



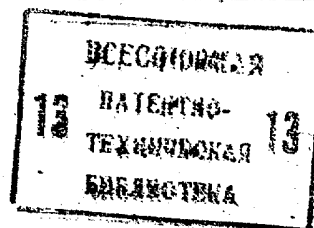
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1037842** A

3(51) C 07 D 501/24// A 61 K 31/545

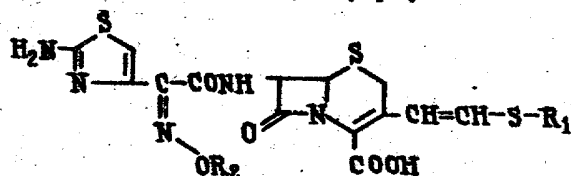
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 2984450/23-04
(62) 2925202/23-04
(22) 25.09.80
(23) 21.05.80
(31) 79/13095
(32) 23.05.79
(33) Франция
(46) 23.08.83. Бюл. № 31
(72) Даниель Фарж, Пьер Лё Руа, Клод Мутонье и Жан-Франсуа Пейронель (Франция)
(71) Рон-Пуленк Эндрэстри (Франция)
(53) 547.869.1.07(088.8)
(56) 1. Патент СССР № 631071, кл. C 07 D 501/36, 1974.

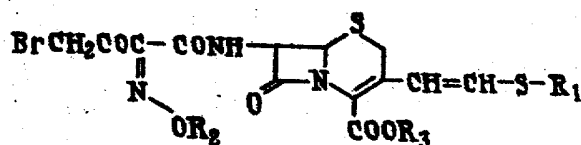
(54) (57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-ТИОВИНИЛ-ЦЕФАЛОСПОРИНОВ общей формулы



в виде син-изомера конфигурации E, где R_1 - 2-пиридил-1-оксид, 6-метил-3-пиридазинил-1-оксид, 5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил-3, замещенный в положении 4 аллиллом, 2,3-диоксипропиллом, 2-оксопропиллом, тиазолидинил-2-метилом, этилом, монозамещенным в положении 2 окси-, оксо-, метокси-, метилтио-, формилокси-, ацетокси-, карбамоилокси-, ацетиламино-, аминокетиламино-, метокси-карбониламино-, метилсульфониламино-,

глицилокси-, окси-или метоксиимино- в виде смеси син- и анти-изомеров или метилуреилсегруппой, или этилом, дизамещенным в положении 2 окси- и формильной группой, или R_1 - 1-метил-3-карбометокси-1,2,4-триазолил-5, 1,3,4-тиадиазолил-5, замещенный в положении 2 метилом, ацетиламинометилом или диметиламинометилом, или тетразолил-5, замещенный в положении 1 метилом, формилметилом, 2-оксипропилом или 2-ацетиламинометилом;

R_2 - атом водорода, метил или цианометил, или их солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



в виде син-изомера конфигурации E, где R_1 и R_2 имеют указанные значения; R_3 - атом водорода или сложноэфирная защитная группа, такая как бензгидрил,

подвергают взаимодействию с тиомочевой в среде инертного органического растворителя при комнатной температуре и при необходимости удаляют защитную сложноэфирную группу кислотным гидролизом и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли.

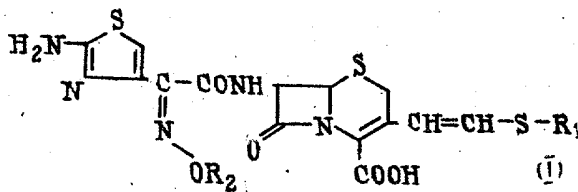
(19) **SU** (11) **1037842** A

Изобретение относится к способам получения новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, а именно новых 3-тиовинилцефалоспоринов, которые могут найти применение в медицине в качестве лекарственных средств.

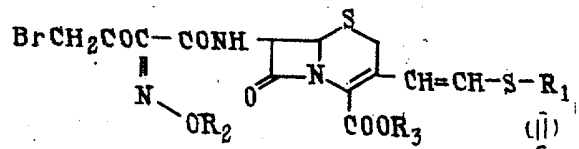
Известен способ получения биологически активных 7-[2-(3-аминотиазолил-4)-ацетиламино]-3-гетероциклических тиомочевин 7-(2-(3-аминотиазолил-4)-ацетиламино)-3-гетероциклических тиомочевин 7-(4-бром-3-оксобутириламино)-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты с тиомочевинной в среде инертного органического растворителя при комнатной температуре с последующим взаимодействием 7-[2-(3-аминотиазолил-4)-ацетиламино]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты с соответствующим гетероциклическим тиолом [1].

