



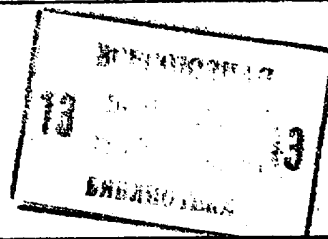
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1098523** **A**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

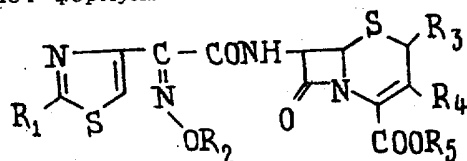
3(51) C 07 D 501/20; C 07 D 501/22;
C 07 D 501/59//A 61 K 31/545

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 2764054/23-04
(62) 2593803/23-04
(22) 27.04.79
(23) 14.03.78
(31) 29245/77; 75/78
(32) 12.07.77; 03.01.78
(33) Великобритания
(46) 15.06.84. Бюл. № 22
(72) Такао Такая, Хисаси Такасуги,
Киёси Цудзи и Тосиюки Тиба (Япония)
(71) Фудзисава Фармасьютикал Ко,
ЛТД (Япония)
(53) 547.869.1.07(088.8)
(56) 1. Патент СССР № 795481,
кл. C 07 D 501/34, 1974.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
7-[2-(2-АМИНОТИАЗОЛИЛ)-2-ОКСИМИНО-
АЦЕТАМИДО]-3-ЦЕФЕМ-4-КАРБОНОВЫХ КИС-
ЛОТ ИЛИ ИХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ, ИЛИ ИХ
СОЛЕЙ С ЩЕЛОЧНЫМИ МЕТАЛЛАМИ.
(57) Способ получения производных
7-[2-(2-аминотиазолил)-2-оксиимино-
ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновых кис-
лот формулы

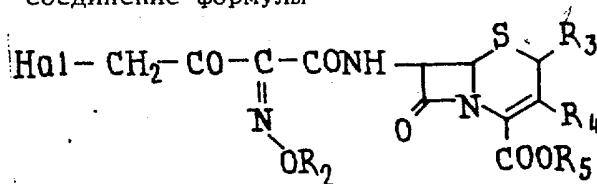


в виде син-изомеров,

где R_1 - свободная аминогруппа или
защищенная формильной или
трифторацетильной группой
аминогруппа;

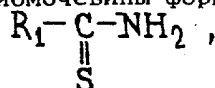
R_2 - водород, C_1-C_8 -алкил, ал-
лил, пропаргил, C_5-C_6 -цик-
лоалкил, карбоксиметил,
этоксикарбонилметил или мо-
но- или тризамещенный хлор
или фтор этил;

R_3 - водород,
 R_4 - водород или хлор,
или метоксигруппа или R_3 и R_4 - оба
метил при условии, что R_2 не может
означать водород или низший алкил,
если R_4 - хлор или метоксигруппа,
 R_5 - водород или щелочной металл,
нитробензил или низший ал-
каноилоксиметил, или их
сложных эфиров, или их со-
лей с щелочными металлами,
отличающийся тем, что
соединение формулы



в виде син-изомера,
где NaI - галоген,

R_2-R_5 имеют указанные значения,
подвергают взаимодействию с произ-
водным тиомочевина формулы



где R_1 имеет указанные значения,
в среде растворителя при комнатной
температуре или при нагревании с вы-
делением целевого продукта в виде
свободной кислоты, сложного эфира
или соли с щелочным металлом.

Приоритет по при-
знакам:

12.07.77 при R_2 - водород, низ-
ший алкил, аллил, карбоксиметил или
этоксикарбонилметил, R_1 , R_3 , R_4 и
 R_5 имеют указанные значения;

03.01.78 при R_2 - пропаргил или
 C_5-C_6 -циклоалкил; - R_1 , R_3 , R_4 и R_5
имеют указанные значения.

(19) **SU** (11) **1098523** **A**

14.03.78 при R_2 - алкил с числом атомов углерода до 8 или моно- или

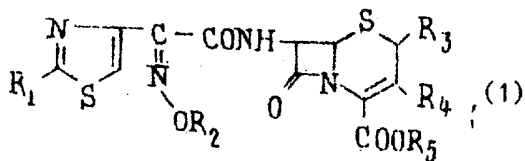
тризамещенный хлором или фтором этил; R_1, R_3, R_4 и R_5 имеют указанные значения.

Изобретение относится к способу получения новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, которые могут найти применение в качестве антимикробных веществ в медицине.

Известен способ получения биологически активных производных 7-[2-(2-аминотиазолил-4)-ацетамидо]-3-ацетокси-(или 3-азотсодержащий гетероцикл-тиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты конденсацией производного соответственно 3-замещенной 7-(4-галогид-3-оксобутириламидо)-3-цефем-4-карбоновой кислоты с тиомочевинной или ее производным в среде растворителя при pH 2-8 и температуре 0-40°C [1].

