

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 12.12.91.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 18.06.93 Bulletin 93/24.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF Société Anonyme
à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Aszodi Jozsef, Chantot Jean-François
et Gouin d'Ambrières Solange.

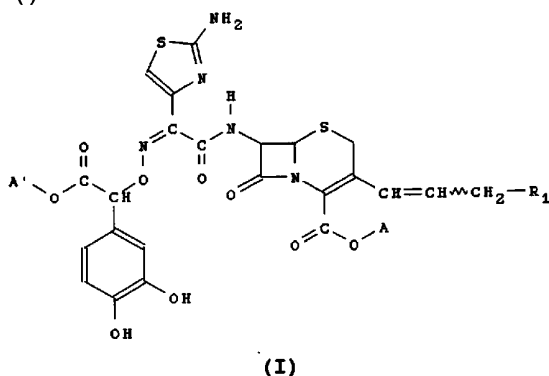
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Bourgoin André Roussel-Uclaf.

⑤4 Céphalosporines comportant un groupement (alpha-carboxy 3,4-dihydroxybenzyloxyimino), procédé et intermédiaires de préparation, application comme médicaments et composition pharmaceutiques.

⑤7 L'invention a pour objet les produits de formule générale (I):

Ces produits présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques qui justifient leur utilisation comme médicaments.



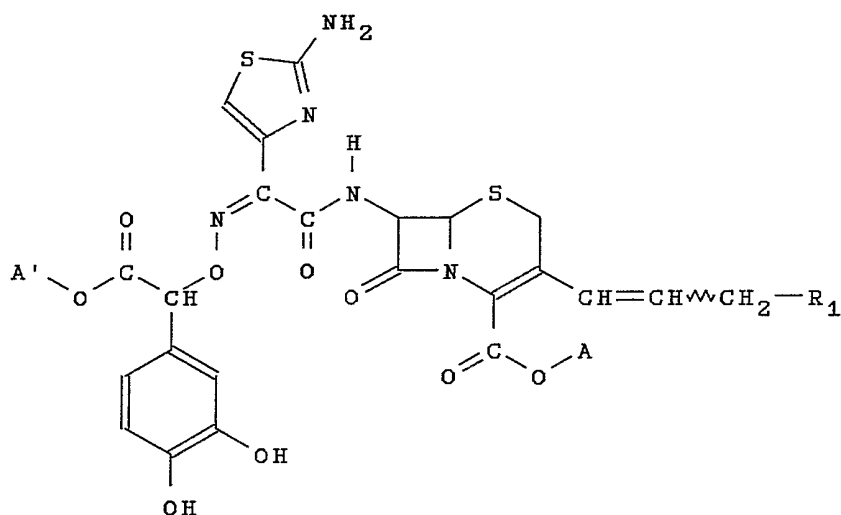
isomère syn, sous forme R ou S ou d'un mélange R, S, formule dans laquelle:

R₁ représente un radical ammonium quaternaire,
A et A' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou bien l'un ou chacun des CO₂A ou CO₂A', représente CO₂, leur procédé de préparation et les nouveaux intermédiaires obtenus.



La présente invention concerne de nouvelles céphalosporines comportant sur la chaîne en position 7, un radical (alpha-carboxy 3,4-dihydroxy benzyloxyimino) leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

L'invention a pour objet les produits de formule générale (I) :

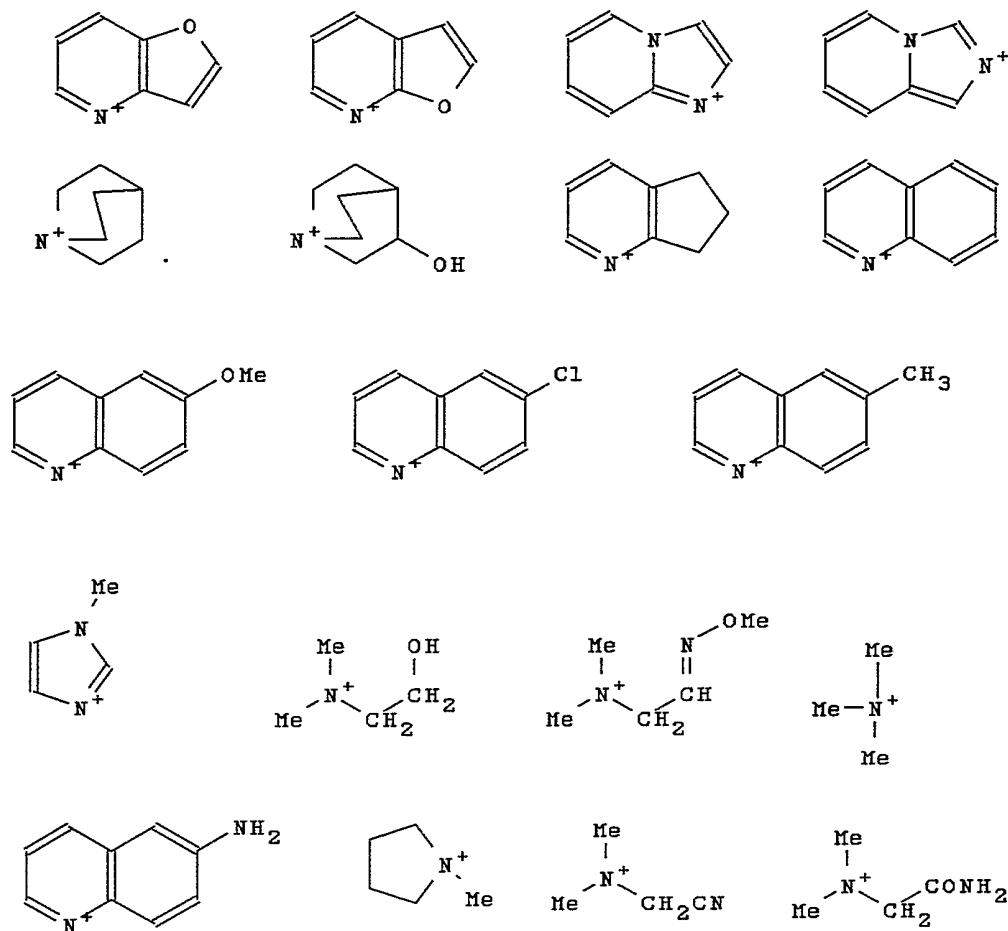


(I)

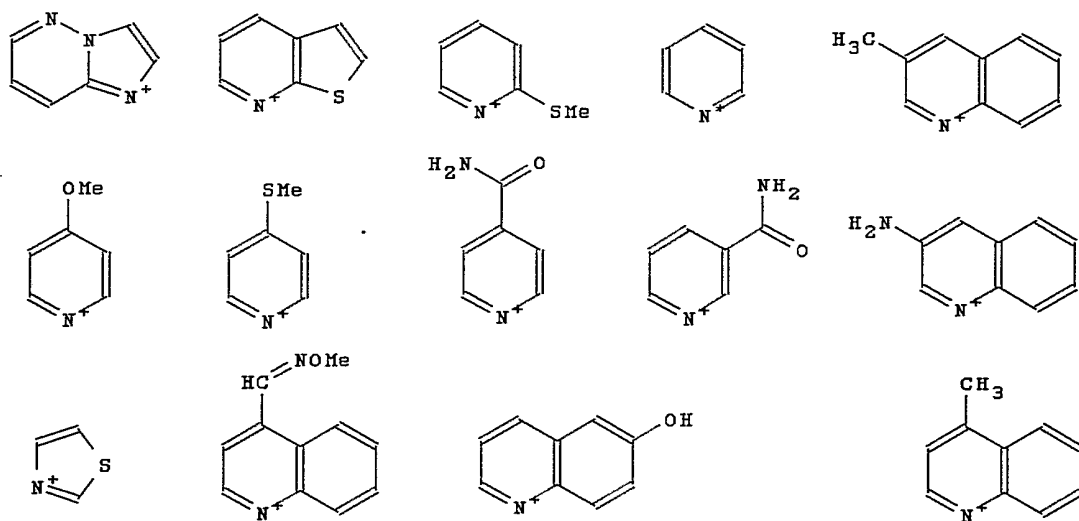
10

isomère syn, sous forme R ou S ou d'un mélange R, S, formule dans laquelle :

15 R₁ représente un radical choisi parmi les radicaux suivants :



ou encore l'un des radicaux :



et A et A' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou bien l'un ou chacun des CO_2A ou $\text{CO}_2\text{A}'$ représente CO_2^- ; le trait ondulé signifie que le groupement CH_2R_1 peut se trouver dans la position E ou Z ainsi que les sels des produits de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

Les produits de formule (I) peuvent également se présenter sous forme de sels d'acides organiques ou minéraux.

Parmi les acides avec lesquels on peut salifier le ou les groupements amino des produits (I), on peut citer entre autres, les acides acétique, trifluoroacétique, maléïque, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, para-toluène sulfonique, phosphorique, sulfurique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique.

Les produits peuvent également se présenter sous forme de sels internes.

Dans un mode préféré de l'invention, A' représente un atome d'hydrogène et CO_2A représente CO_2^- .

L'expression sous forme d'ammonium quaternaire indique que le radical R_1 est lié par le ou l'un des atomes d'azote qu'il comporte.

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle la configuration de la double liaison du substituant $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}_1$ est (E).

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus et dont les noms suivent :

- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-
 30 [(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] furo[2,3-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-
 35 [(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] furo[3,2-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabi-
 cyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] thièno[2,3-b]pyridinium
 5 isomère (R) et isomère (S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabi-
 cyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-méthoxy pyridinium
 10 (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabi-
 cyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-(méthylthio) pyri-
 15 dinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabi-
 cyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 2-(méthylthio) pyri-
 20 dinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabi-
 cyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-(aminocarbonyl)
 25 pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabi-
 cyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-(aminocarbonyl)
 30 pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 3-amino
 1-[3-[7-[[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium (R)
 35 ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 6-amino
 1-[3-[7-[[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia

- 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) 5 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-méthyl quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) 10 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-méthyl quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) 15 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-méthyl quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) 20 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-chloro quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) 25 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-méthoxy quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 3-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) 30 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] thiazolium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) 35 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-méthyl imidazolium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 5-[3-[7-[[(2-amino

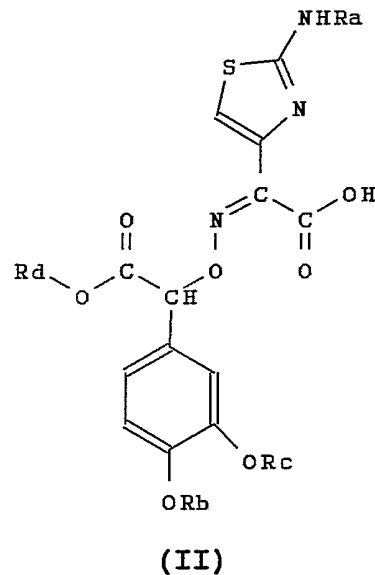
- 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-b]pyridazinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 5 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-b]pyridazinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 10 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-a]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 15 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 2-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,5-a]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 20 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)] 1-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] 6,7-dihydro 5H-pyridinium isomère (R) et isomère (S),
- 25 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] 1-méthyl pyrrolidinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 30 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-aza 1-azoniabicyclo[2,2,2]octane (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 35 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-hydroxy 4-aza

- 1-azoniabicyclo[2,2,2]octane (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl)
 [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 5 yl] N,N,N-triméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un
 mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 3-[7-[[2-
 amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy]
 imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,-
 10 2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl N-(2-hydroxy éthyl) 2-propèn-
 1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) N-(2-amino 2-oxo éthyl) 3-[7-
 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
 15 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl 2(E)-propèn-1-
 aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl)
 [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 20 yl] N-(cyanométhyl) N,N-diméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou
 (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl)
 [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 25 yl] N,N-diméthyl N-[(2-méthoxyimino) éthyl] 2(E)-propèn-1-
 aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 30 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-[(méthoxyimino)
 méthyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[2-amino 4-thia-
 zolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino]
 acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-
 35 2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ium (R) ou
 (S) ou d'un mélange (R+S).

