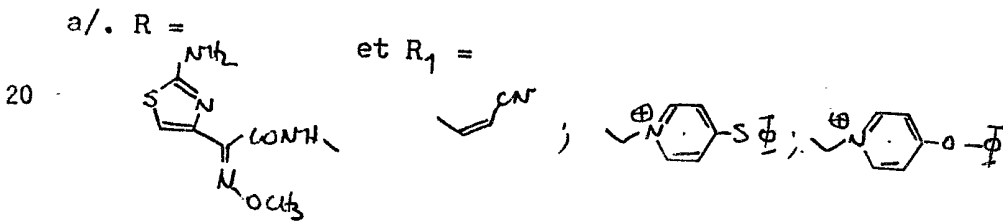
35

40



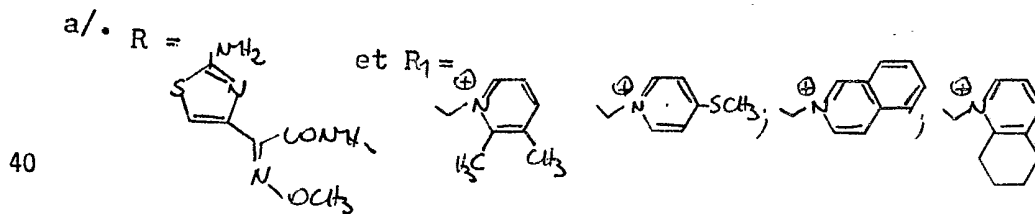
10

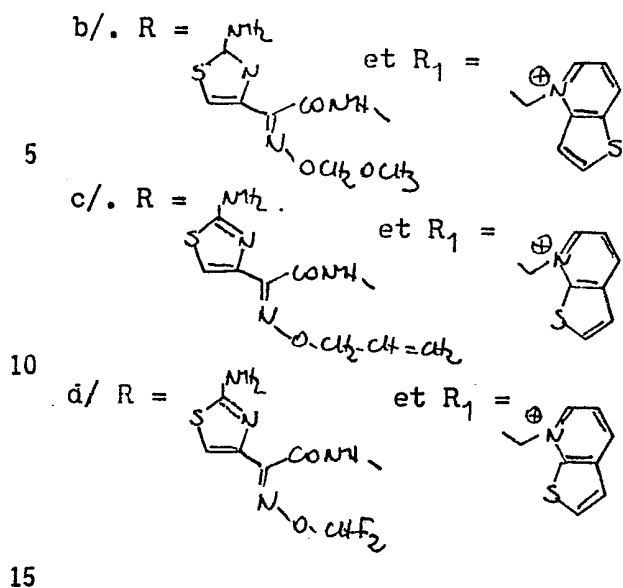
Parmi les produits de la liste B précitée, on préfère les produits correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle
 15 R₄ représente un atome d'hydrogène, n₂ représente le nombre 0, CO₂ A représente les radicaux CO₂H ou CO₂[⊖] et



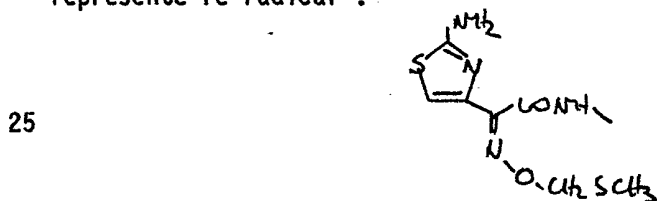
30


A l'intérieur de la liste A et parmi les produits particulièrement préférés de cette liste, on citera les produits de formule générale I dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène, n₂ représente le
 35 nombre 0 CO₂ A représente les radicaux CO₂H ou CO₂[⊖] et







A l'intérieur de la liste B et parmi les produits particulièrement préférés de cette liste, on citera le produit de formule générale I
20 dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène, n₂ représente le nombre 0, CO₂ A représente les radicaux CO₂H ou CO₂[⊖] et R représente le radical :



et R₁ représente le radical 

30 Les produits de la présente demande de certificat d'addition peuvent être préparés par les procédés de la demande principale rappelés ci-dessus. On trouvera dans la partie expérimentale des exemples de préparation de ces produits sauf indication contraire, les produits des exemples figurant ci-après dans la partie expérimentale et comportant en
35 position 3 un radical  N- sont préparés à partir du produit comportant, en position 3, un radical  OH. Des exemples de préparation détaillée de ce type figurent dans ladite partie expérimentale.

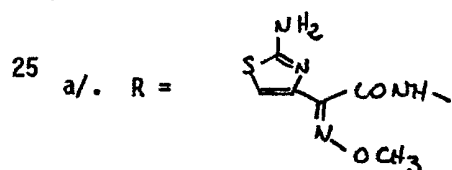
Comme les produits de formule générale (I) décrits dans le brevet principal, les produits de la présente demande de certificat

d'addition possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram (+) telles que les staphylocoques, les streptocoques et, notamment, sur les staphylocoques pénicillino-résistants. Leur efficacité sur les bactéries gram (-), notamment, sur les bactéries coliformes, les 5 klebsiella, les salmonella et les proteus est particulièrement remarquable.

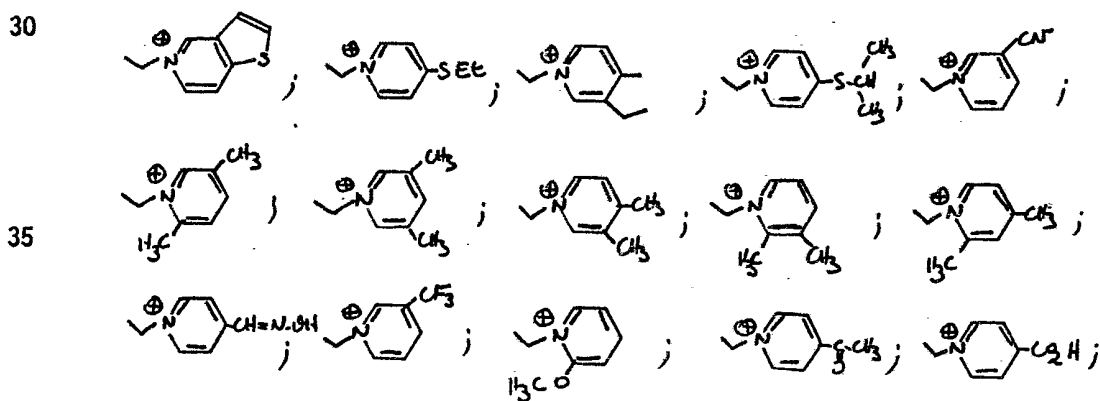
Ces propriétés rendent aptes lesdits produits à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à 10 staphylococoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, bronchopneumonies, suppuration pulmonaire.

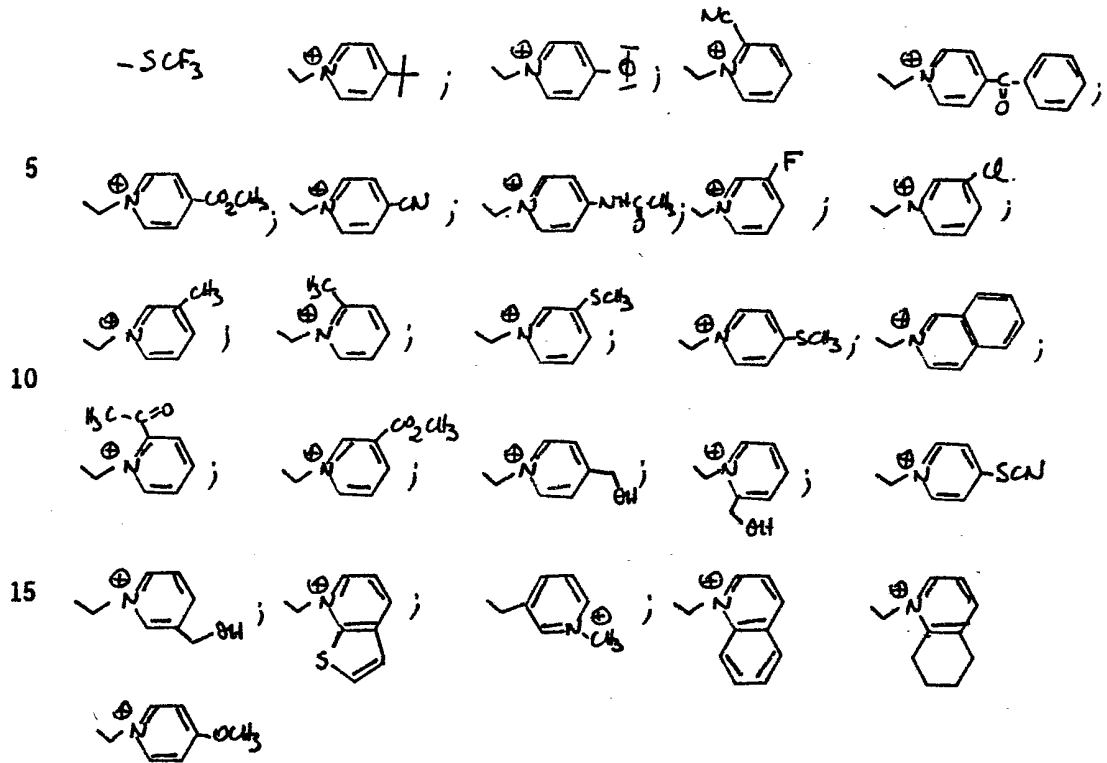
Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments 15 dans le traitement des colibacillooses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (-).

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits de 20 formule générale I du brevet principal dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène, n_2 représente le nombre 0, $CO_2 A$ représente le radical CO_2H ou CO_2^- .

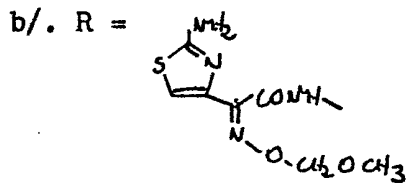


et $R_1 =$

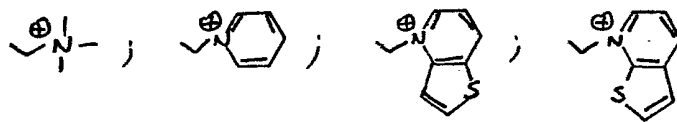




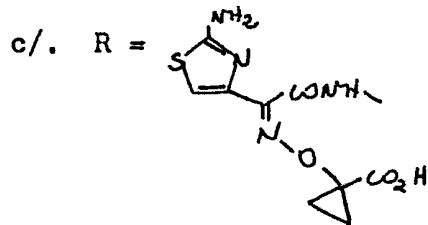
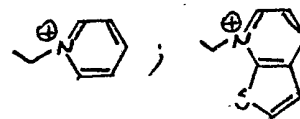
20



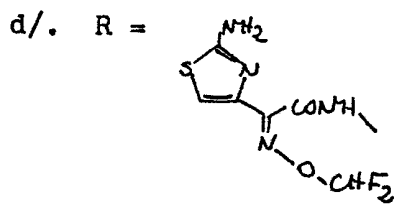
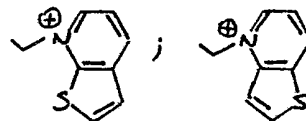
25

et R₁ =

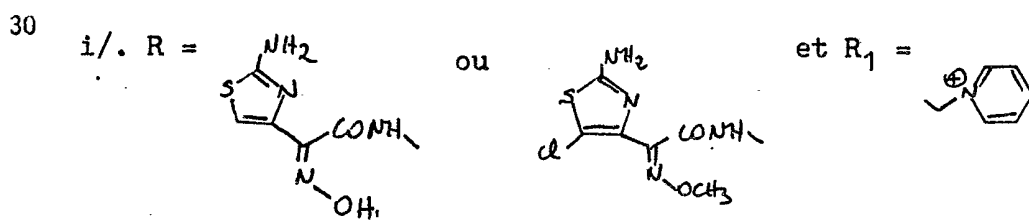
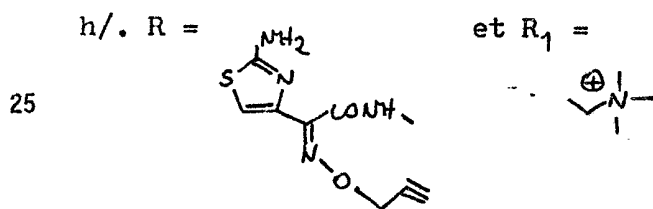
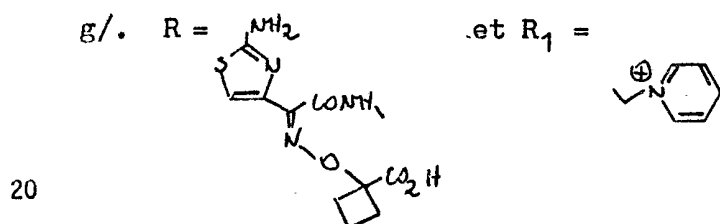
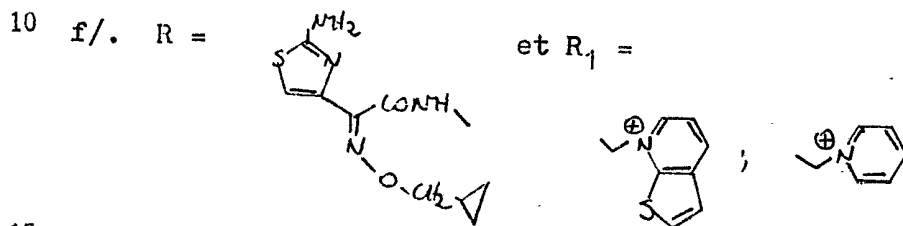
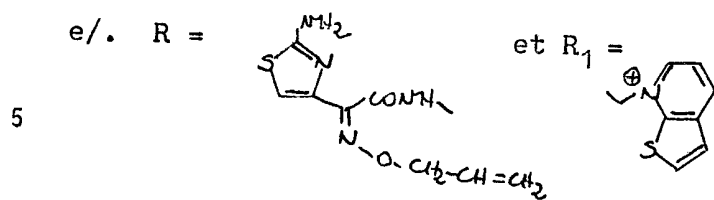
30

et R₁ =

35

et R₁ =

40

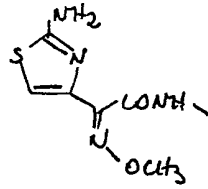


35

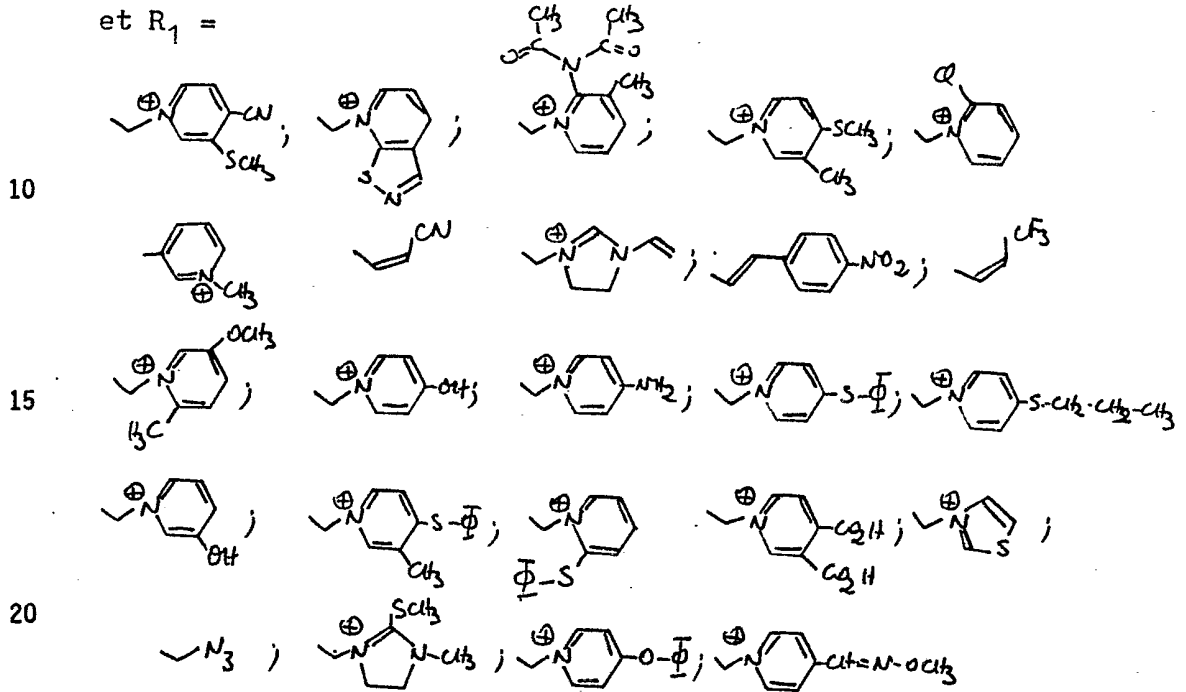
et les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou organiques et les produits de formule générale I du brevet principal dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène, n₂ représente le nombre 0 et CO₂A = CO₂[⊖] ou CO₂H.

40

a/. R =



5

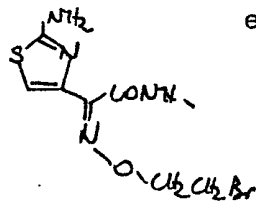
et R₁ =

10

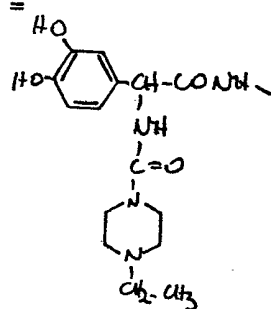
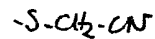
15

20

25 b/. R =

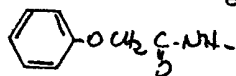
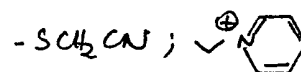
et R₁ =

30 c/. R =

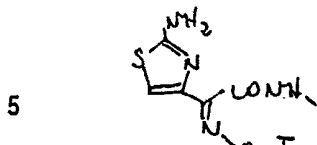
et R₁ =

35

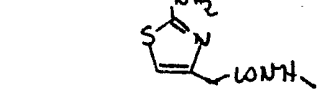
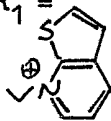
40 d/. R =

et R₁ =

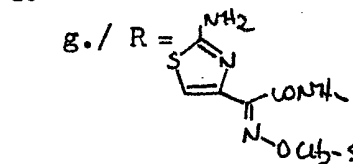
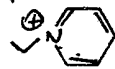
e./ R =

et R₁ =

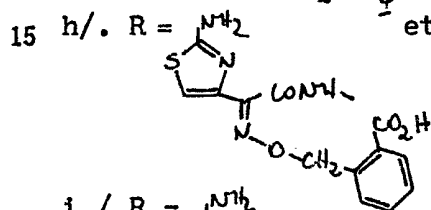
f./ R =

et R₁ =

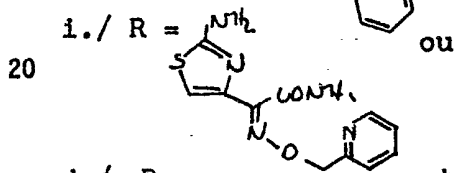
g./ R =

et R₁ =

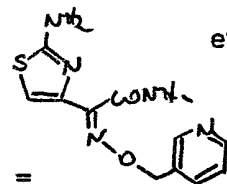
h./ R =

et R₁ =

i./ R =



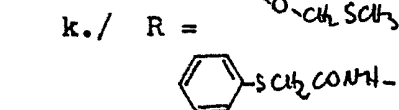
ou

et R₁ =

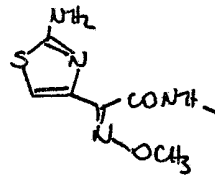
j./ R =

et R₁ =

k./ R =

et R₁ =

30 ainsi que le produit dans lequel R :



35

R₁ = CN et CO₂A = CO₂CH₂OC(=O)(CH₃)₃

et les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou
40 organiques.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale, intramusculaire ou par voie locale en application 5 topique sur la peau et les muqueuses.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, 10 les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le 15 stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent, notamment, se présenter sous forme 20 d'une poudre destinées à être dissoute extemporanément dans un véhicule appropriés, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 0,250 g et 4 g par jour, par voie 25 orale chez l'homme, avec les produits décrits aux exemples 5, 13, 19, 38, 40, 85, 86 ou 92 ou encore comprise entre 0,500 g et 1 g trois fois par jour, par voie intramusculaire.

Les produits de la présente demande de certificat d'addition peuvent également être utilisés comme désinfectants des instruments 30 chirurgicaux.

Les produits décrits ci-après dans les exemples et qui comportent une fonction oxyimino possèdent la configuration syn.

EXEMPLE de REFERENCE A : Acide 7-/2-(2-aminothiazol-4-yl)
2-méthoxyimino acétamido/8-oxo 4-thia 3-méthoxyméthyl
1-azabicyclo /4-2-0/ oct-2-ène 2-carboxylique syn cis racémique.

STADE A : méthoxyacétaldéhyde.

5 On porte au reflux 100 cm³ de diméthycétal du méthoxyacétaldéhyde, 100 cm³ d'eau et 3,2 cm³ d'acide chlorhydrique concentré puis effectue plusieurs distillations fractionnées et obtient 8,7 g de produit attendu.

STADE B : 2-chloro 3-méthoxyméthyl oxirane carboxylate de 1,1-diméthyl éthyle.

10 On refroidit à -20°C un mélange constitué de 2,106 g de méthoxyacétaldéhyde, 3,8 cm³ de dichloroacétate de terbutyle et 25 cm³ de tétrahydrofuranne. On introduit en 15 minutes 29 cm³ de terbutylate de potassium dans du tétrahydrofuranne (0,9 M/l) et laisse en contact 1 heure 20 minutes. On ajoute 25 cm³ d'éther et 25 cm³ d'eau et
 15 extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau saturée en chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie sur silice le résidu obtenu, élue au chlorure de méthylène et obtient 1,44 g de produit attendu.

STADE C : 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/
 20 8-oxo 2-hydroxy 3-méthoxyméthyl 4-thia 1-azabicyclo /4-2-0/ octane 2-
carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

On mélange 1,38 g de 2-chloro 3-méthoxyméthyl oxirane carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 2,736 g de 4-mercaptométhyl 3-/2-(2-tritylaminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 2-oxo 1-azétidine cis
 25 syn racémique préparé selon le procédé décrit dans le brevet belge 894.795 et 12 cm³ de diméthylformamide. Après 10 minutes de contact, on ajoute 458 mg de carbonate de lithium et agite pendant 2 heures 50 minutes. On verse le mélange réactionnel dans 100 cm³ d'eau et 60 cm³ d'acétate d'éthyle. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase
 30 organique à l'eau, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu à l'éther et obtient 3,058 g de produit attendu.

Analyse : C₃₈H₄₁O₇N₅S₂ : 743,91

Calculé C% 61,35 H% 5,56 N% 9,41 S% 8,62

Trouvé 61,1 5,7 8,9 8,4

35 STADE D : 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxy imino acétamido/
8-oxo-3-méthoxy méthyl 4-thia 1-azabicyclo /4-2-0/ oct-2-ène 2-carboxylate
de 1,1-diméthyléthyle.

On met en suspension 4,44 g de tétraiodure de diphosphore dans
 35 cm³ de pyridine, agite 5 minutes et ajoute, en une seule fois, 3,058 g
 40 de 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 8-oxo 2-

hydroxy 3-méthoxyméthyl 4-thia 1-azabicyclo/4-2-0/ octane 2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et agite pendant 2 heures 40 minutes. On distille la pyridine, reprend le résidu avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre, ajoute 50 cm³ d'acide chlorhydrique N au filtrat, agite vigoureusement et décante 5 la phase organique, lave à l'eau, sèche, concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice par un mélange chlorure deméthylène-acétate d'éthyle (85-15). On concentre à sec les fractions intéressantes, recristallise dans le méthanol et obtient 703mg de produit attendu.

10 Analyse C₃₈H₃₉O₆N₅S₂ : 725,89

Calculé C% 62,88 H% 5,41 N% 9,65 S% 8,83

Trouvé 62,7 5,4 9,6 8,8

STADE E : Acide 7-/2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 8-oxo 4-thia 3-méthoxyméthyl 1-azabicyclo /4-2-0/ oct-2-ène 2-carboxylique syn

15 cis racémique.

On dissout 246 mg de 7-/2-(2-tritylaminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido 8-oxo 3-méthoxyméthyl 4-thia 1-azabicyclo /4-2-0/ oct-2-ène 2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 1 cm³ d'acide trifluoroacétique et laisse en contact pendant 50 minutes à température ambiante. On ajoute 20 12 cm³ d'éther isopropylique, filtre le précipité formé et obtient 176 mg de trifluoroacétate brut que l'on dissout dans l'éthanol. On ajoute 2 gouttes de pyridine, laisse cristalliser pendant 1 heure et obtient 88 mg de produit attendu.

Analyse C₁₅H₁₇O₆N₅S₂ : 427,46

25 Calculé C% 42,15 H% 4,01 N% 16,38 S% 15,00

Trouvé 42,2 4,0 16,2 15,0

EXEMPLE de REFERENCE B : Acide 7-/2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 8-oxo 3-/(1-méthyl 1H tétrazol-5-yl) thio méthyl/ 4-thia 1-azabicyclo /4-2-0/ oct-2-ène 2-carboxylique syn cis racémique.

30 STADE A : 2-(1,1-diméthyl éthyl) diméthyl silyloxy/ éthanol.

A 20°C, on mélange sous azote :

- 18 g de chlorure de tertbutyl de méthyl silyle,
- 150 cm³ de dichloro méthane,
- 17,5 cm³ de diméthyl formamide,
- 35 - 33,6 cm³ d'éthylène glycol.

Après dissolution complète, on ajoute en 5 minutes, 20,1 cm³ de triéthylamine puis ajoute 1,8 g de 4-diméthyl amino pyridine. Après 2 h 45 d'agitation, on verse la solution dans 120 cm³ d'eau et neutralise avec de l'acide chlorhydrique N (environ 40 cm³) de manière à obtenir un 40 pH de 3. On décante, réextrait la phase aqueuse avec 20 cm³ de pentane,

puis on lave la phase organique avec 60 cm³ d'eau qu'on réextrait avec 20 cm³ de pentane. La phase organique est séchée et distillée sous pression réduite. Après rectification, on isole 13,9 g de produit attendu.

5 Eb 16 mm/Hg = 82°-86°C

STADE B : 2-/(1,1-diméthyl éthyl) diméthyl silyloxy/ acétaldéhyde.

Sous agitation et azote, on dissout 4,71 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 120 cm³ de dichlorométhane. On refroidit à -70°C et introduit en 12 minutes en maintenant la température à -65°C, une solution comprenant 8,6
10 cm³ de diméthylsulfoxyde et 26 cm³ de dichlorométhane. Puis après 10 minutes de contact à cette température, on introduit en 12 minutes la solution suivante à -65°C qui comprend 8,81 g de 2-/(1,1-diméthyl éthyl) diméthyl silyloxy/ éthanol obtenu au stade A, 50 cm³ de dichlorométhane et 8,86 cm³ de pyridine. Après 15 minutes de contact à cette température, on
15 ajoute en 8 minutes à -65°C, 35 cm³ de triéthylamine. A +13°C, on neutralise par de l'acide chlorhydrique N, de manière à obtenir un pH de 4. On décante, réextrait avec 50 cm³ de dichlorométhane, sèche la phase organique et distille sous pression réduite. Le produit brut est chromatographié sur silice en éluant au dichlorométhane. On isole
20 finalement 7,95 g de produit attendu.

STADE C : 2-chloro 3-(tertbutyl diméthyl silyloxy méthyl) oxirane carboxylate de 1,1-diméthyl éthyle.

On opère comme au stade B de l'exemple de référence A en prenant la précaution d'introduire en même temps les solutions de tertbutylate de
25 potassium et 7,95 g d'aldéhyde obtenu au stade B à -20°C, dans une solution de dichloroacétate de 1,1-diméthyl éthyle et obtient, après chromatographie sur silice (éluant : hexane-dichlorométhane 6-4), 9,4 g de produit attendu.

STADE D : 7-/2-(2-tritylaminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/
30 8-oxo 2-hydroxy 3-/(1,1-diméthyl éthyl) diméthyl silyloxy méthyl/ 4-thia 1-azabicyclo /4-2-0/ octane-2-carboxylate de 1,1-diméthyl éthyle.

On opère comme au stade C de l'exemple de référence A, avec un temps de réaction de 16 heures. Après chromatographie sur silice et élution au dichlorométhane-acétate d'éthyle(75-25), on isole à partir de 8,31 g de 4-
35 mercaptométhyl 3 /2-(2-trityl amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 2-oxol-azétidine cis syn racémique et du produit obtenu ci-dessus, 9,09 g de produit cyclisé.

STADE E : 7-/2-(2-tritylaminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 8-oxo
3-/(1,1-diméthyl éthyl) diméthyl silyloxy méthyl/ 4-thia 1-azabicyclo
40 /4-2-0/ oct-2-ène 2-carboxylate de 1,1-diméthyl éthyle.

On opère comme précédemment dans l'exemple de référence A, stade D. Le contact est réduit à 55 mm. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau, acidifié avec de l'acide chlorhydrique 2N jusqu'à pH 1,4 et extrait à l'acétate d'éthyle. En partant de 9,09 g de produit obtenu ci-dessus, on isole, après chromatographie, 4 g de produit attendu.

Spectre UV

- dans l'éthanol

infl : 233 nm E_1^1 : 364
 infl : 265 nm E_1^1 : 173
 10 max : 302 nm E_1^1 : 229 $\epsilon = 18900$

STADE F : 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 8-oxo 3-hydroxy méthyl 4-thia 1-azabicyclo /4-2-0/ oct-2-ène 2-carboxylate de 1,1-diméthyl éthyle.

On met en suspension 2,595 g de dérivé silylé obtenu au stade E dans 15 30 cm³ d'acétone et 4,7 cm³ d'acide chlorhydrique N. La solution devient limpide peu à peu et après 3 heures d'agitation, on ajoute 7,7 cm³ d'eau bicarbonatée saturée et distille l'acétone sous pression réduite. On ajoute 20 cm³ de dichlorométhane, agite, décante, réextrait et sèche la phase organique et distille sous pression réduite. La gomme résiduelle est 20 dissoute avec 5,5 cm³ d'acétate d'éthyle, auquel on ajoute 43 cm³ d'éther. Après 3 h 15 d'agitation, on filtre les cristaux formés, rince et sèche. On isole ainsi 2,232 g de produit attendu.

STADE G : 7-/2-(2-tritylaminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 8-oxo 25 3-chlorométhyl 4-thia 1-azabicyclo /4-2-0/ oct-2-ène 2-carboxylate de 1,1-diméthyl éthyle.

On dissout 623 mg d'alcool obtenu au stade F dans 8 cm³ de dichlorométhane avec 834 mg de chlorure de tosyle et introduit en 20 minutes, la solution suivante comprenant 534 mg de 4-diméthyl amino 30 pyridine et 5 cm³ de dichlorométhane. Après 1 heure d'agitation, on ajoute 2,2 cm³ d'acide chlorhydrique N, agite, décante, sèche la phase organique. Après distillation sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice en éluant avec du dichlorométhane-acétate d'éthyle (9-1). Le produit attendu cristallise dans l'éther ; on en 35 obtient 245 mg.