Целью изобретения является получение новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Эта цель достигается основанным на известной реакции получения 2-аминотиазолов предлагаемым способом получения 3-тиовинилцефалоспоринов формулы



в виде син-изомера конфигурации E, где R₁ - 2-пиридил-1-оксид, 6-метил-3-пиридазинил-1-оксид, 5,6-диоксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинил-3, замещенный в положении 4 аллиллом, 2,3-диоксипропиллом, 2-оксопропиллом, тиазолидинил-2-метилом, этилом, монозамещенным в положении 2-окси-, оксо-, метокси-, метилтио-, формилокси-, ацетокси-, карбамоилокси-, ацетиламино-, аминоацетиламино-, метоксикарбониламино-, метилсульфониламино-, глицилокси-, оксидили метоксиимино- в виде смеси син- и анти-изомеров или метилуреилгруппой, или этилом, дизамещенным в положении 2 окси- и формильной группой, или R₁ - 1-метил-3-карбометокси-1,2,4-триазилил-5, 1,3,4-тиадиазолил-5, замещенный в положении 2-метилом, ацетиламинометилом или диметиламинометилом, или тетразолил-5, замещенный в положении 1 метилом, формилметилом, 2-оксизтилом или 2-ацетиламинометилом; R₂ - атом водорода, метил или цианометил, или их солей, который заключается в том, что соединение формулы



в виде син-изомера конфигурации E, где R₁ и R₂ имеют указанные значения и R₃ - атом водорода или сложноэфирная защитная группа, такая как бензгидрил, подвергают взаимодействию с тиомочевинной в среде инертного органического растворителя при комнатной температуре и при необходимости удаляют защитную сложноэфирную группу кислотным гидролизом и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли.

Предлагаемые соединения формулы I могут быть очищены физическими способами, например кристаллизацией или хроматографией.

Новые производные цефалоспоринов, полученные предлагаемым способом, а также их фармацевтически пригодные соли обладают антибактериальными свойствами как в условиях in vivo, так и в условиях in vitro на грамположительные и грамотрицательные бактерии.

В условиях in vitro продукты формулы I проявляют активное действие при концентрации в пределах 0,5 - 15 мкг/см³ на штаммы стафилококков, чувствительных к пенициллину (Стафилококк aureus Smith), при концентрации в пределах 1-30 мкг/см³ - на штаммы стафилококков, стойких к пенициллину (Стафилококк aureus MB9), при концентрации в пределах 0,001 - 1 мкг/см³ - на кишечную палочку (Escherichia coli штамм Monod) и при концентрации в пределах 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 концентрации 0,1-30 мкг/см³ на Enterobacter aerogenes.

В условиях in vivo продукты формулы I оказывают активное действие (как выявлено при испытаниях на мышах) на Стафилококк aureus Smith, чувствительный к пенициллину G при дозе 0,2-15 мг/кг в день при вводе путем подкожной инъекции и на кишечную палочку (Эшерихия, штамм Monod) при дозе 0,001-10 мг/кг в день при вводе путем подкожной инъекции.