Цель изобретения - получение новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Поставленная цель достигается основанным на известной в органическом синтезе реакции получения тиазольного цикла способом получения производных 7-[2-(2-аминотиазолил)-2-оксиминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновых кислот формулы



в виде син-изомеров,

где R_1 - свободная аминогруппа или замещенная формильной или трифторацетильной группой аминогруппа;

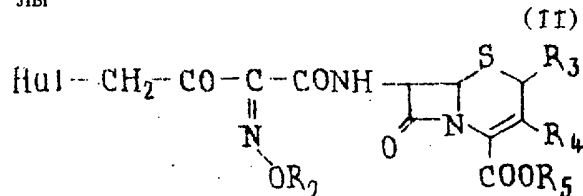
R_2 - водород, C_1 - C_8 -алкил, аллил, пропаргил, C_5 - C_6 -циклоалкил, карбоксиметил, этокси-карбонилметил или моно- или тризамещенный хлором или фтором этил;

R_3 - водород и R_4 - водород или хлор, или метоксигруппа или R_3 и R_4 - оба метил при ус-

ловии, что R_2 не может означать водород или низший алкил, если R_4 - хлор или метоксигруппа;

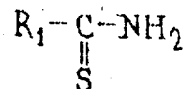
R_5 - водород или щелочной металл, нитробензил или низший алканоилоксиметил,

или их сложных эфиров, или их солей с щелочными металлами, который заключается в том, что соединение формулы



в виде син-изомера, где Hal - галоген;

R_2 и R_5 имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с производным тиомочевинной формулы



где R_1 имеет указанные значения, в среде растворителя при комнатной температуре или при нагревании с выделением целевого продукта в виде свободной кислоты, сложного эфира или соли с щелочным металлом.

Эту реакцию обычно проводят в таком растворителе, как вода, спирт, например метанол или этанол, бензол, тетрагидрофуран, диметилформамид или в каком-либо другом растворителе, который не оказывает отрицательного действия на ход этой реакции.

Соединения формулы (1) или их фармацевтически приемлемые соли обладают высокой противомикробной активностью, замедляющей рост широкого класса патогенных микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, и являются ценными противомикробными агентами.

Противобактериальная активность
"in vitro".

Метод испытаний.

Противобактериальная активность
"in vitro" (в пробирке) была опреде-
лена с помощью метода, заключающего-
ся в применении 2 кратного разжиже-
ния пластинки агара.

Одну порцию 100-кратно разбавлен-
ного раствора выращенной в течение
ночи культуры каждого из штаммов,
подверженных исследованию, в соевой
среде Trypticase наносили в виде по-
лосы в центральную часть настоя ага-
ра, содержащего определенную концент-
рацию соединения, подвергаемого ис-
пытанию, и далее выдерживали в инку-
бационных условиях при 37°C 20 ч.

Исследуемые соединения:

1. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-
-метоксииминоацетидами]-3-цефем-4-
-карбоновая кислота (син-изомер);
2. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-
-2-оксииминоацетидами]-3-цефем-4-
-карбоновая кислота (син-изомер);
3. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-
-2-этоксииминоацетидами]-3-цефем-
-4-карбоновая кислота (син-изомер);
4. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-
-2-н-пропоксииминоацетидами]-3-це-

фем-4-карбоновая кислота (син-изо-
мер);

5. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-
-н-бутоксииминоацетидами]-3-цефем-
-4-карбоновая кислота (син-изо-
мер);

6. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-
-2-аллилоксииминоацетидами]-3-це-
фем-4-карбоновая кислота (син-изо-
мер);

7. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-
-2-пропаргилоксииминоацетидами]-3-
цефем-4-карбоновая кислота (син-
изомер);

8. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-
-н-пентилоксииминоацетидами]-3-це-
фем-4-карбоновая кислота (син-изо-
мер);

9. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-
-н-гексилоксииминоацетидами]-3-це-
фем-4-карбоновая кислота (син-изо-
мер);

10. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-
-2-циклогексилоксииминоацетидами]-
-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-
изомер);

11. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-
-2-(2,2,2-трифторэтоксиимино)-ацет-
амидо]-3-цефем-4-карбоновая кисло-
та (син-изомер).

Результаты испытаний приведены
в таблице.