Spectre UV

- dans EtOH

infl : 224 nm E_1^1 : 441 $\epsilon = 38200$

infl : 264 nm E_1^1 : 179

infl : 271 nm E_1^1 : 164

5 max : 306 nm E_1^1 : 222 $\epsilon = 19200$

STADE H : 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 8-oxo 3-/(1-méthyl 1H tétrazol-5-yl) thiométhyl/ 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo /4-2-0/ oct-2-ène 2-carboxylate de 1,1-diméthyl éthyle.

On dissout 301 mg du produit obtenu au stade G, 114 mg du sel de sodium du 1-méthyl 5-mercapto 1,2,3,4-tétrazole dans 3 cm³ de diméthylformamide. Après 1 h 40 d'agitation, on verse la solution dans 30 cm³ d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et distillée sous pression réduite. La gomme obtenue est dissoute dans l'acétate d'éthyle (2 cm³) et on ajoute de l'éther jusqu'à la limite de la solubilité. On filtre les cristaux obtenus après 45 minutes, rince à l'éther, sèche et obtient en 2 jets, 283 mg du dérivé cherché.

STADE I : Acide 7-/2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ 8-oxo 3-/(1-méthyl 1H tétrazol 5-yl) thiométhyl/ 4-thia 1-azabicyclo /4-2-0/ oct- 2-ène 2-carboxylique.

20 On opère comme dans l'exemple 1, stade E, mais le produit brut est dissout dans l'eau bicarbonatée et acidifiée à pH 4, puis filtré après avoir distillé une grande partie de l'eau. A partir de 371 mg de produit obtenu au stade H, on isole 61 mg de produit attendu.

Spectre UV

25 1) dans EtOH

max : 302 nm E_1^1 : 295 $\epsilon = 15100$

2) dans EtOH/HCl N/10

infl : 273 nm E_1^1 : 304

max : 285 nm E_1^1 : 318 $\epsilon = 16300$

30 infl : 292 nm E_1^1 : 312 $\epsilon = 16000$

infl : 309 nm E_1^1 : 245 $\epsilon = 12500$

On prépare les produits optiquement actifs correspondants et en particulier le 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxy imino acétamido/8-oxo 3-hydroxyméthyl 4-thia 1-azabicyclo/4,2,0/ oct-2 ène 2-carboxylate de 1,1 diméthyléthyle syn 6S.7S en opérant comme à l'exemple de référence A en partant du 4-mercaptométhyl 3-/2-(2-tritylamino thiazol 4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/2-oxo 1 azétidine cis syn 3S, 4S décrite dans la demande française BF. 2.538.389.

Le produit obtenu possède les caractéristiques physico-chimiques suivantes : F = 180°C.

U.V.

1/. dans l'éthanol :

infl : 222 nm E_1^1 : 444

infl : 237 nm E_1^1 : 352

5 max : 302 nm E_1^1 : 223 $\epsilon = 15\ 900$

2/. dans l'éthanol et HCl 0,1 N :

infl : 221 nm E_1^1 : 464

infl : 263 nm E_1^1 : 204

infl : 285 nm E_1^1 : 294

10 infl : 293 nm E_1^1 : 310 $\epsilon = 22\ 100$

infl : 300 nm E_1^1 : 299

infl : 310 nm E_1^1 : 230

Exemple 1 : Trifluoroacétate et trifluorométhane sulfonate de

5 5-//7-//2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétylamino/

15 2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo /4,2,0 / oct-2-ène 3-yl/ méthyl/ thiéno/3,2-c/pyridinium

Stade A : Trifluoro méthane sulfonate de 5-// 7-//2-(2-triphényl-méthylamino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétylamino 2-terbutoxy carbonyl 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 3-yl/méthyl/

20 thiéno /3,2-c/ pyridinium.

On dissout 0,178 g de 5-//7-//2-(2-triphénylméthylamino 4-thiazolyl)

2-(méthoxyimino) acétylamino/ 2-terbutoxy carbonyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct 2-ène 3-yl/méthyl/ hydroxy dans 4 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 0,174 g de thiéno /3,2-c/ pyridine,

25 refroidit à -70°C, ajoute 4,4 cm³ de solution d'anhydride trifluoro méthane sulfonique 0,1 M/l dans le chlorure de méthylène, agite pendant 30 minutes à 0°C, verse dans l'eau, décante, extrait au chlorure de méthylène, concentre à sec par distillation sous pression réduite, obtient 0,350 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant par 30 le mélange chlorure de méthylène-méthanol (97/3), puis (95/5) et (90/10). On isole ainsi 90 mg de produit recherché.

Stade B : Trifluoro acétate et trifluoro méthane sulfonate de

5-//7-//2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétylamino/

2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 3-yl/ méthyl

35 thiéno /3,2-c/ pyridinium (Z) (6-R,S) (7-R,S).

On mélange 60 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple et 0,4 cm³ d'acide trifluoroacétique, agite à température ambiante pendant 50 minutes, ajoute 4 cm³ d'éther éthylique, essore, sèche et obtient 36 mg de produit recherché.

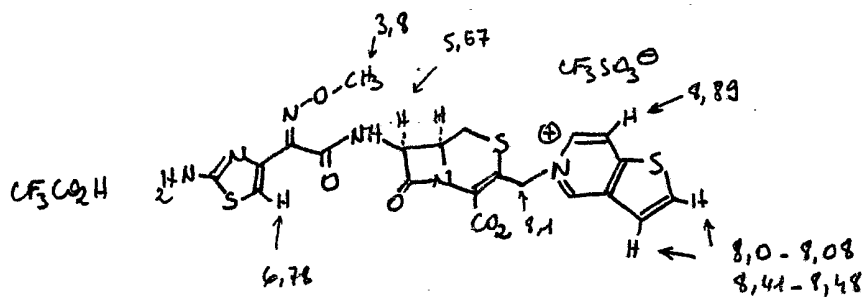
Spectre IR (mujol)

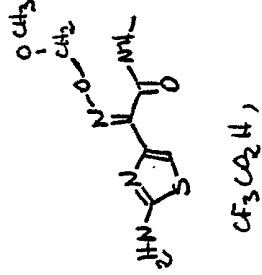
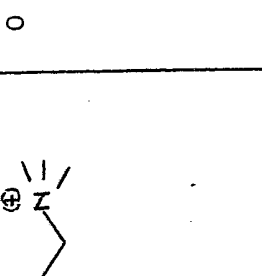
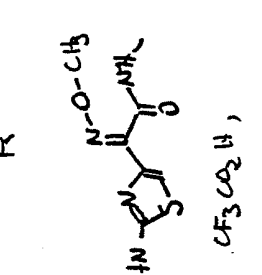
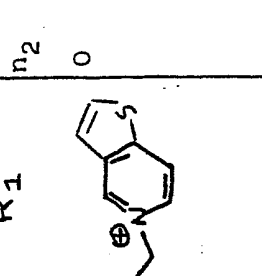
1772^{cm-1} β lactame1672^{cm-1}5 1630^{cm-1} -C=O1585^{cm-1} } - C=C1550^{cm-1} } C=N

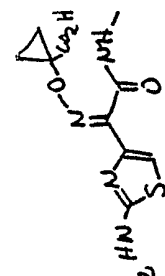
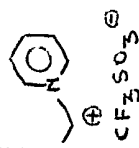

amide II

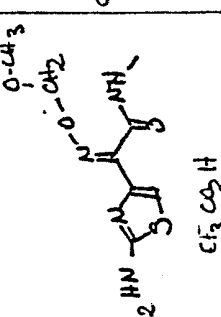
10

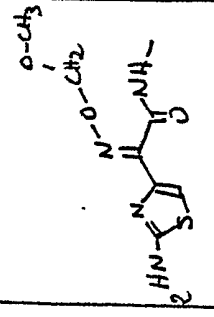
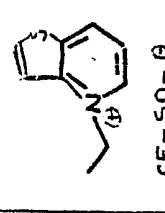
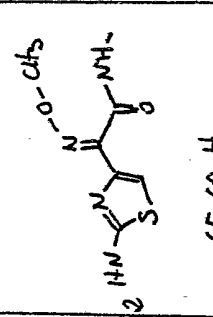
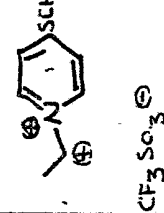
Spectre de RMN (DMSO) ppm

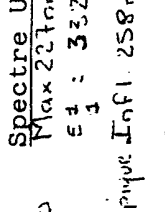
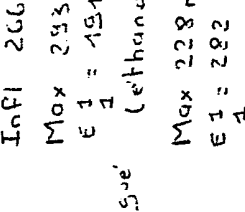



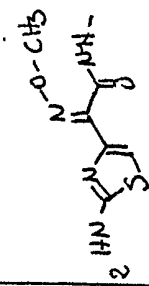
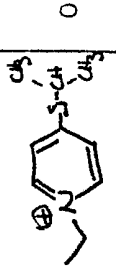

EXEMPLE 1	R	R1	n ₂	-CO ₂ H -CO ₂ H	Spectre IR	Spectre de RMN (DMSO)
EXEMPLE 2	 <p>CF₃CO₂H</p>		0	-CO ₂ H	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1778 cm⁻¹ β lactame C=O</p> <p>1670 cm⁻¹ amide C=O</p> <p>1640 cm⁻¹ C=C</p> <p>1574 cm⁻¹ C=N</p> <p>1555 cm⁻¹ aromatique</p> <p>1480 cm⁻¹ acide II</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max. 222 nm E₁ = 306 ε - 22300</p> <p>Max. 238 nm E₁ = 197 ε - 14700</p> <p>Max vers 410 nm E₁ = 3,5 (éthanol / HCl N/10)</p> <p>Max 222 nm E₁ = 224</p> <p>Infl. 265 nm E₁ = 187</p> <p>ε = 14 cc.θ</p> <p>Max 288 nm E₁ = 252</p> <p>ε = 15 100</p> <p>Infl. 305 nm E₁ = 172</p> <p>ε = 12 900</p>
	 <p>CF₃CO₂H</p>		0	-CO ₂ H -CO ₂ H	<p>Spectre IR</p> <p>1772 cm⁻¹ β lactame</p> <p>1672 - 1630 cm⁻¹ C=O</p> <p>1585 - 1550 cm⁻¹ C=C, CN amide II</p>	

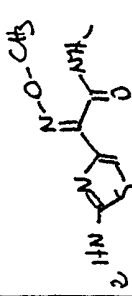
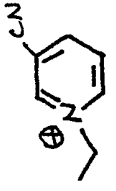
<p><u>EXEMPLE 3</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p>Pf = 170°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u> 1775 cm⁻¹ β lactame C=O 1675 cm⁻¹ amide C=O 1707 cm⁻¹ autre C=O 3120-1635 cm⁻¹  1580 cm⁻¹ aromatique 1560 cm⁻¹ système conjugué 1499 cm⁻¹ hétérocycle 1487 cm⁻¹ amide II</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u> Infl. 218 nm E₁¹ = 285 ε = 23000 Infl. 255 nm E₁¹ = 173 ε = 14000 Infl. 263 nm E₁¹ = 154</p> <p>Max 296 nm E₁¹ = 170 ε = 13700 (éthanol, HCl 0/1M) Max 260 nm E₁¹ = 214 ε = 17300 Max 290 nm E₁¹ = 199 ε = 16100 Infl. 310 nm E₁¹ = 138 ε = 11200</p>
-------------------------	--	---	----------	-------------------------	--

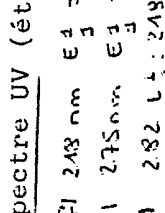
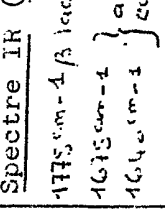
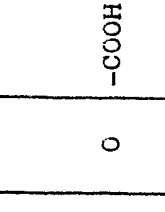
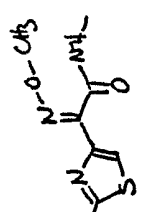
<p>EXEMPLE 4</p>		<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p> Spectre IR 1766cm⁻¹ β lactamé c=O 1670cm⁻¹ amide c=O 1633cm⁻¹ aromatique 1580cm⁻¹ amide II 1555cm⁻¹ épaulement thiazole </p> <p> Spectre UV (éthanol) Max 220nm ε_d¹ = 351 ε = 25 400 Infl. 256nm ε_d¹ = 183 Infl. 265nm ε_d¹ = 160 Max. 234nm ε_d¹ = 188 ε = 14 500 Max 415nm ε_d¹ = 23 (éthanol, HCl 1/10) Infl 219nm ε_d¹ = 260 Max 260nm ε_d¹ = 235 ε = 18 000 Max 284nm ε_d¹ = 246 ε = 16 600 Infl. 305nm ε_d¹ = 162 ε = 12 500 Max 420nm ε_d¹ = 19 </p>
------------------	---	----------	--------------	---

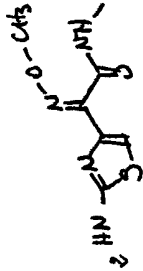
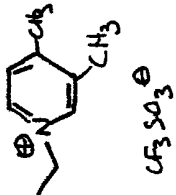
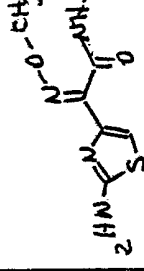
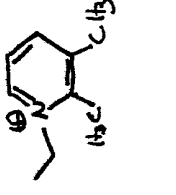
<p><u>EXEMPLE 5</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u></p> <p>Pic à 3,3 ppm C-CH₃ Pic à 4,82 ppm OCH₂O Pic à 4,82 ppm OCH₂O Pic à 5,69 ppm H 7 (β lactame cis.) Pic à 6,07 - 6,17 ppm -CH₂-N[⊕] Pic à 6,84 ppm H 5 thiazol "Syn" Pic à 7,2 - 6,2 ppm les H mobiles</p>
<p><u>EXEMPLE 6</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>pF = 180°C</p> <p><u>Spectre IR</u></p> <p>1780 cm⁻¹ β lactame C=O 1710 cm⁻¹ autres 1680 cm⁻¹ carbonyles 1655 cm⁻¹ carbonyles 1632 cm⁻¹ region C=C 1602 cm⁻¹ C=O 1545 cm⁻¹ amide II 1440 cm⁻¹ -NH₂</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 230 nm ε = 336 Max 304 nm ε = 451 (éthanol, HCl N/10) Max 231 nm ε = 281 Infl. 270 nm ε = 214 Max 340 nm ε = 458 ε = 35 000</p>

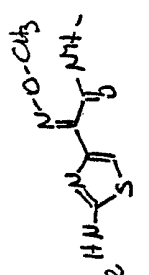
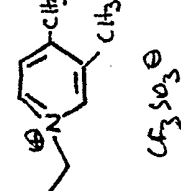
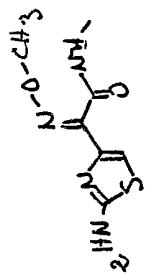
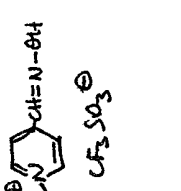
<p><u>EXEMPLE 7</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>PF = 170-175°C (décomposition)</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u> 1775 cm⁻¹ β lactame CO 1665 cm⁻¹ amide CO 1637 cm⁻¹  bande typique (ethanol HCl 1/1.2)</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u> Max 227 nm $\epsilon_1 = 332$ $\epsilon = 25900$ Infl 258 nm $\epsilon_1 = 891$</p> <p>Infl 266 nm $\epsilon_1 = 882$ Max 293 nm $\epsilon_1 = 191$ $\epsilon = 14900$ (éthanol HCl 1/1.2)</p> <p>Max 228 nm $\epsilon_1 = 282$ $\epsilon = 22000$ Max 267 nm $\epsilon_1 = 246$ $\epsilon = 19200$</p> <p>Max 284 nm $\epsilon_1 = 224$ $\epsilon = 17500$ Infl 304 nm $\epsilon_1 = 872$ Infl 312 nm $\epsilon_1 = 142$ Infl 300 nm $\epsilon_1 = 105$</p>
-------------------------	--	---	----------	--------------	---

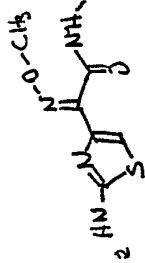
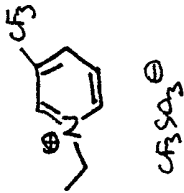
<p>EXEMPLE 8</p>	 <p>2 <chem>Nc1nc(C(=O)NO)c(C2=CC=C(C=C2)[N+](=O)[O-])s1</chem></p> <p>CF_3CO_2H</p>	 <p>$CF_3SO_3^-$</p>	<p>-COOH</p>	<p>PF = 180°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1879 cm⁻¹ β lactame C=O</p> <p>1670 cm⁻¹ amide C=O</p> <p>3420 cm⁻¹</p> <p>1430 cm⁻¹  -NO₂</p> <p>1610 cm⁻¹ aromatique</p> <p>1588 cm⁻¹ système conjugué</p> <p>1544 cm⁻¹ C-O-N</p> <p>1530 cm⁻¹ amide II</p> <p>1490 cm⁻¹ thiazole</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 231 nm</p> <p>$\epsilon_{231}^1 = 3100$ $\epsilon_{231}^2 = 24200$</p> <p>Infl 270 nm $\epsilon_{270}^1 = 163$</p> <p>Infl 278 nm $\epsilon_{278}^1 = 173$</p> <p>Max 309 nm</p> <p>$\epsilon_{309}^1 = 425$ $\epsilon_{309}^2 = 34500$</p> <p>(éthanol, HF 1 N/10)</p> <p>Max 231 nm</p> <p>$\epsilon_{231}^1 = 265$ $\epsilon_{231}^2 = 24500$</p> <p>Infl 273 nm $\epsilon_{273}^1 = 246$</p> <p>Infl 277 nm $\epsilon_{277}^1 = 224$</p> <p>Infl 292 nm $\epsilon_{292}^1 = 289$</p> <p>Max 310 nm</p> <p>$\epsilon_{310}^1 = 410$ $\epsilon_{310}^2 = 36500$</p>
------------------	--	--	--------------	--	--

EXEMPLE 9	 <p><chem>C1CN(C1)C(=O)O</chem> <chem>N#CC1=CC=C(C=C1)C2CN(C2)C(=O)O</chem></p>	 <p><chem>CCN1C=CC=C1</chem></p>	<p>-COOH</p>	<p>$\mu F = 160^\circ C$ (décomposition)</p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="341 630 373 945"><u>Spectre IR (nujol)</u></td> <td data-bbox="341 210 373 588"><u>Spectre UV (éthanol)</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="389 630 422 945">1775 cm^{-1} β lactame $\begin{matrix} O \\ \\ C \end{matrix}$</td> <td data-bbox="389 210 422 588">Infl. 216 nm $\epsilon_1 = 351$</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 630 487 945">1675 cm^{-1} amide $\begin{matrix} O \\ \\ C \end{matrix}$</td> <td data-bbox="454 210 487 588">Infl. 232 nm $\epsilon_1 = 291$</td> </tr> <tr> <td data-bbox="503 630 535 945">1640 cm^{-1}</td> <td data-bbox="503 210 535 588">Infl. 270 nm $\epsilon_1 = 182$</td> </tr> <tr> <td data-bbox="552 630 584 945">3140 cm^{-1} $\begin{matrix} O \\ \\ C \end{matrix}$</td> <td data-bbox="552 210 584 588">Max 275 nm</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 630 633 945">1640 cm^{-1} -C=CH</td> <td data-bbox="600 210 633 588">$\epsilon_1 = 184$ $\epsilon_2 = 14100$</td> </tr> <tr> <td data-bbox="649 630 682 945">1575 cm^{-1} aromatique</td> <td data-bbox="649 210 682 588">Max 296 nm</td> </tr> <tr> <td data-bbox="682 630 714 945">1555 cm^{-1} système conjugué</td> <td data-bbox="682 210 714 588">$\epsilon_1 = 185$ $\epsilon_2 = 14200$</td> </tr> <tr> <td data-bbox="714 630 747 945">1500</td> <td data-bbox="714 210 747 588">(éthanol, HCl 1/10)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="747 630 779 945">-</td> <td data-bbox="747 210 779 588">Infl. 218 nm $\epsilon_1 = 3.7$</td> </tr> <tr> <td data-bbox="828 630 860 945">2255 cm^{-1} C=N</td> <td data-bbox="828 210 860 588">Max 270 nm</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="860 210 893 588">$\epsilon_1 = 250$ $\epsilon_2 = 19100$</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="893 210 925 588">Infl. 288 nm $\epsilon_1 = 225$</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="925 210 958 588">Infl. 310 nm $\epsilon_1 = 149$</td> </tr> </table>	<u>Spectre IR (nujol)</u>	<u>Spectre UV (éthanol)</u>	1775 cm^{-1} β lactame $\begin{matrix} O \\ \\ C \end{matrix}$	Infl. 216 nm $\epsilon_1 = 351$	1675 cm^{-1} amide $\begin{matrix} O \\ \\ C \end{matrix}$	Infl. 232 nm $\epsilon_1 = 291$	1640 cm^{-1}	Infl. 270 nm $\epsilon_1 = 182$	3140 cm^{-1} $\begin{matrix} O \\ \\ C \end{matrix}$	Max 275 nm	1640 cm^{-1} -C=CH	$\epsilon_1 = 184$ $\epsilon_2 = 14100$	1575 cm^{-1} aromatique	Max 296 nm	1555 cm^{-1} système conjugué	$\epsilon_1 = 185$ $\epsilon_2 = 14200$	1500	(éthanol, HCl 1/10)	-	Infl. 218 nm $\epsilon_1 = 3.7$	2255 cm^{-1} C=N	Max 270 nm		$\epsilon_1 = 250$ $\epsilon_2 = 19100$		Infl. 288 nm $\epsilon_1 = 225$		Infl. 310 nm $\epsilon_1 = 149$
<u>Spectre IR (nujol)</u>	<u>Spectre UV (éthanol)</u>																															
1775 cm^{-1} β lactame $\begin{matrix} O \\ \\ C \end{matrix}$	Infl. 216 nm $\epsilon_1 = 351$																															
1675 cm^{-1} amide $\begin{matrix} O \\ \\ C \end{matrix}$	Infl. 232 nm $\epsilon_1 = 291$																															
1640 cm^{-1}	Infl. 270 nm $\epsilon_1 = 182$																															
3140 cm^{-1} $\begin{matrix} O \\ \\ C \end{matrix}$	Max 275 nm																															
1640 cm^{-1} -C=CH	$\epsilon_1 = 184$ $\epsilon_2 = 14100$																															
1575 cm^{-1} aromatique	Max 296 nm																															
1555 cm^{-1} système conjugué	$\epsilon_1 = 185$ $\epsilon_2 = 14200$																															
1500	(éthanol, HCl 1/10)																															
-	Infl. 218 nm $\epsilon_1 = 3.7$																															
2255 cm^{-1} C=N	Max 270 nm																															
	$\epsilon_1 = 250$ $\epsilon_2 = 19100$																															
	Infl. 288 nm $\epsilon_1 = 225$																															
	Infl. 310 nm $\epsilon_1 = 149$																															

<p>EXEMPLE 10</p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>H⁺ CF₃SO₃⁻</p>	<p>0</p> <p>-COOH</p>	<p>PF = 180°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm⁻¹ / β lactame 1635 cm⁻¹ } autres carbonyles 1640 cm⁻¹ } 1578 cm⁻¹ } région C=C 1528 cm⁻¹ } C-H amide II</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl 248 nm ε_d = 2914 Infl 275 nm ε_d = 2417 Infl 282 nm ε_d = 248 ε = 16100 Infl 295 nm ε_d = 196 (éthanol, HCl H/A₀)</p> <p>Max 226 nm ε_d = 264 ε = 26100 Max 275 nm ε_d = 291 ε = 22300 Infl 281 nm ε_d = 285 Infl 293 nm ε_d = 234 Infl 310 nm ε_d = 163 ε = 12500</p>
<p>EXEMPLE 11</p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>H⁺ CF₃SO₃⁻</p>	<p>0</p> <p>-COOH</p>	<p>PF = 200°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1778 cm⁻¹ / β lactame 1670 cm⁻¹ amide C=O 1640 cm⁻¹ (ε_d 1000) bande de CH - H⁺</p> <p>1585 cm⁻¹ aromatique ou amide II 1540 cm⁻¹ thiazole C=O (ε)</p> <p>1050 cm⁻¹ C-H-OR</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl 248 nm ε_d = 332 Infl 273 nm ε_d = 248 Max 279 nm ε_d = 221 ε = 16900 Max 292 nm ε_d = 205 ε = 15700 (éthanol, HCl H/A₀)</p> <p>Max 223 nm ε_d = 272 ε = 26300 Max 275 nm ε_d = 282 ε = 22000 Infl 290 nm ε_d = 233 Infl 310 nm ε_d = 156 ε = 11000</p>

<p><u>EXEMPLE 12</u></p>	 <p>CF_3CO_2H</p>	 <p>$CF_3SO_3^-$</p>	<p>O</p> <p>-COOH</p>	<p>pF = 170°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1780 cm⁻¹ β lactame 1675 cm⁻¹ amide 1640 cm⁻¹ } 1630 cm⁻¹ } -N<O< 1600 cm⁻¹</p> <p>1555 } aromatique 1538 } système 1515 } conjugué 1500 } amide II thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 226 nm $\epsilon_1 = 324$ $\epsilon_2 = 25$ Infl 256 nm $\epsilon_1 = 253$ $\epsilon_2 = 14.8$ Infl 266 $\epsilon_1 = 280$ Max 292 $\epsilon_1 = 181$ $\epsilon_2 = 14.5$ (Ethanol, HCl H/10) Max 226 nm $\epsilon_1 = 277$ $\epsilon_2 = 21$ Max 265 nm $\epsilon_1 = 840$ $\epsilon_2 = 184$ Max 284 nm $\epsilon_1 = 247$ $\epsilon_2 = 16$ Infl 340 nm $\epsilon_1 = 144$ $\epsilon_2 = 17$</p>
<p><u>EXEMPLE 13</u></p>	 <p>CF_3CO_2H</p>	 <p>$CF_3SO_3^-$</p>	<p>O</p> <p>-COOH</p>	<p>pF = 190°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1780 cm⁻¹ β lactame 1675 cm⁻¹ amide 1640 cm⁻¹ } 1630 cm⁻¹ } -N<O< 1600 cm⁻¹</p> <p>1555 } aromatique 1538 } système 1515 } conjugué 1500 } amide II thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 226 nm $\epsilon_1 = 352$ Infl 256 nm $\epsilon_1 = 301$ Max 276 nm $\epsilon_1 = 200$ $\epsilon_2 = 16.5$ Max 294 nm $\epsilon_1 = 205$ $\epsilon_2 = 15.7$ (éthanol, HCl H/10) Max 226 nm $\epsilon_1 = 265$ $\epsilon_2 = 20$ Max 274 nm $\epsilon_1 = 292$ $\epsilon_2 = 24$ Infl 292 nm $\epsilon_1 = 235$ Infl 306 nm $\epsilon_1 = 183$ $\epsilon_2 = 14$</p>

<p>EXEMPLE 14</p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃⁺</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p>pF = 170°C</p> <p>Spectre IR (nujol) β lactame C=O 1775 cm⁻¹ 1674 cm⁻¹ amide C=O 1640 cm⁻¹ 1630 cm⁻¹</p> <p>1570 } système conjugué 1555 cm⁻¹ } hétérocycle amide C=O C=C</p> <p>Spectre UV (éthanol) Max 225 nm ε₁ = 352 ε = 27 000 Max 262 nm ε₁ = 206 ε = 15 800 Max 295 nm ε₁ = 203 ε = 15 000 (éthanol, HCl H/A₁₀) Max 229 nm ε₁ = 295 ε = 22 600 Max 265 nm ε₁ = 254 ε = 19 900 Max 286 nm ε₁ = 230 ε = 17 000 Inf) 303 nm ε₁ = 186</p>
<p>EXEMPLE 15</p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃⁺</p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>pF = 200-205°C (décomposition)</p> <p>Spectre IR (nujol) β lactame C=O 1770 cm⁻¹ 1670 cm⁻¹ amide C=O</p> <p>1610 cm⁻¹ amide II 1580 cm⁻¹ thiazole 1550 cm⁻¹ aromatique 1520 cm⁻¹</p> <p>3125 cm⁻¹ 1640 cm⁻¹ 1630 cm⁻¹</p> <p>Spectre UV (éthanol) Inf) 277 nm ε₁ = 347 Max 292 nm ε₁ = 400 ε = 26 400 (éthanol, HCl H/A₁₀) Max 220 nm ε₁ = 287 ε = 19 200 Max 280 nm ε₁ = 143 ε = 29 600</p>

EXEMPLE 16	 <p>CF_3CO_2H</p>	 <p>$CF_3SO_3^-$</p>	0	-CO ₂ H	<p>PF = 190°-200°C (décomposition)</p> <p>Spectre IR (nujol) Spectre U.V. (éthanol)</p> <p>1715 cm⁻¹ β lactame C=O Infr. 220 nm $E_{1\%}^1 = 266$ Infr. 252 nm $E_{1\%}^1 = 244$ Infr. 257 nm $E_{1\%}^1 = 117$ Infr. 264 nm $E_{1\%}^1 = 104$ Max 295 nm $E_{1\%}^1 = 112$ & 138 nm. (éthanol, HCl/HAc) Infr. 220 nm $E_{1\%}^1 = 212$ Infr. 263 nm $E_{1\%}^1 = 219$ Max 285 nm $E_{1\%}^1 = 203$ & 16,6 nm. Infr. 290 nm $E_{1\%}^1 = 200$ Max 306 nm $E_{1\%}^1 = 152$ & 12,3 nm.</p> <p>1670 cm⁻¹ } C=O 1645 cm⁻¹ } C=C 1580 cm⁻¹ } C=C 1550 cm⁻¹ } C-N 1510 cm⁻¹ } amide II 1030 cm⁻¹ F₃C-SO₂-C</p>
------------	---	--	---	--------------------	---

Exemple 15 : Trifluorométhane sulfonate de 1-//7-//2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 3-yl/méthyl/4-(hydroxyimino) méthyl/pyridinium (6RS, 7RS) (Z).

5 Stade A : Trifluorométhane sulfonate de 1-//7-//2-(triphénylméthyl amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1 azabicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 3-yl/méthyl/4-(hydroxyimino) méthyl/ pyridinium 6 (R,S) 7(R,S) Z.

a/. Condensation :

10 On dissout 300 Mg de 5-//7-//2-triphénylméthyl amino 4-thiazolyl 2-(méthoxyimino) acétylamino/ 2-terbutoxy carbonyl 8-oxo 4-thia 1-aza-bicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 3-yl/ méthyl/hydroxy et 326 mg de 4 //1-méthoxy 1-méthyl) éthoxyimino/méthyl/pyridine dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit à -78°C, ajoute goutte à goutte 7,2 cm³ d'une
15 solution décimale d'acide trifluorométhane sulfonique dans le chlorure de méthylène, agite pendant 30 minutes à -70°C, verse le mélange réactionnel dans l'eau glacée contenant 4 cm³ de solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique, agite, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave, concentre à sec par distillation sous pression réduite,
20 chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (9/5) et obtient 235 mg d'ester terbutylique attendu.

