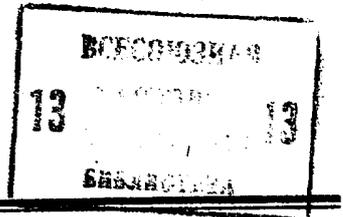


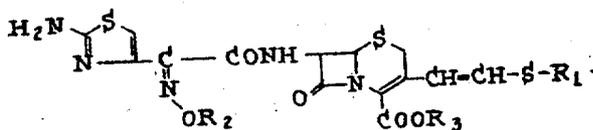


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 2991491/23-04
(62) 2925202/04
(22) 15.10.80
(23) 21.05.80
(31) 8003057
(32) 12.02.80
(33) Франция
(46) 15.06.84. Бюл. № 22
(72) Даниель Фарж, Пьер Лё Руа,
Клод Мутоннье и Жан-Франсуа Пейро-
нель (Франция)
(71) Рон-Пуленк Эндостри (Франция)
(53) 547.869.1.07(088.8)
(56) 1. Патент СССР № 841590,
кл. С 07 D 501/06, 1977.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-ТИОВИНИЛЦЕ-
ФАЛОСПОРИНОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.
(57) Способ получения 3-тиовинилце-
фалоспоринов общей формулы I



в виде син-изомеров E- или Z конфи-
гурации,
где R₁ - 1,3,4-тиадиазолил-2, сво-
бодный или замещенный в по-
ложении 5 метилом, диметил-
аминометилом или ацетиламино-
метилом, 1-метил-3-карбме-
токси-1,2,4-триазолил-5,
тетразолил-5, замещенный в
положении 1 метилом, формил-
метилом, оксиэтилом или
ацетиламиноэтилом, 2-пири-
дил-1-оксид, 6-метил-3-пи-
ридазинил-1-оксид или 5,6-
диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-
-1,2,4-триазин-3-ил, заме-

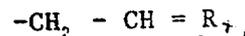
щенный в положении 4 2-оксо-
пропилом, группой формулы
-CH₂ - CH₂ - R₄

где R₄ - окси-, amino-, формил, ме-
токси-, метилтио-, ацетамидо-,
формилокси-, ацетилок-
си-, карбамоилокси-, карб-
метоксиамино-, глицилокси-,
метансульфонамидо-, amino-
ацетамидо- или метилуреидо-
радикал,

или группой формулы
-CH₂ - CH - R₅
|
R₆

где R₅ - оксигруппа и R₆ - формил
или оксиметил или R₅ и R₆
вместе с атомом углерода, с
которым они связаны, обра-
зуют тиазолидинил,

или группой формулы

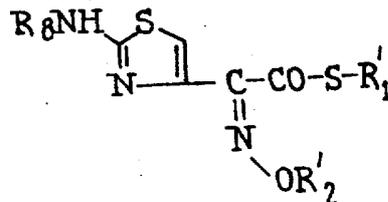


где R₇ - кислород, метилен или окси-
имино- или метоксиимино-ра-
дикал в виде смеси син- и
анти-изомеров;

R₂ - водород, метил, винил или
цианометил;

R₃ - водород или сложноэфирная
защитная группа, такая как
бензгидрил,

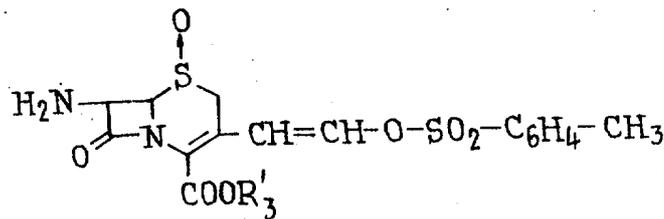
или их солей, отличающийся -
с я тем, что соединение формулы II



(19) **SU** (11) **1098522** **A**

в виде син-изомера,
 где R_8 - защитная группа, такая как
 тритил;
 R'_1 и R'_2 имеют указанные для R_1 и R_2
 значения, при условии, что
 в случае наличия в заместите-

лях свободных амино-, окси-,
 или формильных групп они
 защищены и R'_2 не может
 означать атом водорода,
 подвергают взаимодействию с соедине-
 нием формулы



где R'_3 - сложноэфирная защитная груп-
 па, такая как бензгидрил,
 при нагревании в среде инертного органического растворителя, полученный
 сульфоксид восстанавливают треххло-
 ристым фосфором при охлаждении в сре-
 де инертного органического раствори-

теля, в полученном продукте удаляют
 группы, защищающие амино-, окси-
 или формильные группы, и выделяют
 целевой продукт в виде свободной
 кислоты или ее сложного эфира, тако-
 го как бензгидриловый, или в виде
 соли.

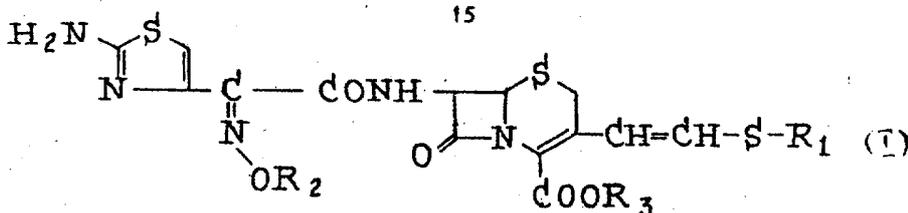
Изобретение относится к способу
 получения новых антибиотиков цефало-
 споринового ряда, а именно новых 3-
 -тиовинилцефалоспоринов, или их солей,
 которые могут найти применение в
 медицине в качестве лекарственных
 веществ.

Известен способ получения биоло-
 гически активных производных 7-[2-
 -(амино-4-тиазолил)-2-алкоксиимино-
 ацетида]-3-(1,2,4-тиадиазол-5-ил-
 тиометил)-3-цефем-4-карбоновой кис-
 лоты ацилированием соответствующе-
 го производного 7-амино-3-(1,2,4-

-тиадиазол-5-ил-тилметил)-3-цефем-
 -4-карбоновой кислоты реакционноспо-
 собным производным 2-(2-третиламино-
 -4-тиазолил)-2-алкоксииминоуксусной
 кислоты с последующим удалением за-
 щитной тритильной группы [1].

Целью изобретения является полу-
 чение новых антибиотиков цефалоспо-
 ринового ряда, расширяющих арсенал
 средств воздействия на живой орга-
 низм.

