



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98550

(22) Заявено на 24.02.94

(24) Начало на действие на патента от: 24.02.94

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в бюлетин № на

(45) Отпечатано на 31.07.96

(46) Публикувано в бюлетин № 4 на 30.04.96

(56) Информационни източници:

(73) Патентоприетател(и):

Hoechst Aktiengesellschaft
Frankfurt/Main (DE)

(72) Изобретател(и):

Rudolf Lattrell
Koenigstein/Taunus
Manfred Wieduwilt
Frankfurt/Main
Walter Duerckheimer
Hattersheim/Main
Juergen Blumbach
Frankfurt/Main
Karl Seeger
Hofheim/Taunus (DE)

(74) Представител по индустриална собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

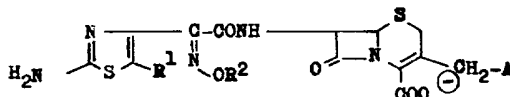
(87) № и дата на РСТ публикация:

(62) Разделена заявка от рег. *

Издава се съгласно § 4 от Преходните и заключителни разпоредби на ЗП на основание патент EP № 0064740, издаден на 09.04.86

(54) ЦЕФАЛОСПОРИНОВИ ПРОИЗВОДНИ И МЕТОД ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ

(57) Съединенията имат ценни фармакологични свойства, по-специално много добро антибактериално действие срещу грамположителни и грамтрицателни бактерии, и са подходящи като средства за лечение на микробни инфекции. Производните имат обща формула



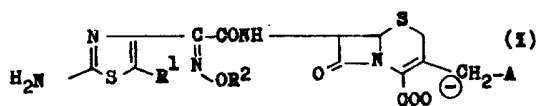
в която заместителите имат значения, посочени в описанието. Изобретението се отнася и до метод за получаването им и до лекарствени средства, които ги съдържат като активни вещества.

18 претенции

(54) ЦЕФАЛОСПОРИНОВИ ПРОИЗВОДНИ И МЕТОД ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ

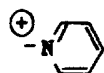
Изобретението се отнася до нови цефалоспоринови производни и метод за тяхното получаване и по-специално полярни цефемови производни, които в позиция 3 на цефемовия пръстен са заместени с определени пиридиниево-метилени остатъци и които притежават много добро антибактериално действие срещу грам-положителни и грам-отрицателни бактерии и затова са подходящи като лекарствени средства за третиране на микробни инфекции.

Предмет на изобретението са цефемови производни с обща формула 1



където

R¹ означава водород или халоген, R² означава водород или C₁-C₆-алкил, А означава пиридиниев остатък



който може да бъде еднократно или многократно, еднакво или различно заместен с C₁-C₆алкил, който може да бъде еднократно или многократно заместен с хидроксид, карбокси, C₁-C₆-алкоксикарбонил, формил или C₁-C₆-алкилкарбонил, карбамоил, N-хидрокси-карбамоил, сулфо, C₁-C₆-алкокси, хидрокси-C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆алкилсулфинил, C₁-C₆-алкилсулфонил, C₁-C₆-алкенилокси, C₂-C₆алкенилтио, C₂-C₆-алкенилсулфинил или C₂-C₆-алкенилсулфонил и при който 2 алкилови групи могат да бъдат затворени във вид на диметиленов до декаметиленов пръстен, който може да бъде заместен с C₁-C₆-алкил, C₁-C₄-алкокси, хидроксиметил, халоген, хидроксид, оксо, хидрокси-имино, ексометилен, карбокси, C₁-C₆-алкоксикарбонил, циано или карбамоил, в който пръстен един C-атом може да бъде заместен от кислород или сяра, освен това могат да се съдържат една или две двойни връзки, с циано-C₁-C₃-алкил, епокси-C₂-C₆-алкил, трифлуорметил, хидрокси-иминометил или C₁-C₄-алкокси-иминопентил, пентафлуоретил, с C₂-C₆-алкенил, който може да бъде заместен с хидроксид, с C₂-C₆-алкинил, с C₃-C₇-циклоалкил или C₃-C₇-циклоалкил-

метил, при което в двата заместителя пръстенът може да бъде заместен с хидроксид, халоген, карбокси, C₁-C₆-алкоксикарбонил или циано, с C₄-C₇-циклоалкил, с C₁-C₆-алкокси, който може да бъде заместен с хидроксид, карбокси или C₁-C₆-алкоксикарбонил, с епокси-C₂-C₆-алкокси, с C₂-C₆-алкенилокси или C₂-C₆-алкинилокси, с халоген, циано, хидроксид или меркапто, с C₁-C₆-алкилтио, C₁-C₆-алкилсулфинил или C₁-C₆-алкилсулфонил, които в алкилната част могат да бъдат заместени с хидроксид, с метилтио, метилсулфинил или метисулфонил, които в метиловата част са заместени с карбокси или C₁-C₆-алкоксикарбонил, с C₂-C₆-алкенилтио, C₂-C₆-алкенилсулфонил или C₂-C₆-алкенилсулфинил, с фенил или бензил, които могат да бъдат заместени също с халоген, с 2'-тиенил или 3'-тиенил, с формил, с C₁-C₆-алкилкарбонил, който може да бъде заместен също с хидроксид, с бензоил или C₁-C₆-алкилкарбониламино, с карбокси или C₁-C₆-алкоксикарбонил, с карбамоил, който може да бъде монозаместен при азота с C₁-C₆-алкил, хидрокси-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкоксикарбонил, C₁-C₆-алкилкарбонил, карбоксиметил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметил, аминокарбонилметил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, карбамоил, хидроксид или пиридил или който към азот може да бъде дизаменен с C₁-C₆-алкил, с карбазоил, който може да бъде заместен с C₁-C₄-алкил, или N-карбамоилкарбазоил, с пиридил или 4-пиридон-1-ил, като при от формула 1 съединения групата R²0 се намира в позиция "син" и в случай, че А/ R¹ означава водород и R² означава метил

А не може да бъде пиридиний, хинолиний, или пиридиний, който е монозаместен с 3-метил, 4-метил, 4-хидроксиметил, 4-карбоксиметил, 3-хлор, 3-бром, 3-йод, 4-карбамоил, 4-N-хидроксиметил-карбамоил, 4-метоксикарбонил-карбамоил, хидрокси-карбамоил, N-хидрокси-N-метил-карбамоил, N-хидроксикарбамоилметил и

В/ R¹ означава хлор и R² означава метил или етил

А не може да бъде пиридиний.

Тези заместители могат да се намират при посочените пръстени, кондензирани към пиридиниевия остатък независимо от това дали съответният пръстен е наситен, ненаситен или

прекъснат от допълнителен хетероциклен атом. Съгласно изобретението те се явяват обаче кондензирани наситени пръстени, които не съдържат хетероциклен атом.

Кондензираният към пиридиниевия остатък пръстен може да съдържа 2 до 10 члена в пръстена /диметилен до декаметилен/, но той съдържа предимно 3 до 5 члена в пръстена и по този начин представлява циклопентенов, циклохексенов или циклохептенов пръстен. Ако този кондензиран пръстен има двойна връзка, то като примери може да се посочи дехидроциклопентенов, дехидроциклохексенов или дехидроциклохептенов пръстен. В тези пръстени един въглероден атом може да бъде заместен от кислород или сяра. Като съдържащи кислород кондензирани пръстени, които съдържат една или две двойни връзки могат да се посочат например фуоро, пирано, дихидрофуоро и дифидропирано, а като кондензирани пръстени с един серен атом, които съдържат една или две двойни връзки, могат да се посочат тиено, тиопирано, дихидротииено и дихидропирано. За заместване по-специално с горепосочените заместители особено подходящи са тези пръстени, които съдържат кислород или сяра и от друга страна имат само една двойна връзка.

Особено предпочитани са например следните заместители:

R¹: водород, хлор, флуор и по-специално хлор,

R²: водород, C₁-C₄-алкил като например метил, етил,пропил, изопропил, но предимно метил, етил и по-специално метил.

A: пиридинев остатък, който може да бъде моно- или полизаместен, предимно монозаместен до тризаместен, по-специално монозаместен и дизаменен с C₁-C₄-алкил като например метил, етил, пропил, изопропил, норм.-бутил, сек.-бутил, терц.-бутил, диметил, триметил, метил и етил, метил и пропил, метил и изопропил, етил и етил, хидроксид- C₁-C₄-алкил като например хидроксиметил, хидроксидетил, хидроксипропил, хидроксидизопропил, хидроксидбутил, хидроксидсек.-бутил или хидроксидтерц.-бутил, и при което към алкилния остатък могат да се намират например също така две или три хидроксилни групи, карбокси-C₁-C₄-алкил и по-специално карбоксиметил и карбоксидетил, C₁-C₄-

алкоксикарбонил-C₁-C₄-алкил като например метоксикарбонилметил, етоксикарбонилметил, метоксикарбонидетил, формил-C₁-C₄-алкил като например формилметил, C₁-C₄-алкил-

карбонил-C₁-C₄-алкил като например метилкарбонилметил, етилкарбонилметил, метилкарбонидетил и етилкарбонидетил, чиито две алкилни групи могат да бъдат заместени още с хидроксид,карбамоил-C₁-C₄-алкил като например карбамоилметил и карбамоидетил, които при азота могат да бъдат заместени още с хидроксид, като например N-хидроксид-карбамоилметил, сулфо-C₁-C₄-алкил като например сулфодетил или 1-хидроксид-1-сулфодетил, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил като например метоксидетил, етоксидетил, пропоксидетил, изопропоксидетил, метоксидетил, етоксидетил, метоксидпропил и метоксидизопропил, които могат да бъдат заместени още с хидроксид като например хидроксидетоксидетил, хидроксидетоксидетил, освен това C₁-C₄-алкилтио-C₁-C₄-алкил като например метилтиодетил, етилтиодетил, метилтиодетил и етилтиодетил, C₁-C₄-алкилсулфинил-C₁-C₄-алкил като например метилсулфинилметил, етилсулфинилметил, метилсулфинидетил и етилсулфинидетил, C₁-C₄-алкилсулфонил-C₁-C₄-алкил като например метилсулфонилметил, етилсулфонилметил, метилсулфонидетил и етилсулфонидетил,

C₃-алкенилокси-C₁-C₄-алкил като например арилоксидетил и алилоксидетил,

C₃-алкенилтио-C₁-C₄-алкил като напр. алилтиодетил,

C₃-алкенилсулфинил-C₁-C₄-алкил като например алилсулфинилметил,

C₃-алкенилсулфонил-C₁-C₄-алкил като например алилсулфонилметил,

циано-C₁-C₄-алкил като напр. цианодетил и цианодетил,

епокси-C₂-C₃-алкил като например епоксидетил и епоксидпропил,

трифлуорметил, хидроксидиминометил и C₁-C₃-алкоксидиминометил като например метоксидиминометил,

C₃-C₄-алкенил като например алил, 2-метил-алил и бутен-3-ил, които могат да бъдат заместени още с хидроксид като например хидроксидалил и хидроксидбутенил,

C₃-алкинил като например пропаргил,

C₃-C₆-циклоалкил и C₃-C₆-циклоалкилметил, при което броят на въглеродните атоми се отнася до циклоалкиловата част, по-

специално циклопропил, циклобутил, циклохексил и циклопентилметил, при което пръстените могат също да бъдат заместени например с хидрокси и по-специално 1-хидрокси-1-циклопентил и 1-хидрокси-1-циклохексил или например с хлор, с карбокси, C_1 - C_4 -алкоксикарбонил или циано,

C_5 - C_6 -циклоалкенил като например циклопентен-1-ил и циклохексан-1-ил,

C_1 - C_4 -алкокси и по-специално метокси, етокси, пропокси, изопропокси, бутокси, бутокси-изобутокси и терц.-бутокси, но предимно метокси, при което тези алкокси-групи могат да бъдат заместени още например с хидрокси, карбокси или C_1 - C_4 -алкоксикарбонил и по-специално карбоксиметокси и метоксикарбонилметокси,

епокси- C_2 - C_3 -алкокси като например епоксиетокси и епоксипропокси,

C_3 -алкенилокси като например алилокси,

C_3 -алкинилокси като например пропаргилокси, халоген и по-специално флуор, хлор, бром, йод, циано, хидрокси и по-специално 3-хидрокси,

C_1 - C_4 -алкилтио като например метилтио, етилтио, пропилтио и изопропилтио, които могат да бъдат заместени още например с хидрокси, по-специално хидрокси-етилтио,

C_1 - C_4 -алкилсулфинил като например метилсулфинил, етилсулфинил, пропилсулфинил и изопропилсулфинил, които могат да бъдат заместени още например с хидрокси и по-специално хидроксиетилсулфинил,

C_1 - C_4 -алкилсулфонил като метил- или етил- или пропил изопропил-сулфонил, които могат да бъдат заместени още с хидрокси и по-специално хидроксиетилсулфонил,

карбоксиметилтио и C_1 - C_4 -алкоксикарбонилметилтио и по-специално метоксикарбонил-метилтио, карбоксиметил-сулфинил и -сулфонил, както и C_1 - C_4 -алкоксикарбонилметил-сулфинил и -сулфонил и по-специално метоксикарбонилметил-сулфинил и -сулфонил,

C_3 -алкенилтио като алкилтио и пропен-2-ил-тио,

C_3 -алкенилсулфинил като алкилсулфинил и пропен-1-ил-сулфинил,

C_3 -алкенилсулфонил като алкилсулфонил и пропен-1-ил-сулфонил,

фенил и бензил, които могат също така да бъдат заместени например с халоген и по-

специално хлор като например 4-хлорбензил, 2'-тиенил и 3'-тиенил, формил, C_1 - C_4 -алкилкарбонил и по-специално ацетил и пропионил, предимно ацетил, които могат да бъдат заместени също така с хидрокси,

бензоил, C_1 - C_4 -алкилкарбониламино и по-специално ацетиламино и пропиониламино, формиламино,

карбокси като например 2,3,4-карбокси,

C_1 - C_4 -алкоксикарбонил и по-специално метоксикарбонил и етоксикарбонил като например 2,3,4-метокси- или -етоксикарбонил,

карбамоил като например 2,3,4-карбамоил, които в азотния атом може да бъде монозаместен с C_1 - C_4 -алкил и по-специално N-метил и N-етил-карбамоил, с хидрокси- C_1 - C_4 -алкил и по-специално N-хидроксиметил-карбамоил и N-хидроксиетил-карбамоил, с C_1 - C_4 -алкокси-карбонил и по-специално N-метоксикарбонил-карбамоил и N-етоксикарбонил-карбамоил, с C_1 - C_4 -алкилкарбонил и по-специално N-ацетил-карбамоил, с карбоксиметил, с C_1 - C_4 -алкоксикарбонилметил и по-специално N-метокси- и N-етокси-карбонилметилкарбамоил, с аминокарбонилметил, с N- C_1 - C_4 -алкиламинокарбонил и по-специално N-метил- и N-етиламинокарбонил-карбамоил, с карбамоил /уридиокарбонил/, с хидрокси или пиридил и по-специално N-3'-пиридилкарбамоил и N-4'-пиридилкарбамоил,

N- C_1 - C_4 -диалкил-карбамоил и по-специално N,N-диметилкарбамоил и N,N-диетилкарбамоил,

карбазол, който може да бъде заместен с C_1 - C_4 -алкил и по-специално метил или етил, с карбамоил като N-карбамоил-карбазоил,

сулфамоил, който може да бъде заместен при азотния атом с C_1 - C_4 -алкиламинокарбонил и по-специално етил-аминокарбонилсулфамоил,

пиридил и по-специално 2'-3'-и 4'-пиридил и 4-пиридон-1-ил.

Ако А представлява пиридиниев остатък, който е заместен с две алкилни групи, затворени във вид на диметиленов до декаметиленов пръстен, който остатък от своя страна може да бъде моно- или полизаместен; но предимно монозаместен, и може да съдържа една или две двойки връзки, тогава тук специално се имат предвид следните кондензирани пръстенни системи:

циклопентено, хидроксициклопентено, хлорциклопентено, бромциклопентено, оксоциклопентено, хидроксиметилциклопентено епоксиметилен-циклопентено, карбоксициклопентено, C_1-C_4 -алкоксикарбонил-циклопентено и по-специално метокси-карбонил-циклопентено и кармабоил-циклопентено,

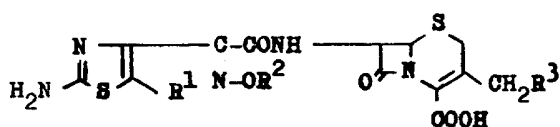
циклохексено, хидроксициклохексено, хлор- или бром-циклохексено, оксоциклохексено, хидроксиметил-циклохексено, ексометилен-циклохексено, карбоксициклохексено, C_1-C_4 -алкоксикарбонил-циклохексено и по-специално метоксикарбонил-циклохексено и кармабоил-циклохексено,

циклохептено, хидрокси-, хлор-, бром-, оксо-, хидроксиметилен- или карбоксициклохептено, C_1-C_4 - алкоксикарбонил-циклохептено и по-специално метоксикарбонил-циклохептено и кармабоил-циклохептено, дехидро-циклохептено, дехидро-циклохептено и дехидро-циклохептено.