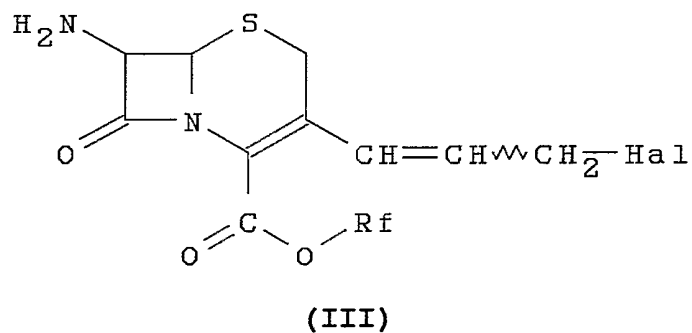
Il est entendu que les produits de formule (I) précités
 peuvent exister sous leur forme tautomère en 2-imino 2,3-

dihydro thiazol-4-yl.

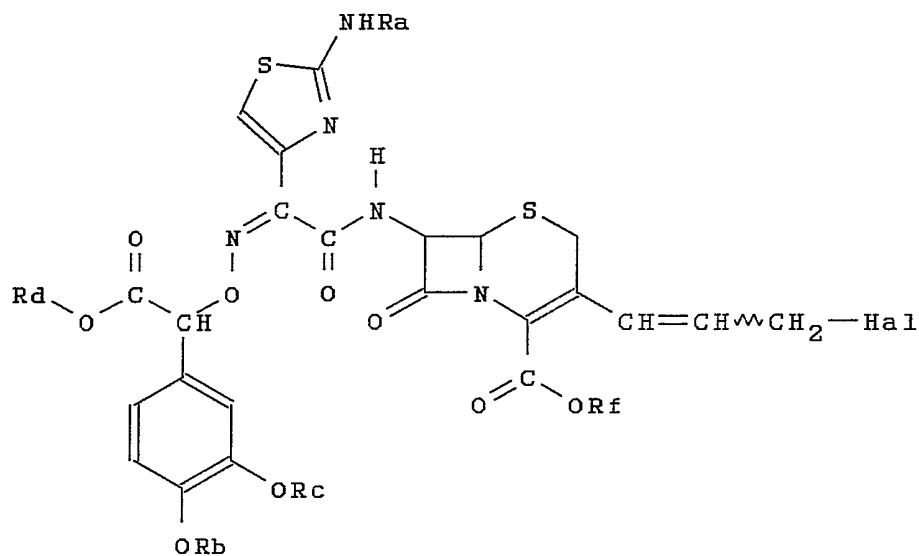
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait agir un produit de formule
5 (II) :



isomère syn, racémique ou optiquement actif ou un dérivé fonctionnel du produit de formule (II), dans laquelle R_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du
10 radical amino, R_b et R_c identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du radical hydroxy, R_d représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un groupement ester facilement éliminable, avec un produit de formule (III) :

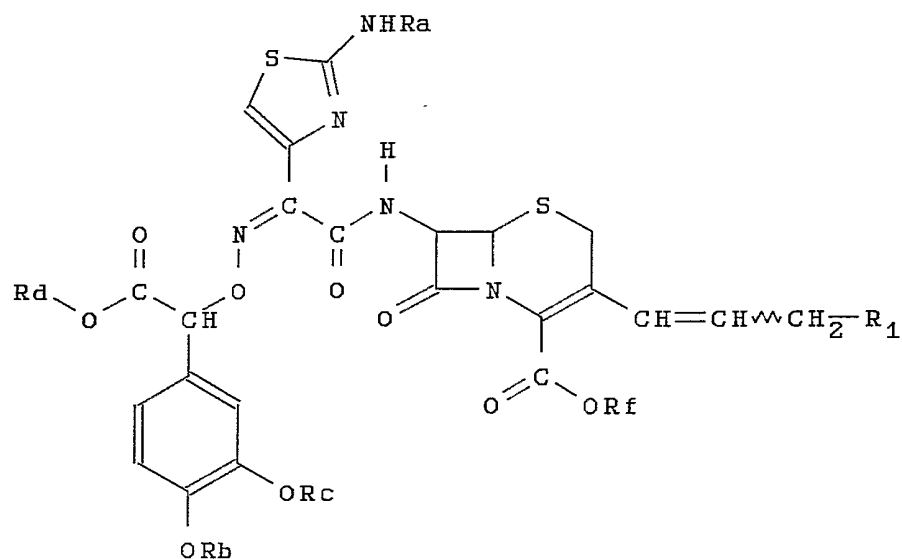


ou ses sels, dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, Rf représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un groupement ester facilement éliminable et le trait ondulé signifie que le groupement CH_2Hal peut se trouver dans la position E ou Z pour obtenir un produit de formule (IV) :



(IV)

que l'on fait agir avec un réactif capable d'introduire le radical R_1 pour obtenir un produit de formule (V) :



(V)

que, si désiré, l'on sépare en ses isomères E ou Z ou transforme les isomères Z en isomères E et produits de formule (V) que, si nécessaire ou si désiré, l'on soumet à une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- 5 a) coupure par hydrolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie des groupements esters ou des groupements de protection du radical amino ou des radicaux hydroxyles,
- b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,
- 10 c) salification par un acide du radical amino,
- d) séparation des produits sous forme de mélange R,S en R ou S.

Par réactif capable d'introduire le radical R_1 , on entend :

- 15 un réactif constitué du radical R_1 lui-même, celui-ci n'étant pas sous forme d'ammonium quaternaire ; notamment si l'on veut introduire un radical pyridinium, on opérera avec la pyridine ;

les groupements ester facilement éliminables que peuvent

- 20 représenter R_d et R_f peuvent être par exemple l'ester formé avec les radicaux butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, acétoxyméthyle, propionyloxyméthyle, butyryloxyméthyle, valéryloxyméthyle, pivaloyloxyméthyle, 2-acétoxyéthyle, 2-propionyloxyéthyle, 2-butyryloxyéthyle.

- 25 On peut également citer les radicaux 2-iodoéthyle, 2,2,2-trichloro éthyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle, benzyle, 4-méthoxybenzyle, 4-nitrobenzyle, phényléthyle, trityle, diphénylméthyle, 3,4-diméthoxyphényle.

- On peut également citer les radicaux phényle, 4-chloro
30 phényle, tolyle, tert-butylphényle.

On préfère le radical diphénylméthyle pour R_d et 4-méthoxybenzyle ou diphénylméthyle pour R_f .

- Le groupement protecteur du radical amino que peut représenter R_a peut être par exemple un radical alkyle de 1 à 6
35 atomes de carbone tel que, préférentiellement, tert-butyle ou tert-amyle.

R_a peut également représenter un groupement acyle aliphatique, aromatique ou hétérocyclique ou un groupe

carbamoyle. On peut citer les groupements alcanoyles inférieurs tel que par exemple formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle, pivaloyle.

- 5 R_a peut également représenter un groupe alkoxy ou cycloalkoxycarbonyle inférieur tel que par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, isopropyloxycarbonyle, butyloxycarbonyle, tert-butylloxycarbonyle, pentyloxycarbonyle, hexyloxycarbonyle, un
10 groupe benzoyle, toluolyle, naphthoyle, phthaloyle, mésyle, phénylacétyle, phénylpropionyle, un groupe aralcoxycarbonyle, tel que benzyloxycarbonyle.

Les groupements acyles peuvent être substitués par exemple par un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. On
15 peut citer les radicaux chloroacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle, bromoacétyle ou trifluoroacétyle.

R_a peut également représenter un groupement aralkyle inférieur tel que benzyle, 4-méthoxybenzyle, phényléthyle, trityle, 3,4-diméthoxybenzyle ou benzhydryle.

- 20 R_a peut également représenter un groupe haloalkyle tel que trichloroéthyle.

R_a peut également représenter un groupement chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, phénoxyacétyle, caprylyle, n-décanoyle, acryloyle, trichloro-
25 éthoxycarbonyle.

R_a peut également représenter un groupement méthyl carbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle, ainsi que les thiocarbamoyles correspondants.

On préfère le groupement trityle.

- 30 La liste ci-dessus n'est pas limitative, il est évident que d'autres groupements protecteurs des amines, groupements connus en particulier dans la chimie des peptides, peuvent également être utilisés.

Le groupement de protection des radicaux hydroxyles que
35 peuvent représenter R_b et R_c , peut être choisi dans la liste ci-dessous :

R_b et R_c peuvent représenter un groupe acyle tel que par exemple formyle, acétyle, propionyle, chloroacétyle, bromo-

acétyle, dichloro-acétyle, trichloroacétyle, trifluoroacétyle, méthoxyacétyle, phénoxyacétyle, benzoyle, benzoylformyle, p-nitrobenzoyle. On peut citer également les groupements éthoxy carbonyle, méthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, 2,2,2-
5 trichloro-éthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, tétrahydropyrannyle, tétrahydrothiopyrannyle, méthoxytétrahydropyrannyle, trityle, benzyle, 4-méthoxybenzyle, benzhydryle, trichloroéthyle, 1-méthyl 1-méthoxyéthyle, phtaloyle.

10 On peut également citer d'autres acyles tels que butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle et pivaloyle.

On peut également citer les radicaux phénylacétyle, phénylpropionyle, mésyle, chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle,
15 para-tert-butylbenzoyle, caprylyle, acryloyle, méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle.

On peut également citer les radicaux alkoxy alkoxy méthyle tel que méthoxy éthoxy méthyle.

Les radicaux R_b et R_c peuvent également former ensemble
20 un radical méthylènedioxy, isopropylènedioxy, 1,1-cyclohexyl bis(oxy), diphénylméthylènedioxy, carbonate ou hydroxy boran-nylbis(oxy).

On préfère le groupement méthoxy éthoxy méthyle pour les substituants R_b et R_c .

25 Dans un mode d'exécution du procédé, on fait agir un dérivé fonctionnel du produit de formule (II). Ce dérivé fonctionnel peut être par exemple un halogénure, un anhydride symétrique ou mixte, l'amide, l'azide ou un ester activé.