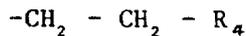
Эта цель достигается тем, что сог-
 ласно способу получения 3-тиовинил-
 цефалоспоринов общей формулы



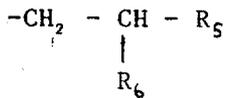
в виде син-изомеров, E- или Z-конфи-
 гурации,
 где R_1 - 1,3,4-тиадиазолил-2, свобод- 25
 ный или замещенный в положе-
 нии 5 метилом, диметиламино-
 метилом или ацетиламиномети-
 лом, 1-метил-3-карбметокси-
 -1,2,4-тиазолил-5, тетра- 30

золил-5, замещенный в поло-
 жении 1 метилом, формилмети-
 лом, оксиэтилом или ацетил-
 аминоэтилом, 2-пиридил-1-
 -оксид, 6-метил-3-пиридази-
 нил-1-оксид или 5,6-диоксо-
 -1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-
 -триамин-3-ил, замещенный

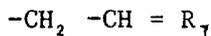
в положении 4 группой 2-оксо-пропилом, формулы



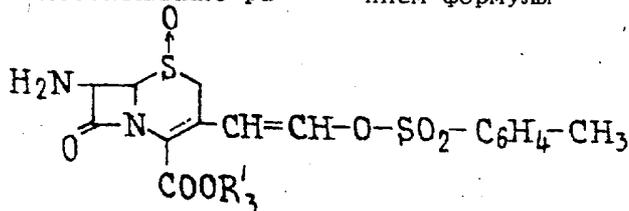
где R_4 - окси-, amino-, формил, метокси-, метилтио, ацетамидо-, формилокси-, ацетилокси-, карбамойлокси-, карбметокси- amino-, глицилокси-, метансульфонамидо-, аминокетамидо-, или метилуреидо-радикал, или группой формулы



где R_5 - оксигруппа и R_6 - формил или оксиметил или R_5 и R_6 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют тиазолидинил, или группой формулы



где R_7 - кислород, метилен или оксимино-, или метоксиимино-ра-



где R'_3 - сложноэфирная защитная группа, такая как бензгидрил, при нагревании в среде инертного органического растворителя, полученный сульфоксид восстанавливают треххлористым фосфором при охлаждении в среде инертного органического растворителя, в полученном продукте удаляют группы, защищающие amino-, окси- или формильные группы, и выделяют целевой продукт в виде свободной кислоты или ее сложного эфира, такого как бензгидриловый, или в виде соли.

Новые соединения формулы I могут быть подвергнуты очистке физическими способами, такими как кристаллизация или хроматография.

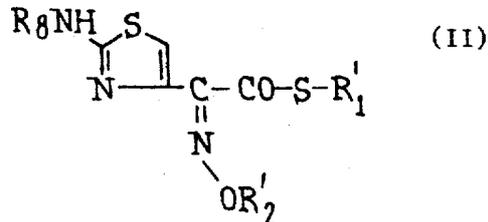
Новые производные цефалоспорины, а также их фармацевтически пригодные соли обладают антибактериальными свойствами. Они обладают значительным действием как *in vivo*, так и *in vitro* на грамположительные и грамотрицательные бактерии.

дикал в виде смеси син- и анти-изомеров;

R_2 - водород, метил, винил или цианометил;

R_3 - водород или сложноэфирная защитная группа, такая как бензгидрил,

или их солей, соединение формулы



в виде син-изомера,

где R_8 - защитная группа, такая как тритил;

R'_1 и R'_2 имеют указанные для R_1 и R_2 значения, при условии, что в случае наличия в заместителях свободных amino-, окси- или формильных групп они защищены, и R'_2 не может означать атом водорода,

подвергают взаимодействию с соединением формулы

(III)

В условиях *in vitro* продукты формулы I проявляют активное действие при концентрации 0,5-15 мкг/см³ на штаммы стафилококков, чувствительных к пенициллину (*Staphylococcus aureus* Smith), при концентрации 1-30 мкг/см³ на штаммы стафилококков, стойких к пенициллину (*Staphylococcus aureus* MB9), при концентрации 0,001 - 1 мкг/см³ на кишечную палочку (*Escherichia coli*, штамм Monod) и при концентрации 0,06-30 мкг/см³ на возбудитель пневмонии (*Klebsiella pneumoniae*). Кроме того, некоторые соединения проявляют активное действие при концентрации 0,01-30 мкг/см³ на *Proteus morgani* и при 0,1-30 мкг/см³ на *Enterobacter aerogenes*.

В условиях *in vivo* продукты формулы I оказывают активное действие, как выявлено при испытаниях на мышцах, на *Staphylococcus aureus* Smith, чувствительный к пенициллину G, при дозе 0,2-15 мг/кг в день (подкожная

инъекция) и на кишечную палочку (*Escherichia coli*, штамм Monod) при подкожном введении 0,001-10 мг/кг в день.

Доза LD₅₀ продуктов формулы I находится в пределах от 1,5 г/кг до значения, превышающего 2,5 г/кг, при вводе этих продуктов в организм мышей путем подкожной инъекции.

Пример 1. Смесь 1,16 г 6-амино-2-бензгидрилоксикарбонил-8-оксо-5-оксид-3-(2-тозилксивинил)-5-тиа-1-азабицикло-(4,2,0)-октена-2 конфигурации E, 35 см³ диметилформамида, 1,67 г 5-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-ацетилтио]-2-метил-1,3,4-тиадиазола, син-изомер, и 0,35 см³ N,N-диизопропилэтиламина перемешивают в течение 1 ч при 60°C в атмосфере азота. Смесь разбавляют 140 см³ этилацетата, раствор промывают трехкратно 70 см³ воды, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Остаток растворяют в 25 см³ метилхлорида, добавляют 5 силикагеля Merck (0,06-0,2 мм) выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа) и этот порошок вводят в хроматографическую колонку диаметром 2 см, заполненную 35 г силикагеля Merck (0,06-0,2 мм). Элюирование осуществляют последовательно 100 см³ смеси циклогексан - этилацетат в объемном соотношении 80:20:250 см³ (60:40), 500 см³ (40:60); 500 см³ (20:80) и 500 см³ чистого этилацетата, при этом собирают фракции объемом 60 см³. Фракции 17-26 выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа) и в результате получают 0,56 г 2-бензгидрилоксикарбонил-7-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-ацетамидо]-3-[2-(2-метил-1,3,4-тиадиазол-5-ил-тио)-винил]-8-оксо-5-оксид-5-тиа-1-азабицикло-(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E, в виде безе розоватого цвета.

ИК-спектр (CHCl₃), см⁻¹: 3380, 1800, 1725, 1680, 1515, 1490, 1445, 1045, 935, 750.

