

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 Cl<sup>4</sup> : 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<sup>re</sup> 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.

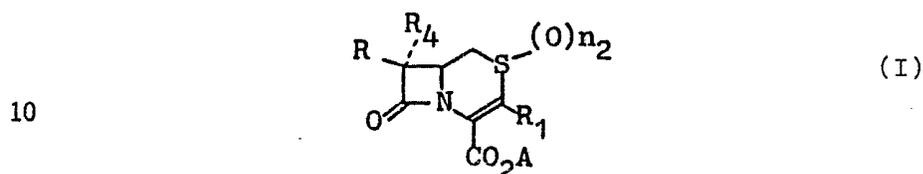
La présente demande a également pour objet l'application  
comme médicaments des produits de ces nouveaux exemples  
et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

FR 2 586 019 - A2

D

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  $\begin{matrix} \text{R}_i \\ \text{R}_j \end{matrix} \text{N-CH=N-}$  dans lequel

Ri et Rj identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné aliphatique ou aromatique, un radical hétérocyclique ou Ri et Rj forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un radical

20 cyclique éventuellement substitué, soit un radical  $\text{Rb}-\text{NH}-$  dans lequel Rb représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué.

R<sub>1</sub> représente, soit :

- a) un radical  $-\text{Z}-\text{R}_2$ , dans lequel R<sub>2</sub> 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  $-\text{NH}-$
- b) un radical  $\text{Z}_a-\text{R}_3$ , dans lequel R<sub>3</sub> représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué ou un ammonium
- 30 quaternaire éventuellement substitué et Z<sub>a</sub> représente un radical méthylène, un atome de soufre, de sélénium, d'oxygène ou  $-\text{NH}-$ , soit Z<sub>a</sub> représente une simple liaison, soit Z<sub>a</sub> représente un radical  $-\text{CH}_2-\text{S}-$
- 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
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy,
- 40 A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin,

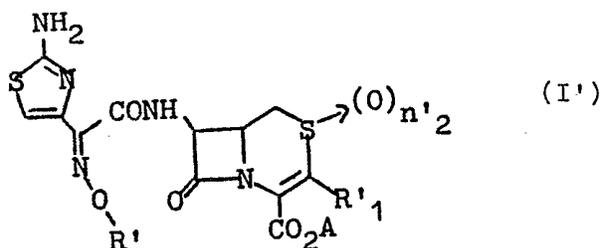
alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée ou A représente un groupement ester ou  $\text{CO}_2\text{A}$  représente un groupement  $\text{CO}_2^\ominus$ .

$n_2$  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 ;

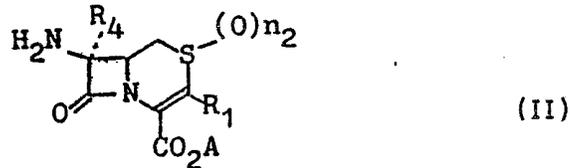
c) un radical alkyle ou alkényle ayant de 2 à 4 atomes de carbone éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou substitué par un aryle ;

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) :

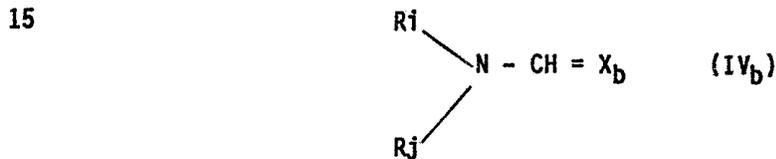


5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_4$ , A et  $n_2$  ont la signification précédente, soit par un acide de formule (IV<sub>a</sub>) :



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (IV<sub>a</sub>) dans laquelle  $R_a$  représente un groupement organique, soit par un produit de formule (IV<sub>b</sub>) :



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<sub>c</sub>) :

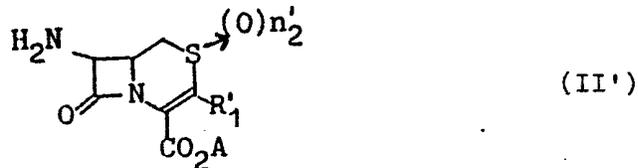


25 dans laquelle  $R_b$  représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué et  $X_c$  représente un atome d'halogène, pour obtenir un produit de formule (I), produit que l'on soumet, si nécessaire ou si désiré, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre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

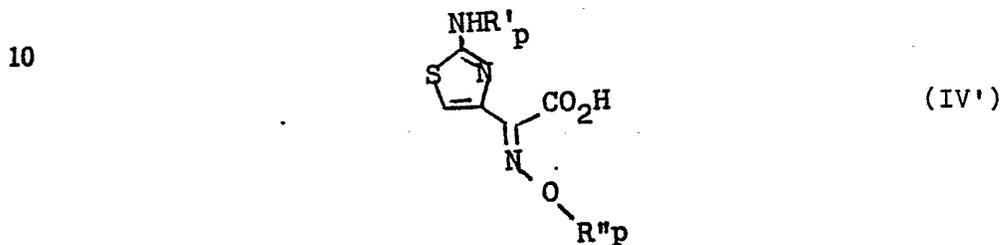
- 30 a) coupure par hydrolyse, hydrogénéolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie du ou des groupements protecteurs ;  
 b) estérification ou salification par une base du ou des groupements carboxy ou sulfo ;  
 c) salification par un acide du ou des groupements amino ;  
 35 d) dédoublement 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

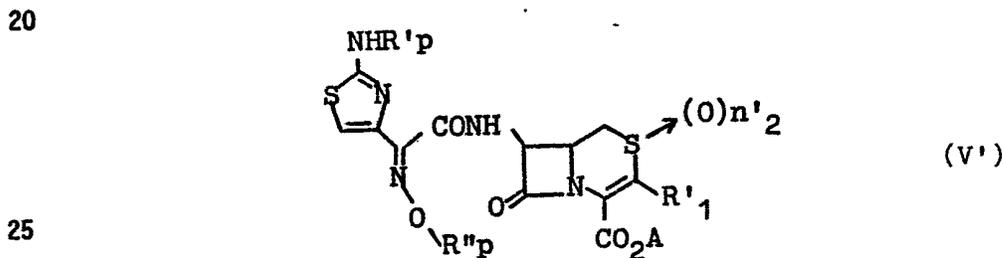
formule (II') :



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

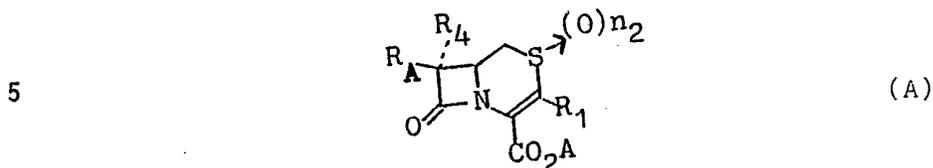


15 ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (IV') dans laquelle  $R'_p$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du radical amino et  $R''_p$  représente un groupement protecteur du radical hydroxyle ou  $R''_p$  représente  $R'$  pour obtenir un produit de formule (V') :

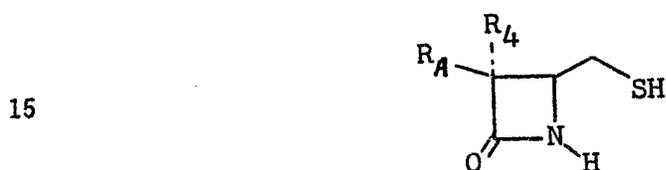


- produit que l'on soumet, si nécessaire ou si désiré, à l'une ou plusieurs
- 30 des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) coupure par hydrolyse, hydrogénéolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie du ou des groupements protecteurs ;
  - 35 b) estérification ou salification par 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.

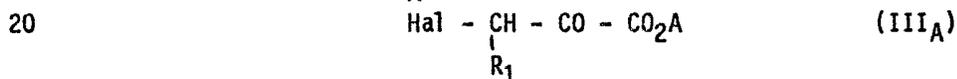
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (A) :



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 :



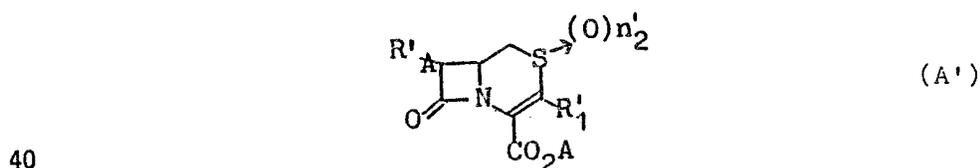
dans laquelle  $R_A$  et  $R_4$  ont la signification indiquée ci-dessus avec un produit de formule (III<sub>A</sub>) :



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.

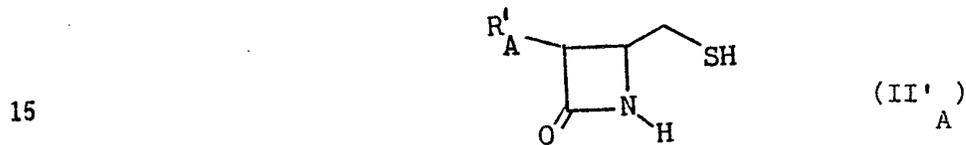
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (A') :



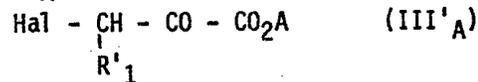
dans laquelle A, R'<sub>1</sub> et n'<sub>2</sub> ont la signification indiquée ci-dessus et R'<sub>A</sub> représente un radical amino libre ou protégé par un groupement protecteur mono ou divalent, soit R'<sub>A</sub> représente un radical :



10 dans laquelle R'<sup>p</sup> et R''<sup>p</sup> ont la signification indiquée ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II'<sub>A</sub>) :



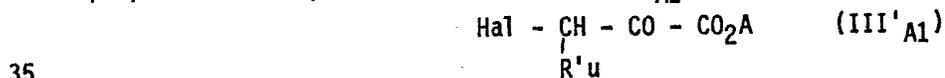
par un produit de formule (III'<sub>A</sub>) :



20 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, R'<sub>1</sub> 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 ;  
 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.

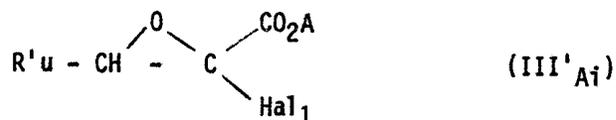
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (III'<sub>A1</sub>) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, R'<sub>u</sub> représente les valeurs de R<sub>1</sub> liées par un atome de carbone, R<sub>1</sub> et A ayant la signification indiquée ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule R'<sub>u</sub>CHO par un produit de formule (Hal<sub>1</sub>)<sub>2</sub>

40 CHCO<sub>2</sub>A en présence d'une base forte pour obtenir un produit de

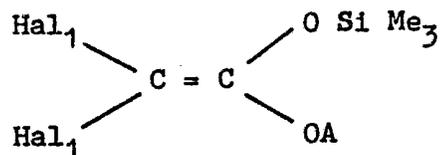
formule :



5

formules dans lesquelles  $\text{Hal}_1$  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.

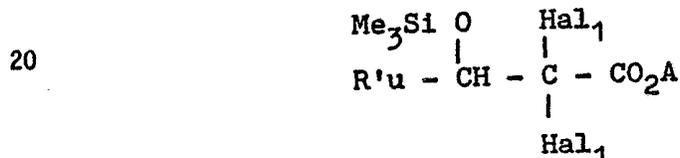
Une variante de ce procédé peut également être utilisée. Elle 10 consiste en l'action d'un produit de formule :



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 :

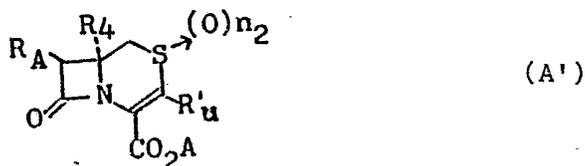


20

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

Les produits de formule  $(\text{III}'\text{A}_i)$  peuvent également être 25 utilisés directement à la place des produits de formule  $(\text{III}'\text{A})$  dans la réaction avec les produits de formule  $(\text{II}'\text{A})$ . L'action des produits de formule  $(\text{III}'\text{A}_i)$  avec les produits de formule  $(\text{II}'\text{A})$  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  $(\text{A}')$  :

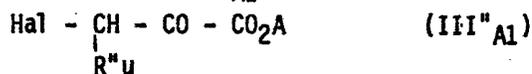


35

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<sub>A</sub>) tel que décrit ci-dessus par un produit de formule (III'<sub>A1</sub>) tel que décrit ci-dessus.

5 La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (III''<sub>A1</sub>) :

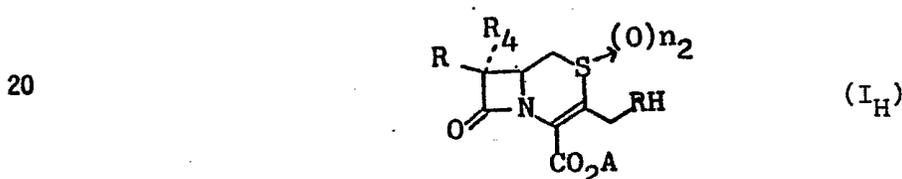


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène,  $R^u$  représente les 10 valeurs de  $R_1$  liées par un hétérotaome,  $R_1$  et A ayant la signification indiquée ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule :

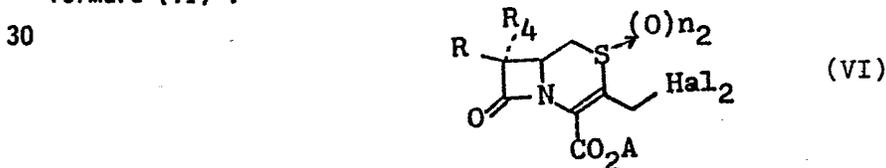


avec un produit de formule  $R^u$  Hal pour obtenir le produit de formule 15 (III''<sub>A1</sub>) attendu.

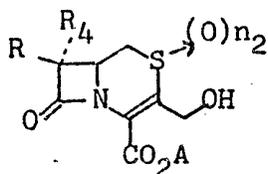
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I<sub>H</sub>) :



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 formule (VI) :



35 formule dans laquelle  $R$ ,  $R_4$ ,  $A$  et  $n_2$  ont la signification précédente et  $\text{Hal}_2$  représente un atome d'halogène, soit l'on fait agir une amine ou une imine sur un produit de formule (VII) :



(VII)

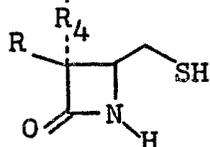
5

pour obtenir un produit de formule (I<sub>H</sub>) 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.

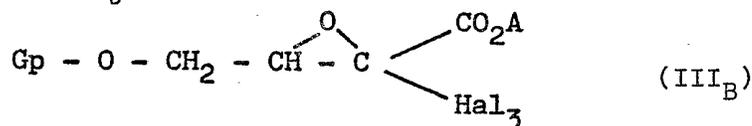
La demande de brevet principal a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (VI) telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II<sub>B</sub>) :

20

(II<sub>B</sub>)

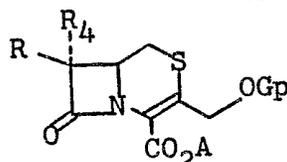
dans laquelle R et R<sub>4</sub> ont la signification indiquée ci-dessus, par

25 un produit de formule (III<sub>B</sub>) :

(III<sub>B</sub>)

dans laquelle A a la signification indiquée ci-dessus, Hal<sub>3</sub> représente un atome d'halogène et Gp un groupement protecteur du radical hydroxyle pour obtenir un produit de formule (VIII) :

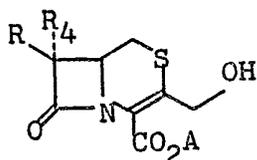
35



(VIII)

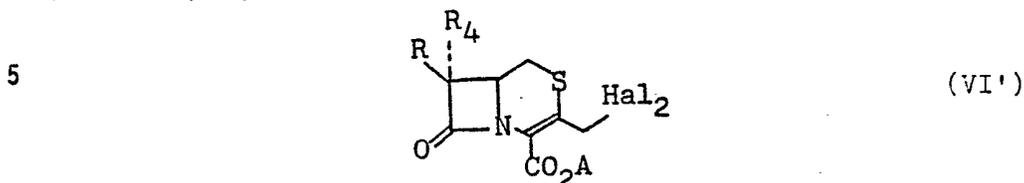
produit que l'on soumet à une réaction de déprotection pour obtenir le produit de formule (VII') :

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') :



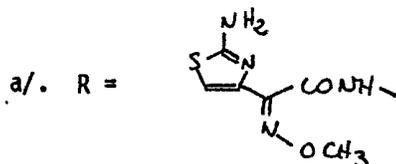
10 produit que l'on soumet éventuellement à une réaction d'oxydation.

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

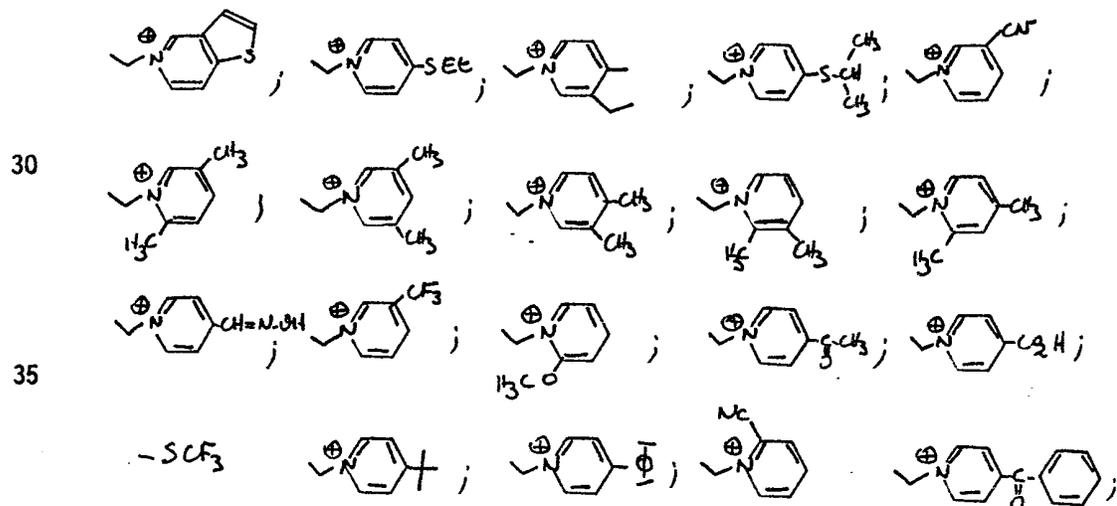
Une première liste de nouveaux exemples couverts par la 15 formule générale I du brevet principal est constituée par la liste suivante qui sera ci-après dénommée liste A.

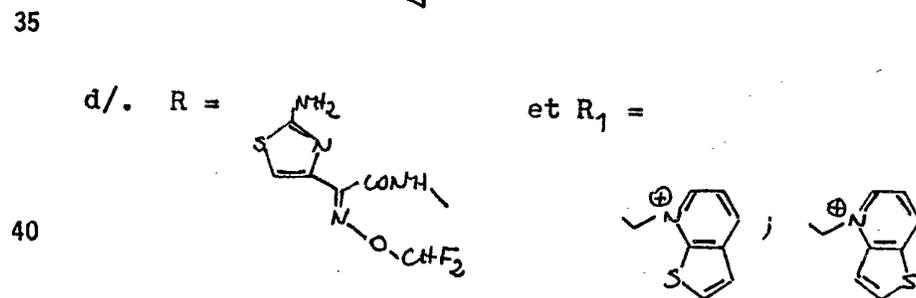
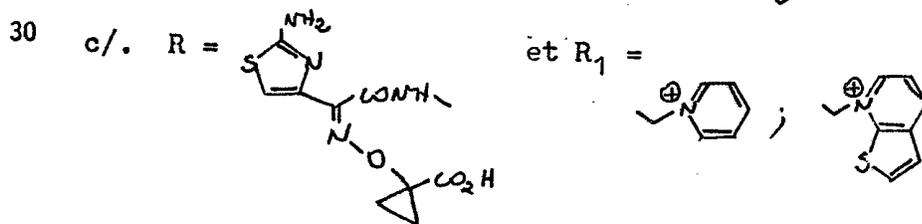
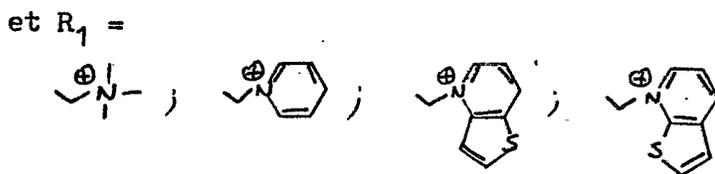
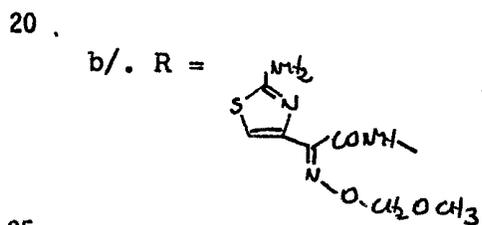
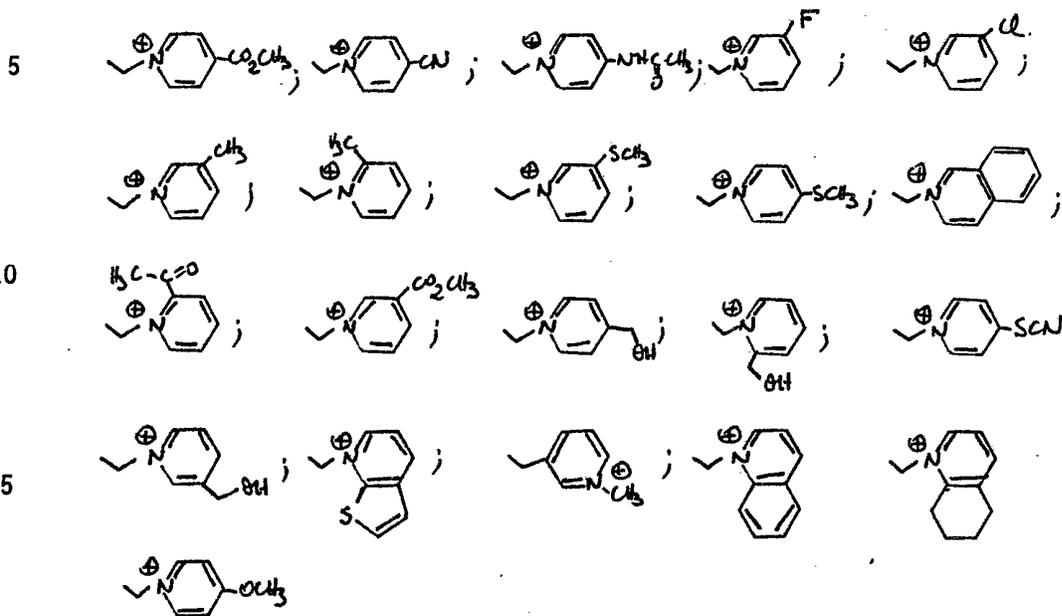
Ces produits correspondent à la formule générale I dans laquelle  $R_4$  représente un atome d'hydrogène,  $n_2$  représente le nombre 0 ;  $CO_2 A$  représente le radical  $CO_2H$  ou  $CO_2^-$ .

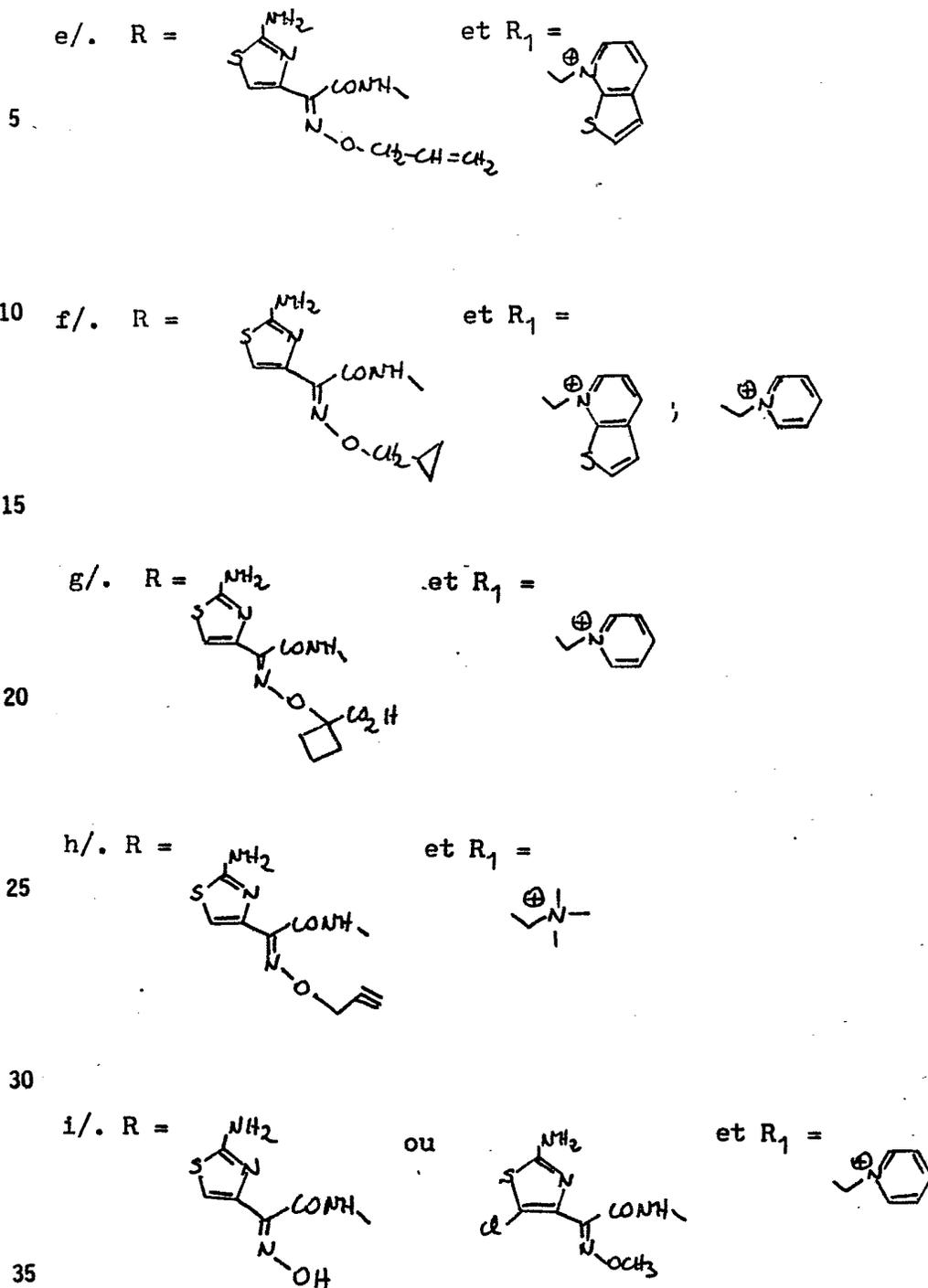
20



25 et  $R_1 =$







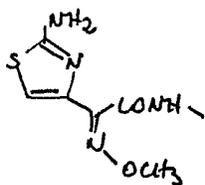
et les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou  
40 organiques.