Ако в горепосочените кондензирани пръстенни системи един въглероден атом е заместен с кислород или сяра, тогава се имат предвид по-специални групировките: 2,3-или 3,4-фуоро, 2,3- или 3,4-пирано, 2,3- или 3,4-дихидрофуоро, 2,3-или 3,5-дихидропирано, метил-дихидрофуоро, метокси-дихидрохирирано и хидрокси-дихидро-пирано.

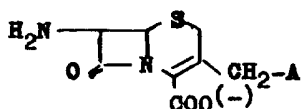
Предмет на изобретението е по-нататък метод за получаване на съединения с формула I и техни физиологично поносими присъединителни с киселини соли, който метод се характеризира с това, че

а/ съединение с обща формула II

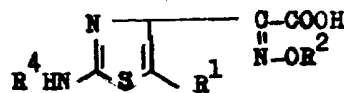


или негова сол, където R^1 и R^2 имат горепосоченото значение и R^3 означава група, която може да се замести от пиридин или заместени пиридини съответстващи на пиридиновите остатъци с формула А, взаимодейства с пиридин или такова пиридиново производно или

б/ 7-амино-цефемово съединение с обща формула III



или негови присъединителни с киселини соли, при което аминогрупата може да се намира във вид на реактивоспособно производно, взаимодейства с 2-/2-аминотиазол-4-или/-2-сол—оксимино-оцетна киселина с обща формула IV



където R^1 и R^2 имат горепосоченото значение и R^4 означава водород или аминозащитна група, или с активирано производно на това съединение и

α/ евентуално защитната група се отцепва и

β/ при необходимост полученият продукт се превръща във физиологично поносима присъединителна с киселини сол.

Ако получаването на съединенията с обща формула I трябва да стане чрез нуклеофилен обмен на R^3 в съединения с обща формула П с пиридин или едно от посочените пиридинови производни, тогава като остатъци R^3 се имат предвид по-специално ацил-оксидостатъци на нисши алифатни карбонови киселини с 1 до 4 С-атоми като например ацетокси и пропионилокси и по-специално ацетокси, които могат да бъдат евентуално заместени като например хлорацетокси или ацетилацетокси. За R^3 са възможни също така други групи като например халоген и по-специално хлор или бром или кармабоилокси.

Съгласно изобретението при нуклеофилната обменна реакция се използват изходни съединения с обща формула П, в която R^3 означава ацетокси, или техни соли като например натриева или калиева сол. Реакцията се провежда в разтворител и предимно вода или в смес от вода и смесващ се с вода органичен разтворител като например ацетон, диоксан, ацетонитрил, диметилформамид, диметилсулфоксид или етанол. Реакционната температура е в границите от около 10° до около 100° и предимно между 20 и 80°C . Пиридиновият компонент се добавя в количества, които лежат между ексимоларните количества и не повече от петкратен излишък. Обменът се улеснява от наличие на йони на неутрални соли и предимно йод или тиоцианатни йони в реакционната среда. Добавят се по-специално около 10 до около 30 еквиваленти калиев йодид, натриев йодид, калиев

тиоцианат или натриев тиоцианат. Реакцията се провежда предимно в близост до неутралната точка, на предимно в обсега на рН-величината от около 5 до около 8.

Реакцията се осъществява аналогично, ако R^3 означава карбамоилокси-група. Ако R^3 означава халоген и по-специално бром, тогава обменната реакция протича по познатия от литературата начин.

Ацилирането на съединенията с обща формула III или на техни присъединителни с киселини соли например с хлороводородна киселина, бромоводородна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина или органична киселина като например метансулфонова киселина или пара-толуенсулфонова киселина може да се проведе с карбоксилни киселини с обща формула IV или с реактивоспособно производно на такива киселини. В някои случаи е за предпочитане да се защити 2-аминогрупата в съединенията с обща формула IV преди взаимодействието. Като аминокзащитни групи R^4 са подходящи например в даден случай заместен алкил като например терц.-бутил, терц.-амил, бензил, р-метоксибензил, тритил, бензхидрил, предимно тритил, триалкилсилил като например триметилсилил, в даден случай заместен с алифатен ацил като например формил, хлорацетил, бромацетил, трихлорацетил и трифлуорацетил предимно хлорацетил или евентуално заместен алкоксикарбонил като например трихлоретоксикарбонил, бензиолкисарбонил или терц.-бутилоксикарбонил и предимно терц.-бутоксикарбонил и бензилоксикарбонил.

След ацилирането защитната група може да се отцепи по познат начин, например тритиловата група може да се отцепи с помощта на карбоксилна киселина като например оцетна киселина или мравчена киселина, а хлорацетиловата група - с помощта на тиокарбамид.

Ако като ацилиращо средство се използват самите карбоксилни киселини с обща формула IV, както и техните защитени в аминокзащитна група производни, тогава е целесъобразно да се работи в присъствие на кондензационно средство като карбодиимид и например N,N'-дициклохексил-карбодиимид.

Активирането на карбоксилните киселини с обща формула IV може да се осъществи по особено благоприятен начин чрез третиране с определени амиди на карбоксилни киселини

и например фосген, фосфорен петохлорид, тозилхлорид, тионилхлорид при меки реакционни условия, познати от литературата за химия на цефалоспориновите.

Като активирани производни на карбоксилните киселини с обща формула IV са подходящи освен това анхидриди или смесени анхидриди, азиди и активирани естери, предимно с р-нитрофенол, 2,4-динитрофенол, метиленианхидрид, N-хидроксисукцин-имид и N-хидроксифтали-миди, и по-специално тези с 1-хидроксимбензотриазол и 6-хлор-1-хидроксимбензотриазол. Като смесени анхидриди са особено подходящи такива с нисши алканови киселини като например оцетна киселина и особено предпочитани са такива със заместени оцетни киселини като например трихлороцетна киселина, пивалинова киселина или циано-цетна киселина. Особено подходящи са обаче също така смесени анхидриди с полуестери на въглена киселина, които се получават например чрез взаимодействие на карбоксилни киселини с формула IV, в които аминокзащитната е защитена, с бензилов естер с хлормравч-нокисел има -р-нитробензилов естер, -изо-бутилов естер, -етилов естер или -алилов естер. Активирани производни могат да взаимодействат като изолирани субстанции, но и като такива, които се получават *in situ*.

Общо взето, взаимодействието на цефемовите производни с обща формула III с карбоксилна киселина с обща формула IV или активирано производно на същата протича в инертен разтворител. Особено подходящи са хлорирани въгледороди като например метиленхлорид и хлороформ; етери като например диетилев етер, предимно тетра-хидрофуран и диоксан; кетони като например ацетон и бутанон; амиди като например диметилформамид и диметилацетамид или вода. Може да се окаже благоприятна употребата на смеси от посочените разтво-рители. Такъв е случаят често пъти тогава, когато цефемовото съединение с обща формула III взаимодейства с получено *in situ* активирано производно на карбоксилна киселина с формула IV.

Взаимодействието на цефемовите съединения с формула III с карбоксилна киселина с формула IV, респективно нейни активирани производни може да се извърши

в температурния диапазон от около -80° до около 80°C , предимно между -30° и 50°C , но по-специално между около -20°C и стайна температура.

Времетраенето на реакцията зависи от реагиращите вещества, температурата и разтворителя, респективно сместа от разтворители и нормално възлиза на около 15 min до около 72 h.

Реакцията с киселинните халогениди може да се проведе евентуално в присъствие на свързващо киселините средство с цел да се свърже освободеният халогеноводород. Като такива са подходящи по-специално третични амини като например амини, т.е. триетиламин или диметиланилин, неорганични бази като например калиев или натриев карбонат, алкиленови оксиди като например пропиленов оксид. Благоприятно може да бъде евентуално наличието на катализатор като например диметиламинопиридин.

Ако в съединенията с обща формула III има аминогрупа на реактивоспособно производно, тогава може да се касае за познато от литературата съединение, свързано с амидирането. Имат се предвид например силилови производни, които се образуват при взаимодействие на съединения с обща формула III със силилово съединение като например триметилсилил-хлорсилан или бис-/триметилсилил/-ацетамид. Ако взаимодействието се проведе с такова активирано в аминова група съединение, тогава е целесъобразно реакцията да се осъществи в инертен разтворител като например метиленхлорид, тетраhydroфуран или диметилформамид.

Като физиологично поносими присъединителни с киселини соли на съединенията с обща формула I могат да се посочат примерно солите с хлороводородна, бромоводородна, азотна или фосфорна киселина или органични киселини като например метансулфонова киселина или p-толуолсулфонова киселина.

Съединенията с обща формула II могат да се получат по познат начин /сравни напр. DOS 30 19 838/ например от защитена в аминогрупата 7-аминоцефалоспоринова киселина, което става по същия начин, както е описано по-горе за нуклеофилния обмен на R^3 .

Съединенията с обща формула IV, както и съответстващите на пиридиниевите остатъци A пиридинови производни са познати от

литературата или могат да се получат по познати от литературата методи.

Получените съгласно изобретението съединения с обща формула I и техните физиологично поносими присъединителни с киселини соли показват забележителна антибактериална активност както срещу грам-положителни, така и грам-отрицателни зародиши.

Съединенията с формула I имат неочаквано добро действие също така срещу бактерии, които образуват пеницилиназа и цефалоспориноза. Освен това те показват благоприятни токсикологични и фармакологични качества, затова представляват ценни хемотерапевтични средства.

Така изобретението се отнася също до лекарствени препарати за третиране на микробни инфекции, които средства се характеризират със съдържание на едно или повече съединения съгласно изобретението.

Продуктите съгласно изобретението могат да се използват също така в комбинация с други активни вещества като например такива от поредицата на пеницилини, цефалоспорини или аминогликозиди.

Съединенията с обща формула I и техните физиологично поносими соли могат да се прилагат през устата, мускулно и венозно. Лекарствените препарати, съдържащи едно или повече съединения с обща формула I като активно вещество, могат да се приготвят, като съединенията с формула I се смесват с един или повече фармакологично поносими носители или разредители като например пълнители, емулгатори, пластификатори, средства за коригиране на вкуса, багрила или буферни субстанции и след това сместа се приготви в подходяща галенична форма като например таблетки, дражета, капсули или подходящи за парентерална употреба суспензии или разтвори.

Като носители или разредители могат да се посочат например трагакант, млечна захар, талк, агар-агар, полигликоли, етанол и вода. За парентерална употреба се имат предвид предимно суспензии или разтвори във вода. Възможно е също така активните вещества да се прилагат като такива без носители или разредители в подходяща форма като например капсули.

Подходящите дозирани форми от

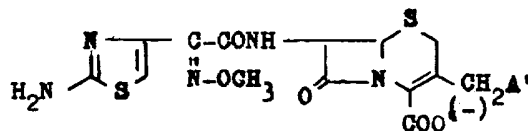
съединенията с обща формула I или техни физиологично поносими соли се движат от около 0,4 до 20 g/ден, предимно от 0,5 до 4 g/ден за възрастни с телесно тегло около 60 kg.

Могат да се приемат единични или в 5 общия случай многократни дози, при което единичната доза може да съдържа активното вещество в количество около 50 до 1000 mg и предимно от около 100 до 500 mg.

Цефемови съединения, които в позиция 10 3 на цефемовия пръстен съдържат пиридиниевометиллов остатък, са известни от германски публикации на патентни заявки 29 21 316 и 27 16 707.

Във FR-A-23 48 218 са описани антибио- 15 тично активни съединения, в които R¹ означава водород, R² означава метил и A означава пиридиний или 4-карбамоил-пиридиний.

Освен описаните в примерите за изпълнение продукти съгласно изобретението могат да се получат например също така съединения, които съответстват на общата формула I'



в която -OCH₃ се намира в позиция "син" и A' означава

а/ пиридиниев остатък, който е заместен с посочените в таблица 1 остатъци или

б/ означава отразен в таблица 2 остатък.

Числата в таблица 1 показват позицията на един или повече заместители в пиридиниевия остатък.

Таблица 1

2,3-ди-CH ₃	2-сек.-бутил	2-C ₂ H ₅ -5-CH ₃
2,5-ди-CH ₃	3-сек.-бутил	3-C ₂ H ₅ -2-CH ₃
2-пропил	4-сек.-бутил	3-C ₂ H ₅ -5-CH ₃
3-пропил	2-терц.-бутил	4-C ₂ H ₅ -2-CH ₃
3-изопропил	3-терц.-бутил	4-C ₂ H ₅ -3-CH ₃
2-норм.-бутил	2-C ₂ H ₅ -3-CH ₃	2,3,4-три-CH ₃
3-норм.-бутил	2-C ₂ H ₅ -4-CH ₃	2,3,5-три-CH ₃

Таблица 1 /продължение/

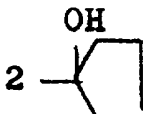
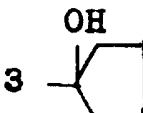
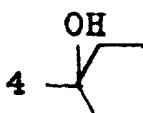
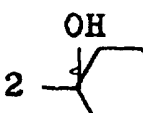
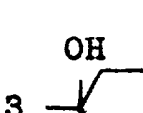
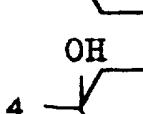
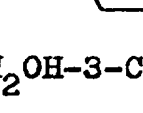
2, 4, 5-три-CH ₃	3-циклопентил-4-CH ₃	2-CH ₂ OH-4-CH ₃
3, 4, 5-три-CH ₃	3-циклопентил-5-CH ₃	2-CH ₂ OH-5-CH ₃
2-CH ₂ CH=CH ₂	4-циклопентил-2-CH ₃	3-CH ₂ OH-2-CH ₃
3-CH ₂ CH=CH ₂	4-циклопентил-3-CH ₃	3-CH ₂ OH-4-CH ₃
4-CH ₂ -CH=CH ₂	2-/1-циклопентин-1-ил/	3-CH ₂ OH-5-CH ₃
2-CH ₂ CH ₂ -CH=CH ₂	3-/1-циклопентин-1-ил/	3-CH ₂ OH-6-CH ₃
3-CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	4-/1-циклопентин-1-ил/	4-CH ₂ OH-2-CH ₃
4-CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	2-/1-циклогексин-1-ил/	4-CH ₂ OH-3-CH ₃
2-CH ₂ C/CH ₃ /=CH ₂	3-/1-циклогексен-1-ил/	2-CH ₂ OH-3-C ₂ H ₅
3-CH ₂ C/CH ₃ /=CH ₂	4-/1-циклогексен-1-ил/	2-CH ₂ OH-4-C ₂ H ₅
4-CH ₂ C/CH ₃ /=CH ₂	2-CH ₂ C≡CH	2-CH ₂ OH-5-C ₂ H ₅
2-циклопропил	3-CH ₂ C≡CH	3-CH ₂ OH-2-C ₂ H ₅
3-циклопропил	4-CH ₂ C≡CH	3-CH ₂ OH-4-C ₂ H ₅
4-циклопропил		3-CH ₂ OH-5-C ₂ H ₅
2-циклобутил		3-CH ₂ OH-6-C ₂ H ₅
3-циклобутил		4-CH ₂ OH-2-C ₂ H ₅
4-циклобутил		4-CH ₂ OH-3-C ₂ H ₅
2-циклопентил		2-CH ₂ OH-3, 4-диCH ₃
3-циклопентил		2-CH ₂ OH-3, 5-диCH ₃
4-циклопентил		2-CH ₂ OH-4, 5-диCH ₃
2-циклопентилметил		3-CH/CH ₃ /CH ₂ CH ₂ OH
3-циклопентилметил		3-CH ₂ OH-2, 4-диCH ₃
4-циклопентилметил		3-CH ₂ OH-2, 5-диCH ₃
2-циклогексил		3-CH ₂ OH-4, 5-диCH ₃
3-циклогексил		3-CH ₂ OH-4, 6-диCH ₃
4-циклогексил		3-CH ₂ OH-5, 6-диCH ₃
2-циклопентил-3-CH ₃		4-CH ₂ OH-2, 3-диCH ₃
2-циклопентил-4-CH ₃		4-CH ₂ OH-2, 5-диCH ₃
2-циклопентил-5-CH ₃	2-CH ₂ OH-3-CH ₃	4-CH ₂ OH-3, 6-диCH ₃