Comme exemple d'anhydride mixte on peut citer par exemple
30 celui formé avec le chloroformiate d'isobutyle et celui formé avec le chlorure de pivaloyle et les anhydrides mixtes carboxylique-sulfonique formé par exemple avec le chlorure de para-toluène sulfonyle.

Comme exemple d'ester activé, on peut mentionner l'ester
35 formé avec le 2,4-dinitrophénol et celui formé avec l'hydroxybenzothiazole.

Comme exemple d'halogénure, on peut citer le chlorure ou le bromure.

L'anhydride peut être formé in situ par action de carbodiimide N,N'-disubstitué, par exemple le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou le 1-(3-diméthylamino propyl) 3-éthyl carbodiimide (EDC).

- 5 La réaction d'acylation est conduite de préférence dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène. On peut cependant utiliser d'autres solvants tels que le tétrahydrofuranne, le chloroforme ou le diméthylformamide.

Lorsqu'on utilise un halogénure d'acide et de manière
10 générale lorsqu'une molécule d'acide halohydrigue est libérée au cours de la réaction, on réalise la réaction de préférence en présence d'une base telle que la soude, la potasse, les carbonates et carbonates acides de sodium ou de potassium, l'acétate de sodium, la triéthylamine, la pyridine, la morpho-
15 line ou la N-méthylmorpholine.

La température de réaction est en général inférieure ou égale à la température ambiante.

On peut également faire agir directement un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) en présence d'un
20 carbodiimide telle que le diisopropylcarbodiimide ou le 1-(3-diméthylamino propyl) 3-éthyl carbodiimide (EDC). Un exemple d'une telle préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale.

L'action des réactifs capable d'introduire le radical R_1
25 sur le produit de formule (IV) est effectuée dans les conditions suivantes :

Lorsque Hal représente par exemple un atome de chlore, on peut effectuer in situ ou séparément une substitution de l'atome de chlore par un atome d'iode en présence d'iodure de
30 sodium puis ajoute ensuite le réactif désiré, en présence ou non d'un solvant organique tel que l'acétonitrile ou le tétrahydrofuranne. Des exemples de telles réactions sont décrits ci-après dans la partie expérimentale.

On peut également faire agir sur le produit de formule (IV) dans lequel Hal représente un atome de chlore, le
35 réactif désiré en présence de tétrafluoroborate d'argent.

L'isomérisation des produits de formule (V) peut être différente de celle des produits de formule (IV) utilisés au

départ. Dans le cas où l'on isole l'isomère Z, on peut transformer cet isomère en isomère E selon les méthodes usuelles, notamment par action de l'iode.

L'action sur le produit de formule (V) d'un ou plusieurs agents d'hydrolyse, d'hydrogénolyse ou de la thiourée a pour but d'éliminer le radical R_a lorsque celui-ci représente un radical protecteur du radical amino, d'éliminer les radicaux R_b et R_c lorsque ceux-ci représentent un groupement protecteur des radicaux hydroxyle et/ou d'éliminer les radicaux R_d et R_f lorsque ceux-ci représentent, parmi les groupements esters facilement clivables l'un de ceux que l'on désire éliminer.

Etant donné les groupements protecteurs préférés que l'on utilise : trityle pour R_a , méthoxy éthoxy méthyle pour R_b et R_c , diphenylméthyle pour R_d et 4-méthoxybenzyle ou diphenylméthyle pour R_f , on utilise de préférence l'acide trifluoroacétique sans solvant ou dans un solvant tel que l'anisole ou un mélange de solvants tels que anisole/chlorure de méthylène. On obtient alors un sel avec l'acide trifluoroacétique. On peut revenir à la base libre par action d'une base telle que le carbonate de triéthylamine.

La salification des produits peut être effectuée selon les méthodes usuelles.

La salification peut, par exemple, être obtenue par action, sur un produit sous forme acide ou sur un solvat, par exemple, le solvat éthanolique ou un hydrate de cet acide, d'une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le carbonate ou le carbonate acide de sodium ou de potassium. On peut également utiliser les sels d'acides minéraux tels que le phosphate trisodique. On peut également faire appel à des sels d'acides organiques.

Comme sels d'acides organiques, on peut mentionner, par exemple, les sels de sodium d'acides carboxyliques aliphatiques, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés de 1 à 18 et de préférence de 2 à 10 atomes de carbone. Les chaînes aliphatiques de ces acides peuvent être interrompues par un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'oxygène ou le soufre ou substituées par des radicaux aryle, comme, par exemple :

phényle, thiényle, furyle, par un ou plusieurs radicaux hydroxyles ou par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que fluor, chlore ou brome, préférentiellement chlore, par un ou plusieurs radicaux carboxyliques ou alkoxycarbonyles inférieurs, 5 de préférence méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou propyloxy-carbonyle, par un ou plusieurs radicaux aryloxy, de préférence phénoxy.

De plus, on peut utiliser comme acides organiques, des acides aromatiques suffisamment solubles comme, par exemple, 10 des acides benzoïques substitués, de préférence par des radicaux alkyles inférieurs.

Comme exemples de tels acides organiques, on peut mentionner :

les acides formique, acétique, acrylique, butyrique, adipique, 15 isobutyrique, n-caproïque, isocaproïque, chloropropioniques, crotonique, phénylacétique, 2-thiénylacétique, 3-thiénylacétique, 4-éthylphénylacétique, glutarique, l'ester mono-éthylrique de l'acide adipique, les acides hexanoïque, heptanoïque, décanoïque, oléïque, stéarique, palmitique, 3-hydroxy- 20 propionique, 3-méthoxypropionique, 3-méthylthiobutyrique, 4-chlorobutyrique, 4-phénylbutyrique, 3-phénoxybutyrique, 4-éthylbenzoïque, 1-propylbenzoïque.

On utilise cependant de préférence comme sels de sodium, l'acétate de sodium, le 2-éthyl hexanoate de sodium ou le 25 diéthyl acétate de sodium.

La salification peut également être obtenue par action d'une base organique comme la triéthylamine, la diéthylamine, la triméthylamine, la propylamine, la N,N-diméthyl éthanolamine, le tris[(hydroxyméthyl) amino] méthane, la méthylamine, 30 l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexyl amine, la morpholine et la benzylamine.

Elle peut également être obtenue par action de l'arginine, de la lysine, de la procaine, de l'histidine, de la N-méthyl glucamine.

35 Cette salification est réalisée de préférence dans un solvant ou un mélange de solvants tels que l'eau, l'éther éthylique, le méthanol, l'éthanol ou l'acétone.

Les sels sont obtenus sous forme amorphe ou cristallisée

selon les conditions réactionnelles employées.

Les sels cristallisés sont préparés de préférence en faisant réagir les acides libres avec l'un des sels des acides carboxyliques aliphatiques mentionnés ci-dessus, de préférence, avec l'acétate de sodium.

La salification des produits par les acides minéraux ou organiques est effectuée dans les conditions usuelles.

Les produits de formule (I) comportent plusieurs carbones asymétriques. Dans le noyau cepème, qui comporte deux carbones asymétriques, les deux carbones sont dans la configuration R. Par ailleurs le radical présent sur la fonction oxyimino comporte également un carbone asymétrique qui peut être sous forme R ou S ou sous forme d'un mélange R,S. La séparation des deux diastéréoisomères peut être effectuée par les moyens connus de l'homme du métier, par exemple par chromatographie.

Les produits de formule générale (I) 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 klebsiella, les salmonella, les proteus et les pseudomonas, est particulièrement remarquable.

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits ainsi que leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles et notamment dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires.

Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses 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 formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a spécialement pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits dont les noms suivent :

- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-
 10 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] furo[2,3-b]pyridinium
 (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-
 15 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] furo[3,2-b]pyridinium
 (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-
 20 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] thièno[2,3-b]pyridi-
 nium isomère (R) et isomère (S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 25 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-méthoxy pyridinium
 (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 30 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-(méthylthio)
 pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 35 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 2-(méthylthio)
 pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)

- méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-(aminocarbonyl) pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7-
- 5 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-(aminocarbonyl) pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 3-amino 1-
- 10 [3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 6-amino
- 15 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy-phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7-
- 20 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-méthyl quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7-
- 25 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-méthyl quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7-
- 30 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-méthyl quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7-
- 35 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-chloro quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-méthoxy quino-
 5 léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 3-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] thiazolium (R) ou (S)
 10 ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-méthyl imidazolium
 15 (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 5-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazo-
 lyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-b]pyridazinium (R) ou (S) ou
 20 d'un mélange (R+S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[(2-amino
 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino]
 acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-
 2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-b]pyridazinium (R) ou
 25 (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazo-
 lyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-a]pyridinium (R) ou (S) ou d'un
 30 mélange (R+S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 2-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazo-
 lyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,5-a]pyridinium (R) ou (S) ou d'un
 35 mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[(2-
 amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy]
 imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,-

- 2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propèn-1-yl] 6,7-dihydro 5H-pyrindinium isomère (R) et isomère (S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phén-yl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propèn-1-yl] 1-méthyl pyrrolidinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phén-yl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propèn-1-yl] 4-aza 1-azoniabicyclo[2,2,2]octane (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phén-yl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propèn-1-yl] 3-hydroxy 4-aza 1-azoniabicyclo[2,2,2]octane (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phén-yl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N,N-triméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phén-yl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl N-(2-hydroxy éthyl) 2-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) N-(2-amino 2-oxo éthyl) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phén-yl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phén-yl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N-(cyanométhyl) N,N-diméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl]

[[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl N-[(2-méthoxyimino) éthyl] 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

- 5 Il est entendu que les produits de formule (I) précités peuvent exister sous leur forme tautomère en 2-imino 2,3-dihydro thiazol-4-yl,
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propèn-1-yl] 4-[(méthoxyimino) méthyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propèn-1-yl] imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S).

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

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

- 25 Les produits de formule (I) et notamment ceux dans laquelle A représente un ester clivable peuvent être administrés par voie orale.

Les compositions selon l'invention 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, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y
35 être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le 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
5 forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, 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
10 considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 0,250 g et 4 g par jour, par voie orale chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1 ou encore comprise entre 0,500 g et 1 g trois fois par jour par voie intramusculaire.

Les produits de formule (I) peuvent également être uti-
15 lisés comme désinfectants des instruments chirurgicaux.

L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits inter-
médiaires nécessaires à la préparation des produits de for-
mule (I) telle que définie ci-dessus, les produits de
20 formule (IV) et les produits de formule (V) dans laquelle R_a représente un groupement protecteur du radical amino, les formules (IV) et (V) étant telles que définies ci-dessus.

Les produits de formule (II) sont connus dans la littérature, notamment dans les demandes de brevets européens
25 EP 0.238.061 ou EP 0.266.060 ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles.

Les produits de formule (III) sont également connus dans la littérature, notamment dans les demandes de brevets britan-
niques GB 2.134.522 ou allemandes DE 3512225.

30 Les exemples suivants illustrent l'invention sous toute-fois la limiter.

EXEMPLE 1 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-
[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
35 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] furo[2,3-b]pyridinium
(R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

Stade A : [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[[[(diphénylméthoxy
carbonyl] [3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] méth-

oxy] imino] [2-[(triphénylméthyl) amino] 4-thiazolyl] acétyl] amino] 3-(3-chloro 1-propényl) 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-3-yl-2-carboxylate de p-méthoxy benzyle.