Тип исследуемого штам- ма	Минимальная ингибирующая концентрация, мг/мл, соединения, №						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 JJC-1	6,25	0,39	3,13	1,56	0,78	1,56	1,56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	≤0,025	0,1	0,05	0,2	0,39	0,2	0,1
<i>Profeus vulgaris</i> IAM-1025	≤0,025	0,1	≤0,025	≤0,025	0,05	≤0,025	≤0,025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 20	≤0,025	≤0,025	≤0,025	≤0,025	0,2	≤0,025	≤0,025
<i>Proteus mirabilis</i> 18	≤0,025	≤0,025	≤0,025	0,1	0,2	≤0,025	≤0,025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	0,39	6,25	≤1,56	≤1,56	≤1,56	≤1,56	≤1,56
<i>Serratia marcescens</i> 35	1,56	12,5	0,78	3,13	6,25	1,56	3,13

Вид исследуемого штамма	Минимальная ингибирующая концентрация, мг/мл, соединения, №			
	8	9	10	11
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-PJC-1	0,39	1,56	0,39	1,56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3,13	1,56	3,13	0,1
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	0,39	0,2	0,78	≤0,025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 20	0,2	0,05	0,39	0,1
<i>Proteus mirabilis</i> 18	1,56	0,78	1,56	0,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	3,13	≤1,56	≤1,56	≤1,56
<i>Serratia marcescens</i> 35	3,13	12,5	12,5	12,5

При профилактическом и/или терапевтическом применении соединения формулы (I) можно использовать в виде обычных фармацевтических форм, которые содержат его в виде активного ингредиента в смеси с фармацевтически пригодными носителями, такими как органический или неорганический твердый или жидкий наполнитель, который является пригодным для орального, парентерального или наружного применения. Фармацевтические формы могут быть твердыми, такими как капсулы, таблетки, драже, мази, свечи или в жидкой форме, такой как растворы, суспензии, эмульсии. В случае необходимости в указанные фармацевтические формы могут быть включены добавки, стабилизаторы, увлажняющие или эмульгирующие агенты, наполнители.

Дозировка предлагаемых соединений может изменяться и зависит от возраста и состояния пациента, вида заболевания, тяжести заболевания, а также от вида применяемого активного соединения формулы (I). Средняя единичная дозировка 50, 100, 250 и 500 мг соединения формулы (I) является достаточной для лечения забо-

30 леваний, вызванных патогенными бактериями.

35 **Пример 1.** 5 г 4-нитробензил 7-амино-3-цефем-4-карбоксилата растворяют в растворе 18,8 г триметилсилацетамида и 10 мл бис-(триметилсилил)-ацетамида в сухом этилацетате (50 мл) и перемешивают при 45°C 1,5 ч. Раствор 2,88 г брома в 7 мл метиленхлорида по каплям добавляют к раствору 1,5 г дикетона в 7 мл метиленхлорида при -20°C в течение 20 мин, затем перемешивают при -30°C 1 ч. Полученный таким образом раствор по каплям добавляют при охлаждении до -15°C к указанному раствору 4-нитробензил-7-амино-3-цефем-4-карбоксилата, затем перемешивают при этой же температуре 30 мин. К полученному раствору добавляют 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный экстракт промывают водой, сушат сульфатом магния, выпаривают в вакууме и получают 6,15 г 4-нитробензил 7-[2-(2-бром-ацетил)-ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата в виде масла.

ИК-спектр (ньюдхол): 1780, 1740, 1630 см⁻¹.

Спектр ЯМР: δ (DMSO-D₆, части/млн) 3,62 (2H, широкий S), 4,37 (2H, S), 5,08 (1H, -d, J = 5 Гц), 5,40 (2H, S), 5,77-6,05 (m), 6,67 (1H, t, J = 5 Гц), 7,68, 8,04 (4H, m, J = 9 Гц), 9,07 (1H, d, J = 8 Гц).

8,40 г 4-нитробензил 7-[2-(2-бромацетил)-ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата суспендируют в смеси 150 мл тетрагидрофурана и 80 мм воды. К суспензии добавляют 50 мл уксусной кислоты, раствор 1,2 нитрата натрия в 15 мл воды при охлаждении льдом и 30 мл воды и перемешивают при 20-22°C 1,5 ч. Полученный раствор выпивают в ледяную воду (300 мл) и перемешивают 20 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этилацетата, получают 3,1 г син-изомера 4-нитробензил 7-[2-(2-бромацетил)-2-оксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата с т. пл. 158-162°C.

ИК-спектр (нюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3250, 1780, 1720, 1705, 1650, 1610, 1600 (плечо), 1550, 1520 см⁻¹.

Спектр ЯМР: δ (DMSO-D₆, части/млн) 3,67 (2H, d, J = 4 Гц), 4,63 (1,5H, S), 4,88 (0,5H, S), 5,18 (1H, d, J = 5 Гц), 5,45 (2H, S), 5,93 (1H, dd, J = 5 и 8 Гц), 6,72 (1H, t, J = 4 Гц), 7,73 (2H, d, J = 9 Гц), 8,28 (2H, d, J = 9 Гц), 9,38 (1H, d, J = 8 Гц), 11,27 (1H, S).