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.

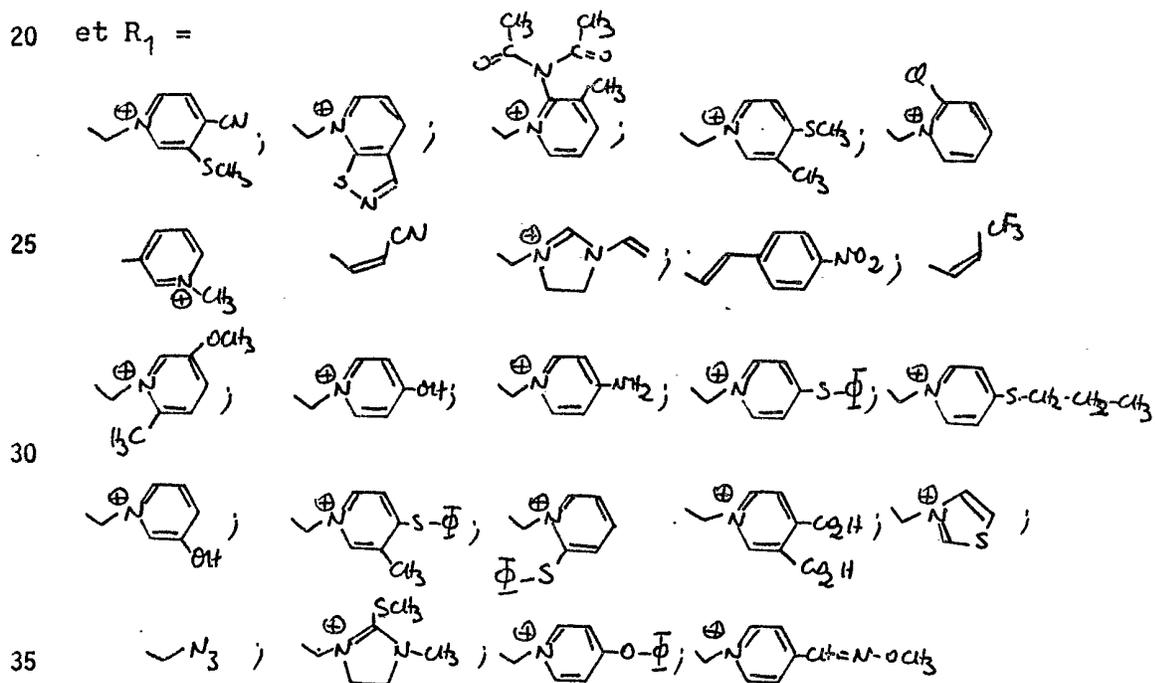
Une seconde liste de nouveaux exemples couverts par la formule générale I du brevet principal est constituée par la liste suivante qui sera ci-après dénommée liste A.

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  $CO_2H$ .

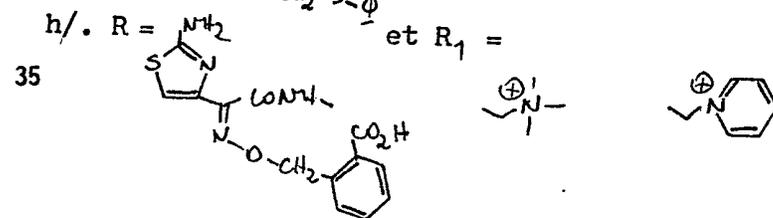
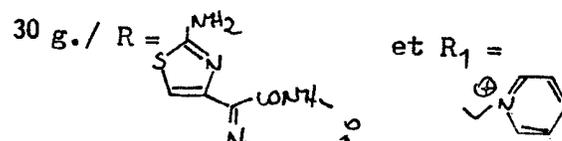
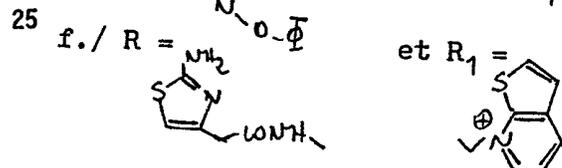
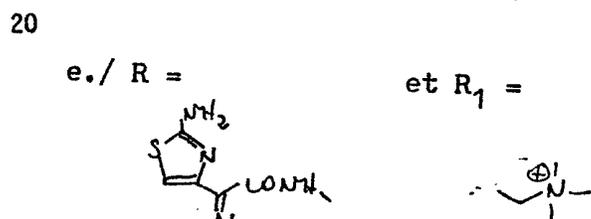
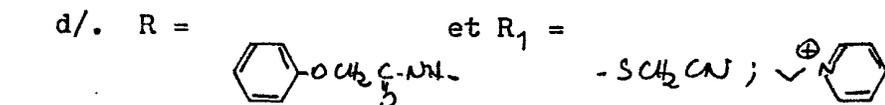
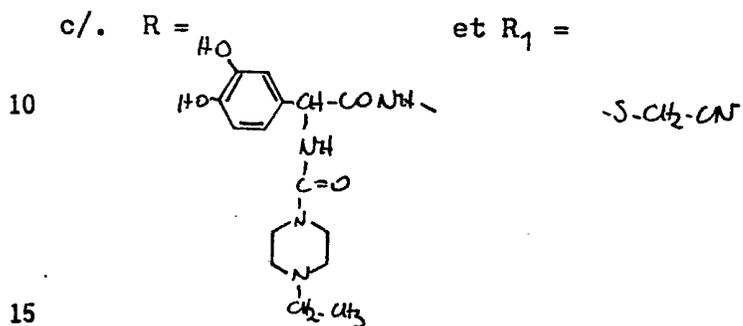
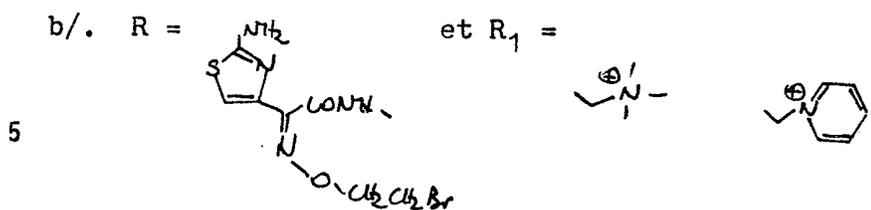
15 a/. R =

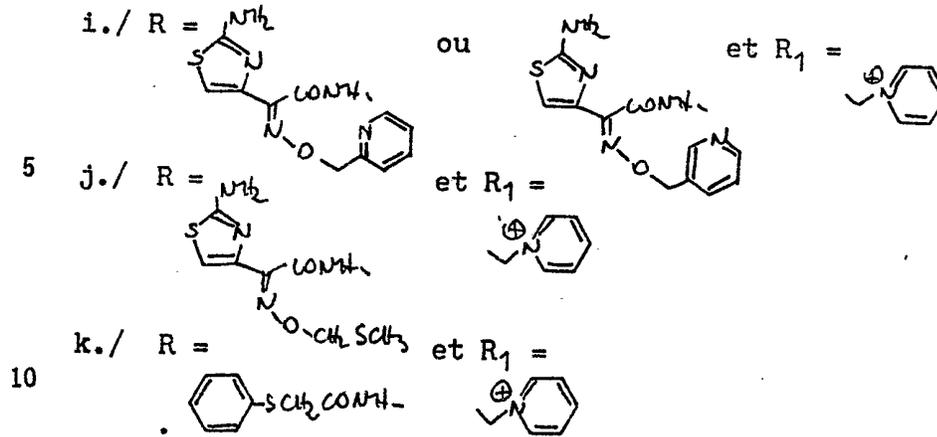


20 et  $R_1 =$



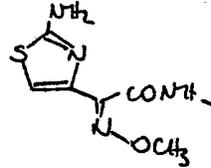
40



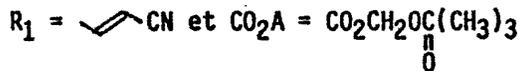


ainsi que le produit dans lequel R :

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.

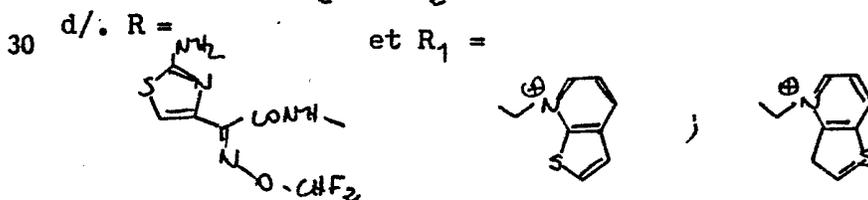
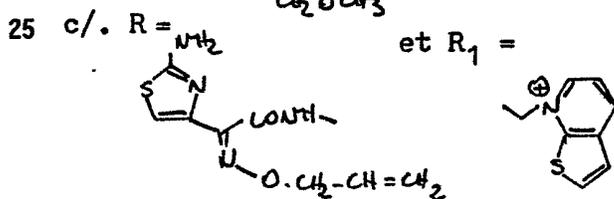
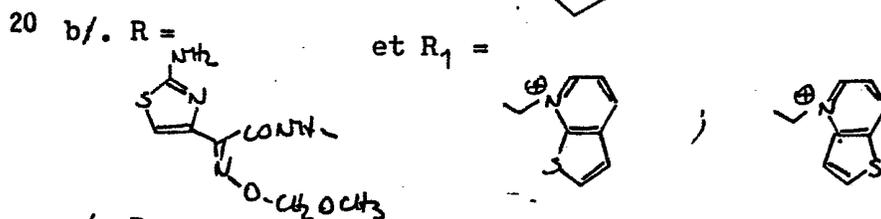
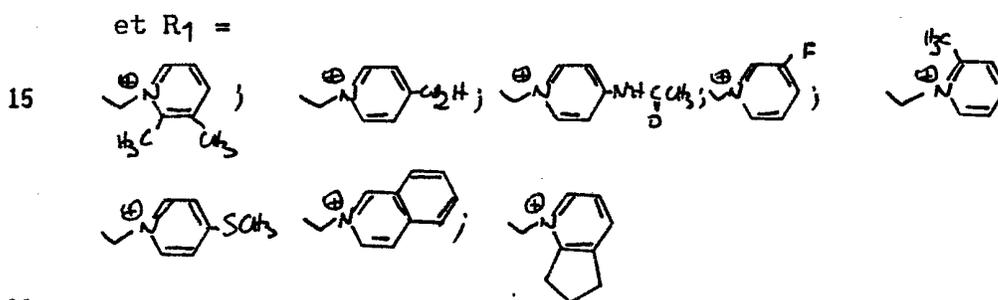
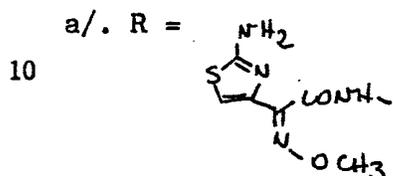
En particulier, les produits de la présente demande de certificat d'addition dans lesquels R<sub>1</sub> comporte un ammonium quaternaire peuvent se présenter soit sous forme de sel interne, le radical CO<sub>2</sub>A représentant alors un radical CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup>, soit sous forme de sel avec 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

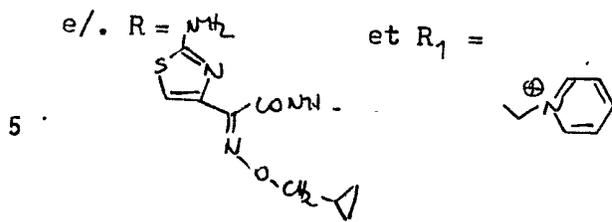
également être salifié par un des acides précités. On préfère alors l'acide trifluoroacétique.

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



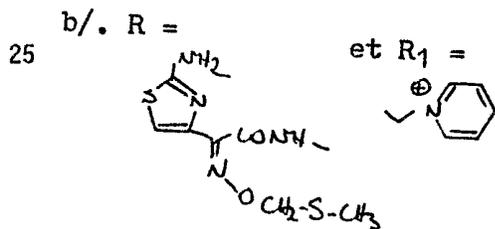
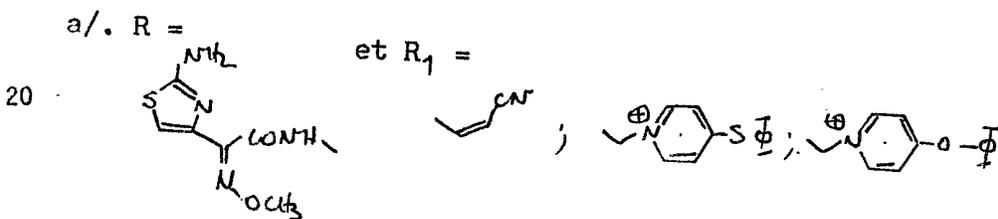
35

40



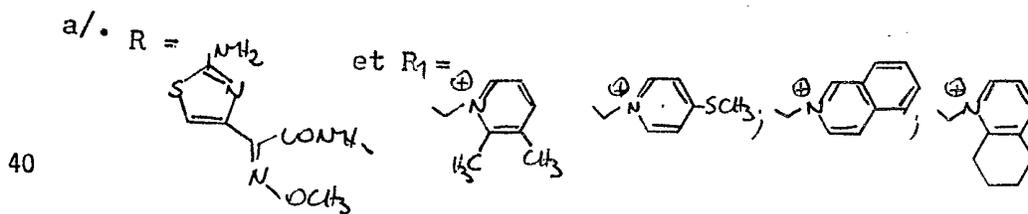
10

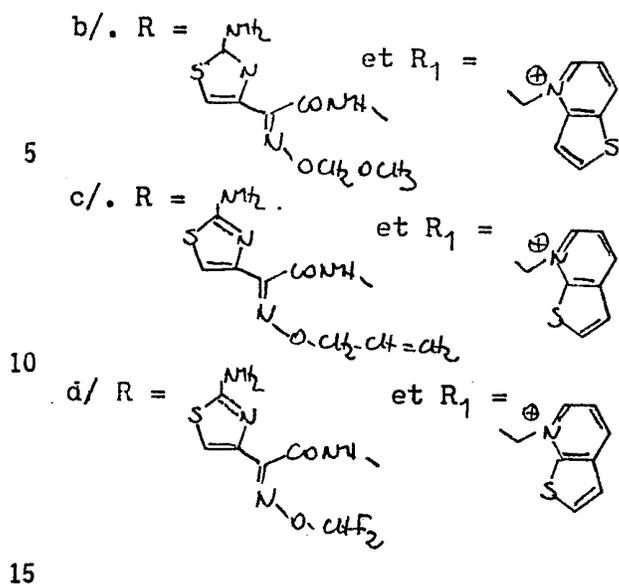
Parmi les produits de la liste B précitée, on préfère les produits correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle  
15 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, n<sub>2</sub> représente le nombre 0, CO<sub>2</sub> A représente les radicaux CO<sub>2</sub>H ou CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup> et



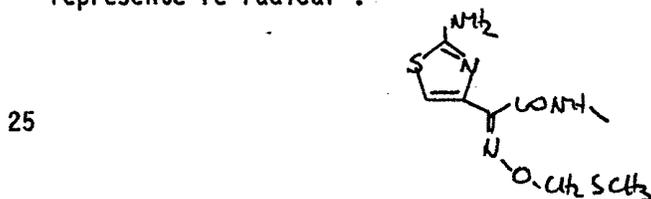
30

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 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, n<sub>2</sub> représente le  
35 nombre 0 CO<sub>2</sub> A représente les radicaux CO<sub>2</sub>H ou CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup> 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 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, n<sub>2</sub> représente le nombre 0, CO<sub>2</sub> A représente les radicaux CO<sub>2</sub>H ou CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup> et R représente le radical :



et R<sub>1</sub> 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.

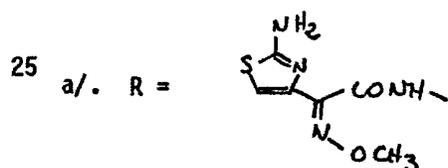
Comme les produits de formule générale (I) décrits dans le brevet principal, les produits de la présente demande de certificat

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.

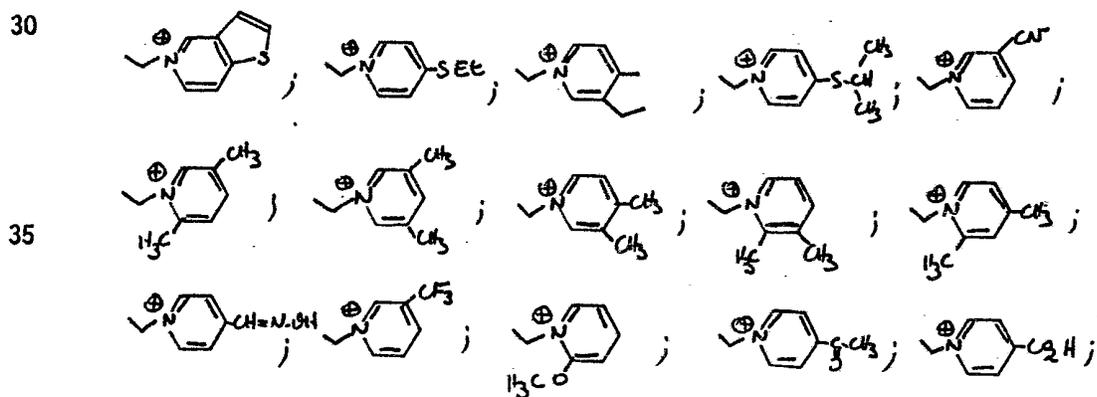
Ces propriétés rendent aptes lesdits produits à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à 10 staphylococoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques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

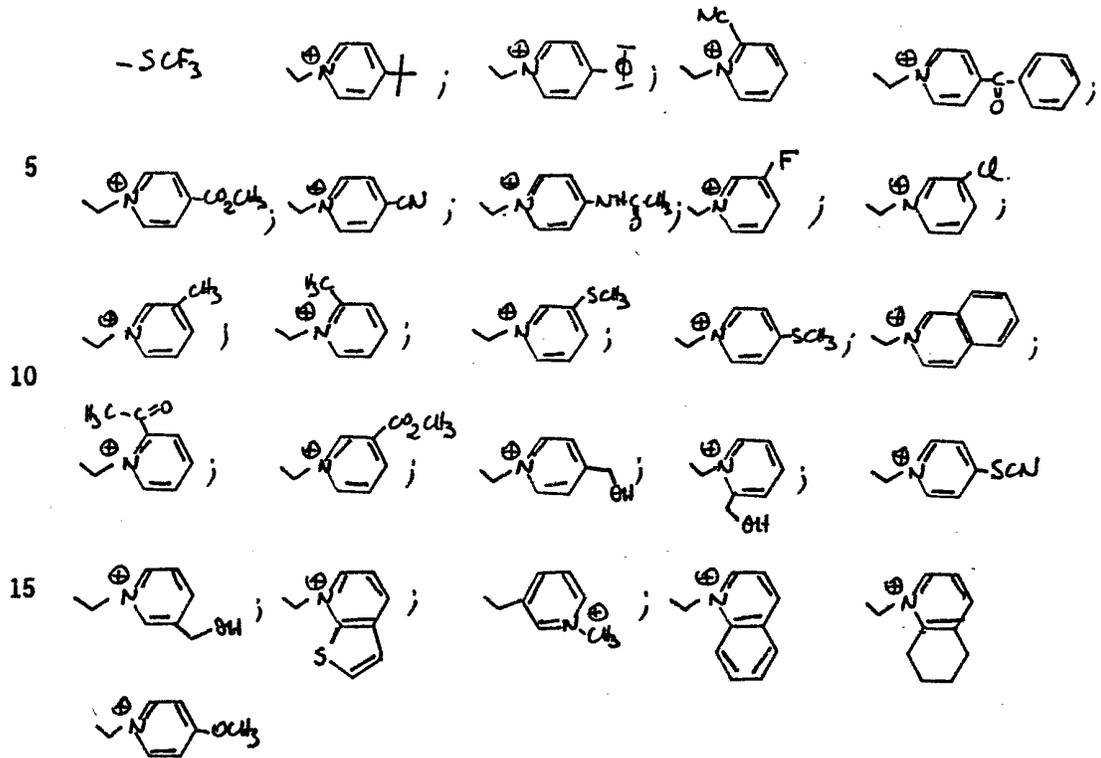
Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments 15 dans le traitement des colibacillooses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (-).

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  $CO_2^-$ .

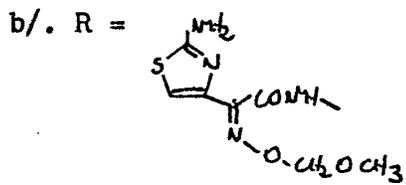


et  $R_1$  =

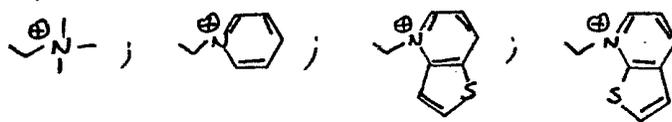




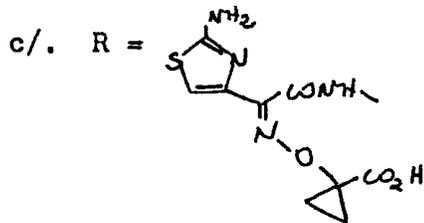
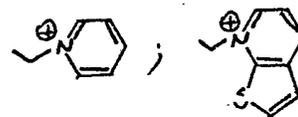
20



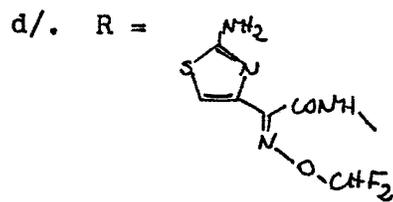
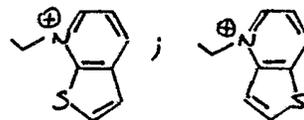
25

et R<sub>1</sub> =

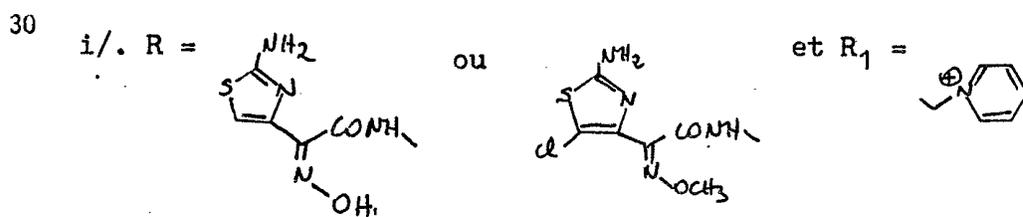
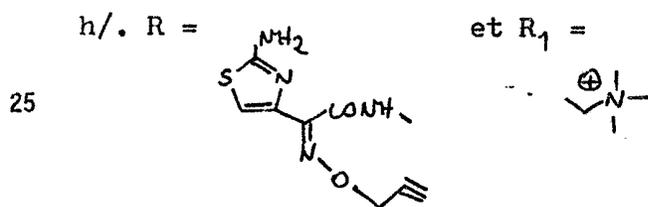
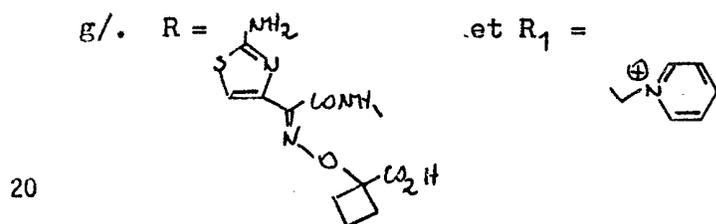
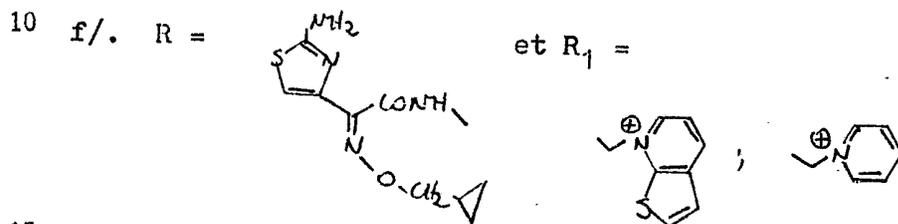
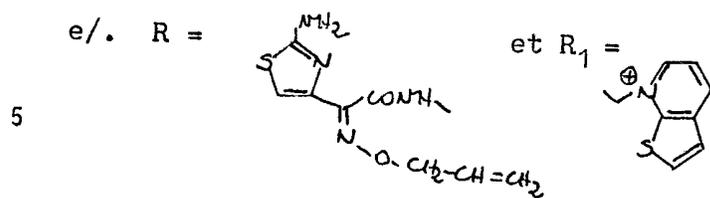
30

et R<sub>1</sub> =

35

et R<sub>1</sub> =

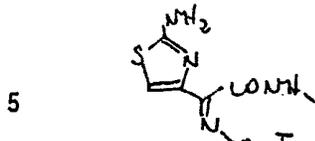
40



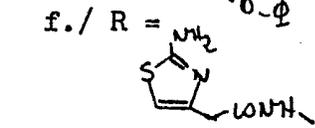
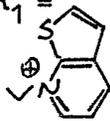
30 et les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou organiques et les produits de formule générale I du brevet principal dans laquelle R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, n<sub>2</sub> représente le nombre 0 et CO<sub>2</sub>A = CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup> ou CO<sub>2</sub>H.