Кроме того, доза DL₅₀ 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. К раствору 1,4 г 2-бензгидрилоксикарбонил-7-(4-бром-2-оксимино-3-оксобутирамино)-3-[2-(2-метил-1,3,4-тиадиазолил-5)-тиовинил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]октена (син-изомера конфигурации E) в 35 см³ этанола, 25 см³ тетрагидрофурана и 5 см³ воды добавляют 0,18 г тиомочевны и этот раствор перемешивают в течение 4 ч при 20°C. Раствор выпаривают досуха в вакууме (20 мм рт.ст.). Остаточный продукт выпаривания растирают, смешивая с 10 см³ воды, доводят величину pH до 7 путем добавления раствора бикарбоната натрия, фильтруют осадок, промывают его 5 см³ воды и высушивают. В результате получают 1,3 г твердого светло-бежевого продукта, который растворяют в 10 см³ хлороформа. Полученный раствор добавляют по каплям к 100 см³ изопропилового эфира при перемешивании. Образующийся нерастворимый осадок отфильтровывают, снова растворяют в 25 см³ тетрагидрофурана, образующийся раствор фильтруют в присутствии растительной сажи и выпаривают до получения остаточного объема 5 см³ в вакууме (20 мм рт.ст.). К этому раствору добавляют 25 см³ этилацетата. Образующийся твердый осадок отфильтровывают, промывают 10 см³ этилацетата и высушивают. В результате получают 0,9 г 2-бензгидрилоксикарбонил-7-[2-оксимино-2-(2-аминотиазолил-4)ацетамидо]-3-[2-(2-метилтиадиазол-1,3,4-ил-5)тиовинил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]октена-2 (син-изомер конфигурации E) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Характерные линии ИК-спектра (KBr, см⁻¹): 3380, 3200, 3100, 1785, 1720, 1685, 1630, 1535, 1500, 1445, 1210, 950, 760, 745, 705.

Спектр протонного ЯМР (350 МГц, DMSO, δ , δ в ч/млн, J в Гц): 2,71 (синглет, 3H, -CH₃ гетероцикл); 3,72 и 3,98 (3 дублета, J = 18, 2H, -SCH₂-); 5,28 (дублет, J = 1H, H в 6); 5,90 (дублет, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,80 (синглет, 1H, H тиазола); 6,98 (синглет, 1H, -COOCH₂-); 7,05 (дублет, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,26 (дублет, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 9,65 (дублет, J = 9, 1H, -CONH-); 11,85 (синглет широкий, 1H, =NOH).

0,3 г 2-бензгидрилоксикарбонил-7-[2-оксимино-2-(2-аминотиазолил-4)ацетамидо]-3-[2-(2-метил-1,3,4-тиадиазолил-5)-тиовинил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]октена-2 (син-изомер конфигурации E) растворяют в 6 см³ муравьиной кислоты концентрацией 98%. Добавляют 6 см³ дистиллированной воды, и нагревают смесь в течение 15 мин до 60°C. Получен-

ный мутный раствор охлаждают, фильтруют в присутствии растительной сажи и фильтрат выпаривают досуха в вакууме (20 мм рт.ст.). К остаточному продукту выпаривания добавляют 10 см³ этанола, выпаривают раствор досуха в вакууме (20 мм рт.ст.). Эту операцию повторяют еще два раза и затем суспензию остаточного продукта выпаривания в 10 см³ этанола, нагревают с обратным стеканием флегмы, охлаждают, фильтруют и высушивают в вакууме (0,5 мм рт.ст.). В результате получают 0,07 г 2-карбоксии-7-[2-оксимино-2-(2-амино-4-тиазолил)-ацетамидо]-3-[2-(2-метил-1,3,4-тиадиазолил-5)тиовинил]-3-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]октена-2 (син-изомера конфигурации E) в виде твердого вещества желтого цвета.

20 Характерные линии инфракрасного спектра (KBr, см⁻¹): 3600, 2200, 1770, 1660, 1630, 1530, 1390, 950.

25 Спектр протонного ЯМР (350 МГц, DMSO, δ , δ в ч/млн, J в Гц): 2,74 (синглет, 3H, -CH₃ гетероцикл); 3,64 и 3,90 (2 дублета, J = 18, 2H, -SCH₂-); 5,20 (дублет, J = 4, 1H, H в 6); 5,80 (дублет, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,65 (синглет, 1H, H тиазола); 7,08 (синглет широкий, 2H, -NH₂); 7,10 и 7,20 (2 дублета, J = 14, 2H, -CH=CHS-); 9,46 (дублет, J = 9, 1H, -CONH-); 11,28 (синглет широкий 1H, =NOH).

35 **Пример 2.** 0,51 г 7-амино-2-карбоксии-3-[2-(1-метил-5-тетразолил-тиовинил)-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]октена-2 (конфигурации E) растворяют в 10 см³ воды с 0,63 г бикарбоната натрия и 7,5 см³ ацетона. Смесь охлаждают до -8°C и по каплям в течение 5 мин добавляют раствор 0,363 г 4-бром-2-метоксиимино-3-оксобутирилхлорида (син-изомер) в 5 см³ ацетона.