Spectre IR (chloroforme)

3 400^{cm-1} NH
25 1 784^{cm-1} β lactame
1 700^{cm-1} CO ester
1 678^{cm-1} amide
1 643^{cm-1} } C=C C=N
1 596^{cm-1} } aromatique
30 1 560^{cm-1} } amide
1 525^{cm-1} } thiazole

Spectre UV (éthanol)

Infl. 224 nm $E_1^1 = 347$ $\epsilon = 36\ 000$
Infl. 240 nm $E_1^1 = 254$ $\epsilon = 26\ 400$
35 Infl. 288 nm $E_1^1 = 279$
Max. 297 nm $E_1^1 = 29$
(éthanol, HCl 0,1 N)
Infl. 222 nm $E_1^1 = 336$
Max. 290 nm $E_1^1 = 347$ $\epsilon = 36\ 000$
40 Infl. 300 nm $E_1^1 = 314$

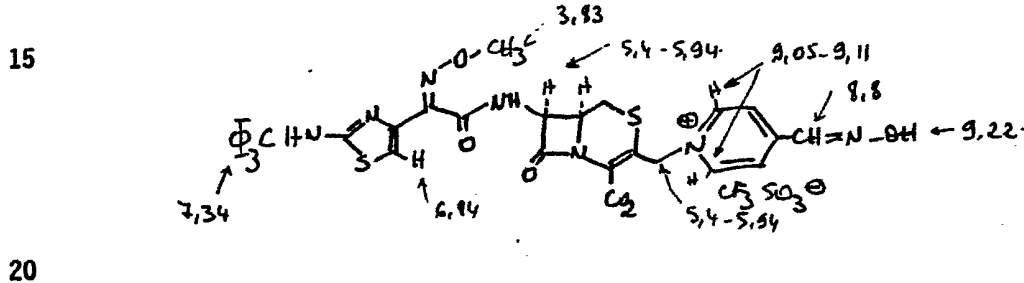
b/. Déblocage :

On mélange 210 mg du composé obtenu au paragraphe a) et 1cm³ d'acide trifluoroacétique, agite pendant 1 heure à 20°C, ajoute goutte à goutte 10 cm³ d'éther éthylique, agite, essore, lave, sèche et obtient 150 mg de 5 produit attendu, pF = 200 - 210°C (décomposition)

Spectre IR (mujol)

- 1 776^{cm-1} CO lactame
- 1 672^{cm-1} autres carbonyles
- 1 595^{cm-1}
- 10 1 550^{cm-1} système conjugué C=C
- 1 520^{cm-1}
- 1 490^{cm-1}

Spectre de R.M.N. (D.M.S.O). (p.p.m)

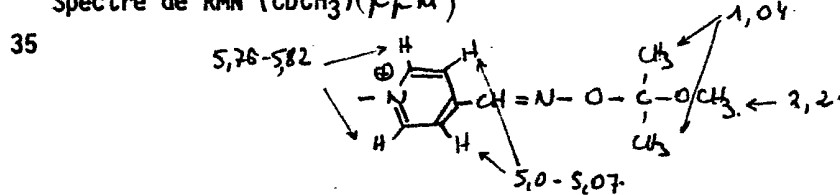


La 4-//1-méthoxy 1-méthyl éthoxyimino/ méthyl/pyridine inutilisée au départ de l'exemple peut être préparé comme suit.

A une suspension de 610 mg de pyridine 4-aldoxime dans 10 cm³ de 25 chlorure de méthylène, on ajoute en une fois 1,5 cm³ de 2-méthoxy propène, agite pendant 18 heures à +60°C, sous pression, on refroidit, concentre à sec par distillation sous pression réduite et obtient 950 mg de produit recherché.

Spectre IR (chloroforme)

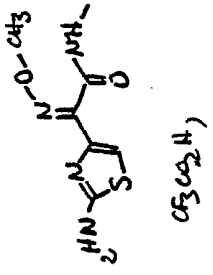
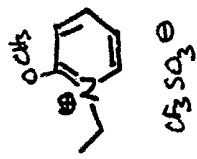

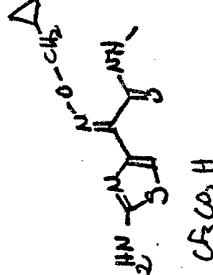
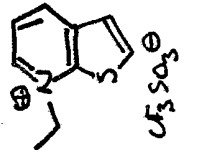
- 30 Absence d'OH
- 2 835^{cm-1} UMe
- 1 599^{cm-1} C=C
- 1 546^{cm-1} C=N

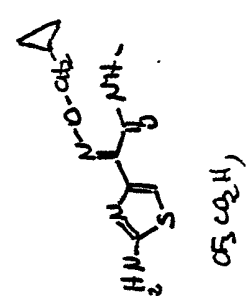
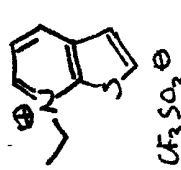
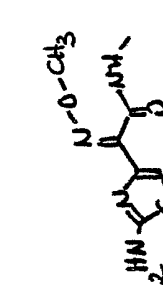
Spectre de RMN (CDCH₃)(p.p.m)

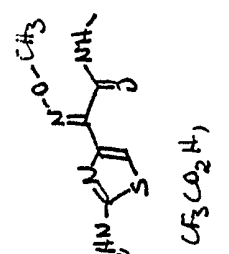
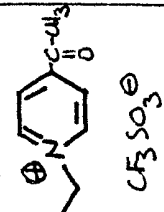
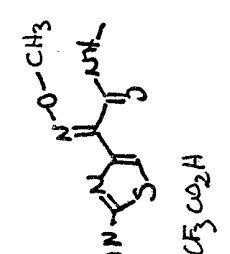
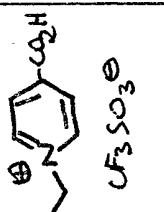
STADE B / Trifluorométhane sulfonate de 1-//7-//2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 3-yl/méthyl/4-/(hydroxyimino) méthyl/pyridinium (6RS, 7RS) (Z).

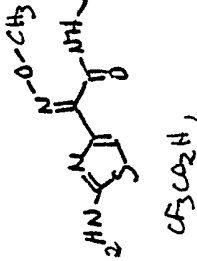
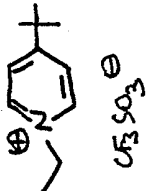
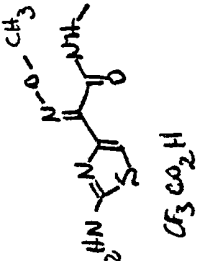
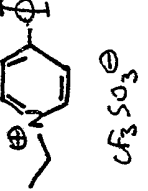
- 5 On porte à 65°C un mélange de 120 mg de produit obtenu au stade A dans 1 cm³ d'acide formique à 66 % et agite 15 minutes sous azote. On refroidit à température ambiante et essore le triphénylcarbinol cristallisé. On lave avec de l'acide formique aqueuse, puis à l'eau. On concentre à sec.
- 10 Le produit obtenu est repris à l'éthanol à 95°C, puis amené à sec de nouveau. On reprend le produit cristallisé par un mélange éther isopropylique-éther 1:1, puis à l'éther anhydre. On obtient 80 mg de produit attendu.
- 15 Trifluorométhane sulfonate de 1-//7-//2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 3-yl/méthyl/4-/(hydroxyimino) méthyl/pyridinium (6RS, 7RS) (Z).

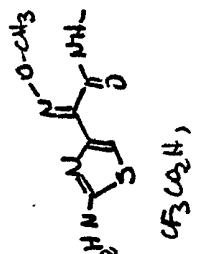
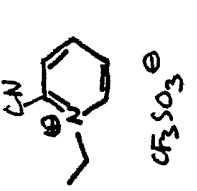
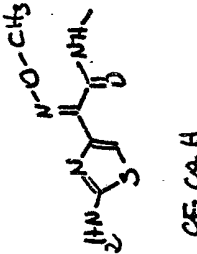
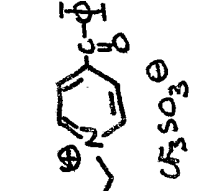
<p>EXEMPLE 17</p>	<p>$CF_3SO_3^-$</p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>Spectre IR (nujol) 1775 cm⁻¹ β lactame II 1672 cm⁻¹ amide 1640 cm⁻¹ aromatique 1600 amide II 1570 thiazole 1560 C=C 1036 cm⁻¹ F₃C-SO₃⁻ Infr. 3035 nm $\epsilon = 202$</p> <p>Spectre UV (éthanol) Max 236 nm $\epsilon = 440$ $\epsilon = 35800$ Max 237 nm $\epsilon = 202$ $\epsilon = 10700$ (éthanol, HCl 1/10) Max 239 nm $\epsilon = 317$ $\epsilon = 31400$ Max 234 nm $\epsilon = 227$ $\epsilon = 17100$ Infr. 3035 nm $\epsilon = 202$</p>
<p>EXEMPLE 18 (6S,7S) optiquement actif</p>	<p>$CF_3SO_3^-$</p>	<p>0</p>	<p>-C(=O)O</p>	<p>Spectre UV (Ethanol) Max 255 nm $\epsilon = 564$ $\epsilon = 32500$ Max 256 nm $\epsilon = 288$ $\epsilon = 16600$ (éthanol, HCl 0,1 N) Max 258 nm $\epsilon = 519$ $\epsilon = 29400$ Max 256 nm $\epsilon = 304$ $\epsilon = 17400$</p> <p>Spectre IR (nujol) Spectre UV (éthanol) 1775 cm⁻¹ β lactame 1670 cm⁻¹ amide 1640 cm⁻¹ aromatique 1600 amide II 1570 thiazole 1560 C=C 1036 cm⁻¹ F₃C-SO₃⁻ Système conjugué amide II thiazole</p>
<p>EXEMPLE 19</p>	<p>$CF_3SO_3^-$</p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>Spectre IR (nujol) Spectre UV (éthanol) 1775 cm⁻¹ β lactame 1670 cm⁻¹ amide 1640 cm⁻¹ aromatique 1600 amide II 1570 thiazole 1560 C=C 1036 cm⁻¹ F₃C-SO₃⁻ Système conjugué amide II thiazole</p>

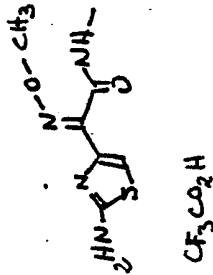
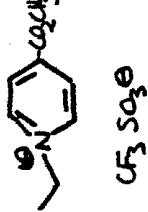
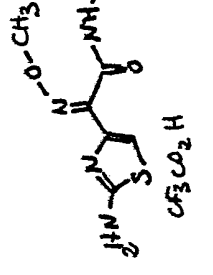

<p>EXEMPLE 20</p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p> <p>-CO₂H</p>	<p>PF = 190°C</p> <p>Spectre IR (nujol) 1775 cm⁻¹ lactame</p> <p>1675 cm⁻¹ anide</p> <p>1540 cm⁻¹ amide II</p> <p>1635 cm⁻¹ </p> <p>1630 cm⁻¹ CF₃SO₃[⊖]</p> <p>1580 cm⁻¹ aromatique</p> <p>1515 cm⁻¹ thiazole</p> <p>-CO₂H</p>	<p>Spectre UV (éthanol) Infl 220 nm ε₁ = 2200 Max 208 nm ε₁ = 259 Infl 304 nm ε₁ = 182 (éthanol, HCl H/10) Infl 224 nm ε₁ = 2300 Max 285 nm ε₁ = 3138 Infl 301 nm ε₁ = 1808 Max 240 nm ε₁ = 1390</p>
<p>EXEMPLE 21</p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p> <p>-CO₂H</p>	<p>Spectre UV (éthanol) Max 238 nm ε₁ = 404 Max 299 nm ε₁ = 196 (éthanol, HCl H/10) Max 240 nm ε₁ = 569 Max 295 nm ε₁ = 214</p>	

<p>EXEMPLE 22 (6S, 7S) optiquement actif</p>	 <p>CF₃SO₃H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>O</p> <p>-CO₂H</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1980 cm⁻¹ β Lactame $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{matrix}$</p> <p>1614 cm⁻¹ amide $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$</p> <p>1640 cm⁻¹ } 1030 cm⁻¹ } $\begin{matrix} \oplus \\ \text{NO} \\ \ominus \end{matrix}$ CF₃SO₃[⊖]</p> <p>1600 cm⁻¹ aromatiques</p> <p>1580 cm⁻¹ système conjugué</p> <p>1560 cm⁻¹ (épaule) COO[⊖]</p> <p>1500 cm⁻¹ } hétérocycle } amide II</p> <p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max 239 nm E₁ = 530 ε = 44.200</p> <p>Max 295 nm E₁ = 261 ε = 21800</p> <p>Max 240 nm E₁ = 483 ε = 40.300</p> <p>Infl 290 nm E₁ = 282</p> <p>Max 294 nm C₁ = 285 ε = 23600</p>
<p>EXEMPLE 23</p>	 <p>N-O-CH₃</p>	<p>-SCF₃</p>	<p>O</p> <p>-CO₂H</p>	<p>Spectre IR</p> <p>1965 cm⁻¹ β Lactame $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{matrix}$</p> <p>1648 cm⁻¹ amide $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$</p> <p>1630 cm⁻¹ } NH₂ de formation } -C=O- } C=N</p> <p>1532 cm⁻¹ } amide II } thiazole } COO[⊖]</p> <p>1460 cm⁻¹ } CF₃</p> <p>1430 cm⁻¹ } 1025 cm⁻¹ } -C=N-OR</p> <p>Spectre de RMN</p>

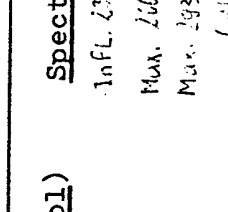
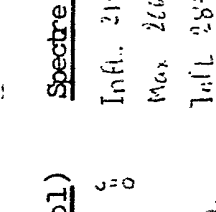
<p><u>EXEMPLE 24</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm⁻¹ β lactame C=O 1670 cm⁻¹ amide C=O 1705 cm⁻¹ cétone C=O 3420 cm⁻¹ } 1640 cm⁻¹ } -N[⊕]-C₅H₄ =CH 1570 cm⁻¹ aromatiques 1530 cm⁻¹ amide Phiazole C=O ⊕ F : 185 °C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 224 nm E₁¹ = 368 ε = 28 900 Max. 290 nm E₁¹ = 221 ε = 17 500 (éthanol. HCl N/40) Max. 229 nm E₁¹ = 340 ε = 24 200 Infl. 270 nm E₁¹ = 249 Max. 285 nm E₁¹ = 265 ε = 20 900 Infl. 304 nm E₁¹ = 181 ε = 14 800</p>
<p><u>EXEMPLE 25</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1785 cm⁻¹ β Lactame 1745 cm⁻¹ } 1709 cm⁻¹ } autres C=O 1681 cm⁻¹ } 1650 cm⁻¹ } 1604 cm⁻¹ } 1570 cm⁻¹ } région système conjugué 1530 cm⁻¹ } amide II F : 220 °C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol HCl N/10)</u></p> <p>Max 223 nm E₁¹ = 314 ε = 24 600 Max 282 nm E₁¹ = 275 ε = 21 500 Infl. 290 nm E₁¹ = 252 ε = 19 700</p>

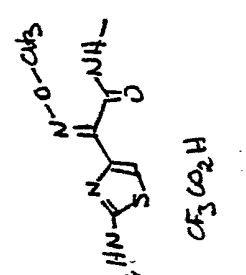
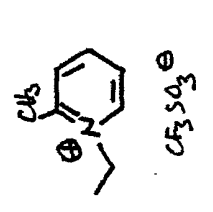
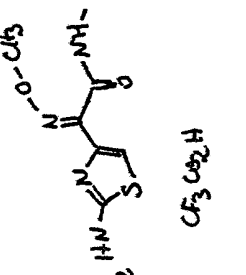
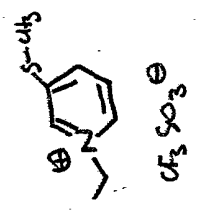
<p><u>EXEMPLE 26</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>-1988 cm⁻¹ β Lactame 1915 cm⁻¹ autres C=O 1682 cm⁻¹ autres C=O 1660 cm⁻¹ 1645 cm⁻¹ 1605 cm⁻¹ Région C=C 1569 cm⁻¹ C=N 1550 cm⁻¹ 1538 cm⁻¹ 1510 cm⁻¹</p> <p>F = 200 °C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 229 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 366 ϵ = 28300 Infl. 255 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 236 InFL. 261 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 219 Max. 291 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 198 ϵ = 15700 (éthanol, HCl N/10) Max. 229 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 319 ϵ = 26400 InFL. 260 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 252 Max. 263 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 264 ϵ = 20400 Max. 287 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 263 ϵ = 20300 InFL. 310 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 169 ϵ = 13400</p>
<p><u>EXEMPLE 27</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1975 cm⁻¹ β Lactame C=O 1672 cm⁻¹ amide C=O 3125 cm⁻¹ aromatique. 1639 cm⁻¹ hétérocycle. 1490 cm⁻¹ amide II 1595 cm⁻¹ aromatique. 1558 cm⁻¹ hétérocycle. 1525 cm⁻¹ amide II 1480 cm⁻¹ C=O</p> <p>F = 210 °C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl/10)</u></p> <p>Infl. 219 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 286 ϵ = 23300 Max. 297 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 415 ϵ = 33800 Max. 502 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 16</p>

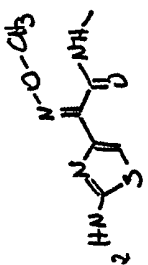
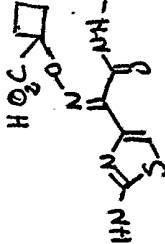
<u>EXEMPLE 28</u>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	O	-CO ₂ H	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm⁻¹ β Lactame C=O 1670 cm⁻¹ amide 1639 cm⁻¹ aromatique 1580 cm⁻¹ amide II 1517 cm⁻¹ thiazole</p> <p>F = 190°C (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>InFL. 214 nm E₁¹ = 296 Max. 287 nm E₁¹ = 264 ε = 20000 InFL. 301 nm E₁¹ = 204 ε = (éthanol, HCl N/10) InFL. 224 nm E₁¹ = 245 Max. 284 nm E₁¹ = 318 ε = 24300 InFL. 306 nm E₁¹ = 177 ε = 13500</p>
<u>EXEMPLE 29</u>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	O	-CO ₂ H	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1796 cm⁻¹ β Lactame C=O 1670 cm⁻¹ amide + δ C-C 1520 cm⁻¹ amide II 3120 cm⁻¹ -N-O⁺ = CH 1640 cm⁻¹ aromatiques 1595 cm⁻¹ aromatiques 1580 cm⁻¹ C=O ⊕ 1569 cm⁻¹ C=C conjugué 1550 cm⁻¹ 1030 cm⁻¹ ⊕ O₃S - CF₃</p> <p>F. 180°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>InFL. 220 nm E₁¹ = 383 ε = 32200 InFL. 276 nm E₁¹ = 241 Max. 284 nm E₁¹ = 245 ε = 20600 (éthanol, HCl N/10) Max. 275 nm E₁¹ = 386 ε = 27500 Max. 295 nm E₁¹ = 293 ε = 24700 InFL. 306 nm E₁¹ = 93 ε = 7800</p>

<p><u>EXEMPLE 30</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1715 cm⁻¹ β Lactame 1740 cm⁻¹ ester 1695 cm⁻¹ amide 1640 cm⁻¹ N[⊖] 1599 cm⁻¹ C=O[⊖] 1535 cm⁻¹ amide II thiazole 1044 cm⁻¹ C=N-OMe F = 190 °C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 219 nm E₁¹ = 480 ε = 38200 Max. 286 nm E₁¹ = 273 ε = 4700 Infl. 294 nm E₁¹ = 261 Infl. 380 nm E₁¹ = 716 (éthanol, HCl N/10) Max. 244 nm E₁¹ = 398 ε = 31900 Infl. 278 nm E₁¹ = 248 Max. 283 nm E₁¹ = 330 ε = 26300 Infl. 304 nm E₁¹ = 231 ε = 18400</p>
<p><u>EXEMPLE 31</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>		<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1717 cm⁻¹ β Lactame 1672 cm⁻¹ amide 1515 cm⁻¹ amide II 1530 cm⁻¹ thiazole 1640 cm⁻¹ aromatique 1588 cm⁻¹ C=C conjugué 1560 cm⁻¹ 3120 cm⁻¹ N-O[⊖] F = 200 °C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 225 nm E₁¹ = 391 ε = 29300 Infl. 281 nm E₁¹ = 281 Max. 286 nm E₁¹ = 229 ε = 17500 Infl. 298 nm E₁¹ = 206 (éthanol, HCl N/10) Max. 226 nm E₁¹ = 329 ε = 24000 Max. 284 nm E₁¹ = 246 ε = 21100 Infl. 305 nm E₁¹ = 180</p>

<p><u>EXEMPLE 32</u></p>	<p><chem>CN(C)C(=O)Nc1cc(C)nc1</chem></p> <p>$CF_3 CO_2H$</p>	<p>de</p> <p><chem>C[N+]1=CC=CC=C1</chem></p>	<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1790 cm⁻¹ β lactame $\frac{C}{O}$</p> <p>1715 cm⁻¹ (épaule) amides $\frac{C}{O}$</p> <p>1670 cm⁻¹ (maxi.) amides $\frac{C}{O}$</p> <p>1640 cm⁻¹ NH₂</p> <p>1598 cm⁻¹ C=C</p> <p>1580 cm⁻¹ C=N</p> <p>1518 cm⁻¹ COOEt</p> <p>1480 cm⁻¹ aromatique thiazole amide II</p> <p>1480 cm⁻¹ CF₃</p> <p>F = 220°C</p>	<p><u>EXEMPLE 33</u></p>	<p><chem>CN(C)C(=O)Nc1cc(C)nc1</chem></p> <p>$CF_3 CO_2H$</p>	<p><chem>C[N+]1=CC=CC=C1.[O-]S(=O)(=O)C(F)(F)F</chem></p>	<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1790 cm⁻¹ β lactame</p> <p>1708 cm⁻¹ amides $\frac{C}{O}$</p> <p>1684 cm⁻¹ amides $\frac{C}{O}$</p> <p>1658 cm⁻¹ amides $\frac{C}{O}$</p> <p>1604 cm⁻¹ CF₃ group C-O</p> <p>1575 cm⁻¹ aromatique</p> <p>1552 cm⁻¹ aromatique</p> <p>1535 cm⁻¹ hétérocyclique</p> <p>1490 cm⁻¹ amide II</p> <p>1480 cm⁻¹</p> <p>F = 170° 180°C (decomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 213 nm $E_{1\%}^{1cm} = 400$ $\epsilon = 27300$</p> <p>Infl. 235 nm $E_{1\%}^{1cm} = 264$</p> <p>Max 278 nm $E_{1\%}^{1cm} = 481$ $\epsilon = 32800$</p> <p>Infl. 300 $E_{1\%}^{1cm} = 231$ $\epsilon = 15800$</p> <p>(éthanol, HCL N. 10)</p> <p>Infl. 228 nm $E_{1\%}^{1cm} = 239$</p> <p>Max 278 nm $E_{1\%}^{1cm} = 361$ $\epsilon = 38300$</p> <p>Infl. 310 nm $E_{1\%}^{1cm} = 186$ $\epsilon = 12700$</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 215 nm $E_{1\%}^{1cm} = 437$ $\epsilon = 33800$</p> <p>Infl. 235 nm $E_{1\%}^{1cm} = 321$</p> <p>Infl. 277 nm $E_{1\%}^{1cm} = 259$</p> <p>Max. 281 nm $E_{1\%}^{1cm} = 265$ $\epsilon = 20500$</p> <p>Infl. 292 nm $E_{1\%}^{1cm} = 246$</p> <p>(éthanol, HCL N. 10)</p> <p>Infl. 217 nm $E_{1\%}^{1cm} = 520$</p> <p>Infl. 277 nm $E_{1\%}^{1cm} = 335$</p> <p>Max. 280 nm $E_{1\%}^{1cm} = 337$ $\epsilon = 26100$</p> <p>Infl. 292 nm $E_{1\%}^{1cm} = 281$</p> <p>Infl. 303 nm $E_{1\%}^{1cm} = 204$ $\epsilon = 15900$</p>
--------------------------	--	---	----------	-------------------------	--	--------------------------	--	---	----------	-------------------------	---	--	--

<p><u>EXEMPLE 34</u></p>	 <p>$\text{CF}_3\text{SO}_3\ominus$</p>	<p>$-\text{CO}_2\text{H}$</p> <p>0</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1769 cm^{-1} β Lactame $\frac{\text{C}}{\text{O}}$</p> <p>1680 cm^{-1} amide.</p> <p>1660 cm^{-1} C=C</p> <p>1645 cm^{-1} C=C</p> <p>1595 cm^{-1} aromatique</p> <p>1502 cm^{-1} C=C conjugué</p> <p>$E=180^\circ\text{C}$ (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 230 nm $E_{1\%}^1=272$</p> <p>Max. 266 nm $E_{1\%}^1=305 \lambda=45^{\circ}\text{nm}$</p> <p>Max. 293 nm $E_{1\%}^1=208 \lambda=15^{\circ}\text{nm}$</p> <p>(éthanol, HCl 1:10)</p> <p>Infl. 214 nm $E_{1\%}^1=200$</p> <p>Max. 268 nm $E_{1\%}^1=294 \lambda=37^{\circ}\text{nm}$</p> <p>Infl. 205 nm $E_{1\%}^1=210 \lambda=10^{\circ}\text{nm}$</p> <p>Infl. 303 nm $E_{1\%}^1=282 \lambda=13800$</p>
<p><u>EXEMPLE 35</u></p>	 <p>$\text{CF}_3\text{SO}_3\ominus$</p>	<p>$-\text{CO}_2\text{H}$</p> <p>0</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1773 cm^{-1} β Lactame $\frac{\text{C}}{\text{O}}$</p> <p>1675 cm^{-1} amide $\frac{\text{C}}{\text{O}}$</p> <p>1535 cm^{-1} amide $\frac{\text{C}}{\text{N}}$</p> <p>1500 cm^{-1} thiazole</p> <p>1610 cm^{-1} C=C</p> <p>1580 cm^{-1} C=N</p> <p>1505 cm^{-1} aromatique</p> <p>par système conjugué</p> <p>$E=200^\circ\text{C}$ (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol HCl 1/10)</u></p> <p>Infl. 218 nm $E_{1\%}^1=262$</p> <p>Max. 266 nm $E_{1\%}^1=264 \lambda=19800$</p> <p>Infl. 283 nm $E_{1\%}^1=225$</p> <p>Infl. 310 nm $E_{1\%}^1=116 \lambda=14400$</p> <p>(éthanol)</p> <p>Infl. 215 nm $E_{1\%}^1=322 \lambda=24000$</p> <p>Infl. 250 nm $E_{1\%}^1=284$</p> <p>Max. 264 nm $E_{1\%}^1=191 \lambda=16500$</p> <p>Infl. 270 nm $E_{1\%}^1=192$</p> <p>Max. 295 nm $E_{1\%}^1=195 \lambda=16500$</p> <p>Infl. 405 nm $E_{1\%}^1=4$</p>

<p><u>EXEMPLE 36</u></p>	 <p>CF_3CO_2H</p>	 <p>$CF_3SO_3^{\oplus}$</p>	<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm⁻¹ β Lactame 1673 cm⁻¹ } amide 1630 cm⁻¹ } 1576 cm⁻¹ max. } C=C 1550 cm⁻¹ éplt. } C=N 1515 cm⁻¹ } amide II 1495 cm⁻¹ } 1030 cm⁻¹ } CF₃SO₃[⊖]</p> <p>F. 160 °C (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 220 nm E₁ = 303 Max. 267 nm E₁ = 208 ε = 15700 Infl. 278 nm E₁ = 204 Max. 285 nm E₁ = 209 ε = 15400 (éthanol, HCl N/10) Infl. 220 nm E₁ = 233 Max. 267 nm E₁ = 273 ε = 20500 Infl. 284 nm E₁ = 230 Infl. 291 nm E₁ = 226 Infl. 310 nm E₁ = 256</p>
<p><u>EXEMPLE 37</u></p>	 <p>CF_3CO_2H</p>	 <p>$CF_3SO_3^{\oplus}$</p>	<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm⁻¹ β Lactame 1670 cm⁻¹ } amide 1640 cm⁻¹ } également 1570 cm⁻¹ max. } région C=C 1540 cm⁻¹ épaule } C=N 1495 cm⁻¹ max. } amide II</p> <p>F. 190 °C (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 230 nm E₁ = 371 ε = 29100 Max. 272 nm E₁ = 252 ε = 19800 Infl. 290 nm E₁ = 221 Infl. 340 nm E₁ = 48 (éthanol HCl N/10) Max. 231 nm E₁ = 320 ε = 25100 Max. 274 nm E₁ = 327 ε = 25700 Infl. 292 nm E₁ = 248 Infl. 304 nm E₁ = 198</p>

<p>EXEMPLE 38</p>  <p>CF_3CO_2H</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1775 cm^{-1} β lactame 1672 cm^{-1} amide 1545 cm^{-1} amide II } thiazole 3120 cm^{-1} \oplus 1630 cm^{-1} \ominus 1545 cm^{-1} \ominus 1490 cm^{-1} COO^{\ominus} F=160°C (décomposition)</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max. 230 nm $E_{1\%}^{1cm} = 347$ $\epsilon = 27200$ Max. 306 nm $E_{1\%}^{1cm} = 460$ $\epsilon = 36100$ Max. 414 nm $E_{1\%}^{1cm} = 67$ (éthanol HCL N/10) Max. 230 nm $E_{1\%}^{1cm} = 296$ $\epsilon = 23200$ Infl. 212 nm $E_{1\%}^{1cm} = 228$ Max. 307 nm $E_{1\%}^{1cm} = 446$ $\epsilon = 35500$</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1775 cm^{-1} β lactame 1710 cm^{-1} } autre C=O 1667 cm^{-1} } 1630 cm^{-1} COO^{\ominus} N(2), C-4, C-6 1595 cm^{-1} système conjugué 1550 cm^{-1} aromatiques 1490 cm^{-1} amide II 1485 cm^{-1} thiazole F= 192°C (décomposition)</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Infl. 236 nm $E_{1\%}^{1cm} = 236$ Infl. 253 nm $E_{1\%}^{1cm} = 184$ $\epsilon = 15100$ Infl. 259 nm $E_{1\%}^{1cm} = 178$ Infl. 285 nm $E_{1\%}^{1cm} = 167$ $\epsilon = 13700$ Infl. 440 nm $E_{1\%}^{1cm} = 5$ (éthanol, HCL N/10) Infl. 223 nm $E_{1\%}^{1cm} = 220$ Max. 260 nm $E_{1\%}^{1cm} = 214$ $\epsilon = 49700$ Max. 290 nm $E_{1\%}^{1cm} = 205$ $\epsilon = 46900$ Infl. 315 nm $E_{1\%}^{1cm} = 121$ $\epsilon = 10500$</p>	<p>EXEMPLE 39</p>  <p>CF_3CO_2H</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1775 cm^{-1} β lactame 1710 cm^{-1} } autre C=O 1667 cm^{-1} } 1630 cm^{-1} COO^{\ominus} N(2), C-4, C-6 1595 cm^{-1} système conjugué 1550 cm^{-1} aromatiques 1490 cm^{-1} amide II 1485 cm^{-1} thiazole F= 192°C (décomposition)</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Infl. 236 nm $E_{1\%}^{1cm} = 236$ Infl. 253 nm $E_{1\%}^{1cm} = 184$ $\epsilon = 15100$ Infl. 259 nm $E_{1\%}^{1cm} = 178$ Infl. 285 nm $E_{1\%}^{1cm} = 167$ $\epsilon = 13700$ Infl. 440 nm $E_{1\%}^{1cm} = 5$ (éthanol, HCL N/10) Infl. 223 nm $E_{1\%}^{1cm} = 220$ Max. 260 nm $E_{1\%}^{1cm} = 214$ $\epsilon = 49700$ Max. 290 nm $E_{1\%}^{1cm} = 205$ $\epsilon = 46900$ Infl. 315 nm $E_{1\%}^{1cm} = 121$ $\epsilon = 10500$</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1775 cm^{-1} β lactame 1710 cm^{-1} } autre C=O 1667 cm^{-1} } 1630 cm^{-1} COO^{\ominus} N(2), C-4, C-6 1595 cm^{-1} système conjugué 1550 cm^{-1} aromatiques 1490 cm^{-1} amide II 1485 cm^{-1} thiazole F= 192°C (décomposition)</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Infl. 236 nm $E_{1\%}^{1cm} = 236$ Infl. 253 nm $E_{1\%}^{1cm} = 184$ $\epsilon = 15100$ Infl. 259 nm $E_{1\%}^{1cm} = 178$ Infl. 285 nm $E_{1\%}^{1cm} = 167$ $\epsilon = 13700$ Infl. 440 nm $E_{1\%}^{1cm} = 5$ (éthanol, HCL N/10) Infl. 223 nm $E_{1\%}^{1cm} = 220$ Max. 260 nm $E_{1\%}^{1cm} = 214$ $\epsilon = 49700$ Max. 290 nm $E_{1\%}^{1cm} = 205$ $\epsilon = 46900$ Infl. 315 nm $E_{1\%}^{1cm} = 121$ $\epsilon = 10500$</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1775 cm^{-1} β lactame 1710 cm^{-1} } autre C=O 1667 cm^{-1} } 1630 cm^{-1} COO^{\ominus} N(2), C-4, C-6 1595 cm^{-1} système conjugué 1550 cm^{-1} aromatiques 1490 cm^{-1} amide II 1485 cm^{-1} thiazole F= 192°C (décomposition)</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Infl. 236 nm $E_{1\%}^{1cm} = 236$ Infl. 253 nm $E_{1\%}^{1cm} = 184$ $\epsilon = 15100$ Infl. 259 nm $E_{1\%}^{1cm} = 178$ Infl. 285 nm $E_{1\%}^{1cm} = 167$ $\epsilon = 13700$ Infl. 440 nm $E_{1\%}^{1cm} = 5$ (éthanol, HCL N/10) Infl. 223 nm $E_{1\%}^{1cm} = 220$ Max. 260 nm $E_{1\%}^{1cm} = 214$ $\epsilon = 49700$ Max. 290 nm $E_{1\%}^{1cm} = 205$ $\epsilon = 46900$ Infl. 315 nm $E_{1\%}^{1cm} = 121$ $\epsilon = 10500$</p>
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Exemple 40 : Sel interne de 2-//7-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétyl/amino/ 2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/méthyl/ isoquinolinium (Z) /6-(RS) 7-(RS)/.