ЯМР-спектр (350 МГц, CDCl₃) δ, ч./млн. (I, Гц): 2,72 (синглет, 3H, -CH₃); 3,28 и 4,08 (2 дублета, I = 18, 2H, -SCH₂-); 4,07 (синглет, 3H, -OCH₃); 4,60 (дублет, I = 4, 1H, H в 6); 6,16 (дублет дублет, I = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,71 (синглет, 1H,

H тиазола); 6,95 (синглет, 1H, -COOCH-); 7,07 (синглет, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃); 7,23 и 7,33 (2 дублета, I = 16, -CH=CH-);

К раствору 5,11 г 2-бензгидрилоксикарбонил-7-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-ацетамидо]-3-[2-(2-метил-1,3,4-тиадиазолил-5)-тиовинил]-8-оксо-5-оксид-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)октена-2, син-изомер конфигурации E, и 2,1 см³ диметил-ацетамид в 50 см³ метилхлорида добавляют при -8°C и при одновременном перемешивании 0,93 см³ трихлорида фосфора. Смесь перемешивают в течение 1 ч при -8°C и разбавляют ее 1 л этилацетата, промывают двукратно 250 см³ полунасыщенного раствора бикарбоната натрия и двукратно 250 см³ полунасыщенного раствора хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Продукт выпаривания растворяют в 50 см³ смеси циклогексан - этилацетат (объемное соотношение 40:60) и вводят в хроматографическую колонку, диаметром 5 см, наполненную 150 г силикагеля Merck (0,04-0,06 мм). Элюирование осуществляют 3 л указанной ранее смеси под давлением 4 кПа, и собирают фракции объемом 125 см³. Фракции 10-20 выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). В результате получают 2,69 г 2-бензгидрилоксикарбонил-7-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-ацетамидо]-3-[2-(2-метил-1,3,4-тиадиазолил-5)-тиовинил]-3-оксо-5-тиа-азабицикло-(4,2,0)октена-2, син-изомер конфигурации E, в виде безе желтого цвета.

ИК-спектр (CHCl₃), см⁻¹: 3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 149, 1445, 1045, 94, 755.

ЯМР-спектр (350 МГц, CDCl₃) δ, ч./млн. (I, Гц): 2,75 (синглет, 3H, -CH₃); 3,60 и 3,69 (2 дублета, I=18, 2H, -SCH₂-); 1,09 (синглет, 3H, -OCH₃); 5,09 (дублет, I=4, 1H, H в 6); 5,93 (дублет, дублет, I=4 и 9, 1H в 7); 6,75 (синглет, 1H, H тиазола); 6,98 (синглет, 1H, -COOCH-); 7,0 (синглет, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃); 7,22 (дублет, I = 14, 1H, -CH=CH-).

Смесь 2,37 г 2-бензгидрилоксикарбонил-7-[2-метоксиимино-(2-третиламино-4-тиазолил)-ацетамидо]-3-[2-(2-метил-1,3,4-тиадиазолил-5)тиовинил]-8-оксо-5-тиа-1-аза-бицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации

Е, и 30 см³ муравьиной кислоты с добавкой 14 см³ воды перемешивают при 50°С в течение 15 мин. Смесь охлаждают, разбавляют 16 см³ воды и фильтруют. Фильтрат выпаривают досуха при 30°С и 0,05 мм рт.ст. (0,007 кПа), и остаток растворяют трехкратно в 50 см³ этанола, выпаривая досуха после каждого растворения. Полученный твердый продукт перемешивают при 50°С в 35 см³ этанола в течение 25 мин, фильтруют, промывают двукратно 20 см³ этилового эфира и выпаривают. В результате получают 1,18 г 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-метоксииминоацетида-2-карбокси-3-[2-(2-метил-1,3,4-тиадиазолил-5)-тиовинил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации Е, в виде порошкообразного продукта желтого цвета.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3400, 3200, 3100, 2200, 1775, 1675, 1530, 1045, 940.

ЯМР-спектр (350 МГц, DMSod) δ, ч./млн. (I, Гц): 2,74 (синглет, 3Н, -CH₃); 3,67 и 3,94 (2 дублета, I = 18, 2Н, -SCH₂-); 3,86 (синглет, 3Н, -OCH₃); 5,21 (дублет, I = 4, 1Н, Н в 6); 5,80 (2 дублета, I = 4 и 9, 1Н, Н в 7); 6,75 (синглет, 1Н, Н тиазола); 7,12 и 7,17 (2 дублета, I=16, 2Н, -CH=CH-); 7,20 (синглет, 2Н-NH₂); 9,63 (дублет, I = 9, 1Н, -CONH-).

7-Амино-2-бензгидрилоксикарбонил-8-оксо-5-оксид-3-(2-тозилоксивинил)-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октен-2 может быть получен следующим образом.

Раствор 54,3 г 2-бензгидрилоксикарбонил-7-трет-бутоксикарбониламино-8-оксо-5-оксид-3-(2-тозилоксивинил)-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октен-2 конфигурации Е и 30,4 г гидратированной п-толуолсульфокислоты в 1,4 л ацетонитрила перемешивают при 35°С в течение 2 ч. Раствор выпаривают досуха при 30°С и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа), продукт выпаривания растворяют в 1 л этилацетата, промывают двукратно 500 см³ полунасыщенного раствора бикарбоната натрия в двукратно 500 см³ полунасыщенного раствора хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают досуха при 20°С 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Остаток растирают, смешивая с 200 см³ простого эфира. В результате получают 28,13 г 7-амино-2-бензгидрилокси-

карбонил-8-оксо-5-оксид-3-(2-тозилоксивинил)-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2 конфигурации Е в виде порошкообразного продукта светло-коричневого цвета.

Rf = 0,32 (хроматография на силикагеле, элюент - смесь метилхлорид-метанол в объемном соотношении 85:15).

5-[2-Метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил-ацетилтио)]-2-метил-1,3,4-тиадиазол, син-изомер, может быть получен следующим образом.

К охлажденной до 4°С суспензии 8,88 г [2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил-)]-уксусной кислоты, син-изомер, и 2,64 г 5-меркапто-2-метил-1,3,4-тиадиазола в 200 см³ этилацетата добавляют при одновременном перемешивании однократно 4,96 г N,N'-дициклогексилкарбодимида. Смесь перемешивают в течение 4 ч при 4°С, фильтруют суспензию, промывают двукратно 200 см³ воды, двукратно 100 см³ полунасыщенного раствора бикарбоната натрия и 100 см³ насыщенного раствора хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют, выпаривают при 20°С и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа) до остаточного объема 20 см³ и фильтруют, фильтрат разбавляют 200 см³ петролейного эфира, фильтруют и в результате получают 6,2 г сырого целевого продукта желтого цвета.

Очистку осуществляют следующим образом.

Полученный продукт подвергают обработке циклогексаном (220 см³) при кипячении с обратным холодильником, фильтруют в горячем состоянии, фильтрат выпаривают до получения остаточного объема 30 см³ при 20°С и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа), фильтруют и в результате получают 4,5 г 5-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-ацетилтио]-2-метил-1,3,4-тиадиазола, син-изомер.

ЯМР-спектр (80 МГц, CDCl₃) δ, ч./млн. (I, Гц): 2,85 (синглет, 3Н, -CH₃); 4,08 (синглет, 3Н, =NOCH₃); 6,60 (синглет, 1Н, Н тиазола).

ИК-спектр (CHBr₃), см⁻¹: 1695, 1605, 1580, 1530, 1490, 1450, 1050, 900.