40 Смесь перемешивают в течение 50 мин, нагревая при температуре (-8) - (-5)°C. Затем ее фильтруют, выпаривают ацетон при 20°C и при 20 мм рт.ст., разбавляют 50 см³ воды, промывают 50 см³ этилацетата, разбавляют водную фазу 100 см³ воды, добавляют 150 см³ этилацетата и подкисляют до pH 2,3 путем добавления 4H. раствора соляной кислоты. Органический слой промывают 100 см³ полунасыщенного раствора хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают досуха при 20°C и при 20 мм рт.ст.

55 Раствор полученного таким образом продукта в 5 см³ этанола добавляют при 20°C к раствору 0,11 г тиомочевны в 5 см³ этанола и 10 см³ воды. Смесь перемешивают 35 мин при 20°C, затем pH доводят до 6 путем добавления бикарбоната натрия и подкисляют путем добавления 1 см³ муравьиной кислоты. Смесь выпаривают досуха при

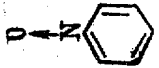
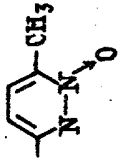
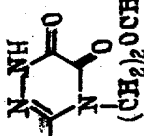
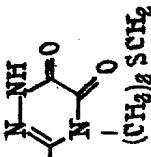
65

20°C и при 20 мм рт.ст. и растворяют остаточный продукт выпаривания трехкратно в 50 см³ этанола, выпаривая растворитель после каждого растворения досуха при 20°C и при 20 мм рт.ст. Остаточный продукт выпаривания экстрагируют 250 см³ этанола при нагревании с обратным стеканием флегмы фильтруют, выпаривают до получения остаточного объема 25 см³ при 20°C и при 20 мм рт.ст., выдерживают 15 мин при 5°C, снова фильтруют и твердый остаток промывают 5 см³ этанола и двукратно - 10 см³ простого эфира. В результате получают 0,28 г 7-[2-(2-амино-4-тиазолил)-2-метоксииминоацетида]-2-карбокси-3-[2-(1-метил-5-тетразолил)-тиовинил]-8-

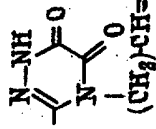
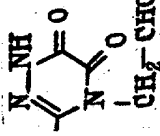
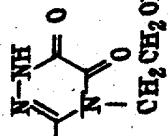
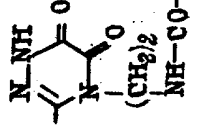
-оксо-5-тиа-1-аза-бицикло[4,2,0]октена-2 (син-изомер конфигурации E) в виде порошкообразного продукта желтого цвета.

Спектр протонного ЯМР (350 МГц, DMSO, d₆, δ ч/млн, J в Гц): 3,66 и 3,86 (2 дублета, J = 17, 2H-SH -); 3,90 (синглет, 3H -SCH); 4,0 (синглет, 3H, -OCH); 5,20 (дублет, J = 4, 1H, H в 6); 5,80 (дублет дублетов, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,83 (синглет, 1H, H в 5 тиазола); 7,0 (дублет, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,1 (дублет, J = 16, 1H, =CHS-); 9,7 (дублет, J = 9, 1H, -CONH-).

Аналогично получают соединения 3-31, приведенные в таблице.

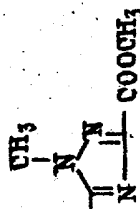
Соединение	R ₁	R ₂	Стереохимия	Физико-химические характеристики 3-тиовинилцефалоспоринов формулы I
3		-CH ₃	син Е	1) 3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760 2) 3,75 и 4,16 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,88 (s, 3H, =NOCH₃); 5,24 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,73 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,78 (s, 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 до 7,5 (плата, 4H, H в 4 и 5 пиридина + -NH₂); 7,63 (d, J = 7, 1H, H в 3 пиридина); 8,32 (d, J = 8, 1H, H в 6 пиридина); 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
4		-CH ₃	син Е	1) 3420, 3320, 3230, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210, 1040, 1000, 810 2) 2,33 (s, 3H, -CH₃); 3,70 и 3,97 (2d, J = 18, 2H, -SCH-); 3,86 (s, 3H, -OCH₃); 5,23 (s, 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 до 7,20 (плата, 5H, -CH=CH- и -NH₂); 7,86 (2d, J = 7, H пиридина); 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
5		-CH ₃	син Е	1) 3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 16355, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940 2) 3,36 (s, 3H, -CH₃OCH₃); 3,56 (t, J = 5, 2H, -CH₂O-); 4,10 (t, J = 5, 2H, -CH₂N-); 3,62 и 3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,96 (s, 3H, -NOCH₃); 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, широкий, 3H, -NH₂); 9,55 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,64 (s, 1H, -N-NHCO- или =N-N=C-).
6		-CH ₃	син Е	1) 3630, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535, 1040, 945 2) 2,12 (s, 5H, -SCH₃); 2,73 (t, J = 7, 2H, -CH₂S-CH₃); 3,64 и 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 3H, -OCH₃); 4,0 (t, J = 7, 2H, -NCH₂-); 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=CH-S-); 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,15 (s, 3H, -NH₂); 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,61 (s, 1H, =N-NHCO- или =N-N=C-).