Таблица 1 /продължение/

3-CH ₂ OH-4,5,6-триCH ₃	2-/CH ₂ / ₃ OH	CH ₃ 4- $\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}$ /C ₂ H ₄ /OH
2-CH ₂ CH ₂ OH	3-/CH ₂ / ₃ OH	
3-CH ₂ CH ₂ OH	4-/CH ₂ / ₃ OH	2-CH ₂ C/CH ₃ / ₂ OH
4-CH ₂ CH ₂ OH	2-CH ₂ CH/OH/CH ₃	3-CH ₂ C/CH ₃ / ₂ OH
2-CH ₂ CH ₂ OH-4-CH ₃	3-CH ₂ CH/OH/-CH ₃	4-CH ₂ C/CH ₃ / ₂ OH
2-CH ₂ CH ₂ OH-3-CH ₃	4-CH ₂ CH/OH/CH ₃	4-C/=CH ₂ /CH ₂ OH
2-CH ₂ CH ₂ OH-5-CH ₃	2-/CH ₂ CH/OH/CH ₃ -4-CH ₃	
3-CH ₂ CH ₂ OH-2-CH ₃	2-C/CH ₃ / ₂ OH-4-CH ₃	3-C/=CH ₂ /CH ₂ OH
3-CH ₂ CH ₂ OH-4-CH ₃	3-C/CH ₃ / ₂ OH-6-CH ₃	2-C/=CH ₂ /CH ₂ OH
3-CH ₂ CH ₂ OH-5-CH ₃	4-C/CH ₃ / ₂ OH-3-CH ₃	4-CH/OH/CH=CH ₂
3-CH ₂ CH ₂ OH-6-CH ₃	2-CH/CH ₃ / ₂ OH-4-C ₂ H ₅	2-CH/OH/CH=CH ₂
4-CH ₂ CH ₂ OH-3-CH ₃	2-CH ₂ CH ₂ OH-5-C ₂ H ₅	3-CH/OH/CH=CH ₂
4-CH ₂ CH ₂ OH-2-CH ₃	3-CH/CH ₃ /OH-2,5-диCH ₃	2-CH/OH/CH ₂ CH=CH ₂
2-CH/CH ₃ /OH-3-CH ₃	4-CH ₂ CH ₂ OH-3,5-диCH ₃	3-CH/CH ₂ CH=CH ₂
2-CH/CH ₃ /OH-4-CH ₃	2-CH/C ₃ H ₇ /OH	OH
2-CH/CH ₃ /OH-5-CH ₃	3-CH/C ₃ H ₇ /OH	4-CHCH ₂ CH=CH ₂
3-CH/CH ₃ /OH-2-CH ₃	4-CH/C ₃ H ₇ /OH	OH
3-CH/CH ₃ /OH-4-CH ₃	2-CH/C ₂ H ₅ /CH ₂ OH	2,3-ди-CH ₂ OH
3-CH/CH ₃ /OH-5-CH ₃	3-CH/C ₂ H ₅ /CH ₂ OH	2,5-ди-CH ₂ OH
3-CH/CH ₃ /OH-6-CH ₃	4-CH/C ₂ H ₅ /CH ₂ OH	2,4-ди-CH ₂ OH
4-CH/CH ₃ /OH-2-CH ₃	2-CH ₂ /CH ₂ / ₃ OH	3,4-ди-CH ₂ OH
4-CH/CH ₃ /OH-3-CH ₃	3-CH ₂ /CH ₂ / ₃ OH	3,5-ди-CH ₂ OH
2-CH/C ₂ H ₅ /OH	4-CH ₂ /CH ₂ / ₃ OH	2-CH ₂ OH-3-OH-6-CH ₃
3-CH/C ₂ H ₅ /OH	2-CH/CH ₃ /CH ₂ CH ₂ OH	2-CH/CH ₂ OH/ ₂
4-CH/C ₂ H ₅ /OH	4-CH/CH ₃ /CH ₂ CH ₂ OH	3-CH/CH ₂ OH/ ₂
2-CH/CH ₃ /CH ₂ OH	CH ₃	4-CH/CH ₂ OH/ ₂
3-CH/CH ₃ /CH ₂ OH	2- $\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}$ /C ₂ H ₅ /OH	3-C/CH ₂ OH/ ₃
4-CH/CH ₃ /CH ₂ OH	CH ₃	4-C/CH ₃ OH/ ₃
4-CH/CH ₃ /CH ₂ OH-5-CH ₃	3- $\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}$ /C ₂ H ₅ /OH	

Таблица 1 / продолжение/

2-СНОНСН ₂ ОН	2-ОСН ₃ -3-СН ₃	4-бутокси
3-СНОНСН ₂ ОН	2-ОСН ₃ -4-СН ₃	4-бутоксн-2-СН ₃
4-СНОНСН ₂ ОН	2-ОСН ₃ -5-СН ₃	2-изобутоксн
2-СОСН ₂ ОН	3-ОСН ₃ -2-СН ₃	3-изобутоксн
3-СОСН ₂ ОН	3-ОСН ₃ -4-СН ₃	4-изобутоксн
4-СОСН ₂ ОН	3-ОСН ₃ -5-СН ₃	2-терц.-бутоксн
3-СН ₂ СОСН ₃	3-ОСН ₃ -6-СН ₃	3-терц.-бутоксн
2-СН ₂ СОСН ₃	4-ОСН ₃ -2-СН ₃	4-терц.-бутоксн
4-СН ₂ СОСН ₃	4-ОСН ₃ -3-СН ₃	2-ОСН ₂ -СН=СН ₂
3-СНСН ₂ СОСН ₃	2-ОС ₂ Н ₅	3-ОСН ₂ -СН=СН ₂
	3-ОС ₂ Н ₅	4-О-СН ₂ -СН=СН ₂
ОН	4-ОС ₂ Н ₅	2-ОСН ₂ СН ₂ ОН
4-СНСН ₂ СОСН ₃	2-ОС ₂ Н ₅ -3-СН ₃	3-ОСН ₂ СН ₂ ОН
	2-ОС ₂ Н ₅ -4-СН ₃	4-ОСН ₂ СН ₂ ОН
ОН	2-ОС ₂ Н ₅ -5-СН ₃	2-СН ₂ -ОСН ₃
4-СН-СОСН ₃	3-ОС ₂ Н ₅ -2-СН ₃	3-СН ₂ -ОСН ₃
	3-ОС ₂ Н ₅ -4-СН ₃	3-СН ₂ ОСН ₃ -2-СН ₃
ОН	3-ОС ₂ Н ₅ -5-СН ₃	2-СН ₂ ОС ₂ Н ₅
O	3-ОС ₂ Н ₅ -6-СН ₃	3-СН ₂ ОС ₂ Н ₅
/ \	4-ОС ₂ Н ₅ -2-СН ₃	4-СН ₂ ОС ₂ Н ₅
4-СН-СН ₂	4-ОС ₂ Н ₅ -3-СН ₃	2-СН ₂ ОС ₃ Н ₇
O	2-ОС ₂ Н ₅ -4-С ₂ Н ₅	3-СН ₂ ОС ₃ Н ₇
/ \	4-ОСН ₃ -2,5-диСН ₃	4-СН ₂ ОС ₃ Н ₇
3-СН-СН ₂	2-ОСН/СН ₃ /2	2-СН ₂ ОСН/СН ₃ /2
O	3-ОСН/СН ₃ /2	3-СН ₂ ОСН/СН ₃ /2
/ \	4-ОСН/СН ₃ /2	4-СНОСН/СН ₃ /2
3-ОСН ₂ -C-СН ₂	4-ОСН/СН ₃ /2-2-СН ₃	2-СН ₂ ОСН ₂ СН=СН ₂
O	2-бутоксн	3-СН ₂ ОСН ₂ СН=СН ₂
/ \	3-бутоксн	4-СН ₂ ОСН ₂ СН=СН ₂
4-ОСН ₂ -C-СН ₂		
O		
/ \		
4-СН ₂ СНО		
3-СН ₂ СНО		
2-СН ₂ СНО		
2-ОСН ₃		
3-ОСН ₃		

Таблица 1 /продължение/

2-CH ₂ CH ₂ OCH=CH ₂	3-OH-6-C ₂ H ₅	4-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
3-CH ₂ CH ₂ OCH=CH ₂	3-OH-2,4-ди-CH ₃	2-/CH ₂ /OCH ₂ CH ₂ OH
4-CH ₂ CH ₂ OCH=CH ₂	3-OH-2,5-ди-CH ₃	3-/CH ₂ /OCH ₂ CH ₂ OH
2-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	3-OH-4,5-ди-CH ₃	4-/CH ₂ /OCH ₂ CH ₂ OH
3-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	3-OH-4,6-ди-CH ₃	2-OH
4-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	3-OH-2-CH ₃	2-OH-3-CH ₃
3-CH ₂ CH ₂ OCH ₃ -4-CH ₃	3-OH-4-CH ₃	2-OH-4-CH ₃
2-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	3-OH-5-CH ₃	2-OH-5-CH ₃
3-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	3-OH-6-CH ₃	4-OH
4-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	3-OH-2-C ₂ H ₅ -5-CH ₃	4-OH-2-CH ₃
2-CH/OCH ₃ /CH ₃	3-OH-5-C ₂ H ₅ -2-CH ₃	4-OH-3-CH ₃
3-CH/OCH ₃ /CH ₃	3-OH-2-HC/CH ₃ /	3-S CH ₃
4-CH/OCH ₃ /CH ₃	3-OH-2-CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-S CH ₃
2-CH/OC ₂ H ₅ /CH ₃	3-OH-бутил	2-S OCH ₃
3-CH/OC ₂ H ₅ /CH ₃	3-OH-2-сек.-бутил	3-S OCH ₃
4-CH/OC ₂ H ₅ /CH ₃	3-OH-2-терц.-бутил	4-S OCH ₃
2-/CH ₂ /OCH ₃	3-OH-4-бутил	2-S O ₂ CH ₃
3-/CH ₂ /OCH ₃	3-OH-5-сек.-бутил	3-S O ₂ CH ₃
4-/CH ₂ /OCH ₃	3-OH-2,4,5-три-CH ₃	4-S O ₂ CH ₃
2-C/OCH ₃ /CH ₃	3-OH-4,5,6-три-CH ₃	2-S C ₂ H ₅
CH ₃	3-OH-6-CH=CH/CH ₃ /	3-S C ₂ H ₅
3-C/OCH ₃ /CH ₃	3-OH-2-CH=CH/CH ₃ /	4-S C ₂ H ₅
CH ₃	3-OH-4-CH ₂ CH=CH ₂	2-S OC ₂ H ₅
4-C/OCH ₃ /CH ₃	3-OH-2-C1	3-S OC ₂ H ₅
CH ₃	3-OH-5-C1	4-S OC ₂ H ₅
	3-OH-6-C1	2-S O ₂ C ₂ H ₅
3-OH-2-C ₂ H ₅	3-OH-2-Br	3-S O ₂ C ₂ H ₅
3-OH-4-C ₂ H ₅	2-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	4-S O ₂ C ₂ H ₅
3-OH-5-C ₂ H ₅	3-CH ₂ O-CH ₂ CH ₂ OH	2-CH ₂ S CH ₃

Таблица 1 /продължение/

3-CH ₂ S CH ₃	3- S CH ₂ CH ₂ OH	3-F-5-OH
2-CH ₂ S OCH ₃	4- S CH ₂ CH ₂ OH	3-Cl-5-OH
4-CH ₂ S OCH ₃	2- S OCH ₂ CH ₂ OH	3-Br-5-OH
2-CH ₂ S O ₂ CH ₃	3- S OCH ₂ CH ₂ OH	3- J -5-OH
4-CH ₂ S O ₂ CH ₃	4- S OCH ₂ CH ₂ OH	2-CH ₂ OH-3-Br
2-CH ₂ S C ₂ H ₅	2- S O ₂ CH ₂ CH ₂ OH	4-CH ₂ OH-3-Br
3-CH ₂ S C ₂ H ₅	3- S O ₂ CH ₂ CH ₂ OH	5-CH ₂ OH-3-Br
4-CH ₂ S C ₂ H ₅	4- S O ₂ CH ₂ CH ₂ OH	6-CH ₂ OH-3-Br
2-CH ₂ S OC ₂ H ₅	2- S CH ₂ -CH=CH ₂	2-CH ₂ OH-3-Cl
3-CH ₂ S OC ₂ H ₅	3- S OCH ₂ CH=CH ₂	4-CH ₂ OH-3-Cl
4-CH ₂ S OC ₂ H ₅	4- S O ₂ CH ₂ CH=CH ₂	5-CH ₂ OH-3-Cl
2-CH ₂ S O ₂ C ₂ H ₅	2- S -CH=CH-CH ₃	6-CH ₂ OH-3-Cl
3-CH ₂ S O ₂ C ₂ H ₅	3- S -CH=CH-CH ₃	2-CH ₂ OH-3-F
4-CH ₂ S O ₂ C ₂ H ₅	4- S -CH=CH-CH ₃	4-CH ₂ OH-3-F
4- S CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CH ₂ S -CH ₂ CH=CH ₂	5-CH ₂ OH-3-F
3- S CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-CF ₃	6-CH ₂ OH-3-F
2- S O ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-CF ₃	5-OH ₂ H ₅ -3-Br
2- S CH/CH ₃ /2	2-OCH ₃ -3-Br	5-OC ₂ H ₅ -3-Cl
3- S OCH/CH ₃ /2	4-OCH ₃ -3-Br	5-OC ₂ H ₅ -3-F
4- S O ₂ CH/CH ₃ /2	5-OCH ₃ -3-Br	2-CH ₂ OCH ₃ -3-Br
2-CH ₂ CH ₂ - S CH ₃	6-OCH ₃ -3-Br	4-CH ₂ -OCH ₃ -3-Br
3-CH ₂ CH ₂ SOCH ₃	2-OCH ₃ -3-Cl	5-CH ₂ OCH ₃ -3-Br
4-CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃	4-OCH ₃ -3-Cl	6-CH ₂ OCH ₃ -3-Br
2-CH ₂ CH ₂ S OC ₂ H ₅	5-OCH ₃ -3-Cl	2-CH ₂ OCH ₃ -3-Cl
3-CH ₂ CH ₂ S O ₂ C ₂ H ₅	6-OCH ₃ -3-Cl	4-CH ₂ OCH ₃ -3-Cl
4-CH ₂ CH ₂ S C ₂ H ₅	2-OCH ₃ -3-F	5-CH ₂ OCH ₃ -3-Cl
2- S CH ₂ CH ₂ OH	4-OCH ₃ -3-F	6-CH ₂ OCH ₃ -3-Cl
6-OCH ₃ -3-F	5-OCH ₃ -3-F	2-CH ₂ OCH ₃ -3-F
6-CH ₂ OCH ₃ -3-F	5-CH OCH -3-F	4-CH ₂ OCH ₃ -3-F

Таблица 2

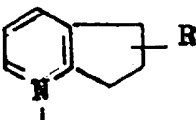
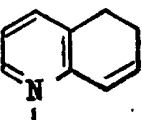
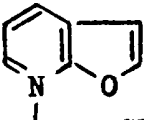
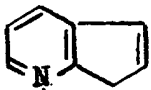
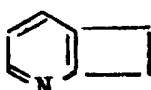
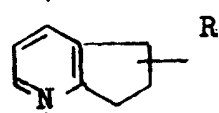
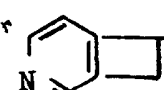
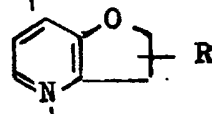
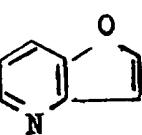
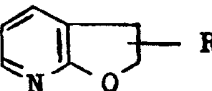
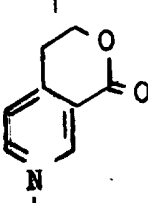
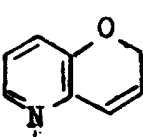
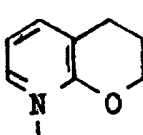
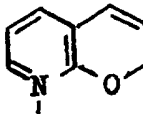
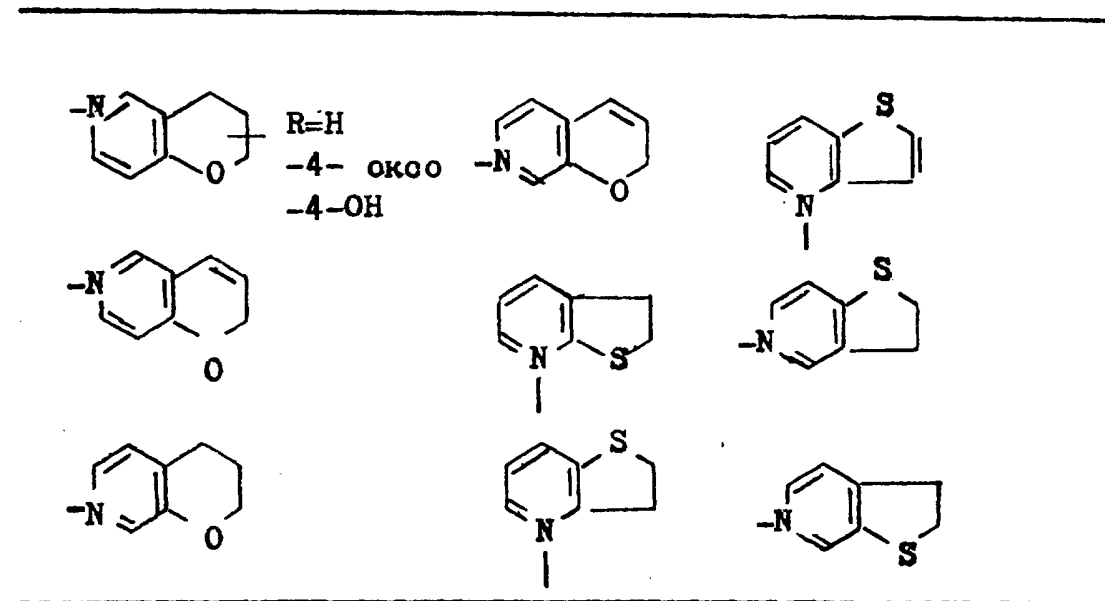
A'	A'	A'
 $R = H, 7-OH,$ $7-OCH_3, 7-CH_2OH,$ $7,7-ди-CH_2OH$ $7-Cl, 7-эксо-метил$ $7-CO-NH_2, 3-OH,$ $3-CH_2OH, 4-CH_3,$ $4-CH_2OH, 5-OH,$ $7-CH_3, 6-OH, 7-CH_3$ $5-CH_3, 6-CH_3$	 $R = H, 4-OH,$ $4-OCH_3, 1-Cl,$ $5-Cl$	 CH_2-O-CH_2 $/HO/H-$ $CH_2-O-C=O$ $HO-$
   $R = 8-CH_3, 8-OH,$ $8-OH, 3-CH_3, 8-CH_2OH,$ $8-CH_2OH, 3-CH_3,$ $8-OCH_3, 8,8-ди-CH_2OH$ $8-Cl, 8-Br$ $8-эксо-метил$ $8-CONH_2, 8-оксо,$ $6-Cl, 5-OH, 5-оксо$ $5-Cl, 3-CH_2OH, 3-OH$ $4-OCH_3$	$R = H, 4-OH,$ $4-OCH_3, 1-Cl,$ $5-Cl$   $R = H, 2-CH_3$   $R = H, 3-оксо, 3-OH$	 $R = H$ $2-OCH_3, 3-OH$ $4-OH$   

Таблица 2 /продължение/



Същите съединения както в таблици 1 и 2 се получават, ако във формула I на мястото на $R^2 = \text{CH}_3$ се намира остатък $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$.