Пример 2. Смесь 0,23 г 7-амино-2-бензгидрилоксикарбонил-8-оксо-5-оксид-3-(2-тозилоксивинил)-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2

конфигурации E, 15 см³ диметилформамида, 0,40 г 4-(2,2-диметоксиэтил)-5,6-диоксо-3-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-2-ацетилтио]-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазина, син-изомер, и 0,07 см³ N,N-диизопропилэтиламина перемешивают в течение 5 ч при 60°C в атмосфере азота. Смесь разбавляют 60 см³ этилацетата, промывают раствор трехкратно 30 см³ воды, затем двукратно 30 см³ полунасыщенного раствора хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Остаток растворяют в 10 см³ метилхлорида, добавляют 2 силикагеля Merck (0,06-0,2 мм) и выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Полученный порошкообразный продукт вводят в колонку диаметром 1,2 см, заполненную 8 г силикагеля Merck (0,06-0,2 мм). Элюирование осуществляют последовательно 50 см³ смеси циклогексан-этилацетат в объемном соотношении 80:20; 100 см³ (60:40); 200 см³ 20:80 и 200 см³ чистого этилацетата, при этом собирают фракции объемом 25 см³. Фракции 12-19 выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа) 30 и в результате получают 0,19 г 2-бензгидрилоксикарбонил-3-[2-[4-(2,2-диметоксиэтил)-5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил-3]-тиовинил]-7-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-ацетамидо]-8-оксо-5-оксид-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E, в виде безе бежевого цвета.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3380, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 700.

ЯМР-спектр (350 МГц, CDCl₃) δ, ч./млн., (I, Гц): 3,34 и 4,12 (2 дублета, I = 18, 2H, -SCH₂-); 3,40 (синглет, 6H, -OCH₃); 3,94 - 4,06 (мультиплет, 5H, -OCH₃ и >NCH₂-); 4,60-4,68 (мультиплет, 2H, H в 6 и -CH(OCH₃)₂); 6,07 (дублет-дублет, I = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,70 (синглет, 1H, H тиазола); 6,82 (дублет, I=16, 1H, -CH=CH-); 6,96 (синглет, 1H, -COOCH-).

Раствор 8,5 г 2-бензгидрилоксикарбонил-3-[2-[4-(2,2-диметоксиэтил)-5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил-3]-тиовинил]-7-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-

-ацетамидо]-8-оксо-5-оксид-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E, и 3 см³ диметилацетамида в 100 см³ метилхлорида подвергают обработке 1,40 см³ трихлорида фосфора при -10°C и одновременно перемешивании. Через 1,5 ч, а затем 2 ч каждый раз добавляют 0,7 см³ трихлорида фосфора. Смесь разбавляют 600 см³ этилацетата, промывают двукратно 150 см³ 2%-ного раствора бикарбоната натрия и двукратно 150 см³ полунасыщенного раствора хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают досуха при 20°C в вакууме (20 мм рт.ст., или 2,7 кПа). Остаток растворяют в 50 см³ этилацетата и раствор подвергают хроматографическому разделению в колонке (диаметром 3 см, высота 25 см), наполненной 100 г силикагеля Merck с размером частиц 0,05-0,2 мм. Элюирование осуществляют 1 л этилацетата, собирают фракции объемом 200 см³. Фракции 3,4 и 5 выпаривают досуха (20 мм рт.ст., или 2,7 кПа) при 20°C. В результате получают 7,5 г 2-бензгидрилоксикарбонил-3-[2-[4-(2,2-диметоксиэтил)-5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил-3]-тиовинил]-7-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-ацетамидо]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E, в виде безе оранжевого цвета.

ИК-спектр (CHBr₃), см⁻¹: 3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 755, 740.

ЯМР-спектр (350 МГц, CHBr₃) δ, ч./млн. (I, Гц): 3,40 (синглет, CH, -CH(OCH₃)₂); 3,54 и 3,66 (2 дублета, I = 18, 2H, SCH₂-); 3,98 (дублет, I = 5, 2H, >NCH₂-); 4,02 (синглет, 3H, =NOCH₃); 4,65 (триплет, I = 5, 1H, -CH(OCH₃)₂); 5,08 (дублет, I = 4, 1H, H в 6); 5,92 (дублет-дублет, I = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,73 (синглет, 1H, H тиазола); 6,83 (дублет, I = 16, 1H, -CH=CH-) 6,95 (синглет, -COOCH-).

Раствор 1,05 г 2-бензгидрилоксикарбонил-3-[2-[4-(2,2-диметоксиэтил)-5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил-3]-тиовинил]-7-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-4-тиазолил)-ацетамидо]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер кон-

фигурации E, в 20 см³ 98%-ной муравьиной кислоты подвергают обработке при 50°C в течение 30 мин. Смесь выпаривают досуха при 50°C в вакууме (0,05 мм рт.ст., или 0,007 кПа), растворяют в 50 см³ ацетона, выпаривают досуха при 30°C в вакууме (20 мм рт.ст., или 2,7 кПа). Эту операцию повторяют дважды.

Твердый остаток подвергают обработке 50 см³ ацетона при 60°C в течение 10 мин при одновременном перемешивании, суспензию охлаждают и фильтруют, высушивают твердый остаток и в результате получают 0,51 г 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-метоксииминоацетида]-2-карбокси-3-[2-(5,6-диоксо-4-формилметил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил-3)-тиовинил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3500, 2300, 1770, 1715, 1690, 1540, 1050, 950.

ЯМР-спектр (350 МГц, CF₃COOD)^δ, ч./млн. (I, Гц): 3,87 (AB предел, 2H, -SCH₂-); 4,30 (синглет, 3H -OCH₃); 5,20 (синглет широкий, 2H, >NCH₂-); 5,38 (дублет, I = 4, 1H в 6); 6,08 (дублет, I = 4, 1H, H в 7); 7,22 (дублет, I = 16, H, -CH=CH-); 7,50 (синглет, 1H, H тиазола); 7,72 (дублет, I = 16, 1H, =CHS-); 9,73 (синглет широкий, 1H, -CHO).

ЯМР-спектр (350 МГц, CF₃COOD=D₂O)^δ, ч./млн., (I, Гц): 3,82 (AB предел, 2H, -SCH₂-); 4,26 (синглет, 3H, -OCH₃); 5,10 (синглет широкий, 2H, >NCH₂-); 5,32 (дублет, I = 4, 1H, H в 6); 5,96 (дублет, I = 4, 1H, H в 7); 7,06 (дублет, I = 16, 1H, -CH=CH-); 7,43 (синглет, 1H, H тиазола); 7,56 (дублет, I = 16, 1H, =CH-); 9,67 (синглет широкий, 1H, -CHO).

4-(2,2-Диметоксиэтил)-5,6-диоксо-3-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-тиазолил-4)-ацетилтио]-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин, син-изомер, может быть получен следующим образом.

К охлажденному до 4°C раствору 0,89 г 2-метоксиимино-2-(2-третиламино-тиазолил-4)-уксусной кислоты, син-изомер, и 0,47 г (2,2-диметоксиэтил)-5,6-диоксо-3-тиоксо-1,2,4-пергидротриазина в 20 см³ диметилформамида добавляют однократно 0,50 г N,N-дициклогексилкарбодиимида, смесь перемешивают в течение 1 ч при 4°C,

а затем в течение 3 ч при 20°C. Затем суспензию фильтруют, разбавляют фильтрат 100 см³ этилацетата, промывают двукратно 50 см³ воды, двукратно 50 см³ 1%-ного раствора бикарбоната натрия и двукратно 50 см³ насыщенного раствора хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Остаток смешивают с 10 см³ изопропилового эфира и после фильтрации и сушки получают 0,91 г 3-(2,2-диметоксиэтил)-5,6-диоксо-3-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-тиазолил-4)-ацетилтио]-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазина, син-изомер, в виде порошкообразного продукта желтого цвета.