Раствор диазометана в диэтиловом эфире медленно добавляют к раствору 0,9 г 4-нитробензил 7-[2-(2-бромацетил)-2-оксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата в 30 мл тетрагидрофурана при охлаждении льдом до завершения реакции, затем к полученному раствору добавляют уксусную кислоту для разложения избытка диазометана. Полученный раствор выпаривают в вакууме и получают 0,9 г син-изомера 4-нитробензил 7-[2-(2-бромацетил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата в виде чистого продукта.

0,11 г тиомочевины добавляют к раствору 0,8 г син-изомера 4-нитробензил 7-[2-(2-бромацетил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата в 20 мл этанола и 5 мл воды и перемешивают при комнатной темпе-

ратуре 3,5 ч. Полученный раствор выпаривают при пониженном давлении и к остатку добавляют воду и этилацетат. Этилацетатный слой отделяют, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают при пониженном давлении. Получают 0,6 г сырого продукта. Этот продукт очищают хроматографически на колонке с силикагелем, элюируют смесью бензола и этилацетата (8:2) и получают 0,21 г 4-нитробензил 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата с т. пл. 165-170°C (разл.).

ИК-спектр (нюджол): 3350-3200, 1770, 1720, 1665, 1615, 1515 см⁻¹.

Спектр ЯМР: δ (DMSO-D₆, части/млн) 3,60 (2H, широкий S), 3,81 (3H, S), 5,12 (1H, d, J = 5 Гц), 5,36 (2H, S), 5,83 (1H, dd, J = 5 и 8 Гц), 6,64 (1H, t, J = 4 Гц), 6,70 (1H, S), 7,20 (2H, S), 7,65 (2H, d, J = 9 Гц), 8,19 (2H, d, J = 9 Гц), 9,60 (1H, d, J = 8 Гц).

Пример 2.

Раствор 43,0 брома в 30 мл метиленхлорида по каплям добавляют к раствору 22,6 г дикетона в 30 мл метиленхлорида при -30°C 35 мин и перемешивают при этой температуре 30 мин. Раствор по каплям добавляют к перемешиваемому раствору 75,1 г 4-нитробензил 7-амино-3-цефем-4-карбоксилата и 68,4 г био-(триметилсилил)-ацетамид в 1,5 л тетрагидрофурана при -15°C 10 мин и раствор перемешивают при этой температуре 50 мин. К полученному раствору добавляют 35 мл воды и 35 мм водного раствора 18,6 г нитрита натрия, поддерживая pH раствора 2,0, и раствор перемешивают при 10-15°C 15 мин. Затем pH раствора доводят до 4,5 насыщенным раствором бикарбоната натрия, к раствору 150 мл водного раствора 17,1 г тиомочевины, pH доводят до 6,0 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и перемешивают 20 мин. Органический слой отделяют и выпаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 1,5 л этилацетата и три раза промывают водой. Раствор сушат сульфатом магния, обрабатывают активированным углем и выпаривают при пониженном давлении. После растирания остатка с 200 мл диэтилового эфира осадок собирают декантацией и промыв-

вают 300 мл этилацетата, затем смесь 500 мл тетрагидрофурана и 1 л этилацетата при 60°C, затем три раза 100 мл этилацетата, сушат и получают 55,5 г син-изомера 4-нитробензил 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-оксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата.

ИК-спектр (нюдждол): $\nu_{\text{макс}}$ 1760, 1710, 1660, 1630 cm^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO-D₆, части/млн) 3,60 (2H, d, J = 5 Гц), 5,12 (1H, d, J = 5 Гц), 5,39 (2H, S), 5,88 (1H, dd, J = 8 и 5 Гц), 6,63 (1H, S), 6,53-6,77 (1H, m), 7,08 (2H, широкий S), 7,68 (2H, d, J = 9 Гц), 8,22 (2H, d, J = 9 Гц), 9,47 (1H, d, J = 8 Гц), 11,38 (1H, S).

0,35 г 10%-ного палладия на угле добавляют к раствору 0,7 г син-изомера 4-нитробензил 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-оксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата в 70 мл метанола и смесь каталитически восстанавливают при комнатной температуре и атмосферном давлении 1,5 ч. Полученную смесь фильтруют и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют водный раствор бикарбоната натрия, нерастворимые вещества отфильтровывают, фильтрат промывают этилацетатом и метилхлоридом, пропускают газообразный азот и лиофилизуют. Остаток растворают в воде (30 мл) и pH доводят до 3,8 10%-ной соляной кислотой. Раствор хроматографируют на макропористой неионной смоле Диайон HP-20 (торговое наименование, фирма Митсубиси Кемикал Индастри Лтд, 20 мл), промывают водой и элюируют 40%-ным водным ацетоном. После отгонки ацетона от элюата при пониженном давлении остаток лиофилизуют и получают 0,25 г син-изомера 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-оксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты.

ИК-спектр (нюдждол): $\nu_{\text{макс}}$ 3350-3260, 1770, 1670, 1630 cm^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO-D₆, части/млн): 3,60 (2H, широкий S), 5,10 (1H, d, J = 5 Гц), 5,83 (1H, dd, J = 5 и 8 Гц), 6,47 (1H, t, J = 4 Гц), 6,67 (1H, S), 9,47 (1H, d, J = 8 Гц).