Stade A : 2-//7-(2-triphénylméthylamino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino)

5 acétyl/amino/2-terbutoxy carbonyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ méthyl iodo.

On dissout 3 g de 2-//7-(2-triphénylméthylamino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétyl/amino/ 2-terbutoxycarbonyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/méthyl/ hydroxy dans 30 cm³ de
 10 chlorure de méthylène, ajoute 2,021 g d'iodure de tétrabutylammonium, 1,96 cm³ de 2,6-lutidine, refroidit à -7°C, introduit 8,7 cm³ de solution d'anhydride trifluorométhyle sulfonique titrant 1 cm³ pour 10 cm³, agite pendant 15 minutes à -70°C, amène la température à 0°C, verse le mélange réactionnel dans l'eau, décante, extrait au chlorure de méthylène,
 15 concentre à sec par distillation sous pression réduite, dissout le résidu dans l'acétate d'éthyle, ajoute 10 cm³ de solution aqueuse 0,2 N de thiosulfate de sodium, agite, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, concentre à sec par distillation sous pression réduite, empâte à l'éther isopropylique, concentre à sec et obtient 2,400 g de produit recherché.

20 Spectre IR (chloroforme)

1	775 ^{cm-1}	} autres carbonyles
1	706 ^{cm-1}	
1	680 ^{cm-1}	
1	528 ^{cm-1}	amide II
25	1 575 ^{cm-1}	région C=C
1	496 ^{cm-1}	C=N
3	405 ^{cm-1}	} =C-NH
3	255 ^{cm-1}	

Stade B : Sel interne de 2-//7-//2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-

30 (méthoxyimino) acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/oct-2-èn 3-yl/méthyl/isoquinolinium Z /6-(R,S) 7-(R,S)/.

a/. Action de l'isoquinoléine :

On mélange 246 mg de dérivé iodé obtenu au stade A de l'exemple 40 et 1,25 cm³ d'isoquinoléine, agite pendant 1 heure à 20°C, ajoute une
 35 solution aqueuse 0,5 N d'acide chlorhydrique, extrait au chlorure de méthylène, concentre à sec par distillation sous pression réduite.

b/. Clivages :


Au résidu sec obtenu, on ajoute 1,5 cm³ d'acide trifluoroacétique à 10% d'eau, agite pendant 1 heure à température ambiante, concentre à
 40 sec par distillation sous pression réduite, ajoute 5 cm³ d'éther

éthylrique, délite, essore, sèche et obtient 190 mg de produit brut.

c/. Purification :

On ajoute au produit brut 4 cm³ de tampon M de carbonate de triéthylamine, filtre, chromatographie la solution obtenue sur silice en 5 éluant par le même tampon à la concentration de 10⁻² M additionnée de 20 % d'acétonitrile et lyophilise les fractions intéressantes. On obtient ainsi 82 Mg de produit recherché.

Spectre IR (mujol)

	1 768 cm ⁻¹	lactame
10	1 660 cm ⁻¹	amide
	1 640 cm ⁻¹	
	1 615 cm ⁻¹	-COO ⁻
	1 590 cm ⁻¹	système conjugué
	1 532 cm ⁻¹	
15		thiazole
		NH ₂

Spectre UV

Ethanol

Infl. 220 nm

20 Max. 233 nm $\epsilon = 58\ 800$

Max. 290 nm $\epsilon = 16\ 400$

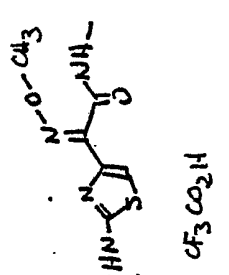
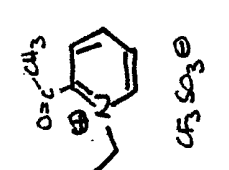
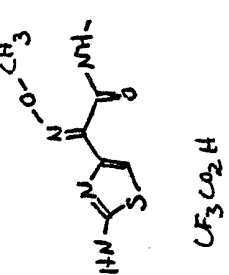
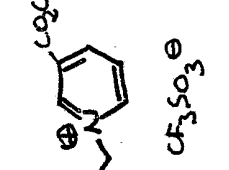
Infl. 330 nm

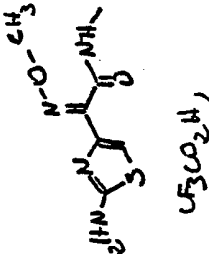
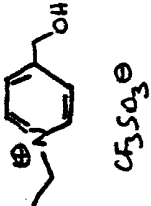
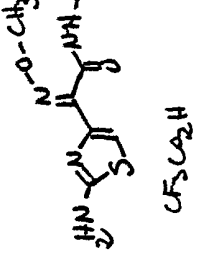
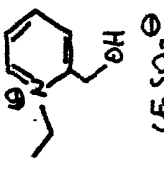
Ethanol, HCl N/10

Max. 235 nm $\epsilon = 52\ 000$

25 Max. 282 nm $\epsilon = 18\ 500$

Infl. 310 nm

<p>EXEMPLE 41</p>	 <p>CF₃SO₃H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p>PF = 200°C (décomposition) Spectre IR (μjmol) Spectre UV (éthanol) 1720 cm⁻¹ β lactame C=O Max 220 nm ε_d¹ = 3.3 ε = 24.100 1744 cm⁻¹ estère C=O Infr 276 nm ε_d¹ = 239 1675 cm⁻¹ amide C=O Infr 255 nm ε_d¹ = 186 1640 cm⁻¹ } Infr 265 nm ε_d¹ = 175 1620 cm⁻¹ } Infr 275 nm ε_d¹ = 144 1580 cm⁻¹ C=O Max 247 nm ε_d¹ = 148 ε = 11800 1028 cm⁻¹ CF₃SO₃[⊖]</p>
<p>EXEMPLE 42</p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p>PF = 180°C Spectre IR (μjmol) Spectre UV (Ethanol) 1715 cm⁻¹ β lactame C=O Infr 278 nm ε_d¹ = 335 1740 cm⁻¹ C-CH₃ Infr 234 nm ε_d¹ = 272 1670 cm⁻¹ C=O estère Infr 265 nm ε_d¹ = 185 ε = 14700 1640 cm⁻¹ amide Infr 270 nm ε_d¹ = 180 1640 cm⁻¹ Infr 294 nm ε_d¹ = 184 ε = 14700 1575 cm⁻¹ C=O (éthanol, HCl, o, d/H) Infr 249 nm ε_d¹ = 212 1030 cm⁻¹ CF₃SO₃[⊖] Max 268 nm ε_d¹ = 245 ε = 19500 Max 284 nm ε_d¹ = 220 ε = 17500 Infr 310 nm ε_d¹ = 146</p>

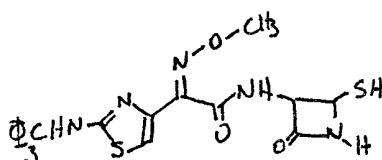
<p>EXEMPLE 43</p>			<p>O</p> <p>-CO₂H</p>	<p>PF = 180°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm⁻¹ β lactame C=O 1670 cm⁻¹ amide C=O 1640 cm⁻¹ -N-O- 1030 cm⁻¹ CF₃SO₃[⊖]</p> <p>1600 cm⁻¹ aromatique 1570 cm⁻¹ système conjugué 1550 cm⁻¹ C=O</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 225 nm ε₁ = 327 ε = 25100 Infl. 254 nm ε₁ = 212 Infl. 262 nm ε₁ = 185 Max 295 nm ε₁ = 187 ε = 14400 (éthanol, HCl 0,1/M) Max 228 nm ε₁ = 286 ε = 22000 Max 257 nm ε₁ = 244 ε = 18300 Infl. 262 nm ε₁ = 241 Max 285 nm ε₁ = 222 ε = 17100 Infl. 293 nm ε₁ = 213 Infl. 310 nm ε₁ = 150 ε = 11500</p>
<p>EXEMPLE 44</p>			<p>O</p> <p>-CO₂H</p>	<p>PF = 180°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm⁻¹ β lactame C=O 1675 cm⁻¹ amide C=O 1575 cm⁻¹ aromatique 1550 cm⁻¹ C=C, C-H 1630 cm⁻¹ amide II C=O</p> <p>1030 cm⁻¹ CF₃SO₃[⊖]</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 220 nm ε₁ = 295 Infl. 230 nm ε₁ = 869 Infl. 262 nm ε₁ = 202 Max 267 nm ε₁ = 207 ε = 15900 Infl. 272 nm ε₁ = 200 Max 293 nm ε₁ = 194 ε = 14900 (éthanol HCl, 0,1/M) Max 223 nm ε₁ = 241 ε = 18500 Max 265 nm ε₁ = 268 ε = 20600 Infl. 284 nm ε₁ = 222 Infl. 292 nm ε₁ = 217 Infl. 310 nm ε₁ = 156 ε = 12000</p>

Exemple 45 : Sel interne de 3-//7-//(2-amino 4-thiazolyl)
(méthoxyimino) acétyl/amino/-2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo
/4-2-0/ oct-2-ène 3-yl/ méthyl/ 1-méthyl pyridinium.

5 **Stade A** : 7//2(2-aminothiazol 4-yl) 2(Z) (méthoxyimino-
acétyl/amino/8-oxo 3//3-pyridyl-méthyl//-4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/
oct-2-ène-2-carboxylate de 1,1 diméthyléthyle.

a/. On mélange 356 mg de thiol de formule :

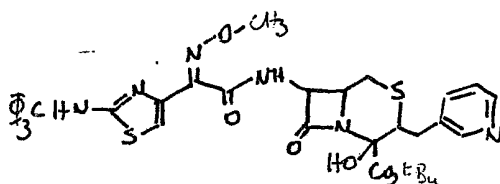
10



15

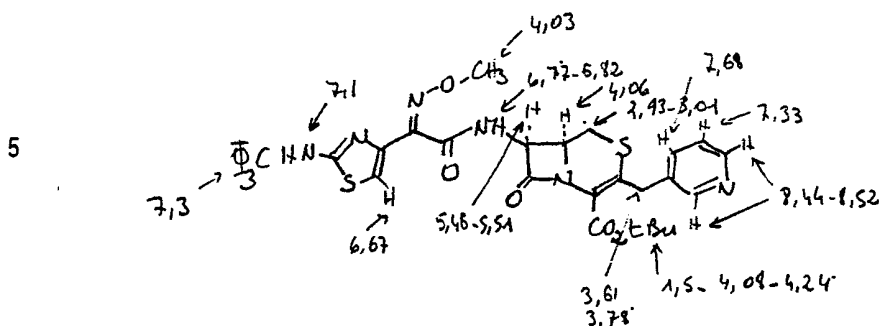
et 246 mg de chlorhydrate de 3-bromo 3-oxo 4-(pyridin-3-yl)-butanoate de
1,1-diméthyléthyle, ajoute 0,206 cm³ de triéthylamine, agite à 20°C
pendant 30 minutes, lave à l'eau, par une solution saturée de chlorure de
sodium, concentre à sec par distillation sous pression réduite et
20 obtient 489 mg de produit cyclisé brut de formule :

25



b/. On dissout ce produit dans 10 cm³ de pyridine, ajoute 545 mg de P₂
30 I₄, agite pendant 1 heure à +20°C, concentre à sec par distillation
sous pression réduite, ajoute 30 cm³ d'une solution aqueuse 0,1/N
d'acide chlorhydrique et de l'acétate d'éthyle, agite, ajoute 30 cm³
de solution aqueuse 0,1/N de soude, filtre, décante, extrait à l'acétate
d'éthyle, lave à l'eau, concentre à sec par distillation sous pression
35 réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange
de chlorure de méthylène et de méthanol (97/3), empâte à l'éther
éthylque, sèche et obtient _____ le produit attendu.

Spectre de RMN (CDCl₃) : ppm.

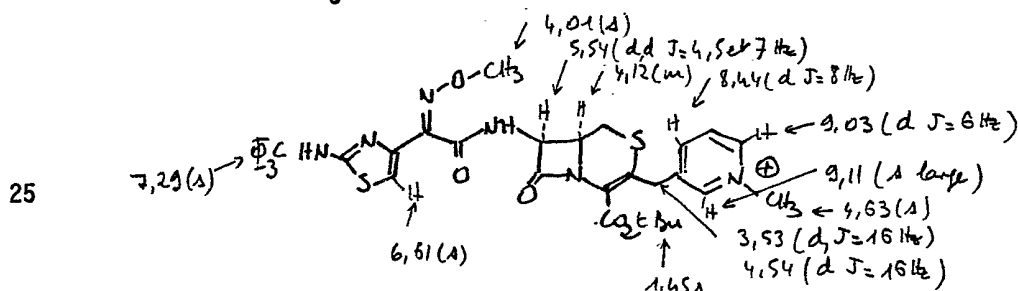


10

Stade B : Iodure de 3-//7/2-(2-aminothiazol 4-yl)-2 (Z)-(méthoxyimino)-acétamido/-2-1,1-diméthyléthoxy carbonyl) 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo 3-yl/méthyl/1-méthylpyridinium cis, racémique.

On dissout 86 mg de composé obtenu aux stade A de l'exemple 45, dans 1 cm³ de diméthyl formamide, ajoute 0,068 cm³ d'iodure de méthyle, agite à +20°C pendant 5 heures, concentre à sec par distillation sous pression réduite, dissout le résidu dans 1 cm³ de tétrahydrofuran, filtre, ajoute cette solution goutte à goutte dans 10 cm³ d'éther éthylique, agite, essore, sèche et obtient 82 mg de produit attendu.

20 Spectre de RMN (CDCl₃)



Stade C : Sel interne de 3-//7-//(2-amino 4-thiazolyl) (méthoxyimino) acétyl/amino/ 2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/oct-2-èn 3-yl/ 30 méthyl/1-méthyl pyridinium.

On dissout 100 mg de produit obtenu comme au stade B de l'exemple 45, dans 2 cm³ d'acide formique à 66 %, agite à 60°C pendant 30 minutes, refroidit, dilue avec 4 cm³ d'eau, filtre, lave à l'éther, concentre la solution aqueuse à sec sous pression réduite, purifie le résidu sur H.P.L.C. (NH₄ CO₃H 1 N + 14 % d'acétonitrile) et obtient après lyophilisation 30 mg de sel interne attendu contenant 1 mole de triéthylamine et 1 mole d'eau.

Spectre IR (nujol)

1	760 ^{cm-1}	} β lactame C = O
1	660 ^{cm-1}	
1	585 ^{cm-1}	
1	535 ^{cm-1}	
5	1 510 ^{cm-1}	
		amide C = O
		aromatique
		COO ⁻
		amide II
		thiazole
1	037 ^{cm-1}	C = N-OR

Spectre UV (éthanol)

	Infl.	232 nm	$E_1^1 = 293$
10	Max.	266 nm	$E_1^1 = 251$
	Max.	288 nm	$E_1^1 = 227$

(éthanol HCl, 0,1/N)

	Infl.	218 nm	$E_1^1 = 295$
	Max.	268 nm	$E_1^1 = 311$
15	Max.	285 nm	$E_1^1 = 289$
	Infl.	310 nm	$E_1^1 = 176$

Le 3-chlorhydrate de 3-bromo 3-oxo 4-(pyridin 3-yl) butanoate de 1,1-diméthyléthyle utilisé au départ du procédé de l'exemple peut être préparé comme suit.

20 Stade A : acide 2-oxo 4-(pyridin-3-yl)3-buténoïque.

On dissout 4,7 cm³ de pyridine-3-carboxaldéhyde et 3,49 cm³ d'acide pyruvique dans 15 cm³ de méthanol, refroidit la solution à +5°C, ajoute goutte à goutte, sous très forte agitation une solution de 6 g de potasse dans 15 cm³ de méthanol, en 1 minute, continue à agiter 25 rigoureusement pendant 8 minutes, essore le précipité aussi vite que possible, lave avec 10 cm³ de méthanol, à 0°C, à l'éther, sèche et obtient 4,2 g de sel de potassium.

On dissout 3,07 g de sel de potassium dans 5 cm³ d'eau, ajoute goutte à goutte à 0°C, sous forte agitation, 1,22 cm³ d'acide 30 chlorhydrique, agite à +20°C pendant 20 minutes, essore, lave, sèche et obtient 1,95 g de produit attendu.

Spectre IR (nujol)

absorption générale région NH/OH

bandes observées 1 720^{cm-1}, 1 692^{cm-1}, 1 610^{cm-2}, 1 595^{cm-1}

35 Spectre UV (éthanol)

	Infl.	280 nm	$E_1^1 = 791$		Infl.	274 nm	$E_1 = 703$	
	Max.	296 nm	$E_1^1 = 933$	= 16 500	Max.	283 nm	$E_1 = 754$	= 13 400
	Infl.	375 nm	$E_1^1 = 8$		Max.	289 nm	$E_1 = 751$	= 13 300

(éthanol, HCl 0,1 N)

40 Infl. 265 nm $E_1^1 = 648$

Stade B : 2-oxo 4-(pyridin-3-yl)3-buténoate de 1,1-diméthyléthyle.

On mélange 1,41 g d'acide obtenu au stade A précédent 4,5 g de 0-terbutyl-N,N-diisopropyl-isourée, 32 cm³ de tétrahydrofurane et agite sous azote pendant 15 heures à 20°C, ajoute 8 cm³ de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, agite, ajoute 8 cm³ de solution aqueuse N de soude et 10 cm³ d'éther éthylique, agite, filtre, sépare les phases par décantation, extrait à l'éther, lave, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétone (93/7) et obtient 1,35 g de produit attendu F = 51-52°C.

Spectre IR : (chloroforme)

	1 740 cm ⁻¹	} C = O
	1 720 cm ⁻¹	
	1 695 cm ⁻¹	} C = C
15	1 668 cm ⁻¹	
	1 609 cm ⁻¹	

Spectre UV (éthanol)

	Infl. 212 nm	$E_1^1 = 336$	
	Max. 300 nm	$E_1^1 = 751$	$\epsilon = 17\ 500$
20	Infl. 380 nm	$E_1^1 = 5,8$	

(éthanol, HCl 0,1/N)

	Infl. 265 nm	$E_1^1 = 481$	
	Infl. 275 nm	$E_1^1 = 533$	
	Max. 288 nm	$E_1^1 = 577$	$\epsilon = 13\ 500$

25 Stade C : 4-(pyridin-3-yl)-2-(triéthylsilyloxy)-2-buténoate de 1,1-diméthyléthyle.

On dissout 1,11 g de produit obtenu au stade B précédent dans 2 cm³ de toluène, ajoute 2,27 cm³ de triéthylsilane et 44,4 mg de (Ø3 P)3 Rh Cl, porte au reflux, maintient le reflux sous azote pendant 30 minutes, refroidit, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétone (95/5) et obtient 0,93 g de produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

35	1 661 cm ⁻¹	C = O (ester conjugué)
	1 370 cm ⁻¹	méthyle du terbutyle
	1 160 cm ⁻¹	C-O-C
	1 641 cm ⁻¹	C = C conjugué
	1 578 cm ⁻¹	} pyridine
40	1 480 cm ⁻¹	

Spectre UV (éthanol)

Max. 236 nm $E_{1}^{1} = 333$ $\epsilon = 11\ 600$ Infl. 259 nm $E_{1}^{1} = 175$ 5 Infl. 267 nm $E_{1}^{1} = 108$ $\epsilon = 3\ 800$

(éthanol, HCl 0,1/N)

Max. 239 nm $E_{1}^{1} = 282$ $\epsilon = 9\ 850$ Infl. 254 nm $E_{1}^{1} = 248$ **Stade D** : chlorhydrate de 3-bromo 2-oxo 4-(pyridin-3-yl) butanoate

10 de 1,1-diméthyléthyle.

On dissout 1,05 g de silyl énoïl éther obtenu comme au stade C précédent dans 10,5 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit sous azote à -40°C, ajoute goutte à goutte sous forte agitation 6,3 cm³ d'une solution 0,95 molaire de brome dans le chlorure de méthylène en 10 15 secondes, agite pendant 30 secondes à -20°C, puis ajoute 12 cm³ de solution aqueuse 0,5 N de thiosulfate de sodium contenant 1 g de bicarbonate de sodium en suspension, agite à 0°C jusqu'à disparition de la coloration, sépare rapidement la phase organique, filtre, ajoute 0,96 cm³ d'une solution 3,13 N d'acide chlorhydrique dans l'éther éthylique, 20 essore le précipité, le sèche et obtient 1 g de chlorhydrate attendu.

Spectre IR (nujol)

1 735 cm⁻¹ C = O1 752 cm⁻¹1 632 cm⁻¹ } C = C25 1 608 cm⁻¹ } C = N1 553 cm⁻¹ }

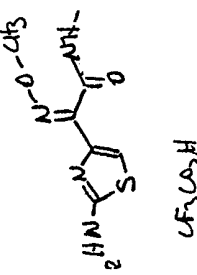
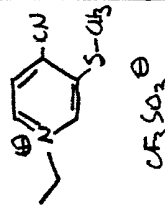
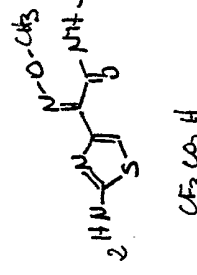
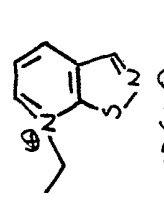
Spectre UV (éthanol)

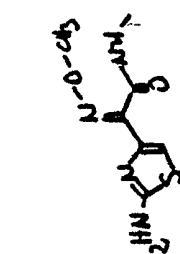
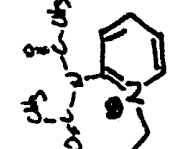
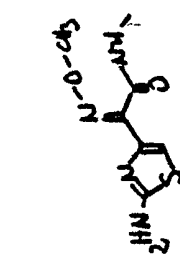
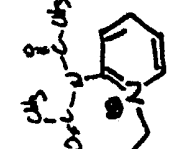
Infl. 257 nm $E_{1}^{1} = 93$ Max. 261 nm $E_{1}^{1} = 105$ 30 Infl. 266 nm $E_{1}^{1} = 80$

Infl. à 246, 251 nm

(éthanol, HCl 0,1/N)

Infl. 256 nm $E_{1}^{1} = 142$ Max. 261 nm $E_{1}^{1} = 160$ $\epsilon = 5\ 600$ 35 Infl. 266 nm $E_{1}^{1} = 129$

<p><u>EXEMPLE 46</u></p>	 <p>CF₃SO₃H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1745 cm⁻¹ β Lactame 1673 cm⁻¹ C=O 1640 cm⁻¹ C=C 1580 cm⁻¹ C=C 1540 cm⁻¹ C=N 1540 cm⁻¹ amide II</p> <p>F = 185 °C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 222 nm $\epsilon_1 = 386$ $\epsilon = 31300$ Max. 239 nm $\epsilon_1 = 359$ $\epsilon = 29100$ Max. 281 nm $\epsilon_1 = 228$ $\epsilon = 18500$ Infl. 291 nm $\epsilon_1 = 215$ Max. 377 nm $\epsilon_1 = 45$ $\epsilon = 3650$</p> <p>(éthanol, HCl 0,1N)</p> <p>Max. 226 nm $\epsilon_1 = 344$ $\epsilon = 24600$ Max. 245 nm $\epsilon_1 = 329$ $\epsilon = 26600$ Infl. 276 nm $\epsilon_1 = 290$ Max. 280 nm $\epsilon_1 = 272$ $\epsilon = 22000$ Infl. 290 nm $\epsilon_1 = 241$ Infl. 305 nm $\epsilon_1 = 199$ Max. 376 nm $\epsilon_1 = 40$ $\epsilon = 3250$</p>
<p><u>EXEMPLE 47</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1746 cm⁻¹ β Lactame 1650 cm⁻¹ absorption 1490 cm⁻¹ Large absorption autres carbonyles</p> <p>1640 cm⁻¹ Région C=C 1520 cm⁻¹ C=N 1530 cm⁻¹ amide II</p>	

<u>EXEMPLE 48</u>	 <p style="text-align: center;">$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	 <p style="text-align: center;">$\text{CF}_3\text{SO}_3^\ominus$</p>	O	-CO ₂ H	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1780 cm⁻¹ β Lactame ξ</p> <p>1730 cm⁻¹ autres carbonyles</p> <p>1670 cm⁻¹ amide</p> <p>1620 cm⁻¹ aromatique</p> <p>1590 cm⁻¹ amide II</p> <p>1560 cm⁻¹ thiazole</p> <p>1510 cm⁻¹ C=O</p> <p>1488 cm⁻¹ C=N-OR</p> <p>F = 200 °C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 210 nm $E_A = 331$ $\xi = 27000$</p> <p>Max. 289 nm $E_A = 151$ $\xi = 20500$</p> <p>(éthanol, HCl 0,1N)</p> <p>Infl. 222 nm $E_A = 254$</p> <p>Max. 283 nm $E_A = 292$ $\xi = 23800$</p> <p>Infl. 305 nm $E_A = 182$ $\xi = 14800$</p>
<u>EXEMPLE 49</u>	 <p style="text-align: center;">$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$</p>	 <p style="text-align: center;">$\text{CF}_3\text{SO}_3^\ominus$</p>	O	-CO ₂ H	<p><u>Spectre IR</u></p> <p>1793 cm⁻¹ β Lactame</p> <p>1673 cm⁻¹ autres C=O</p> <p>1637 cm⁻¹ C=C</p> <p>1580 cm⁻¹ C=N</p> <p>1550 cm⁻¹ amide II</p> <p>1502 cm⁻¹ amide II</p> <p>F = 180 °C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 220 nm $E_A = 307$</p> <p>Infl. 230 nm $E_A = 281$</p> <p>Max. 265 nm $E_A = 184$ $\xi = 14100$</p> <p>Infl. 292 nm $E_A = 178$</p> <p>Max. 294 nm $E_A = 188$ $\xi = 14500$</p> <p>(éthanol, HCl 0,1N)</p> <p>Infl. 220 nm $E_A = 245$</p> <p>Max. 269 nm $E_A = 248$ $\xi = 19100$</p> <p>Infl. 283 nm $E_A = 223$</p> <p>Infl. 291 nm $E_A = 216$</p> <p>Infl. 306 nm $E_A = 157$ $\xi = 12100$</p>

Exemple 50 : Acide 3-(cyano méthyl thio) 7-phénoxy acétamido 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylique.

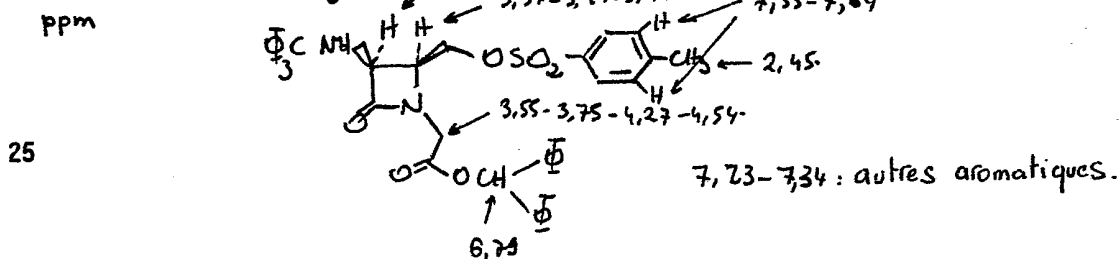
Stade A : 4-//(4-méthylphényl)-sulfonyloxy/méthyl/3-/triphényl méthyl amino/ 2-oxo azétidin 1-yl acétate de diphényle méthyle, cis, 5 racémique.

On dissout 6,55 g d'acide 4-//(4-méthylphényl) sulfonyl oxy/ méthyl/3-(triphénylméthylamino) 2-oxo azétidin 1-yl acétique dans 70 cm³ de dioxane, ajoute une solution de 2,68 g de diphényldiazométhane dans 59 cm³ d'ester éthylique, agite pendant 3 heures à 20°C, ajoute 10 4 48 mg de diphényl diazométhane, agite pendant 16 heures à 20°C, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'éther éthylique (10/0,5) et obtient 7,5 g de produit recherché.