ЯМР-спектр (80 МГц, CDCl₃)^δ, ч./млн. (I, Гц): 3,30 (синглет, 6H, -OCH₃); 4,05 (синглет, 3H, =NOCH₃); 4,28 (дублет, I = 5, 2H, >NCH₂-); 4,66 (триплет, I = 5, 1H, -CH=); 6,68 (синглет, 1H, H тиазола).

ИК-спектр (CHBr₃), см⁻¹: 3380, 1720, 1585, 1525, 1490, 1450, 1040, 900, 750, 730.

Пример 3. Смесь 0,614 г 7-амино-2-бензгидрилоксикарбонил-8-оксо-5-оксид-3-(2-тозилоксивинил)-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена, конфигурация E, 50 см³ диметилформамида и 0,70 г 4-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5,6-диоксо-3-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-тиазолил-4)-ацетилтио]-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазина, син-изомер, нагревают при 60°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Смесь разбавляют 150 см³ этилацетата, промывают двукратно 120 см³ воды, двукратно 100 см³ 1 н. соляной кислоты, 100 см³ воды и 100 см³ насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Остаток подвергают хроматографическому разделению в колонке диаметром 2,5 см, высотой 25 см, заполненной 40 г силикагеля Merck (0,06-0,2 мм). Элюирование осуществляют 1 л этилацетата и собирают фракции объемом 60 см³. Фракции 3-6 выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). В результате получают 0,21 г 2-бензгидрилоксикарбонил-3-[2-[4-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)-5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил-3]тиовинил]-7-[2-метоксиимино-2-(2-третила-

аминотиазолил-4)-ацетиамидо]-8-оксо-5-оксид-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E, в виде бeze коричневого цвета.

Раствор 3,36 г 2-бензгидрилокси-карбонил-3-[2-[4-(2-трет.-бутоксикарбониламиноэтил)-5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил]-3-тиовинил]-7-[2-метоксиимино-2-(2-третил-аминотиазолил-4)-ацетиамидо]-8-оксо-5-оксид-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E, в 30 см³ метилхлорида и 1,2 см³ диметилацетамида подвергают обработке при -10°C в течение 1,5 ч 1,04 см³ трихлорида фосфора. Раствор разбавляют 150 см³ этилацетата, промывают 150 см³ 2%-ного раствора бикарбоната натрия и двукратно 100 см³ полунасыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Продукт осаждают на 5 г силикагеля Merck (размер частиц 0,06-0,2 мм) и подвергают хроматографическому разделению в колонке (диаметром 3 см, высота 15 см), заполненной 50 г силикагеля Merck (0,06-0,2 мм). Элюирование осуществляют 6 л этилацетата и собирают фракции объемом 600 см³. Фракции 2-7 выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа) и в результате получают 1,97 г 2-бензгидрилоксикарбонил-3-[2-[4-(2-трет.бутоксикарбониламиноэтил)-5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил]-3]-тиовинил]-7-[2-метоксиимино-2-(2-третил-аминотиазолил-4)-ацетиамидо]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E, в виде бeze желтого цвета.

ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3400, 3280, 1790, 1715, 1695, 1590, 1520, 1495, 1450, 1040, 945, 755, 700.

ЯМР-спектр (350 МГц DMSO-d₆, ч./млн. (I, Гц): 1,33 (синглет, 9H, -C(CH₃)); 3,20 (мультиплет, 2H, -CH₂CHN); 3,64 и 3,86 (2 дублета, I = 18, 2H, -SCH₂-); 3,83 (триплет, I = 6, 2H, -CH₂-CH₂N); 3,84 (синглет, 3H, =NOCH₃); 6,25 (дублет, I = 4, 1H, H); 5,77 (дублет-дублет, I = 4 и 9, 1H, H); 6,72 (синглет, 1H, H тиазола); 6,92 (синглет, 1H, -COOCH); 9,93 и 7,02 (2 дублета, I = 12, 2H, -CH=CH-S); 8,82 (синглет, 1H, N-H); 9,53 (дублет, I = 9, 12, -NHCO-); 12,55 (синглет, 1H, -NH-триазин).

Смесь 1,88 г 2-бензгидрилоксикарбонил-3-[2-[4-(2-трет.-бутоксикарбониламиноэтил)-5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил]-3]-тиовинил]-7-[2-метоксиимино-2-(2-третил-аминотиазолил-4)-ацетиамидо]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E, 35 см³ муравьиной кислоты и 15 см³ воды нагревают при 50°C в течение 30 мин. Затем добавляют 20 см³ воды, смесь охлаждают до 20°C, фильтруют и выпаривают досуха при 50°C и 0,05 мм рт.ст. (0,007 кПа). Остаток двукратно растворяют в 100 см³ этанола и после каждого растворения выпаривают досуха при 20°C и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Остаток обрабатывают 50 см³ этанола при 45°C в течение 15 мин, фильтруют, промывают твердый остаток двукратно 20 см³ эфира и высушивают. В результате получают 1,08 г 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-2-метоксииминоацетиамидо]-3-[2-[4-(2-аминоэтил)-5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил]-3]-тиовинил]-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло(4,2,0)-октена-2, син-изомер конфигурации E, в виде формиата, представляющего собой порошок кообразный продукт желтого цвета.

ИК-спектр (KBr). см⁻¹: 3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930.

ЯМР-спектр (350 МГц, DMSO-d₆), ч./млн. (I, Гц): 3,12 (мультиплет, 2H, -CH₂-CH₂-NH₂); 3,51 и 3,60 (2 дублета, I = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (синглет, 3H, CHON); 4,12 (триплет, I = 6, 2H, >NCH₂-CH₂-NH₂); 5,12 (дублет, I = 4, 1H, H); 5,67 (дублет, дублет, I = 4 и 9, 1H, H); 6,44 (дублет, I = 8, 1H, -CH=CH-); 6,73 (синглет, 1H, H тиазола); 7,2 (синглет широкий, 2H, -NH₂); 8,18 (синглет, 1H, H формиата), 9,55 (дублет, I = 9, 1H, -NHCO-).

Эфир тиоловой кислоты, являющийся исходным продуктом, может быть получен следующим образом.