Следващите примери за изпълнение при получаване на син-съединенията служат за по-нататъшно поясняване на изобретението, но не го ограничават.

Пример 1.7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетиамидо]-[4-етил-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-карбоксилат

/метод а/

Вариант а:

Смес от 6,83 g / 15 mmol 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетиамидо]-цефалоспоринова киселина, 1,38 g / 16,5 mmol / натриев хидроген карбонат, 74,7 g / 450 mmol / калиев йодид, 16,07 g / 150 mmol 4-етилпиридин и 70 ml вода се бъркат при 50-55°C в течение пет часа. Чрез последователна добавка на натриев хидрогенкарбонат при това рН-величината се поддържа между 6,8 и 7,2. Сместа се разрежда с 500 ml ацетон и се хроматографира върху силикагел /Мерк 0,063-0,20 mm, колона 25 x 3 cm/. С ацетон/вода / 7:1/ се елюира калиевият йодид, а след това с ацетон/вода/3:1/ - посоченото в заглавието съединение. Суровият продукт ес суши чрез замразяване и се хроматографира повторно с ацетон/вода /3:1/ /колона Мерк "Лобар",

около 10⁵Pa/. Чрез сушене на фракциите от продукта се получават 3,7 g от посоченото в заглавието съединение във вид на безцветно твърдо вещество.

¹H-NMR (CF₃CO₂D), δ = 1,46 (t, J=7Hz, 3H, CH₂-CH₃), 3,07 (q, J=7Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3,50 и 3,77 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH₂), 4,23 (s, 3H, OCH₃), 5,19-6,22 (m, 4H, CH₂Py und Lactam-H), 7,37 (s, 1H, Thiazol), 7,91 и 8,80 ppm (AA'BB', J=6Hz, Py)

Инфрачервен спектър /KBr/; 1775 cm⁻¹ /лактам-CO/

Вариант б:

В същата чистота както по-горе и с добив 4,9 g посоченото в заглавието съединение се получава, ако в течение на 110 h се бъркат при 25°C 6,83 g / 15 mmol / 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетиамидо]-цефалоспоринова киселина, 1,38 g / 16,5 mmol / натриев бикарбонат 4,8 g / 45 mmol / 4-етилпиридин, 31,5 g / 210 mmol / натриев йодид и 21 ml вода.

Вариант с:

С количества компоненти както е описано в горния вариант "б" и при продължителност на реакцията 1 h при 80°C се получава посоченото в заглавието съединение с добив 4,5 g във вид на безцветно твърдо вещество.

Аналогично на пример 1 се получават долупосочените съединения, които съответстват на обща формула I с R^1 = водород и R^2 = метил и които в пиридиниевия остатък /A във

формула I/ съдържат заместителите, посочени във втората колона на таблица 3.

Числото при заместителя се отнася до съответната позиция на единия или повече заместители в пиридиниевия остатък.

Таблица 3

При- мер	Заместител и добив в % от теорията	$^1\text{H-NMR}$: δ (ppm)
2	3- CH_3 Заб.: повторна хрома- тография ацетон/во- да 2:1	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 1,57 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,00 (q, $J=$ 7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,49 und 3,77 (AB, $J=20\text{Hz}$, 2H, S- CH_2), 4,22 (2,3H, OCH ₃), 5,24-6,28 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py}$ und 2 лактам- H), 7,35 (s, 1H, тиазол), 7,86-8,77 (m, 4H, Py)
3	2- CH_3 Заб.: повторна хро- матография с ацетон/во- да 2:1	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 1,57 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,12-3,99 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ und S- CH_2), 4,23 s, 3H, OCH ₃), 5,35-6,12 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py}$ und 2 лактам-H /, 7,36 (s, 1H, тиазол /, 7,80-8,76 (m, 4H, Py)
4	4- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ Заб.: повторна хромато- графия с ацетон/вода 4:1	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 1,09 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,85 (sx, $J=$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2,87-

Таблица 3 /продължение/

			4,06 (м, 4Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ und S-CH_2), 5,17-6,21 (м, 4Н, CH_2Py und 2 лактам- Н), 7,35 (с, 1Н, тиазол) 7,86 und 8,78 (AA'BB', $J=6\text{Hz}$, 4Н)
5	4-изо- C_3H_7	47 %	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$), 1,46 (д, $J=7\text{Hz}$, 6Н, iso- C_3H_7), 2,97-4,07 (м, 3Н, iso- C_3H_7 und S-CH_2), 4,23 (с, 3Н, OCH_3), 5,17-6,23 (м, 4Н, $\text{CH}_2\text{-Py}$ und 2 лактам Н), 7,37 (с, 1Н, тиазол), 7,93 und 8,82 (AA'BB', $J=6\text{Hz}$, 4Н, Py)
	Заб.: повторна хромато- графия с ацетон/вода 4:1		
6	2- CH_3	37 %	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$), 2,98 (с, 3Н, PyCH_3), 3,52 und 3,71 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, S-CH_2), 4,24 (с, 3Н, OCH_3), 5,35-6,12 (м, 4Н, CH_2Py und 2 лактам), 7,37 (с, 1Н, тиазол), 7,79-8,76 (м, 4Н, Py)
	Заб.: като страничен про- дукт при хроматография с ацетон/вода /2:1/ се полу- чават малки количества Δ 2-изомер		
7	4-терц.- C_4H_9	41 %	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 1,51 (с, 9Н, C_4H_9), 3,48 und 3,79 (AB, $J=1\text{Hz}$, 2Н, S-CH_2), 4,23 (с, 3Н, OCH_3), 5,16-5,21 (м, 4Н, $\text{CH}_2\text{-Py}$ und 2 лактам), 7,36 (с, 1Н, тиазол/ 8,07 und 8,82 (AA'BB', $J=7\text{Hz}$, 4Н, Py)
	Заб.: повторна хроматогра- фия с ацетон/вода 2:1		
8	3- CH_3 -4- CH_3	47 %	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 2,55 (с, 3Н, CH_3Py), 2,66 (с, CH_3Py), 3,47-3,74 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, S-CH_2), 4,22 (с, 3Н, OCH_3), 5,11-6,21 (м, 4Н, $\text{CH}_2\text{-Py}$ und лактам-Н),
	Заб.: повторна хроматогра- фия с ацетон/вода 2:1		

Таблица 3 /продължение/

			7,35 (с, 1Н, тиазол), 7,76-8,61 (м, 3Н, Py)
9	$3\text{-CH}_2\text{-5-CH}_3$	51 %	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 2,62 (с, 6Н, CH_3Py), 3,47 und 3,74 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, S- CH_2), 4,22 (с, 3Н, OCH_3), 5,14-6,27 (м, 4Н, CH_2Py und 2 лактам-Н/, 7,36 (с, 1Н, тиазол), 8,18-8,57 (м, 3Н, Py)
10	$3\text{-C}_2\text{H}_5\text{-4-CH}_3$	38 %	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 1,40 (t, $J=7\text{Hz}$, 3Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,69 (с, 3Н, PyCH_3), 2,94 (q, $J=7\text{Hz}$, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,47 und 3,73 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, S- CH_2), 4,20 (с, 3Н, OCH_3), 5,14-6,21 (м, 4Н, $\text{CH}_2\text{-Py}$ und 2 лактам-Н), 7,34 (с, 1Н, тиазол), 7,74-7,86 (м, 1Н, Py) 8,49-8,70 (м, 2Н, Py)
	Заб.: повторна хромато- графия с вода/ацетон 4:1		
11	$3\text{-C}_2\text{H}_5\text{-6-CH}_3$	22 %	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 1,39 (t, $J=7\text{Hz}$, 3Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,73-3,11 (м, 5Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ und PyCH_3), 3,44 und 3,61 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, S- CH_2), 4,23 (с, 3Н, OCH_3), 5,33-6,09 (м, 4Н, CH_2Py und 2 лактам Н), 7,35 (с, 1Н, тиазол), 7,77-8,51 (м, 3Н, Py)
	Заб.: повторна хромато- графия с ацетон/вода 4:1		
12	$2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	11 %	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 3,17 und 3,33 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, S- CH_2), 4,23 (с, 3Н, OCH_3) 4,61 (с, 2Н, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 5,22-6,07 (м, 4Н, $\text{CH}_2\text{-Py}$ und 2 лактам-Н), 7,03-7,77 (м, (Н, тиазол и C_6H_5), 7,77-8,83 (м, 4Н, Py)
	Заб.: Повторна хромато- графия с ацетон/вода 4:1		
13	$4\text{-C}_6\text{H}_5$	12 %	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 3,55 und 3,82 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, S- CH_2), 4,20 (с, 3Н, OCH_3) 5,20-6,26 (м, 4Н, $\text{CH}_3\text{-Py}$ und 2
	Заб.: повторна хро- матография ацетон/ вода 4:1		

Таблица 3 /продължение/

			лактам-Н), 7,35 (с, 1Н, тиазол), 7,51-7,89 (м, 5Н, C ₆ H ₅), 8,26 und 8,91 (AA'BB', J=7Hz, 4Н, Py)
14	2-CH ₂ OH	38 %	(CF ₃ CCO ₂ D) : 3,55 und 3,76 (AB, J=18Hz, 2Н, S-CH ₂), 4,23 (с, 3Н, OCH ₃), 5,32-6,20 (м, 6Н, CH ₂ -Py, 2 лактам), 7,38 (с, 1Н, тиазол), 7,90-8,89 (м, 4Н, Py)
15	3-CH ₂ OH	58 %	(CF ₃ COOD) : 3,54 und 3,79 (AB, J=18 Hz, 2Н, S-CH ₂), 4,22 (с, 3Н, OCH ₃), 5,17 (с, 2Н, CH ₂ OH), 5,14-6,32 (м, 4Н, CH ₂ Py + 2 лактам), 7,38 (с, 1Н, тиазол), 7,95-9,10 (м, 4Н, Py)
	Заб.: времетраене на реакцията при 25°C - 8 дни		
16	3-OH	47 %	(D ₂ O) : 3,21 + 3,45 (AB, J=17Hz, 2Н, CH ₂ S), 3,93 (с, 3Н, OCH ₃), 5,35- 5,85 (м, 4Н, CH ₂ -Py + 2 лактам), 6,39 (с, 1Н, тиазол), 7,43-7,95 (м, 4Н, Py)
	Заб.: повторна хро- матография върху ХАО-2 с вода		
17	2-CHCH ₃ OH	35 %	(F ₃ CCO ₂ D) : 1,76 (d, J=7Hz, CH- CH ₃), 3,20-4,36 (м, 3Н, SCH ₂ + CH- CH ₃), 5,23-6,30 (м, 4Н, CH ₂ -Py), + 2 лактам Н), 7,36 (с, 1Н, тиазол) 7,98-9,31 (м, 4Н, Py)
	Заб.: времетраене на реакцията 110 часа при 23°C плюс 2 часа при 50°C		

Таблица 3 /продължение/

18	3-CH-CH ₃ OH	67 %	(F ₃ CCO ₂ D) : 1,88 (d, J=6Hz, CH-CH ₃), 3,23-4,43 (m, 3H, SCH ₂ + CH-CH ₃), 4,22 (s, 3H, OCH ₃), 5,38-6,39 (m, 3H, CH ₂ -Py + 2 лактам-Н), 7,37 (s, 1H, тиазол), 7,90-8,88 (m, 4H, Py)
	Заб.: времетраене на реакцията 110 часа 23°C плюс 2 часа 50°C, чист след хроматография съг- ласно пример 1		
19	4- CH/CH ₃ /OH	64 %	(F ₃ CCO ₂ D) : 1,75 (d, J=7Hz, OH-CH ₃), 3,23-4,38 (m, 6H, S-CH ₂ , OCH ₃ + CH-CH ₃), 5,24-6,30 (m, 4H, CH ₂ -Py + 2 лактам), 7,37 (s, 1H, тиазол), 8,16 + 8,94 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
	Заб.: повторна хро- матография с ацетон/ вода 4:1		
20	3- C/CH ₃ /OH	58 %	(F ₃ CCO ₂ D) : 1,83 (s, 6H, CH ₃), 3,54 + 3,78 (AB, J=20Hz, S-CH ₂), 4,21 (s, 3H, OCH ₃), 5,38-6,28 (m, 4H, CH ₂ -Py + 2 лактам-Н), 7,36 (s, 1H, тиазол), 7,96-9,26 (m, 4H, Py)
	Заб.: повторна хро- матография с ацетон/ вода 4:1		
21	4- C/CH ₃ /OH	56 %	(F ₃ CCO ₂ D) : 1,83 (s, 6H, CH ₃), 3,51 + 3,81 (AB, J=19Hz, 2H, S-CH ₂), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,23-6,24 (m, 4H, CH ₂ -Py + 2 лактам-Н), 7,36 (s, 1H, тиазол), 8,21 + 8,92 (AA'BB', J=7Hz, 4H, Py)
	Заб.: повторна хро- матография с ацетон/ вода 4:1		
22	3-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH	38 %	(F ₃ CCO ₂ D) : 2,17 (m, 2H, пропил), 2,90-4,25 (m, 6H, S-CH ₂ + 4 пропил-Н), 4,22 (s, 3H, OCH ₃), 5,20-6,88 (m, 4H, CH ₂ -Py + 2 лактам-Н), 7,36
	Заб.: повторна хро- матография от ацетон/ вода 4:1, времетраене		

Таблица 3 /продължение/

3 дни при 23°C плюс 2 часа при 50°C		(с, 1Н, тиазол), 7,90-8,86 (м, 4Н, Ру)
23	3-COCH ₃ 47 % Заб.: повторна хро- матография върху ХАО-2 /колона 10x2 см/с ме- танол/вода 4:1	(F ₃ CCO ₂ D) : 2,91 (с, 3Н, Ac), 3,61 + 3,86 (AB, J=19Hz, 2Н, S-CH ₂), 4,24 (с, 3Н, OCH ₃), 5,34-6,39 (м, 4Н, CH ₂ Ру + 2 лактам-Н), 7,36 (с, 1Н, тиазол), 8,17-9,60 (м, 4Н-, Ру)
24	3-COC ₆ H ₅ 18 % Заб.: повторна хро- матография върху ХАО-2 с метанол/ вода 4:1	(F ₃ CCO ₂ D) : 3,64 + 3,87 (AB, J=19Hz, 2Н, S-CH ₂), 4,23 (с, 3Н, OCH ₃), 5,35-6,42 (м, 4Н, CH ₂ Ру + 2 лактам), 7,37-9,46 (м, 10Н, тиазол , C ₆ H ₅ + Ру)
25	4-COC ₆ H ₅ 21 % Заб.: повторна хро- матография върху ХАО-2 с метанол/ вода 4:1	(F ₃ CCO ₂ D) : 3,62 + 3,87 (AB, J=19Hz, 2Н, S-CH ₂), 4,23 (с, 3Н, OCH ₃), 5,35-6,41 (м, 4Н, CH ₂ Ру + 2 лактам), 7,37-9,26 (м, 10Н, тиазол , C ₆ H ₅ + Ру)
26	4-OCH ₃ 45 % Заб.: повторна хро- матография върху ХАО-2 с метанол/ вода 4:1	(CF ₃ COOD) : 3,48 + 3,72 (AB, J=18Hz, 2Н, S-CH ₂), 4,20 (с, 3Н, OCH ₃), 4,23 (с, 3Н, OCH ₃), 5,03- 6,10 (м, 4Н, CH ₂ Ру + 2 лактам), 7,36-7,48 (3Н, тиазол-Н , 2 Ру-Н), 8,62-8,75 (AA'BB', J=7Hz, 2Н, Ру)
27	4-CH ₂ OCH ₃ 57 % Заб.: повторна хро- матография върху ХАО- 2 с вода	(CF ₃ COOD) : 3,25-4,05 (AB, J=18Hz, 2Н, SCH ₂), 3,71 (с, 3Н, CH ₂ OCH ₃), 4,22 (с, 3Н, OCH ₃), 4,95 (с, 2Н,