Продолжение таблицы

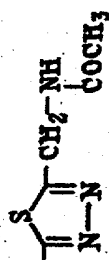
Соединение	R ₁	R ₂	Стереохимия	Физико-химические характеристики 3-тиовинилцефалоспоринов формулы I
7	 <chem>C=CNC(=O)C1NC(=O)NC1=O</chem>	-CH ₃	син Е	1) 3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945 2) 3,63 и 3,80 (2d, J = 18,2 H, -SCH₂-); 3,88 (s, 3H, -OCH₃); 4,48 (d, J = 4, 2H, -NCH₂-); 5,19 до 5,27 (mt, 3H, =CH₂ и H в 6); 5,74 до 5,92 (mt, 2H, -CH=CH₂ и H в 7); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CH₂-); 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, -NH₃⁺); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,61 (s, 1H, =N-NHSO₂- или =N-N=C-). ОН
8	 <chem>OCNC(=O)C1NC(=O)NC1=O</chem>	-CH ₃	син Е	1) 3650-2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945 2) Дюол: 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-). Муравьиный эфир: 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,18 (d, J = 4, 1H, H в 6); 3,75 (d, J = 4, H в 7); 6,72 (s, 1H, H тиазола); 6,93 и 7,08 (2d, J = 18, 2H, -CH=CHS-); 8,22 (s, 1H, HCOO-).
9	 <chem>CNC(=O)C1NC(=O)NC1=O</chem>	-CH ₃	син Е	2) 3,50 (AB не разреш., 2H, -SCH₂-); 3,60 (t, J = 6, 2H, >NCH₂CH₂OH); 3,91 (t, J = 6, 2H, >NCH₂CH₂OH); 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 (широкий, 2H, -NH₂); 7,36 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
10	 <chem>CNC(=O)C1NC(=O)NC1=O</chem>	-CH ₃	син Е	1) 3500, 2500, 1775, 1710, 1685 а 1630, 1540, 1045, 950 2) 1,90 (s, 3H, -CH₃); 3,48 (m, 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 (s, J = 16, 1H, =CHS-); 7,73 (s, 3H, -NH₃⁺); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,54 (s широкий, 1H, -CONHN= или -C=N-N=). ОН

Продолжение таблицы

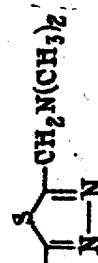
Соединение	R ₁	R ₂	Стереохимия	Физико-химические характеристики 3-тиовинилцефалоспоринов формулы I
------------	----------------	----------------	-------------	--



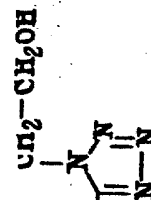
- 11
- 1) $-\text{CH}_3$ син Е 1) 3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1385, 1220, 1040, 945
- 2) 3,66 и 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 3,87 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 3,90 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$ триазол); 5,20 (d, J = 9, 1H, H в 6); 5,79 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,98 и 7,03 (AB, J = 4, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$); 7,20 (s широкий, 2H, $-\text{NH}_2$); 9,63 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-\text{C}_7$).



- 12
- 1) $-\text{CH}_3$ син Е 1) 3320, 1770, 1630, 1540, 1380, 1040
- 2) 1,90 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 3,68 и 3,92 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,22 (d, J = 4, 1H, H в 6); 4,60 (AB линит, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$); 5,82 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,75 (s, 1H, $-\text{OCH}_3$); 7,15 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,20 (s, 3H, $-\text{NH}_2$); 7,25 (s, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,63 (s, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).