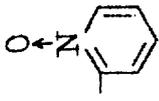
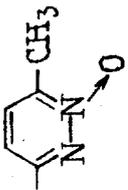
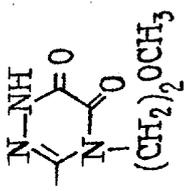
К охлажденной до 4°C суспензии 2,17 г 2-метоксиимино-2-(2-третил-аминотиазолил-4)-уксусной кислоты, син-изомер, и 1,05 г 4-(2-трет.-бутоксикарбониламиноэтил)-5,6-диоксо-3-тиоксо-1,2,4-пергидротиазина в 50 см³ этилацетата добавляют 1,11 г N,N'-дициклогексилкарбодимида. Смесь перемешивают в течение 4 ч при 20°C, фильтруют и выпаривают досуха при

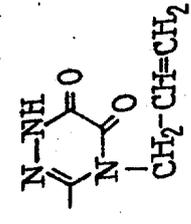
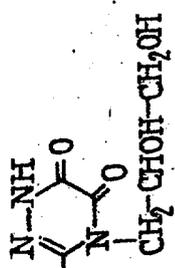
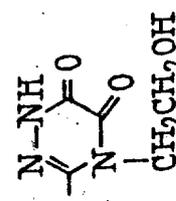
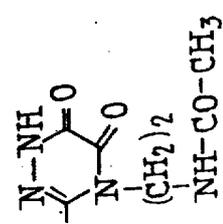
20°С и 20 мм рт.ст. (2,7 кПа). Остаток растворяют в 20 см³ метиленхлорида и раствор вливают в 250 см³ диизопропилового эфира. После фильтрации и сушки получают 0,73 г 4-(2-трет.-бутоксикарбониламиноэтил)-5,6-диоксо-3-[2-метоксиимино-2-(2-третиламино-тиазолил-4)-ацетилтио]-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазина, син-изомер, 10

в виде порошкообразного продукта желтого цвета.

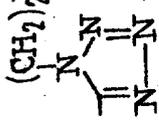
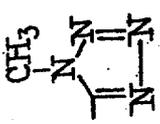
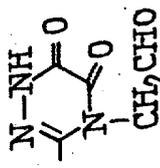
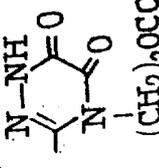
ИК-спектр (CHBr₃), см⁻¹: 3440, 3390, 2820, 1710, 1585, 1530, 1450, 1390, 1370, 1050, 955, 900, 755.

Аналогично, используя соответствующие исходные, получают соединения формулы 1, представленные в таблице.

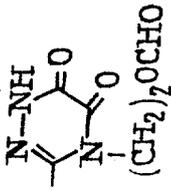
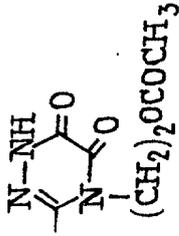
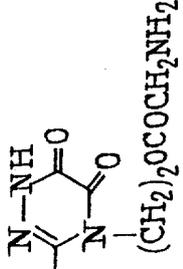
При- мер	R ₁	R ₂	Стерео- химия	1) ИК-спектр (КВг), см ⁻¹ 2) ЯМР-спектр (350 Гц, DMSO-d ₆) δ, ч./млн. (J, Гц)
4		-CH ₃	Син-изомер конфигура- ции E	1) 3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760 2) 3,75 и 4,16 (AB, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,88 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,24 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,73 (dd, J = 4, 9, 1H, H и 7); 6,78 (s, 1H, H тиазола); 7,05 и 7,32 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,63 (d, J = 7, 1H, H в 3 пиридина); 7,1 а 7,5 (массив, 4H, H в 4 и 5 пиридина + NH ₂); 7,63 (d, J = 7, 1H, H в 3 пиридина); 8,32 (d, J = 6, 1H, H в 6 пиридина); 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-)λ
5		-CH ₃	То же	1) 3420, 3320, 3230, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210, 1040, 1000, 810 2) 2,33 (s, 3H, -CH ₃); 3,70 и 3,97 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, -OCH ₃); 5,23 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,81 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,76 (s, 1H, H тиазола); 7,18 - 7,20 (массив, 5H, -CH=CH- и -NH ₂); 7,31 и 7,86 (2d, J = 7, H пиридина); 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
6		-CH ₃	-"	1) 3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940 2) 3,36 (s, 3H, -CH ₂ OCH ₃); 3,56 (t, J = 5, 2H, -CH ₂ O); 4,10 (t, J = 5, 2H, CH ₂ N<); 3,62 и 3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,96 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,18 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,81 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,78 (s, 1H, H тиазола); 6,87 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-); 7,29 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-); 6,70 (s широкый, 3H, -NH ₂); 9,55 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,64 (s, =N NHCO- или =N N=C-). OH
		-CH ₃	-"	1) 3600, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535, 1040, 945 2) 2,12 (s, 3H, -SCH ₃); 2,73 (t, J = 7, 2H, -CH ₂ S-CH ₃); 3,64 и 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s, 3H, -OCH ₃); 4,0 (t, J = 7, 2H, > NHC ₂ -); 5,20 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,78 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,73 (s, 1H, H тиазола); 6,92 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,15 (s, 3H, -NH ₂); 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,61 (s, 1H, =NNHCO- или =N N=C-). OH

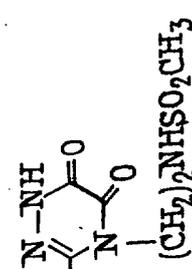
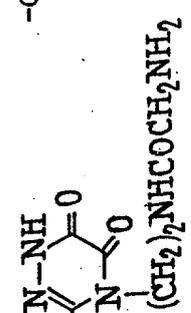
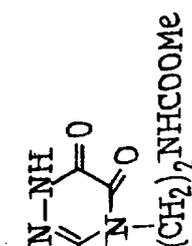
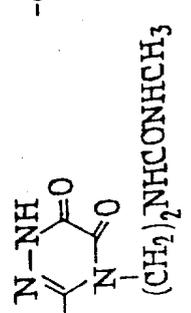
При- мер	R ₁	R ₂	Стерео- химия	1) ИК-спектр (KBr), см ⁻¹ 2) ЯМР-спектр (350 Гц, DMSO-d ₆), ч./млн. (J, Гц)
8		-CH ₃	"-	<p>1) 3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945</p> <p>2) 3,63 и 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,88 (s, 2H, -OCH₃); 4,48 (d, J = 4, 2H, -NCH₃-); 5,19-5,27 (мт, 3H, =CH₂ и H в 6); 5,74-5,92 (мт, 2H, -CH=CH₂ и H в 7); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, -NH₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,61 (s, 1H, =N-NHCO- или =N-N=C-)^{OH}</p>
9		-CH ₃	"-	<p>1) 3650-2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945</p> <p>2) Диол: 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,75 (d, J = 4, H в 7); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,95 и 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); сложный эфир муравьиной кислоты: 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,18 (d, J = 4, H в 6); 5,75 (d, J = 4, 1H, H в 7); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,93 и 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 8,22 (s, 1H, HCOO-).</p>
10		-CH ₃	"-	<p>1) 3,50 (AB не разрешенный 2H, -SCH₂); 3,60 (t, J = 6, 2H, >NCH₂CH₂OH); 3,91 (t, J = 6, 2H, >N-CH₂CH₂OH); 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,07 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,60 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,31 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,71 (s, 1H, H в 5 тиазола); 7,17 (s широкий 2H, -NH₂); 7,36 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>
11		-CH ₃	"-	<p>1) 3500, 2500, 1775, 1710, 1685, 1630, 1540, 1045, 950</p> <p>2) 1,90 (s, 3H, -CH₃); 3,48 (м, 2H, -CH₂NH-); 3,62 и 3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,0 (s, 3H, -OCH₃); 5,15 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,82 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,78 (s, 1H, H тиазола); 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,31 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,73 (s, 3H, -NH₂); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,54 (s широкий, 1H, -CONHN= или -C=N-N=)^{OH}</p>