Таблица 3 /продължение/

			CH_2OCH_3), 5,23-6,28 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,35 (с, 1Н, тиазол), 8,10 + 8,95 (АА'ВВ', J=6Hz, 4Н, Py)
28	2-SCH ₃	14 %	(CF ₃ COOD) : 2,91 (с, 3Н, SCH ₃), 3,52 + 3,74 (АВ, J= 18Hz, 2Н, S-CH ₂), 4,24 (с, 3Н, OCH ₃), 5,25-6,55 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,36 (с, 1Н, тиазол), 7,55-8,80 (м, 4Н, Py)
29	4-CH ₂ S-CH ₃	25 %	(CF ₃ COOD) : 2,14 (с, 3Н, CH ₃), 3,47 + 3,80 (АВ, J=18Hz, S-CH ₂), 3,94 (с, CH ₂ S), 4,20 (с, 3Н, OCH ₃), 5,18-6,20 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,35 (с, 1Н, тиазол), 8,15 + 8,85 (АА'ВВ', J=6Hz, 4Н, Py)
30	3-CH ₂ -SOCH ₃	12 %	(CF ₃ COOD) : 3,01 (с, 3Н, SOCH ₃) Заб.: повторна хро-3,60 + 3,81 (АВ, 2Н, SCH ₂), 4,24 матография с ацетон/ (с, 3Н, OCH ₃), 4,57 (с, 2Н, вода 4:1 CH ₂ SO), 5,25-6,58 (м, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,34 (с, 1Н, тиазол) 8,05-9,10 (м, 4Н, Py)
31	3-CH ₂ -SO ₂ CH ₃	23 %	(CF ₃ COOD) : 3,34 (с, 3Н, SO ₂ CH ₃), 3,62 + 3,82 (АВ, 2Н, S-CH ₂), 4,23 (с, 3Н, OCH ₃), 4,88 (с, 2Н, CH ₂ SO ₂), 5,30-6,35 (м, 4Н, $\text{CH}_2\text{-Py}$ + 2 лактам), 7,35 (с, 1Н, тиазол), 8,05-9,18 (м, 4Н, Py)

Таблица 3 /продължение/

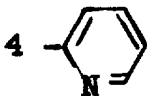
32	3-F	45 %	(D ₆ -DMSO) : 3,76 (с, 3H, OCH ₃), Заб.: повторна хро- 4,52-5,96 (м, 4H, CH ₂ -Py + лактам- матография с мета- H), 6,63 (с, 1H, тиазол), 7,10 нол/вод 4:1 (bs, 2H, NH ₂), 7,80-9,86 (м, 5H, Py + NH)
33	4-NHCOCH ₃	22 %	(CF ₃ COOD) : 2,46 (с, 3H, COCH ₃), 3,47 + 3,80 (AB, J=18Hz, 2H, S- CH ₂), 4,21 (с, 3H, OCH ₃), 5,12- 6,35 (м, 4H, CH ₂ -Py + 2 лактам-H), 7,35 (с, 1H, тиазол), 8,26 + 8,73 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
34		28 %	(CF ₃ COOD) : 3,60 + 3,87 (AB, J=18Hz, 2H, S-CH ₂), 4,20 (с, 3H, OCH ₃), 5,28- 6,38 (AB, 3H, CH ₂ -Py), 5,37 (d, J= 5Hz, C ₆ - лактам-H), 6,08 (d, J= 5Hz, C ₇ - лактам), 7,38 (с, 1H, тиазол), 8,15-9,41 (м, 8H, Py)
35		57 %	(D ₂ O) : 3,33 + 3,63 (AB, J= 18Hz, 2H, S-CH ₂), 3,86 (с, 3H, OCH ₃), 5,05- 5,76 (м, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-H), 6,76 (с, 1H, тиазол), 6,53-6,80, 8,08-8,38, 9,00-9,15 (8H, Py)
36	3-CO ₂ C ₂ H ₅	27 %	(F ₃ CCO ₂ D) : 1,54 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ -CH ₃), 3,33-4,14 (AB, 2H, S-CH ₂), 4,23 (с, 3H, OCH ₃), 4,66 (q, J= 7Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 5,35-6,36 (м, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-H), 7,37 (с, 1H, тиазол), 8,13-9,67 (м, 4H, Py)

Таблица 3 /продължение/

37	$4\text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	48 %	(D_6DMSO) : 1,35 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 4,22-5,62 (m, 6H, CH_2CH_3 , CH_2Py + 2-лактам-Н), 6,62 (s, 1H, тиазол), 7,08 (bs, 2H, $\text{H}_2\text{N-}$ тиазол), 8,44 (AA'BB', $J=6\text{Hz}$, 2H, Py), 9,33-9,63 (m, 5H, Py + амид)
38	$3\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	19 % Заб.: повторна хроматография с ацетон/вода 4:1	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 3,55 + 3,81 (AB, $J=18\text{Hz}$, 2H, S- CH_2), 4,17 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$), 4,22 (s, 3H, OCH_3), 5,28-6,36 (m, 4H, CH_2Py + 2-лактам-Н), 7,36 (s, 1H, тиазол), 7,97-9,04 (m, 4H, Py)
39	$3\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	47 % Заб.: повторна хроматография с ацетон/вода 4:1	($\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$) : 1,39 (t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_3$), 3,29-4,55 (m, 9H, S- CH_2 , Py-CH_2 , CH_2CH_3 + OCH_3), 5,29-6,33 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py}$ + 2 лактама-Н), 7,36 (s, 1H, тиазол), 7,95-9,02 (m, 4H Py)
40	$4\text{-CONHCONHC}_2\text{H}_5$	28 % Заб.: повторна хроматография с ацетон/вода 4:1	(CF_3COOD) : 1,43 (t, 3H, CH_2CH_3) 3,25-4,23 (m, 4H, S CH_2 + $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4,22 (s, 3H, OCH_3), 5,12-6,35 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py}$ + 2 лактама-Н), 7,37 (s, 1H, тиазол), 8,62 + 9,24 (AA'BB', $J=6\text{Hz}$, 4H, Py)
41	$4\text{CH}_2\text{CONH}_2$	43 % Заб.: -	(D_2O) : 3,23 + 3,53 (AB, $J=18\text{Hz}$, 2H, S- CH_2), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 5,22 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-}$ лактама-Н)

Таблица 3 /продолжение/

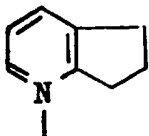
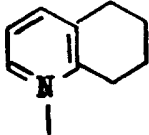
			5,31 + 5,44 (AB, 2H, CH ₃ -Py), 5,81 (d, 1H, J=5Hz, C ₇ - лактам-Н), 6,92 (с, 1H, тиазол), 7,93 + 8,80 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
42	3-CONH ₂	47 %	(CF ₃ COOD) : 3,60 + 3,83 (AB, J=18Hz, 2H, SCH ₂), 4,22 (с, 3H, OCH ₃), 5,33-6,38 (м, 4H, CH ₂ -Py + 2- лактам-Н), 7,36 (с, 1H, тиазол), 8,12-9,60 (м, 4H, Py)
43	3- CONHCO ₂ C ₂ H ₅	17 %	(CF ₃ COOD) : 1,40 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 3,26-4,25 (м, 4H, S-CH ₂ -CH ₃), 4,25 (с, 3H, OCH ₃), 5,28-6,40 (4H, CH ₂ Py + 2- лактам-Н), 7,38 (с, 1H, тиазол), 8,08-9,62 (м, 4H)
44	4-CONHCO ₂ C ₂ H ₅	19 %	(CF ₃ COOD) : 1,45 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ -CH ₃), 3,25-4,61 (м, 4H, SCH ₂ + CH ₂ CH ₃), 4,23 (с, 3H, OCH ₃), 5,25-6,40 (м, 4H, 2 лактам-Н + CH ₂ -Py), 7,36 (с, 1H, тиазол), 8,42-9,30 (м, 4H, Py)
45	4-CONHC ₂ H ₅	43 %	(CF ₃ COOD) : 1,38 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 3,15-4,25 (м, 4H, S-CH ₂ , CH ₂ -CH ₃), 4,23 (с, 3H, OCH ₃), 5,28-6,33 (4H, CH ₂ -Py + 2- лактам-Н), 7,36 (с, 1H, тиазол), 8,41-9,20 (AA'BB', J=7Hz, 4H, Py)
46	3-CON/C ₂ H ₅ /2	36 %	(CF ₃ COOD) : 1,22-1,53 (м, 6H, C ₂ H ₅), 3,15-4,25 (м, 6H, S-CH ₂ + C ₂ H ₅), 4,25 (с, 3H, OCH ₃), 5,35-6,40 (м, 4H, CH ₂ -Py + 2- лактам-Н), 7,41 (с, 1H, тиазол), 8,10-9,22 (м, 4H, Py)

Таблица 3 /продължение/

47	4-CN	31 %	(D ₂ O) : 3,22 + 3,42 (AB, J=17Hz, 2H, SCH ₂), 3,93 (s, 3H, OCH ₃), 5,15-5,92 (m, 4H, CH ₂ -Py + 2 лактам-Н), 6,93 (s, 1H, тиазол), 8,25-9,28 (AA'BB', 4H, Py)
48	4- SO ₂ NH ₂ Заб.: повторна хроматография върху ХАО-2 с вода	26	(CF ₃ COOD) : 3,55 + 3,82 (AB, J=19Hz, SCH ₂), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,30-6,33 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам), 7,40 (s, 1H, тиазол), 8,65 + 9,15 (AA'BB', J=7Hz, Py)
49	4- CH ₂ CH ₂ SO ₂ K Заб.: повторна хроматография върху адсорбционна смола НР 20 Мицубиши	42 %	(D ₆ -DMSO) : 2,30-4,05 (m, 6H, S-CH ₂), 3,75 (s, 3H, OCH ₃), 4,75-5,72 (m, 4H, CH ₂ Py + лактам), 6,63 (s, 1H, тиазол), 7,12 (bs, 2H, NH ₂), 7,96 + 9,25 (AA'BB', J=7Hz, 4H, Py), 9,45 (d, J=8Hz, NH)

Аналогично на пример 1 вариант "б" се получават посочените по-долу съединения, които съответстват на обща формула I с R¹ = водород и R² = метил и които като остатък А съдържат показаните във втората колона на таблица 4 заместители.

Таблица 4

При- мер	Заместител А и добив в % от теорията	^1H -ЯМР : δ (ppm)
50		48 % (CF_3COOD) : 2,40-2,70 (м, 2Н, цикло- пентен-Н), 3,22-4,23 (м, 6Н, 4- циклопентен-Н + S-CH ₂), 4,23 (с, 3Н, OCH ₃), 5,28-6,36 (м, 4Н, CH ₂ Py + 2 лак- там), 7,37 (с, 1Н, тиазол), 7,66- 8,58 (м, 4Н, Py)
Заб.: повторна хроматография с ацетон/вода 4:1, времетраене на реакцията 3 дни при 23°C и 2 часа при 50°C, добавка на 30 % ацетон към реакционната среда.		
51		38 % (CF_3COOD) : 2,10 (м, 4Н, цикло- хексен), 3,18 (м, 4Н, циклохексен), 3,50 + 3,70 (AB, J=19Hz, 2Н, S-CH ₂), 4,25 (с, 3Н, OCH ₃), 5,38 (d, J=5Hz, C ₆ - лактам), 5,55 + 5,80 (AB, 2Н, CH ₂ Py), 6,08 (d, J=5Hz, C ₇ - лактam-Н), 7,39 (с, 1Н, тиазол), 7,65-8,58
Заб.: повторна хроматография с ацетон/вода 4:1, времетраене на реакцията 3 дни при 23°C и 2 часа при 50°C, добавка на 30 % ацетон в реакционната среда.		

Пример 52. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/ 2-син-етокси-имино-ацетамидо]-3-/1-пиридин-метил/-цеф-3-ем-4-карбоксилат.

Смес от 7,25 g /15 mmol/ 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-етокси-имино-ацетамидо]-цефалоспоронова киселина, 1,38 g /16,5 mmol/ натриев бикарбонат, 41,5 g / 250 mmol/ калиев йодид, 5,92 g /75 mmol/ пиридин и 20 ml вода се бъркат за 5 h при 50°C. Остатъкът се суши чрез замразяване и се суспендира в малко вода/ацетон, се хроматографира върху силикагел /Merck 0,063-0,20 mm, 40 x 4 cm колона/. С ацетон/вода /20:1/ с елуира калиевият йодид, а с ацетон/вода /4:1/ се елуира посоченото в заглавието съединение. Суровият продукт се хроматографира върху силикагел /Merck, колона Lobar, около 10⁵Pa, ацетон/вода 4:1/.

35 След сушене чрез замразяване на фракциите от продукта се получават 3,4 g от посоченото в заглавието съединение във вид на безцветно твърдо вещество.

^1H -ЯМР(D₆-DMSO): = 1,21 (t, J=7Hz, 3Н, CH₂-CH₃), 4,85-5,73 (м, 4Н, CH₂Py + 2 лактам-Н), 6,65 (s, 1Н, тиазол), 7,12 (bs, 2Н-тиазол), 8,08-9,47 ppm (м, 6Н, Py).

Инфрачервен спектър (KBr): 1775 cm⁻¹ /лактam-CO/.

45 Следващите съединения се получават по аналогичен начин:

Пример 53. 7-[2-[2-аминотиазол-4-ил/-2-син-етокси-имино-ацет-амидо]-3-[/3-метил-1-пиридин/-метил]-цефем-3-ем-4-карбоксилат.

50 Безцветно твърдо вещество, теор. добив 47%.

^1H -ЯМР (D_6DMSO): $\delta = 1,19$ (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,48 (m, $\text{DMSO} + \text{Py-CH}_3$), 3,29 (bs, $\text{H}_2\text{O} + \text{S-CH}_2$), 4,08 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4,85-5,71 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{Py} + 2$ лактам-Н), 6,63 (s, 1H, тиазол), 7,08 (bs, 2H, $\text{H}_2\text{N- тиазол}$), 7,85-9,46 ppm (m, 5H, Py + амид).

Пример 54. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-етокси-иминоацет-ацетамидо]-3-[4-хидроксиметил-1-пиридин/метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат.

Безцветно твърдо вещество, добив 52% от теорията.

^1H -ЯМР (D_6DMSO): $\delta = 1,21$ (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,31 (bs, $\text{H}_2\text{O} + \text{S-CH}_2$), 4,10-5,72 (m, 9H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $\text{CH}_2\text{Py} + 2$ лактам-Н), 6,63 (s, 1H, тиазол), 6,90-7,30 (m, 3H, $\text{H}_2\text{N} + 1$ Py-Н, 7,72-9,45 (m, 4H, 3Py-Н + амид).

Пример 55. 7-[2-/2-амино-5-хлортиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[2-метил-1-пиридин-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат

Смес от 0,98 g/2 mmol/ 7-[2-/2-амино-5-хортиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-цефалоспорована киселина, 0,18 g/2,2 mmol/ натриев бикарбонат, 6,6 g/40 mmol/ калиев йодид, 1,8 g/20 mmol/ 2-пиколлин и 8 ml вода се бъркат за 5 h при 60°C . Чрез периодична добавка на натриев бикарбонат рН-величината при това се поддържа между 6,5 и 7. Разрежда се със 70 ml ацетон и сместа се хроматографира върху силикагел /Merck 0,063-0,20 ml, колона 10 x 2 cm). С ацетон/вода 7:1/ се елуира калиевият йодид, а с ацетон/вода/3:1/ се елуира посоченото в заглавието съединение. Суровият продукт 0,2 g/ се хроматографира повторно върху силикагел /Merck, колона Lobar В около 10^5 Pa ацетон/вода 3:1/. След сушене чрез замразяване се получават 0,14 g от желаното съединение във вид на безцветно твърдо вещество заедно с малки количества Δ 2-изомер.

^1H -ЯМР ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\delta = 2,98$ (s, 3H, Py- CH_3), 3,51 + 3,74 (DB, $J = 9\text{Hz}$, 2H, S- CH_2), 4,20 (s, 3H, OCH₃), 5,34-6,11 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py} + 2$ лактам-Н) p 7,77-8,73 ppm (m, 4H, Py).

Инфрачервен спектър /KBr/: 1770 cm^{-1} /лакта- CO /.

Аналогично на пример 55 се получават следните съединения.