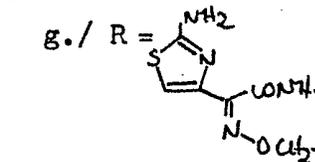
e./ R =

et R<sub>1</sub> =

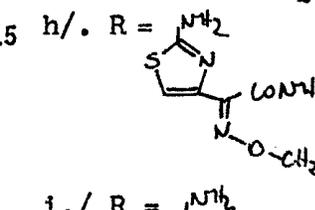
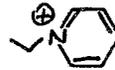
f./ R =

et R<sub>1</sub> =

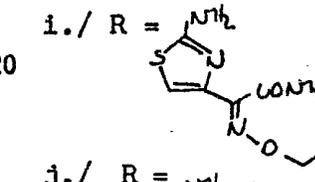
g./ R =

et R<sub>1</sub> =

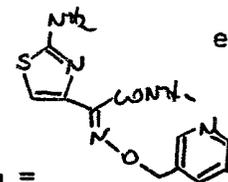
h./ R =

et R<sub>1</sub> =

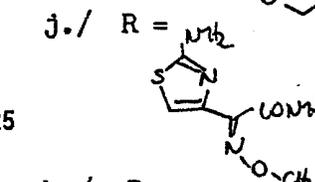
i./ R =



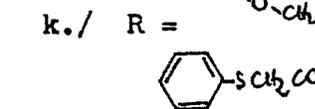
ou

et R<sub>1</sub> =

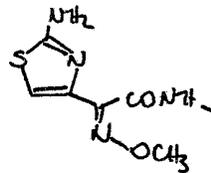
j./ R =

et R<sub>1</sub> =

k./ R =

et R<sub>1</sub> =

30 ainsi que le produit dans lequel R :



35

R<sub>1</sub> = CN et CO<sub>2</sub>A = CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(=O)(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

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 cm<sup>3</sup> de diméthycétal du méthoxyacétaldéhyde, 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 3,2 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de dichloroacétate de terbutyle et 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On introduit en 15 minutes 29 cm<sup>3</sup> de terbutylate de potassium dans du tétrahydrofurane (0,9 M/l) et laisse en contact 1 heure 20 minutes. On ajoute 25 cm<sup>3</sup> d'éther et 25 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'eau et 60 cm<sup>3</sup> 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 : C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub> : 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, filtre, ajoute 50 cm<sup>3</sup> 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 C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub> : 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 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique et laisse en contact pendant 50 minutes à température ambiante. On ajoute 20 12 cm<sup>3</sup> 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 C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub> : 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 cm<sup>3</sup> de dichloro méthane,
- 17,5 cm<sup>3</sup> de diméthyl formamide,
- 35 - 33,6 cm<sup>3</sup> d'éthylène glycol.

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

puis on lave la phase organique avec 60 cm<sup>3</sup> d'eau qu'on réextrait avec 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyde dans 120 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde et 26 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 8,86 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après 15 minutes de contact à cette température, on  
15 ajoute en 8 minutes à -65°C, 35 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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-(terbutyl 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 terbutylate 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-trityl aminothiazol-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-trityl aminothiazol-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-ox 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 cm<sup>3</sup> d'acétone et 4,7 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N. La solution devient limpide peu à peu et après 3 heures d'agitation, on ajoute 7,7 cm<sup>3</sup> d'eau bicarbonatée saturée et distille l'acétone sous pression réduite. On ajoute 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, agite, décante, réextrait et sèche la phase organique et distille sous pression réduite. La gomme résiduelle est 20 dissoute avec 5,5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, auquel on ajoute 43 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 1 heure d'agitation, on ajoute 2,2 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Après 1 h 40 d'agitation, on verse la solution dans 30 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>) 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-méthoxyimino 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, ajoute 0,174 g de thiéno /3,2-c/ pyridine,

25 refroidit à -70°C, ajoute 4,4 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique, agite à température ambiante pendant 50 minutes, ajoute 4 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, essore, sèche et obtient 36 mg de produit recherché.

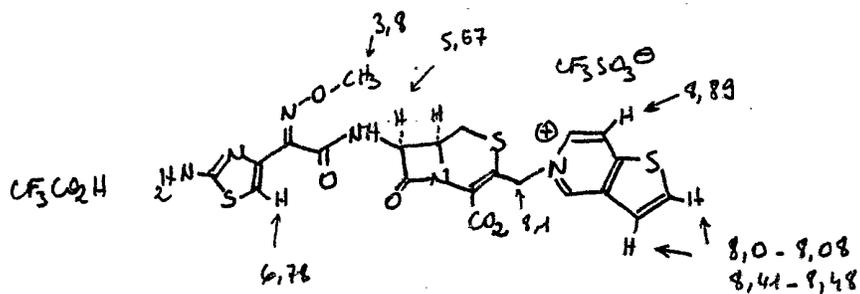
Spectre IR (mujol)

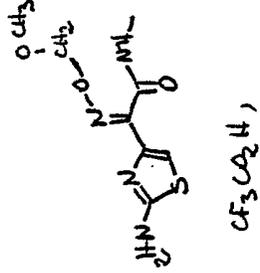
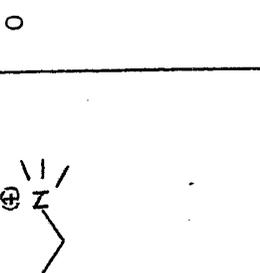
1772<sup>cm-1</sup>  $\beta$  lactame1672<sup>cm-1</sup>5 1630<sup>cm-1</sup> -C=O1585<sup>cm-1</sup> } - C=C1550<sup>cm-1</sup> } C=N

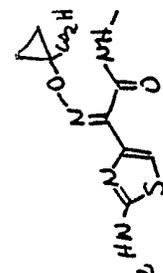
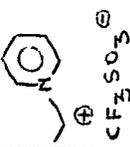
amide II

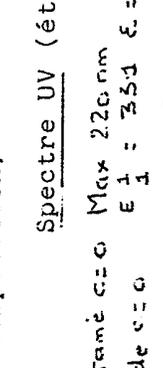
10

Spectre de RMN (DMSO) ppm

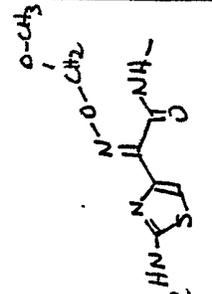
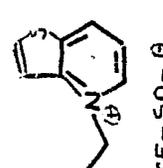
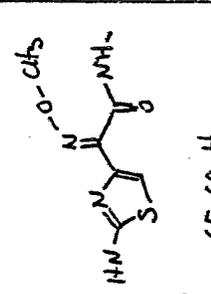
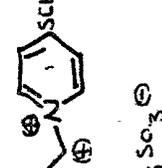


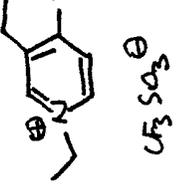
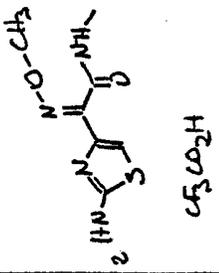
EXEMPLE 1	R	R1	n <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> H -CO <sub>2</sub> H	Spectre IR 1772 cm <sup>-1</sup> β lactame 1672 - 1630 cm <sup>-1</sup> C=O 1585 - 1550 cm <sup>-1</sup> C=C, CN amide II	Spectre de RMN (DMSO)
EXEMPLE 2	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>		0	-CO <sub>2</sub> H	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1778 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O</p> <p>1670 cm<sup>-1</sup> amide C=O</p> <p>1640 cm<sup>-1</sup> C=C</p> <p>1574 cm<sup>-1</sup> C=N</p> <p>1555 cm<sup>-1</sup> aromatique</p> <p>1480 cm<sup>-1</sup> acide II</p> <p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max. 222 nm E<sub>1</sub> = 306 ε - 22300</p> <p>Max. 298 nm E<sub>1</sub> = 197 ε - 14700</p> <p>Max vers 410 nm E<sub>1</sub> = 3,5 (éthanol / HCl N/10)</p> <p>Max 222 nm E<sub>1</sub> = 224</p> <p>Infl. 265 nm E<sub>1</sub> = 187</p> <p>ε = 14 cc.θ</p> <p>Max 288 nm E<sub>1</sub> = 252</p> <p>ε = 15 100</p> <p>Infl. 305 nm E<sub>1</sub> = 172</p> <p>ε = 12 900</p>	

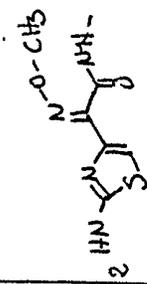
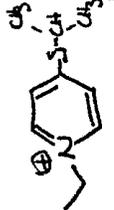
<p><u>EXEMPLE 3</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p>Pf = 170°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u>          1775 cm<sup>-1</sup> β lactame          C=O          1675 cm<sup>-1</sup> amide C=O          1707 cm<sup>-1</sup> autre C=O          3120-1635 cm<sup>-1</sup>           1580 cm<sup>-1</sup> aromatique          1560 cm<sup>-1</sup> système conjugué          1499 cm<sup>-1</sup> hétérocycle          1487 cm<sup>-1</sup> amide II</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u>          Infl. 218 nm          E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 285 ε = 23000          Infl. 255 nm          E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 173 ε = 14000          Infl. 263 nm          E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 154</p> <p>Max 296 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 170 ε = 13700          (éthanol, HCl 0/1M)          Max 260 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 214 ε = 17300          Max 290 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 199 ε = 16100          Infl. 310 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 138 ε = 11200</p>
-------------------------	--	---	----------	-------------------------	--

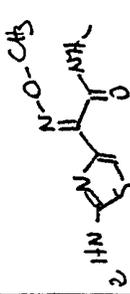
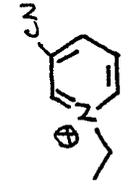
<p>EXEMPLE 4</p>		<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>                     Spectre IR                      1766cm<sup>-1</sup> β lactamé c=O                      1670cm<sup>-1</sup> amide c=O                      1633cm<sup>-1</sup> aromatique                      1580cm<sup>-1</sup> amide II                  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

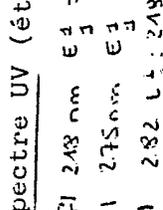
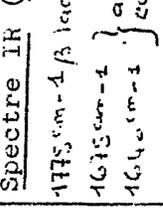
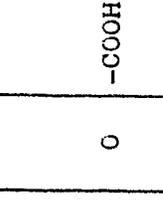
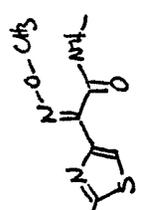
pf = 170°C (décomposition)

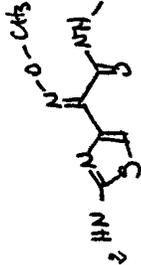
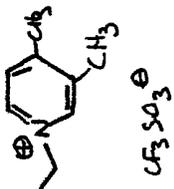
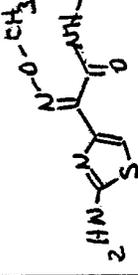
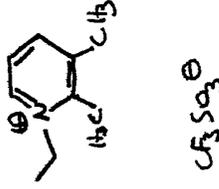
<p><u>EXEMPLE 5</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u></p> <p>Pic à 3,3 ppm C-CH<sub>3</sub></p> <p>Pic à 4,82 ppm OCH<sub>2</sub>O</p> <p>Pic à 4,82 ppm OCH<sub>2</sub>O</p> <p>Pic à 5,69 ppm H 7 (β lactame cis.)</p> <p>Pic à 6,07 - 6,17 ppm -CH<sub>2</sub>-N<sup>⊕</sup></p> <p>Pic à 6,84 ppm H 5 thiazol "syn"</p> <p>Pic à 7,2 - 6,2 ppm les H mobiles</p>
<p><u>EXEMPLE 6</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>pF = 180°C</p> <p><u>Spectre IR</u></p> <p>1780 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O</p> <p>1710 cm<sup>-1</sup> {autres</p> <p>1680 cm<sup>-1</sup> {carbonyles</p> <p>1655 cm<sup>-1</sup> {carbonyles</p> <p>1632 cm<sup>-1</sup> region C=C</p> <p>1602 cm<sup>-1</sup> C=O</p> <p>1545 cm<sup>-1</sup> amide II</p> <p>1440 cm<sup>-1</sup> -NH<sub>2</sub></p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 230 nm ε = 336 ε = 26,800</p> <p>Max 304 nm ε = 451 ε = 36,000 (éthanol, HCl N/10)</p> <p>Max 231 nm ε = 281 ε = 22,700</p> <p>Infl. 270 nm ε = 214</p> <p>Max 340 nm ε = 458</p> <p>ε = 35 000</p>

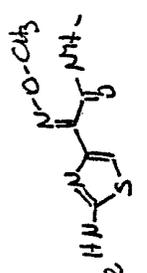
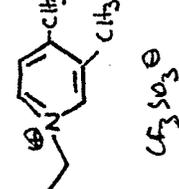
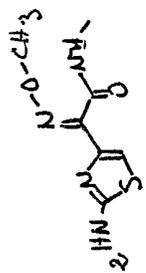
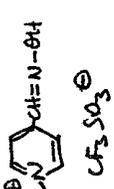
EXEMPLE 7	<p>PF = 170-175°C (décomposition)</p> <p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β lactame CO</p> <p>1665 cm<sup>-1</sup> amide CO</p> <p>1637 cm<sup>-1</sup>  bande typique</p>	<p>-COOH</p> <p>0</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	<p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max 227 nm</p> <p>ε<sub>1</sub> = 332 ε = 25900</p> <p>Inf 258 nm ε<sub>1</sub> = 891</p> <p>Inf 266 nm ε<sub>1</sub> = 882</p> <p>Max 293 nm</p> <p>ε<sub>1</sub> = 191 ε = 14900</p> <p>(éthanol HCl 1/100)</p> <p>Max 228 nm</p> <p>ε<sub>1</sub> = 282 ε = 22000</p> <p>Max 267 nm</p> <p>ε<sub>1</sub> = 246 ε = 19200</p> <p>Max 284 nm</p> <p>ε<sub>1</sub> = 224 ε = 17500</p> <p>Inf 304 nm ε<sub>1</sub> = 872</p> <p>Inf 312 nm ε<sub>1</sub> = 142</p> <p>Inf 300 nm ε<sub>1</sub> = 105</p>

<p>EXEMPLE 8</p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>O</p>	<p>-COOH</p>	<p>PF = 180°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u>          1879 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O          1670 cm<sup>-1</sup> amide C=O          3420 cm<sup>-1</sup>          1430 cm<sup>-1</sup>           1610 cm<sup>-1</sup> aromatique          1588 cm<sup>-1</sup> système conjugué          1544 cm<sup>-1</sup> C-O-N          1530 cm<sup>-1</sup> amide II          1490 cm<sup>-1</sup> thiazole</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u>          Max 231 nm          ε<sub>1</sub> = 3100 ε = 24200          Infl 270 nm ε<sub>1</sub> = 163          Infl 278 nm ε<sub>1</sub> = 173          Max 309 nm          ε<sub>1</sub> = 425 ε = 34500          (éthanol, HF 1 N/10)          Max 231 nm          ε<sub>1</sub> = 265 ε = 24500          Infl 271 nm ε<sub>1</sub> = 246          Infl 277 nm ε<sub>1</sub> = 224          Infl 292 nm ε<sub>1</sub> = 289          Max 310 nm          ε<sub>1</sub> = 410 ε = 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>C1=CC=C(C=C1)C2=CC=NC2</chem>  <chem>N#CC1=CC=C(C=C1)[C+]1=CC=CC=C1</chem></p>	-COOH	O	<p><math>\mu F = 160^\circ C</math> (décomposition)</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 <math>cm^{-1}</math> <math>\beta</math> lactame <math>\begin{matrix} O \\    \\ C \end{matrix}</math></p> <p>1675 <math>cm^{-1}</math> amide <math>\begin{matrix} O \\    \\ C \end{matrix}</math></p> <p>1640 <math>cm^{-1}</math></p> <p>3140 <math>cm^{-1}</math> <math>\begin{matrix} O \\    \\ C \end{matrix}</math></p> <p>1640 <math>cm^{-1}</math> -C=CH</p> <p>1575 <math>cm^{-1}</math> aromatique</p> <p>1555 <math>cm^{-1}</math> système conjugué</p> <p>1500 <math>cm^{-1}</math> amide II</p> <p>1 <math>cm^{-1}</math> thiazole</p> <p>2255 <math>cm^{-1}</math> C≡N</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 216 nm <math>\epsilon_1 = 3.51</math></p> <p>Infl. 232 nm <math>\epsilon_1 = 2.91</math></p> <p>Infl. 270 nm <math>\epsilon_1 = 1.82</math></p> <p>Max 275 nm</p> <p><math>\epsilon_1 = 1.84</math> <math>\epsilon_2 = 14.100</math></p> <p>Max 290 nm</p> <p><math>\epsilon_1 = 1.85</math> <math>\epsilon_2 = 14.200</math></p> <p>(éthanol, HCl 1/10)</p> <p>Infl 218 nm <math>\epsilon_1 = 3.7</math></p> <p>Max 270 nm</p> <p><math>\epsilon_1 = 2.50</math> <math>\epsilon_2 = 19.100</math></p> <p>Infl 288 nm <math>\epsilon_1 = 2.25</math></p> <p>Infl 310 nm <math>\epsilon_1 = 1.49</math></p>
-----------	---	---	-------	---	--	--

<p>EXEMPLE 10</p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>H<sup>+</sup> CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>IR (nujol) <math>\nu</math> 1775 cm<sup>-1</sup> / <math>\beta</math> lactame  <math>\nu</math> 1635 cm<sup>-1</sup> } autres carbonyles  <math>\nu</math> 1640 cm<sup>-1</sup> }  <math>\nu</math> 1578 cm<sup>-1</sup> } region C=C  <math>\nu</math> 1528 cm<sup>-1</sup> } C-H amide II</p> <p>UV (éthanol)            Infl 248 nm <math>\epsilon</math> = 2914            Infl 275 nm <math>\epsilon</math> = 2417            Infl 282 nm <math>\epsilon</math> = 248 <math>\epsilon</math> = 16100            Infl 295 nm <math>\epsilon</math> = 196            (éthanol, HCl H/A<sub>2</sub>)            Max 220 nm <math>\epsilon</math> = 264 <math>\epsilon</math> = 26100            Max 275 nm <math>\epsilon</math> = 291 <math>\epsilon</math> = 22300            Infl 281 nm <math>\epsilon</math> = 285            Infl 293 nm <math>\epsilon</math> = 234            Infl 310 nm <math>\epsilon</math> = 163 <math>\epsilon</math> = 12500</p>
<p>EXEMPLE 11</p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>H<sup>+</sup> CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>IR (nujol) <math>\nu</math> 1778 cm<sup>-1</sup> / <math>\beta</math> lactame  <math>\nu</math> 1670 cm<sup>-1</sup> } amide C=O  <math>\nu</math> 1640 cm<sup>-1</sup> }  <math>\nu</math> 1640 cm<sup>-1</sup> (e'nuol)            bande de CH - H<sup>+</sup>  <math>\nu</math> 1585 cm<sup>-1</sup> } aromatique            ou amide II  <math>\nu</math> 1540 cm<sup>-1</sup> } thiazole            COO<sup>⊖</sup> (e)  <math>\nu</math> 1050 cm<sup>-1</sup> } C-H-OR</p> <p>UV (éthanol)            Infl 248 nm <math>\epsilon</math> = 332            Infl 273 nm <math>\epsilon</math> = 248            Max 279 nm <math>\epsilon</math> = 221 <math>\epsilon</math> = 16900            Max 292 nm <math>\epsilon</math> = 205 <math>\epsilon</math> = 19700            (éthanol, HCl H/A<sub>2</sub>)            Max 223 nm <math>\epsilon</math> = 272 <math>\epsilon</math> = 26300            Max 275 nm <math>\epsilon</math> = 282 <math>\epsilon</math> = 22000            Infl 290 nm <math>\epsilon</math> = 233            Infl 310 nm <math>\epsilon</math> = 156 <math>\epsilon</math> = 11000</p>

<p><u>EXEMPLE 12</u></p>	 <p><math>CF_3CO_2H</math></p>	 <p><math>CF_3SO_3^-</math></p>	<p>O</p> <p>-COOH</p>	<p>pF = 170°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1780 cm<sup>-1</sup> β lactame 1675 cm<sup>-1</sup> amide 1640 cm<sup>-1</sup> } 1630 cm<sup>-1</sup> } -N=O 1600 cm<sup>-1</sup> } 1555 } aromatique 1538 } système 1515 } conjugué 1500 } amide II thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 226 nm <math>\epsilon_1 = 324</math> <math>\epsilon_2 = 25</math> Infl 256 nm <math>\epsilon_1 = 253</math> <math>\epsilon_2 = 14.8</math> Infl 266 <math>\epsilon_1 = 280</math> Max 292 <math>\epsilon_1 = 181</math> <math>\epsilon_2 = 14.5</math> (Ethanol, HCl H/Ac) Max 226 nm <math>\epsilon_1 = 277</math> <math>\epsilon_2 = 21</math> Max 265 nm <math>\epsilon_1 = 840</math> <math>\epsilon_2 = 184</math> Max 284 nm <math>\epsilon_1 = 247</math> <math>\epsilon_2 = 16</math> Infl. 340 nm <math>\epsilon_1 = 144</math> <math>\epsilon_2 = 17</math></p>
<p><u>EXEMPLE 13</u></p>	 <p><math>CF_3CO_2H</math></p>	 <p><math>CF_3SO_3^-</math></p>	<p>O</p> <p>-COOH</p>	<p>pF = 190°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1780 cm<sup>-1</sup> β lactame 1645 cm<sup>-1</sup> amide 1620 } 1610 } système conjugué 1575 cm<sup>-1</sup> } système conjugué 1550 cm<sup>-1</sup> } amide II 1530 cm<sup>-1</sup> } thiazole 1500 } amide II thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl 245 nm <math>\epsilon_1 = 352</math> Infl 276 nm <math>\epsilon_1 = 301</math> Max 276 nm <math>\epsilon_1 = 200</math> <math>\epsilon_2 = 16.5</math> Max 294 nm <math>\epsilon_1 = 205</math> <math>\epsilon_2 = 15.7</math> (éthanol, HCl H/Ac) Max 220 nm <math>\epsilon_1 = 265</math> <math>\epsilon_2 = 20</math> Max 274 nm <math>\epsilon_1 = 292</math> <math>\epsilon_2 = 24</math> Infl 292 nm <math>\epsilon_1 = 235</math> Infl 306 nm <math>\epsilon_1 = 183</math> <math>\epsilon_2 = 14</math></p>

<p>EXEMPLE 14</p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>+</sup></p>	<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p>pF = 170°C</p> <p>Spectre IR (nujol) β lactame C=O            1775 cm<sup>-1</sup>            1674 cm<sup>-1</sup> amide C=O            1640 cm<sup>-1</sup>            1630 cm<sup>-1</sup></p> <p>1570 } système conjugué            1555 cm<sup>-1</sup> } hétérocycle            amide C=O            C=C</p> <p>Spectre UV (éthanol)            Max 225 nm ε<sub>1</sub> = 352 ε = 27000            Max 262 nm ε<sub>1</sub> = 206 ε = 15800            Max 295 nm ε<sub>1</sub> = 203 ε = 15000            (éthanol, HCl H/100)            Max 229 nm ε<sub>1</sub> = 295 ε = 22600            Max 265 nm ε<sub>1</sub> = 254 ε = 19900            Max 286 nm ε<sub>1</sub> = 230 ε = 17000            Inf) 303 nm ε<sub>1</sub> = 186</p>
<p>EXEMPLE 15</p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>+</sup></p>	<p>0</p>	<p>-COOH</p>	<p>pF = 200-205°C (aécomposition)</p> <p>Spectre IR (nujol) β lactame C=O            1770 cm<sup>-1</sup>            1670 cm<sup>-1</sup> amide C=O</p> <p>1610 cm<sup>-1</sup> amide II            1580 cm<sup>-1</sup> thiazole            1550 cm<sup>-1</sup> aromatique            1520 cm<sup>-1</sup></p> <p>3125 cm<sup>-1</sup>            1640 cm<sup>-1</sup>            1630 cm<sup>-1</sup></p> <p>Spectre UV (éthanol)            Inf) 277 nm ε<sub>1</sub> = 347            Max 292 nm ε<sub>1</sub> = 400 ε = 26700            (éthanol, HCl H/100)            Max 220 nm ε<sub>1</sub> = 287 ε = 19700            Max 280 nm ε<sub>1</sub> = 143 ε = 29600</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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit à -78°C, ajoute goutte à goutte 7,2 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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<sup>cm-1</sup> NH
- 25 1 784<sup>cm-1</sup> β lactame
- 1 700<sup>cm-1</sup> CO ester
- 1 678<sup>cm-1</sup> amide
- 1 643<sup>cm-1</sup> } C=C C=N
- 1 596<sup>cm-1</sup> } aromatique
- 30 1 560<sup>cm-1</sup> } amide
- 1 525<sup>cm-1</sup> } 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  $E_1^1 = 314$

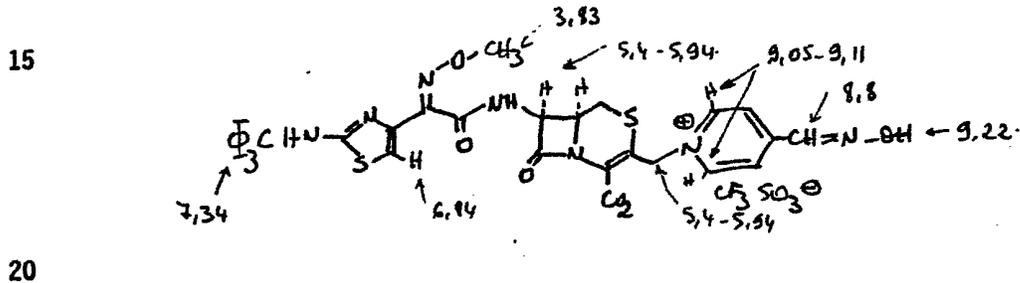
b/. Débloccage :

On mélange 210 mg du composé obtenu au paragraphe a) et 1cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique, agite pendant 1 heure à 20°C, ajoute goutte à goutte 10 cm<sup>3</sup> 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<sup>cm-1</sup> CO lactame
- 1 672<sup>cm-1</sup> autres carbonyles
- 1 595<sup>cm-1</sup>
- 10 1 550<sup>cm-1</sup> système conjugué C=C
- 1 520<sup>cm-1</sup>
- 1 490<sup>cm-1</sup>

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

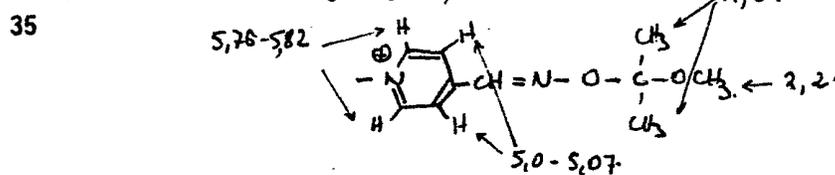


La 4-//1-méthoxy 1-méthyl éthoxyimino/ méthyl/pyridine inutilisée au départ de l'exemple peut être préparé comme suit.