- 13
- 1) $-\text{CH}_3$ син Е 1) 3400, 3330, 3250, 2000, 1765, 1665, 1600, 1530, 1035, 960
- 2) 2,36 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,67 и 3,92 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,88 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 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, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,20 (s, 2H, $-\text{NH}_2$); 7,25 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

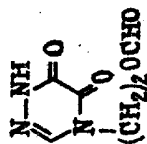


- 14
- 1) $-\text{CH}_3$ син Е 1) 3350, 1770, 1720, 1675, 1530, 1040, 940
- 2) 3,63 и 3,87 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,77 и 4,41 (2t, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); 3,84 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,19 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,89 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,73 (s, 1H, H в 5 тиазола); 6,94 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,25 (s, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,61 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

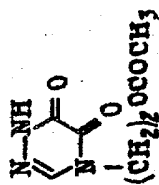
Продолжение таблицы

Соединение	R ₁	R ₂	Стереохимия	Физико-химические характеристики 3-тиовинилцефалоспоринов формулы I
15	$ \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array} $	-CH ₃	син Е	1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945 2) 1,90 (s, 3H, -CH ₃); 3,44 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{-O}$); 3,60 (q, 2H, -CH ₂ NHCO-); 3,64 и 3,76 (2d, $\text{J} = 18$, 2H, -S-CH ₂ -); 4,0 (s, 3H, -OCH ₃); 5,16 (d, $\text{J} = 4$, 1H, H в 6); 5,82 (ss, $\text{J} = 4$ и 9, 1H, H в 7); 6,60 (s, 3H, -NH ₃); 5,78 (s, 1H, H тиазола); 6,96 (d, $\text{J} = 16$, 1H, -CH=CH-S-); 7,37 (s, $\text{J} = 16$, 1H, =CHS-); 7,86 (t, $\text{J} = 5$, 1H, -NHCOCH ₃); 9,50 (d, $\text{J} = 5$, 1H, -CONH-).
16	$ \begin{array}{c} \text{N-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{CHO} \end{array} $	-CH ₃	син Е	1) 3500, 2300, 1770, 1600, 1540, 1050, 950 2) 3,87 (AB линит, 2H, -SCH ₂ -); 4,30 (s, 3H, -OCH ₃); 5,20 (s широкий, 2H, $\text{NCH}_2\text{-}$); 5,38 (s, $\text{J} = 4$, 1H, H в 6); 6,03 (s, $\text{J} = 4$, 1H, H в 7); 7,22 (s, $\text{J} = 16$, 1H, -CH=CHS-); 7,50 (s, 1H, H тиазола); 7,72 (d, $\text{J} = 16$, 1H, =CHS-); 9,74 (s широкий, 1H, -CHO).
17	$ \begin{array}{c} \text{N-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2\text{CHO} \end{array} $	-CH ₃	син Е	1) 3700, 2200, 2770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045 2) 3,77 и 3,84 (2d, $\text{J} = 18$, 2H, -SCH ₂ -); 5,18 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{-}$); 5,38 (d, $\text{J} = 4$, 1H, H в 6); 6,02 (d, $\text{J} = 4$, 1H, H в 7); 6,84 и 7,05 (2d, $\text{J} = 10$, 2H, -CH=CHS-); 7,48 (s, 1H, H тиазола); 9,72 (s, 1H, -CHC).
18	$ \begin{array}{c} \text{N-NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \\ (\text{CH}_2)_2\text{OSCONH}_2 \end{array} $	-CH ₃	син Е	1) 3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940 2) 3,62 и 3,82 (2d, $\text{J} = 18$, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃); 4,06 и 4,15 (2t, $\text{J} = 5$, 2x2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 5,21 (s, $\text{J} = 9$, 1H, H в 6); 5,78 (dd, $\text{J} = 4$ и 9, 1H, H в 7); 6,50 (s широкий, 2H, -OSCONH ₂); 6,75 (s, 1H, H тиазола); 6,92 и 7,08 (2d, $\text{J} = 16$, 2H, -CH=CH-S-); 7 до 7,50 (s, широкий, 2H, -NH ₂ тиазола); 9,66 (d, $\text{J} = 9$, 1H, -CONH-C-); 12,62 (s, 1H, -N=C-OH или =NNH-C-).