Пример 56. 7-[2-/2-амино-5-хлортиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[4-метил-1-пиридин/-метил]-цеф-2-

ем-4-карбоксилат

^1H -ЯМР ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\delta = 2,75$ (s, 3H, Py- CH_3), 3,49 + 3,77 (AB, $J = 1\text{Hz}$, 2H, S- CH_2), 4,19 (s, 3H, OCH₃), 5,16-6,20 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py} + 2$ лактам-Н), 7,86 + 8,76 ppm.

Забележка: При повторната хроматография се получават малки количества Δ - изомер.

Пример 57. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[4-етил-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат /съединение "б"/.

а/ 7-терц.-бутоксикарбониламиноцефалоспорована киселина

Смес от 12,8 g /50 mmol/ 7-амино-цефалоспорована киселина, 20,3 g /0,1 mol/ бис-триметилсилил-ацетамид, 22 g /0,1 mol/ ди-терц.-бутилдикарбонат и 150 ml метиленхлорид се продухва в течение на 10 дни при стайна температура. После разтворът се бърка за три часа след добавка на 200 ml ледена вода. Филтрува се под намалено налягане, за да се отстрани нереагиралата 7-аминоцефалоспорована киселина, органичната фаза се отделя, а водната фаза се екстрахира двукратно с метиленхлорид. Органичната фаза се промива многократно с вода и се суши върху магнезиев сулфат. След изпаряване на разтворителя остават 11 g /59% от теоретичния аморфен жълтеникав продукт.

^1H -ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,41$ (s, 9H, терц.-бутил), 2,00 (s, 3H, ацетил), 2,80-3,61 3,6 (2H, $\text{SCH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 5,50-5,07 (m, 3H, C6-лакта- H) + CH_2OAc), 5,41 (dd, $J = 4,5 + 9\text{Hz}$)

Инфрачервен спектър /KBr/: 1785 cm^{-1} /лакта- CO /, 1725 cm^{-1} /естер/.

б/ 7-терц.-бутоксикарбониламино-3-[4-етил-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат

Смес от 7,44 g /20 mmol/ 7-терц.-бутоксикарбониламино-цефалоспорована киселина, 66 g /0,4 mmol/ калиев йодид, 15 g /0,14 mmol/ 4-етилпиридин и 30 ml вода се бърка за 6 h при 75°C . Сместа се хроматографира върху силикагел аналогично на пример 1. С ацетон/вода/3:1/ се елуира посоченото в заглавието съединение. Добив 2,4 g /30% ft теоретичния/, аморфен продукт след сушене чрез замразяване.

ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) : $\delta = 1,05$ -1,48 (s, t, 9H, терц.-бутил + $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,70-3,72 (2H, $\text{SCH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 4,02-5,62 (m, 6H, CH_2CH_3 , 2

лактам-Н + CH_2N), 7,63-9,44 ppm (m, SH, NH + 4 Py-H).

Инфрачервен спектър /KBr/: 1780 cm^{-1} /лактам-CO/, 1710 cm^{-1} /естер/.

с/ 7-амино-3-[/4-етил-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат

Оставя се да стои за 30 min при 10-20°C разтвор от 2,10 g /5 mmol/ 7-/терц.-бутоксикарбониламино-3-[/4-етил-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат в 20 ml трифлуороцетна киселина и 0,2 ml анизол. След дестилиране на трифлуороцетната киселина остатъкът се довежда до кристализация чрез многократно стриване с етер. Той се разтваря в 50 ml вода с помощта на натриев бикарбонат и разтворът се хроматографира с вода над асробиционна смола ХАО-2 Сервахром /колона 40 x 2 cm/. След първоначално преминаване на 400 ml елуат се елуира посоченото в заглавието съединение. Фракциите от продукта се сушат чрез замразяване и се получават 1,65 g /78% от теоретичния/ безцветно твърдо вещество.

ЯМР (CF_3COOD): δ = 1,47 (t, J=7Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,03 (q, J=7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,60 + 3,78 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2), 5,25-5,72 (m, 4H, 2 лактам-Н + 5,25 CH_2N), 7,75 + 8,63 ppm (AA'BB', J=6Hz, 4 Py-H).

Инфрачервен спектър /KBr/: 1785 cm^{-1} /лактам-CO/.

д/ 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-цеф[/4-етил-пиридин/-метил]-цеф-ем-4-карбоксилат.

В 20 ml метиленхлорид се суспендира 1 g /5 mmol/ 2-/2-амино-1,3-тиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-оцетна киселина. След добавка на 0,93 ml /10 mmol/ N,N-диметилацетамид суспензията се охлажда до -5°C и при бъркане се капе разтвор от 0,75 g /7,5 mmol/ фосген в 5 ml толуен. Бърка се 2 часа при -5°C и след охлаждане до -10°C се добавя смес от 1,60 g /3,8 mmol/ 7-амино-3-[/4-етил-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат, 1,1 ml /8 mmol/ триетиламин, 2,0 g /10 mmol/ бис-триметилсилилацетамид и 20 ml N,N-диметилацетамид, която предварително е охладена до -10°C. Бърка се още два часа при -10°C, прибавят се 30 ml ледена вода и допълнително се бърка за 30 min при 0-5°C, както и 1 h без охлаждане. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се хроматографира аналогично на пример 1 над

силикагел с ацетон/вода /3:1/. Чрез сушене при замразяване се получава посоченото в заглавието съединение с добив 60%. То е идентично по всички показатели със съединението съгласно пример 1.

Примери 58-107. Аналогично на пример 57 се получават изложените в таблици 3 и 4 съединения от съответните 7-амино-цеф-3-ем-4-карбоксилатни производни /обща формула III, получени аналогично на пример 57 "б" и "с" /и 2-/2-амино-1,3-тиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-оцетна киселина. Съединенията са идентични по всички показатели на изложените таблици 3 и 4 съединения.

Пример 108. 3-[/4-циклопропил-1-пиридин/-метил]-7-[2-син-метокси-имино-2-/2-аминотиазол-4-ил-ацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоксилат /метод "а"/.

Приготвя се смес от 4,55 g /10 mmol/ 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-цефалоспоронова киселина, 1 g /10 mmol/ калиев бикарбонат и 2,38 g /20 mmol/ 4-циклопропилпиридин в 25 ml вода; чрез добавка на 1,5 ml 2 N оцетна киселина рН-величината се довежда до 6,5 и тогава сместа се бърка за 3 h и се загрява до 60-63°C.

След охлаждане сместа се разрежда с 50 ml ацетон и се хроматографира над 400 g силикагел /Merck, 0,063-0,2 mm /с ацетон/ вода /2:1/. След изтичане на 800 ml елуат се елуира посоченото в заглавието съединение. Суровият продукт се суши чрез замразяване и после се хроматографира повторно върху колона Lobag-C /Merck /с ацетон/вода /2:1/. След сушене на фракциите от продукта чрез замразяване се получава 1 g /19,5%/ безцветно аморфно твърдо вещество.

^1H -ЯМР ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,17-2,51 (m, 5H, циклопропил) 3,48 + 3,76 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2), 4,24 (s, 3H, OCH_3), 5,12-6,19 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,41 (s, 1H, тиазол), 7,65 + 8,68 ppm (AA'BB', J = 7Hz, Py).

/Метод "б"/

Смес от 5 g /20 mmol/ 2-амино-1,3-тиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-оцетна киселина, 3,8 g /25 mmol/ 1-хидрокси-1Н-бензотриазол-хидрат, 5,7 g /27,5 mmol/ дициклохексил-карбоди-имид и 125 ml N,N-диметилформамид се бърка за 3 h при стайна температура. Сместа се филтрира, охлажда се до 0°C и се добавя разтвор от 10,1 g /25 mmol/ 7-амино-3-/4-циклопропил-1-пиридин/-

метил-цеф-3-ем, 4-карбоксилат-дихидро-хлорид, 50 ml N,N-диметилформамид и 8 ml /63,5 mmol/N,N-диметил-анилин. Сместа се оставя през нощта при стайна температура, утайката се отстранява чрез изсмукване и филтратът се капе с бъркане в 1,5 l диетилов етер. Аморфната утайка се разбърква с ацетон, филтрува се под намалено налягане и се промива с ацетон. Този суров продукт се разтваря в 200 ml вода и малкото количество неразтворено вещество се филтрува, а водният разтвор се суши чрез замразяване.

Получават се 8,8 g /68% от теоретичния/ безцветно твърдо вещество. Съединението е идентично по всички показатели на това, получено по горния метод "а".

Пример 109. 3-[/3,4-дихидро-2Н-пирано/3,2-с/пиридин/-метил]-7-[2-син-метокси-имино-2-/2-аминотиазол-4-ил/-ацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоксилат.

Бърка се в течение на 2 h при 68-70°C смес от 6,83 g/15 mmol/7-[2-аминотиазол-4-ил/2-син-метокси-имино-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина, 1,5 g /15 mmol/калиев бикарбонат, 24 g /0,25 mol/калиев роданид, 25 ml вода и 3,4 g/25 mmol/3,4-дихидро-2Н-пирано-/3,2-с/-пиридин (H.Sliva und G.Gordonnier, J.Het. Chemistry 12, 809 /1975/, чиято

pH-величина се довежда до 6,8 чрез добавка на 2,4 g 85%-ова фосфорна киселина. След охлаждане се добавят 200 ml ацетон и сместа се хроматографира над 400 g силикагел /Merck, 0,063-0,2 mm/. С ацетон/вода /8:1/ се елуират соли, а с ацетон/вода /2:1/ се елуира продуктът. Фракциите от продукта се лиофилизират и лиофилизатът се хроматографира повторно върху колона Lobar-C /Merck/ с ацетон/вода /2:1/. След сушене на фракциите от продукта чрез замразяване се получават 0,9 g от посоченото в заглавието съединение във вид на безцветно твърдо вещество.

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) : δ = 2,00-2,45 (m, 2H, пиран-Н), 3,25 + 3,75 (AB, J = 19Hz, SCH₃), 4,25 (s, 3H, OCH₃), 4,40-4,85 (m, 2H, пиран-Н), 5,15-6,20 (m, 4H, CH₂Py + 2-лактам) 7,35-7,45 (m, 1Py-Н + 1-тиазол-Н), 8,30-8,65 ppm (m, 2H, Py).

Аналогично на пример 109 се получават долупосочените съединения, които съответстват на обща формула 1 с R¹= водород и R²= метил и които в пиридиниевия остатък /А във формула 1/съдържат заместители, изложени в колона 2 на таблица 5. Броят на заместителите показва съответната позиция на единия или повече заместители в пиридиниевия остатък.

Таблица 5

При- мер	Заместител и добив в % от теорията	¹ H-ЯМР : δ (ppm)
110	3-изо-C ₃ H ₇ 22 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,44 (d, J=7Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂ , 3,04-4,08 (m, 3H, CH(CH ₃) ₂ + SCH ₂), 4,22 (s, 3H, OCH ₃), 5,26-5,29 (m, 4H, CH ₂ -Py + 2 лактам-Н), 7,38 (s, 1H, тиазол), 7,91-8,84 (m, 4H, Py)
111	2-CH ₃ -5-CH ₃ 23 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 2,59 (s, 3H, PyCH ₃), 2,93 (s, 3H, PyCH ₃), 3,45 + 3,66 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,25 (s, 3H,

Таблица 5 /продължение/

			OCH_3), 5,36-6,13 (м, 4Н, CH_2Py + лактам-Н), 7,40 (с, 1Н, тиазол), 7,77-8,65 (м, 3Н, Py)
112	$2\text{-CH}_3\text{-4-CH}_3$	17 %	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 2,70 (с, 3Н, CH_3), 2,91 (с, 3Н, CH_3), 3,47 + 3,67 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, SCH_2), 4,24 (с, 3Н, OCH_3), 5,34-6,11 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам), 7,37 (с, 1Н, тиазол), 7,65-8,56 (м, 3Н, Py)
113	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ 2\text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	28 %	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 0,80-2,24 (м, 10Н, $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 3,17-3,97 (м, 3Н, $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ + SCH_2), 4,25 (с, 3Н, OCH_3), 5,14-6,12 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,40 (с, 1Н, тиазол), 7,80-8,90 (м, 4Н, Py)
114	$3\text{-CH}_3\text{-4-C}_2\text{H}_5$	18 %	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1,44 (t, $J=7\text{Hz}$, 3Н, CH_2CH_3), 2,59 (с, 3Н, PyCH_3), 3,03 (q, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3), 3,50 + 3,76 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, SCH_2), 4,23 (с, 3Н, OCH_3), 5,16-6,26 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,41 (с, 1Н, тиазол), 7,93 + 8,66 (AA'BB', $J=6\text{Hz}$, 3Н, Py)
115	$4\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	8 %	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 3,46 + 3,77 (AB, $J=18\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,13-6,19 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,05-7,46 (м, 6Н, C_6H_5 + тиазол), 7,81 + 8,78 (AA'BB', $J=6\text{Hz}$, 4Н, Py)
116	$4\text{-CH}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	7 %	($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 3,47 + 3,78 (AB, $J=18\text{Hz}$, 2Н, SCH_2), 4,24 (с, 3Н, OCH_3),

Таблица 5 /продължение/

			4,33 (с, 2H, CH ₂ -C ₆ H ₄), 5,18-6,23 (м, 4H, CH ₂ -Py + 2 лактам-Н), 7,05-7,46 (м, 5H, C ₆ H ₄ + тиазол), 7,87-8,83 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
117	3- 	11 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 3,57 + 3,85 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,22 (с, OCH ₃), 5,36-6,39 (м, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,39 (с, 1H, тиазол), 7,63 (с, 5H, C ₆ H ₅), 8,03-9,20 (м, 4H, Py)
118	3-CH ₂ -CH=CH ₂	21 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 3,23-4,07 (м, CH-CH ₂ + SCH ₂), 4,23 (с, OCH ₃), 5,09-6,31 (м, 7H, CH=CH ₂ , CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,38 (с, 1H, тиазол), 7,91-8,93 (м, 4H, Py)
119	3-CH ₂ -C=CH ₂ CH ₂	20 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,79 (с, 3H, OCH ₃), 3,21-4,23 (м, 7H, SCH ₂ ,CH ₂ C + OCH ₃), 4,80-6,31 (м, 6H, C=CH ₂ , CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,40 (с, 1H, тиазол), 7,92-8,91 (м, 4H, Py)
120	3-CH=CH-CH ₃	23 %	(CF ₃ COOD) : 2,06 (d, J=6Hz, 3H, CH-CH ₃), 3,51 + 3,80 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (с, 3H, OCH ₃), 6,22-6,79 (м, 6H, CH=CH, CH ₂ Py + 2 лактам), 7,42 (с, 1H, тиазол), 7,86-8,82 (м, 4H, Py)
121	4-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	23 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 2,40-3,27 (м, 4H, CH ₂ -CH ₂), 3,48 + 3,78 (AB, J=

Таблица 5 /продължение/

122	5-OH-2-CH ₃	13 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 2,86 (s, 3H, PyCH ₃), 3,51 + 3,72 (AB, J=18Hz, 2H, SCH ₃), 4,26 (s, 3H, OCH ₃), 5,37-6,13 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,41 (s, 1H, тиазол), 7,66-8,39 (m, 3H, Py)
123	3-OH-4-CH ₃	22 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 2,60 (s, 3H, CH ₃), 3,45 + 3,80 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,15-6,25 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,41 (s, 1H, тиазол), 7,70-8,75 (m, 3H, Py)
124	4-CH-C ₂ H ₅ OH	18 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,13 (t, J=7Hz, 3H, CH ₃), 1,90-2,28 (m, 2H, CH ₂ -CH ₃), 3,53 + 3,81 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,07-6,27 (m, 5H, OHOH, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,38 (s, 1H, тиазол), 8,15 + 8,94 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
125	3-CH-C ₂ H ₅ OH	14 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,11 (t, J=7Hz, 3H, CH ₃), 1,93-2,28 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 3,55 + 3,82 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,07-6,34 (m, 5H, OHOH, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,39 (s, 1H, тиазол), 8,01-9,14 (m, 4H Py)
126	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ 3\text{-CH}_2\text{-C-OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	28 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,47 (s, 6H, C(CH ₃) ₂), 3,23 (bs, 2H, PyCH ₂), 3,54 + 3,81 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,24 (s, 3H,