On refroidit à 0°C une suspension comprenant 3,75 g
5 d'acide [[(diphénylméthoxycarbonyl) [3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] méthoxy] imino] [2-[(triphénylméthyl) amino] 4-thiazolyl] acétique isomère syn (décrit dans le brevet européen EP 238061) et 1,81 g de 7-amino 3-(3-chloro-propényl) 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carbo-
10 xylate de p-méthoxy benzyle (préparé comme indiqué dans le brevet européen EP 0 333 154 dans du dichlorométhane, et ajoute 0,920 g de chlorhydrate de N-(diméthylaminopropyl) N'-éthyl carbodiimide. On maintient la solution obtenue à 0°C sous agitation pendant 30 minutes. On lave la phase organique
15 avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche et élimine les solvants. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-éther 85-15) et concrétion dans l'éther isopropylique, on obtient 4,546 g de produit attendu.

20 RMN (CDCl₃ 400 MHz en ppm)

5,10 à 5,32 : CO₂-CH₂-Ar (Ar : cycle aromatique)

3,80 : Ar-O-CH₃

Stade B : [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 7-[[[(diphénylméthoxy carbonyl) [3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] méthoxy] imino] [2-[(triphénylméthyl) amino] 4-thiazolyl] acétyl] amino] 3-(3-iodo 1-propényl) 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-3-yl-2-carboxylate de p-méthoxy benzyle.
25

On agite pendant 1 heure à température ambiante un mélange de produit obtenu au stade A, 10 cm³ d'acétone et
30 341 mg d'iodure de sodium et environ 10 mg d'iode, évapore le solvant puis reprend le résidu par 80 cm³ de dichlorométhane. On lave la phase organique avec une solution aqueuse de thio sulfate de sodium puis à l'eau. On sèche, élimine les sol-
35 vants, chromatographie sur silice [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (8-2)] et obtient 853 mg de produit attendu.

RMN du proton, (CDCl₃ 300MHz)

6,9 à 7,35 : -CH=CH-CH₂-I, Ar-H

6,13 (d,t J=15 et 8) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{I}$, isomérisation E

4,0 (d) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{I}$

Stade C : ($\pm$)(cis)(Z) iodure de 7-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino]

5 acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propényl] furo[2,3-b]pyridinium

On agite pendant deux heures et demi 1,928 g du produit préparé au stade B, 0,365 g de furo[2,3-b]pyridine et 2 cm³ de dichlorométhane, ajoute 40 cm³ d'éther sulfurique, isole le

10 précipité, rince à l'éther, sèche et chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-méthanol (92-8) ; on recueille 0,5106 g du produit attendu. Rf =0,38

RMN du proton (CDCl₃, 400 MHz, en ppm)

3,22 (s), 3,29 (s) et 3,35 (s) : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$

15 3,79 (s) : Ar-OCH₃

3,10 à 3,9 : $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$ et $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$

5,00 (d) et 5,04 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$

5,15 à 5,35 : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$

5,32 (s) : $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$

20 5,79 (dd) et 5,85 (dd) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$

5,99 (dédoublé) : Ar-CH(C=O)-O-

6,34 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$

6,77 (dédoublé) : $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}-$

6,84 à 7,45 : Ar-H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ et le H en position 3 du

25 furo[2,3-b]pyridinium

7,87 (m) : H en position 5 du furo[2,3-b]pyridinium

8,03 (m) : H en position 2 du furo[2,3-b]pyridinium

8,35 (d) : les -NH-

8,66 (m) : H en positions 4 et 6 du furo[2,3-b]pyridinium

30 **Stade D** : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] furo[2,3-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

35 On agite pendant une heure et quinze minutes 0,516 g du produit préparé au stade précédent 5,1 cm³ d'une solution d'acide trifluoroacétique à 10 % d'anisole ; on ajoute ensuite 30 cm³ d'éther sulfurique, agite de nouveau pendant une heure et

demi, filtre rince et sèche.

On recueille 0,261 g du produit recherché.

RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)

- 3,50 à 3,78 (m) : $-S-\underline{CH}_2-C(CH=CH-)=C-$
- 5 5,16 (d dédoublé) : $-CO-NH-CH(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$
- 5,31 (s) : $Ar-\underline{CH}(C=O)-O-$
- 5,58 (m) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$
- 5,77 (m) : $-CO-NH-\underline{CH}(C=O)-CH(N-)-S-$
- 6,32 (m) : $-CH=\underline{CH}-CH_2-N^+$
- 10 6,65 à 6,80 (m) : $\underline{H}$ aromatiques du (3,4-dihydroxy phényle)
($Ar-\underline{H}$)
- 6,85 (s) : $-S-\underline{CH}-C(C=N-)-N=$
- 7,07 (d dédoublé) : $-\underline{CH}=\underline{CH}-CH_2-N^+$
- 7,52 (d) : $\underline{H}$ en position 3 du furo[2,3-b]pyridinium
- 15 7,98 (dd) : $\underline{H}$ en position 5 du furo[2,3-b]pyridinium
- 8,61 (d) : $\underline{H}$ en position 2 du furo[2,3-b]pyridinium
- 8,89 (dl) et 8,93 (d) : $\underline{H}$ en positions 4 et 6 du furo[2,3-b]pyridinium
- 7,31 (sl) (2 H) et 9,04 (m) (2 H) : $\underline{H}$ mobiles
- 20 9,53 (d) et 9,61 (d) : $-CO-NH-\underline{CH}(C=O)-CH(N-)-S-$
- EXEMPLE 2** : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phényle) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényle] furo[3,2-b]pyridinium
- 25 (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S)
- En opérant d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, en utilisant comme agent de quaternisation, le furo[3,2-b]pyridine, on obtient le produit recherché.
- RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)
- 30 $-S-\underline{CH}_2-C(CH=CH-)=C-$ masqué
- 5,14 (d dédoublé) : $-CO-NH-CH(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$
- 5,32 (s) : $Ar-\underline{CH}(C=O)-O-$
- 5,61 (m) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$
- 5,76 (m) : $-CO-NH-\underline{CH}(C=O)-CH(N-)-S-$
- 35 6,30 (m) : $-CH=\underline{CH}-CH_2-N^+$ isomère E
- 6,6 à 6,78 (m) : $Ar-\underline{H}$
- 6,86 (s) : $-S-\underline{CH}-C(C=N-)-N=$
- 7,02 (d dédoublé) : $-\underline{CH}=\underline{CH}-CH_2-N^+$

7,78 (sl) : H en position 3 du furo[3,2-b]pyridinium
 8,06 (dd) : H en position 6 du furo[3,2-b]pyridinium
 8,92 (d) : H en position 2 du furo[3,2-b]pyridinium
 8,97 (d) à 9,04 (m) : H en positions 5 et 7 du furo[3,2-b]-
 5 pyridinium

9,0 (m) : H mobiles

9,48 (d) et 9,56 (d) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

EXEMPLE 3 : le sel interne de (S) (cis) (Z) 7-[3-[7-[[2-amino
 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino]
 10 acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-
 2-en-3-yl] 2(E)-propényl] thiéno[2,3-b]pyridinium

En opérant d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, en
 utilisant comme produit de départ l'acide [[(S)-(diphé-
 nylméthoxycarbonyl) [3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy]

15 phényl] méthoxy] imino] [2-[(triphénylméthyl) amino] 4-thiazo-
 yl] acétique isomère syn (décrit dans les brevets européens
 EP 0266060 et 0280521) et comme agent de quaternisation le
 thiéno[2,3-b]pyridine, on obtient le produit recherché.

Rf= 0,5 [Chromatographie sur couche mince (CCM) ; éluant :

20 acétone-eau (4-1)]

Alpha_D = -11,5° [concentration (c) = 0,9 dans le DMSO],

RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)

3,51 (m) : -S-CH₂-C(CH=CH-)=C-

5,15 (d J=5) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

25 5,32 (s) : Ar-CH(C=O)-O-

5,67 (d, J=6) : -CH=CH-CH₂-N⁺

5,8 (dd, sl après échange) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

6,27 (dt J=16 et 6) : -CH=CH-CH₂-N⁺ isomère E

6,6 à 6,87 (m) : Ar-H et -S-CH-C(C=N-)-N=

30 7,13 (d J=6) : -CH=CH-CH₂-N⁺

7,89 (d) : H en position 3 du thiéno[2,3-b]pyridinium

8,15 (dd) : H en position 5 du thiéno[2,3-b]pyridinium

8,28 (d) : H en position 2 du thiéno[2,3-b]pyridinium

9,08 (d) : H en position 4 du thiéno[2,3-b]pyridinium

35 9,22 (d) : H en position 6 du thiéno[2,3-b]pyridinium

9,55 (d) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

EXEMPLE 4 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-
 [3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)

méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-méthoxy pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S)

En opérant d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, en utilisant comme agent de quaternisation, la 4-méthoxy pyridine, on obtient le produit recherché.

RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)

3,72 (AB) : $-S-\underline{CH}_2-C(CH=CH-)=C-$

4,10 (s) : $Ar-O-\underline{CH}_3$

10 5,15 (d) : $-CO-NH-CH(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$

5,22 (l) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$

5,32 (s) : $Ar-\underline{CH}(C=O)-O-$

5,77 (m) : $-CO-NH-\underline{CH}(C=O)-CH(N-)-S-$

6,25 (m) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$ isomère E

15 6,68 (dd), 6,74 (m) (2 H) et 6,86 (s) (1 H) = : $Ar-\underline{H}$ et $-S-\underline{CH}-C(C=N-)-N=$

6,95 (d J=15,5) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$

7,33 : NH_2

7,66 (d) et 8,83 (m) : H aromatiques du 4-MeO pyridinium

20 9,0 (l), 9,5 (d) et 9,62 (d) : H mobiles

EXEMPLE 5 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-(méthylthio) pyridinium (R+S),

En opérant d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, en utilisant comme agent de quaternisation, la 4-(méthylthio) pyridine, on obtient le produit recherché.

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

30 2,72 (s) : $Ar-S-\underline{CH}_3$

5,15 (d) et 5,18 (d) : $-CO-NH-CH(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$

5,22 (dl) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$

5,32 (s) : $Ar-\underline{CH}(C=O)-O-$

5,77 (m, d dédoublé après échange) : $-CO-NH-\underline{CH}(C=O)-CH(N-)-S-$

35 6,26 (m) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$ isomère E

6,65 (dd) à 6,87 (m) (4 H) = : $Ar-\underline{H}$ et $-S-\underline{CH}-C(C=N-)-N=$

6,99 (d J=15 Hz) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$

7,96 (d) et 8,70 (d) : H aromatiques du 4-MeS pyridinium

9,55 (d) et 9,62 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$

7,32 (m) et 9,06 (m) : H mobiles

EXEMPLE 6 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta[Z-(R*)]]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 4-(méthylthio) pyridinium,

Le produit obtenu à l'exemple 5 est purifié par HPLC sur colonne Microbondapack $\text{C}_{18}-300$ (marque déposée) de 10 microns et de 0,019 m de diamètre en éluant par l'acétonitrile à 0,025 % d'acide trifluoroacétique et conduit ainsi aux isomères (R) et (S) (Voir exemple suivant).