A une suspension de 610 mg de pyridine 4-aldoxime dans 10 cm<sup>3</sup> de 25 chlorure de méthylène, on ajoute en une fois 1,5 cm<sup>3</sup> 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.

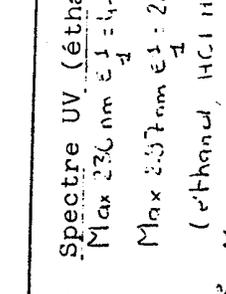
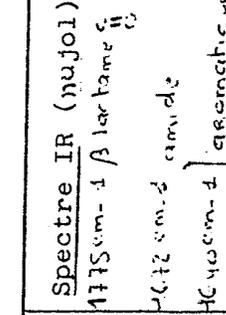
Spectre IR (chloroforme)

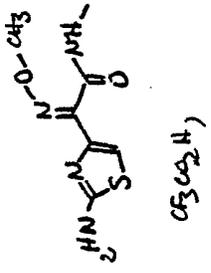
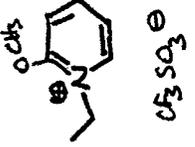
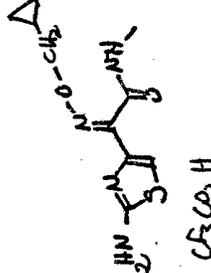
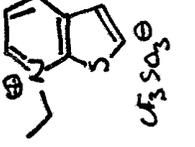
- 30 Absence d'OH
- 2 835<sup>cm-1</sup> UMe
  - 1 599<sup>cm-1</sup> C=C
  - 1 546<sup>cm-1</sup> C=N

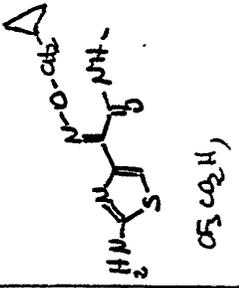
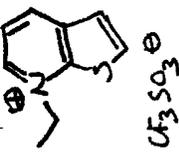
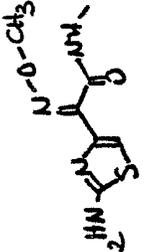
Spectre de RMN (CDCH<sub>3</sub>)(p.p.m)

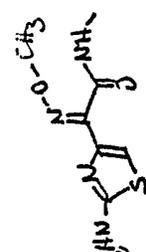
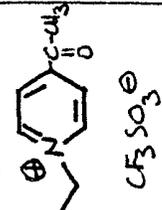
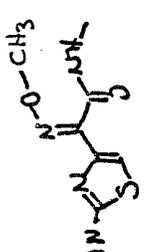
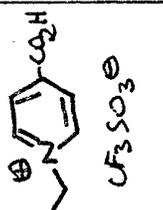
STADE B / Trifluorométhane sulfonate de 1-//7-//2-(2-amino 4-thiazolyl) 2-(méthoxyimino) acétyl/amino/2-carboxy 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo /4,2,0/ oct-2-ène 3-yl/méthyl/4-/(hydroxyimino) méthyl/pyridinium (6RS, 7RS) (Z).

- 5 On porte à 65°C un mélange de 120 mg de produit obtenu au stade A dans 1 cm<sup>3</sup> 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).

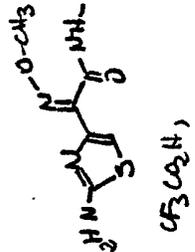
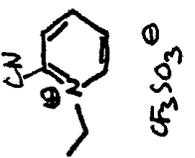
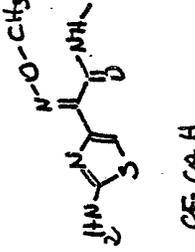
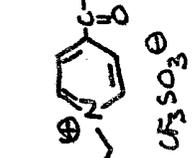
<p>EXEMPLE 17</p>	 <p><math>CF_3SO_3H</math></p>	 <p><math>CF_3SO_3^-</math></p>	<p>-COOH</p>	<p>Spectre IR (nujol)</p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> <math>\beta</math> lactame II</p> <p>1672 cm<sup>-1</sup> amide</p> <p>1640 cm<sup>-1</sup> aromatique</p> <p>1600 amide II</p> <p>1570 thiazole</p> <p>1560 C=C</p> <p>1036 cm<sup>-1</sup> F<sub>3</sub>C-SO<sub>2</sub></p> <p>Infl. 303 nm <math>\epsilon = 202</math></p> <p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max 236 nm <math>\epsilon = 440</math> <math>\epsilon = 35800</math></p> <p>Max 237 nm <math>\epsilon = 202</math> <math>\epsilon = 10700</math> (éthanol, HCl 1/10)</p> <p>Max 239 nm <math>\epsilon = 317</math> <math>\epsilon = 31400</math></p> <p>Max 234 nm <math>\epsilon = 227</math> <math>\epsilon = 17100</math></p> <p>Infl. 303 nm <math>\epsilon = 202</math></p>
<p>EXEMPLE 18</p> <p>(6S,7S) optiquement actif</p>	<p><math>CF_3SO_3H</math></p>	<p><math>CF_3SO_3^-</math></p>	<p>-C(=O)-O<sup>-</sup></p>	<p>Spectre UV (Ethanol)</p> <p>Max 255 nm <math>\epsilon = 564</math> <math>\epsilon = 32500</math></p> <p>Max 256 nm <math>\epsilon = 288</math> <math>\epsilon = 16600</math> (éthanol, HCl 0,1 N)</p> <p>Max 258 nm <math>\epsilon = 519</math> <math>\epsilon = 29400</math></p> <p>Max 256 nm <math>\epsilon = 304</math> <math>\epsilon = 17400</math></p> <p>Spectre IR (nujol) Spectre UV (éthanol)</p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> <math>\beta</math> lactame</p> <p>1670 cm<sup>-1</sup> amide</p> <p>1640 cm<sup>-1</sup> aromatique</p> <p>1036 cm<sup>-1</sup> F<sub>3</sub>C-SO<sub>2</sub></p> <p>1580 cm<sup>-1</sup> Système conjugué</p> <p>1560 amide II</p> <p>1510 thiazole</p>
<p>EXEMPLE 19</p>	<p><math>CF_3SO_3H</math></p>	<p><math>CF_3SO_3^-</math></p>	<p>-COOH</p>	<p>Spectre IR (nujol) Spectre UV (éthanol)</p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> <math>\beta</math> lactame</p> <p>1670 cm<sup>-1</sup> amide</p> <p>1640 cm<sup>-1</sup> aromatique</p> <p>1036 cm<sup>-1</sup> F<sub>3</sub>C-SO<sub>2</sub></p> <p>1580 cm<sup>-1</sup> Système conjugué</p> <p>1560 amide II</p> <p>1510 thiazole</p> <p>Max 239 nm <math>\epsilon = 483</math> <math>\epsilon = 38600</math></p> <p>Max 235 nm <math>\epsilon = 255</math> <math>\epsilon = 40100</math> (éthanol, HCl 0,1 N)</p> <p>Max 259 nm <math>\epsilon = 425</math> <math>\epsilon = 34400</math></p> <p>Max 233 nm <math>\epsilon = 200</math> <math>\epsilon = 20500</math></p>

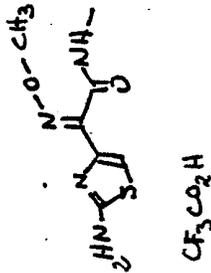
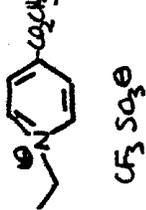
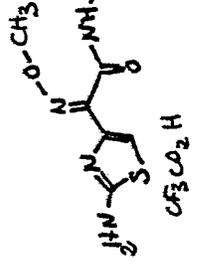
<p>EXEMPLE 20</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p>PF = 190°C</p> <p>Spectre IR (nujol) 1775 cm<sup>-1</sup> lactame</p> <p>Spectre UV (éthanol) Infl 223 nm ε<sub>1</sub> = 2200 Max 208 nm ε<sub>1</sub> = 259 Infl 304 nm ε<sub>1</sub> = 182 (éthanol, HCl H/10) Infl 224 nm ε<sub>1</sub> = 2300 Max 285 nm ε<sub>1</sub> = 3138 Infl 301 nm ε<sub>1</sub> = 1808 Max 240 nm ε<sub>1</sub> = 1399</p>
<p>EXEMPLE 21</p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p>Spectre UV (éthanol) Max 238 nm ε<sub>1</sub> = 404 Max 299 nm ε<sub>1</sub> = 196 (éthanol, HCl H/10) Max 240 nm ε<sub>1</sub> = 569 Max 295 nm ε<sub>1</sub> = 214</p>

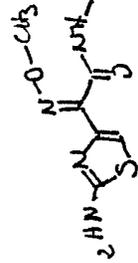
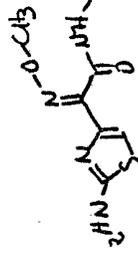
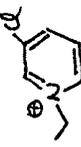
<p><b>EXEMPLE 22</b> (6S, 7S) optiquement actif</p>			<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><b>Spectre IR (nujol)</b>            1980 cm<sup>-1</sup> β Lactame <math>\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{matrix}</math>            1614 cm<sup>-1</sup> amide <math>\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{matrix}</math>            1640 cm<sup>-1</sup> }            1030 cm<sup>-1</sup> } <math>\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{matrix}</math>            CF<sub>3</sub> SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>            1600 cm<sup>-1</sup> aromatiques            1580 cm<sup>-1</sup> système conjugué            1560 cm<sup>-1</sup> (épaule) COO<sup>⊖</sup>            1500 cm<sup>-1</sup> } hétérocycle                              } amide II</p>	<p><b>Spectre UV (éthanol)</b>            Max 239 nm E<sub>1</sub> = 530 ε = 44.200            Max 295 nm E<sub>1</sub> = 261 ε = 21800            Max 240 nm E<sub>1</sub> = 483 ε = 40.300            Infl 290 nm E<sub>1</sub> = 282            Max 294 nm C<sub>1</sub> = 285 ε = 23600</p>
<p><b>EXEMPLE 23</b></p>		<p>-SCF<sub>3</sub></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><b>Spectre IR</b>            1965 cm<sup>-1</sup> β Lactame <math>\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{matrix}</math>            1648 cm<sup>-1</sup> amide <math>\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{matrix}</math>            1630 cm<sup>-1</sup> } NH<sub>2</sub> de formation                              } -C=O-                              } C=N            1532 cm<sup>-1</sup> } amide II                              } thiazole                              } COO<sup>⊖</sup>            1460 cm<sup>-1</sup> } CF<sub>3</sub>            1430 cm<sup>-1</sup> }            1025 cm<sup>-1</sup> -C=N-OR</p>	<p><b>Spectre de RMN</b></p>

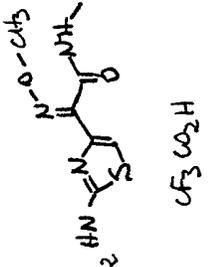
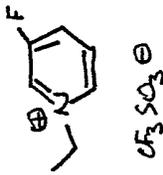
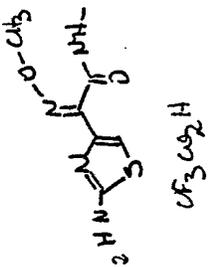
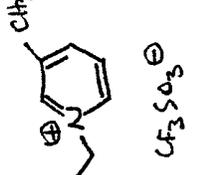
<p><u>EXEMPLE 24</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O          1670 cm<sup>-1</sup> amide C=O          1705 cm<sup>-1</sup> cétone C=O          3420 cm<sup>-1</sup> }          1640 cm<sup>-1</sup> } -N<sup>⊕</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-N<sup>⊖</sup>          =CH          1570 cm<sup>-1</sup> aromatiques          1530 cm<sup>-1</sup> amide          Phiazole          C=O ⊕          F : 185 °C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 224 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 368 ε = 28 900          Max. 290 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 221 ε = 17 500          (éthanol. HCl N/40)          Max. 229 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 340 ε = 24 200          Infl. 270 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 249          Max. 285 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 365 ε = 20 900          Infl. 304 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 181 ε = 14 800</p>
<p><u>EXEMPLE 25</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1785 cm<sup>-1</sup> β Lactame          1745 cm<sup>-1</sup> }          1709 cm<sup>-1</sup> } autres C=O          1681 cm<sup>-1</sup> }          1650 cm<sup>-1</sup> }          1604 cm<sup>-1</sup> }          1570 cm<sup>-1</sup> } région système conjugué          1530 cm<sup>-1</sup> } amide II          F : 220 °C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol HCl N/10)</u></p> <p>Max 223 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 314 ε = 24 600          Max 282 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 275 ε = 21 500          Infl. 290 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 252 ε = 19 700</p>

<p><u>EXEMPLE 26</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>-1988 cm<sup>-1</sup> β Lactame            1915 cm<sup>-1</sup> autres C=O            1682 cm<sup>-1</sup> autres C=O            1660 cm<sup>-1</sup>            1645 cm<sup>-1</sup>            1605 cm<sup>-1</sup> Région C=C            1569 cm<sup>-1</sup> C=N            1550 cm<sup>-1</sup>            1538 cm<sup>-1</sup>            1510 cm<sup>-1</sup>            F = 200 °C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 229 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 366 <math>\epsilon</math> = 28300            Infl. 255 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 236            Infl. 261 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 219            Max. 291 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 198 <math>\epsilon</math> = 15700            (éthanol, HCl N/10)            Max. 229 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 319 <math>\epsilon</math> = 26400            Infl. 260 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 252            Max. 263 <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 264 <math>\epsilon</math> = 20400            Max. 287 <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 263 <math>\epsilon</math> = 20300            Infl. 310 <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 169 <math>\epsilon</math> = 13400</p>
<p><u>EXEMPLE 27</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1975 cm<sup>-1</sup> β Lactame C=O            1672 cm<sup>-1</sup> amide C=O            3125 cm<sup>-1</sup> aromatique.            1639 cm<sup>-1</sup> hétérocycle.            1490 cm<sup>-1</sup> amide II            1595 cm<sup>-1</sup> aromatique.            1558 cm<sup>-1</sup> hétérocycle.            1525 cm<sup>-1</sup> amide II            1490 cm<sup>-1</sup> C=O            F = 210 °C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl/10)</u></p> <p>Infl. 219 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 286 <math>\epsilon</math> = 23300            Max. 297 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 415 <math>\epsilon</math> = 33800            Max. 502 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}}</math> = 16</p>

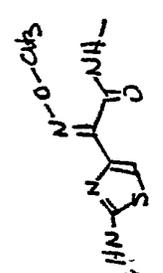
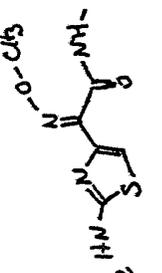
<p><u>EXEMPLE 28</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O            1670 cm<sup>-1</sup> amide            1639 cm<sup>-1</sup> aromatique            1580 cm<sup>-1</sup> amide II            1517 cm<sup>-1</sup> thiazole</p> <p>F = 190°C (décomposition)</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>InFL. 214 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 296            Max. 289 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 264 ε = 20000            InFL. 301 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 204 ε =            (éthanol, HCl N/10)            InFL. 224 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 245            Max. 284 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 318 ε = 24300            InFL. 306 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 177 ε = 13500</p>
<p><u>EXEMPLE 29</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1796 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O            1670 cm<sup>-1</sup> amide + δ C-C            1520 cm<sup>-1</sup> amide II            3120 cm<sup>-1</sup> -N-O<sup>+</sup> = CH</p> <p>1640 cm<sup>-1</sup> aromatiques            1595 cm<sup>-1</sup> aromatiques            1580 cm<sup>-1</sup> C=O ⊕            1569 cm<sup>-1</sup> C=C conjugué            1550 cm<sup>-1</sup></p> <p>1030 cm<sup>-1</sup> ⊕ O<sub>3</sub>S - CF<sub>3</sub></p> <p>F. 180°C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>InFL. 220 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 383 ε = 32200            InFL. 276 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 241            Max. 284 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 245 ε = 20600            (éthanol, HCl N/10)            Max. 275 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 386 ε = 27500            Max. 295 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 293 ε = 24700            InFL. 306 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 93 ε = 7800</p>

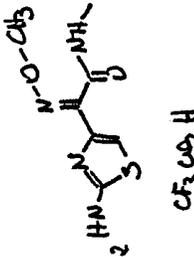
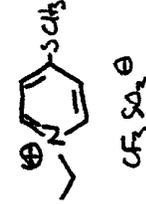
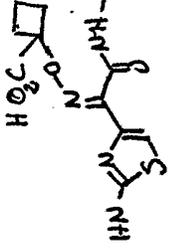
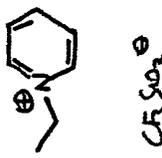
<p><u>EXEMPLE 30</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1715 cm<sup>-1</sup> β Lactame  1740 cm<sup>-1</sup> ester  1695 cm<sup>-1</sup> amide  1640 cm<sup>-1</sup> N<sup>⊖</sup>  1599 cm<sup>-1</sup> C=O<sup>⊖</sup>  1535 cm<sup>-1</sup> amide II  thiazole  1044 cm<sup>-1</sup> C=N-OMe  F = 190 °C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 219 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 480 ε = 38200  Max. 286 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 273 ε = 4700  Infl. 294 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 261  Infl. 380 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 716  (éthanol, HCl N/10)  Max. 244 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 398 ε = 31900  Infl. 278 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 248  Max. 283 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 330 ε = 26300  Infl. 304 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 231 ε = 18400</p>
<p><u>EXEMPLE 31</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>		<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1717 cm<sup>-1</sup> β Lactame  1672 cm<sup>-1</sup> amide  1515 cm<sup>-1</sup> amide II  1530 cm<sup>-1</sup> thiazole  1640 cm<sup>-1</sup> aromatique  1588 cm<sup>-1</sup> C=C conjugué  1560 cm<sup>-1</sup>  3120 cm<sup>-1</sup> N-O<sup>⊖</sup>  F = 200 °C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 225 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 391 ε = 29300  Infl. 281 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 281  Max. 286 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 229 ε = 17500  Infl. 298 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 206  (éthanol, HCl N/10)  Max. 226 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 329 ε = 24000  Max. 284 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 246 ε = 21100  Infl. 305 nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 180</p>

<p><u>EXEMPLE 32</u></p>	 <p><math>\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}</math></p>	<p>de</p> 	<p>O</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1790 cm<sup>-1</sup> β lactame <math>\frac{C}{O}</math></p> <p>1715 cm<sup>-1</sup> (épaule) amides <math>\frac{C}{O}</math></p> <p>1670 cm<sup>-1</sup> (maxi.) amides <math>\frac{C}{O}</math></p> <p>1640 cm<sup>-1</sup> NH<sub>2</sub></p> <p>1598 cm<sup>-1</sup> C=C</p> <p>1580 cm<sup>-1</sup> C=N</p> <p>1518 cm<sup>-1</sup> COOEt</p> <p>1480 cm<sup>-1</sup> aromatique thiazole amide II</p> <p>1480 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub></p> <p>F = 220°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 213 nm <math>\epsilon_A = 400</math> <math>\epsilon = 27300</math></p> <p>Infl. 235 nm <math>\epsilon_A = 264</math></p> <p>Max 278 nm <math>\epsilon_A = 481</math> <math>\epsilon = 32800</math></p> <p>Infl. 300 <math>\epsilon_A = 231</math> <math>\epsilon = 15800</math></p> <p>(éthanol, HCL N. 10)</p> <p>Infl. 228 nm <math>\epsilon_A = 239</math></p> <p>Max 278 nm <math>\epsilon_A = 361</math> <math>\epsilon = 38300</math></p> <p>Infl. 310 nm <math>\epsilon_A = 186</math> <math>\epsilon = 12700</math></p>
<p><u>EXEMPLE 33</u></p>	 <p><math>\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}</math></p>	 <p><math>\text{CF}_3\text{SO}_3^-</math></p>	<p>O</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1790 cm<sup>-1</sup> β Lactame</p> <p>1708 cm<sup>-1</sup> amides <math>\frac{C}{O}</math></p> <p>1684 cm<sup>-1</sup> amides <math>\frac{C}{O}</math></p> <p>1658 cm<sup>-1</sup> amides <math>\frac{C}{O}</math></p> <p>1604 cm<sup>-1</sup> région C=C</p> <p>1575 cm<sup>-1</sup> aromatique</p> <p>1552 cm<sup>-1</sup> aromatique</p> <p>1535 cm<sup>-1</sup> hétérocyclic</p> <p>1490 cm<sup>-1</sup> amide II</p> <p>1480 cm<sup>-1</sup></p> <p>F = 170° 180°C (démolition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 215 nm <math>\epsilon_A = 437</math> <math>\epsilon = 33800</math></p> <p>Infl. 235 nm <math>\epsilon_A = 321</math></p> <p>Infl. 277 nm <math>\epsilon_A = 259</math></p> <p>Max. 281 nm <math>\epsilon_A = 265</math> <math>\epsilon = 20500</math></p> <p>Infl. 292 nm <math>\epsilon_A = 246</math></p> <p>(éthanol, HCL N. 10)</p> <p>Infl. 217 nm <math>\epsilon_A = 320</math></p> <p>Infl. 277 nm <math>\epsilon_A = 335</math></p> <p>Max. 280 nm <math>\epsilon_A = 337</math> <math>\epsilon = 26100</math></p> <p>Infl. 292 nm <math>\epsilon_A = 281</math></p> <p>Infl. 303 nm <math>\epsilon_A = 204</math> <math>\epsilon = 15900</math></p>

<p><u>EXEMPLE 34</u></p>	 <p><math>CF_3SO_3^-</math></p>	 <p><math>CF_3SO_3^-</math></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u>            1769 cm<sup>-1</sup> β Lactame <math>\frac{C}{O}</math>            1680 cm<sup>-1</sup> amide.            1660 cm<sup>-1</sup> C=C            1645 cm<sup>-1</sup> C=C            1595 cm<sup>-1</sup> aromatique            1502 cm<sup>-1</sup> C=C conjugué            E=180°C (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u>            Infl. 230nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 272</math>            Max. 266nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 305 \text{ } \lambda = 455m\mu</math>            Max. 293nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 208 \text{ } \lambda = 1570m\mu</math>            (éthanol, HCl 1:10)            Infl. 214nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 200</math>            Max 268nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 297 \text{ } \lambda = 3700</math>            Infl. 265nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 240 \text{ } \lambda = 16100</math>            Infl. 303nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 282 \text{ } \lambda = 13800</math></p>
<p><u>EXEMPLE 35</u></p>	 <p><math>CF_3SO_3^-</math></p>	 <p><math>CF_3SO_3^-</math></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u>            1773 cm<sup>-1</sup> β Lactame <math>\frac{C}{O}</math>            1675 cm<sup>-1</sup> amide <math>\frac{C}{O}</math>            1535 cm<sup>-1</sup> amide II            1500 cm<sup>-1</sup> thiazole            1610 cm<sup>-1</sup> C=C            1580 cm<sup>-1</sup> C=N            1505 cm<sup>-1</sup> aromatique            système conjugué</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol HCl N/10)</u>            Infl. 218nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 262</math>            Max 266nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 264 \text{ } \lambda = 19800</math>            Infl. 283nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 225</math>            Infl. 310nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 176 \text{ } \lambda = 14400</math>            (éthanol)            Infl. 215nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 322 \text{ } \lambda = 24000</math>            Infl. 250nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 284</math>            Max. 264nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 191 \text{ } \lambda = 1650</math>            Infl. 270nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 192</math>            Max 295nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 195 \text{ } \lambda = 1650</math>            Infl. 340nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 14</math></p>

E= 200°C (décomposition)