Таблица 5 /продължение/

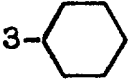
		OCH_3), 5,29-6,33 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,41 (с, 1Н, тиазол), 7,96-9,00 (м, 4Н, Py)
127	$2\text{-CH}_2\text{-OH-4-CH}_3$	21 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 2,75 (с, 3Н, CH_3), 3,45 + 3,75 (AB, $J=19\text{Hz}$, 2Н, SCH_2), 4,23 (с, 3Н, OCH_3); 5,15-6,20 (м, 6Н, CH_2Py , CH_2OH + 2 лактам), 7,41 (с, 1Н, тиазол), 7,60-8,75 (м, 3Н, Py)
128	$2\text{-CH/CH}_2\text{OH/}_2$	8 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 3,35-4,57 (м, 10Н, $\text{CHm SCH}_2, 2\text{CH}_2\text{OH}$, OCH_3), 5,25-6,25 (м, 4Н, CH_2Py , 2 лактам-Н), 7,42 (с, 1Н, тиазол), 7,85-8,95 (м, 4Н Py)
129	$4\text{-CH}_2\text{CH/OH/CH}_3$	14 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1,52 (d, $J=7\text{Hz}$, 3Н, CH_3), 3,10-4,00 (м, 4Н, $\text{PyCH}_2 + \text{SCH}_2$), 4,00-4,60 (м, 4Н, OCH_3 -синглет и SCH_2), 5,25-6,35 (м, 4Н, OCH_3 + 2 лактам-Н), 7,41 (с, 1Н, тиазол), 8,07-8,90 (AA'BB', $J=6\text{Hz}$, 4Н, Py)
130	$4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	14 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 2,02-2,48 (м, 2Н, CH_2CH_2), 2,97-4,23 (м, 9Н, PyCH_2 , CH_2O , $\text{SCH}_2 + \text{OCH}_3$), 5,27-7,27 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,39 (с, 1Н, тиазол), 7,97 + 8,85 (AA'BB', $J=6\text{Hz}$, 4Н, Py)
131		27 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1,29-2,17 (м, 10Н, цикло-гексил), 2,67-4,08 (м, 3Н, циклогексил и SCH_2), 4,23 (с, 3Н, OCH_3), 5,22-6,39 (м, 4Н, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,39 (с, 1Н, тиазол), 8,03-9,21 (м, 4Н, Py)

Таблица 5 /продължение/

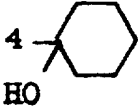
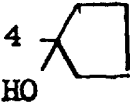
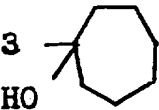
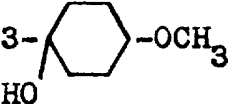
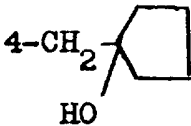
142		22 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,95 (bs, 10H, цикло- гексил), 3,51 + 3,83 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,24 (s, 3H, OCH ₃), 6,24- 6,26 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,39 (s, 1H, тиазол), 8,27 + 8,93 (AA'BB', J= 6Hz, 4H, Py)
143		15 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 2,17 (bs, 8H, цикло- пентил), 3,52 = 3,82 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,26- 6,28 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,39 (s, 1H, тиазол), 8,25 + 8,91 (AA'BB', J=7Hz, 4H, Py)
144		21 %	(CF ₂ CO ₃ D) : 1,84 (bs, 8H, цикло- ^{пентил}), 3,54 + 3,81 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,35-6,29 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,38 (s, 1H, тиазол), 7,97-9,28 (m, 4H, Py)
145		16 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 0,98-2,48 (m, метилцик- логексил), 3,56 + 3,80 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,36- 6,30 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,39 (s, 1H, тиазол), 7,92-9,32 (m, 4H, Py)
146		17 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,91 (bs, 8H, цикло- пентил), 3,39 (bs, 2H, PyCH ₂), 3,58- 3,92 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,24 (s, 3H, OCH ₃), 5,23-6,27 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,42 (s, 1H, тиазол), 8,08+8,87 (AA'BB', J=8Hz, 4H, Py)

Таблица 5 /продължение/

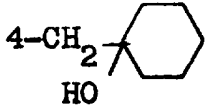
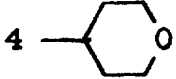
147		22 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,71 (bs, 10H, цикло- гексил), 3,27 (bs, 2H, PyCH ₃), 3,59+3,81 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,19-6,25 (m, 4H, CH ₂ Py + лактам-Н), 7,42 (s, 1H, тиазол) 8,03+8,86 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
148		21 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,83-2,30 (m, 4H, пира- ния), 3,03-4,66 (m, 10H, пирам SCH ₂ + OCH ₃), 5,21-6,26 (m, 4H, Py + 2 лак- там-Н), 7,39 (s, 1H, тиазол), 8,01 + 8,93 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
149	4-OCH ₃ -3-CH ₃	18 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 2,40 (s, 3H, CH ₃), 3,45+3,77 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,24 (bs, 6H, 2xOCH ₃), 5,03-6,20 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,41 (s, 1H, тиа- зол), 7,38 (d, J=7Hz, 1H, Py), 8,35- 8,85 (m, 2H, Py)
150	3-OCH ₃ -4-CH ₃	23 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 2,60 (s, 3H, CH ₃), 3,45+3,82 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,13 (s, 3H, OCH ₃), 4,23 (s, 3H, OCH ₃), 5,15-6,30 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,41 (s, 2H, тиазол), 7,72-8,60 (m, 3H, Py)
151	3-OCH ₃	21 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 3,50+3,83 (AB, J= 19Hz, 2H, SCH ₂), 4,24 (s, 3H, OCH ₃), 4,12 (s, 3H, OCH ₃), 5,17-6,40 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,42 (s, 1H, тиазол), 7,95-8,80 (m, 4H, Py)

Таблица 5 /продължение/

152	$4\text{-OC}_2\text{H}_5$	18 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1,60 (t, J=7Hz, 3H, CH_3), 3,45+3,80 (AB, J=19Hz, 2H, SCH_2), 4,24 (s, 3H, OCH_3), 4,30 (q, J=7Hz, CH_2CH_3), 5,00-6,20 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,41 (s, 1H, тиазол), 7,40+8,70 (AA'BB', J= 6Hz, 4H, Py)
153	$3\text{-OC}_2\text{H}_5$	24 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1,56 (t, J=7Hz, 3H, CH_3), 3,46+3,82 (AB, J=19Hz, 2H, SCH_2), 4,30 (q, J=7Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4,24 (s, 3H, OCH_3), 5,15-6,35 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,41 (s, 1H, тиазол), 7,90-8,75 (m, 4H, Py)
154	$3\text{-OCH/CH}_3/2$	17 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1,45+1,55 (d, J= 6Hz, 6H, 2CH_2), 3,45+3,85 (AB, J=19Hz, 2H, SCH_3), 4,24 (s, 3H, OCH_3), 4,85 (m, 1H, CH), 5,15-6,35 (m, 4H, CH_2Py + лактам-Н), 7,41 (s, 1H, тиазол), 7,85-8,70 (m, 4H, Py)
155	$3\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	19 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1,11 (t, J=7Hz, 3H, CH_3), 1,62-2,35 (m, 2H, CH_2), 3,50 + 3,82 (AB, J=19Hz, 2H, SCH_2), 4,00-4,45 (m, 5H, $\text{CH}_2 + \text{OCH}_3$), 5,15-6,35 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,41 (s, 1H, тиазол), 7,90-8,75 (m, 4H, Py)
156	$2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$	18 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 3,24-4,50 (m, 10H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2, \text{OCH}_3 + \text{OCH}_3$), 5,05-6,15 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,40 (s, 1H, тиазол), 7,80-8,83 (m, 4H, Py)
157	$4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$	12 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1.33 (t, J=7Hz, 3H, CH_3), 3,27-4,40 (m, 11H, 3CH_2 ,

Таблица 5 /продължение/

			$\text{SCH}_2, \text{OCH}_3$), 5,15-6,30 (м, 4H, CH_2Py , 2 лактам-Н), 7,42(с, 1H, тиазол), 8,07 + 8,90 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
158	$2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$	20 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)	: 1,33 (t, J=7Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,49-4,26 (м, 11H, 3CH_2 , $\text{SCH}_2 \text{OCH}_3$), 5,38-6,20 (м, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,42(с, 1H, тиазол), 7,88-8,86 (м, 4H, Py)
159	4-COCH_3	177 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)	: 2,90 (с, 3H, CH_3), 3,55+3,85 (AB, J=19Hz, 2H, SCH_2), 4,24 (с, 3H, OCH_3), 5,25-6,50 (м, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,41 (с, 1H, тиазол), 8,57+9,30 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
160	$4\text{-CH}_2\text{COCH}_3$	12 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)	: 2,53 (с, 3H, CH_3), 5,30+3,85 (AB, J=19Hz, SCH_2), 4,00-4,45 (м, 5H, $\text{CH}_2 + \text{OCH}_3$), 5,20-6,35 (м, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,41 (с, 1H, тиазол), 8,02+8,95 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
161	$4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$	28 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)	: 2,15-2,48 (м, 2H, CH_2CH_2), 3,04-4,23 (м, 9H, PyCH_2 + 2 лактам-Н), 7,39 (с, 1H, тиазол), 7,98+8,87 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
162	$3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$	16 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)	: 2,13-3,77 (м, 8H, $\text{Py-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2 + \text{SCH}_2$), 4,23 (с, 3H, OCH_3), 5,26-6,33 (м, 4H, CH_2Py

Таблица 5 /продължение/

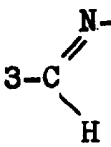
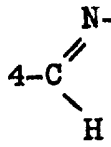
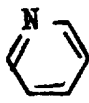
		+ 2 лактам-Н), 7,42 (с, 1Н, тиазол), 7,94-8,96 (м, 4Н, Py)
163		29 % (CF ₃ CO ₂ D) : 1,03 (t, J=7Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 1,66-2,01 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 3,24-4,45 (м, 7H, SCH ₂ OCH ₃ + OCH ₂), 5,30-6,37 (м, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,41 (с, 1Н, тиазол), 7,33-9,20 (м, 5H, Py + CH)
164		20 % (CF ₃ CO ₂ D) : 3,53+3,82 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,24 (с, 3H, OCH ₃), 5,23-6,26 (м, 6H, CH ₂ Py, 2 лактам-Н + OCH ₃), 7,37 (с, 5H, C ₆ H ₅), 8,25+8,88 (AA'BB', J=7Hz, Py), 8,28 (с, 1Н, CH)
165	3-CF ₃	9 % (CF ₃ CO ₂ D) : 3,55+3,90 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (с, 3H, OCH ₃), 5,15-6,45 (м, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,41 (с, 1Н, тиазол), 8,15-9,52 (м, 4H, Py)
166	3-Br-4-CH ₃	17 % (CF ₃ CO ₂ D): 2,80 (с, 3H, CH ₃), 3,50+3,85 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (с, 3H, OCH ₃), 5,10-6,40 (м, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,41 (с, 1Н, тиазол), 7,89 (а, J=6Hz, 1H, Py), 8,70-9,20 (2H, Py)
167	3 - 	16 % (CF ₃ CO ₂ D) : 3,60+3,95 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,23 (с, 3H, OCH ₃), 5,25-6,55 (м, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,40 (с, 1Н, тиазол), 8,2-9,85 (м, 8H, Py)

Таблица 5 /продължение/

168	$3\text{-CH}_2\text{-CN}$	14 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 3,57+3,84 (AB, J=19Hz, 2H, SCH_3), 4,23 (s, 3H, OCH_3), 4,33 (s, 2H, CH_2CN), 5,36-6,41 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,40 (s, 1H, тиазол), 8,08-9,21 (m, 4H, Py)
169	$ \begin{array}{c} \text{SO}_3\text{H} \\ \diagup \\ 4\text{-CH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array} $	15 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 3,30-4,11 (m, 2H, SCH_2), 4,23 (s, 2H, OCH_3), 5,36-6,46 (m, 5H, CH_2Py , 2 лактам-Н + CH-OH), 7,42 (s, 1H, тиазол), 8,73+9,30 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
170	$4\text{-CH=CH-CO}_2\text{CH}_3$	21 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 3,55+3,83 (AB, J=19Hz, 2H, SCH_2), 4,04 (s, 3H, CO_2CH_3), 5,28-6,36 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,15+7,84 &AB, J=16Hz, 2H, CH=CH), 7,41 (s, 1H, тиазол), 8,25+9,01 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
171	$3\text{-CH=CH-CO}_2\text{CH}_3$	16 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 3,57+3,84 (AB, J=19Hz, 2H, SCH_2), 4,03 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,23 (s, 3H, OCH_3), 5,36-6,39 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 6,98+7,86 (AB, J=16Hz, 2H, CH=CH), 7,40 (s, 1H, тиазол), 8,07-9,21 (m 4H, Py)

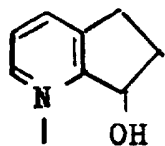
Аналогично на пример 109 се получават посочените по-долу съединения, които съответстват на обща формула I с R^1 = водород и R^2 = метил и които като остатък А съдържат заместителите, изложени във втора колона на таблица 6.

Таблица 6

При- Остаток А и добив в
мер % от теория

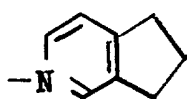
$^1\text{H-NMR}$: δ ppm

172



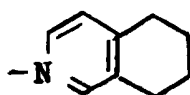
21 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 2,1-3,9 (м, 6H,
4 циклопентен-Н, SCH_2), 4,23 (с, 3H,
 OCH_3), 5,1-6,4 (м, CH_2Py , циклопентен-Н,
2 лактам-Н), 7,42 (с, 1H, тиазол),
7,8-8,9 (м, 3H, Py)

173



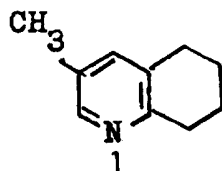
17 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 2,3-3,9 (м, 8H,
6 циклопентен, SCH_2), 4,23 (с, 3H,
 OCH_3), 5,05-6,3 (м, 4H, CH_2Py , 2
H), 7,40 (с, 1H, тиазол), 7,7-8,8 (м,
3H, Py)

174



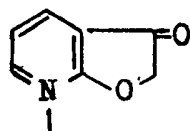
15 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1,8-2,3 (м, 4H, цикло-
гексен-Н), 2,7-3,7 (м, 8H, SCH_2 , цикло-
гексен-Н), 4,23 (с, 3H, OCH_3), 5,05-
6,3 (м, 4H, CH_2Py , 2 лактам-Н), 7,41
(с, 3H, тиазол), 7,6-8,7 (м, 3H, Py)

175



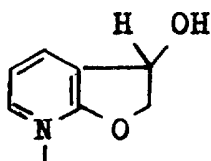
18 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 1,8-2,35 (м, цикло-
гексен-Н), 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,9-3,7
(м, 6H, SCH_2 + 4 циклогексен), 4,24
(с, 3H, OCH_3), 5,3-6,25 (м, 4H, CH_2Py ,
2 лактам-Н), 7,41 (с, 1H, тиазол), 8,12
+ 8,42 (1H, Bs, Py)

176



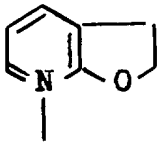
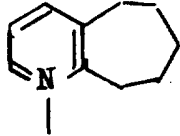
4 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 3,51+ 3,74 (AB, $J=$
19Hz, 2H, SCH_2), 4,24 (с, 3H, OCH_3),
5,35 (с, 2H, CH_3), 5,1-6,3 (м, 4H,
 CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,41 (с, 1H,
тиазол), 7,65-9,05 (м, 3H, Py)

177



3 % ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) : 3,52+3,75 (AB, $J=$
19Hz, SCH_2), 4,23 (с, 3H, OCH_3), 5,0-
6,3 (м, 7H, CH Py , 2 лактам, фуран-Н),

Таблица 6 /продължение/

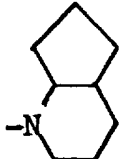
			7,41 (с, 1Н, тиазол), 7,3-8,9 (м, 3Н, Ру)
178		5 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 3,3-3,8 (м, 4Н, SCH ₂ + 2 фурен-Н), 4,23 (с, 3Н, OCH ₃), 4,9-6,4 (м, 6Н, CH ₂ Ру, 2 лактам-Н, 2 фурен, OCH ₂), 7,42 (с, 1Н, лактам), 7,1-8,4 (м, 3Н, Ру)
179		21 %	(CF ₃ CO ₂ D) : 1,6-2,35 (м, 6 цикло-гептен), 3,0-3,95 (м, 6Н, 4 циклохептен Н + SCH ₂), 4,25 (с, 3Н, OCH ₃), 5,25-6,35 (м, 4Н, CH ₂ Ру + 2 лактам-Н), 7,42 (с, 1Н, тиазол), 7,6-8,73 (м, 3Н, Ру)

Аналогично на пример 109 се получават долупосочените съединения, които съответстват на обща формула 1 и които в пиридиниевия остатък /А във формула 1/ съдържат изложените в колона 2 на таблица 2 заместители. При пример 189 намиращия се във втора колона остатък означава остатъка А във формула I.