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

2,71 (s) : $\text{Ar}-\text{S}-\text{CH}_3$

15 3,54 (d) et 3,79 (d) : $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$

5,17 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$

5,22 (l) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$

5,32 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$

5,77 (d,d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$

20 6,27 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E

6,72 (d) : H en position 5 du (3,4-dihydroxy phényle)

6,74 (s) : $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{C}-$

6,73 (d) : H en position 6 du (3,4-dihydroxy phényle)

6,86 (d) : H en position 2 du (3,4-dihydroxy phényle)

25 6,98 (d J=15,5 Hz) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$

7,30 (l) : $-\text{NH}_2$

7,96 (d) et 8,71 (d) : H aromatiques du 4-MeS pyridinium

9,62 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$

9,00 et 9,09 : H mobiles

30 **EXEMPLE 7** : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta[Z-(S*)]]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 4-(méthylthio) pyridinium,

35 RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

2,72 (s) : $\text{Ar}-\text{S}-\text{CH}_3$

3,54 [AB] : $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$

5,14 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$

- 5,22 (dl) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 5,32 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 5,79 (dd) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 6,24 (dt) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 5 6,65 à 6,78 (m) (3 H) et 6,87 (1 H) : $\text{Ar}-\text{H}$ et $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}-$
 6,97 (d) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,30 (l) : $-\text{NH}_2$
 7,96 (d) et 8,70 (d) : H aromatiques du 4-MeS pyridinium
 9,55 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 10 9,04 et 9,08 : H mobiles
EXEMPLE 8 : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 2-(méthylthio) pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 15 RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)
 2,87 (s) : $\text{Ar}-\text{S}-\text{CH}_3$
 5,16 (d, dédoublé) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,78 (d, dédoublé après échange) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 20 6,13 : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,65 à 6,80 : $\text{Ar}-\text{H}$
 6,85 : $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}-$
 6,85 (d dédoublé) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,32 et 9,05 : $-\text{OH}$
 25 7,84 (t) et 8,44 (t) : H aromatiques en position 3 et 4 du 2-MeS pyridinium
 8,04 (d) : H aromatique en position 5 du 2-MeS pyridinium
 8,97 (d) : H aromatique en position 2 du 2-MeS pyridinium
 9,57 (d dédoublé) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 30 **EXEMPLE 9** : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-(aminocarbonyl) pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 35 RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)
 3,50 à 3,75 (m) : $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$
 5,17 (d dédoublé) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,32 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$

- 5,44 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$
 5,77 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 6,29 (m) : $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,66 à 6,78 (m) (3 H) : Ar-H
 5 6,86 (s) : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{}$
 7,06 (d, J=15,5) : $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 8,44 (d) : H en positions 3 et 5 du cycle pyridinium
 8,67 (s) et 8,25 (s) : $(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{NH}}_2$ peu mobile
 9,20 (d) : H en positions 2 et 6 du cycle pyridinium
 10 9,47 (d) et 9,54 (d) : $-\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 8,94 (m) (2 H) 7,24 (m) (2 H) et 12,85 (ép.) : H mobiles
EXEMPLE 10 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]
 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
 15 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 3-(aminocar-
 bonyl) pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S)
 RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)
 3,50 à 3,80 (m) : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$ masqué
 5,17 (d dédoublé) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{CH}}(\text{N}-)-\text{S}-$
 20 5,32 (s) : Ar-CH(C=O)-O-
 5,44 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$
 5,77 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 6,30 (m) : $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,64 à 6,90 (m) (4 H) : Ar-H et $-\text{S}-\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{}$
 25 7,08 (d J=15) : $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,29 (3 H) : $=\text{C}-\underline{\text{NH}}_2$
 8,29 (t) : H en position 5 du cycle pyridinium
 8,36 (d) : H en position 4 du cycle pyridinium
 9,17 (d) : H en position 6 du cycle pyridinium
 30 9,47 (d) : H en position 2 du cycle pyridinium
 9,54 (d) et 9,62 : $-\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 8,20 (s) et 8,61 (s) : H peu mobiles
 9,02 : H mobiles
EXEMPLE 11 : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]
 35 6-amino 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihy-
 droxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo
 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléi-
 nium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)

5,13 : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}^-)-\text{S}-$

5,31 (d dédoublé) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$

5,65 à 5,80 : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ et $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}^-)-\text{S}-$

5 6,32 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E

6,65 à 7,0 (m) (5 H) : $\text{Ar}-\text{H}$, $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}^-)-\text{N}=\text{}$ et $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$

7,56 (d dédoublé) : H en position 7 du cycle quinoléinium

7,88 (m) : H en position 3 du cycle quinoléinium

8,19 (m) : H en position 8 du cycle quinoléinium

10 8,80 (d) : H en position 4 du cycle quinoléinium

9,0 (s) :

9,53 (d) et 9,61 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}^-)-\text{S}-$

EXEMPLE 12 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]

3-amino 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy

15 droxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo

5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quino-

léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

5,14 : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}^-)-\text{S}-$

20 5,31 (s) et 5,32 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$

5,60 à 5,85 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ et $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}^-)-\text{S}-$

6,33 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E

6,6 à 6,8 (m) : $\text{Ar}-\text{H}$,

6,86 (s) : $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}^-)-\text{N}=\text{}$

25 6,98 (d dédoublé) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$

7,76 (m) (2 H), 8,1 (m) (1 H) et 8,25 (m) (1 H) : H en positions 5, 6, 7 et 8 du cycle quinoléinium

8,03 (d) : H en position 4 du cycle quinoléinium

8,87 (sl) : H en position 2 du cycle quinoléinium

30 9,09 (m) : H mobiles

9,53 (d) et 9,61 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}^-)-\text{S}-$

EXEMPLE 13 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]

1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy

phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia

35 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 3-méthyl quino-

léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

2,66 (s) : $-\text{CH}_3$ en position 3 du cycle quinoléinium

- 3,50 (masqué) et 3,75 (d) : $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$
 5,13 dédoublé : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,31 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 5,78 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5 5,85 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 6,36 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,62 à 6,8 (m) (3 H) : $\text{Ar}-\text{H}$
 6,85 (s) : $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}-$
 7,00 (d dédoublé) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 10 8,01 (t) et 8,19 (t) : H en 6 et 7 du cycle quinoléinium
 8,38 (d) et 8,50 (d) : H en 5 et 8 du cycle quinoléinium
 9,14 (sl) et 9,54 (sl) : H en 2 et 4 du cycle quinoléinium
 9,04 (m) : H mobiles
 9,53 (d) et 9,59 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 15 **EXEMPLE 14** : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]
 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 4-méthyl quino-
 léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 20 RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)
 3,02 (s) : $-\text{CH}_3$ en position 4 du cycle quinoléinium
 3,45 à 3,80 (m) : $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$
 5,13 (d dédoublé) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,31 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 25 5,75 (d, dédoublé après échange) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,80 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 6,37 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 environ 6,70 (m) (3 H) : $\text{Ar}-\text{H}$
 6,85 (s) : $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}-$
 30 6,96 (d dédoublé $j=16\text{Hz}$) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 8,06 (t) et 8,25 (t) : H en 6 et 7 du cycle quinoléinium
 8,11 (d) : H en 3 du cycle quinoléinium
 8,50 (2d) : H en 5 et 8 du cycle quinoléinium
 9,43 (d) : H en 2 du cycle quinoléinium
 35 7,30 (sl et 9,03 (sl) : H mobiles ($-\text{NH}_2$ et $-\text{OH}$)
 9,51 (d) et 9,59 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
EXEMPLE 15 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]
 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy

phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 6-méthyl qui-
noléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

- 5 2,62 (s) : $-\text{CH}_3$ en position 4 du cycle quinoléinium
3,50 (masqué) et 3,74 (d) : $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$
5,13 (d dédoublé) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
5,31 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
5,76 (d, dédoublé après échange) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
10 5,86 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
6,35 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
6,85 (s dédoublé) : $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{}$
6,94 (d dédoublé $j=16\text{Hz}$) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
8,10 à 8,45 (m) (4 H) : H en 3, 5, 7 et 8 du cycle
15 quinoléinium
9,21 (d) (1 H) : H en 4 du cycle quinoléinium
9,50 (d) : H en 2 du cycle quinoléinium
9,03 (m) : H mobiles
9,50 (d) et 9,60 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
20 **EXEMPLE 16** : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]
1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 6-chloro quino-
léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
25 RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)
3,60 (masqué) et 3,75 (d) : $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$
5,14 : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
5,31 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
5,76 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
30 5,88 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
6,34 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
6,85 (s) : $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{}$
6,96 (d dédoublé) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
6,62 à 6,80 (m) (3 H) : $\text{Ar}-\text{H}$
35 8,29 (m) et 8,59 (dd) : H en 3, 7 et 8 du cycle quinoléinium
8,69 (d) : H en position 5 du cycle quinoléinium
9,25 (d) : H en position 4 du cycle quinoléinium
9,59 (d) : H en position 2 du cycle quinoléinium

9,04 (m) : H mobiles

9,52 (d) et 9,60 (d) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

EXEMPLE 17 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]

1-[[3-[[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
5 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-méthoxy quino-
léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)

3,45 à 3,75 (m) : -S-CH₂-C(CH=CH-)=C-

10 4,00 (s) : -OCH₃ en position 6 du cycle quinoléinium

5,12 (d dédoublé) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

5,31 (s) : Ar-CH(C=O)-O-

5,74 (dd dédoublé) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

5,84 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺

15 6,35 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺ isomère E

6,65 à 6,80 (m) : Ar-H

6,85 (s) : -S-CH-C(C=N-)-N=

6,93 (d dédoublé J=16Hz) : -CH=CH-CH₂-N⁺

7,89 (dd) : H en 7 du cycle quinoléinium

20 7,90 (sl) : H en 5 du cycle quinoléinium

8,15 (dd) : H en 3 du cycle quinoléinium

8,46 (dd) : H en 4 du cycle quinoléinium

9,13 (d) : H en 8 du cycle quinoléinium

9,37 (d) : H en 2 du cycle quinoléinium

25 7,27 (m) (2 H) et 8,94 (m) (2 H) : H mobiles

9,45 (d) et 9,52 (d) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

EXEMPLE 18 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]

3-[[3-[[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
30 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] thiazolium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)