При- мер	R ₁	R ₂	Стерео- химия	1) ИК-спектр (КВг), см ⁻¹ 2) ЯМР-спектр (350 Гц, DMSO-d ₆), ч./млн. (J, Гц)
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \diagup \text{N} \\ \quad \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}_3 \end{array}$	-CH ₃	"-	1) 3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1585, 1220, 1040, 945 2) 3,66 и 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s, 3H, =NOCH ₂ -); 3,87 (s, 3H, -CO ₂ CH ₃); 3,90 (s, 3H, >NCH ₃ тиазол); 5,20 (d, J = 9, 1H, H в 6); 5,79 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,98 и 7,03 (AB, J = 14, 2H, -CH=CH-S-); 7,20 (s широкий, 2H, -NH ₂); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-C).
13	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{N} \diagup \text{N} \\ \quad \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH}_2 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{array}$	-CH ₃	"-	1) 3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040 2) 1,90 (s, 3H, -COCH ₃); 3,68 и 3,92 (2d, J = 18, 2H, -S-CH ₂ -); 3,87 (s, 3H, -OCH ₃); 4,22 (d, J = 4, 1H, H в 6); 4,60 (AB крайний, 2H, -CH ₂ NHCO-); 5,82 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,75 (s, 1H, -OCH ₃); 7,15 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,20 (s, 3H, -NH ₂ ⁺); 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
14	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{N} \diagup \text{N} \\ \quad \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}_3 \end{array}$	-CH ₃	"-	1) 3400, 3330, 3250, 2000, 1765, 1665, 1600, 1530, 1035, 960 2) 2,36 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂); 3,67 и 3,92 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,88 (s, 3H, -OCH ₃); 5,28 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,80 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,76 (s, 1H, H тиазола); 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 7,25 (d, J = 16, 1H, -CHS-); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{OH} \\ \\ \text{N} \diagup \text{N} \\ \quad \\ \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \end{array}$	-CH ₃	"-	1) 3350, 1770, 1720, 1675, 1530, 1390, 1040, 940 2) 3,63 и 3,87 (AB, J = 19, 2H, -SCH ₂ -); 3,77 и 4,41 (2 t, 4H, -CH ₂ CH ₂ O-); 3,84 (s, 3H, -OCH ₃); 5,19 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,89 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,73 (s, 1H, H в 5 тиазола); 6,94 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

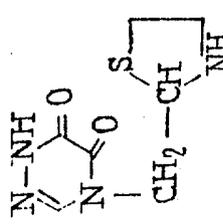
При- мер	R ₁	R ₂	Стерео- химия	1) ИК-спектр (KBr), см ⁻¹ 2) ЯМР-спектр (350 Гц, DMSO-d ₆), ч./млн. (J, Гц)
16	$(CH_2)_2NHCOCH_3$ 	-CH ₃	E	1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945 2) 1,90 (s, 3H, -CH ₃); 3,44 (t, 2H, >NCH ₂ -); 3,60 (q, 2H, -CH ₂ NHCO-); 3,64 и 3,76 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 4,0 (s, 2H, -OCH ₃); 5,16 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,82 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,60 (s, 3H, -NH ₃ ⁺); 6,78 (s, 1H, H du thiszole); 6,96 (s, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,37 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,86 (t, J = 5, 1H, -NHCOCH ₃); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
17		-CH ₃	E	1) 3320, 1780, 1765, 1200, 1140, 1040, 950 2) 3,66 и 3,86 (2 d, J = 17, 2H, -SCH ₂ -); 3,90 (s, 3H, >NCH ₃); 4,0 (s, 3H, -OCH ₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,80 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,83 (s, 1H, H в 5 тиазола); 7,0 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,1 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,7 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
18		-CH ₃	Z	1) 3700-2200, 1770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045 2) 3,77 и 3,84 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 5,18 (s, 2H, >N-CH ₂ -); 5,38 (d, J = 4, 1H, H в 6); 6,02 (d, J = 4, 1H, H в 7); 6,84 и 7,05 (2d, J = 10, 2H, -CH=CHS-); 7,48 (s, 1H, H тиазола); 9,72 (s, 1H, -CHO).
19		-CH ₃	Син-изомер E	1) 3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940 2) 3,62 и 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃); 4,06 и 4,15 (2t, J = 5 2 x 2H, >NCH ₂ CH ₂ O-); 5,21 (d, J = 9, 1H, H в 6); 5,78 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,50 (s широкий 2H, -OCONH ₂); 6,75 (s, 1H, H тиазола); 6,92 и 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7 - 7,50 (s широкий 2H, -NH ₂ тиазола); 9,66 (d, J = 9, 1H, -CINH-C); 12,62 (s, 1H, -N=C-OH или =NNH-C-). O

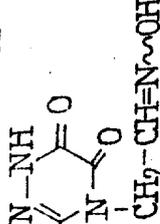
Продолжение таблицы

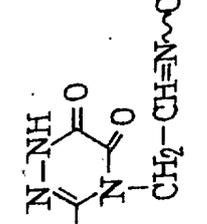
При- мер	R ₁	R ₂	Стеро- химия	1) ИК-спектр (KBr), см ⁻¹ 2) ЯМР-спектр (350 Гц, DMSO-d ₆), ч./млн. (J, Гц)
20		-CH ₃	Син-изомер E	1) 3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945 2) 3,62 и 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,84 (s, 3H, =NOCH ₃); 4,15 и 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH ₂ CH ₂ -OCHO); 5,21 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,78 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,73 (s, 1H, H тиазола); 6,89 и 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,16 (s широкий, 2H, -NH ₂); 8,18 (s, 1H, -HCOO-); 9,59 (d, J = 9, 1H, -CONH-C-); 12,60 (s широкий, 1H, =NN=CON или =NNH-C-).
21		-CH ₃	"-	1) 3320, 3220, 3150, 2300, 1780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535, 1375, 1210, 1040, 950 2) 2,0 (s, 3H, CH ₃ CO ₂ -); 3,63 и 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s, 3H, =COCH ₃); 4,08 (t, J = 5, 2H, >NCH ₂ CH ₂ OSOSCH ₃); 4,25 (t, J = 5, 2H, >NCH ₂ CH ₂ OSOSCH ₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,78 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,73 (s, 1H, H тиазола); 6,90 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,12 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,18 (s широкий, 2H, -NH ₂); 9,60 (s, J = 9, h, -CONH-C-); 12,6 (s широкий, 1H, =NH=C-OH или =NNH-C-).
22		-CH ₃	"-	1) 3550, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035 2) 3,51 и 3,62 (AB, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,72 (mt, 2H, -COCH ₂ NH ₂); 3,82 (s, 3H, =NOCH ₃); 4,12 и 4,40 (2 mt, 2 x 2H, >NCH ₂ CH ₂ OSO-); 5,10 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,67 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,44 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,72 (s, 1H, H тиазола); 7,18 (s широкий, 3H, -NH ₂ тиазола); 8,12 (s, 1H, HCO ₂ -); 9,56 (d, J = 9, 1H, -CONH-C-).