<p><u>EXEMPLE 36</u></p>	 <p><math>CF_3CO_2H</math></p>	 <p><math>CF_3SO_3^+</math></p>	<p>0</p>	<p>--CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β Lactame          1673 cm<sup>-1</sup> } amide          1630 cm<sup>-1</sup> }          1576 cm<sup>-1</sup> max. C=C          1550 cm<sup>-1</sup> éplt. C=N          1515 cm<sup>-1</sup> } amide II          1495 cm<sup>-1</sup> }          1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>+</sup>          F. 160 °C (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 220 nm E<sub>1</sub> = 303          Max. 267 nm E<sub>1</sub> = 208 ε = 15700          Infl. 278 nm E<sub>1</sub> = 204          Max. 285 nm E<sub>1</sub> = 209 ε = 15400          (éthanol, HCl N/10)          Infl. 220 nm E<sub>1</sub> = 233          Max. 267 nm E<sub>1</sub> = 273 ε = 20500          Infl. 284 nm E<sub>1</sub> = 230          Infl. 291 nm E<sub>1</sub> = 226          Infl. 310 nm E<sub>1</sub> = 256</p>
<p><u>EXEMPLE 37</u></p>	 <p><math>CF_3CO_2H</math></p>	 <p><math>CF_3SO_3^+</math></p>	<p>0</p>	<p>--CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β Lactame          1670 cm<sup>-1</sup> } amide          1640 cm<sup>-1</sup> } également          1570 cm<sup>-1</sup> max. Région C=C          1540 cm<sup>-1</sup> épaulet. C=N          1495 cm<sup>-1</sup> max. } amide II          F. 190 °C (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 230 nm E<sub>1</sub> = 371 ε = 29100          Max. 272 nm E<sub>1</sub> = 252 ε = 19800          Infl. 290 nm E<sub>1</sub> = 221          Infl. 340 nm E<sub>1</sub> = 48          (éthanol HCl N/10)          Max. 231 nm E<sub>1</sub> = 320 ε = 25100          Max. 274 nm E<sub>1</sub> = 327 ε = 25700          Infl. 292 nm E<sub>1</sub> = 248          Infl. 304 nm E<sub>1</sub> = 198</p>

<p><u>EXEMPLE 38</u></p>	 <p><math>\text{CF}_3\text{SO}_2\text{H}</math></p>	 <p><math>\text{CF}_3\text{SO}_3^{\oplus}</math></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β lactame  1672 cm<sup>-1</sup> amide  1545 cm<sup>-1</sup> amide II  } thiazole  3120 cm<sup>-1</sup>  1630 cm<sup>-1</sup>   1545 cm<sup>-1</sup>  1490 cm<sup>-1</sup> COO<sup>⊖</sup>  F=160°C (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 230 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 347</math> <math>\epsilon = 27200</math>  Max. 306 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 460</math> <math>\epsilon = 36400</math>  Max. 414 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 67</math>  (éthanol HCL N/10)  Max. 230 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 296</math> <math>\epsilon = 23200</math>  Infl. 212 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 228</math>  Max. 307 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 446</math> <math>\epsilon = 35500</math></p>
<p><u>EXEMPLE 39</u></p>	 <p><math>\text{CF}_3\text{SO}_2\text{H}</math></p>	 <p><math>\text{CF}_3\text{SO}_3^{\oplus}</math></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β lactame  1710 cm<sup>-1</sup>  1667 cm<sup>-1</sup> autre C=O  1630 cm<sup>-1</sup> COO<sup>⊖</sup> N(2), C-4, C-N  1575 cm<sup>-1</sup> système conjugué  1550 cm<sup>-1</sup> aromatiques  1498 cm<sup>-1</sup> amide II  1485 cm<sup>-1</sup> thiazole  F= 192°C (décomposition)</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 236 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 236</math>  Infl. 253 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 184</math> <math>\epsilon = 15100</math>  Infl. 259 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 178</math>  Infl. 285 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 167</math> <math>\epsilon = 13700</math>  Infl. 440 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 5</math>  (éthanol, HCL N/10)  Infl. 223 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 220</math>  Max 260 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 214</math> <math>\epsilon = 48700</math>  Max 290 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 205</math> <math>\epsilon = 46900</math>  Infl. 315 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 121</math> <math>\epsilon = 10500</math></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 cm<sup>3</sup> de  
 10 chlorure de méthylène, ajoute 2,021 g d'iodure de tétrabutylammonium, 1,96 cm<sup>3</sup> de 2,6-lutidine, refroidit à -7°C, introduit 8,7 cm<sup>3</sup> de solution d'anhydride trifluorométhyle sulfonique titrant 1 cm<sup>3</sup> pour 10 cm<sup>3</sup>, 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 cm<sup>3</sup> 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 <sup>cm-1</sup>	}	lactame
1 706 <sup>cm-1</sup>		
1 680 <sup>cm-1</sup>		
	}	autres carbonyles
1 528 <sup>cm-1</sup>		
25 1 575 <sup>cm-1</sup>		région C=C
1 496 <sup>cm-1</sup>		C=N
3 405 <sup>cm-1</sup>	}	=C-NH
3 255 <sup>cm-1</sup>		

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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éther

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

c/. Purification :

On ajoute au produit brut 4 cm<sup>3</sup> 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<sup>-2</sup> 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 <sup>-</sup>
	1 590 cm-1	système conjugué
	1 532 cm-1	
15		thiazole
		NH <sub>2</sub>

Spectre UV

Ethanol

Infl. 220 nm

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

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

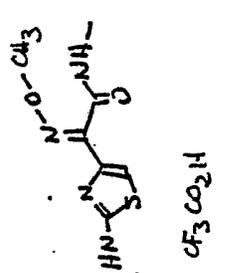
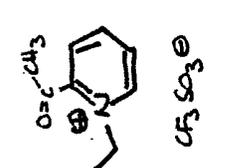
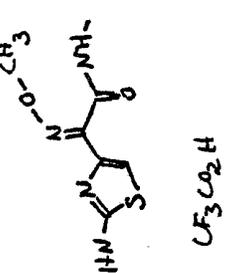
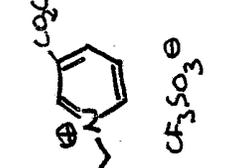
Infl. 330 nm

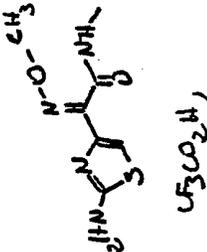
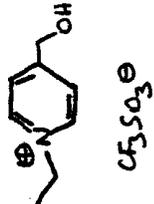
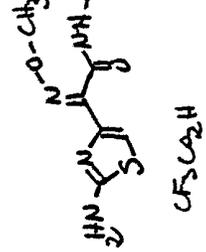
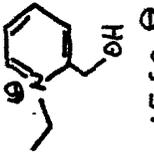
Ethanol, HCl N/10

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

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

Infl. 310 nm

<p>EXEMPLE 41</p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p>PF = 200°C (décomposition)</p> <p>Spectre IR (μmol)</p> <p>1720 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O            1744 cm<sup>-1</sup> estere C=O            1675 cm<sup>-1</sup> amide C=O            1640 cm<sup>-1</sup> } -N(+)⊖            1620 cm<sup>-1</sup> }            1580 cm<sup>-1</sup> C=O⊖            1028 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p> <p>Spectre UV (éthanol)</p> <p>Max 220 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 3.3 ε = 24 l.mol<sup>-1</sup>            Infl 276 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 239            Infl 255 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 186            Infl 265 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 175            Infl 275 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 144            Max 247 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 148 ε = 11800</p>
<p>EXEMPLE 42</p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p>PF = 180°C</p> <p>Spectre IR (μmol)</p> <p>1715 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O            1740 cm<sup>-1</sup> C-CH<sub>3</sub>            1670 cm<sup>-1</sup> amide C=O            1640 cm<sup>-1</sup> } -N(+)⊖            1575 cm<sup>-1</sup> C=O⊖            1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p> <p>Spectre UV (Ethanol)</p> <p>Infl 278 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 335            Infl 234 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 272            Max 265 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 185 ε = 14700            Infl 270 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 180            Max 294 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 184 ε = 14700            (éthanol, HCl, o, A/H)            Infl 249 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 212            Max 268 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 245 ε = 19500            Max 284 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 220 ε = 17500            Infl 310 nm ε<sub>d</sub><sup>1</sup> = 146</p>

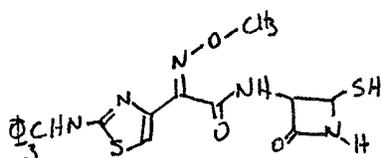
<p>EXEMPLE 43</p>			<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p>pF = 180°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O            1670 cm<sup>-1</sup> amide C=O            1640 cm<sup>-1</sup> -N-O<sup>+</sup>            1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup></p> <p>1600 cm<sup>-1</sup> aromatique            1570 cm<sup>-1</sup> système conjugué            1550 cm<sup>-1</sup> C=O</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 225 nm ε<sub>1</sub> = 327 ε = 25100            Infl. 254 nm ε<sub>1</sub> = 212            Infl. 262 nm ε<sub>1</sub> = 185            Max 295 nm ε<sub>1</sub> = 187 ε = 14400            (éthanol, HCl 0,1/M)            Max 228 nm ε<sub>1</sub> = 286 ε = 22000            Max 257 nm ε<sub>1</sub> = 244 ε = 18300            Infl. 262 nm ε<sub>1</sub> = 241            Max 285 nm ε<sub>1</sub> = 222 ε = 17100            Infl. 293 nm ε<sub>1</sub> = 213            Infl. 310 nm ε<sub>1</sub> = 150 ε = 11500</p>
<p>EXEMPLE 44</p>			<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p>pF = 180°C</p> <p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O            1675 cm<sup>-1</sup> amide C=O            1575 cm<sup>-1</sup> aromatique            1550 cm<sup>-1</sup> C=C, C-H            1630 cm<sup>-1</sup> amide II C=O</p> <p>1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup></p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 220 nm ε<sub>1</sub> = 295            Infl. 230 nm ε<sub>1</sub> = 869            Infl. 262 nm ε<sub>1</sub> = 202            Max 267 nm ε<sub>1</sub> = 207 ε = 15900            Infl. 272 nm ε<sub>1</sub> = 200            Max 293 nm ε<sub>1</sub> = 194 ε = 14900            (éthanol HCl, 0,1/M)            Max 223 nm ε<sub>1</sub> = 241 ε = 18500            Max 265 nm ε<sub>1</sub> = 268 ε = 20600            Infl. 284 nm ε<sub>1</sub> = 222            Infl. 292 nm ε<sub>1</sub> = 217            Infl. 310 nm ε<sub>1</sub> = 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

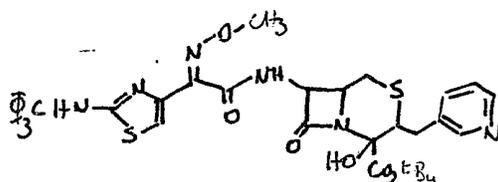


15

et 246 mg de chlorhydrate de 3-bromo 3-oxo 4-(pyridin-3-yl)-butanoate de  
1,1-diméthyléthyle, ajoute 0,206 cm<sup>3</sup> 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

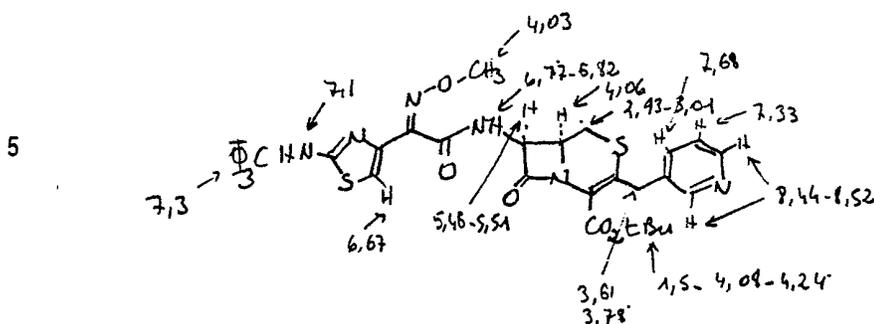
20 obtient 489 mg de produit cyclisé brut de formule :

25



b/. On dissout ce produit dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine, ajoute 545 mg de P<sub>2</sub>  
30 I<sub>4</sub>, agite pendant 1 heure à +20°C, concentre à sec par distillation  
sous pression réduite, ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 0,1/N  
d'acide chlorhydrique et de l'acétate d'éthyle, agite, ajoute 30 cm<sup>3</sup>  
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 (CDCl<sub>3</sub>) : ppm.

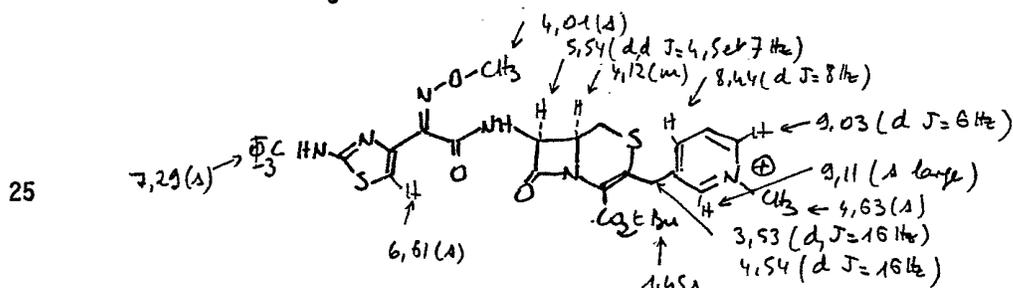


10

**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 cm<sup>3</sup> de diméthyl formamide, ajoute 0,068 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle, agite à +20°C pendant 5 heures, concentre à sec par distillation sous pression réduite, dissout le résidu dans 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuran, filtre, ajoute cette solution goutte à goutte dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, agite, essore, sèche et obtient 82 mg de produit attendu.

20 Spectre de RMN (CDCl<sub>3</sub>)



**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 cm<sup>3</sup> d'acide formique à 66 %, agite à 60°C pendant 30 minutes, refroidit, dilue avec 4 cm<sup>3</sup> d'eau, filtre, lave à l'éther, concentre la solution aqueuse à sec sous pression réduite, purifie le résidu sur H.P.L.C. (NH<sub>4</sub> CO<sub>3</sub>H 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 <sup>cm-1</sup>	} $\beta$ lactame C = O
1	660 <sup>cm-1</sup>	
1	585 <sup>cm-1</sup>	
1	535 <sup>cm-1</sup>	
5	1 510 <sup>cm-1</sup>	
		amide C = O
		aromatique
		COO <sup>-</sup>
		amide II
		thiazole
1	037 <sup>cm-1</sup>	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 cm<sup>3</sup> de pyridine-3-carboxaldéhyde et 3,49 cm<sup>3</sup> d'acide pyruvique dans 15 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de méthanol, en 1 minute, continue à agiter 25 rigoureusement pendant 8 minutes, essore le précipité aussi vite que possible, lave avec 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'eau, ajoute goutte à goutte à 0°C, sous forte agitation, 1,22 cm<sup>3</sup> 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<sup>cm-1</sup>, 1 692<sup>cm-1</sup>, 1 610<sup>cm-2</sup>, 1 595<sup>cm-1</sup>

## 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 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et agite sous azote pendant 15 heures à 20°C, ajoute 8 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, agite, ajoute 8 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse N de soude et 10 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	} C = O
	1 720 cm <sup>-1</sup>	
	1 695 cm <sup>-1</sup>	} C = C
15	1 668 cm <sup>-1</sup>	
	1 609 cm <sup>-1</sup>	

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 cm<sup>3</sup> de toluène, ajoute 2,27 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	C = O (ester conjugué)
	1 370 cm <sup>-1</sup>	méthyle du terbutyle
	1 160 cm <sup>-1</sup>	C-O-C
	1 641 cm <sup>-1</sup>	C = C conjugué
	1 578 cm <sup>-1</sup>	} pyridine
40	1 480 cm <sup>-1</sup>	

## 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit sous azote à -40°C, ajoute goutte à goutte sous forte agitation 6,3 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup> C = O

1 752 cm<sup>-1</sup>

1 632 cm<sup>-1</sup> } C = C

25 1 608 cm<sup>-1</sup> } C = N

1 553 cm<sup>-1</sup> }

## Spectre UV (éthanol)

Infl. 257 nm  $E_{1}^{1} = 93$

Max. 261 nm  $E_{1}^{1} = 105$

30 Infl. 266 nm  $E_{1}^{1} = 80$

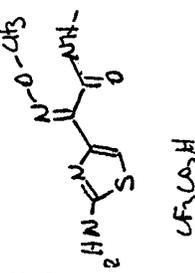
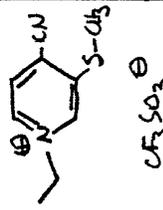
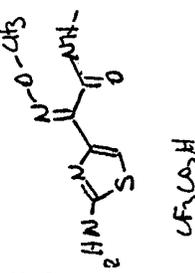
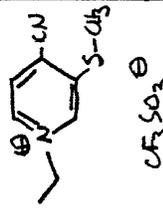
Infl. à 246, 251 nm

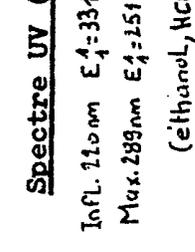
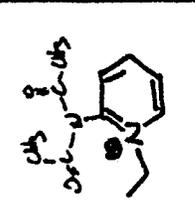
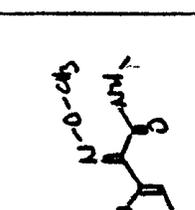
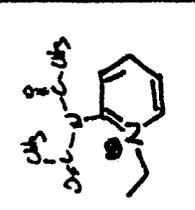
(éthanol, HCl 0,1/N)

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>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1745 cm<sup>-1</sup> β Lactame          1673 cm<sup>-1</sup> } autres carbonylés          1640 cm<sup>-1</sup> }          1580 cm<sup>-1</sup> } C=C          1540 cm<sup>-1</sup> } C=N          } amide II</p> <p>F = 185 °C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 222 nm <math>\epsilon_1 = 386</math> <math>\epsilon = 31300</math>          Max. 239 nm <math>\epsilon_1 = 359</math> <math>\epsilon = 29100</math>          Max. 281 nm <math>\epsilon_1 = 228</math> <math>\epsilon = 18500</math>          Infl. 291 nm <math>\epsilon_1 = 215</math>          Max. 377 nm <math>\epsilon_1 = 45</math> <math>\epsilon = 3650</math></p> <p>(éthanol, HCl 0,1N)</p> <p>Max. 226 nm <math>\epsilon_1 = 344</math> <math>\epsilon = 24600</math>          Max. 245 nm <math>\epsilon_1 = 329</math> <math>\epsilon = 26600</math>          Infl. 276 nm <math>\epsilon_1 = 290</math>          Max. 280 nm <math>\epsilon_1 = 212</math> <math>\epsilon = 22000</math>          Infl. 290 nm <math>\epsilon_1 = 241</math>          Infl. 305 nm <math>\epsilon_1 = 199</math>          Max. 376 nm <math>\epsilon_1 = 40</math> <math>\epsilon = 3250</math></p>
<p><u>EXEMPLE 47</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1746 cm<sup>-1</sup> β Lactame          1650 cm<sup>-1</sup> absorption          1490 cm<sup>-1</sup> } Large absorption          } autres carbonylés          1640 cm<sup>-1</sup> } Région C=C          1520 cm<sup>-1</sup> } C=N          1550 cm<sup>-1</sup> } amide II</p>	

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

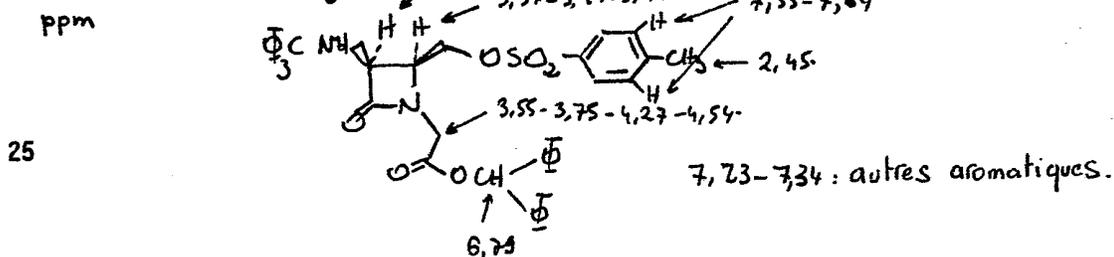
**Stade A :** 4-//(4-méthylphényl)-sulfonyloxy/méthyl/3-/triphényl méthyl amino/ 2-oxo azétidin 1-yl acétate de diphényle méthyle, cis, 5 racémique.

On dissout 6,55 g d'acide 4-//(4-méthylphényl) sulfonyl oxy/ méthyl/3-(triphénylméthylamino) 2-oxo azétidin 1-yl acétique dans 70 cm<sup>3</sup> de dioxane, ajoute une solution de 2,68 g de diphényldiazométhane dans 59 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	NH
	1 765 cm <sup>-1</sup>	β lactame C = O
	1 745 cm <sup>-1</sup>	ester C = O
	1 368 cm <sup>-1</sup>	OTs
	1 190 cm <sup>-1</sup>	
20	1 178 cm <sup>-1</sup>	

Spectre de RMN (CDCl<sub>3</sub>)



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

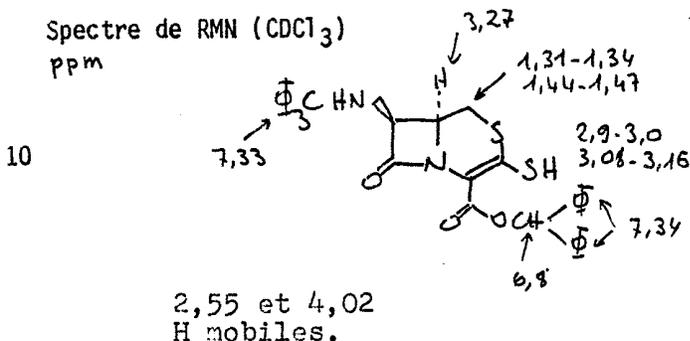
On dissout 3,68 g de composé obtenu au stade A de l'exemple 50 dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuran, ajoute 3,02 cm<sup>3</sup> de sulfure de carbone, refroidit à -78°C, ajoute goutte à goutte à une température inférieure à 35 -60°C, 10 cm<sup>3</sup> d'une solution 1 M dans le tétrahydrofurane 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 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	C = O β lactame
1 693 cm <sup>-1</sup>	ester conjugué
5 1 538 cm <sup>-1</sup>	C = C
3 340 cm <sup>-1</sup>	NH

Spectre de RMN (CDCl<sub>3</sub>)  
ppm



15

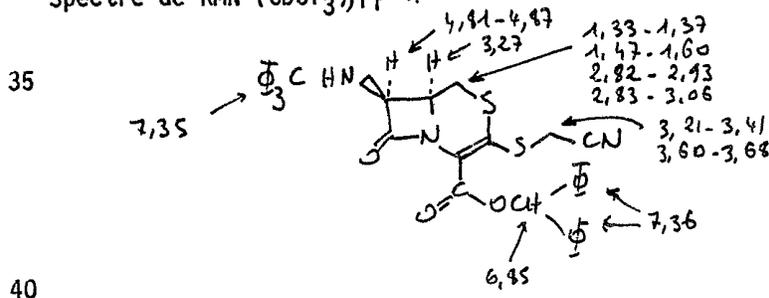
**Stade C** : Chlorhydrate du 7-amino 3-(cyano méthyl thio) 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/oct-2-èn 2-carboxylate de diphénylméthyle.

On dissout 135 mg de composé tritylé obtenu au stade B de l'exemple 50 dans un mélange de 1,4 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 0,7 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, ajoute 0,2 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, essore, sèche et obtient 92 mg de produit attendu.

**Stade D** : 3-(cyanométhyl thio) 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 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, ajoute 0,244 cm<sup>3</sup> de bromoacétonitrile, 0,504 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, agite à 20°C pendant 30 minutes, dilue avec 60 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, filtre, concentre à sec par distillation sous pression réduite, ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'éther, agite, essore, sèche et obtient 1,66 g de produit attendu.

Spectre de RMN (CDCl<sub>3</sub>), 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène contenant 0,3 cm<sup>3</sup> de pyridine, ajoute à 20° C, 0,032 cm<sup>3</sup> de chlorure de phénoxy acétyle, agite pendant 3 heures à 20°C, dilue par 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, lave, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, agite, essore, sèche et obtient 85 mg de produit attendu.

10 Spectre IR (chloroforme)

3 410	cm <sup>-1</sup>	amide secondaire NH
1 690	cm <sup>-1</sup>	C = O
1 516	cm <sup>-1</sup>	amide II
1 598	cm <sup>-1</sup>	
15 1 589	cm <sup>-1</sup>	O-O-C
1 496	cm <sup>-1</sup>	
1 781	cm <sup>-1</sup>	$\beta$ lactame C = O
1 720	cm <sup>-1</sup>	ester C = O
2 240	cm <sup>-1</sup>	C = N

20 Spectre UV (éthanol)

Infl.	256 nm	E <sup>1</sup> = 88
Infl.	261 nm	E <sup>1</sup> = 84
Max.	267 nm	E <sup>1</sup> = 76
Max.	275 nm	E <sup>1</sup> = 66

25 Max. 319 nm E<sup>1</sup> = 197  $\epsilon$  = 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 3cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. On ajoute 2cm<sup>3</sup> d'acide formique aqueux à 66% et on chauffe à 50°C pendant 3 heures. On évapore les solvants sous pression réduite, reprend par 2cm<sup>3</sup> 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 C<sub>17</sub> H<sub>15</sub> N<sub>3</sub> O<sub>5</sub> S<sub>2</sub> = 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<sup>1</sup><sub>1</sub> = 378  $\epsilon$  = 15300

40 Infl. 233nm E<sub>11</sub> = 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 cm<sup>3</sup> de pyridine 3-carboxaldéhyde et 2 cm<sup>3</sup> de dichloroacétate de terbutyle dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, refroidit à -20°C, ajoute goutte à goutte 8,44 cm<sup>3</sup> 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.