3,40 à 3,80 (m) : -S-CH₂-C(CH=CH-)=C-

5,16 (d dédoublé) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

35 5,33 (m) (3 H) : Ar-CH(C=O)-O- et -CH=CH-CH₂-N⁺

5,77 (m) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

6,26 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺ isomère E

6,65 à 6,77 (m) : Ar-H

- 6,87 (s) : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{}$
 6,97 (d dédoublé) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,30 (s) (2 H) : $\underline{\text{H}}$ mobiles
 8,36 (s) et 8,52 (s) : $\underline{\text{H}}$ en 4 et 5 du cycle thiazolium
 5 9,00 (s), 9,08 (s), 9,09 (s) et 9,64 (s) : 2 $\underline{\text{H}}$ mobiles
 9,54 (d) et 9,62 (d) : $-\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 10,21 (s) : $\underline{\text{H}}$ en 2 du cycle thiazolium
EXEMPLE 19 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]
 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
 10 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 3-méthyl
 imidazolium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)
 3,50 à 3,80 : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$
 15 3,86 (s) : $-\underline{\text{CH}}_3$ en position 3 du cycle imidazolium
 4,97 (d) : $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$
 5,16 (d dédoublé) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{CH}}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,33 (s) : $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 5,79 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 20 6,18 (m) : $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,75 à 7,00 (m) : $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$, $-\text{S}-\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{}$ et $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,28 : $\underline{\text{NH}}_2$
 7,71 (s) (2 H) : $\underline{\text{H}}$ en 2 et 3 du cycle imidazolium
 8,96 (large), 12,81 (large) et 13,68 (large) : 2 $\underline{\text{H}}$ mobiles
 25 9,12 (s) : $\underline{\text{H}}$ en 5 du cycle imidazolium
 9,47 (d) et 9,54 (d) : $-\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
EXEMPLE 20 : le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[2-amino
 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino]
 acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-
 30 2-en-3-yl] 2(E)-propényl] imidazo[1,2-b]pyridazinium (R) ou
 (S) ou d'un mélange (R+S),
 RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)
 (1 H) masqué et environ 3,70 (d) (1 H) : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$
 5,15 (d dédoublé) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{CH}}(\text{N}-)-\text{S}-$
 35 5,25 à 5,45 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$ et $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 5,77 (m, d dédoublé après échange) : $-\text{CO}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 6,25 (m) : $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,65 à 6,86 (m) : $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$ et $-\text{S}-\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{}$

6,96 (dl J=16Hz) : $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$

7,34 (m) et 9,05 (m) : $\underline{\text{H}}$ mobiles

8,00 (dd) : $\underline{\text{H}}$ en 3 du cycle imidazo[1,2-b]pyridazinium

8,54 (sl) et 8,88 (sl) : $\underline{\text{H}}$ en 6 et 7 du cycle imidazo-

5 [1,2-b]pyridazinium

8,82 (d) : $\underline{\text{H}}$ en 4 du cycle imidazo[1,2-b]pyridazinium

9,12 (d) : $\underline{\text{H}}$ en 2 du cycle imidazo[1,2-b]pyridazinium

9,55 (d) et 9,60 (d) : $-\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$

EXEMPLE 21 : le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[2-amino
10 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino]
acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-
2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-a]pyridinium (R) ou (S)
ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

15 3,55 (m) (masqué) : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$

5,15 (m) : $-\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{CH}}(\text{N}-)-\text{S}-$

5,29 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$

5,32 (s) : $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$

5,74 (m) : $-\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$ isomérisation cis

20 6,25 (m) : $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E

6,68 à 6,92 : $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$, $-\text{S}-\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{}$ et $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$

7,33 (s), 9,03 (s), 9,56 (d dédoublé) et 12,80 : $\underline{\text{H}}$ mobiles

7,57 (t) (1 H), 8,06 (t) (1 H), 8,20 (d) (1 H), 8,29 (s)

(1 H), 8,45 (s) (1 H) et 8,97 (d) (1 H) : $\underline{\text{H}}$ du cycle imidazo

25 [1,2-b]pyridinium

EXEMPLE 22 : Le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 2-[3-[7-[[2-amino
4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino]
acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-
2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,5-a]pyridinium (R) ou (S)
30 ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

3,40 à 3,80 : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$

5,17 (m) : $-\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{CH}}(\text{N}-)-\text{S}-$

5,18 à 5,32 : $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$ et $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$

35 5,76 (m) : $-\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$ isomérisation cis

6,28 (m) : $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E

6,68 à 6,86 : $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$ et $-\text{S}-\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{}$

7,04 (d J=15,5) : $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$

7,29, 9,0 à 9,08, 9,54 et 12,56 : H mobiles

7,19 (t) et 7,25 (t) : H en 6 et 7 du cycle imidazo[1,5-a]
pyridazinium

7,86 (d) : H en 8 du cycle imidazo[1,5-a]pyridazinium

5 8,23 (d) : H en 1 du cycle imidazo[1,5-a]pyridazinium

9,02 (d) : H en 5 du cycle imidazo[1,5-a]pyridazinium

9,74 (s) : H en 3 du cycle imidazo[1,5-a]pyridazinium

EXEMPLE 23 : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta-
[Z(R*)]]] 1-[3-[7-[[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihy-
10 droxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo
5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] 6,7-
dihydro 5H-pyridinium,

Stade A : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-
[3-[7-[[[(diphénylméthoxycarbonyl) [3,4-bis[(2-méthoxy
15 éthoxy) méthoxy] phényl] méthoxy] imino] [2-[(triphénylméthyl)
amino] 4-thiazolyl] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] 6,7-dihydro
5H-pyridinium, (R+S)

On agite pendant 5 heures 1,33 g du dérivé iodé préparé au
20 stade B de l'exemple 1, 0585 cm³ de cyclopentano[b]pyridine
dans une quantité minimum de diméthylsulfoxyde (DMSO), élimine
le solvant lave et chromatographie en éluant par le mélange
dichlorométhane-méthanol (9-1) et obtient ainsi 1,07 g du
produit recherché

25 **Stade B** : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-
[3-[7-[[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] 6,7-dihydro 5H-
pyridinium,

30 En opérant comme au stade D de l'exemple 1, à partir de
1,053 g du produit préparé au stade précédent, on obtient
1,07 g du produit attendu.

Stade C : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta[Z(R*)]]]
1-[3-[7-[[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
35 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] 6,7-dihydro
5H-pyridinium,

Le produit obtenu au stade B est purifié par HPLC sur colonne

Microbondapack C₁₈₋₃₀₀ (marque déposée) de 10 microns et de 0,0079 m de diamètre en éluant par l'acétonitrile à 0,025 % d'acide trifluoroacétique et conduit ainsi aux isomères (R) et (S) (Voir exemple suivant).

- 5 RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)
- 2,24 (m) : les H en 6 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
- 3,15 (m) et 3,38 (masqué) : les H en 5 et 7 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
- 3,54 (d, J=17,5Hz) et 3,78 (d, J=17,5Hz) : -S-CH₂-C(CH=CH-)=C-
- 10 5,17 (d, J=5) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
- 5,32 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺ et Ar-CH(C=O)-O-
- 5,75 (dd, J=5Hz et J=7,5Hz) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
- 6,24 (dt, J=16 et J=6,5 Hz) : -CH=CH-CH₂-N⁺ isomère E
- 6,70 (d, J=8Hz) : H en 6 du radical 3,4-dihydroxyphényle
- 15 6,74 (s) : -S-CH-C(C=N-)-N=
- 6,75 (dd, J=1,5 et J=8Hz) : H en 5 du radical 3,4-dihydroxyphényle
- 6,86 (sl) : H en 2 du radical 3,4-dihydroxyphényle
- 6,87 (d J=16) : -CH=CH-CH₂-N⁺
- 20 7,25 : NH₂ mobiles
- 7,90 (dd, J=6 et J=7,5) : H en 3 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
- 8,41 (d, J=7,5) : H en 4 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
- 8,75 (d, J=6) : H en 2 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
- 25 9,53 (d, J=7,5Hz) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
- 8,92, 9,00, 12,76 et 13,72 : H mobiles
- EXEMPLE 24** : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta-[Z(S*)]]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo
- 30 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] 6,7-dihydro 5H-pyrindinium,
- RMN du proton (DMSO, 400 MHz, en ppm)
- 2,24 (m) : les H en 6 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
- 3,15 (m) et 3,40 : les H en 5 et 7 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
- 35 3,48 (d, J=17,5Hz) et 3,63 (d, J=17,5Hz) : -S-CH₂-C(CH=CH-)=C-
- 5,14 (d, J=5) : -CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
- 5,32 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺ et Ar-CH(C=O)-O-

- 5,78 (dd, $J=5\text{Hz}$ et $J=7,5\text{Hz}$) : $-\text{CO}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 6,20 (dt, $J=16$ et $J=6\text{Hz}$) : $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,68 (d, $J=8\text{Hz}$) : $\underline{\text{H}}$ en 6 du radical 3,4-dihydroxyphényle
 6,75 (dd, $J=2$ et $J=8\text{Hz}$) : $\underline{\text{H}}$ en 5 du radical 3,4-dihydroxy
 5 phényle
 6,78 (s) : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}$
 6,87 (d, $J=2\text{Hz}$) : $\underline{\text{H}}$ en 2 du radical 3,4-dihydroxyphényle
 6,87 (d $J=16$) : $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,25 : NH_2 mobiles
 10 7,90 (dd, $J=6$ et $J=7,5$) : $\underline{\text{H}}$ en 3 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
 8,42 (d, $J=7,5$) : $\underline{\text{H}}$ en 4 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
 8,75 (d, $J=6$) : $\underline{\text{H}}$ en 2 du cycle 6,7-dihydro 5H-pyrindinium
 9,46 (d, $J=7,5\text{Hz}$) : $-\text{CO}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 15 8,98 (2 H), 9,00, 12,97 (1 H) et 13,69 (1 H) : $\underline{\text{H}}$ mobiles
EXEMPLE 25 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]
 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3,4-dihydroxy
 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-[(méthoxy-
 20 imino) méthyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)
 3,47 (m) : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$
 4,19 (s) : $-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ en position 4 du cycle quinoléinium
 5,14 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{CH}}(\text{N}-)-\text{S}-$
 25 5,31 (s) : $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 5,75 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,89 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$
 6,36 (m) : $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,64 à 6,77 (m) : $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$
 30 6,85 (s,d) : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}$
 6,99 (d dédoublé $j=16\text{Hz}$) : $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,31 (l) : $-\text{NH}_2$
 8,09 (l) et 8,30 (t) : $\underline{\text{H}}$ en 6 et 7 du cycle quinoléinium
 8,41 (d) : $\underline{\text{H}}$ en 3 du cycle quinoléinium
 35 8,58 (d) et 8,96 (d) : $\underline{\text{H}}$ en 5 et 8 du cycle quinoléinium
 9,33 (s) : $-\underline{\text{CH}}=\text{N}-\text{OCH}_3$ en position 4 du cycle quinoléinium
 (isomère E)
 9,52 (d,d) : $\underline{\text{H}}$ en 2 du cycle quinoléinium

9,03 (l) et 9,60 (d) : H mobiles

EXEMPLE 26 : le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-
5 2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] 1-méthyl pyrrolidinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

2,10 (sl) et 3,45 (sl) : H du cycle pyrrolidinium

2,99 (s) : N^+-CH_3

10 3,9 (m) : $-S-CH_2-C(CH=CH-)=C-$

4,11 : $-CH=CH-CH_2-N^+$

5,18 (m) : $-CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-$

5,33 (s) : $Ar-CH(C=O)-O-$

5,79 (m) : $-CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-$

15 6,17 (dt) : $-CH=CH-CH_2-N^+$ isomère E

6,65 à 6,85 : $Ar-H$ et $-S-CH-C(C=N-)-N=$

7,05 (d, $J=15Hz$) : $-CH=CH-CH_2-N^+$

EXEMPLE 27 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
20 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-aza 1-azonia-bicyclo[2,2,2]octane (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