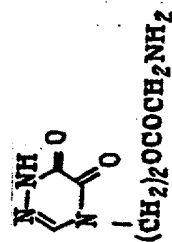
Соединение	R_1	R_2	Стереохимия
------------	-------	-------	-------------



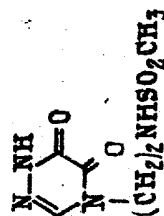
- 1) 3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945
2) 3,62 и 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 4,15 и 4,32 (2t, J = 5, 2x2H, >NCH₂CH₂-OCHO); 5,21 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,78 (ss, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,73 (s, 1H, H тиазола); 6,89 и 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,16 (s, широкий, 2H, -NH₂); 8,18 (s, 1H, HCOO-); 9,59 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,60 (s, широкий, 1H, =NN=CON или =NNH-C₁₁).



- 1) 3320, 3220, 3150, 2300, 2780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535, 1375, 1210, 1040, 950
- 2) 2,0 (s, 3H, CH_3CO_2); 3,63 и 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 3H, =NOCH₃); 4,08 (t, J = 5, 2H, >NCH₂CH₂OCOCH₃); 4,25 (t, J = 5, 2H, >NCH₂CH₂OCOCH₃); 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, -NH₂); 9,60 (s, J = 9, 1H, -CONH-C-); 12,6 (s широкий, 1H, -NN=C=OH или =NNH-C-).

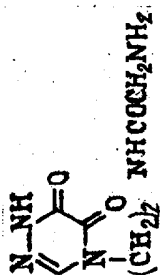


- 1) 3550, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035
- 2) 3,51 и 3,62 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,72 (mt, 2H, -COCH₂NH₂); 3,82 (s, 3H, =NOCH₃); 4,12 и 4,40 (2mt, 2x2H, >NCH₂CH₂OCO-); 5,10 (d, J = 4, 1H, H в 6); 5,67 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 7,18 (s широким, 3H, -NH₂ тиазола); 8,12 (s, 1H, HCO₂-); 9,56 (d, J = 9, 1H, -CONH-C7).



- 1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140 и 945
- 2) 2,90 (s, 3H, $-SO_2CH_3$); 3,20 (mt, 2H, $-CH_2NH-$); 3,61 и 3,78 (2d, 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 5, 1H, H в 7); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,79 (d, J = 16, 1H, $-CH=CH-$); 7,17 (s, 2H, $-NH_2$); 9,60 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$).

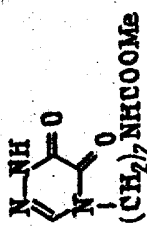
23


$$-\text{CH}_3$$

СИ И Е

- 1) 3700 до 2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930
- 2) 3,2 до 3,6 (м, -SCH₂-, >NCH₂CH₂N< и -COCH₂N<); 3,85 (s, =NOCH₃); 5,12 (д, J = 4, H^a); 5,67 (ад, J = 4 и 9, H^b); 6,35 (д, J = 16, -CH=CHS-); 6,73 (s, H тиазола); 7,15 (s широкий, -NH₂); 8,2 (s, H формата); 8,6 (м, -CH₂NHCO-); 9,54 (д, J = 9, -NHCO).

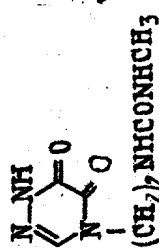
24


$$-\text{CH}_3$$

СМ.Н.Е

- 1) 3340, 3210, 3100, 2200, 1770, 1710, 1685, 1625, 1590, 1530, 1035, 945
- 2а) 3,55 (с, 3H, -COOCH₃); 3,62 и 3,79 (2д, J = 18, 2H, -SCH₂); 3,85 до 3,93 (mt, 5H, =NOCH₃ и $\text{N-CH}_2\text{-}$); 5,19 (д, J = 4, 1H, H в 6); 5,75 (ад, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,74 (с, 1H, H тиазола); 9,58 (д, J = 9, 1H, -CONH-); 12,53 (с широкий, 1H, =N-NH-CO- или =N-N=C-). OH