Пример 3. 0,18 г тиомочевны добавляют к суспензии 1,05 г

син-изомера 4-нитробензил 7-[2-(2-бромацетил)-2-оксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата в 25 мл этанола, 25 мл тетрагидрофурана и 5 мл воды и перемешивают при комнатной температуре 4 ч. Полученный раствор выпаривают в вакууме и охлаждают. Остаток кристаллизуют смесью тетрагидрофурана и этилацетата, отфильтровывают и получают 0,95 г син-изомера 4-нитробензил 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-оксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 172-175°C (разл.).

ИК-спектр (нюдждол): $\nu_{\text{макс}}$ 3350-3200, 1770, 1725, 1670, 1625, 1520 cm^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO-D₆, части/млн) 3,68 (2H, d, J = 4 Гц), 5,20 (1H, d, J = 5 Гц), 5,43 (2H, S), 5,90 (1H, dd, J = 8 и 5 Гц), 6,70 (1H, t, J = 4 Гц), 6,88 (1H, S), 7,70 (2H, d, J = 9 Гц), 8,23 (2H, d, J = 9 Гц), 9,68 (1H, d, J = 8 Гц).

Раствор диазометана в диэтиловом эфире медленно добавляют к раствору 0,3 г син-изомера 4-нитробензил 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-оксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата в 30 мл метанола до окончания реакции. Полученный раствор упаривают при пониженном давлении и остаток распыляют с диэтиловым эфиром, собирают фильтрованием, сушат и получают 0,26 г син-изомера 4-нитробензил 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата. Продукт идентифицируют по утентичной пробе.

Пример 4. По методике примера 1 получают следующие соединения:

1. 4-Нитробензил 7-[2-(2-амино-тиазол-4-ил)-2-этоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер);

2. 4-Нитробензил 7-[2-(2-амино-тиазол-4-ил)-2-пропоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер);

3. 4-Нитробензил 7-[2-(2-амино-тиазол-4-ил)-2-изопропоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

Пример 5. Лиофилизированный препарат для инъекций.

20 г натриевой соли соединения А растворяют в 200 мл воды и по 5 мл

раствора заполняют в пузырьки на 10 мл. Эти пузырьки замораживают и сушат в вакууме (лиофилизация).

Пример 6. Суспензия для инъекции, г

Соединение А	25
Метилцеллюлоза	0,5
Метил 4-оксобензоат	0,1
Полисорбат 80	0,1
Хлоргидрат лидокаина	0,5
Вода для инъекций	До 100 мл

Эта водная суспензия пригодна для внутримышечных инъекций.

Пример 7. Таблетки, мг

Соединение	500
Лактоза	375,5
Оксипропилцеллюлоза	2
Стеарат магния	22,5

Из такой смеси изготавливают таблетку для перорального введения при лечении инфекционных заболеваний, вызванных патогенными бактериями.

Пример 8. Капсулы, мг

Соединение А	500
Стеарат магния	10

Из такой смеси изготавливают капсулу для перорального введения при лечении инфекционных заболеваний, вызванных патогенными бактериями.

Пример 9. Тиомочевина (11 мг) и раствор 7-[2-(2-бромацетил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-изомер, 30 мл) в этаноле (2 мл) обрабатывается как в примерах 1-4 для получения 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-изомер). Продукт опознается с помощью аутентичного образца и хроматографии тонкого слоя.

Пример 10. Согласно примеру 1 получают следующие соединения:

1. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-2,3-диметил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3320, 3200, 1770 (плечо), 1670, 1630 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm): 1,98 (3H, синглет), 3,57 (1H, кватер, J = 7Hz), 3,82 (3H, синглет), 5,18 (1H, дублет, J = 5Hz), 5,73 (1H, дв., дублет, J = 5, 8Hz), 6,76 (1H, синглет), 9,63 (1H, дублет, J = 8Hz).

2. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-этоксиминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3500, 3300, 3200, 1785, 1625, 1600 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm): 1,20 (3H, триплет, J = 7Hz), 3,57 (2H, мультиплет), 4,08 (2H, кв. J = 7Hz), 5,08 (1H, дублет, J = 5Hz), 5,83 (1H, дв. дублет, J = 5Hz, 8Hz), 6,47 (1H, мультиплет), 6,73 (1H, синглет), 7,20 (2H, мультиплет), 9,58 (1H, дублет, J = 8Hz).

3. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат натрия (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3300-3100, 1760, 1670, 1595, 1530 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO- d_6 , ppm): 3,50 (2H, широкий синглет), 3,83 (3H, синглет), 5,00 (1H, дублет, J = 5Hz), 5,68 (1H, дв. дублет, J = 5Hz, 8Hz), 6,13 (1H, широкий синглет), 6,73 (1H, синглет), 7,3 (2H, широкий синглет), 9,60 (1H, дублет, J = 8Hz).

4. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-изопропоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3320, 1780, 1670, 1635 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm): 1,20 (6H, дублет, J = 6Hz), 3,55 (2H, мультиплет), 4,30 (1H, кватер, J = 6Hz), 5,80 (1H, дублет, J = 5Hz), 5,82 (1H, дв. дублет, J = 5Hz, 8Hz), 6,45 (1H, мультиплет), 6,68 (1H, синглет), 7,10 (2H, мультиплет), 10,08 (1H, дублет, J = 8Hz).

5. 7-[2-(Амино-4-тиазолил)-2-пропоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3250, 1770, 1650, 1660, 1620 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO- d_6 , ppm): 0,93 (3H, триплет, J = 7Hz), 1,67 (2H, секстет, J = 7Hz), 3,60 (2H, мультиплет), 4,03 (2H, триплет, J = 7Hz), 5,13 (1H, дублет, J = 5Hz), 5,83 (1H, дв. дублет, J = 5Hz, 8Hz), 6,48 (2H, триплет, J = 4H), 6,70 (1H, синглет), 7,18 (2H, мультиплет), 9,53 (1H, дублет, J = 8Hz).

6. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-н-бутоксиминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3320, 1775, 1660 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO- d_6 , ppm) 0,88 (3H, триплет $J = 7\text{Hz}$), 1,1-1,9 (4H, мультиплет), 3,58 (2H, широкий синглет), 4,05 (2H, триплет, $J = 7\text{Hz}$), 5,08 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,80 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 8H), 6,44 (1H, широкий синглет), 7,18 (2H, синглет), 9,51 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

7. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-изобутоксиниминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3330, 1780, 1665, 1630, 1545 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO- d_6 , ppm) 0,89 (6H, дублет, $J = 7\text{Hz}$), 1,6-2,2 (1H, мультиплет), 3,58 (2H, широкий синглет), 3,84 (2H, дублет, $J = 7\text{Hz}$), 5,10 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,82 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 9H), 6,46 (1H, широкий синглет), 6,68 (1H, синглет), 7,20 (2H, синглет), 9,53 (1H, дублет, $J = 9\text{Hz}$).

8. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-циклогексилоксиниминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3350, 1775, 1665, 1620, 1640 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO- d_6 , ppm) 0,8-2,2 (10H, мультиплет), 3,60 (2H, широкий синглет), 4,02 (1H, мультиплет), 5,09 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,83 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 9H), 6,45 (1H, триплет, $J = 4\text{Hz}$), 6,67 (1H, синглет), 7,19 (2H, синглет), 9,48 (1H, дублет, $J = 9\text{Hz}$).

9. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-аллилоксиниминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3300, 1780, 1660, 1630 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO- d_6 , ppm) 3,67 (2H, дублет, $J = 4\text{Hz}$), 4,67 (2H, мультиплет), 5,17 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,25 (1H, мультиплет), 5,50 (1H, мультиплет), 5,90 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 8H), 6,03 (1H, мультиплет), 6,55 (1H, мультиплет), 6,80 (1H, синглет), 7,50 (2H, мультиплет), 9,68 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

10. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-пропаргилоксиниминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3500, 3300, 1780, 1720, 1660, 1630 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO- d_6 , ppm) 3,48 (1H, мультиплет), 3,67 (2H, мультиплет), 4,80 (2H, дублет, $J = 2\text{Hz}$), 5,17 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,88 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 8H), 6,55 (1H, мультиплет), 6,85 (1H, синглет), 7,33 (2H, мультиплет), 9,73 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

11. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-гексилоксиниминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3250, 1760, 1640, 1600 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO- d_6 , ppm) 1,88 (3H, мультиплет), 1,1-1,9 (8H, мультиплет), 3,6 (2H, мультиплет), 4,06 (2H, триплет, $J = 6\text{Hz}$), 5,10 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,82 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 8H), 6,46 (1H, мультиплет), 6,70 (1H, синглет), 7,26 (2H, мультиплет), 9,56 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

12. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-пентилоксиниминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3300, 1775, 1650, 1540 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO- d_6 , ppm) 0,6-2,0 (9H, мультиплет), 1,44 (3H, дублет, $J = 7\text{Гц}$), 3,56 (2H, дублет, $J = 2\text{Hz}$), 4,03 (2H, триплет, $J = 6\text{Hz}$), 5,08 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,81 (1H, дв. дублет, $J = 8\text{Hz}/5\text{Hz}$), 6,46 (1H, триплет, $J = 4\text{Hz}$), 6,69 (1H, синглет), 7,20 (2H, синглет), 9,15 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

13. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-этоксикарбонилметоксиниминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (ньюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3250, 3050, 1775, 1720, 1660, 1630, 1550 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMSO- d_6 , ppm) 1,21 (2H, триплет, $J = 7\text{Hz}$), 3,59 (2H, синглет), 4,14 (2H, квартет, $J = 7\text{Hz}$), 4,66 (2H, синглет), 5,10 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,83 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 8H), 6,47 (1H, широкий синглет), 6,78 (1H, синглет), 7,23 (2H, синглет), 9,52 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

14. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксинимино)-ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (нюдзол): $\nu_{\text{макс}}$ 3450, 3300, 1780, 1660, 1625, 1590, 1550 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm): 3,60 (2H, широкий синглет), 4,70 (2H, квартет, $J = 8,5\text{Hz}$), 5,13 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,87 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 8Hz), 6,52 (1H, триплет, $J = 4\text{Hz}$), 6,87 (1H, синглет), 9,80 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

15. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-(2-хлорэтоксимино)-ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (нюдзол): $\nu_{\text{макс}}$ 3440, 3300, 3070, 1780, 1660, 1625, 1555 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO- d_6 , ppm) 3,60 (2H, синглет), 3,80 (2H, триплет, $J = 6\text{Hz}$), 4,30 (2H, триплет, $J = 6\text{Hz}$), 5,10 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,83 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 9Hz), 6,47 (1H, синглет), 6,78 (1H, синглет), 7,24 (2H, синглет), 9,58 (1H, дублет, $J = 9\text{Hz}$).

16. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-карбоксиметоксиминоацетамидо]-2-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (нюдзол): $\nu_{\text{макс}}$ 3300 (широкая полоса), 3200 (широкая полоса), 1775, 1670, 1635 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm): 3,64 (2H, синглет), 4,64 (2H, синглет), 5,13 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,86 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 7Hz), 6,49 (1H, триплет, $J = 4\text{Hz}$), 6,82 (1H, синглет), 7,33 (2H, синглет), 9,57 (1H, дублет, $J = 9\text{Hz}$).

17. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксимино)-ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (нюдзол): $\nu_{\text{макс}}$ 3320, 3150, 1775, 1720, 1660, 1645, 1600, 1545 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm): 3,87 (2H, квартет, $J = 18\text{Hz}$), 4,80 (2H, квартет, $J = 8,5\text{Hz}$), 5,30 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,83 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 8Hz), 7,05 (1H, синглет), 10,00 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

18. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-пропаргиллоксиминоацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (нюдзол): $\nu_{\text{макс}}$ 3300, 2500-2600, 2120, 1775, 1710, 1670, 1620 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm): 3,52 (1H, мультиплет), 3,82 (3H, синглет), 4,77 (2H, дублет, $J = 2\text{Hz}$), 5,17 (1H, дублет, $J = 4\text{Hz}$), 5,58 (дв. дублет, $J = 4\text{Hz}$, 8Hz), 6,93 (1H, синглет), 7,1-7,3 (2H, широкий синглет), 9,67 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

19. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-пропаргиллоксиминоацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (нюдзол): $\nu_{\text{макс}}$ 3350, 2500-2600, 2130, 1775, 1710, 1670, 1630 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm): 4,38 (1H, мультиплет), 4,48 (2H, АВ-кв., $J = 19\text{Hz}$), 4,72 (2H, дублет, $J = 2\text{Hz}$), 5,28 (1H, дублет, $J = 4\text{Hz}$), 5,80 (1H, дв. дублет, $J = 4\text{Hz}$, 8Hz), 6,78 (1H, cbzук, $J = 4\text{Hz}$, 8Hz), 6,78 (1H, синглет), 9,73 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

20. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-октилоксиминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (нюдзол): $\nu_{\text{макс}}$ 3320 (плечо), 1785, 1660, 1630, 1535 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm) 0,6-2,0 (15H, мультиплет), 3,62 (2H, широкий синглет), 4,07 (2H, триплет, $J = 6\text{Hz}$), 5,12 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,83 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 9Hz), 6,48 (1H, широкий синглет), 6,72 (1H, синглет), 7,22 (2H, синглет), 9,53 (1H, дублет, $J = 9\text{Hz}$).

21. 7-[2-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-циклопентилоксиминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК-спектр (нюдзол): $\nu_{\text{макс}}$ 3280, 1765, 1655, 1620, 1530 см^{-1} .

Спектр ЯМР: δ (DMCO - d_6 , ppm) 1,1-2,2 (8H, мультиплет), 4,66 (1H, широкий синглет), 5,08 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,80 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 8Hz), 6,44 (1H, триплет, $J = 4\text{Hz}$), 6,67 (1H, синглет), 7,14 (2H, синглет), 9,43 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).