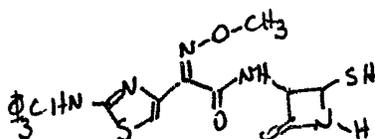
Cette solution ( ≈ 30 cm<sup>3</sup>) contient 12,6 m moles d'époxyde brut

20



b/. Action du thiol

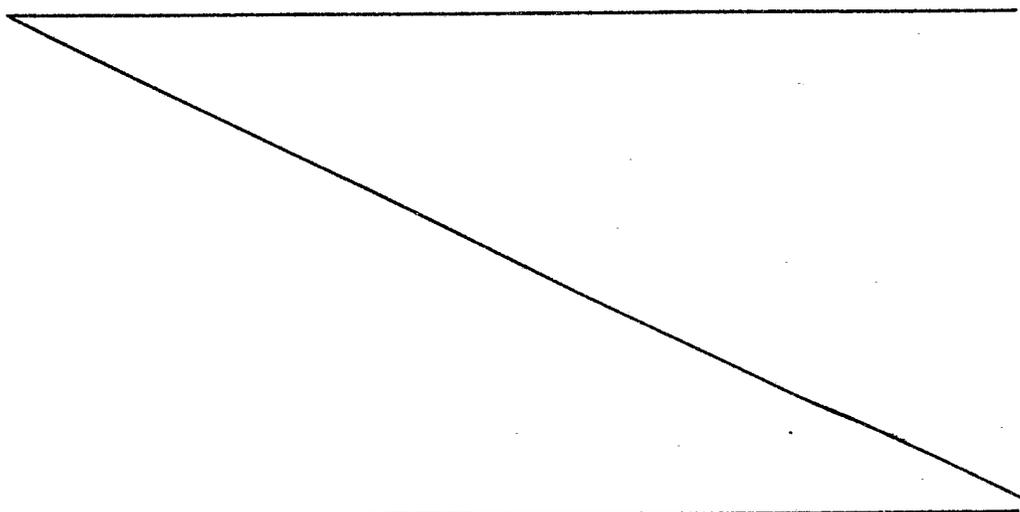
25



30

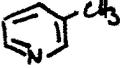
35

40



On mélange 558 mg de thiol et 120 mg de carbonate de lithium dans 5,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, ajoute 3,8 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	OH associé
10	3 408 cm <sup>-1</sup>	= C-NH OH/NH associé
	1 772 cm <sup>-1</sup>	C = O $\beta$ lactame
	1 680 cm <sup>-1</sup>	C = O
	3 090 cm <sup>-1</sup>	trityle
15	3 060 cm <sup>-1</sup>	
	1 493 cm <sup>-1</sup>	
	1 572 cm <sup>-1</sup>	
	1 517 cm <sup>-1</sup>	
	2 820 cm <sup>-1</sup>	OMe
20	1 051 cm <sup>-1</sup>	C = N-OR
	1 737 cm <sup>-1</sup>	COO t Bu
	1 372 cm <sup>-1</sup>	
	1 153 cm <sup>-1</sup>	

## Spectre UV (éthanol)

25	Infl. 235 nm	E <sup>1</sup> = 312	$\xi$ = 24 200
	Infl. 253 nm	E <sup>1</sup> = 232	
	Infl. 260 nm	E <sup>1</sup> = 212	$\xi$ = 16 500
	Infl. 266 nm	E <sup>1</sup> = 183	
	Infl. 295 nm	E <sup>1</sup> = 83	$\xi$ = 6 400
30	(éthanol HCl 0,1/N)		
	Max. 266 nm	E <sup>1</sup> = 235	$\xi$ = 18 300
	Infl. 279 nm	E <sup>1</sup> = 201	
	Infl. 290 nm	E <sup>1</sup> = 187	$\xi$ = 14 500
	Infl. 300 nm	E <sup>1</sup> = 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 cm<sup>3</sup> de pyridine, ajoute 387 mg de P<sub>2</sub>I<sub>4</sub>, agite à 20° C pendant 40 2 heures, rajoute 378 mg de P<sub>2</sub>I<sub>4</sub>, 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 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	amide NH
1	680 cm <sup>-1</sup>	C = O
10	1 550 cm <sup>-1</sup>	amide II
1	775 cm <sup>-1</sup>	β lactame C = O
1	712 cm <sup>-1</sup>	C = O Me de COO ter Bu
1	370 cm <sup>-1</sup>	
1	157 cm <sup>-1</sup>	
15	1 595 cm <sup>-1</sup>	aromatique
1	582 cm <sup>-1</sup>	C = C conjugué
1	495 cm <sup>-1</sup>	trityle
1	530 cm <sup>-1</sup>	thiazole
1	050 cm <sup>-1</sup>	C = N-OR
20	2 820 cm <sup>-1</sup>	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 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, ajoute 0,174 cm<sup>3</sup> de iodure de méthyle, 35 agite à 20°C pendant 2 heures, ajoute 0,348 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle, agite pendant 2 heures à 20°C, concentre à sec par distillation sous pression réduite, dissout le résidu dans 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol et verse la solution goutte à goutte dans 15 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, essore le précipité et obtient 221 mg de produit attendu.

## Spectre IR (chloroforme)

1	781 cm <sup>-1</sup>	β lactame
1	705 cm <sup>-1</sup>	ester
3	405 cm <sup>-1</sup>	
5	1 673 cm <sup>-1</sup>	amide
1	575 cm <sup>-1</sup>	C = C
1	631 cm <sup>-1</sup>	
1	595 cm <sup>-1</sup>	aromatique

## Spectre UV (éthanol)

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

(éthanol, HCl 0,1/N)

15	Infl. 216 nm	E <sup>1</sup> = 725	
	Infl. 270 nm	E <sup>1</sup> = 285	ξ = 25 700
	Infl. 290 nm	E <sup>1</sup> = 219	ξ = 19.700
	Infl. 300 nm	E <sup>1</sup> = 190	
	Infl. 316 nm	E <sup>1</sup> = 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.

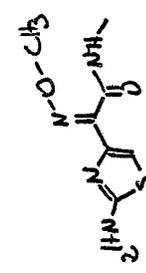
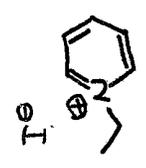
On dissout 100mg de produit obtenu ci-dessus au stade C dans 2 cm<sup>3</sup> d'acide formique aqueux à 85%. On chauffe à 55° pendant 90 minutes. On refroidit, dilue avec 2 cm<sup>3</sup> d'eau, filtre et évapore. On redissout le 25 résidu obtenu dans un mélange de 1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,5 cm<sup>3</sup> de méthanol puis on précipite le produit avec 2 cm<sup>3</sup> d'isopropanol et sèche sous vide à 50°C. On obtient 29mg de produit attendu.

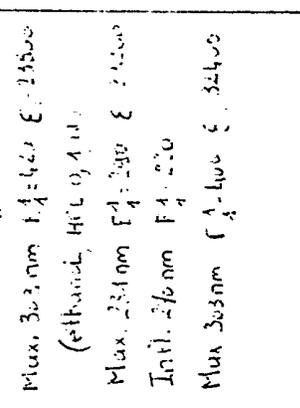
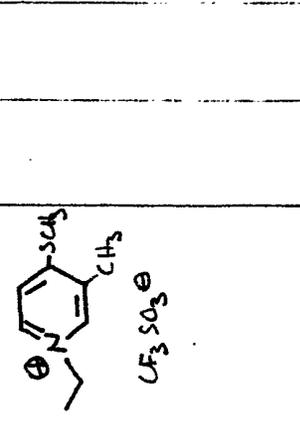
Ultra-violet : 1°/ dans l'éthanol

	Max. 220nm	E <sup>1</sup> <sub>1</sub> = 476	
30	Infl. 160nm	E <sup>1</sup> <sub>1</sub> = 282	
	Infl. 300nm	E <sup>1</sup> <sub>1</sub> = 153	
	Infl. 330nm	E <sup>1</sup> <sub>1</sub> = 108	

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

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

<p><u>EXEMPLE 50</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>3355 cm<sup>-1</sup> -NH                  2950 cm<sup>-1</sup> -C-N                  1740 cm<sup>-1</sup> C=O β Lactame                  1730 cm<sup>-1</sup> C=O                  1680 cm<sup>-1</sup> C=O amide II                  1540 cm<sup>-1</sup> amide II                  1605 cm<sup>-1</sup> } aromatique                  1514 cm<sup>-1</sup> }                  1500 cm<sup>-1</sup> }                  1250 cm<sup>-1</sup> } -O-C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 220 nm E<sub>1</sub> = 348 E = 15300                  Infl. 233 nm E<sub>1</sub> = 465                  Max. 262 nm E<sub>1</sub> = 92 E = 3750                  Max. 268 nm E<sub>1</sub> = 104 E = 4400                  Max. 275 nm E<sub>1</sub> = 114 E = 4500                  Max. 309 nm E<sub>1</sub> = 275 E = 11400</p>
<p><u>EXEMPLE 51</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1760 cm<sup>-1</sup> C=O β Lactame                  1660 cm<sup>-1</sup> C=O amide                  1650 cm<sup>-1</sup> } C=O                  1650 cm<sup>-1</sup> } NH<sub>2</sub>                  1570 cm<sup>-1</sup> } aromatique                  1530 cm<sup>-1</sup> } Systeme conjugué                  1505 cm<sup>-1</sup> } amide II                  } thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 220 nm E<sub>1</sub> = 476                  Infl. 260 nm E<sub>1</sub> = 242                  Infl. 300 nm E<sub>1</sub> = 153 E = 9200                  Infl. 330 nm E<sub>1</sub> = 408                  (éthanol, HCl 0,4/N)                  Max. 219 nm E<sub>1</sub> = 405                  Max. 265 nm E<sub>1</sub> = 382                  Infl. 290 nm E<sub>1</sub> = 242                  Infl. 320 nm E<sub>1</sub> = 120</p>

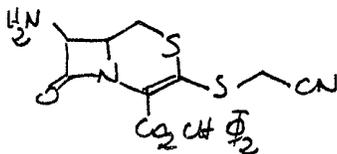
<p><u>EXEMPLE 52</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	<p>0</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1710 cm<sup>-1</sup> β lactame C=O          1630 cm<sup>-1</sup> amide          1605 cm<sup>-1</sup>          1634 cm<sup>-1</sup> -N<sup>+</sup>(O)          1495 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub> SO<sub>3</sub><sup>-</sup>          1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub> SO<sub>3</sub><sup>-</sup>          1580 cm<sup>-1</sup> Systeme conjugué          1555 cm<sup>-1</sup> amide II          1536 cm<sup>-1</sup> C=O          Thiazole          1044 cm<sup>-1</sup> O=N-OMe</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 234nm E<sub>1</sub>: 344 E<sub>1</sub>: 23000          InfL 260nm E<sub>1</sub>: 855          Max 302nm E<sub>1</sub>: 422 E<sub>1</sub>: 23500          (éthanol, HCl 0,4 M)          Max 234nm E<sub>1</sub>: 290 E<sub>1</sub>: 23000          InfL 276nm E<sub>1</sub>: 210          Max 303nm E<sub>1</sub>: 400 E<sub>1</sub>: 32400</p>
<p><u>EXEMPLE 53</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H</p>	<p>0</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1710 cm<sup>-1</sup> C=O β Lactame          1630 cm<sup>-1</sup> amide          1605 cm<sup>-1</sup> autres conjugués          1634 cm<sup>-1</sup> C=C C=N          1580 cm<sup>-1</sup> NH<sub>2</sub> amide I          1555 cm<sup>-1</sup>          1536 cm<sup>-1</sup></p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max 235nm E<sub>1</sub>: 390 E<sub>1</sub>: 29000          Max 297nm E<sub>1</sub>: 207 E<sub>1</sub>: 16000          InfL 320nm E<sub>1</sub>: 333          (éthanol, HCl 0,4 M)          Max 225nm E<sub>1</sub>: 330 E<sub>1</sub>: 25000          InfL 276nm E<sub>1</sub>: 219          Max 303nm E<sub>1</sub>: 435 E<sub>1</sub>: 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.

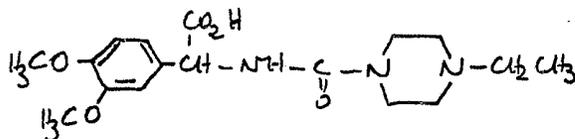
Dans un mélange de 223 mg d'amine de formule :

10



15 de 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, de 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et de 0,5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, filtre, ajoute au filtrat 60 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, essore, sèche et obtient 172 mg de produit recherché.

Spectre IR (chloroforme)

3 300	cm <sup>-1</sup>	NH
35 1 775	cm <sup>-1</sup>	β lactame + acétate phénolique
1 715	cm <sup>-1</sup>	
1 687	cm <sup>-1</sup>	-C-   O

3 090 cm <sup>-1</sup>	} benzhydryl = CH
3 060 cm <sup>-1</sup>	
1 608 cm <sup>-1</sup>	} aromatique
5 1 680 cm <sup>-1</sup>	
1 505 cm <sup>-1</sup>	

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 $\alpha$ ,7 $\beta$ )/.  
 c/. Déblocage du benzhydyle

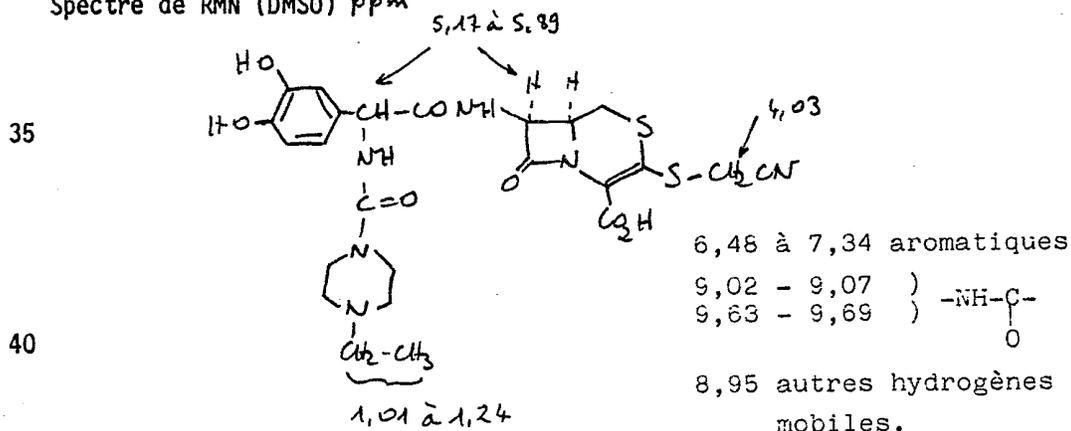
On mélange 100 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 54,  
 20 2,4 cm<sup>3</sup> d'acide formique à 66%, agite pendant 1 heure à 50°C, concentre à  
 sec par distillation sous pression réduite.

2/. Déblocage des acétyles

Le résidu brut à acide obtenu au paragraphe a/ est a additionné de  
 5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de  
 solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, essore, lave à l'eau, dissout  
 dans 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis 1,2 cm<sup>3</sup> de solution comprenant 0,28 cm<sup>3</sup> de triéthylamine pour 10 cm<sup>3</sup>, 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 éthylé 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 cm<sup>3</sup> d'une solution contenant 1 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle pour 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit la solution à 30 -75°C, ajoute en 15 minutes environ 1,275 mg de diméthylsulfoxyde dilué avec 75 cm<sup>3</sup> 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 35 de 1,1 diméthyléthyle 6S, 7S, introduit en 2 minutes à -72°C 4,66 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, on laisse le milieu se réchauffer à -45°C, ajoute 24 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique et 93 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 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) 2(Z)-méthoxy imino acétyl/amino/2/(1,1-diméthyléthyl) oxycarbonyl  
35 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, ajoute 9,14 cm<sup>3</sup> d'hémiacétal d'éthyle du trifluoro acétaldéhyde puis 9,12 cm<sup>3</sup> 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 - CDCl<sub>3</sub> à 90 MHz

1,55 (s) tBu

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

3,15 (d,d) J ~ 3,5 et 13 } SCH<sub>2</sub>

4,16 (nm) H<sub>6</sub>

20 4,05 (s) NOCH<sub>3</sub>

5,48 (d) J ~ 5 H<sub>7</sub> après échange D<sub>2</sub>O

6,09 (d,q) J ~ 16 et 6,5 : 17 éthylénique en MCF<sub>3</sub>

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

6,66 (s) H<sub>5</sub> thiazole "syn"

25 7,7 CO<sub>3</sub>

Spectre de RMN - isomère Z CDCl<sub>3</sub> à 90 MHz

1,49 (s) tBu

2,95 à 3,11 -CH<sub>2</sub>

4,04 (s) noMe

30 4,14 (m) H<sub>6</sub>

5,16 (d, Jr5)

après échange D<sub>2</sub>O:H<sub>7</sub> { 5,74 (d,q) J 12 et 8 H éthynélique en de CF<sub>3</sub>

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

6,63 (s) H<sub>5</sub> thiazole

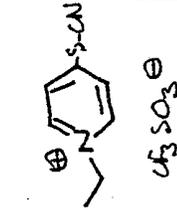
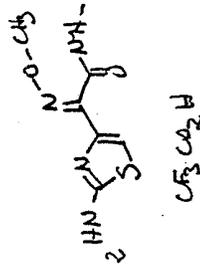
35 7,3 CO<sub>3</sub>

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 0,18cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique, laissé au repos pendant 45 minutes à 20°C, ajouté de l'éther éthylique, essore, sèche.

EXAMPLE 58



0 -CO<sub>2</sub>H

Spectre IR (nujol)

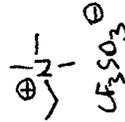
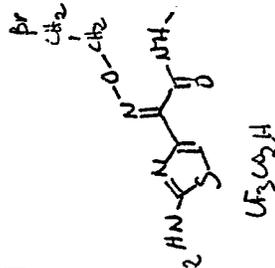
1710 cm<sup>-1</sup> β Lactone C=O  
 1672 cm<sup>-1</sup> amide C=O  
 1640 cm<sup>-1</sup> aromatique  
 1570 cm<sup>-1</sup> système conjugué  
 1525 cm<sup>-1</sup> amide II  
 1490 cm<sup>-1</sup> thiazole  
 C-OO<sup>⊖</sup>

F = 200 °C

Spectre UV (éthanol HCl 0,1N)

Max. 218 nm  $E_{1\%}^{1cm} = 2,70$   $\epsilon = 2,15 \times 10^4$   
 Max. 243 nm  $E_{1\%}^{1cm} = 2,47$   $\epsilon = 1,97 \times 10^4$   
 Infl. 306 nm  $E_{1\%}^{1cm} = 2,10$   $\epsilon = 1,67 \times 10^4$

EXAMPLE 59



0 -CO<sub>2</sub>H

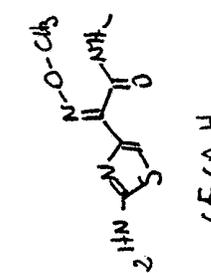
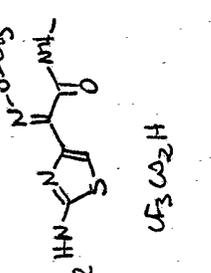
Spectre IR (nujol)

1716 cm<sup>-1</sup> β Lactone C=O  
 1670 cm<sup>-1</sup> amide C=O  
 1530 cm<sup>-1</sup> amide II  
 1645 cm<sup>-1</sup> thiazole  
 1625 cm<sup>-1</sup> C=C  
 1584 cm<sup>-1</sup> C=N  
 1490 cm<sup>-1</sup> C=O<sup>⊖</sup>  
 1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>

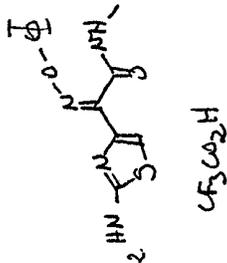
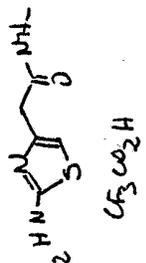
F = 160 °C (étanol, saturé)

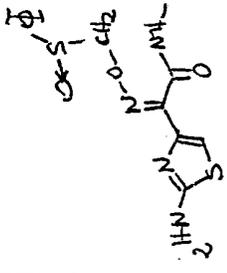
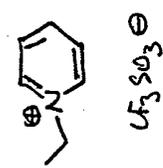
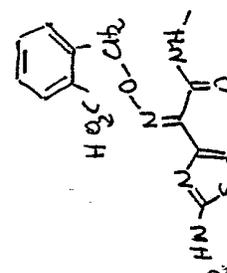
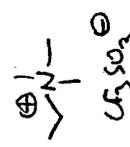
Spectre UV (éthanol)

Max. 211 nm  $E_{1\%}^{1cm} = 2,75$   $\epsilon = 1,97 \times 10^4$   
 Max. 243 nm  $E_{1\%}^{1cm} = 1,81$   $\epsilon = 1,47 \times 10^4$   
 (éthanol, HCl 0,1N)  
 Max. 228 nm  $E_{1\%}^{1cm} = 1,50$   $\epsilon = 1,10 \times 10^4$   
 Infl. 240 nm  $E_{1\%}^{1cm} = 1,60$   
 Max. 288 nm  $E_{1\%}^{1cm} = 1,55$   $\epsilon = 1,58 \times 10^4$   
 Infl. 309 nm  $E_{1\%}^{1cm} = 1,51$

<p><b>EXEMPLE 60</b></p>	<p></p> <p><math>CF_3SO_3H</math></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><b>Spectre IR (nujol)</b></p> <p>1799 cm<sup>-1</sup> β Lactame <math>\frac{C}{O}</math></p> <p>1675 cm<sup>-1</sup> amide <math>\frac{C}{O}</math></p> <p>3120 cm<sup>-1</sup> <math>\frac{C}{H}</math></p> <p>1633 cm<sup>-1</sup> <math>\frac{C}{N}</math></p> <p>1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p> <p>1570 cm<sup>-1</sup> aromatique</p> <p>1550 cm<sup>-1</sup> système conjugué</p> <p>1490 cm<sup>-1</sup> amide II</p> <p>1050 cm<sup>-1</sup> thiazole</p> <p>1050 cm<sup>-1</sup> C-N-OR</p>	<p><b>Spectre UV (éthanol)</b></p> <p>Max. 223nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 18100</math></p> <p>Infl. 254nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 187</math></p> <p>Infl. 260nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 150</math></p> <p>Infl. 268nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 131</math></p> <p>Max. 297nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 156</math> <math>\epsilon = 12100</math></p> <p>(éthanol, HCl 0,1N)</p> <p>Infl. 223nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 190</math></p> <p>Infl. 260nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 199</math></p> <p>Max. 263nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 206</math> <math>\epsilon = 45500</math></p> <p>Max. 270nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 199</math> <math>\epsilon = 15400</math></p> <p>Max. 283nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 130</math></p> <p>Infl. 302nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 145</math></p>
<p><b>EXEMPLE 61</b></p>	<p></p> <p><math>CF_3SO_3H</math></p>	<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><b>Spectre IR (nujol)</b></p> <p>1776 cm<sup>-1</sup> β Lactame</p> <p>1673 cm<sup>-1</sup> amide CO</p> <p>1640 cm<sup>-1</sup> pyridinium</p> <p>1610 cm<sup>-1</sup> aromatique</p> <p>1568 cm<sup>-1</sup> COO<sup>⊖</sup></p> <p>1540 cm<sup>-1</sup> amide II</p> <p>1045 cm<sup>-1</sup> thiazole</p> <p>1045 cm<sup>-1</sup> C=N-OR</p> <p><math>E = 180-190^{\circ}C</math> (décomposition)</p>	<p><b>Spectre UV (éthanol)</b></p> <p>Infl. 222nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 312</math></p> <p>Infl. 245nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 114</math></p> <p>Max. 304nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 230</math> <math>\epsilon = 26200</math></p> <p>(éthanol HCl 0,1N)</p> <p>Infl. 232nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 155</math></p> <p>Max. 258nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 225</math> <math>\epsilon = 15400</math></p> <p>Infl. 264nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 222</math></p> <p>Max. 273nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 225</math> <math>\epsilon = 18900</math></p> <p>Infl. 280nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 235</math></p> <p>Max. 296nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 240</math> <math>\epsilon = 20700</math></p> <p>Infl. 310nm <math>E_{1\%}^{1cm} = 229</math> <math>\epsilon = 14700</math></p>



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

EXEMPLE 66	0	-CO <sub>2</sub> H	Spectre de RMN (CDCl <sub>3</sub> )	Spectre UV (éthanol)
 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	0	<p>pic à 5,07 ppm OCH<sub>3</sub></p> <p>pic à 5,44 - 5,61 ppm N-CH<sub>3</sub></p> <p>pic à 5,85 - 6,1 ppm H<sub>q</sub></p> <p>pic à 5,66 ppm H<sub>q</sub></p> <p>pic à 6,93 ppm H<sub>5</sub> 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>Max. 218nm E<sub>1</sub> = 382 ε = 33000</p> <p>Infl. 242nm E<sub>1</sub> = 232</p> <p>Infl. 256nm E<sub>1</sub> = 215</p> <p>Max 297nm E<sub>1</sub> = 485 ε = 16000</p> <p>Max. 400nm E<sub>1</sub> = 20</p> <p>(éthanol, HCl 0,4/10)</p> <p>Max. 219nm E<sub>1</sub> = 344 ε = 30000</p> <p>Infl. 243nm E<sub>1</sub> = 244 ε = 18200</p> <p>Max 258nm E<sub>1</sub> = 5074 ε = 17600</p> <p>Max. 293nm E<sub>1</sub> = 216 ε = 18000</p> <p>Max 345nm E<sub>1</sub> = 18</p>
<p>EXEMPLE 67</p>  <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	0	<p>1745 cm<sup>-1</sup> β lactame</p> <p>1670 cm<sup>-1</sup> autres complexes</p> <p>1705 cm<sup>-1</sup> autres complexes</p> <p>1645 cm<sup>-1</sup> C=C</p> <p>1575 cm<sup>-1</sup> C=N</p> <p>1540 cm<sup>-1</sup> aromatique</p> <p>1488 cm<sup>-1</sup> amide II</p>	<p>Max. 226nm E<sub>1</sub> = 342 ε = 26200</p> <p>Infl. 243nm E<sub>1</sub> = 172</p> <p>Max 254nm E<sub>1</sub> = 176 ε = 16000</p> <p>Max 417nm E<sub>1</sub> = 5</p> <p>(éthanol, HCl 0,4/10)</p> <p>Max. 226nm E<sub>1</sub> = 262 ε = 20000</p> <p>Infl. 266nm E<sub>1</sub> = 143</p> <p>Max. 286nm E<sub>1</sub> = 212 ε = 17800</p> <p>Infl. 290nm E<sub>1</sub> = 207</p> <p>Infl. 310nm E<sub>1</sub> = 139 ε = 11700</p>

F = 180°C (de composition)

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 carbonyl 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo  
/4,2,0/ oct-2-èn 3-yl/méthyl/pyridinium (trifluoroacétate) et 0,6 cm<sup>3</sup>  
10 d'acide trifluoroacétique, agite pendant 50 Minutes à température  
ambiante, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, agite, essore, sèche et  
obtient 75 mg de produit recherché F = 190°C (décomposition).