Spectre IR (chloroforme)

15	3 380 cm ⁻¹	NH
	1 765 cm ⁻¹	β lactame C = O
	1 745 cm ⁻¹	ester C = O
	1 368 cm ⁻¹	OTs
	1 190 cm ⁻¹	
20	1 178 cm ⁻¹	

Spectre de RMN (CDCl₃)



30 Stade B : 3-mercapto 7-(triphénylméthylamino) 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ 2-carboxylate de diphénylméthyle cis racémique.

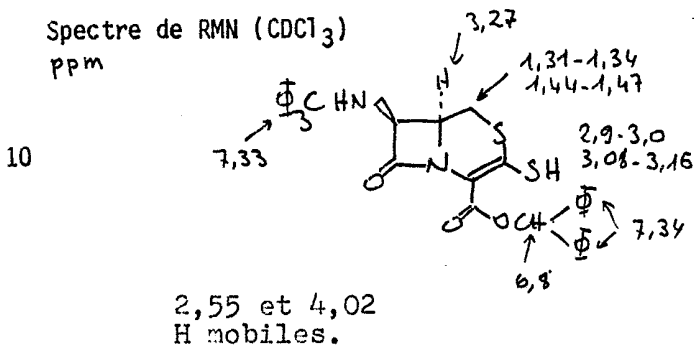
On dissout 3,68 g de composé obtenu au stade A de l'exemple 50 dans 40 cm³ de tétrahydrofuran, ajoute 3,02 cm³ de sulfure de carbone, refroidit à -78°C, ajoute goutte à goutte à une température inférieure à 35 -60°C, 10 cm³ d'une solution 1 M dans le tétrahydrofurane de tris triméthyl silyl amidure de lithium, agite à -70°C pendant 15 minutes, verse le mélange réactionnel dans une solution de phosphate monopotassique, extrait à l'acétate d'éthyle, concentre à sec par distillation sous pression réduite, ajoute 50 cm³ d'éther, agite, essore, 40 sèche et obtient 2,46 g de produit attendu. Par évaporation des liqueurs

mères étherées, on obtient un deuxième jet de 0,768 g.

Spectre IR (chloroforme)

1 765 cm ⁻¹	C = O β lactame
1 693 cm ⁻¹	ester conjugué
5 1 538 cm ⁻¹	C = C
3 340 cm ⁻¹	NH

Spectre de RMN (CDCl₃)
ppm



15

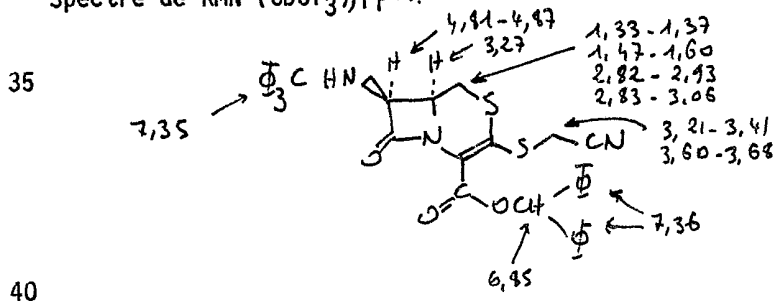
Stade C : Chlorhydrate du 7-amino 3-(cyano méthyl thio) 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/oct-2-èn 2-carboxylate de diphénylméthyle.

On dissout 135 mg de composé tritylé obtenu au stade B de l'exemple 50 dans un mélange de 1,4 cm³ de tétrahydrofurane et 0,7 cm³ d'acétonitrile, ajoute 0,2 cm³ de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, chauffe au reflux, maintient le reflux pendant 2 heures, concentre à sec pour distillation sous pression réduite, ajoute 3 cm³ d'éther éthylique, essore, sèche et obtient 92 mg de produit attendu.

Stade D : 3-(cyanométhylthio) 8-oxo 7-(triphénylméthylamino) 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de diphénylméthyl cis, racémique.

On dissout 1,92 g de produit obtenu au stade C de l'exemple 50 dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute 0,244 cm³ de bromoacétonitrile, 0,504 cm³ de triéthylamine, agite à 20°C pendant 30 minutes, dilue avec 60 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre, concentre à sec par distillation sous pression réduite, ajoute 20 cm³ d'éther, agite, essore, sèche et obtient 1,66 g de produit attendu.

Spectre de RMN (CDCl₃), PPM:



Stade E : 3-(cyanométhylthio) 7-phénoxy acétamido 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de diphénylméthyle 6(R,S) 7(R,S).

On mélange 91 mg de produit obtenu au stade D de l'exemple 50 dans 2 cm³ de chlorure de méthylène contenant 0,3 cm³ de pyridine, ajoute à 20° C, 0,032 cm³ de chlorure de phénoxy acétyle, agite pendant 3 heures à 20°C, dilue par 5 cm³ de chlorure de méthylène, lave, ajoute 5 cm³ d'éther éthylique, agite, essore, sèche et obtient 85 mg de produit attendu.

10 Spectre IR (chloroforme)

3 410	cm ⁻¹	amide secondaire NH
1 690	cm ⁻¹	C = O
1 516	cm ⁻¹	amide II
1 598	cm ⁻¹	
15 1 589	cm ⁻¹	O-O-C
1 496	cm ⁻¹	
1 781	cm ⁻¹	β lactame C = O
1 720	cm ⁻¹	ester C = O
2 240	cm ⁻¹	C = N

20 Spectre UV (éthanol)

Infl.	256 nm	E ¹ = 88
Infl.	261 nm	E ¹ = 84
Max.	267 nm	E ¹ = 76
Max.	275 nm	E ¹ = 66
25 Max.	319 nm	E ¹ = 197 ϵ = 11 300

Stade F : Acide 3-(cyanométhylthio) 7-phénoxy acétamido 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylique 6(R,S), 7(R,S).

On dissout 130mg d'ester obtenu au Stade E ci-dessus dans 3cm³ d'acétonitrile. On ajoute 2cm³ d'acide formique aqueux à 66% et on chauffe à 50°C pendant 3 heures. On évapore les solvants sous pression réduite, reprend par 2cm³ d'acide formique aqueux à 66% et agite 30 minutes à 50°C. On laisse le produit sous vide à 50°C pendant 2 heures. On empate à l'éther, essore et cristallise avec du chlorure de méthylène. On sèche à 50°C sous vide. On obtient 35mg de produit attendu.

35 Analyse C₁₇ H₁₅ N₃ O₅ S₂ = 405,44

Calculé C%	50,36	H%	3,73	N%	10,36
trouvé	50,3		3,8		9,9

Ultra-violet (éthanol)

Infl.	220nm	E ¹ ₁ = 378	ξ = 15300
40 Infl.	233nm	E ₁₁ = 165	

Max. 262nm	$E_{11}^1 = 92$	= 3750
Max. 268nm	$E_{11}^1 = 101$	= 4100
Max. 275nm	$E_{11}^1 = 111$	= 4500
Max. 309nm	$E_{11}^1 = 275$	= 11100

5 Exemple 51 : iodure de 3-/(7/2)-(2 aminothiazol 4-yl) 2(Z)-(méthoxyimino) acétamido/ 2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo 3-yl/ 1-méthyl pyridinium

Stade A : 7-//2-(2-aminothiazol 4-yl) 2(Z) (méthoxyimino-acétyl) amino/ 2-hydroxy 8-oxo 3-(3-pyridyl) 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/

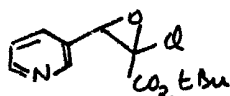
10 octane 2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, cis racémique.

a/. On dissout 1,34 cm³ de pyridine 3-carboxaldéhyde et 2 cm³ de dichloroacétate de terbutyle dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, refroidit à -20°C, ajoute goutte à goutte 8,44 cm³ d'une solution 1,54 M de terbutylate de potassium dans le tétrahydrofurane, en 15 minutes

15 environ, agite à -20°C pendant 45 minutes, amène à 20°C, lave la solution à l'eau, puis par une solution saturée de chlorure de sodium.

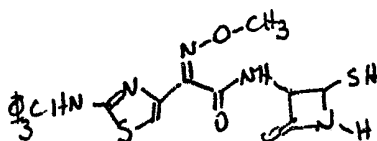
Cette solution (≈ 30 cm³) contient 12,6 m moles d'époxyde brut

20



b/. Action du thiol

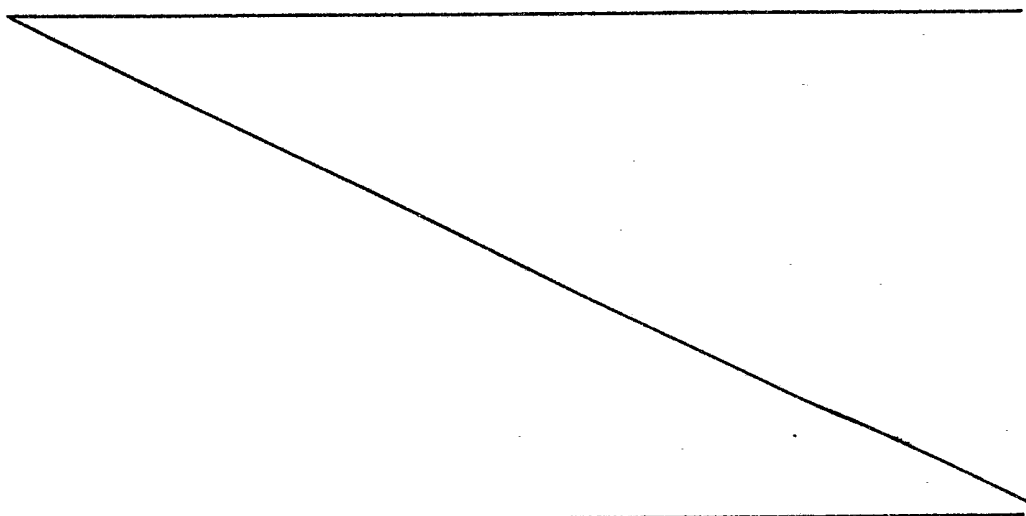
25



30

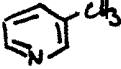
35

40



On mélange 558 mg de thiol et 120 mg de carbonate de lithium dans 5,5 cm³ de diméthylformamide, ajoute 3,8 cm³ de la solution d'époxyde fraîchement préparée, agite pendant 2 heures à 20°C, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, concentre à sec par distillation sous 5 pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (97/3) et obtient 540 mg de produit.

Spectre IR (chloroforme)

	3 496 cm ⁻¹	OH associé
10	3 408 cm ⁻¹	= C-NH OH/NH associé
	1 772 cm ⁻¹	C = O β lactame
	1 680 cm ⁻¹	C = O
	3 090 cm ⁻¹	trityle
15	3 060 cm ⁻¹	
	1 493 cm ⁻¹	
	1 572 cm ⁻¹	
	1 517 cm ⁻¹	
	2 820 cm ⁻¹	OMe
20	1 051 cm ⁻¹	C = N-OR
	1 737 cm ⁻¹	COO t Bu
	1 372 cm ⁻¹	
	1 153 cm ⁻¹	

Spectre UV (éthanol)

25	Infl. 235 nm	E ¹ = 312	ξ = 24 200
	Infl. 253 nm	E ¹ = 232	
	Infl. 260 nm	E ¹ = 212	ξ = 16 500
	Infl. 266 nm	E ¹ = 183	
	Infl. 295 nm	E ¹ = 83	ξ = 6 400
30	(éthanol HCl 0,1/N)		
	Max. 266 nm	E ¹ = 235	ξ = 18 300
	Infl. 279 nm	E ¹ = 201	
	Infl. 290 nm	E ¹ = 187	ξ = 14 500
	Infl. 300 nm	E ¹ = 140	

35 Stade B : 7//2-(2-aminothiazol 4-yl) 2(Z)(méthoxyimino) acétyl/ amino/ 8-oxo 3-(3-pyridyl 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle (cis, racémique).

On dissout 530 mg de composé obtenu au stade A de l'exemple 51 dans 10 cm³ de pyridine, ajoute 387 mg de P₂I₄, agite à 20° C pendant 40 2 heures, rajoute 378 mg de P₂I₄, agite pendant 1 heure, rajoute 194

mg de P_2I_4 , agite pendant 1 heure, concentre à sec par distillation sous pression réduite, ajoute 10 cm³ d'acétate d'éthyle, agite, filtre, concentre, le filtre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de 5 chlorure de méthylène et de méthanol (97/3) et obtient 227 mg de produit recherché.

Spectre IR (chloroforme)

3	407 cm ⁻¹	amide NH
1	680 cm ⁻¹	C = O
10	1 550 cm ⁻¹	amide II
1	775 cm ⁻¹	β lactame C = O
1	712 cm ⁻¹	C = O Me de COO ter Bu
1	370 cm ⁻¹	
1	157 cm ⁻¹	
15	1 595 cm ⁻¹	aromatique
1	582 cm ⁻¹	C = C conjugué
1	495 cm ⁻¹	trityle
1	530 cm ⁻¹	thiazole
1	050 cm ⁻¹	C = N-OR
20	2 820 cm ⁻¹	O Me

Spectre UV (éthanol)

	Infl. 234 nm	$E^1 = 455$	$\xi = 34\ 500$
	Infl. 258 nm	$E^1 = 295$	
	Max. 309 nm	$E^1 = 191$	$\xi = 14\ 500$
25	(éthanol, HCl 0,1/N)		
	Max. 266 nm	$E^1 = 286$	$\xi = 21\ 700$
	Infl. 290 nm	$E^1 = 231$	$\xi = 17\ 500$
	Infl. 300 nm	$E^1 = 203$	
	Infl. 324 nm	$E^1 = 92$	$\xi = 7\ 000$

30 Stade C : Iodure de 3-/7-/2-(2-aminothiazol 4-yl) 2 (Z) (méthoxy imino-

acétamido/ 2-(1,1 diméthyl-éthoxy carbonyl) 8-oxo 4-thia 1 aza bicyclo 3-yl/ 1-méthyl pyridinium (cis, racémique).

On dissout 213 mg de composé obtenu au stade B de l'exemple 51 dans 2,6 cm³ de diméthylformamide, ajoute 0,174 cm³ de iodure de méthyle, 35 agite à 20°C pendant 2 heures, ajoute 0,348 cm³ d'iodure de méthyle, agite pendant 2 heures à 20°C, concentre à sec par distillation sous pression réduite, dissout le résidu dans 1 cm³ d'éthanol et verse la solution goutte à goutte dans 15 cm³ d'éther éthylique, essore le précipité et obtient 221 mg de produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

1	781 cm ⁻¹	β lactame
1	705 cm ⁻¹	ester
3	405 cm ⁻¹	
5	1 673 cm ⁻¹	amide
1	575 cm ⁻¹	C = C
1	631 cm ⁻¹	
1	595 cm ⁻¹	aromatique

Spectre UV (éthanol)

10	Infl. 218 nm	E ¹ = 686	
	Infl. 258 nm	E ¹ = 269	ξ = 24 200
	Infl. 266 nm	E ¹ = 261	
	Max. 306 nm	E ¹ = 141	ξ = 12 700

(éthanol, HCl 0,1/N)

15	Infl. 216 nm	E ¹ = 725	
	Infl. 270 nm	E ¹ = 285	ξ = 25 700
	Infl. 290 nm	E ¹ = 219	ξ = 19.700
	Infl. 300 nm	E ¹ = 190	
	Infl. 316 nm	E ¹ = 125	ξ = 11 300

20 Stade D : Iodure de 3-7/2-(2-aminothiazol 4-yl) 2(Z) (méthoxyimino)-acétamido/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo 3-yl/ 1-méthyl pyridinium.

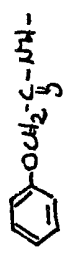

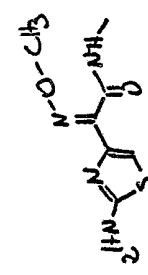
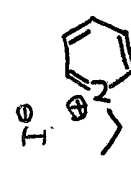
On dissout 100mg de produit obtenu ci-dessus au stade C dans 2 cm³ d'acide formique aqueux à 85%. On chauffe à 55° pendant 90 minutes. On refroidit, dilue avec 2 cm³ d'eau, filtre et évapore. On redissout le 25 résidu obtenu dans un mélange de 1 cm³ de chlorure de méthylène et 0,5 cm³ de méthanol puis on précipite le produit avec 2 cm³ d'isopropanol et sèche sous vide à 50°C. On obtient 29mg de produit attendu.

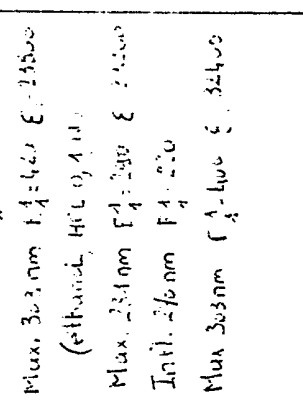
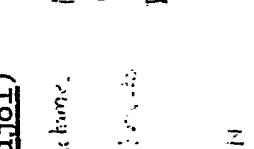
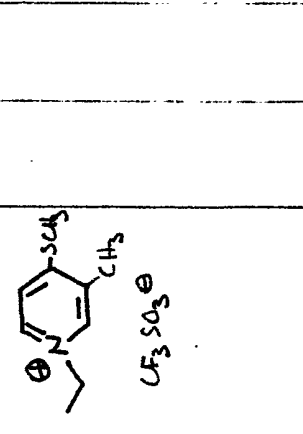
Ultra-violet : 1°/ dans l'éthanol

	Max. 220nm	E ¹ ₁ = 476	
30	Infl. 160nm	E ¹ ₁ = 282	
	Infl. 300nm	E ¹ ₁ = 153	
	Infl. 330nm	E ¹ ₁ = 108	

2°/ dans l'éthanol, acide chlorhydrique 0,1/N

	Max. 219nm	E ¹ ₁ = 405	
35	Max. 265nm	E ¹ ₁ = 382	ξ = 23000
	Infl. 290nm	E ¹ ₁ = 242	ξ = 14600
	Infl. 320nm	E ¹ ₁ = 120	ξ = 7200

<p><u>EXEMPLE 50</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>3355 cm⁻¹ -NH 2950 cm⁻¹ -C-N 1740 cm⁻¹ C=O β Lactame 1730 cm⁻¹ C=O 1680 cm⁻¹ C=O amide II 1540 cm⁻¹ amide II 1605 cm⁻¹ } aromatique 1514 cm⁻¹ } 1500 cm⁻¹ } 1250 cm⁻¹ } -O-C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 220 nm E₁ = 378 E₂ = 15300 Infl. 233 nm E₁ = 465 Max. 262 nm E₁ = 92 E₂ = 3750 Max. 268 nm E₁ = 104 E₂ = 4400 Max. 275 nm E₁ = 114 E₂ = 4500 Max. 309 nm E₁ = 275 E₂ = 11400</p>
<p><u>EXEMPLE 51</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1760 cm⁻¹ C=O β Lactame 1660 cm⁻¹ C=O amide 1650 cm⁻¹ } C=O 1650 cm⁻¹ } NH₂ 1570 cm⁻¹ } aromatique 1530 cm⁻¹ } Systeme conjugué 1505 cm⁻¹ } amide II } thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 220 nm E₁ = 476 Infl. 260 nm E₁ = 242 Infl. 300 nm E₁ = 153 E₂ = 9200 Infl. 330 nm E₁ = 408 (éthanol, HCl 0,4/N) Max. 219 nm E₁ = 405 Max. 265 nm E₁ = 382 Infl. 290 nm E₁ = 242 Infl. 320 nm E₁ = 120</p>

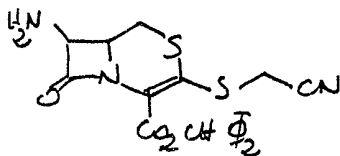
<p><u>EXEMPLE 52</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	<p>0</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1710 cm⁻¹ β lactame C=O 1630 cm⁻¹ amide 1605 cm⁻¹ 1634 cm⁻¹  1495 cm⁻¹ 1030 cm⁻¹ CF₃ SO₃⁺ 1580 cm⁻¹ Systeme conjugué 1555 cm⁻¹ amide II 1536 cm⁻¹ C=O Thiazole 1044 cm⁻¹ O=N-OMe</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 234nm E₁: 344 E₂: 23000 InfL 260nm E₁: 853 Max. 302nm E₁: 422 E₂: 23500 (éthanol, HCl 0,4%) Max. 234nm E₁: 290 E₂: 21000 InfL 276nm E₁: 210 Max. 303nm E₁: 400 E₂: 32400</p>
<p><u>EXEMPLE 53</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	<p>0</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1710 cm⁻¹ C=O β Lactame 1630 cm⁻¹ 1670 cm⁻¹ autres conjugués 1660 cm⁻¹ 1580 cm⁻¹ C=C C=N 1555 cm⁻¹ 1530 cm⁻¹ NH₂ amide I 1430 cm⁻¹</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 275nm E₁: 390 E₂: 29400 Max. 297nm E₁: 207 E₂: 16000 InfL 320nm E₁: 333 (éthanol, HCl 0,4%) Max. 225nm E₁: 330 E₂: 25000 InfL 276nm E₁: 219 Max. 303nm E₁: 435 E₂: 37700</p>

Exemple 54 : Acide 3-/(cyanométhyl) thio/-7////-4-éthyl 2,3-dioxo 1-
pêrazinyl) carbonyl/amino/ (3,4-dihydroxy phényl) acétyl/amino/8-oxo 4-
thia 1-aza bicyclo /4,2,0/oct-2-èn 2-carboxylique /6R+(6 x,7 β)/

Stade A : 3-/(cyanométhyl thio/-7////(4-éthyl 2,3-dioxo 1-
5 pipêrazinyl) carboxyl/amino/(3,4-diacétoxyphényl) acétyl/amino/ 8-oxo
4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 1-1-
diphénylméthyle.

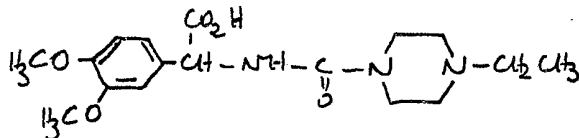
Dans un mélange de 223 mg d'amine de formule :

10



15 de 10 cm³ de chlorure de méthylène, de 3 cm³ de tétrahydrofuranne et de 0,5 cm³ de diméthylformamide, on introduit 64,4 mg de diisopropyl carbodiimide, refroidit à 0°C, introduit en 10 minutes environ une solution d'acide de formule :

20



25 agite pendant 16 heures à température ambiante, concentre à sec par distillation sous pression réduite, triture dans l'éther éthylique, essore, dissout dans 4 cm³ de chlorure de méthylène, filtre, ajoute au filtrat 60 cm³ d'éther éthylique, agite, essore, sèche et obtient 308 mg de produit recherché brut que l'on chromatographie sur silice en éluant
30 avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'acétone (95/5), triture dans 10 cm³ d'éther éthylique, essore, sèche et obtient 172 mg de produit recherché.

Spectre IR (chloroforme)

3 300	cm ⁻¹	NH
35 1 775	cm ⁻¹	lactame + acétate phénolique
1 715	cm ⁻¹	
1 687	cm ⁻¹	-C- O

3 090 cm ⁻¹	} benzhydryl = CH
3 060 cm ⁻¹	
1 608 cm ⁻¹	} aromatique
5 1 680 cm ⁻¹	
1 505 cm ⁻¹	

Spectre UV (éthanol)

Infl. 254 nm $E^1 = 107$

Max. 319 nm $E^1 = 129$ $\epsilon = 11\ 000$

10 (éthanol, HCl OH 0,1/N)

Infl. 256 nm $E^1 = 150$

Infl. 269 nm $E^1 = 229$ $\epsilon = 18\ 600$

Infl. 302 nm $E^1 = 218$ $\epsilon = 18\ 600$

Infl. 370 nm $E^1 = 55$

15 Stade B : Acide 3-/(cyanométhyl) thio/7-///(4-éthyl 2,3-dioxo
1-pipérazinyl) carbonyl/ amino/ 3,4-dihydrophényl) acétyle/amino/ 8-oxo
4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 2-carboxylique /6R-(6 α ,7 β)/.
c/. Déblocage du benzhydyle

On mélange 100 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 54,

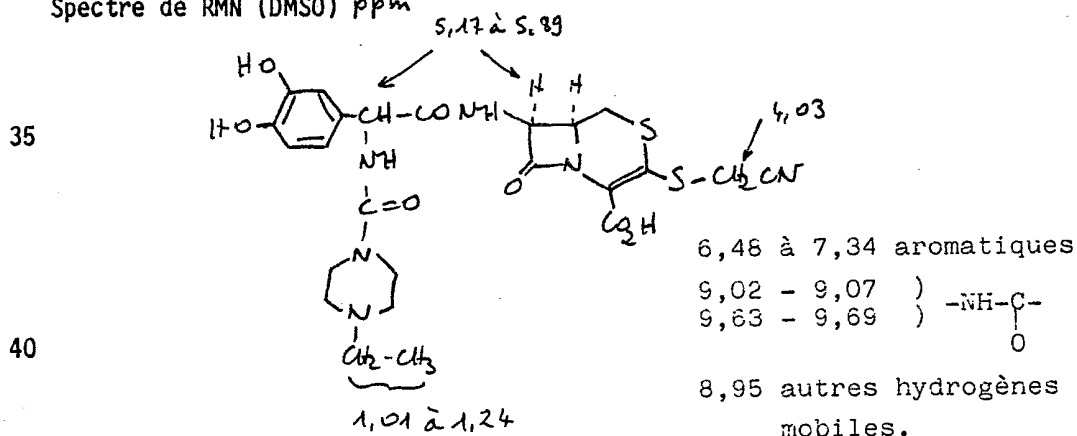
20 2,4 cm³ d'acide formique à 66%, agite pendant 1 heure à 50°C, concentre à sec par distillation sous pression réduite.

2/. Déblocage des acétyles

Le résidu brut à acide obtenu au paragraphe a/ est a additionné de
5 cm³ de solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium, agite à 20°C
25 pendant 2 heures, filtre, amène à pH 1,5 mg par addition de 1,6 cm³ de
solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, essore, lave à l'eau, dissout
dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle, concentre à sec par distillation sous
pression réduite et obtient 21,5 mg de produit recherché.

Les liqueurs mères saturées par du chlorure de sodium et extraites
30 à l'acétate d'éthyle fournissent un deuxième jet de 14 mg de produit
recherché.

Spectre de RMN (DMSO) PPM



Spectre UV (éthanol)

Infl. 230 nm $E^1 = 295$
 Max. 289 nm $E^1 = 143$ $\xi = 8\ 650$
 Max. 314 nm $E^1 = 168$ $\xi = 10\ 200$

5 (éthanol, HCOH 0,1/N)

Max. 280 nm $E^1 = 174$
 Infl. à 317, 370, 410, 445 nm

Exemple 55 : 7-//2-(2-triphénylméthylamino thiazol 4-yl) 2-(Z) méthoxy iminoacétyl/amino/ 3-/2-(4-nitrophényl) éthényl (E)/8-oxo

10 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 1,1-diméthyl éthyl syn cis, racémique.

On mélange 149 mg de chlorure de 7-//2-(2-triphénylméthylamino thiazol 4-yl) 2-(Z) méthoxy imino acétyl/amino/3-/2-(4-nitrophényl éthényl) (E)/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/

15 méthyl/ triphényl phosphonium, 3 cm³ de dichlorométhane puis 1,2 cm³ de solution comprenant 0,28 cm³ de triéthylamine pour 10 cm³, laisse en contact pendant 35 minutes à 20°C, ajoute 1 goutte d'acide acétique, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (90/10), empâte à l'éther éthylique et isole 88 mg de produit recherché.

Exemple 56 : Acide 7-//2-(2-amino thiazol 4-yl) 2 (Z) méthoxyimino acétyl /amino/3-(2-(Z) cyano éthényl) 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo 4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylique (6S,7S) optiquement actif.

25 Stade A : 7-//2-(2-triphénylméthylamino thiazol 4-yl) 2-(Z) méthoxy imino acétyl/amino/3-formyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 1,1 diméthyléthyle 6S, 7S.

On introduit 75 cm³ d'une solution contenant 1 cm³ de chlorure d'oxalyle pour 100 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit la solution à 30 -75°C, ajoute en 15 minutes environ 1,275 mg de diméthylsulfoxyde dilué avec 75 cm³ de dichlorométhane, agite pendant 5 minutes, ajoute en 10 minutes environ à une température de -67°C 3,321 g de 7-//2-(2-triphénylméthylamino thiazol 4-yl) 2-(Z) méthoxy imino acétyl/amino/ 3-hydroxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 1,1 diméthyléthyle 6S, 7S, introduit en 2 minutes à -72°C 4,66 cm³ de triéthylamine, on laisse le milieu se réchauffer à -45°C, ajoute 24 cm³ de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique et 93 cm³ d'eau, décante, extrait au dichlorométhane, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un 40 mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (85/15), empâte à

l'éther éthylique et obtient 2,65 g de produit recherché $F \simeq 180^{\circ}\text{C}$.

Stade B : 7-//2-(2-triphénylméthylamino thiazol 4-yl) 2-(Z)

méthoxy imino acétyl/ amino/ 3-/2-(Z) cyano éthényl/ 8-oxo 4-thia
1 aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 1,1 diméthyléthyle.

5 On dissout 1,065 g de composé obtenu au stade A de l'exemple 56
675 mg de cyano méthylène triphényl phosphorane dans 27 cm³ de
dichlorométhane, agite pendant 4 heures et 15 minutes à 20°C, concentre
à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu
sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'éther
10 éthylique (1/1), dissout les cristaux dans un mélange de dichlorométhane
et d'éthanol (50/50), concentre à sec, empâte les cristaux dans l'éthanol
et obtient 563 mg de 1er jet de produit recherché. Des liqueurs mères
éthanolique, on tire un 2ème jet de 317 mg identique au 1er jet.

Stade C : Acide 7 //2-(2-aminothiazol 4-yl) 2-(Z) méthoxy

15 iminoacétyl/amino/3-/2-(Z) cyano éthényl) 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo
/4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylique.

On mélange 366 mg de produit obtenu au stade B de l'exemple 56 ;
1,5 cm³ d'acide trifluoro acétique, laisse 45 minutes au repos, dilue à
l'éther éthylique, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation
20 sous pression réduite, dissout le résidu dans l'éthanol, ajoute 3 gouttes
de pyridine, essore le précipité et obtient 61 mg de 1er jet de produit
recherché. Des liqueurs mères éthanoliques, on tire un 2ème jet de
25 mg.

Exemple 57 : Acide 7//2-(2-amino thiazol 4-yl) 2(Z) méthoxyimino

25 acétyl/amino/3-/3,3,3,-trifluoro/(Z) propényl/ 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo
/4,2,0/oct-2-èn 2-carboxylique (trifluoroacétate).

Stade A : 7-//2-(2-triphénylméthylamino thiazol 4-yl) 2-(Z)méthoxy
imino acétyl/ amino 3-chlorométhyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/
oct-2-èn 2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle (6S, 7S).

30 On opère comme à l'exemple de référence B, stade G, en partant du
produit optiquement actif préparé selon la méthode de l'exemple de
référence B à partir du produit décrit dans le brevet français
BF 2.538.389.

Stade B : Chlorure de 7//2-(2-triphénylméthylamino thiazol 4-yl)

35 2(Z)-méthoxy imino) acétyl/amino/2/(1,1-diméthyléthyl) oxycarbonyl
8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ Méthyl triphényl
phosphonium (6S, 7S).