3,14 et 3,35 : H du cycle 4-aza 1-azoniabicyclo[2,2,2]octane

25 3,5 à 3,95 : $-S-CH_2-C(CH=CH-)=C-$

4,06 : $-CH=CH-CH_2-N^+$

5,20 (d, dédoublé) : $-CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-$

5,34 (s) : $Ar-CH(C=O)-O-$

5,80 (d, dédoublé) : $-CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-$

30 6,11 : $-CH=CH-CH_2-N^+$ isomère E

6,7 à 6,90 : $Ar-H$ et $-S-CH-C(C=N-)-N=$

7,02 (d, dédoublé) : $-CH=CH-CH_2-N^+$

9,10 (d dédoublé) : $-CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-$

EXEMPLE 28 : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy
35 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-hydroxy 4-aza 1-azoniabicyclo[2,2,2]octane (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

Rf=0,5 (éluant : acétone-eau (4-1))

EXEMPLE 29 : Le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-
5 2-en-3-yl] N,N,N-triméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

2,99 (s) et 3,03 (s) : $-N^+(\underline{CH}_3)_3$

4,05 : $-\underline{CH}=\underline{CH}-\underline{CH}_2-N^+$

10 5,16 (d) : $-\underline{CO}-\underline{NH}-\underline{CH}(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$

5,33 (s) : $Ar-\underline{CH}(C=O)-O-$

5,76 (d) : $-\underline{CO}-\underline{NH}-\underline{CH}(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$

6,04 (m) : $-\underline{CH}=\underline{CH}-\underline{CH}_2-N^+$ isomère E

6,7 à 6,90 : $Ar-\underline{H}$ et $-S-\underline{CH}-C(C=N-)-N=$

15 7,04 (d, dédoublé) : $-\underline{CH}=\underline{CH}-\underline{CH}_2-N^+$

9,08 (d dédoublé) : $-\underline{CO}-\underline{NH}-\underline{CH}(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$

EXEMPLE 30 : Le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
20 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl N-(2-hydroxy éthyl) 2-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

3,05 (s) : $-N^+(\underline{CH}_3)_2-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-OH$

3,38 et 3,87 : $-N^+(\underline{CH}_3)_2-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-OH$

25 4,14 (d) : $-\underline{CH}=\underline{CH}-\underline{CH}_2-N^+$

5,19 (d, dédoublé) : $-\underline{CO}-\underline{NH}-\underline{CH}(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$

5,80 (d, dédoublé) : $-\underline{CO}-\underline{NH}-\underline{CH}(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$

6,14 : $-\underline{CH}=\underline{CH}-\underline{CH}_2-N^+$ isomère E

6,87 : $-S-\underline{CH}-C(C=N-)-N=$

30 6,65 à 6,80 : $Ar-\underline{H}$

7,03 (d, dédoublé) : $-\underline{CH}=\underline{CH}-\underline{CH}_2-N^+$

7,36 et 9,05 : $-\underline{OH}$

9,59 (d dédoublé) : $-\underline{CO}-\underline{NH}-\underline{CH}(C=O)-\underline{CH}(N-)-S-$

EXEMPLE 31 : Le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) N-(2-amino 2-oxo
35 éthyl) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

- 3,19 (s) : $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$
 4,01 (s) : $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$
 4,27 (d) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 5,19 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,34 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 5,85 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 6,13 : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,72 à 6,80 : $\text{Ar}-\text{H}$ et $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}-$
 10 7,03 : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,33, 7,70, 7,94 et 9,04 : H mobiles
 9,55 (d) et 9,62 (d) : $-\text{NH}-$

EXEMPLE 32 : le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 3-[7-[[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N-(cyanométhyl) N,N-diméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

- 3,19 (s) : $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CN}$
 20 4,24 (d) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 4,8 (s) : $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CN}$
 5,20 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,33 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 5,82 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 25 6,13 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,65 à 6,80 : $\text{Ar}-\text{H}$
 6,87 : $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}-$
 7,10 : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,79 (2 H), 9,07 (2 H) : H mobiles
 30 9,54 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$

EXEMPLE 33 : Le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 3-[7-[[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl N-[(2-méthoxyimino) éthyl] 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S)

RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)

- 3,19 (s) : $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$
 3,89 (s) : $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$

- 4,10 à 4,30 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ et $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$
 5,20 (d) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,35 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 5,81 (m, d dédoublé après échange) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5 6,14 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,7 à 6,88 : $\text{Ar}-\text{H}$ et $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}-$
 7,04 : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,77 (m) : $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$
 9,57 et 9,65 : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 10 **EXEMPLE 34** : le sel interne de ($\pm$)(cis)(Z) 1-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 15 RMN du proton (DMSO, 300 MHz, en ppm)
 3,66 (m) (masqué) : $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}=\text{CH}-)=\text{C}-$
 5,14 (d, dédoublé) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$
 5,24 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 5,31 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 20 5,74 (m) : $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}-)-\text{S}-$ isomérisation cis
 6,23 (m) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$ isomère E
 6,65 à 6,84 (4 H) : $\text{Ar}-\text{H}$, et $-\text{S}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}=\text{N}-)-\text{N}=\text{N}-$
 6,94 (d, dédoublé J=16) : $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$
 7,31 (sl) : $-\text{NH}_2$
 25 9,03 (m) : H mobiles
 7,76 (dd) (1 H) : H en 6 du cycle imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ium
 8,39 (s) : H en 2 et 3 du cycle imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ium
 9,14 (d, dédoublé) (1 H) : H en 7 du cycle imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ium
 30 9,39 (d, dédoublé) (1 H) : H en 5 du cycle imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ium

Sauf indication contraire, les produits des exemples 7 à 34, précédemment cités, ont été préparés par la méthode décrite à l'exemple 1, en utilisant la base azotée correspondante.

EXEMPLE 35 : On a réalisé des préparations pour injections de formule :

- | | |
|--|-------------------|
| - Produit de l'exemple 7 | 500 mg |
| - Excipient aqueux stérile q.s.p. | 5 cm ³ |

5

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Activité in vitro, méthode des dilutions en milieu solide.

On prépare une série de boîtes dans lesquelles on répare-
tit une même quantité de milieu nutritif stérile, contenant
10 des quantités croissantes du produit à étudier puis chaque
boîte estensemencée avec plusieurs souches bactériennes.

Après incubation de 24 heures en étuve à 37°C, l'inhibi-
tion de la croissance est appréciée par l'absence de tout
développement bactérien ce qui permet de déterminer les
15 concentrations minimales inhibitrices (CMI) exprimées en
microgrammes/cm³.

Les résultats sont exprimés en CMI₉₀ qui est la concen-
tration minimum d'antibiotique permettant d'inhiber la crois-
sance de 90 % des souches étudiées.

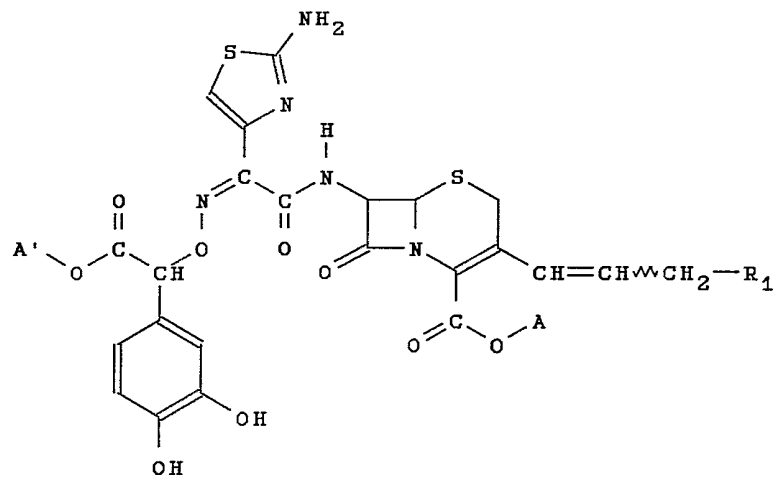
20

On a obtenu les résultats suivants :

Produit de l'exemple	Enterobacteries Cloacae 1321E	Staphylocoques aureus SG 5 11	Proteus A 235	Pseudomonas Aeruginosa 1771 m
5	0,08	0,15	0,04	0,3
7	0,04	0,15	0,02	0,6
1	0,15	0,15	0,02	0,15
21	0,15	0,15	0,04	0,6

REVENDICATIONS

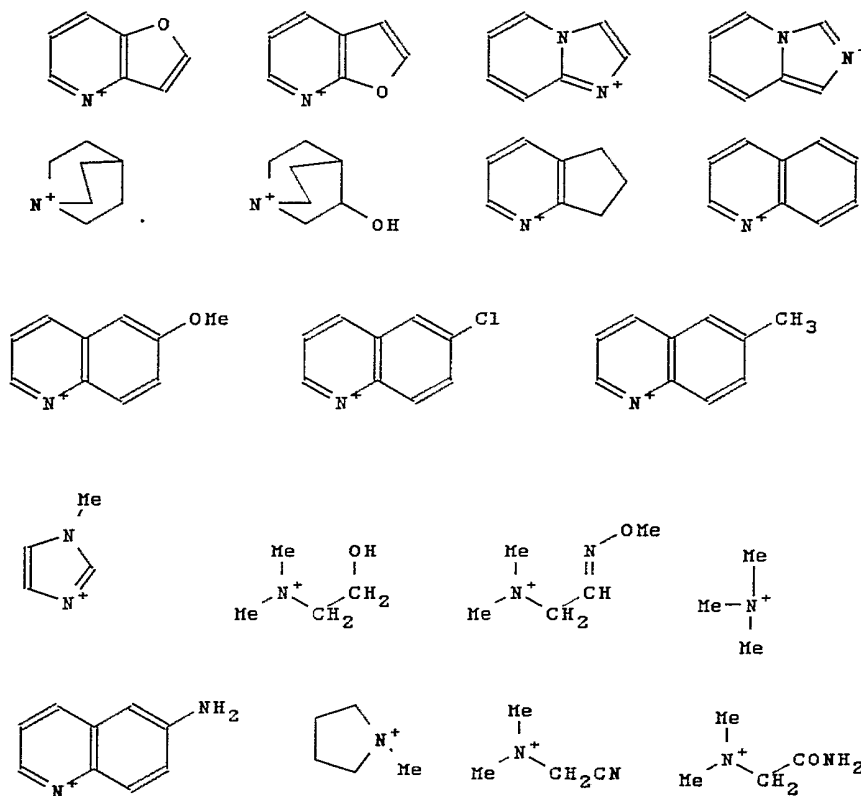
1) Les produits de formule générale (I) :