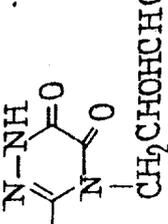
При- мер	R ₁	R ₂	Стерео- химия	1) ИК-спектр (КВГ), см ⁻¹ 2) ЯМР-спектр (350 Гц, DMSO-d ₆), ч./млн. (J, Гц)
23		-CH ₃	-"	1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140 и 945 2) ЯМР-спектр (350 Гц, DMSO-d ₆), ч./млн. (J, Гц) 1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140 и 945 2) 2,90 (s, 3H, -SO ₂ CH ₃); 3,20 (mt, 2H, -CH ₂ NH-); 3,61 и 3,78 (2 d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,96 (s, 3H, =NOCH ₃); 3,96 (t, J = 5, 2H, >N-CH ₂ -); 5,17 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,73 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,79 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,17 (s, 2H, -NH ₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
24		-CH ₃	-"	1) 3700-2200, 1765, 1705, 1575, 1610, 1585, 1530, 1035, 930 2) 3,2-3,6 (m, 8H, -SCH ₂ - >NCH ₂ CH ₂ N и -COCH ₂ N<); 3,85 (s, =NOCH ₃); 5,12 (d, J = 4, H); 5,67 (dd, J = 4 и 9, H); 6,35 (d, J = 16, -CH=CHS-); 6,73 (s, H тиазола); 7,15 (s широкий, -NH ₂); 8,2 (s, H формата); 8,6 (m, -CH ₂ NHCO-); 9,54 (d, J = 9, -NHCO-).
25		-CH ₃	син, E	1) 3340, 3210, 3100, 2200, 1770, 1710, 1685, 1625, 1590, 1530, 1035, 945 2) 3,55 (s, 3H, -COOCH ₃); 3,62 и 3,79 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85-3,93 (mt, 5H, =NOCH ₃ и >NCH ₂ -); 5,19 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,75 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,53 (s широкий, 1H, =N NH CO- или =N N=C-). OH
26		-CH ₃	син, E	1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945 2a) 3,30 (m, 5H, -CH ₂ NH- и >NCH ₃); 3,60 3,78 (2 d, J = 18, 2H, SCH ₂ -); 3,85 (s широкий, 5H, =NOCH ₃ и >NCH ₂ -); 5,18 (d, J = 4, 1H, H ₆); 5,74 (dd, J = 4 и 9, 1H, H ₇); 6,09 (t, J = 6, H, -NH-CH ₂ -); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,82 и 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,52 (s, 1H, -NH- триазина).

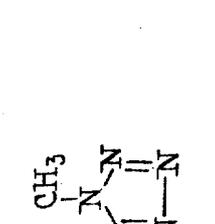
При- мер	R ₁	R ₂	Стерео- химия	1) ИК-спектр (KBr), см ⁻¹ 2) ЯМР-спектр (350 Гц, DMSO-d ₆), ч./млн. (J, Гц)
----------	----------------	----------------	---------------	---

27  -CH₃ син, E 1) 3400, 3280, 3200, 2000, 1775, 1710, 1680, 1610, 1380, 1035, 750, 685
2b) 4,32 (s, 3H, -OCH₃); 5,40 (d, J = 4, 1H, H в 6); 6,04 (d, J = 4, H в 7); 7,25 и 7,78 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 7,50 (s, 1H, H триазола).

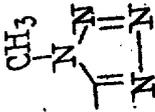
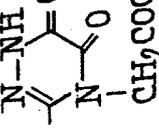
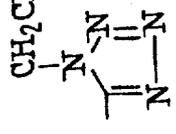
28  -CH₃ син, син E и син, анти E 1) 3700-3200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940
2b) 3,89 (s, 2H, -SCH₂-); 4,30 (s, 3H, -OCH₃); 5,39 (d, J = 4, H в 6); 6,04 (d, J = 4, 1H, H в 7); 7,28 и 7,77 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 7,50 (s, 1H, H триазола).

29  -CH₃ син, син E и анти, син, E 1) 3700-2500, 1785, 1685, 1585, 1550, 1495, 1450, 1050, 950, 745 и 700
2a) 3,35 (s, 3H, -CH=N-O-CH₃); 3,70 и 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,95 (s, 3H, =NOCH₃); 5,30 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,88 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,95 и 7,05 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,84 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,70 (s, 1H, -N NH CO- или =N N=C-).
OH

30  -CH₃ син, E 1) 3405, 3260, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940, 700

31  H 1) 3440, 3360, 3200, 1785, 1720, 1680, 1610, 1405
2) 3,65 и 3,91 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-); 4,97 (s, 3H, NCH₃); 5,25 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,90 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,76 (s, 1H, H в 5 триазола); 6,96 (d, J = 14, 1H, -CH=CHS-); 7,07 (d, J = 14, =CHS-); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Продолжение таблицы

При- мер	R'	R ₂	Стерео- химия	1) ИК-спектр (KBr), см 2) ЯМР-спектр (350 Гц, DMSO-d ₆), ч./млн. (J, Гц)
32		-CH ₂ CN	"-	1) 1770, 1680, 1620, 1530, 1380 2) 3,66 и 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 4,02 (s, 3H, -CH ₂); 5,0 (s, 2H, -OCH ₂ -); 5,22 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,80 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,89 (s, 1H, H тиазола); 6,99 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,82 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
33		-CH ₃	"-	2) 2,55 (s, 3H, -CH ₃ CO-); 3,90 (s, 2H, -SCH ₂ -); 4,31 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,17 (s, >2H, >NCH ₂ CO-); 5,39 (d, J = 4, 1H, H в 6); 6,06 (d, J = 4, 1H, H в 7); 7,28 (d, J = 16, 1H, -CH=транс); 7,51 (s, 1H, H тиазола); 7,78 (d, J = 16, 1H, =CH- транс).
34		-CH ₃	"-	1) 3700, 1760, 1665, 1605, 1540, 1395, 1040, 950 2) 3,93 (s широкий, 2H, -SCH ₂ -); 4,32 (s, 3H, =N-OCH ₃); 5,38 (d, J = 5, 1H, H в 7); 5,63 (s широкий, 2H, >N-CH ₂ -); 6,07 (d, J = 5, 1H, H в 6); 7,13 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 7,50 (s, 1H, H тиазола); 7,88 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 9,82 (s, 1H, -CHO).