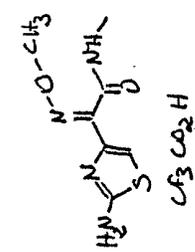
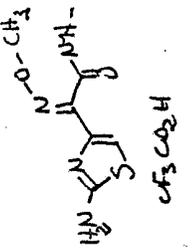
Spectre IR (nujol)

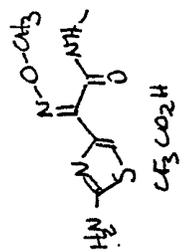
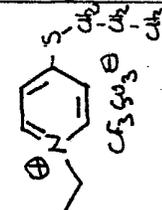
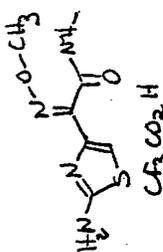
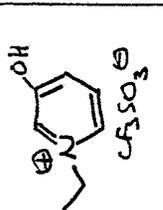
1 775 cm <sup>-1</sup>	β lactame	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$
15 1 675 cm <sup>-1</sup>	amide	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{O} \end{array}$
1 700 cm <sup>-1</sup>	autre carbonyle	
1 635 cm <sup>-1</sup>	} -C = C C = N	
20		bande de $-\text{N}^{\oplus}$
1 600 cm <sup>-1</sup>	aromatique	
1 580 cm <sup>-1</sup>	système conjugué	
1 560 cm <sup>-1</sup>	amide II	
25 1 495 cm <sup>-1</sup>	thiazole	
1 487 cm <sup>-1</sup>	COO <sup>⊖</sup>	

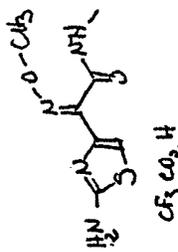
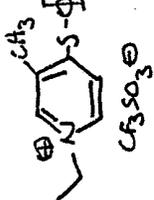
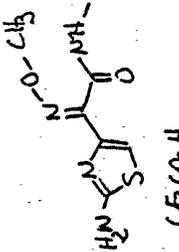
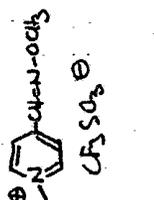
Spectre UV (éthanol)

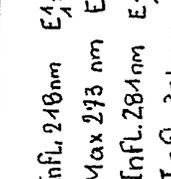
Max. 226 nm	E <sup>1</sup> = 336	ε = 28 900
Max. 292 nm	E <sup>1</sup> = 168	ε = 14 400
30 Infl. 250, 256, 263, 265, 417 nm	(éthanol, HCl 0,1/N)	
Max. 224 nm	E <sup>1</sup> = 299	ε = 25 700
Max. 250 nm	E <sup>1</sup> = 218	ε = 18 700
Infl. 264 nm	E <sup>1</sup> = 216	
35 Max. 286 nm	E <sup>1</sup> =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

<p><u>EXEMPLE 69</u></p>		<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u>            1775 cm<sup>-1</sup> β Lactame            1672 cm<sup>-1</sup> autres carbonyles            1640 cm<sup>-1</sup> }            1574 cm<sup>-1</sup> } region C=C            1525 cm<sup>-1</sup> } C=N                      } amide II                      } NH<sub>2</sub>            F = 180°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u>            InfL. 225nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 327 ε = 25600            Max. 234nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 265 ε = 20700            (éthanol, HCl 0,1N)            InfL. 226nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 284 ε = 22000            InfL. 268nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 204            Max. 293nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 289 ε = 22600</p>
<p><u>EXEMPLE 70</u></p>		<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u>            1776 cm<sup>-1</sup> β Lactame            1670 cm<sup>-1</sup> amide II            3440 cm<sup>-1</sup> }            1640 cm<sup>-1</sup> } - N<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>                      } = OH            1588 cm<sup>-1</sup> } système conjugué            1530 cm<sup>-1</sup> } aromatique            1495 cm<sup>-1</sup> } amide II                      } thiazole.                      } COO<sup>⊖</sup>            1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub> SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup>            F = 185°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u>            Max. 236nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 344            Max. 262nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 334 ε = 25200            Max. 296nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 145 ε = 18500            (éthanol, HCl 0,1N)            Max. 246nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 365 ε = 27500            Max. 284nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 250 ε = 18900            InfL. 292nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 245</p>

<p><u>EXEMPLE 71</u></p>		<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1710 cm<sup>-1</sup> β Lactame <math>\overset{\ominus}{\text{O}}</math>          1660 cm<sup>-1</sup> amide + autres <math>\overset{\ominus}{\text{O}}</math>          1580 cm<sup>-1</sup> système conjugué          1560 cm<sup>-1</sup> aromatique          1510 cm<sup>-1</sup> thiazole          amide II          1250 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub> et SO<sub>2</sub>          1200 cm<sup>-1</sup>          1175 cm<sup>-1</sup>          1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub> <math>\ominus</math>          F = 200°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 228 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 274</math>          Infl. 237 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 267</math>          Max. 273 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 413</math> <math>\epsilon = 31400</math>          Infl. 296 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 265</math> <math>\epsilon = 20000</math>          (éthanol, HCl 0,1N)          Infl. 227 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 225</math>          Max. 275 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 491</math> <math>\epsilon = 37000</math>          Infl. 300 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 254</math> <math>\epsilon = 29100</math></p>
<p><u>EXEMPLE 72</u></p>		<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1708 cm<sup>-1</sup> β Lactame <math>\overset{\ominus}{\text{O}}</math>          1680 cm<sup>-1</sup> amide <math>\overset{\ominus}{\text{O}}</math>          1540 cm<sup>-1</sup> amide II          3420 cm<sup>-1</sup> <math>\overset{\oplus}{\text{N}}</math> <math>\overset{\ominus}{\text{O}}</math>          1630 cm<sup>-1</sup> = CH          1607 cm<sup>-1</sup> aromatique          1550 cm<sup>-1</sup> COO <math>\ominus</math>          1490 cm<sup>-1</sup> système conjugué          1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub> <math>\ominus</math>          1050 cm<sup>-1</sup> C=N-OCH<sub>3</sub>          F = 190°C</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 226 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 317</math> <math>\epsilon = 26800</math>          Infl. 258 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 162</math>          Infl. 271 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 191</math>          Max. 303 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 401</math> <math>\epsilon = 34000</math>          Max. 445 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 5</math>          (éthanol, HCl N/10)          Infl. 228 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 272</math> <math>\epsilon = 23000</math>          Infl. 263 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 203</math>          Infl. 268 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 242</math>          Infl. 275 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 229</math>          Max. 302 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 491</math> <math>\epsilon = 33100</math></p>

<p><u>EXEMPLE 73</u></p>			<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1782 cm<sup>-1</sup> β Lactame <math>\frac{\text{O}}{\text{O}}</math></p> <p>1710 cm<sup>-1</sup> }  1680 cm<sup>-1</sup> } autres carbonyles  1555 cm<sup>-1</sup> }</p> <p>1630 cm<sup>-1</sup> région C=C  1605 cm<sup>-1</sup> région C=N  1545 cm<sup>-1</sup> amide II  1532 cm<sup>-1</sup> }  1490 cm<sup>-1</sup> } NH<sub>2</sub>  F = 180°C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 230nm <math>E_{1\%}^1 = 330</math> <math>\epsilon = 26800</math>  Max. 308 nm <math>E_{1\%}^1 = 453</math> <math>\epsilon = 36800</math>  (éthanol, HCl 0,1N)  Max. 231nm <math>E_{1\%}^1 = 271</math> <math>\epsilon = 22300</math>  Infl. 240nm <math>E_{1\%}^1 = 213</math>  Max. 310nm <math>E_{1\%}^1 = 430</math> <math>\epsilon = 34900</math></p>
<p><u>EXEMPLE 74</u></p>			<p>O</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1772 cm<sup>-1</sup> β Lactame  1670 cm<sup>-1</sup> }  1645 cm<sup>-1</sup> } autres carbonyles  1582 cm<sup>-1</sup> } région C=C  1545 cm<sup>-1</sup> } région C=N  1495 cm<sup>-1</sup> } amide II  F = 190. 200°C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 223nm <math>E_{1\%}^1 = 343</math> <math>\epsilon = 25900</math>  Max. 292nm <math>E_{1\%}^1 = 296</math> <math>\epsilon = 20800</math>  (éthanol, HCl N/10)  Infl. 223 nm <math>E_{1\%}^1 = 279</math>  Max. 290nm <math>E_{1\%}^1 = 310</math> <math>\epsilon = 23400</math>  Infl. 316nm <math>E_{1\%}^1 = 132</math> <math>\epsilon = 10000</math></p>

<p><u>EXEMPLE 75</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>O</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1788 cm<sup>-1</sup> β Lactame          1716 cm<sup>-1</sup> autres carbonyles          1690 cm<sup>-1</sup> }          1630 cm<sup>-1</sup> région C=C          1606 cm<sup>-1</sup> région C=N          1580 cm<sup>-1</sup> amide II          1545 cm<sup>-1</sup> aromatique          1485 cm<sup>-1</sup> NH<sub>2</sub></p> <p>F = 190 °C</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 219nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 375          Max. 230nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 343 ε = 29500          Max. 300nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 402 ε = 34600          (éthanol HCL N/10)          Infl. 221nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 307          Max. 230nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 295 ε = 25400          Infl. 266nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 217          Infl. 272nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 236          Max 299nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 301 ε = 34500</p>
<p><u>EXEMPLE 76</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>O</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup> β Lactame          1670 cm<sup>-1</sup> amide          3120 cm<sup>-1</sup> }          1030 cm<sup>-1</sup> }          aromatique          1590 cm<sup>-1</sup> système conjugué          1555 cm<sup>-1</sup> C=O          1535 cm<sup>-1</sup> amide II          1510 cm<sup>-1</sup> thiazole</p> <p>F = 185-190° (décomposition)</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 219nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 310          Max. 299nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 408 ε = 32500          (éthanol, HCL N/10)          Infl. 219nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 290          Max. 294nm E<sub>1</sub><sup>1</sup> = 430 ε = 34200</p>

EXEMPLE 77	Spectre IR (nujol)	Spectre UV (éthanol HCl N/10)
	<p>1712 cm<sup>-1</sup> β Lactame <math>\overset{\text{O}}{\parallel}</math>            1740 cm<sup>-1</sup> acide <math>\overset{\text{O}}{\parallel}</math>            1670 cm<sup>-1</sup> amide <math>\overset{\text{O}}{\parallel}</math>            1640 cm<sup>-1</sup> <math>\text{-N}^{\oplus}\text{O}</math>            1575 cm<sup>-1</sup> } amide II                              } thiazole                              } système conjugué                              } C=O <math>\ominus</math></p>	<p>Infl. 218nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 310</math> <math>\epsilon = 25600</math>            Max 273 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 292</math> <math>\epsilon = 22500</math>            Infl. 281nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 264</math>            Infl. 304nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 181</math> <math>\epsilon = 15000</math></p>
<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	
		
		<p>1030 cm<sup>-1</sup> CF<sub>3</sub> SO<sub>2</sub> <math>\ominus</math></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 cm<sup>3</sup> d'acétone, 0,130 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'eau, 1 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse M de 15 bicarbonate de sodium, 1 cm<sup>3</sup> 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 20 et de méthanol (95/5) et obtient 212 mg de produit attendu.

Spectre de RMN (CDCl<sub>3</sub>)

1,56 et 1,71 ppm t Bu

3,05 ppm CH<sub>2</sub>S

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

25 CH<sub>2</sub>O, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>

6,8 ppm H<sub>5</sub> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 2 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	β lactame
	1 725 cm <sup>-1</sup>	} autres -C-    O
10	1 700 cm <sup>-1</sup>	
	1 680 cm <sup>-1</sup>	
	1 632 cm <sup>-1</sup>	
	1 593 cm <sup>-1</sup>	région aromatique
	1 580 cm <sup>-1</sup>	hétérocycle
15	1 528 cm <sup>-1</sup>	} amide II
	1 480 cm <sup>-1</sup>	
	1 500 cm <sup>-1</sup>	

## Spectre UV (éthanol)

	Infl. 221 nm	E <sup>1</sup> = 349	ε = 34 500
20	Infl. 227 nm	E <sup>1</sup> = 328	ε = 32 400
	Infl. 256 nm	E <sup>1</sup> = 203	ε = 20 100
	Infl. 263 nm	E <sup>1</sup> = 179	ε = 17 700
	Max. 304 nm	E <sup>1</sup> = 147	ε = 14 500
	(éthanol HCl, 0,1/N)		
25	Infl. 221 nm	E <sup>1</sup> = 337	
	Max. 260 nm	E <sup>1</sup> = 200	ε = 19 800
	Max. 300 nm	E <sup>1</sup> = 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 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique, agite pendant 50 minutes à +20°C, ajoute 6cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique, agite, essore, sèche et obtient 64 mg de produit attendu.

pF = 180°C avec décomposition.

## Spectre IR (nujol)

1 776 cm<sup>-1</sup> β lactame1 675 cm<sup>-1</sup>  $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ O \end{array}$ 5 1 633 cm<sup>-1</sup>1 570 cm<sup>-1</sup>1 595 cm<sup>-1</sup>1 550 cm<sup>-1</sup>1 500 cm<sup>-1</sup>10 1 483 cm<sup>-1</sup>

## 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	C = O
20 3 405 cm <sup>-1</sup>	NH
1 528 cm <sup>-1</sup>	thiazole
1 580 cm <sup>-1</sup>	
1 480 cm <sup>-1</sup>	

Spectre UV (éthanol)

25 Max.	233 nm	E <sup>1</sup> = 427	ε = 23 400
Infl.	251 nm	E <sup>1</sup> = 365	
Infl.	262 nm	E <sup>1</sup> = 289	ε = 15 800
Max.	301 nm	E <sup>1</sup> = 86	ε = 4 700

(éthanol, HCl 0,1/N)

30 Max.	259 nm	E <sup>1</sup> = 329	ε = 18 000
Infl.	279 nm	E <sup>1</sup> = 210	
Infl.	291 nm	E <sup>1</sup> = 171	
Infl.	300 nm	E <sup>1</sup> = 155	ε = 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 cm<sup>3</sup> de dioxane, 35 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 21 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse N de soude, agite pendant 1 heure à 35-40°C, ajoute 12 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'eau, essore, lave, sèche, ajoute 100 cm<sup>3</sup> 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 CH<sub>2</sub>

6,86 syn et 7,58 ppm anti H<sub>5</sub> thiazole

8,3 ppm H<sub>4</sub> et C<sub>3</sub>

15 7,67 ppm - 7,76 ppm H<sub>5</sub>

8,55 ppm H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub>

8,6 - 8,9 ppm H mobiles

Stade C : 3-hydroxy méthyl 7///2-(triphénylméthylamino) 4-thiazoly/ / (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 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'eau, 1 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse M de bicarbonate de sodium et 1 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup> OH libre + associé  
 3 406 cm<sup>-1</sup> -NH  
 1 775 cm<sup>-1</sup> β lactame  
 1 733 cm<sup>-1</sup> }  
 1 625 cm<sup>-1</sup> } 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 1,27 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoro acétique, agite pendant 50 minutes à +20°C,  
ajoute 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	-C-    O	β lactame
20 1 699 cm <sup>-1</sup>	}	ester conjugué
1 685 cm <sup>-1</sup>		
3 400 cm <sup>-1</sup>		NH
1 520 cm <sup>-1</sup>		amide II
1 595 cm <sup>-1</sup>		
25 1 586 cm <sup>-1</sup>		

Spectre UV (éthanol)

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

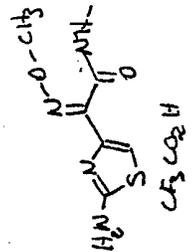
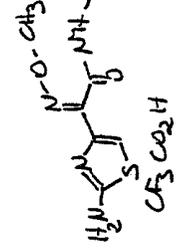
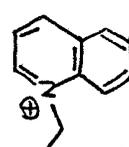
On mélange 70 mg de produit obtenu au stade A de l'exemple 80, 5 0,7 cm<sup>3</sup> d'acide formique à 33%, agite pendant 1 heure et 30 minutes à 60°C, refroidit, ajoute de l'eau, de l'acétate d'éthyle, agite, décante, concentre à sec par distillation sous pression réduite, effectuée sur l'extrait sec deux entrainements avec à chaque fois 0,2 cm<sup>3</sup> d'éthanol, ajoute 0,2 cm<sup>3</sup> d'éthanol, isole le précipité formé par centrifugation et 10 obtient 29 mg de produit attendu.

Spectre IR (nujol)

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

Spectre UV (éthanol, HCl 0,1/N)

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

<p><u>EXEMPLE 81</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1760 cm<sup>-1</sup> β lactame          autres carbonyles          C = C          C = N          amide</p> <p>1660 cm<sup>-1</sup>          1580 cm<sup>-1</sup>          1530 cm<sup>-1</sup></p> <p>F &gt;250°C</p>
<p><u>EXEMPLE 82</u></p>			<p>0</p>	<p><sup>e</sup> -CO<sub>2</sub></p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1770 cm<sup>-1</sup> lactame          C = O amide          CO<sub>2</sub> e          C = C ; C = N          amide II</p> <p>1665 cm<sup>-1</sup>          1605 cm<sup>-1</sup>          1580 cm<sup>-1</sup>          1550 cm<sup>-1</sup>          1530 cm<sup>-1</sup></p> <p><u>Ultra-violet</u></p> <p>éthanol + DMSO Max. 297nm ξ= 14700          éthanol HCl 0,1/N Max. 290nm ξ=16100</p> <p>F &gt;260°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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, refroidit 10 à -70°C, ajoute goutte à goutte 0,125 cm<sup>3</sup> 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 <sup>-1</sup>	NH
20	1 784 cm <sup>-1</sup>	CO β lactame
	1 702 cm <sup>-1</sup>	} autres CO
	1 680 cm <sup>-1</sup>	
	1 670 cm <sup>-1</sup>	C = C
	1 520 cm <sup>-1</sup>	C = N
25	1 486 cm <sup>-1</sup>	amide II
	1 030 cm <sup>-1</sup>	F <sub>3</sub> C SO <sub>3</sub> <sup>⊖</sup>

Spectre UV (éthanol)

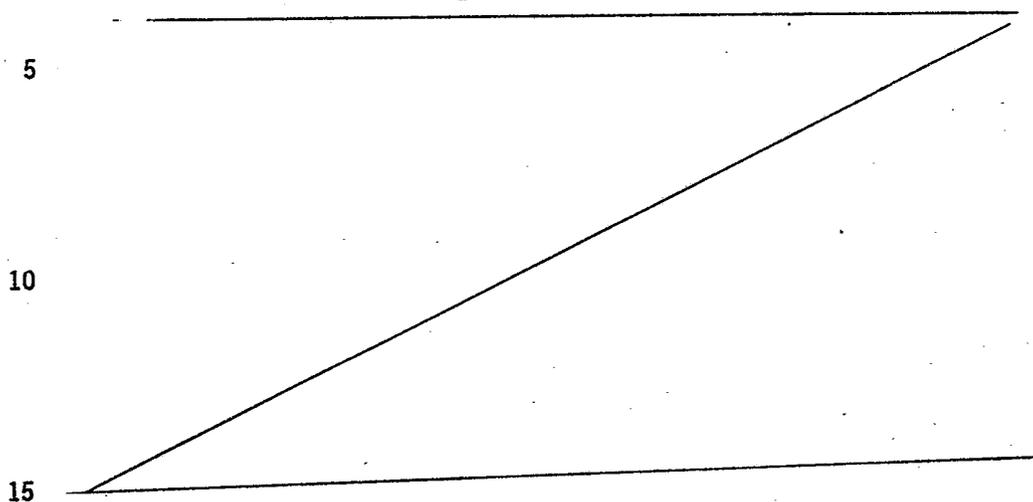
	Infl. 225 nm	E <sup>1</sup> = 441	
	Infl. 302 nm	E <sup>1</sup> = 192	ε = 18 700
30	Infl. 259-266-270 nm		
	(éthanol, HCl 0,1/N)		
	Infl. 222 nm	E <sup>1</sup> = 432	ε = 41 900
	Infl. 276 nm	E <sup>1</sup> = 224	
	Max. 292 nm	E <sup>1</sup> = 246	ε = 23 900
35	Infl. 300 nm	E <sup>1</sup> = 275	ε = 22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

B/. Déblocage

On mélange 128 mg de produit isolé au paragraphe A de l'exemple 83, 0,8 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique à 10 % d'eau, agite pendant 1 heure 40 à +20°C, ajoute goutte à goutte 5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 5 cm<sup>3</sup> de méthanol, refroidit à 0°C, ajoute en 30 fois, successivement toutes les 15 minutes 10 cm<sup>3</sup> de solution chlorométhylénique de diazo méthane à 1,5 %, agite pendant 1 heure à 0°C, effectue un dernier rajout de 10 cm<sup>3</sup> 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  $E^{1\%} = 364$   $\epsilon = 4\ 700$

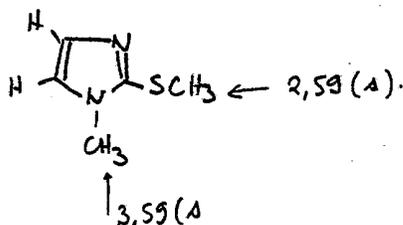
30 (éthanol, HCl 0,1/N)

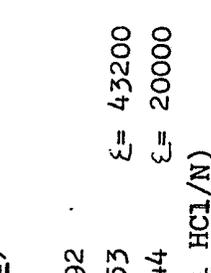
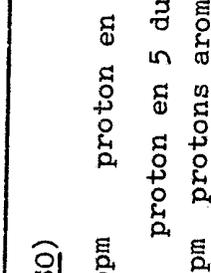
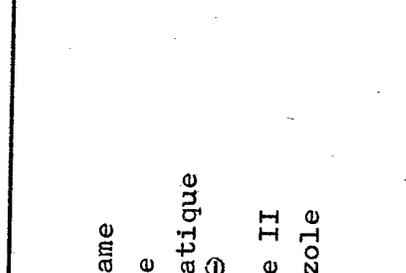
Max. 222 nm  $E^{1\%} = 453$   $\epsilon = 5\ 800$

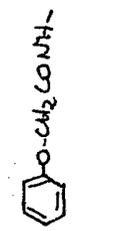
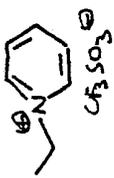
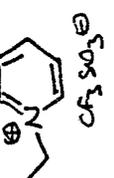
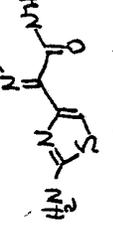
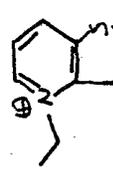
Max. 252 nm  $E^{1\%} = 470$   $\epsilon = 6\ 000$

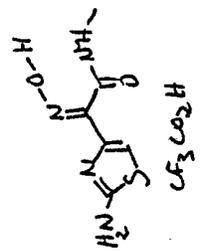
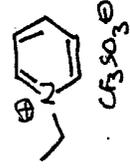
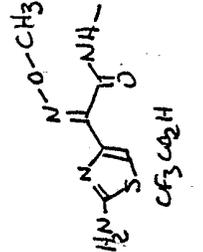
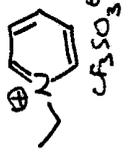
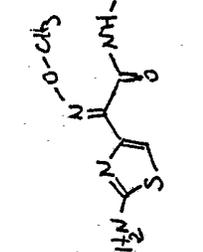
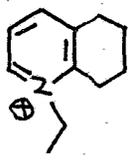
Spectre de RMN (CDCl<sub>3</sub>) 250 Mhz ppm:

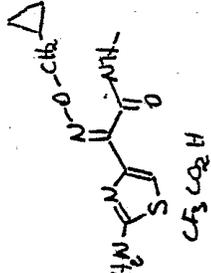
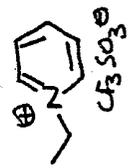
6,94 (d, J=1,5 Hz)  
7,04 (d, J=1,5 Hz)

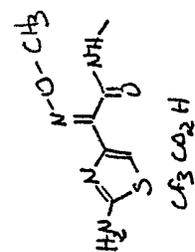
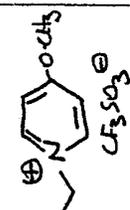