22. 7-[2-(2-Формаидо-4-тиазолил)-2-метоксиминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

17
 ПК-спектр (нюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3250, 1780, 1690, 1660, 1550 см^{-1} .
 Спектр ЯМР: δ (DMSO - d_6 , ppm) 3,63 (2H, дублет, $J = 4\text{Hz}$), 3,93 (3H, синглет), 5,10 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,90 (1H, квартет, $J = 5,8\text{Hz}$), 6,53 (1H, триплет, $J = 4\text{Hz}$), 7,47 (1H, синглет), 8,57 (1H, синглет), 9,70 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$), 12,63 (1H, синглет).
 23. 7-[2-(2-Формамидотиазол-4-ил)-2-циклогексилоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).
 ИК-спектр (нюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3275, 3070, 1780, 1675 см^{-1} .
 Спектр ЯМР: δ (DMSO - d_6 , ppm) 0,8-2,2 (10H, мультиплет), 3,62 (2H, широкий синглет), 4,12 (1H, мультиплет), 5,13 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,87 (1H, дв. дублет, $J = 4\text{Hz}$, 9Hz), 6,47 (1H, широкий синглет), 7,37 (1H, синглет), 8,50 (1H, синглет), 9,58 (1H, дублет, $J = 9\text{Hz}$), 12,61 (1H, широкий синглет).
 24. 7-[2-(2-Формамидотиазол-4-ил)-2-метоксикарбонилметоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).
 ИК-спектр (нюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3250, 3060, 1780, 1750, 1690, 1660 см^{-1} .
 Спектр ЯМР: δ (DMSO - d_6 , ppm) 1,23 (3H, триплет, $J = 7\text{Hz}$), 3,61 (2H, широкий синглет), 4,15 (2H, квартет, $J = 7\text{Hz}$), 4,73 (2H, синглет), 5,13 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,87 (1H, дв. дублет, $J = 5$, 9Hz), 6,48 (1H, широкий синглет), 7,43 (1H, синглет), 8,50 (1H, синглет), 9,62 (1H, дублет, $J = 9\text{Hz}$), 12,58 (1H, синглет).
 25. 7-[2-(2-Формамидотиазол-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксиимино)-ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).
 ИК-спектр (нюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3250, 1790, 1690, 1660, 1630, 1605, 1580, 1550 см^{-1} .
 Спектр ЯМР: δ (DMSO - d_6 , ppm) 3,67 (2H, широкий синглет), 4,78 (2H, квартет, $J = 8,5\text{Hz}$), 5,17 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,92 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$), 6,53 (1H,

1098523 18
 триплет, $J = 4\text{Hz}$), 7,52 (1H, синглет), 8,57 (1H, синглет), 9,83 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$), 12,67 (1H, широкий синглет).
 26. 7-[2-(2-Формамидотиазол-4-ил)-2-карбометоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).
 ИК-спектр (нюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3270, 3120, 3070, 1760, 1720, 1690, 1660, 1620 см^{-1} .
 Спектр ЯМР: δ (DMSO - d_6 , ppm) 3,60 (2H, синглет), 4,63 (2H, синглет), 5,11 (1H, дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,88 (1H, дв. дублет, $J = 5\text{Hz}$, 9Hz), 6,48 (1H, триплет, $J = 4\text{Hz}$), 7,44 (1H, синглет), 8,52 (1H, синглет), 9,59 (1H, дублет, $J = 9\text{Hz}$), 12,64 (1H, широкий синглет).
 27. 7-[2-(2-Формамидотиазол-4-ил)-2-пропаргилоксииминоацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).
 ИК-спектр (нюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3200-3300, 2500-2600, 2120, 1770, 1710, 1690, 1670 см^{-1} .
 Спектр ЯМР: δ (DMSO - d_6 , ppm) 3,50 (1H, мультиплет), 3,65 (2H, синглет), 3,82 (3H, синглет), 4,80 (2H, дублет, $J = 2\text{Hz}$), 5,20 (1H, дублет, $J = 4\text{Hz}$), 5,62 (1H, дв. дублет, $J = 4\text{Hz}$, 8Hz), 7,52 (1H, синглет), 8,55 (1H, синглет), 9,68 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$), 12,65 (1H, широкий синглет).
 П р и м е р 11. 7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетамидо]-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) получают взаимодействием 7-(4-хлор-3-оксо-2-метоксииминобутирамидо)-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-изомера) с тиомочевинной согласно примеру 1. Т. пл. $> 290^\circ\text{C}$.
 ИК-спектр (нюджол): $\nu_{\text{макс}}$ 3470, 3280, 3200, 1695, 1655, 1620 см^{-1} .
 Спектр ЯМР: δ ppm (DMSO - d_6) 3,60 (2H, широкий синглет), 3,84 (3H, синглет), 5,12 (1H, двойной дублет, $J = 5\text{Hz}$), 5,84 (1H, двойной дублет, $J = 5\text{Hz}$, 8Hz), 6,52 (1H, широкий триплет), 6,76 (1H, синглет), 7,26 (2H, широкий синглет), 9,65 (1H, дублет, $J = 8\text{Hz}$).