On dissout 2,182 g de composé obtenu au stade A de l'exemple et
1,679 g de triphényl phosphine dans 24 cm³ de tétrahydrofuran, ajoute
40 14,1 g de silice, distille le tétrahydrofurane pendant 2 Heures,
refroidit, agite pendant 26 heures à 20°C, chromatographie sur silice en

éluant par un mélange de dichlorméthane et de méthanol (90/10) et obtient 1,89 g de produit recherché.

Stade C : 7-//2-(2-triphénylméthylamino thiazol 4-yl) 2(Z) méthoxy imino acétyl/amino 3-/3,3,3-trifluoro 1 (Z) propényl/ 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo (4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 1,1 diméthyléthyle.

On dissout 343 mg de composé obtenu au stade B de l'exemple 57, dans 6,9 cm³ de dichlorométhane, ajoute 9,14 cm³ d'hémiacétal d'éthyle du trifluoro acétaldéhyde puis 9,12 cm³ de triéthylamine, laisse au repos pendant 2 heures à 20°C, ajoute de l'eau, acidifie par l'acide acétique, 10 décante, extrait au dichlorométhane, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (90/10) et obtient : 12 mg d'isomère E (vinyl), 44 mg d'isomère Z, et obtient 3 mg de 1er jet + 13 mg de 2ème jet à partir des liqueurs mères éthérées.

15 Spectre de RMN - isomère E - CDCl₃ à 90 MHz

1,55 (s) tBu

3,99 (d,d) J ~ 10 et 13

3,15 (d,d) J ~ 3,5 et 13 } SCH₂

4,16 (nm) H₆

20 4,05 (s) NOCH₃

5,48 (d) J ~ 5 H₇ après échange D₂O

6,09 (d,q) J ~ 16 et 6,5 : 17 éthylénique en MCF₃

7,5 (d,q) J ~ 16 et 1,5 : H éthylénique en de C = C

6,66 (s) H₅ thiazole "syn"

25 7,7 CO₃

Spectre de RMN - isomère Z CDCl₃ à 90 MHz

1,49 (s) tBu

2,95 à 3,11 -CH₂

4,04 (s) noMe

30 4,14 (m) H₆

5,16 (d, Jr5)

après échange D₂O:H₇ { 5,74 (d,q) J 12 et 8 H éthynélique en de CF₃

6,65 (d) J 12 H éthynélique en de C = C

6,63 (s) H₅ thiazole

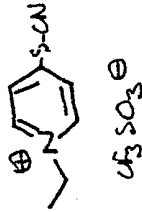
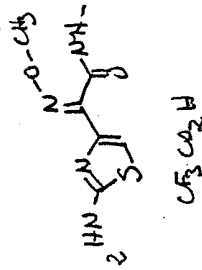
35 7,3 CO₃

Stade D : Acide 7//2-(2-amino thiazol 4-yl) 2-(Z)méthoxy iminoacétyl)

3-(3,3,3-trifluoro) Z/propényl/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/oct-2-èn carboxylique (trifluoroacétate).

On mélange 41mg de composé obtenu au stade C de l'exemple 54 (iso-
40 mère Z) et 0,18cm³ d'acide trifluoroacétique, laissé au repos pendant 45 minutes à 20°C, ajouté de l'éther éthylique, essore, sèche.

EXAMPLE 58



0 -CO₂H

Spectre IR (nujol)

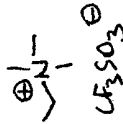
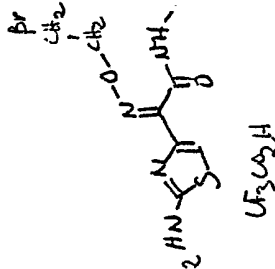
1710 cm⁻¹ β Lactame $\overset{\overset{O}{||}}{C}$
 1672 cm⁻¹ amide $\overset{\overset{O}{||}}{C}$
 1640 cm⁻¹ aromatique
 1570 cm⁻¹ système conjugué
 1525 cm⁻¹ amide II
 1490 cm⁻¹ thiazole
 -C-O $\overset{\ominus}{O}$

F = 200 °C

Spectre UV (éthanol HCl 0,1N)

Max. 218 nm $\epsilon_1 = 270$ $\epsilon = 215$
 Max 243 nm $\epsilon_1 = 247$ $\epsilon = 197$
 Infl. 306 nm $\epsilon_1 = 210$ $\epsilon = 160$

EXAMPLE 59



0 -CO₂H

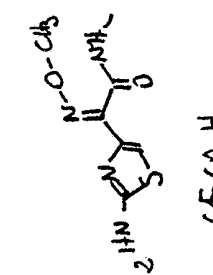

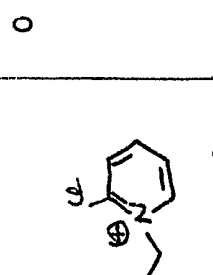
Spectre IR (nujol)

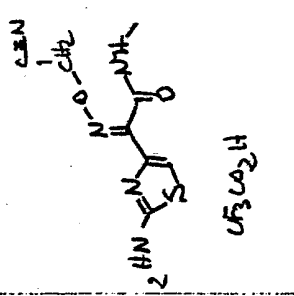
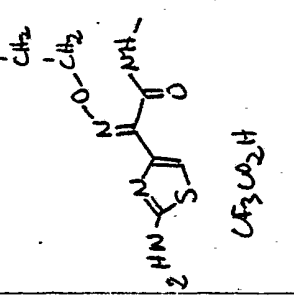
1716 cm⁻¹ β Lactame $\overset{\overset{O}{||}}{C}$
 1670 cm⁻¹ amide $\overset{\overset{O}{||}}{C}$
 1530 cm⁻¹ amide II
 1645 cm⁻¹ thiazole
 1625 cm⁻¹ C=C
 1584 cm⁻¹ C=N
 1490 cm⁻¹ C=O $\overset{\ominus}{O}$
 1030 cm⁻¹ CF₃SO₃ $\overset{\ominus}{O}$

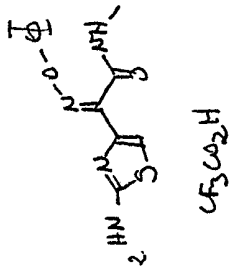
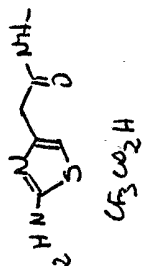
F = 160 °C (étanol saturé)

Spectre UV (éthanol)

Max. 211 nm $\epsilon_1 = 275$ $\epsilon = 197$
 Max. 243 nm $\epsilon_1 = 181$ $\epsilon = 147$
 (éthanol HCl 0,1N)
 Max. 228 nm $\epsilon_1 = 150$ $\epsilon = 100$
 Infl. 240 nm $\epsilon_1 = 160$
 Max 288 nm $\epsilon_1 = 155$ $\epsilon = 158$
 Infl. 309 nm $\epsilon_1 = 151$

<p>EXEMPLE 60</p>	<p></p> <p>CF_3SO_3H</p>	<p>0</p>	<p>$-CO_2H$</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1799 cm^{-1} β Lactame $\frac{C}{O}$</p> <p>1675 cm^{-1} amide $\frac{C}{O}$</p> <p>3120 cm^{-1} \oplus</p> <p>1633 cm^{-1} \ominus </p> <p>1030 cm^{-1} $CF_3SO_3^-$</p> <p>1570 cm^{-1} aromatique</p> <p>1550 cm^{-1} système conjugué</p> <p>1490 cm^{-1} amide II</p> <p>1490 cm^{-1} thiazole</p> <p>1050 cm^{-1} C-N-OR</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max. 223nm $E_{1\%}^{1cm} = 18100$</p> <p>Infl. 254nm $E_{1\%}^{1cm} = 187$</p> <p>Infl. 260nm $E_{1\%}^{1cm} = 150$</p> <p>Infl. 268nm $E_{1\%}^{1cm} = 131$</p> <p>Max. 297nm $E_{1\%}^{1cm} = 156$ $\epsilon = 12100$</p> <p>(éthanol, HCl 0,1N)</p> <p>Infl. 223nm $E_{1\%}^{1cm} = 190$</p> <p>Infl. 260nm $E_{1\%}^{1cm} = 199$</p> <p>Max. 263nm $E_{1\%}^{1cm} = 206$ $\epsilon = 45500$</p> <p>Max. 270nm $E_{1\%}^{1cm} = 199$ $\epsilon = 15400$</p> <p>Max. 283nm $E_{1\%}^{1cm} = 130$</p> <p>Infl. 302nm $E_{1\%}^{1cm} = 145$</p>
<p>EXEMPLE 61</p>	<p></p> <p>CF_3SO_3H</p>	<p>0</p>	<p>$-CO_2H$</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1776 cm^{-1} β Lactame</p> <p>1673 cm^{-1} amide CO</p> <p>1640 cm^{-1} pyridinium</p> <p>1610 cm^{-1} aromatique</p> <p>1568 cm^{-1} COO^-</p> <p>1540 cm^{-1} amide II</p> <p>1540 cm^{-1} thiazole</p> <p>1045 cm^{-1} C-N-OR</p> <p>$E = 180-190^\circ C$ (décomposition)</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Infl. 222nm $E_{1\%}^{1cm} = 312$</p> <p>Infl. 245nm $E_{1\%}^{1cm} = 114$</p> <p>Max. 304nm $E_{1\%}^{1cm} = 230$ $\epsilon = 26200$</p> <p>(éthanol HCl 0,1N)</p> <p>Infl. 232nm $E_{1\%}^{1cm} = 155$</p> <p>Max. 258nm $E_{1\%}^{1cm} = 225$ $\epsilon = 15400$</p> <p>Infl. 264nm $E_{1\%}^{1cm} = 212$</p> <p>Max. 273nm $E_{1\%}^{1cm} = 225$ $\epsilon = 18900$</p> <p>Infl. 280nm $E_{1\%}^{1cm} = 235$</p> <p>Max. 296nm $E_{1\%}^{1cm} = 240$ $\epsilon = 20700$</p> <p>Infl. 310nm $E_{1\%}^{1cm} = 229$ $\epsilon = 14700$</p>

<p>EXEMPLE 62</p>  <p><chem>CN#CC1=NC=C(NC(=O)N)S1</chem> CF₃SO₃H</p>	<p>0</p> <p>-CO₂H</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1778 cm⁻¹ β Lactame 1670 cm⁻¹ autres 1640 cm⁻¹ autres</p> <p>1572 cm⁻¹ région C=C 1550 cm⁻¹ C=N 1488 cm⁻¹ NH₂ amirak II</p> <p>I : 178°c (décomposition)</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max. 221nm $E_{21} = 258$ $\epsilon = 14300$ Infl. 230nm $E_{21} = 239$ Max. 300nm $E_{21} = 180$ $\epsilon = 13400$</p> <p>(éthanol, HCl 0,1/N)</p> <p>Max. 221nm $E_{21} = 189$ $\epsilon = 14100$ Infl. 264nm $E_{21} = 148$ Max. 292nm $E_{21} = 191$ $\epsilon = 16300$ Infl. 310nm $E_{21} = 152$</p>
<p>EXEMPLE 63</p>  <p><chem>CCCNC(=O)N1=NC=C(NC#N)S1</chem> CF₃SO₃H</p>	<p>0</p> <p>-CO₂H</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1795 cm⁻¹ β Lactame 1670 cm⁻¹ autres 1635 cm⁻¹ autres</p> <p>1518 cm⁻¹ région C=C 1540 cm⁻¹ C=N 1498 cm⁻¹ amide II 1485 cm⁻¹ amide II</p> <p>F = 160°c (décomposition)</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Infl. 225nm $E_{21} = 262$ Infl. 251nm $E_{21} = 488$ Infl. 255nm $E_{21} = 175$ Infl. 264nm $E_{21} = 152$ Max. 296nm $E_{21} = 170$ $\epsilon = 14100$ Max. 413nm $E_{21} = 4,7$</p> <p>(éthanol, HCl 0,1/N)</p> <p>Infl. 220nm $E_{21} = 235$ Infl. 266nm $E_{21} = 209$ Max. 260nm $E_{21} = 209$ $\epsilon = 17400$ Infl. 266nm $E_{21} = 207$ Max. 286nm $E_{21} = 202$ $\epsilon = 16700$ Infl. 340nm $E_{21} = 136$ $\epsilon = 14300$</p>

<p><u>EXEMPLE 64</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1778 cm⁻¹ β Lactame 1670 cm⁻¹ C=O complexe 1500 cm⁻¹ C=C 1575 cm⁻¹ C=N 1485 cm⁻¹ amide II</p> <p>F = 166°C (décomposition)</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 220 nm E₁ = 356 ε = 27800 InfL. 250 nm E₁ = 170 InfL. 266 nm E₁ = 142 Max. 301 nm E₁ = 230 ε = 18600 Max. 420 nm E₁ = 3,5 (éthanol, HCl 0,1N) InfL. 248 nm E₁ = 283 InfL. 268 nm E₁ = 162 InfL. 296 nm E₁ = 270 Max. 303 nm E₁ = 284 ε = 22200</p>
<p><u>EXEMPLE 65</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre de R.M.N. (DMSO)</u></p> <p>Pic α 3,2 ppm CH₂S Pic α 3,4 ppm CH₂-C Pic de 5,4 à 6 ppm H₄ Pic α 5,88 - 6,08 ppm } C_H-N Pic α 6,13 - 6,33 ppm } C_H-N Pic α 6,43 ppm H₅ thiazol "5yri" Pic de 7,87 à 8,3 ppm aromatiques</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 239 nm E₁ = 305 ε = 22900 InfL. 260 nm E₁ = 149 Max. 297 nm E₁ = 155 ε = 16650 (éthanol, HCl 0,1N) Max. 240 nm E₁ = 33 ε = 25000 InfL. 260 nm E₁ = 229 Max. 303 nm E₁ = 140 ε = 11900</p>

EXEMPLE 66	<p>0</p> <p>-CO₂H</p>	<p>0</p> <p>-CO₂H</p>
<p></p> <p><chem>CN1C(S1)C(=O)N(C)C(F)(F)F</chem></p> <p>CF₃SO₃H</p>	<p></p> <p><chem>C[N+]1=CC=CC=C1.[O-]S(=O)(=O)C(F)(F)F</chem></p> <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p></p> <p><chem>CN1C(S1)C(=O)N(C)C(F)(F)F</chem></p> <p>CF₃SO₃H</p>
	<p>Spectre de RMN (CDCl₃)</p> <p>pic à 5,07 ppm OCH₃</p> <p>pic à 5,44 - 5,61 ppm } N-CH₃</p> <p>pic à 5,85 - 6,1 ppm }</p> <p>pic à 5,66 ppm H_q</p> <p>pic à 6,93 ppm H₅ thiazol "syn"</p> <p>pic de 8,36 à 9,19 ppm H aromatiques</p> <p>pic à 7,61 ppm S-O</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1745 cm⁻¹ β lactame</p> <p>1670 cm⁻¹ } autres complexes</p> <p>1705 cm⁻¹ } C=O</p> <p>1645 cm⁻¹ } C=N</p> <p>1575 cm⁻¹ } aromatique</p> <p>1540 cm⁻¹ } amide II</p> <p>1488 cm⁻¹ } (de composition)</p>
	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max. 218nm E₁ = 382 ε = 33000</p> <p>Infl. 242nm E₁ = 232</p> <p>Infl. 256nm E₁ = 215</p> <p>Max 297nm E₁ = 485 ε = 16000</p> <p>Max. 410nm E₁ = 20</p> <p>(éthanol, HCl 0,4/10)</p> <p>Max. 219nm E₁ = 344 ε = 30000</p> <p>Infl. 243nm E₁ = 244 ε = 18200</p> <p>Max 258nm E₁ = 3074 ε = 17600</p> <p>Max. 293nm E₁ = 216 ε = 18000</p> <p>Max 345nm E₁ = 18</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max. 226nm E₁ = 342 ε = 26200</p> <p>Infl. 243nm E₁ = 172</p> <p>Max 257nm E₁ = 176 ε = 16000</p> <p>Max 417nm E₁ = 5</p> <p>(éthanol, HCl 0,4/10)</p> <p>Max. 226nm E₁ = 262 ε = 20000</p> <p>Infl. 266nm E₁ = 143</p> <p>Max. 286nm E₁ = 212 ε = 17800</p> <p>Infl. 290nm E₁ = 207</p> <p>Infl. 310nm E₁ = 139 ε = 11700</p>

Exemple 68 : trifluorométhane sulfonate de 1-//7-//-(2-amino 4-thiazolyl) 2-carboxyphényl méthoxy imino acétyl/amino/ 2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ méthyl/pyridinium (trifluoroacétate).

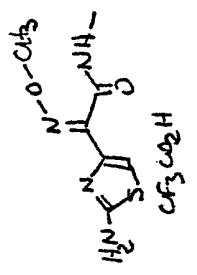
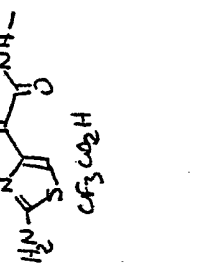
5 On mélange 100 mg de trifluoro méthane sulfonate de 1//7-//(2-triphénylméthyl amino 4-thiazolyl /2-terbutoxy carbonyl phényl méthoxy) imino acétyl/amino/2-terbutoxy carbony 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/méthyl/pyridinium (trifluoroacétate) et 0,6 cm³ d'acide trifluoroacétique, agite pendant 50 Minutes à température
10 ambiante, ajoute 5 cm³ d'éther isopropylique, agite, essore, sèche et obtient 75 mg de produit recherché F = 190°C (décomposition).

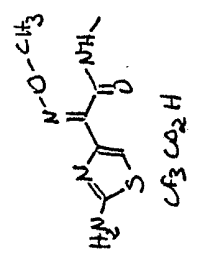
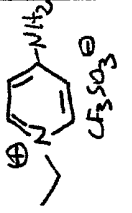
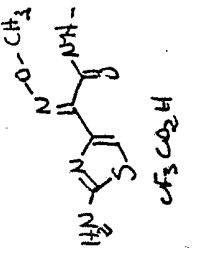
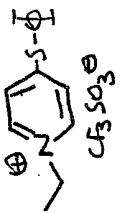
Spectre IR (nujol)

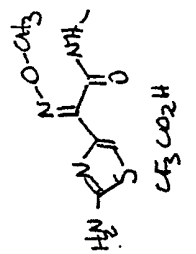
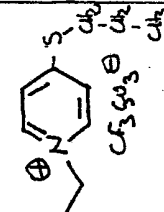
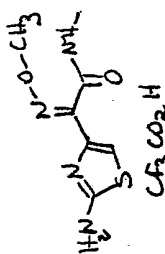
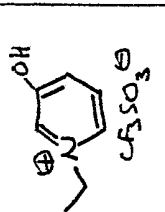
	1 775 cm ⁻¹	β lactame $\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$
15	1 675 cm ⁻¹	amide $\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$
	1 700 cm ⁻¹	autre carbonyle
	1 635 cm ⁻¹	} -C = C C = N
20		
	1 600 cm ⁻¹	aromatique
	1 580 cm ⁻¹	système conjugué
	1 560 cm ⁻¹	amide II
25	1 495 cm ⁻¹	thiazole
	1 487 cm ⁻¹	COO [⊖]

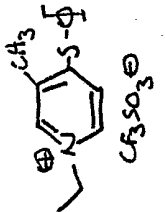
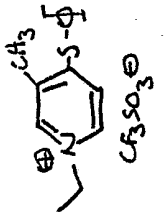
Spectre UV (éthanol)

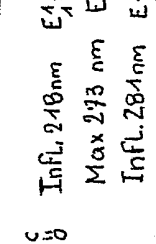
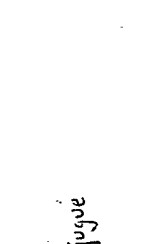
	Max. 226 nm	E ¹ = 336	ε = 28 900
	Max. 292 nm	E ¹ = 168	ε = 14 400
30	Infl. 250, 256, 263, 265, 417 nm		
	(éthanol, HCl 0,1/N)		
	Max. 224 nm	E ¹ = 299	ε = 25 700
	Max. 250 nm	E ¹ = 218	ε = 18 700
	Infl. 264 nm	E ¹ = 216	
35	Max. 286 nm	E ¹ = 224	ε = 19 200
	Infl. 314 nm	E ¹ = 115	ε = 9 900

<p><u>EXEMPLE 69</u></p>		<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u> 1775 cm⁻¹ β Lactame 1672 cm⁻¹ autres carbonyles 1640 cm⁻¹ 1574 cm⁻¹ région C=C 1525 cm⁻¹ C=N amide II NH₂ F = 180°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u> InfL. 225nm E₁¹ = 327 ε = 25600 Max. 234nm E₁¹ = 265 ε = 20700 (éthanol, HCl 0,1N) InfL. 226nm E₁¹ = 284 ε = 22000 InfL. 268nm E₁¹ = 204 Max. 293nm E₁¹ = 289 ε = 22600</p>
<p><u>EXEMPLE 70</u></p>		<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u> 1776 cm⁻¹ β Lactame 1670 cm⁻¹ amide II 3440 cm⁻¹ 1640 cm⁻¹ Système conjugué aromatique amide II Thiazole. COO[⊖] 1030 cm⁻¹ CF₃ SO₃[⊖] F = 185°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u> Max. 236nm E₁¹ = 344 Max. 262nm E₁¹ = 334 ε = 25200 Max. 296nm E₁¹ = 145 ε = 18500 (éthanol, HCl 0,1N) Max. 246nm E₁¹ = 365 ε = 27500 Max. 284nm E₁¹ = 250 ε = 18900 InfL. 292nm E₁¹ = 245</p>

<p><u>EXEMPLE 71</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u> 1710 cm⁻¹ β Lactame $\frac{C}{O}$ 1660 cm⁻¹ amide + autres $\frac{C}{O}$ 1580 cm⁻¹ système conjugué 1560 cm⁻¹ aromatique 1540 cm⁻¹ thiazole amide II 1250 cm⁻¹ CF₃ et SO₂ 1200 cm⁻¹ 1175 cm⁻¹ 1030 cm⁻¹ CF₃ SO₃[⊖] F = 200°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u> InfL. 228nm E₁ = 274 InfL. 237nm E₁ = 267 Max. 273nm E₁ = 413 ε = 31400 InfL. 296nm E₁ = 265 ε = 20000 (éthanol, HCl 0,1N) InfL. 227nm E₁ = 225 Max. 275nm E₁ = 494 ε = 37000 InfL. 300nm E₁ = 254 ε = 29100</p>
<p><u>EXEMPLE 72</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u> 1708 cm⁻¹ β Lactame $\frac{C}{O}$ 1680 cm⁻¹ amide $\frac{C}{O}$ 1540 cm⁻¹ amide II 3420 cm⁻¹ $\left. \begin{array}{l} \text{aromatique} \\ \text{C=O} \end{array} \right\}$ 1630 cm⁻¹ $\left. \begin{array}{l} \text{aromatique} \\ \text{C=O} \end{array} \right\}$ 1607 cm⁻¹ aromatique 1550 cm⁻¹ C=O 1490 cm⁻¹ système conjugué 1030 cm⁻¹ CF₃ SO₃[⊖] 1050 cm⁻¹ C=N-OCH₃ F = 190°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u> InfL. 226nm E₁ = 317 ε = 26800 InfL. 258nm E₁ = 162 InfL. 271nm E₁ = 194 Max. 303nm E₁ = 401 ε = 34000 Max. 445nm E₁ = 5 (éthanol, HCl N/10) InfL. 228nm E₁ = 272 ε = 23000 InfL. 263nm E₁ = 203 InfL. 268nm E₁ = 242 InfL. 275nm E₁ = 229 Max. 302nm E₁ = 494 ε = 33100</p>

<p><u>EXEMPLE 73</u></p>			<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1782 cm⁻¹ β Lactame $\frac{\text{O}}{\text{O}}$</p> <p>1710 cm⁻¹ } 1680 cm⁻¹ } autres carbonyles 1555 cm⁻¹ }</p> <p>1630 cm⁻¹ région C=C 1605 cm⁻¹ région C=N 1545 cm⁻¹ amide II 1532 cm⁻¹ } NH₂ 1490 cm⁻¹ }</p> <p>F = 180°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 230nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 330$ $\epsilon = 26800$</p> <p>Max. 308nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 453$ $\epsilon = 36800$ (éthanol, HCl 0,1N)</p> <p>Max. 231nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 271$ $\epsilon = 22300$</p> <p>Infl. 240nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 213$</p> <p>Max. 310nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 430$ $\epsilon = 34900$</p>
<p><u>EXEMPLE 74</u></p>			<p>O</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1772 cm⁻¹ β Lactame</p> <p>1670 cm⁻¹ } 1645 cm⁻¹ } autres carbonyles</p> <p>1582 cm⁻¹ } région C=C 1545 cm⁻¹ } région C=N 1495 cm⁻¹ } amide II</p> <p>F = 190.200°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 223nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 343$ $\epsilon = 25900$</p> <p>Max. 292nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 296$ $\epsilon = 20800$ (éthanol, HCl N/10)</p> <p>Infl. 223nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 299$</p> <p>Max. 290nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 310$ $\epsilon = 23400$</p> <p>Infl. 316nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 132$ $\epsilon = 10000$</p>

<p><u>EXEMPLE 75</u></p>		<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u> 1788 cm⁻¹ β Lactame 1716 cm⁻¹ autres carbonyles 1690 cm⁻¹ 1630 cm⁻¹ région C=C 1606 cm⁻¹ région C=N 1580 cm⁻¹ amide II 1545 cm⁻¹ aromatique 1485 cm⁻¹ NH₂ F = 190 °C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u> Infl. 219nm E₁ = 375 Max. 230nm E₁ = 343 ε = 29500 Max. 300nm E₁ = 402 ε = 34600 (éthanol HCL N/10) Infl. 221nm E₁ = 307 Max. 230nm E₁ = 295 ε = 25400 Infl. 266nm E₁ = 217 Infl. 272nm E₁ = 236 Max 299nm E₁ = 301 ε = 34500</p>
<p><u>EXEMPLE 76</u></p>		<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u> 1775 cm⁻¹ β Lactame 1670 cm⁻¹ amide 3120 cm⁻¹ aromatique 1030 cm⁻¹ système conjugué 1590 cm⁻¹ amide II 1555 cm⁻¹ thiazole 1535 cm⁻¹ C=O 1510 cm⁻¹ F = 185-190° (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u> Infl. 217nm E₁ = 310 Max. 299nm E₁ = 408 ε = 32500 (éthanol, HCL N/10) Infl. 219nm E₁ = 290 Max. 294nm E₁ = 430 ε = 34200</p>

<u>EXEMPLE 77</u>	<u>Spectre IR (nujol)</u>	<u>Spectre UV (éthanol HCl N/10)</u>
	<p>1712 cm⁻¹ β Lactame $\overset{\text{O}}{\parallel}$ 1740 cm⁻¹ acide $\overset{\text{O}}{\parallel}$ 1670 cm⁻¹ amide $\overset{\text{O}}{\parallel}$ 1640 cm⁻¹ $\text{-N}^{\oplus}\text{O}$ 1575 cm⁻¹ } amide II } thiazole } système conjugué } C=O[⊖]</p>	<p>Infl. 248nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 310$ $\epsilon = 25600$ Max 273 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 292$ $\epsilon = 22500$ Infl. 284nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 264$ Infl. 304nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 181$ $\epsilon = 15000$</p>
<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	
		
	<p>1030 cm⁻¹ CF₃ SO₂[⊖]</p>	<p>F = 220°C (décomposition)</p>

Exemple 78 : Trifluorométhane sulfonate de 1-/-/7-/-/2-(amino 4-thiazolyl) 2-/(2-pyridinyl) méthoxyimino/acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ méthyl/pyridinium (trifluoroacétate).

5 Stade A : 3-hydroxyméthyl 7///2-(triphénylméthyl amino) 4-thiazolyl)-/(2-pyridinyl) méthoxyimino/acétyl/amino 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle /6(R,S), 7 (R,S) (Z).

On mélange 440 mg d'acide 2 (2-tritylamino 4-thiazolyl)
10 2(2-pyridinyl méthoxy)imino acétique 4,5 cm³ d'acétone, 0,130 cm³ de triéthylamine, 0,160 g de chlorure de tosylé, agite le mélange pendant 45 minutes à +20°C, ajoute en une seule fois une solution de 200 mg de 3-hydroxyméthyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, dans 1 cm³ d'eau, 1 cm³ de solution aqueuse M de
15 bicarbonate de sodium, 1 cm³ d'acétone, agite pendant 35 minutes à + 20°C, concentre à sec par distillation sous pression réduite, ajoute du chlorure de méthylène, agite, décante, extrait au chlorure de méthylène, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène
20 et de méthanol (95/5) et obtient 212 mg de produit attendu.

Spectre de RMN (CDCl₃)

1,56 et 1,71 ppm t Bu

3,05 ppm CH₂S

De 3,67 à 5,75 ppm suite d'absorptions complexes

25 CH₂O, H₆, H₇

6,8 ppm H₅ thiazole syn

7,3 ppm trityle

De 7,23 à 8,58 ppm hydrogène de la pyridine

10,7-10,8 ppm NHCO.

30 Stade B : Trifluorométhane sulfonate de 1-/7(((2-triphényl méthyl amino) 4-thiazolyl) (2-pyridinyl) méthoxy)imino)acétyl)amino) 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ méthyl pyridinium 6(R,S), 7(R,S) (Z).

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 78,
35 5 cm³ de chlorure de méthylène, 2 cm³ d'une solution à 4% en volume de pyridine dans le chlorure de méthylène, agite pendant 5 minutes, refroidit à -70°C, introduit progressivement 1,7 cm³ d'une solution à 4% en volume d'anhydride trifluorométhyl sulfonique dans le chlorure de méthylène, agite pendant 10 minutes à -70°C, amène lentement à +20°C, concentre à
40 sec par distillation sous pression réduite, ajoute de l'acétate d'éthyle,

et une solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, agite, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (85/15) et obvient 108 mg de produit attendu.

Spectre IR (nujol)

	1 781 cm ⁻¹	β lactame
	1 725 cm ⁻¹	} autres -C- O
10	1 700 cm ⁻¹	
	1 680 cm ⁻¹	
	1 632 cm ⁻¹	
	1 593 cm ⁻¹	région aromatique
	1 580 cm ⁻¹	hétérocycle
15	1 528 cm ⁻¹	} amide II
	1 480 cm ⁻¹	
	1 500 cm ⁻¹	

Spectre UV (éthanol)

	Infl. 221 nm	E ¹ = 349	ε = 34 500
20	Infl. 227 nm	E ¹ = 328	ε = 32 400
	Infl. 256 nm	E ¹ = 203	ε = 20 100
	Infl. 263 nm	E ¹ = 179	ε = 17 700
	Max. 304 nm	E ¹ = 147	ε = 14 500
	(éthanol HCl, 0,1/N)		
25	Infl. 221 nm	E ¹ = 337	
	Max. 260 nm	E ¹ = 200	ε = 19 800
	Max. 300 nm	E ¹ = 171	ε = 16 900

Stade C : Trifluorométhane sulfonate de 1-/-/7/-/2-(2-amino 4-thiazolyl) 2/(2-pyridinyl/ méthoxyimino/ acétyl/amino/ 2-carboxy 8-oxo 30 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/méthyl/ pyridinium (trifluoroacétate).