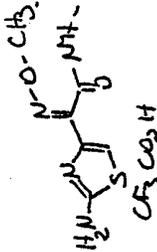
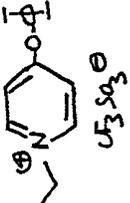
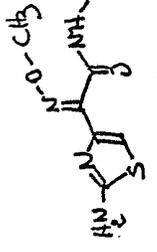
<p><u>EXEMPLE 84</u></p>  <p><math>\text{CF}_3</math> <math>\text{CO}_2\text{H}</math></p>	<p>0</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Inf. 230nm E<sub>1</sub> = 492            Max. 238nm E<sub>1</sub> = 553    <math>\xi = 43200</math>            Max. 297nm E<sub>1</sub> = 244    <math>\xi = 20000</math></p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl/N)</u></p> <p>Inf. 230nm E = 466            Max. 238nm E = 534    <math>\xi = 43700</math>            Max. 299nm E = 275    <math>\xi = 22500</math></p>
<p><u>EXEMPLE 85</u></p>  <p><math>\text{CF}_3</math> <math>\text{CO}_2\text{H}</math></p>	<p>0</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u></p> <p>Pic de 5,56 à 5,81ppm    proton en H<sub>7</sub>            Pic à 7,07 ppm    proton en 5 duthiezole            Pic de 8,13 à 9,57ppm    protons aromatiques</p>
<p><u>EXEMPLE 86</u></p>  <p><math>\text{CF}_3</math> <math>\text{CO}_2\text{H}</math></p>	<p>0</p> <p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1775 cm<sup>-1</sup>    <math>\beta</math> lactame            1675 cm<sup>-1</sup>    amide            1630 cm<sup>-1</sup>    aromatique            1585 cm<sup>-1</sup>    COO<sup>-</sup>            1555 cm<sup>-1</sup>    amide II            1500 cm<sup>-1</sup>    thiazole</p>

<u>EXEMPLE 87</u>			0	-CO <sub>2</sub> H	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u></p> <p>Pic à 4,6 ppm OCH<sub>2</sub>-CO</p> <p>Pic de 5,43 à 6 ppm proton en position 7, et CH<sub>2</sub>-N<sup>⊕</sup></p> <p>Pic de 6,93 à 8,34 ppm protons aromatiques</p> <p>Pic de 9,14 à 9,21 ppm protons en H<sub>4</sub> et H<sub>6</sub> pyridine</p>
<u>EXEMPLE 88</u>			0	-CO <sub>2</sub> H	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u></p> <p>Pic à 3,72 ppm -S-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></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 <sub>2</sub> H	<p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 238 nm E<sub>1</sub> = 471 ε = 39400</p> <p>Infl. 254 nm E<sub>1</sub> = 448</p> <p>Max. 245 nm E<sub>1</sub> = 240 ε = 19900</p> <p>Infl. 320 nm E<sub>1</sub> = 138</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl 0,1/N)</u></p> <p>Max. 839 nm E<sub>1</sub> = 445 ε = 37000</p> <p>Infl. 261 nm E<sub>1</sub> = 169</p> <p>Max 293 nm E<sub>1</sub> = 272 ε = 22600</p> <p>Infl. 342 nm E<sub>1</sub> = 291</p>

<p><u>EXEMPLE 90</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre de RMN (DMSO)</u>                  doublets centres sur 5,52 et 5,91 ppm : CH<sub>2</sub>-N<sup>⊕</sup>                  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>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u>                  1715 cm<sup>-1</sup> β Lactame                  1710 cm<sup>-1</sup> 1675 cm<sup>-1</sup> autres carbonyles                  1632 cm<sup>-1</sup>, 1595 cm<sup>-1</sup>, 1540 cm<sup>-1</sup> régions C=C ; C=N                  1498 cm<sup>-1</sup> 1485 cm<sup>-1</sup> NH<sub>2</sub> amide II                  F = 170 °C (décomposition)</p>
<p><u>EXEMPLE 92</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub></p>	<p><u>Spectre infra-rouge (nujol)</u>                  1767 cm<sup>-1</sup> β Lactame C=N-OR 1640 cm<sup>-1</sup>                  1665 cm<sup>-1</sup> C=O amide                  1615 cm<sup>-1</sup> CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup>                  1590 cm<sup>-1</sup> aromatique                  1540 cm<sup>-1</sup> amide II                  1480 cm<sup>-1</sup> thiazole, NH<sub>2</sub>  <u>Spectre ultra-violet</u>                  éthanol Max. 283 nm ε = 16300                  éthanol Max. 275 nm ε = 16700                  Max. 277 nm ε = 20000                  F &gt; 260 °C (décomposition)</p>

<p><u>EXEMPLE 93</u></p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H</p>	 <p>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>⊖</sup></p>	<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1495 cm<sup>-1</sup> β Lactame          1612 cm<sup>-1</sup> Amide C=O          1635 cm<sup>-1</sup> C=C C=N          ⊕ N</p> <p>1580 cm<sup>-1</sup> amide II          1540 cm<sup>-1</sup> Thiazole          1500 cm<sup>-1</sup> aromatique          CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup></p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Infl. 256 nm E<sub>1</sub> = 194 ε = 15100          Max. 293 nm E<sub>1</sub> = 184 ε = 14300          Max. 412 nm E<sub>1</sub> = 6</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl 0,1N)</u></p> <p>Infl. 220 nm E<sub>1</sub> = 223 ε = 28100          Max. 260 nm E<sub>1</sub> = 232 ε = 17400          Max. 285 nm E<sub>1</sub> = 223 ε = 10900          Infl. 340 nm E<sub>1</sub> = 140 ε = 10900</p> <p>F = 186° C (décomposition)</p>
--------------------------	--	---	----------	-------------------------	---

<p><u>EXEMPLE 94</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u></p> <p>1713 cm<sup>-1</sup> β Lactame          1693 cm<sup>-1</sup> amide c=O          1570 cm<sup>-1</sup> amide II          1525 cm<sup>-1</sup> thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u></p> <p>Max. 242 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 374</math> <math>\epsilon = 28700</math>          Max. 295 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 194</math> <math>\epsilon = 14900</math>          Max. 405 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 7</math></p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl 0,1/N)</u></p> <p>Max. 249 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 357</math> <math>\epsilon = 27400</math>          Max. 286 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 215</math> <math>\epsilon = 16500</math>          InFL. 306 nm <math>E_{1\%}^{1\text{cm}} = 177</math> <math>\epsilon = 13600</math></p> <p>F = 170° C</p>
--------------------------	---	---	----------	-------------------------	---

<p><u>EXEMPLE 95</u></p>			<p>0</p>	<p>-CO<sub>2</sub>H</p>	<p><u>Spectre IR (nujol)</u>            1788 cm<sup>-1</sup> β Lactame            1680 cm<sup>-1</sup> amide C=O            3140 cm<sup>-1</sup>             1640 cm<sup>-1</sup>             1605 cm<sup>-1</sup> 1530 cm<sup>-1</sup> } aromatique            1590 cm<sup>-1</sup> 1510 cm<sup>-1</sup> } système conjugué COO<sup>⊖</sup>            1550 cm<sup>-1</sup> 1485 cm<sup>-1</sup> } amide II thiazole</p> <p><u>Spectre UV (éthanol)</u>            Max. 232 nm E<sub>1</sub> = 329 ε = 27300            Max. 241 nm E<sub>1</sub> = 190 ε = 15800            Max. 413 nm E<sub>1</sub> = 8</p> <p><u>Spectre UV (éthanol HCl 0,1/N)</u>            Infl. 233 nm E<sub>1</sub> = 278            Max. 250 nm E<sub>1</sub> = 288 ε = 23900            Infl. 280 nm E<sub>1</sub> = 224            Infl. 308 nm E<sub>1</sub> = 181 ε = 13400            F = 190° C.</p>
<p><u>EXEMPLE 96</u> (6S,7S) optiquement actif</p>			<p>0</p>	<p><math>\frac{N}{C} = \frac{0,4 \times 0,618}{10}</math></p>	<p>R<sub>f</sub> = 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 cm<sup>3</sup>
- 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 cm<sup>3</sup>
- 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 cm<sup>3</sup>
- 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 cm<sup>3</sup>
- 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 cm<sup>3</sup>
- 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 cm<sup>3</sup>

**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						
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						
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

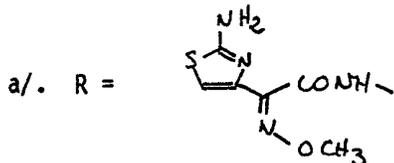


SOUCHES	Prod. ex. 93		Prod. ex. 95	
	24 H	48 H	24 H	48 H
Staphylococcus aureus. SG 511	1,2	1,2	2,5	5
Staphylococcus aureus 285	2,5	2,5	5	10
Staphylococcus aureus 54146	2,5	-	5	10
Streptococcus pyogenes A 561	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04
Streptococcus pyogenes 77 A	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04
Escherichia Coli 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

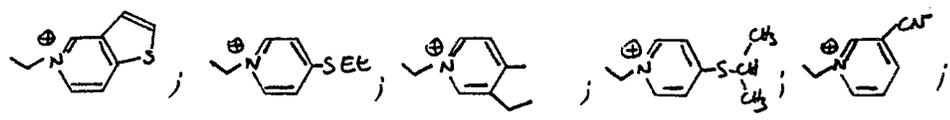
REVENICATIONS

1/. Les produits correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, n<sub>2</sub> représente le nombre 0 ; CO<sub>2</sub>A représente le radical CO<sub>2</sub>H ou CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup>.

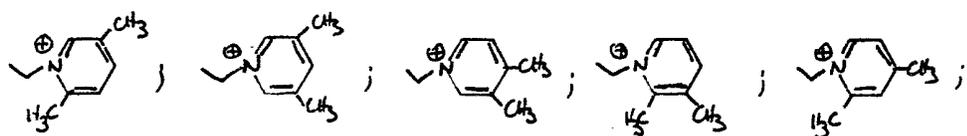
5



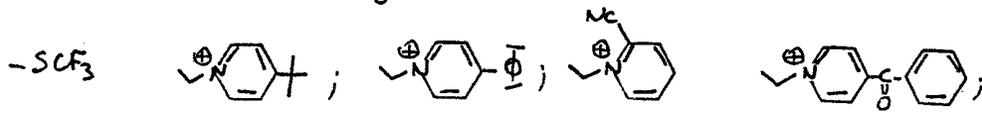
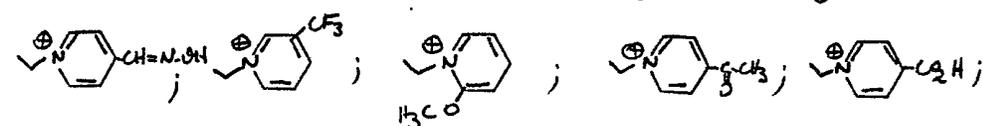
10 et R<sub>1</sub> =



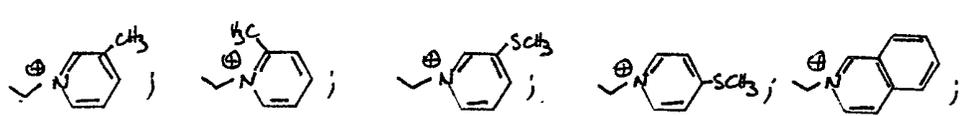
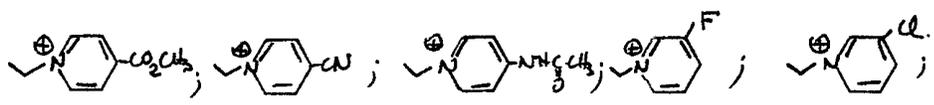
15



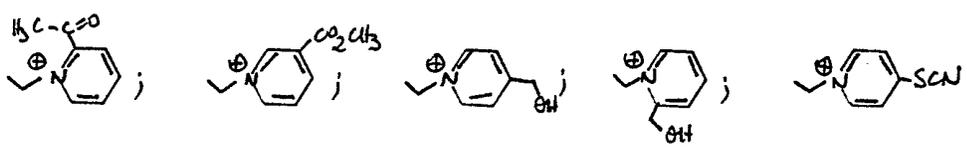
20



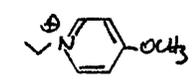
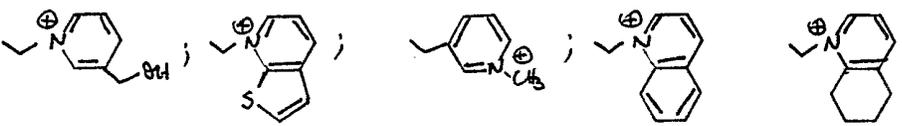
25

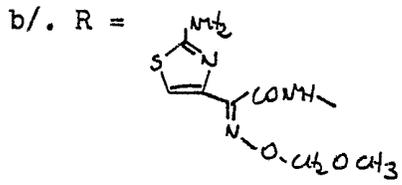


30

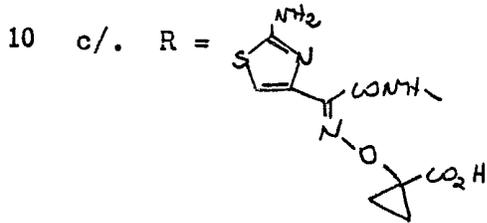
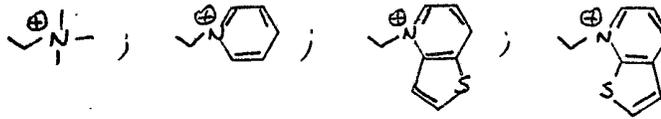


35

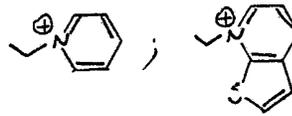




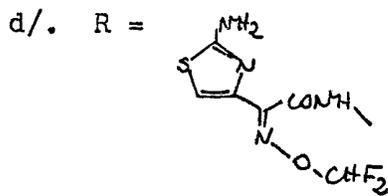
5 et R<sub>1</sub> =



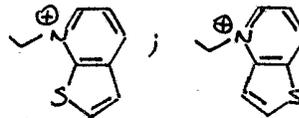
et R<sub>1</sub> =



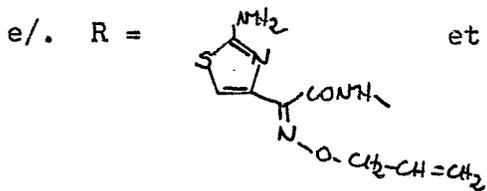
15



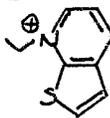
et R<sub>1</sub> =



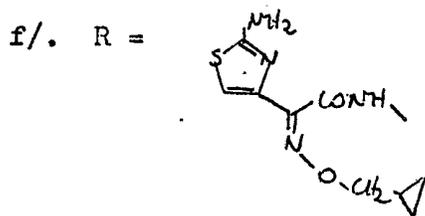
20



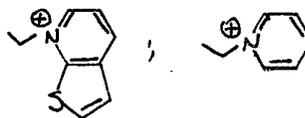
et R<sub>1</sub> =



30



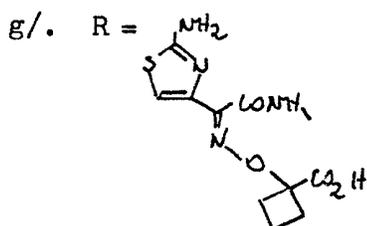
et R<sub>1</sub> =



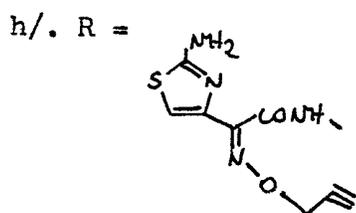
35

40

5

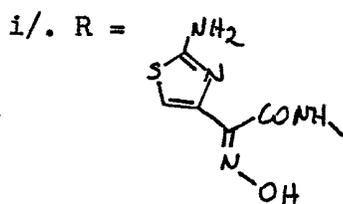
et R<sub>1</sub> =

10

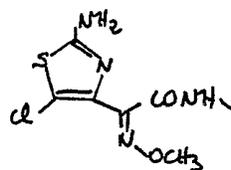
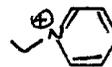
et R<sub>1</sub> =

15

20



ou

et R<sub>1</sub> =

25

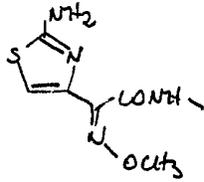
30

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

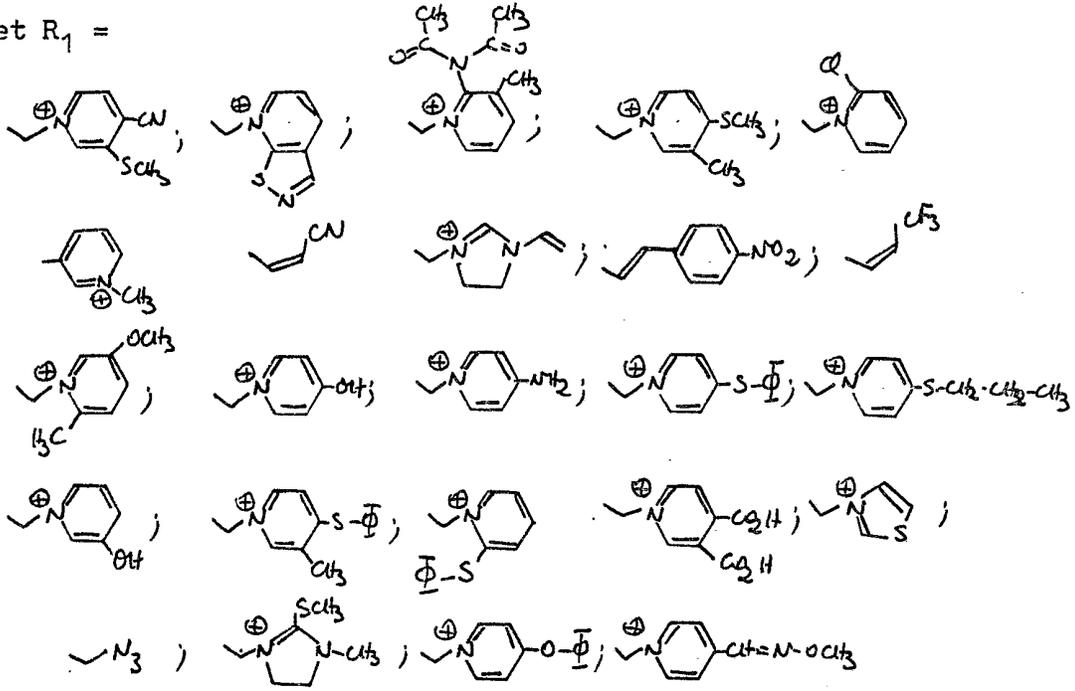
2/. Les produits correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, n<sub>2</sub> 35 représente le nombre 0 et CO<sub>2</sub>A = CO<sub>2</sub><sup>⊖</sup> ou CO<sub>2</sub>H.

40

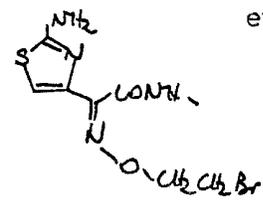
a/. R =



5 et R<sub>1</sub> =



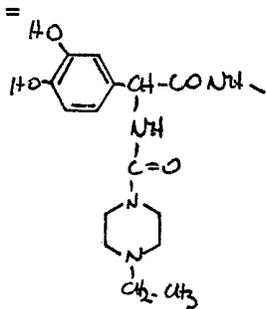
b/. R =



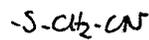
et R<sub>1</sub> =



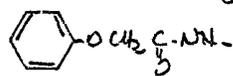
c/. R =



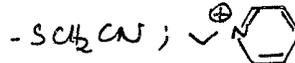
et R<sub>1</sub> =



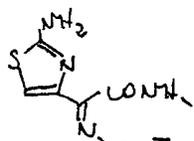
d/. R =



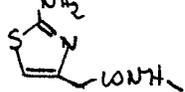
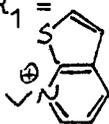
et R<sub>1</sub> =



e./ R =

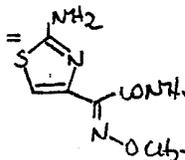
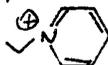
et R<sub>1</sub> =

f./ R =

et R<sub>1</sub> =

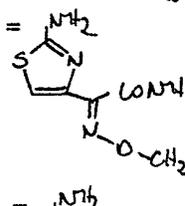
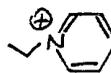
5

g./ R =

et R<sub>1</sub> =

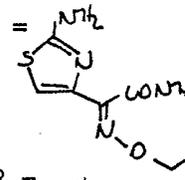
10

h./ R =

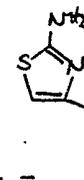
et R<sub>1</sub> =

15

i./ R =

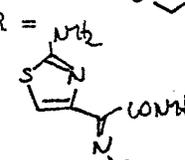


ou

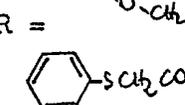
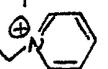
et R<sub>1</sub> =

20

j./ R =

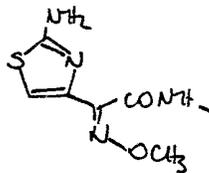
et R<sub>1</sub> =

k./ R =

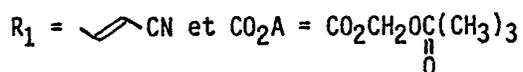
et R<sub>1</sub> =

25

30 ainsi que le produit dans lequel R :



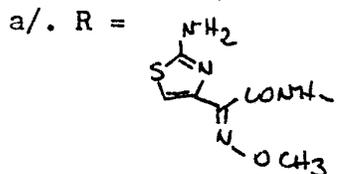
35



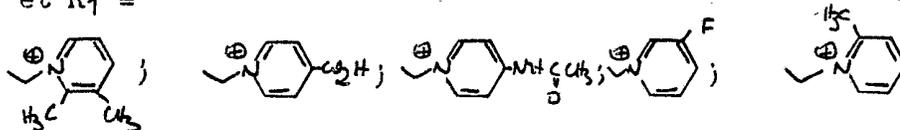
et les sels d'addition de ces produits avec les acides minéraux ou  
40 organiques.

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

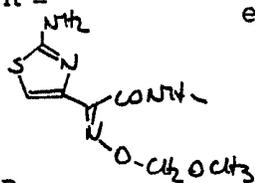
5



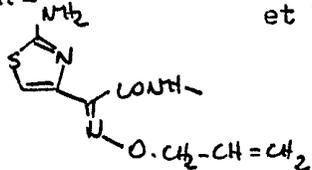
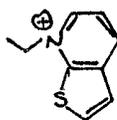
10

et  $R_1 =$ 

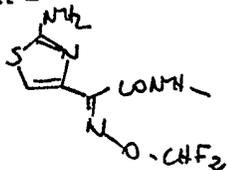
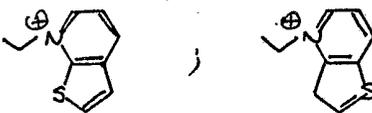
15

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

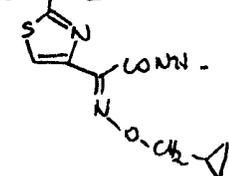
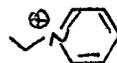
20

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

25

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

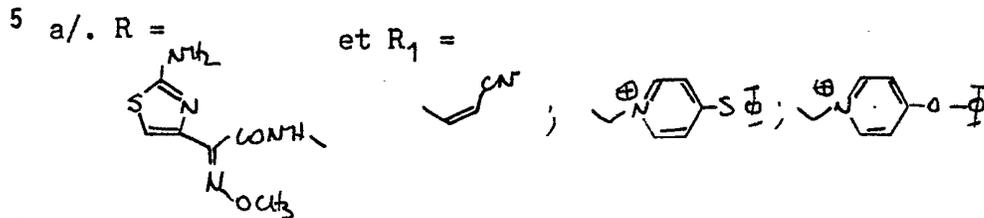
30

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

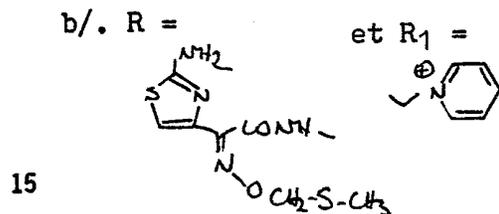
35

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

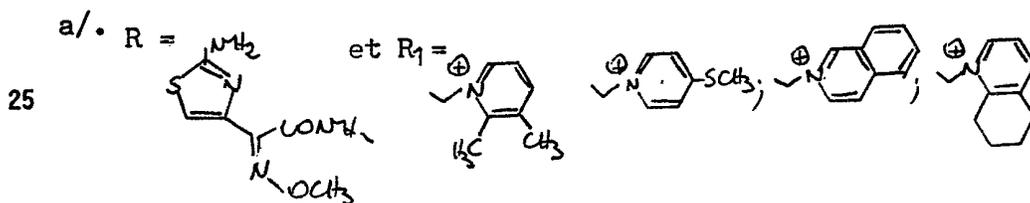


10

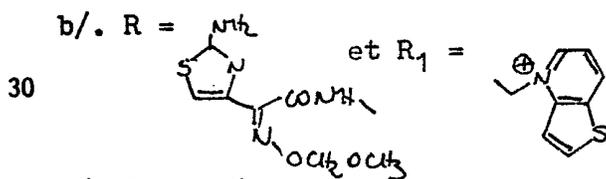


15

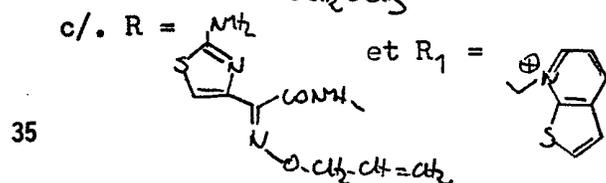
5/. Les produits selon les revendications 1 ou 3 correspondant à la formule générale I du brevet principal dans laquelle  $R_4$  représente un atome d'hydrogène,  $n_2$  représente le nombre 0,  $CO_2 A$  représente les radicaux  $CO_2H$  ou  $CO_2^\ominus$  et



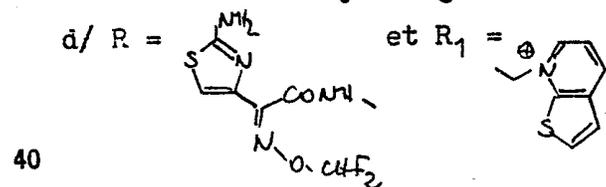
25



30



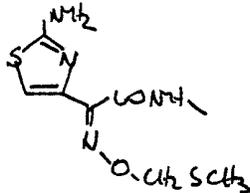
35



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.