Таблица 7

При- мер	Остатък и добив в % от теорията	¹ Н-ЯМР : δ (ppm)
180	3-CH ₃	13 % (CF ₃ CO ₂ D) : 2,65 (с, 3Н, CH ₃), 3,68 + 4,10 (AB, J=19Hz, 2Н, SCH ₂), 4,20 (с, 3Н, OCH ₃), 5,15-6,30 (м, 4Н, CH ₂ Ру + 2 лактам), 7,8-9,0 (м, 4Н, Ру)

Таблица 7 /продължение/

181	3,4-ди-CH ₃	15 % (CF ₃ CO ₂ D) : 2,55 (s, 3H, CH ₃), 2,65 (s, 3H, CH ₃), 3,43+3,75 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,20 (s, 3H, OCH ₃), 5,1-6,3 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 7,6-8,8 (m, 3H, Py)
182		
183	4-CH ₂ OH	21 % (CF ₃ CO ₂ D) : 3,50+3,82 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 4,22 (s, 3H, OCH ₃), 5,25 (s, CH ₂ OH), 5,0-6,2 (m, 4H, CH ₂ Py)
184	4-CH ₂ OCH ₃	24 % (CF ₃ CO ₂ D) : 3,2-4,1 (AB, J=19Hz, 2H, SCH ₂), 3,73 (s, 3H, OCH ₃), 4,21 (s, 3H, OCH ₃), 5,00 (s, 2H, CH ₂ -OCH ₃), 5,2-6,3 (m, 4H, CH ₂ Py + 2 лактам-Н), 8,0-9,1 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
185	4-CONH ₂	17 % (CF ₃ CO ₂ D) : 3,52+3,82 (AB, J=19Hz, SCH ₂), 4,21 (s, 3H, OCH ₃), 5,40 (d, 1H, J=5Hz, C-6-H), 5,3-6,5 (AB, 2H, CH ₂ Py), 6,08 (d, 1H, J=5Hz, C-7-H), 8,57-9,23 (AA'BB', J=6Hz, 4H, Py)
186	 * остатък А във формула 1	20 % (CF ₃ CO ₂ D) : 2,2-2,8 (m, 2H, циклопентен-Н), 3,1-4,2 (m, 6H, 4 циклопентен-Н, SCH ₂), 4,21 (s, 3H, OCH ₃), 5,2-6,2 (m, 4H, CH ₂ Py, 2 лактам-Н), 7,6-8,6 (m, 3H, Py)

Примери 187-266. Аналогично на пример 108 /метод "б"/ се получават съединенията в таблици 5, 6 и 7 от съответните 7-амино-цеф-3-ем-4-карбоновокисели производни с обща формула III и 2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-окси-имино-оцетни киселини с обща формула IV. По всички показатели тези съединения са идентични на съединенията в таблици 5, 6 и 7.

Пример 267. 3-[/2,3-циклопентено-2-пиридин/-метил]-7-[2-син-хидрокси-имино-2-/2-аминотиазол-4-ил/-ацетамидо]-цеф-3-ем-карбоксилат.

От 4,3 g /10 mmol/ 2-/2-триетил-амино-1,3-тиазол-4-ил/-2-син-хидрокси-имино-оцетна киселина, 1,68 g /11 mmol/ 1-хидрокси-1Н-бензотриазол-хидрат и 2,48 g /12 mmol/ дициклохексил-карбо-ди-имид в 70 ml N,N-ди-метилформамид аналогично на пример 108 се приготвя разтвор на активния естер. След три часа тази смес се разбърква в охладен до -40°C разтвор от 4,45 g /11 mmol/ 7-амино-3-[/2,3-циклопентено-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат-дихидрохлорид, 50 ml N,N-диметилформамид и 4 ml /32 mmol/ N,N-диметиланилин и сместа се оставя да стои през нощта при стайна температура. Дициклохексилкарбамидът се отстранява чрез филтриране и жълто-кафявият филтрат се капе в 1 l диетилов етер. Бистрият разтвор се декантира от неразтворимите вещества, утайката се разбърква с ацетон, филтрира се под намалено налягане, промива се с ацетон и се суши. Суровият продукт /3,5 g/ се разтваря в 30 ml трифлуороцетна киселина и се бърка 25 min при стайна температура. Летливите компоненти се отстраняват във вакуум, остатъкът се дигерира с етер /нор.-пентан / 2:1/, филтрира се под намалено налягане и се промива със същата смес. Тогава утайката се разтваря в 5 ml вода с добавка на натриев бикарбонат и разтворът се хроматографира над колона Lobar-C /Merck / с ацетон/вода /2:1/. След сушене чрез замразяване на фракциите от продукта се получават 1,1 g /22% от теоретичния/ безцветно аморфно твърдо вещество.

$^1\text{H-ЯМР}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 2,2-2,8 (m, 2H, циклопентен-Н), 3,1-4,1 (m, 6H, циклопентен-Н и SCH_2), 5,2-6,3 (m, 4H, CH_2Py и 2 лактам-Н), 7,48 (s, 1H, тиазол), 7,6-8,6 (m, 3H, Py).

Пример 268. 3-[/4-циклопропил-1-

пиридин/-метил]-7-[2-син-хидрокси-имино-2-/2-аминотриазол-4-ил/-ацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоксилат.

По метода НОВТ аналогично на пример 272 се излиза от 2-/2-третиламино-1,3-тиазол-4-ил/ 2 -син-хидрокси-имино-оцетна киселина и 7-амино-3-[/4-циклопропил-1-пиридин-метил]-цеф-3-ем-карбоксилат-дихидрохлорид. След отцепване на трисилилната група с трифлуороцетна киселина и хроматографиране се получава посоченото в заглавието съединение във вид на безцветно аморфно твърдо вещество с добив 25%.

$^1\text{H-ЯМР}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,03-2,6 (m, 5H, циклопропил), 3,40+3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2), 5,0-6,25 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,50 (s, 1H, тиазол), 7,64+8,66 (AA'BB', J = 7Hz, Py).

Аналогично на пример 272 се получават следните съединения от 7-амино-цеф-3-ем-4-карбоксилат-дихидрохлориди с обща формула III и съответните 2-/2-амино-1,3-тиазол-4-ил/-2-син-окси-имино-оцетни киселини с обща формула IV /R⁴ означава водород/.

Пример 269. 3-[/4-циклопропил-1-пиридин/метил]-7-[2-син-етокси-имино-2-/2-аминотиазол-4-ил/ацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоксилат.

Безцветно твърдо вещество, добив 28% от теорията.

$^1\text{H-ЯМР}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,1-2,6 (m, 8H, циклопропил + CH_2CH_3 1,43), 3,43+3,76 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2), 4,53 (q, J = 7Hz, 2H, CH_2CH_3), 5,1-6,2 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,42 (s, 1H, тиазол), 7,63+8,66 (AA'BB', J = 7Hz, 4H, Py).

Пример 270. 3-[/4-циклопропил-1-пиридин/-метил]-7-[2-/2-амино-5-бром-тиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоксилат.

Светложълто твърдо вещество, добив 18% от теорията.

$^1\text{H-ЯМР}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 1,05-2,55 (m, 5H, циклопропил), 3,39+3,82 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH_2), 4,22 (s, 3H, OCH_3), 5,05-6,23 (m, 4H, CH_2Py + 2 лактам-Н), 7,58+8,66 ppm (AA'BB', J = 7Hz, 4H, Py).

Пример 271. 3-[/4-циклопропил-1-пиридин/-метил]-7-[2-син-етокси-имино-2-/2-амино-5-хлортиазол-4-ил/-ацетамидо]-цеф-3-ем-4-карбоксилат

Безцветно твърдо вещество, добив 20%

с C_3 - C_7 -циклоалкил или C_3 - C_7 -циклоалкил-метил, при което в двата заместители пръстенът може да бъде заместен с хидрокси, халоген, карбокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил или циано, с C_4 - C_7 -циклоалкенил, с C_1 - C_6 -алкокси, който може да бъде заместен с хидрокси, карбокси или C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, с епокси- C_2 - C_6 -алкокси, с C_2 - C_6 -алкенилокси или C_2 - C_6 -алкинилокси, с халоген, циано, хидрокси или меркапто, с C_1 - C_6 -алкилтио, C_1 - C_6 -алкилсулфинил или C_1 - C_6 -алкилсулфонил, които в алкилната част могат да бъдат заместени с хидрокси,

с метилтио, метилсулфинил или метилсулфонил, които в метиловата част са заместени с карбокси или C_1 - C_6 -алкоксикарбонил,

с C_2 - C_6 -алкенилтио, C_2 - C_6 -алкенилсулфонил или C_2 - C_6 -алкенилсулфинил, с фенил или бензил, които могат да бъдат заместени също с халоген, с 2'-тиенил или 3'-тиенил,

с формил, с C_1 - C_6 -алкилкарбонил, който може да бъде заместен също с хидрокси,

с бензоил или C_1 - C_6 -алкилкарбониламино,

с карбокси или C_1 - C_6 -алкоксикарбонил,

с карбамоил, който може да бъде монозаместен при азота с C_1 - C_6 -алкил, хидрокси- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксиметил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонилметил, аминокарбонилметил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, карбамоил, хидрокси или пиридил или който към азота може да бъде дизаместен с C_1 - C_6 -алкил, с карбазоил, който може да бъде заместен с C_1 - C_4 -алкил, или N-карбамоилкарбазоил, със сулфамойл, който може да бъде еднократно заместен към азота с C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил,

с пиридил или 4-пиридон-1-ил, в която формула групата R^2O се намира в позиция "син" и в случай, че

A/ R^1 означава водород и R^2 означава метил

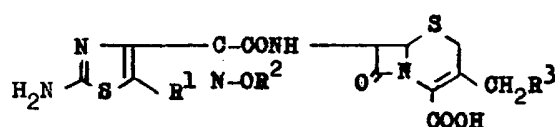
A не може да бъде пиридиний, хинолиний или пиридиний, който е монозаместен с 3-метил, 4-метил, 4-хидроксиметил, 4-карбоксиметил, 3-хлор-, 3-бром-, 3-йод-, 4-карбамоил, 4-N-хидроксиметил-карбамоил, 4-метоксикарбонил-карбамоил, хидроксикарбамоил, N-хидрокси-N-метил-карбамоил, N-

хидроксикарбамоилметил и

B/ R^1 означава хлор и R^2 означава метил или етил

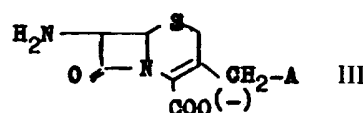
A не може да бъде пиридиний.

2. Метод за получаване на цефемови съединения с обща формула I и техни физиологично поносими присъединителни с киселини соли, характеризиращ се с това, че съединение с обща формула II

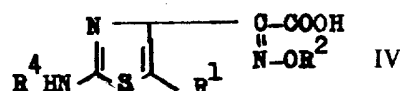


II

или негова сол, където R^1 и R^2 имат гореспоменатото значение и R^3 означава група, която може да се замести от пиридин или заместени пиридини, съответстващи на пиридиновите остатъци с формула A, взаимодейства с пиридин или такова пиридиново производно или 7-амино-цефемово съединение с обща формула III



или негови присъединителни с киселини соли, при което аминокгрупата може да се намира във вид на реактивоспособно производно, взаимодейства с 2-/2-аминотиазол-4-ил-/2-син-оксимино-оцетна киселина с обща формула IV



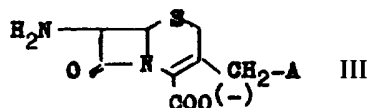
в която R^1 и R^2 имат горепосоченото значение и R^4 означава водород или аминокзащитна група, или с активирано производно на това съединение и α /евентуално защитната група се отцепва или β /при необходимост полученият продукт се превръща във физиологично поносима присъединителна с киселини сол.

3. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че нуклеофилният обмен на заместителя R^3 става в присъствие на йони на неутрална сол и по-специално йодид или тиоцианатни йони.

4. Фармацевтичен състав за лечение на бактериални инфекции, характеризиращ се с това, че съдържа цефемови производни с обща формула I.

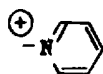
5. Метод за получаване на фармацевтичен състав за лечение на бактериални инфекции, характеризиращ се с това, че цефемово производно с обща формула I се приготвя във фармацевтично подходяща форма за приемане евентуално с добавка на обичайни фармацевтични носители или разредители.

6. 7-амино-цефемови съединения с обща формула III



или техни присъединителни с киселини соли, където

A означава пиридиниев остатък



който е еднократно или многократно, еднакво или различно заместен

с C_1-C_6 -алкил, който може да бъде еднократно или многократно заместен с хидрокси, карбокси, C_1-C_6 -алкокси-карбонил, формил или C_1-C_6 -алкилкарбонил, карбамоил, N-хидроксикарбамоил, сулфо, C_1-C_6 -алкокси, хидрокси- C_1-C_6 -алокси, C_1-C_6 -алкилтио, C_1-C_6 -алкилсулфинил, C_1-C_6 -алкилсулфонил, C_1-C_6 -алкенилокси, C_2-C_6 -алкенилтио, C_2-C_6 -алкенил-сулфинил или C_2-C_6 -алкенил-сулфонил и при който 2 алкилови групи могат да бъдат затворени във вид на диметиленов до декаметиленов пръстен, който може да бъде заместен с C_1-C_6 -алкил, C_1-C_4 -алкокси, хидроксиметил, халоген, хидрокси, оксо, хидрокси-имино, ексометилен, карбокси, C_1-C_6 -алкоксикарбонил, циано или карбамоил, в който пръстен един C-атом може да бъде заместен с кислород или сяра, освен това могат да се съдържат една или две двойни връзки,

с циано- C_1-C_3 -алкил, епокси- C_2-C_6 -алкил, трифлуорметил, хидрокси-иминометил или пентафлорметил,

с хидрокси-иминометил или C_1-C_4 -алкокси-иминометил,

с C_2-C_6 -алкенил, който може да бъде заместен с хидрокси,

с C_2-C_6 -алкинил,

с C_3-C_7 -циклоалкил или C_3-C_7 -циклоалкилметил, при което броят на въглеродите се отнася до циклоалкиловия остатък и при което двата заместителя в пръстена могат да бъдат заместени също с хидрокси, халоген, карбокси, C_1-C_6 -алкоксикарбонил или циано,

с C_4-C_7 -циклоалкенил, с C_1-C_6 -алкокси, който може да бъде заместен с хидрокси, карбокси или C_1-C_6 -алкоксикарбонил,

с епокси- C_2-C_6 -алкокси,

с C_2-C_6 -алкенилокси или C_2-C_6 -алкинилокси,

с халоген, циано, хидрокси или меркапто,

с C_1-C_6 -алкилтио, C_1-C_6 -алкилсулфинил

или C_1-C_6 -алкилсулфонил, които в алкилната част могат да бъдат заместени с хидрокси,

с метилтио, метилсулфинил или метилсулфонил, които в метиловата част са заместени с карбокси или C_1-C_6 -алкоксикарбонил,

с C_2-C_6 -алкенилтио, C_2-C_6 -алкенил-сулфинил или C_2-C_6 -алкенилсулфонил,

с фенил или бензил, които могат да бъдат заместени също с халоген, с 2'-тинил

или 3'-тиенил, с формил, с C_1-C_6 -алкилкарбонил, който може да бъде заместен също

с хидрокси, с бензоил или C_1-C_6 -алкилкарбониламино, с карбокси или C_1-C_6 алкоксикарбонил, с карбамоил, който може да

бъде монозаместен в азота със C_1-C_6 -алкил, хидрокси- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси-

карбонил, C_1-C_6 -алкилкарбонил, карбоксиметил, C_1-C_6 -алкоксикарбонилметил,

аминокарбонилметил, C_1-C_6 -алкиламинокарбонил, карбамоил, хидрокси или пиридил

или който към азота може да бъде дизаместен с C_1-C_6 -алкил, с карбазоил, който може да

бъде заместен с C_1-C_4 -алкил, или N-карбамоилкарбазоил,

с със сулфамойл, който може да бъде монозаместен към азота с C_1-C_6 -алкиламинокарбонил, с пиридил или 4-пиридон-1-ил,

в която формула групата R^{20} се намира в позиция "син" и в случай, че

A/ R^1 означава водород и R^2 означава метил

A не може да бъде пиридиний, хинолиний, или пиридиний, който е монозаместен с 3-метил, 4-метил, 4-хидроксиметил, 4-карбоксиметил, 3-хлор-, 3-бром-, 3-йод, 4-карбамоил, 4-N-хидроксиметил-карбамоил, 4-метоксикарбонил-карбамоил, хидрокси-карбамоил, N-хидрокси-N-метил-карбамоил, N-хидроксикарбамоилметил и

B/ R^1 означава хлор и R^2 означава метил или етил

A не може да бъде пиридиний.

7. Цефемови производни съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че R¹ означава водород, R² означава C₁-C₄-алкил и А означава пиридиниев остатък, който е заместен със C₁-C₄-алкокси или C₃-C₈-циклоалкил, или към който е кондензиран пръстен с 3 до 5 метиленови групи, в който пръстен един С-атом може да бъде заменен с кислород.

8. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[/2,3-циклопентено-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

9. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[/3,4-циклопентено-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

10. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[/5,6,7,8-тетрахидро-1-хинолин]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

11. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[/3,4-циклохексено-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

12. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-

метокси-имино-ацетамидо]-3-[/3,4-дихидро-2Н-пирано/3,2-с/-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

13. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[/4-циклопропил-1-пиридин/метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

14. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[/4-метокси-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

15. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[/3-метокси-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

16. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[/4-етокси-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

17. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-метокси-имино-ацетамидо]-3-[/4-/1-хидрокси-етил/-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем-4-карбоксилат и неговите физиологично поносими соли.

18. 7-[2-/2-аминотиазол-4-ил/-2-син-етокси-имино-ацетамидо]-3-[/4-циклопропил-1-пиридин/-метил]-цеф-3-ем и неговите физиологично поносими соли.

Издание на Патентното ведомство на Република България

1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О.Накова

Редактор: А. Семерджиева

Пор. 37911

Тираж: 40 ЮМ