On mélange 84 mg de composé obtenu au stade B de l'exemple 78, et 0,420 cm³ d'acide trifluoroacétique, agite pendant 50 minutes à +20°C, ajoute 6cm³ d'éther isopropylique, agite, essore, sèche et obtient 64 mg de produit attendu.

pF = 180°C avec décomposition.

Spectre IR (nujol)

1 776 cm⁻¹ β lactame1 675 cm⁻¹ $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ 5 1 633 cm⁻¹1 570 cm⁻¹1 595 cm⁻¹1 550 cm⁻¹1 500 cm⁻¹10 1 483 cm⁻¹

Spectre UV (éthanol)

Infl. 217 nm $E^1 = 282$ $\mathcal{E} = 22\ 700$ Infl. 226 nm $E^1 = 265$ Max. 255 nm $E^1 = 184$ $\mathcal{E} = 14\ 800$ 15 Max. 204 nm $E^1 = 155$ $\mathcal{E} = 12\ 500$

(éthanol, HCl 0,1/N)

Max. 220 nm $E^1 = 247$ $\mathcal{E} = 19\ 900$ Max. 258 nm $E^1 = 210$ $\mathcal{E} = 16\ 500$ Max. 293 nm $E^1 = 175$ $\mathcal{E} = 14\ 100$ 20 Infl. 320 nm $E^1 = 99$ $\mathcal{E} = 8\ 000$

Exemple 79 : trifluorométhane sulfonate de 1-//7-//2-(2-amino 4-thiazolyl 2-//3-pyridinyl) méthoxy/imino/acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 3-yl/ méthyl pyridinium (trifluoroacétate) /6(R,S), 7(R,S)/

5 Stade A : Ester éthylique de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(3-pyridinyl méthoxy) imino acétique.

On mélange 4 g de suspension d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile de vaseline, 400 cm³ de diméthyl formamide, 18,3 g d'ester éthylique de l'acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-hydroxy imino acétique, agite pendant 20 minutes à 20°C, introduit goutte à goutte 10 6,6 g de chlorhydrate de 3-chlorométhyl pyridine en solution dans 600 cm³ de diméthylformamide, agite pendant 18 heures à 20°C, verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther sulfurique en saturant la phase aqueuse par du chlorure de sodium, concentre à sec par distillation sous 15 pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (7/3) et obtient 8,5 g de produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

1 734 cm⁻¹ C = O
20 3 405 cm⁻¹ NH
1 528 cm⁻¹ thiazole
1 580 cm⁻¹
1 480 cm⁻¹

Spectre UV (éthanol)

25 Max. 233 nm $E^1 = 427$ $\epsilon = 23\ 400$
Infl. 251 nm $E^1 = 365$
Infl. 262 nm $E^1 = 289$ $\epsilon = 15\ 800$
Max. 301 nm $E^1 = 86$ $\epsilon = 4\ 700$

(éthanol, HCl 0,1/N)

30 Max. 259 nm $E^1 = 329$ $\epsilon = 18\ 000$
Infl. 279 nm $E^1 = 210$
Infl. 291 nm $E^1 = 171$
Infl. 300 nm $E^1 = 155$ $\epsilon = 8\ 500$

Ce produit est un mélange de syn (75%) et d'anti (25%).

35 Stade B : Acide 2-(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-(3-pyridinylméthoxy) imino acétique.

On mélange 7 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 79, 35 cm³ de dioxane, 35 cm³ d'éthanol, 21 cm³ de solution aqueuse N de soude, agite pendant 1 heure à 35-40°C, ajoute 12 cm³ de solution aqueuse 40 N de soude, agite pendant 1 heure à 35-40°C, refroidit, ajoute une

solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 2, ajoute 250 cm³ d'eau, essore, lave, sèche, ajoute 100 cm³ de méthanol, agite pendant 1 heure à 20°C, essore, lave, sèche et obtient 4,9 g de produit attendu.

5 pF = 192°C.

Spectre UV (éthanol, HCl 0,1/N)

Max. 263 nm $E^1 = 334$ $\epsilon = 17\ 400$

Infl. 276 nm $E^1 = 273$

Infl. 286 nm $E^1 = 253$

10 Spectre de RMN (D.M.S.O.)

Mélange possible des isomères syn (9/10) et anti (1/10)

5,16 et 5,28 ppm NO CH₂

6,86 syn et 7,58 ppm anti H₅ thiazole

8,3 ppm H₄ et C₃

15 7,67 ppm - 7,76 ppm H₅

8,55 ppm H₂ et H₆

8,6 - 8,9 ppm H mobiles

Stade C : 3-hydroxy méthyl 7///2-(triphénylméthylamino) 4-thiazolyll / (3-pyridinyl/méthoxy/imino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn

20 2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle 6 (R,S), 7 (R,S) (Z).

On mélange 437 mg de produit obtenu au stade B de l'exemple 79, 0,130 cm³ de triéthylamine, 10 cm³ de tétrahydrofurane et 160 mg de chlorure de tosyle, agite pendant 10 minutes à 20°C, ajoute 160 mg de chlorure de tosyle et 0,130 cm³ de triéthylamine, agite pendant 45 minutes à 20°C, ajoute en une seule fois un mélange de 210 mg de 3-hydroxy méthyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 1,1-diméthyl éthyle, 2 cm³ d'eau, 1 cm³ de solution aqueuse M de bicarbonate de sodium et 1 cm³ de tétrahydrofurane, agite pendant 25 minutes à +20°C, concentre à sec par distillations sous pression réduite, ajoute du chlorure de méthylène et de l'eau, agite, décante, extrait au chlorure de méthylène, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant à l'acétate d'éthyle et obtient 133 mg de produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

35 3 600 cm⁻¹ OH libre + associé

3 406 cm⁻¹ -NH

1 775 cm⁻¹ β lactame

1 733 cm⁻¹ }

1 625 cm⁻¹ }

autres carbonyles

Spectre UV (éthanol)

	Infl. 224 nm	$E^1 = 414$	
	Infl. 240 nm	$E^1 = 336$	
	Infl. 251 nm	$E^1 = 268$	
5	Infl. 258 nm	$E^1 = 235$	
	Infl. 265 nm	$E^1 = 207$	
	Max. 303 nm	$E^1 = 220$	$\epsilon = 17\ 400$
	(éthanol, HCl 0,1/N)		
	Max. 265 nm	$E^1 = 237$	$\epsilon = 18\ 100$
10	Infl. 287 nm	$E^1 = 262$	
	Max. 295 nm	$E^1 = 282$	$\epsilon = 22\ 200$
	Infl. 299 nm	$E^1 = 277$	
	Infl. 309 nm	$E^1 = 226$	

Stade D : trifluoro méthane sulfonate de 1/7(((2-triphényl-
15 méthylamino) 4-thiazolyl/3-pyridinyl) méthoxy) imino) acétyl) amino)
8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ méthyl pyridinium
/6 (R,S) 7 (R,S)/.

On mélange 127 mg de produit obtenu au stade C de l'exemple 79,
5 cm³ de chlorure de méthylène, 1,27 cm³ d'une solution de pyridine dans
20 le chlorure de méthylène à 4% en volume, refroidit à -70°C, introduit
goutte à goutte à -70°C 1,08 cm³ d'une solution d'anhydride
trifluorméthyl sulfonique dans le chlorure de méthylène à 4,2 %, agite
pendant 15 minutes à -65°C, laisse la température remonter à 20°C,
concentre à sec par distillation sous pression réduite, ajoute une
25 solution aqueuse d'acide chlorhydrique et de l'acétate d'éthyle, agite,
décante, extrait à l'acétate d'éthyle, concentre à sec par distillation
sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par
un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (9/1) et obtient 84 mg
de produit attendu.

30 Spectre UV (éthanol)

	Infl. 224 nm	$E^1 = 292$	
	Infl. 235 nm	$E^1 = 249$	
	Infl. 251 nm	$E^1 = 206$	
	Infl. 256 nm	$E^1 = 193$	
35	Infl. 264 nm	$E^1 = 167$	
	Max. 303 nm	$E^1 = 124$	$\epsilon = 12\ 300$
	(éthanol, HCl 0,1/N)		
	Max. 260 nm	$E^1 = 184$	$\epsilon = 18\ 200$
	Infl. 264 nm	$E^1 = 181$	
40	Infl. 285 nm	$E^1 = 157$	

Max. 294 nm $E^1 = 166$ $\epsilon = 16\ 400$

Infl. 300 nm $E^1 = 161$

Infl. 320 nm $E^1 = 84$

Spectre de RMN ($CDCl_3$)

5 2,33 ppm SCH_2

3,45 ppm H_6

5,55 ppm H_7

5,24 ppm $NOCH_2$

4,96-5,14

10 5,85-6,01 ppm

} $N^{\oplus}-CH_2$

6,61 ppm H_5 thiazole

7,69 ppm CO_3

7,67 à 8,60 ppm les hydrogènes de la pyridine

9,03-9,10 ppm $NHCO$

15 Stade E : trifluorométhane sulfonate de 1//7//2-(2-amino 4-thiazolyl)
2 //(3-pyridinyl méthoxy) imino/acétyl/amino/ 2-carboxy 8-oxo 4-thia
1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ méthyl/pyridinium
(trifluoroacétate).

On mélange 74 mg de produit obtenu au stade D de l'exemple 79,
20 0,300 cm³ d'acide trifluoro acétique, agite pendant 50 minutes à +20°C,
ajoute 50 cm³ d'éther isopropylique, agite, essore, sèche et obtient
50 mg de produit attendu.

Spectre UV (éthanol)

Infl. 222 nm $E^1 = 170$

25 Infl. 253 nm $E^1 = 155$

Infl. 255 nm $E^1 = 126$

Infl. 265 nm $E^1 = 111$

Infl. 297 nm $E^1 = 110$ $\epsilon = 8\ 900$

(éthanol, HCl 0,1/N)

30 Infl. 220 nm $E^1 = 149$

Max. 260 nm $E^1 = 159$ $\epsilon = 12\ 800$

Infl. 266 nm $E^1 = 150$

Max. 290 nm $E^1 = 130$ $\epsilon = 10\ 500$

Infl. 310 nm $E^1 = 92$

35 Spectre de RMN (DMSO)

5,3 ppm OCH_2

5,47-5,64 ppm

5,78-6,0 ppm

} $N^{\oplus}CH_2$

6,87 ppm H_5 thiazole syn

40 5,7 ppm H_7 cis

7,78 à 9,20 ppm Les hydrogènes de la pyriothrine

9,34-9,43 ppm NHCO

Exemple 80 : Iodure de 3//7-//(2-(2-aminothiazol 4-yl) 2 (Z) méthoxy imino-acétyl/amino/ 2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn

5 3-yl/ méthyl/thiazolinium 6 (R,S) 7 (R,S).

Stade A : Iodure de 3//7-//(2-(2-triphénylméthyl aminothiazol 4-yl)

2 (Z) méthoxy imino-acétyl/amino/ 2-(1,1-diméthyl éthyloxy carbonyl)

8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ méthyl/thiazolinium

6 (R,S) 7 (R,S).

- 10 On mélange 117 mg de 2-//7-(2-triphénylméthyl 4-thiazolyl) (2-méthoxy imino) acétyl/amino/2-terbutoxycarbonyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ Méthyl iodo, 0,35 cm³ de thiazole porte à 40°C, agite pendant 1 heure et 30 minutes à cette température, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie
- 15 le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (92/8) et obtient 76 mg de produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

1 781 cm ⁻¹	-C- O	β lactame
20 1 699 cm ⁻¹	}	ester conjugué
1 685 cm ⁻¹		
3 400 cm ⁻¹		NH
1 520 cm ⁻¹		amide II
1 595 cm ⁻¹		
25 1 586 cm ⁻¹		

Spectre UV (éthanol)

Infl. 238 nm	E ¹ = 461	ε = 41 800
Infl. 260 nm	E ¹ = 237	
Infl. 266 nm	E ¹ = 207	
30 Infl. 272 nm	E ¹ = 191	
Max. 305 nm	E ¹ = 211	ε = 19 100
(éthanol, HCl 0,1/N)		
Infl. 220 nm	E ¹ = 724	ε = 65 700
Infl. 285 nm	E ¹ = 276	
35 Max. 291 nm	E ¹ = 282	ε = 25 600
Infl. 301 nm	E ¹ = 178	

Stade B : Iodure de 3//7-//(2-(2-aminothiazol 4-yl) 2 (Z) méthoxy imino-acétyl/amino/ 2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ méthyl/thiazolinium 6 (R,S) 7 (R,S).

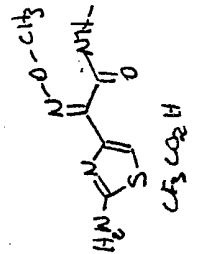
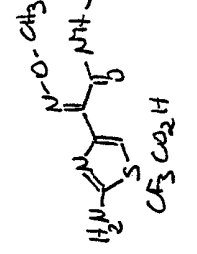
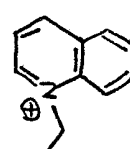
On mélange 70 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 80, 5 0,7 cm³ d'acide formique à 33%, agite pendant 1 heure et 30 minutes à 60°C, refroidit, ajoute de l'eau, de l'acétate d'éthyle, agite, décante, concentre à sec par distillation sous pression réduite, effectuée sur l'extrait sec deux entrainements avec à chaque fois 0,2 cm³ d'éthanol, ajoute 0,2 cm³ d'éthanol, isole le précipité formé par centrifugation et 10 obtient 29 mg de produit attendu.

Spectre IR (nujol)

1 765 cm ⁻¹	-C-	β lactame	
	$\begin{array}{c} \\ O \end{array}$		
1 665 cm ⁻¹	-C-		
15	$\begin{array}{c} \\ O \end{array}$		
1 610 cm ⁻¹	}	amide II, NH ₂	
1 585 cm ⁻¹			C = C, C = N
1 530 cm ⁻¹			

Spectre UV (éthanol, HCl 0,1/N)

20 Max.	221 nm	E ¹ = 505	ε = 30 700
Infl.	233 nm	E ¹ = 355	
Infl.	278 nm	E ¹ = 268	
Max.	285 nm	E ¹ = 279	
Infl.	291 nm	E ¹ = 274	
25 Infl.	305 nm	E ¹ = 227	

<p><u>EXEMPLE 81</u></p>		<p>$\sim N_3$</p>	<p>0</p>	<p>$-CO_2H$</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1760 cm⁻¹ β lactame autres carbonyles C = C C = N amide</p> <p>1580 cm⁻¹ 1660 cm⁻¹ 1530 cm⁻¹</p> <p>F $>250^\circ C$</p>
<p><u>EXEMPLE 82</u></p>			<p>0</p>	<p>$-CO_2^-$</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1770 cm⁻¹ lactame C = O amide CO₂^e C = C ; C = N amide II</p> <p>1665 cm⁻¹ 1605 cm⁻¹ 1580 cm⁻¹ 1550 cm⁻¹ 1530 cm⁻¹</p> <p><u>Ultra-violet</u></p> <p>éthanol + DMSO Max. 297nm $\xi = 14700$ éthanol HCl 0,1/N Max. 290nm $\xi = 16100$</p> <p>F $>260^\circ C$ (décomposition)</p>

Exemple 83 : trifluorométhane sulfonate de 1//7//2-(2-amino 4-thiazolyl) 2(méthoxyimino acétyl) amino/ 2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/2-méthylthio 3-méthylimidazolium (trifluoroacétate) 6 (R,S), 7(R,S) (Z).

5 A/. Condensation

On mélange 300 mg de 5-//7-//2-trifluorométhylamino 4-thiazolyl) 2(méthoxyimino) acétyl/amino/2-terbutoxycarbonyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/ méthylhydroxy, 215 mg de 2 méthyl thio 1-méthyl imidazole, 20 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit 10 à -70°C, ajoute goutte à goutte 0,125 cm³ d'anhydride trifluoro méthane sulfonique, agite pendant 10 minutes à -70°C, laisse revenir lentement à -30°C, agite pendant 1 heure à -30°C, verse le mélange réactionnel dans l'eau glacée, ajoute de l'acide chlorhydrique N, décante, extrait au chlorure de méthylène, concentre à sec par distillation sous pression 15 réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (9/1) et isole 150 mg de produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

3	400 cm ⁻¹	NH
20	1 784 cm ⁻¹	CO β lactame
	1 702 cm ⁻¹	} autres CO
	1 680 cm ⁻¹	
	1 670 cm ⁻¹	C = C
	1 520 cm ⁻¹	C = N
25	1 486 cm ⁻¹	amide II
	1 030 cm ⁻¹	F ₃ C SO ₃ [⊖]

Spectre UV (éthanol)

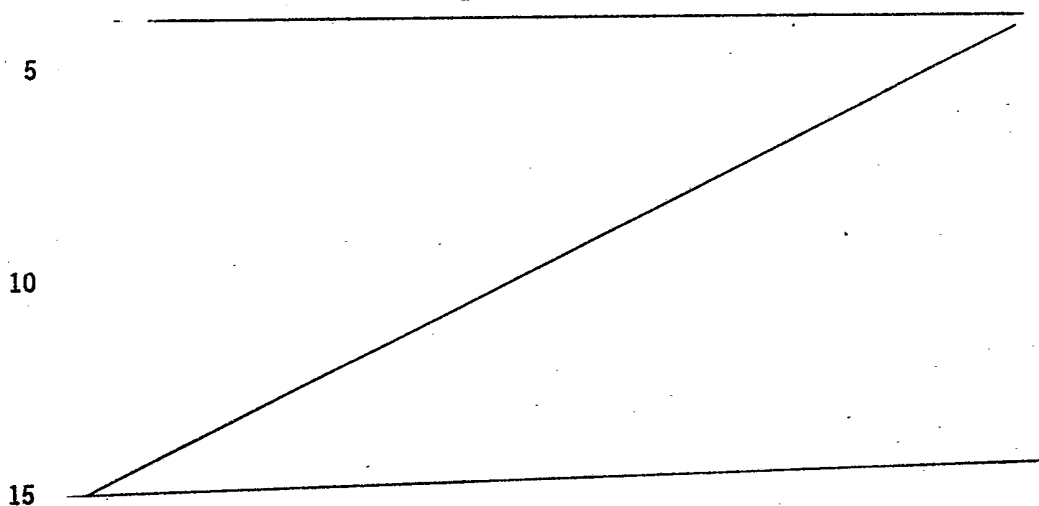
	Infl. 225 nm	E ¹ = 441	
	Infl. 302 nm	E ¹ = 192	ε = 18 700
30	Infl. 259-266-270 nm		
	(éthanol, HCl 0,1/N)		
	Infl. 222 nm	E ¹ = 432	ε = 41 900
	Infl. 276 nm	E ¹ = 224	
	Max. 292 nm	E ¹ = 246	ε = 23 900
35	Infl. 300 nm	E ¹ = 275	ε = 22 800
	Infl. 310 nm	E ¹ = 182	ε = 17 700

B/. Déblocage

On mélange 128 mg de produit isolé au paragraphe A de l'exemple 83, 0,8 cm³ d'acide trifluoroacétique à 10 % d'eau, agite pendant 1 heure 40 à +20°C, ajoute goutte à goutte 5 cm³ d'éther éthylique, agite, essore,

sèche et obtient 100 mg de produit attendu.

pF = 180°C



Le 2-méthyl thio 1-méthyl imidazole utilisé au départ du précédent exemple peut être préparé comme suit.

On dissout 1,14 g de 2-mercapto 1-méthylimidazole dans 5 cm³ de chlorure de méthylène et 5 cm³ de méthanol, refroidit à 0°C, ajoute en 30 fois, successivement toutes les 15 minutes 10 cm³ de solution chlorométhylénique de diazo méthane à 1,5 %, agite pendant 1 heure à 0°C, effectue un dernier rajout de 10 cm³ de solution chlorométhylénique de diazo méthane, agite pendant 1 heure à + 20°C, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur 25 silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (1/1) et obtient 1 g de composé attendu.

Spectre UV (éthanol)

Max. 221 nm $E^{1\%} = 583$ $\epsilon = 7\ 500$

Max. 249 nm $E^{1\%} = 364$ $\epsilon = 4\ 700$

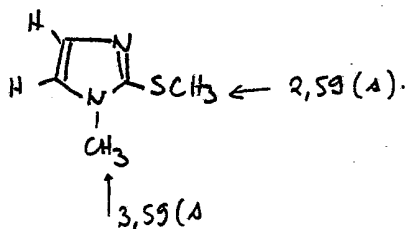
30 (éthanol, HCl 0,1/N)

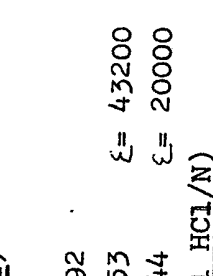
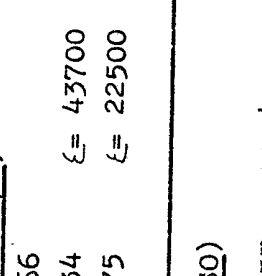
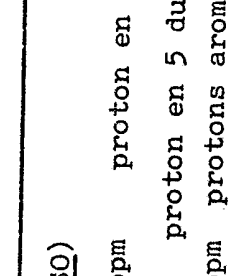
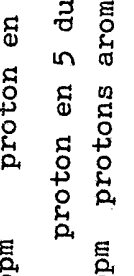
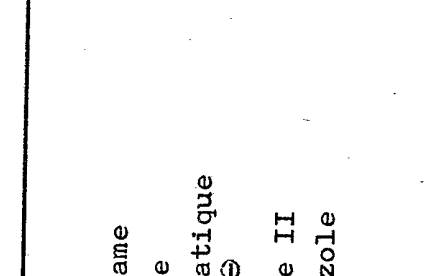
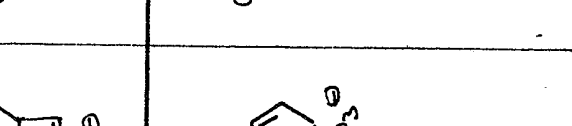
Max. 222 nm $E^{1\%} = 453$ $\epsilon = 5\ 800$

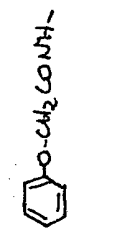
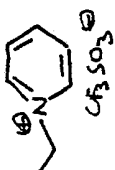
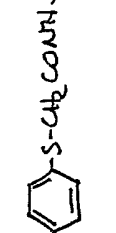
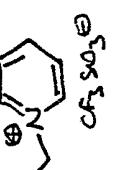
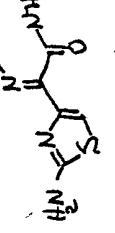
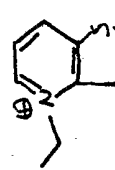
Max. 252 nm $E^{1\%} = 470$ $\epsilon = 6\ 000$

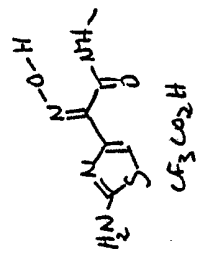
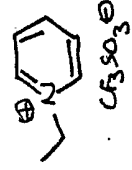
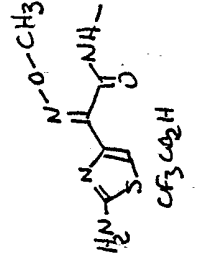
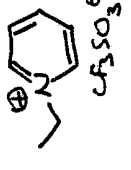
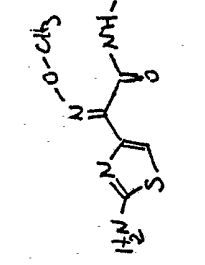
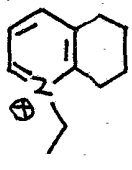
Spectre de RMN (CDCl₃) 250 Mhz ppm:

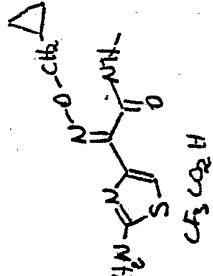
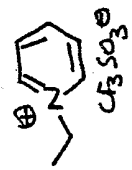
6,94 (d, J=1,5 Hz)
7,04 (d, J=1,5 Hz)

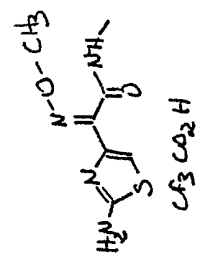
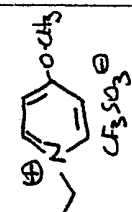


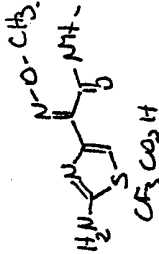
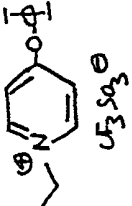


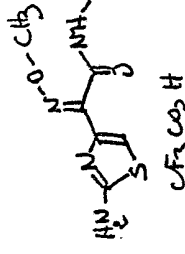

<p><u>EXEMPLE 84</u></p>  <p>CF_3 CO_2H</p>	<p>0</p>  <p>CF_3SO_3^-</p>	<p>- CO_2H</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Inf. 230nm $E_{1\%}^1 = 492$</p> <p>Max. 238nm $E_{1\%}^1 = 553$ $\epsilon = 43200$</p> <p>Max. 297nm $E_{1\%}^1 = 244$ $\epsilon = 20000$</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl/N)</u></p> <p>Inf. 230nm $E = 466$</p> <p>Max. 238nm $E = 534$ $\epsilon = 43700$</p> <p>Max. 299nm $E = 275$ $\epsilon = 22500$</p>
<p><u>EXEMPLE 85</u></p>  <p>CF_3 CO_2H</p>	<p>0</p>  <p>CF_3SO_3^-</p>	<p>- CO_2H</p>	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u></p> <p>Pic de 5,56 à 5,81ppm proton en H_7</p> <p>Pic à 7,07 ppm proton en 5 duthiezole</p> <p>Pic de 8,13 à 9,57ppm protons aromatiques</p>
<p><u>EXEMPLE 86</u></p>  <p>CF_3 CO_2H</p>	<p>0</p>  <p>CF_3SO_3^-</p>	<p>- CO_2H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm^{-1} β lactame</p> <p>1675 cm^{-1} amide</p> <p>1630 cm^{-1} aromatique</p> <p>1585 cm^{-1} COO^-</p> <p>1555 cm^{-1} amide II</p> <p>1500 cm^{-1} thiazole</p>

<u>EXEMPLE 87</u>			0	-CO ₂ H	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u></p> <p>Pic à 4,6 ppm OCH₂-CO</p> <p>Pic de 5,43 à 6 ppm proton en position 7, et CH₂-N[⊕]</p> <p>Pic de 6,93 à 8,34 ppm protons aromatiques</p> <p>Pic de 9,14 à 9,21 ppm protons en H₄ et H₆ pyridine</p>
<u>EXEMPLE 88</u>			0	-CO ₂ H	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u></p> <p>Pic à 3,72 ppm -S-CH₂-C₆H₅</p> <p>Pic à 5,55 ppm proton en position 7</p> <p>Pic à 7,33 ppm phényle</p> <p>Pic de 8,16 à 8,33 ppm proton en meta de N</p> <p>Pic de 8,63 à 8,76 ppm proton en para de N</p> <p>Pic de 9,12 à 9,18 ppm proton en ortho de N</p>
<u>EXEMPLE 89</u>			0	-CO ₂ H	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 238 nm E₁ = 471 ε = 39400</p> <p>Infl. 254 nm E₁ = 448</p> <p>Max. 245 nm E₁ = 240 ε = 19900</p> <p>Infl. 320 nm E₁ = 138</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl 0,1/N)</u></p> <p>Max. 839 nm E₁ = 445 ε = 37000</p> <p>Infl. 261 nm E₁ = 169</p> <p>Max 293 nm E₁ = 272 ε = 22600</p> <p>Infl. 342 nm E₁ = 291</p>

<p><u>EXEMPLE 90</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u> doublets centres sur 5,52 et 5,91 ppm : CH₂-N[⊕] pic à 5,66 ppm proton en 7 pic à 6,79 ppm proton en 5 du thiazole. pic à 11,66 ppm OH F = 170 °C (décomposition)</p>
<p><u>EXEMPLE 91</u></p>	 <p>CF₃CO₂H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u> 1715 cm⁻¹ β Lactame 1710 cm⁻¹ 1675 cm⁻¹ autres carbonyles 1632 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1540 cm⁻¹ régions C=C ; C=N 1498 cm⁻¹ 1485 cm⁻¹ NH₂ amide II F = 170 °C (décomposition)</p>
<p><u>EXEMPLE 92</u></p>	 <p>NH-CH₃</p>		<p>0</p>	<p>-CO₂[⊖]</p>	<p><u>Spectre infra-rouge (nujol)</u> 1767 cm⁻¹ β Lactame C=N-OR 1640 cm⁻¹ 1665 cm⁻¹ C=O amide 1615 cm⁻¹ CO₂[⊖] 1590 cm⁻¹ aromatique 1540 cm⁻¹ amide II 1480 cm⁻¹ thiazole, NH₂ <u>Spectre ultra-violet</u> éthanol Max. 283 nm ε = 16300 éthanol Max. 275 nm ε = 16700 Max. 277 nm ε = 20000 F > 260 °C (décomposition)</p>

<p><u>EXEMPLE 93</u></p>	 <p>CF₃SO₃H</p>	 <p>CF₃SO₃[⊖]</p>	<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1495 cm⁻¹ β Lactame 1612 cm⁻¹ Amide C=O 1635 cm⁻¹ C=C C=N ⊕ N</p> <p>1580 cm⁻¹ amide II 1540 cm⁻¹ Thiazole 1500 cm⁻¹ aromatique CO₂[⊖]</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 256 nm E₁ = 194 ε = 15100 Max. 293 nm E₁ = 184 ε = 14300 Max. 412 nm E₁ = 6</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl 0,1N)</u></p> <p>Infl. 220 nm E₁ = 223 ε = 28100 Max. 260 nm E₁ = 232 ε = 17400 Max. 285 nm E₁ = 223 ε = 10900 Infl. 340 nm E₁ = 140 ε = 10900</p> <p>F = 186° C (décomposition)</p>
--------------------------	--	---	----------	-------------------------	---

<p><u>EXEMPLE 94</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1713 cm⁻¹ β Lactame 1693 cm⁻¹ amide c=O 1570 cm⁻¹ amide II 1525 cm⁻¹ thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 242 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 374$ $\epsilon = 28700$ Max. 295 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 194$ $\epsilon = 14900$ Max. 405 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 7$</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl 0,1/N)</u></p> <p>Max. 249 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 357$ $\epsilon = 27400$ Max. 286 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 215$ $\epsilon = 16500$ InFL. 306 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 177$ $\epsilon = 13600$</p> <p>F = 170° C</p>
--------------------------	---	---	----------	-------------------------	---

<p><u>EXEMPLE 95</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO₂H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1788 cm⁻¹ β Lactame 1680 cm⁻¹ amide C=O 3140 cm⁻¹  1640 cm⁻¹  1605 cm⁻¹ 1530 cm⁻¹ } aromatique 1590 cm⁻¹ 1510 cm⁻¹ } système conjugué COO[⊖] 1550 cm⁻¹ 1485 cm⁻¹ } amide II thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 232 nm E₁ = 329 ε = 27300 Max. 241 nm E₁ = 190 ε = 15800 Max. 413 nm E₁ = 8</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl 0,1/N)</u></p> <p>Infl. 233 nm E₁ = 278 Max. 250 nm E₁ = 288 ε = 23900 Infl. 280 nm E₁ = 224 Infl. 308 nm E₁ = 181 ε = 13400 F = 190° C.</p>
<p><u>EXEMPLE 96</u> (6S,7S) optiquement actif</p>			<p>0</p>	<p>$\frac{N}{C} = \frac{0,4 \times 0,618}{10}$</p>	<p>R_f = 0,4 (éluant-acétate d'éthyle)</p>

Exemple 97 :

On a réalisé des préparations pour injections de formule :

- A/. (6RS, 7RS) trifluorométhane sulfonate de 4//7//(2-amino 4-thiazolyl)/(méthoxy méthoxy) imino/acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia
5 1-azabicyclo/4,2,0/oct-2-èn 3-yl/méthyl/thiéno/3,2-b/pyridinium (trifluoroacétate) isomère syn
Produit de l'exemple 5 500 mg
Excipient aqueux stérile q.s.p..... 5 cm³
- B/. (6RS, 7RS) trifluorométhane sulfonate de 1 /7/(2-2-amino
10 4-thiazolyl)2-(méthoxyimino) acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo/4,2,0/oct-2-èn 3-yl/méthyl 2,3-diméthyl pyridinium (trifluoroacétate) isomère syn
Produit de l'exemple 13 500 mg
Excipient aqueux stérile q.s.p..... 5 cm³
- 15 C/. (6RS, 7RS) trifluorométhane sulfonate de 7-//(2-amino 4-thiazolyl)/(2-propényloxy) imino/acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo/4,2,0/oct-2-èn 3-yl/méthyl/thiéno/2,3-b/pyridinium (trifluoroacétate) isomère syn
Produit de l'exemple 19 500 mg
20 Excipient aqueux stérile q.s.p..... 5 cm³
- 6(RS), 7(RS).
D/. Sel interne de 2-//7-//2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo/4,2,0/oct-2-èn 3-yl/méthyl/isoquinolinium isomère syn
25 Produit de l'exemple 40 500 mg
Excipient aqueux stérile q.s.p. 5 cm³
- E/. Trifluorométhane sulfonate de 7//7//(2-amino 4-thiazolyl)/(difluorométhoxy) imino/acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo/4,2,0/oct-2-èn 3-yl/méthyl/thiéno/2,3-b/pyridinium
30 (trifluoroacétate) isomère syn
Produit de l'exemple 85 500 mg
Excipient aqueux stérile q.s.p. 5 cm³
- F/. Trifluorométhane sulfonate de 4//7//(2-amino 4-thiazolyl)/(difluorométhoxy) imino/acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia
35 1-azabicyclo/4,2,0/oct-2-èn 3-yl/méthyl/thiéno/3,2-b/pyridinium (trifluoroacétate) isomère syn
Produit de l'exemple 89 500 mg
Excipient aqueux stérile q.s.p. 5 cm³

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

- 40 Activité in vitro, méthode des dilutions en milieu liquide

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre 5 ou quarante-huit heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination, ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

Les résultats suivants sont obtenus.