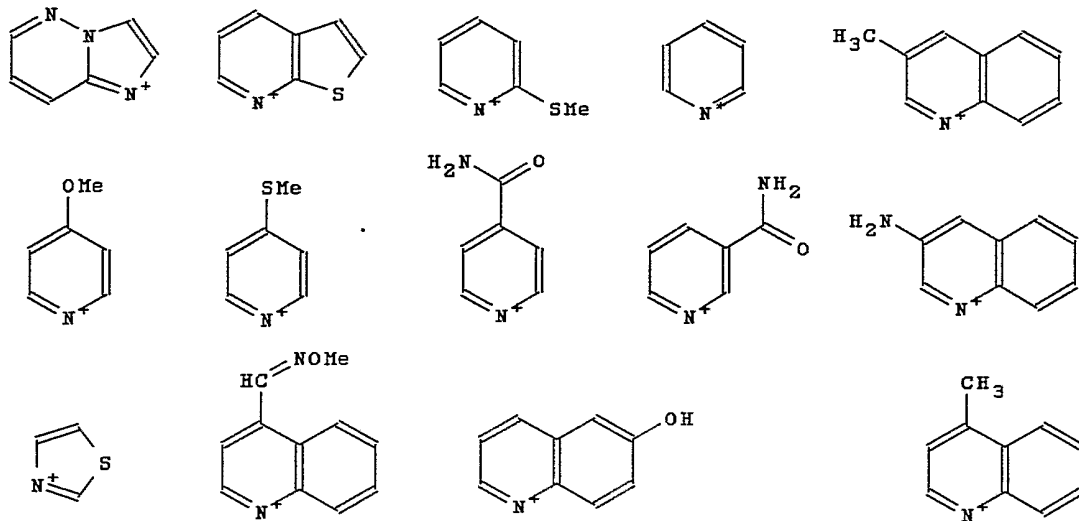
(I)

isomère syn, sous forme R ou S ou d'un mélange R, S, formule 5 dans laquelle :

R_1 représente un radical choisi parmi les radicaux suivants :



ou encore l'un des radicaux :



et A et A' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, ou bien l'un ou chacun des CO_2A ou $\text{CO}_2\text{A}'$ représente CO_2^- ; le trait ondulé signifie que le groupement CH_2R_1 peut se trouver dans la position E ou Z ainsi que les sels des produits de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

2) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle A' représente un atome d'hydrogène et CO_2A représente CO_2^- .

3) Les produits de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 ou 2 dans laquelle la configuration de la double liaison du substituant $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ R_1 est (E).

4) Les produits de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3 dont les noms suivent :

- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-
20 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] furo[2,3-b]pyri-

- dinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
- 5 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] furo[3,2-b]pyri-
 dinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
- 10 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] thièno[2,3b]py-
 ridinium isomère (R) et isomère (S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
- 15 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-méthoxy pyri-
 dinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
- 20 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-(méthylthio)
 pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
- 25 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 2-(méthylthio)
 pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
- 30 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-(aminocar-
 bonyl) pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
- 35 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-(aminocar-
 bonyl) pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 3-amino
 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy-

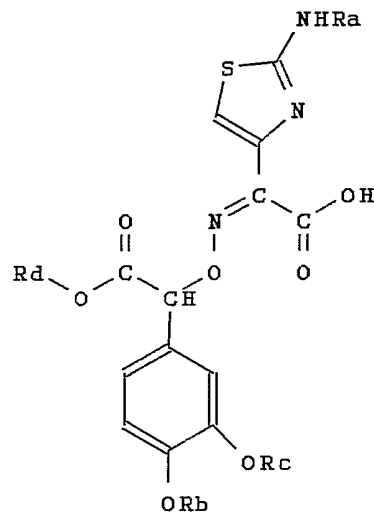
- phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 6-amino
- 5 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy-
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
- 10 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-méthyl quino-
léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
- 15 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-méthyl
quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
- 20 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-méthyl
quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
- 25 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-chloro quino-
léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
- 30 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 6-méthoxy quino-
léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 3-[3-[7-
- 35 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] thiazolium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),

- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 3-méthyl imida-
 5 zolium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 5-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazo-
 lyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-b]pyridazinium (R) ou (S) ou
 10 d'un mélange (R+S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazo-
 lyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-b]pyridazinium (R) ou (S) ou
 15 d'un mélange (R+S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazo-
 lyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,2-a]pyridinium (R) ou (S) ou d'un
 20 mélange (R+S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 2-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazo-
 lyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 yl] 2(E)-propènyl] imidazo[1,5-a]pyridinium (R) ou (S) ou d'un
 25 mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[(2-
 amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy]
 imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo-
 [4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] 6,7-dihydro 5H-pyrindi-
 30 nium isomère (R) et isomère (S),
- le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[(2-amino 4-thiazo-
 lyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-
 yl] 2(E)-propènyl] 1-méthyl pyrrolidinium (R) ou (S) ou d'un
 35 mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-

- bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propèn-1-yl] 4-aza 1-azoniabicyclo[2,2,2]octane (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 5 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propèn-1-yl] 3-hydroxy 4-aza 1-azoniabicyclo[2,2,2]octane (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 10 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N,N-triméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy]
 15 imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl N-(2-hydroxy éthyl) 2-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) N-(2-amino 2-oxo éthyl) 3-[7-
 20 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 25 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N-(cyanométhyl) N,N-diméthyl 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl]
 30 amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] N,N-diméthyl N-[(2-méthoxyimino) éthyl] 2(E)-propèn-1-aminium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 35 [[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propèn-1-yl] 4-[(méthoxyimino) méthyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de (±)(cis)(Z) 1-[3-[7-[[2-amino 4-thia-

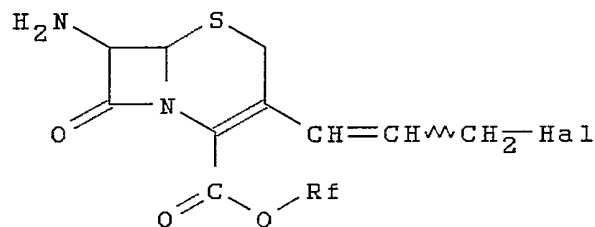
zoyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propényl] imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S).

- 5 5) Procédé de préparation des produits de formule (I) telle que à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un produit de formule (II) :



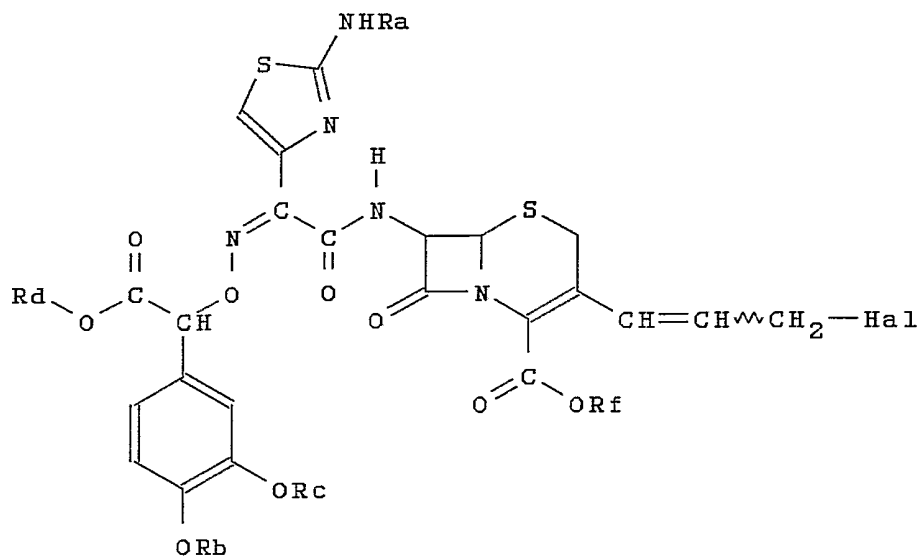
(II)

- isomère syn, racémique ou optiquement actif ou un dérivé fonctionnel du produit de formule (II), dans laquelle R_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du radical amino, R_b et R_c identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du radical hydroxy, R_d représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un groupement ester facilement éliminable, avec un produit de
- 15 formule (III) :



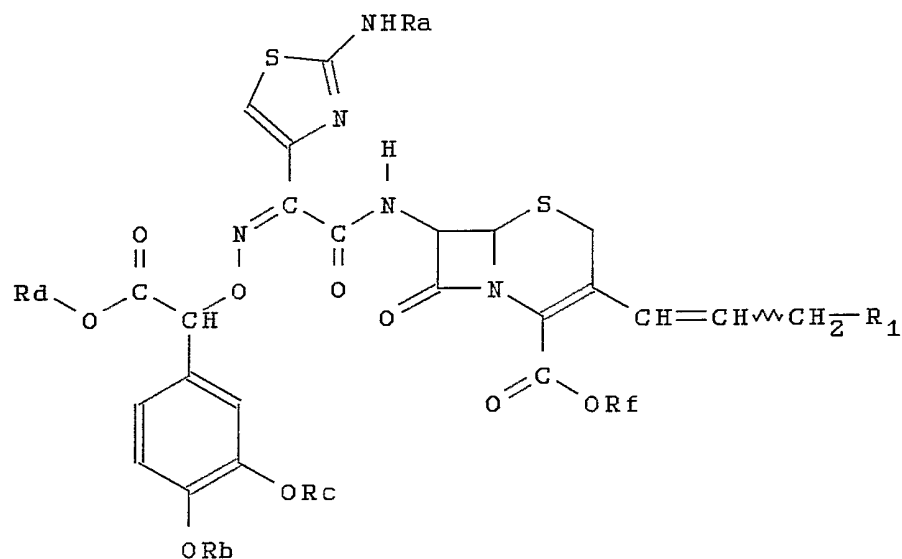
(III)

ou ses sels, dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, R_f représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un groupement ester facilement éliminable et le trait ondulé signifie que le groupement CH_2Hal peut se trouver dans la position E ou Z pour 5 obtenir un produit de formule (IV) :



(IV)

que l'on fait agir avec un réactif capable d'introduire le radical R_1 pour obtenir un produit de formule (V) :



(V)

que, si désiré, l'on sépare en ses isomères E ou Z ou transforme les isomères Z en isomères E et produits de formule (V) que, si nécessaire ou si désiré, l'on soumet à une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- 5 a) coupure par hydrolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie des groupements esters ou des groupements de protection du radical amino ou des radicaux hydroxyles,
- b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,
- 10 c) salification par un acide du radical amino,
- d) séparation des produits sous forme de mélange R,S en R ou S.
- 6) Application à titre de médicaments des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1
- 15 à 3.
- 7) Application à titre de médicaments, des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 4.
- 8) Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, au moins des médicaments tels que définis aus reven-
- 20 dications 6 et 7.
- 9) A titre de produits industriels les produits de formules (IV) et (V) telles que définies à la revendication 5.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9115417
FA 465100

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	GB-A-2 134 522 (BRISTOL -MYERS) *Document complet* ---	1-9
Y	EP-A-0 315 518 (ROUSSEL UCLAF) *Document complet* ---	1-9
Y	EP-A-0 266 060 (GLAXO) *Page 19-22:revendications* -----	1-9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche 11 AOUT 1992		Examineur LUYTEN H.W.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		