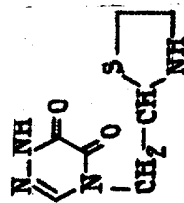
25


$$-\text{CH}_3$$

Е
Н
С

- 1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945 (2d) 3,30 (ш, 5H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ и $-\text{NCH}_2-$); 3,60 и 3,78 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,85 (с широкой, 5H, $=\text{NOCH}_2$ и $-\text{NCH}_2-$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H); 5,74 (dd, J = 4 и 9, 1H, H); 6,09 (t, J = 6, 1H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$); 6,74 (s, 1H, H тиазола); 6,82 и 7,12 (2d, J = 16, 2H, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$); 9,58 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,52 (с, 1H, $-\text{NH}-$ тиазина).

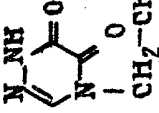
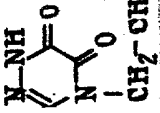
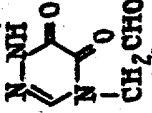
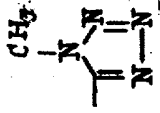
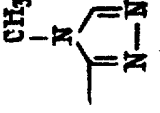
26

 $-\text{CH}_3$

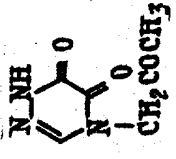
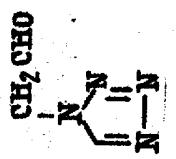
СИН Е

- 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 м 7, 78 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-7, 50 (s, 1H, H тиасола).

Продолжение таблицы

Соединение	R ₁	R ₂	Стереос-химия	Физико-химические характеристики 3-тиоиницефалоспоринов формулы I
27		-CH ₃	СИН, СИН Е и СИН, АНТИ Е	1) 3700 до 3200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940 2а) 3,89 (s, 2H, -SCH ₂ -); 4,30 (s, 3H, -OCH ₃); 5,39 (d, J = 4, 1H, H в 6); 6,04 (d, J = 4, 1H, H в 7); 7,28 и 7,77 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 7,50 (s, 1H, H тиасола)
28		-CH ₃	СИН, СИН, Е и АНТИ, СИН, Е	1) 3700 до 2500, 1785, 1685, 1585, 1550, 1495, 1450, 1050, 950, 745 и 700 2а) 3,35 (s, 3H, -CH=N-O-CH ₃); 3,70 и 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,95 (s, 3H, -NOCH ₃); 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- OCH ₃ = N-N=C-OH)
29		-CH ₃	СИН Е	1) 3405, 3260, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940, 700
30		H	СИН Е	1) 3440, 3360, 3200, 1785, 1720, 1680, 1610, 1405 2) 3,65 и 3,91 (2d, J = 18, 2H, -S-CH ₂ -); 4,97 (s, 3H, -NCH ₃); 5,25 (s, J = 4, 1H, H в 6); 5,90 (dd, J = 4 и 9, 1H, H в 7); 6,76 (s, 1H, H в 5 тиасола); 6,96 (d, J = 14, 1H, -CH=CHS-); 7,07 (d, J = 14, 1H, -CHS-); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
31		-CH ₂ CN	СИН Е	1) 1770, 1680, 1620, 1530, 1380 2) 3,66 и 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 4,02 (s, 3H, -CH ₃); 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 тиасола); 6,99 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,12 (d, J = 16, 1H, -CHS-); 9,82 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Продолжение таблицы

Соединение	R ₁	R ₂	Стереохимия	Физико-химические характеристики формулы I
32		-CH ₃	син	Трифторацетат 2,55 (s, 3H, CH₃CO-); 3,90 (s, 2H, -SCH₂-); 4,31 (s, 3H, =NOCH₃); 5,17 (s, 2H, >NCH₂CO-); 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).
33		-CH ₃	син	1) 3700, 1760, 1665, 1605, 1540, 1395, 1040, 950 Соль натрия 2) 2,93 (s, широкий, 2H, -SCH₂-); 4,32 (s, 3H, -N-OCH₃); 5,38 (d, J = 5, 1H, H в 7); 5,63 (s, широкий, 2H, >NCH₂-); 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).

П р и м е ч а н и е: 1) ИК-спектр (KBr), характеристические полосы, см⁻¹

2) ПМР-спектр (350 МГц, DMSO, δ, δ в ч/млн, J в Гц).