SOUCHES	Prod. ex. 5		Prod. ex. 13		Prod. ex. 17		Prod. ex. 19	
	24 H	48 H	24 H	48 H	24 H	48 H	24 H	48 H
Staphylococcus aureus. SG 511	1,2	2,5	1,2	5	1,2	2,5	1,2	2,5
Staphylococcus aureus 285	1,2	5	5	10	2,5	2,5	1,2	2,5
Staphylococcus aureus 54146	2,5	5	-	-	2,5	5	2,5	2,5
Streptococcus pyogenes A 561	<<0,02	<<0,02	0,04	0,04	0,04	0,04	<<0,02	0,02
Streptococcus pyogenes 77 A	<<0,02	<<0,02	<<0,02	<<0,02	0,04	0,04	<<0,02	<<0,02
Escherichia Coli 1894	<<0,02	<<0,02	0,04	0,04	0,04	0,04	<<0,02	<<0,02
" " 078	0,04	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
" " TEM	0,15	0,15	0,3	0,3	0,15	0,15	0,3	0,3
" " 1507 E	0,04	0,04	0,08	0,08	0,08	0,08	<<0,02	<<0,02
" " DCO	0,15	0,15	0,15	0,15	0,3	0,3	0,3	0,3
" " DC2	0,04	0,04	0,08	0,08	0,08	0,08	<<0,02	<<0,02
Salmonella typhimurium MZ 11	0,15	0,3	0,3	0,3	0,15	0,15	0,3	0,3
Klebsiella pneumoniae 52145	0,3	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Klebsiella aerogenes 1522 E	1,2	1,2	0,3	0,3	0,6	0,6	0,6	0,6
Enterobacter cloacae 1321 E	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Proteus mirabilis A 235	0,3	0,6	0,3	0,3	0,3	1,2	0,3	0,3
Proteus vulgaris A 232	0,6	2,5	0,15	0,15	0,6	2,5	0,3	0,6

SOUCHES	Prod. ex. 25		Prod. ex. 32		Prod. ex. 34		Prod. ex. 36	
	24 H	48 H	24 H	48 H	24 H	48 H	24 H	48 H
Staphylococcus aureus SG 511	-	-	2,5	2,5	2,5	5	1,2	1,2
Staphylococcus aureus 285	-	-	2,5	5	5	5	2,5	10
Staphylococcus aureus 54146	-	-	5	10	5	5	5	10
Streptococcus pyogenes A 561	-	-	<<0,04	<<0,04	<<0,04	<<0,04	<<0,04	<<0,04
Streptococcus pyogenes 77 A	-	-	<<0,04	<<0,04	<<0,04	<<0,04	<<0,04	<<0,04
Escherichia Coli 1894	<<0,02	<<0,02	<<0,04	<<0,04	0,08	0,08	<<0,04	<<0,04
" " 078	0,08	0,08	<<0,04	<<0,04	0,08	0,08	0,15	0,15
" " TEM	0,3	0,3	<<0,04	0,08	0,15	0,15	0,15	0,15
" " 1507 E	0,04	0,04	0,08	0,08	0,15	0,15	0,15	0,15
" " DCO	0,08	0,08	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
" " DC2	0,04	0,04	<<0,04	0,08	0,08	0,15	0,08	0,08
Salmonella typhimurium MZ 11	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,3	0,6
Klebsiella pneumoniae 52145	0,15	0,15	0,3	0,3	0,3	0,3	0,6	0,6
Klebsiella aerogenes 1522 E	0,08	0,08	0,3	0,3	0,15	0,15	0,3	0,3
Enterobacter cloacae 1321 E	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,15	0,15
Proteus mirabilis A 235	0,08	0,08	0,3	0,3	0,3	0,3	1,2	1,2
Proteus vulgaris A 232	0,3	0,3	1,2	2,5	0,6	2,5	2,5	2,5

SOUCHES	Prod. ex. 38		Prod. ex. 40		Prod. ex. 56		Prod. ex. 72	
	24 H	48 H	24 H	48 H	24 H	48 H	24 H	48 H
Staphylococcus aureus SG 511	0,6	1,2	0,6	1,2	-	-	0,6	1,2
Staphylococcus aureus 285	2,5	5	0,6	2,5	-	-	1,2	5
Staphylococcus aureus 54146	5	5	1,2	5	-	-	2,5	5
Streptococcus pyogenes A 561	< 0,04	<< 0,04	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02
Streptococcus pyogenes 77 A	< 0,04	<< 0,04	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02
Escherichia Coli 1894	< 0,04	<< 0,04	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02	<< 0,02	0,04	0,08
" " 078	< 0,04	<< 0,04	<< 0,02	<< 0,02	0,15	0,3	0,15	0,15
" " TEM	0,08	0,08	0,08	0,08	0,6	1,2	2,5	2,5
" " 1507 E	<< 0,04	<< 0,04	<< 0,02	<< 0,02	0,04	0,04	<< 0,02	0,04
" " DCO	<< 0,04	0,08	0,08	0,08	0,6	0,6	2,5	2,5
" " DC2	<< 0,04	<< 0,04	<< 0,02	<< 0,02	0,08	0,15	<< 0,02	0,04
Salmonella typhimurium MZ 11	<< 0,04	<< 0,04	0,08	0,08	0,3	0,3	0,6	0,6
Klebsiella pneumoniae 52145	0,15	0,15	0,08	0,08	0,6	0,6	5	5
Klebsiella aerogenes 1522 E	0,08	0,08	0,3	0,3	0,6	0,6	-	-
Enterobacter cloacae 1321 E	<< 0,04	0,08	0,04	0,04	0,15	0,15	0,6	0,6
Proteus mirabilis A 235	0,15	0,15	0,15	0,15	0,04	0,08	1,2	1,2
Proteus vulgaris A 232	0,3	0,3	1,2	2,5	-	-	1,2	1,2

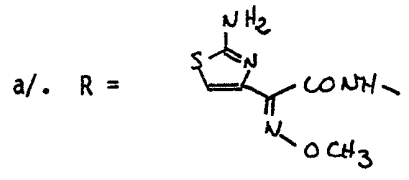
SOUCHES	Prod. ex. 85		Prod. ex. 86		Prod. ex. 89		Prod. ex. 92	
	24 H	48 H	24 H	48 H	24 H	48 H	24 H	48 H
Staphylococcus aureus SG 511	0,3	0,6	1,2	1,2	0,6	1,2	1,2	2,5
Staphylococcus aureus 285	0,3	0,6	1,2	2,5	0,6	1,2	2,5	5
Staphylococcus aureus 54146	0,6	1,2	1,2	2,5	1,2	2,5	-	-
Streptococcus pyogenes A 561	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus pyogenes 77 A	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Escherichia Coli 1894	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
" " 078	≤0,02	≤0,02	0,08	0,08	≤0,02	≤0,02	0,15	0,15
" " TEM	≤0,02	≤0,02	0,3	0,3	0,08	0,15	0,15	0,3
" " 1507 E	≤0,02	≤0,02	0,04	0,04	≤0,02	≤0,02	0,08	0,08
" " DCO	0,15	0,15	0,3	0,3	0,08	0,08	0,3	0,3
" " DC2	≤0,02	0,02	0,04	0,04	≤0,02	≤0,02	0,04	0,08
Salmonella typhimurium	≤0,02	0,04	0,3	0,3	0,08	0,08	0,15	0,15
MZ 11								
Klebsiella pneumoniae 52145	0,04	0,08	0,6	0,6	0,08	0,15	0,3	1,2
Klebsiella aerogenes 1522 E	0,15	0,15	0,6	0,6	0,3	0,3	0,6	0,6
Enterobacter cloacae 1321 E	≤0,02	≤0,02	0,08	0,08	0,04	0,04	0,08	0,08
Proteus mirabilis A 235	0,08	0,08	0,3	0,3	0,15	0,5	0,6	0,6
Proteus vulgaris A 232	0,08	0,15	1,2	1,2	0,08	0,15	0,6	0,6

SOUCHES	Prod. ex. 93		Prod. ex. 95	
	24 H	48 H	24 H	48 H
Staphylococcus aureus. SG 511	1,2	1,2	2,5	5
Staphylococcus aureus 285	2,5	2,5	5	10
Staphylococcus aureus 54146	2,5	-	5	10
Streptococcus pyogenes A 561	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04
Streptococcus pyogenes 77 A	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04
Escherichia Coli 1894	≤0,04	≤0,04	≤0,04	0,08
" " 078	0,15	0,15	0,08	0,08
" " TEM	1,2	1,2	0,3	0,3
" " 1507 E	≤0,04	≤0,04	0,15	0,15
" " DCO	0,6	0,6	0,15	0,15
" " DC2	≤0,04	≤0,04	0,15	0,15
Salmonella typhimurium MZ 11	0,3	0,3	0,3	0,3
Klebsiella pneumoniae 52145	1,2	1,2	0,6	0,6
Klebsiella aerogenes 1522 E	-	-	1,2	1,2
Enterobacter cloacae 1321 E	0,3	0,3	0,08	0,15
Proteus mirabilis A 235	0,3	0,6	0,3	0,3
Proteus vulgaris A 232	0,6	0,6	0,6	2,5

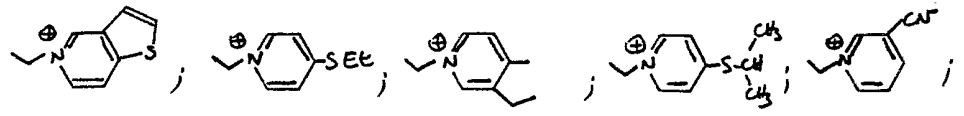
REVENICATIONS

1/. Les produits correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène, n₂ représente le nombre 0 ; CO₂ A représente le radical CO₂H ou CO₂[⊖].

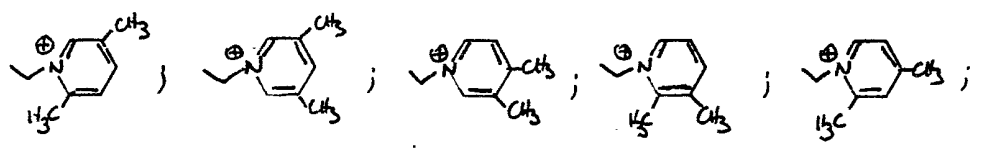
5



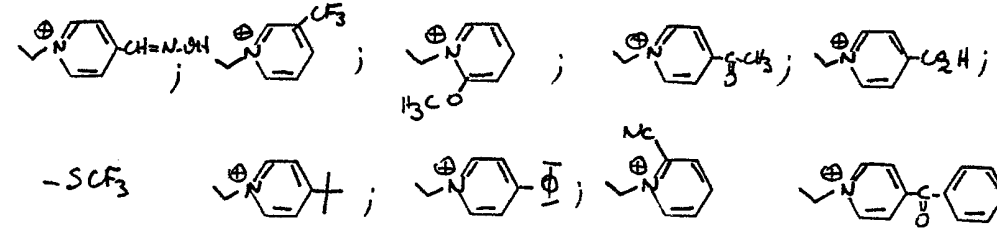
10 et R₁ =



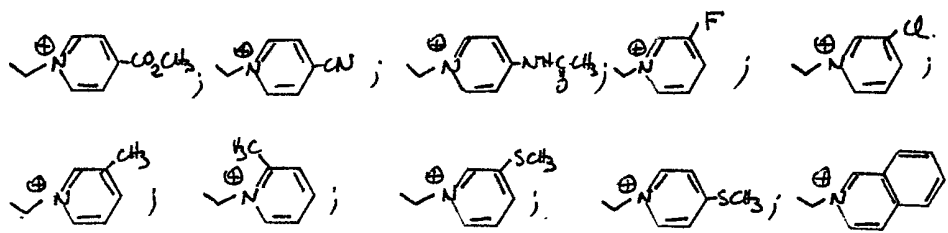
15



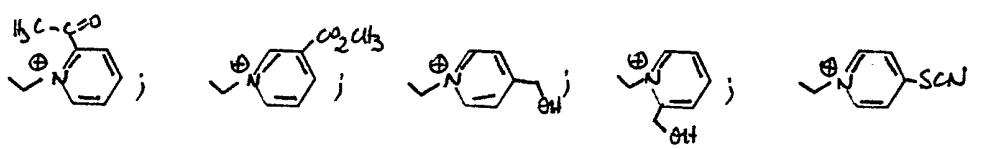
20



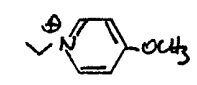
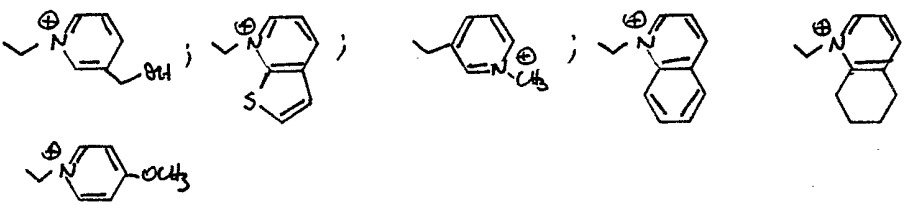
25

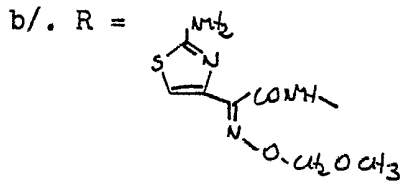


30

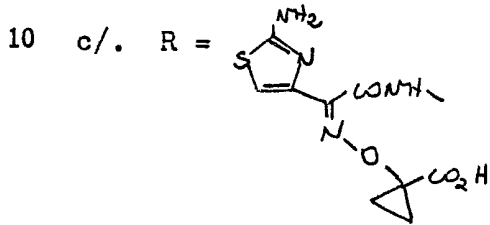
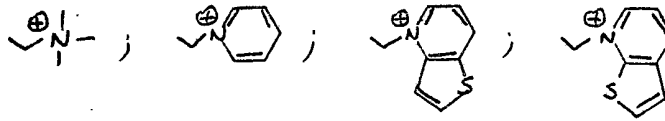


35

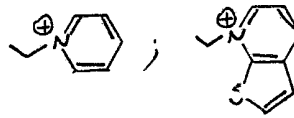




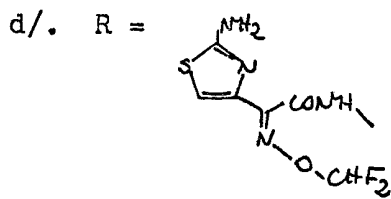
5 et R₁ =



et R₁ =

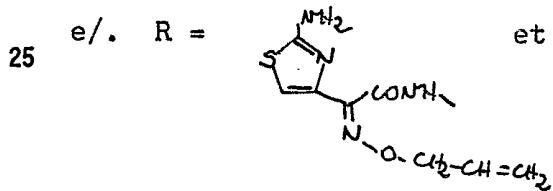
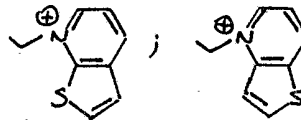


15



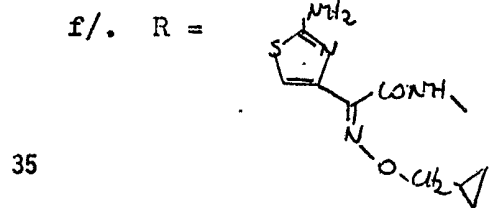
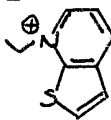
et R₁ =

20



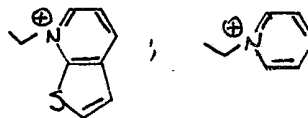
et R₁ =

30



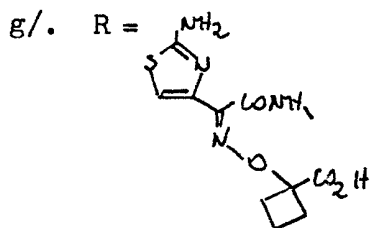
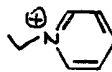
et R₁ =

35

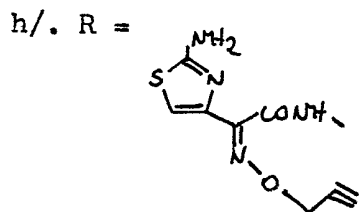


40

5

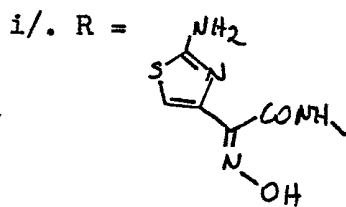
et R₁ =

10

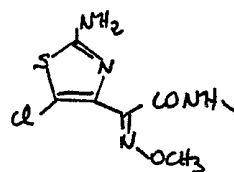
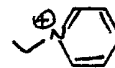
et R₁ =

15

20



ou

et R₁ =

25

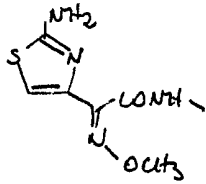
30

et les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou organiques.

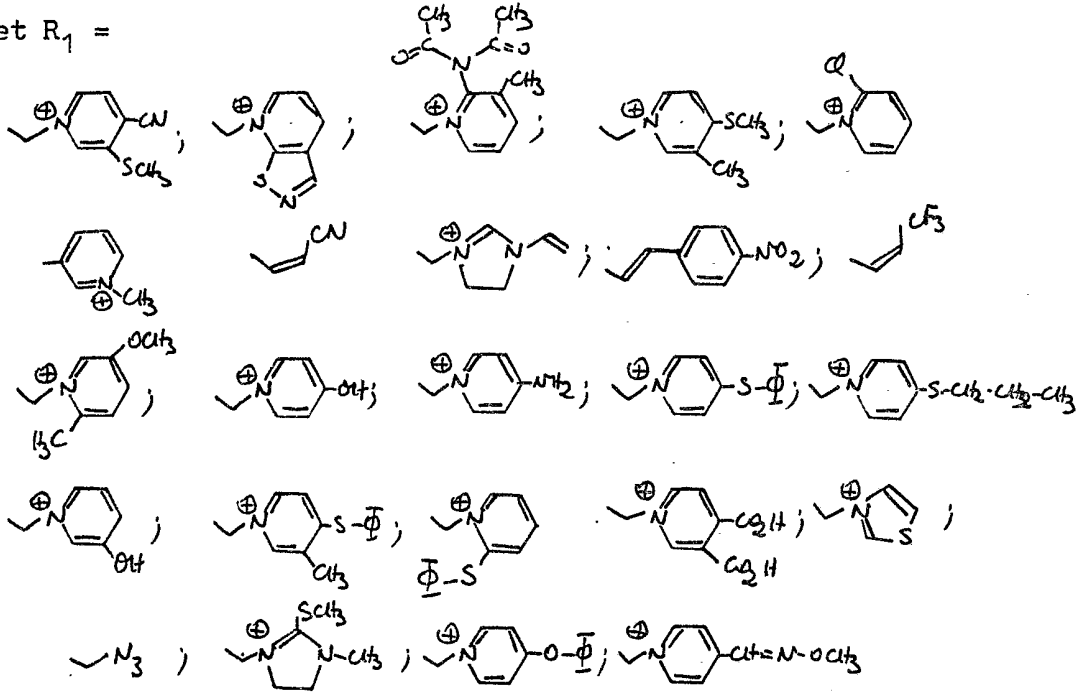
2/. Les produits correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène, n₂ 35 représente le nombre 0 et CO₂A = CO₂[⊖] ou CO₂H.

40

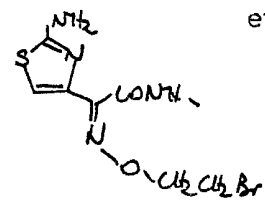
a/. R =



5 et R₁ =



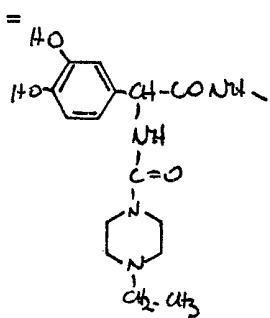
b/. R =



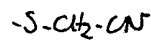
et R₁ =



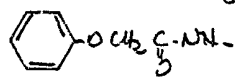
c/. R =



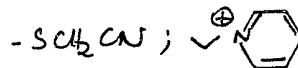
et R₁ =



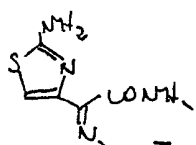
d/. R =



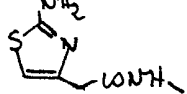
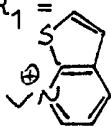
et R₁ =



e./ R =

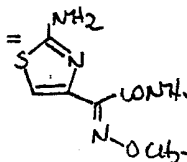
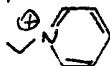
et R₁ =

f./ R =

et R₁ =

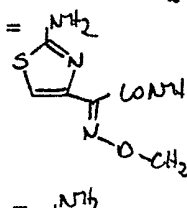
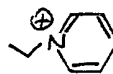
5

g./ R =

et R₁ =

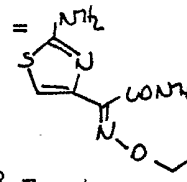
10

h./ R =

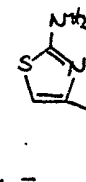
et R₁ =

15

i./ R =

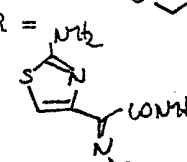


ou

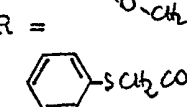
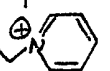
et R₁ =

20

j./ R =

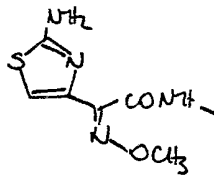
et R₁ =

k./ R =

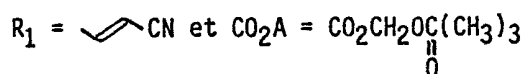
et R₁ =

25

30 ainsi que le produit dans lequel R :



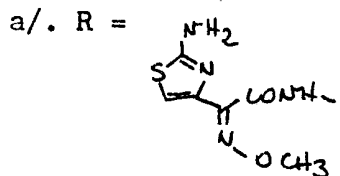
35



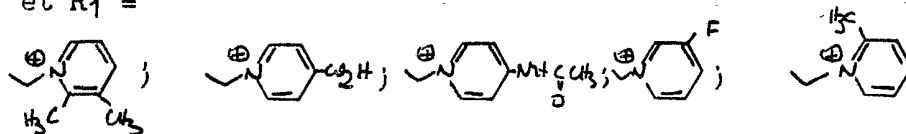
et les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou
40 organiques.

3/. Les produits selon la revendication 1 correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène, n_2 représente le nombre 0, $CO_2 A$ représente les radicaux CO_2H ou CO_2^\ominus et

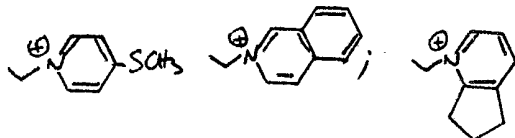
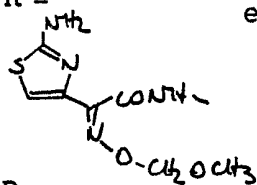
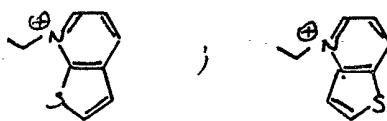
5



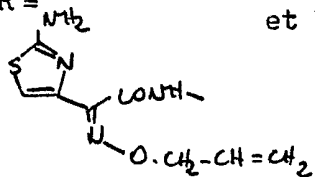
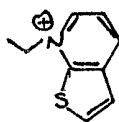
10

et $R_1 =$ 

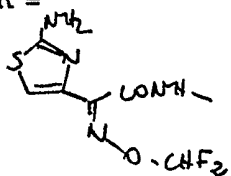
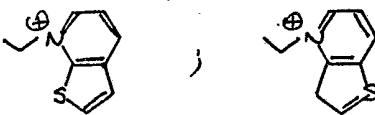
15

b/. $R =$ et $R_1 =$ 

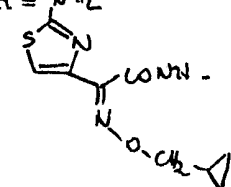
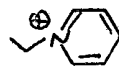
20

c/. $R =$ et $R_1 =$ 

25

d/. $R =$ et $R_1 =$ 

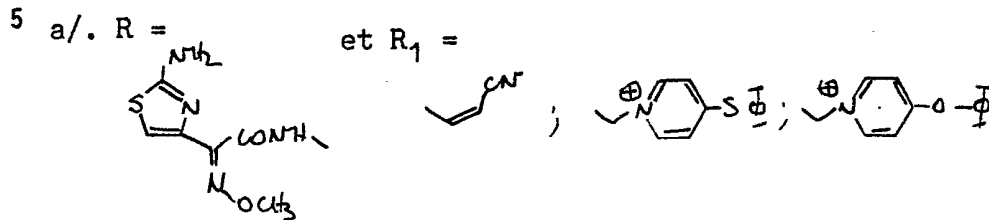
30

e/. $R =$ et $R_1 =$ 

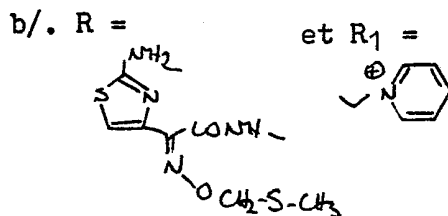
35

40

4/. Les produits selon la revendication 2 correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène, n_2 représente le nombre 0, $CO_2 A$ représente les radicaux CO_2H ou CO_2^\ominus et

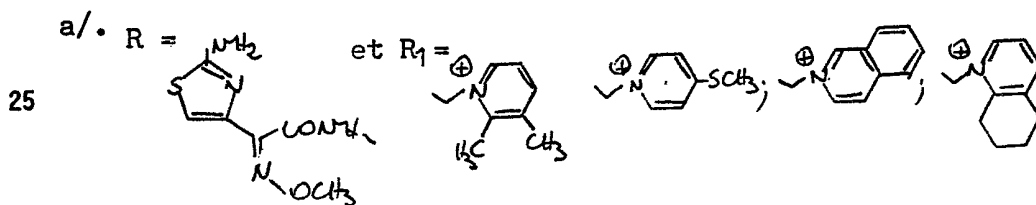


10

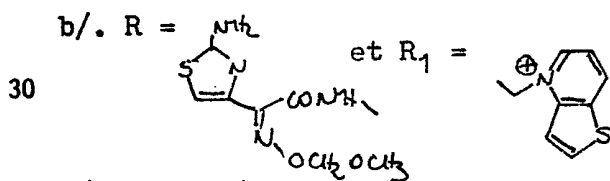


15

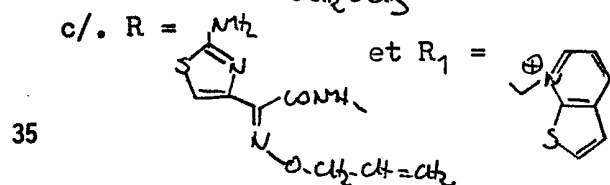
5/. Les produits selon les revendications 1 ou 3 correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène, n_2 représente le nombre 0, $CO_2 A$ représente les radicaux CO_2H ou CO_2^\ominus et



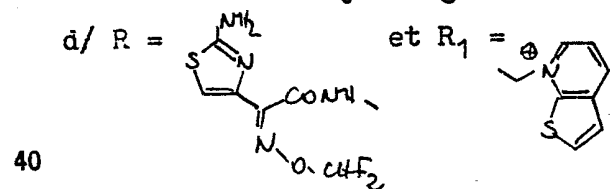
25



30



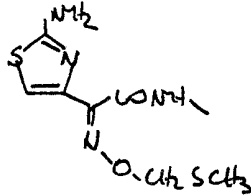
35



40

6/. Les produits selon les revendications 2 ou 4 correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène, n_2 représente le nombre 0, $CO_2 A$ représente les radicaux CO_2H ou CO_2^- et R représente le radical :

5



10

et R_1 représente le radical



- 7/. A titre de médicaments, les produits tels que définis à l'une des revendications 1, 3 ou 5 ainsi que leurs sels d'acides pharmacologiquement acceptables.
- 15 8/. A titre de médicaments, les produits tels que définis à l'une des revendications 2, 4 ou 6 ainsi que leurs sels d'acides pharmacologiquement acceptables.
- 9/. Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments selon l'une des revendications 7 ou 8.