



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(19) SU (11) 1155159 A

4(51) С 07 Д 501/06, 501/20,  
501/34, 501/36, 501/59//  
// А 61 К 31/545

ВСЕСОВЕТСКАЯ

БИБЛИОТЕКА  
13

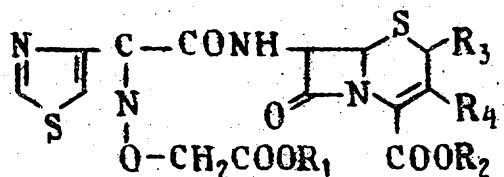
БИБЛИОТЕКА

13

- (21) 3475519/23-04  
 (22) 02.08.82  
 (31) 8123683; 8131261  
 (32) 03.08.81; 16.10.81  
 (33) Великобритания  
 (46) 07.05.85. Бюл. № 17  
 (72) Такао Такая, Хисаси Такасуги и Хидеаки Яманака (Япония)  
 (71) Фудзисава Фармасьютикал Ко, Лтд (Япония).  
 (53) 547.869.1.07(088.8)  
 (56) 1. Патент Великобритании № 1399086, кл. С 2 С, опублик. 1975.

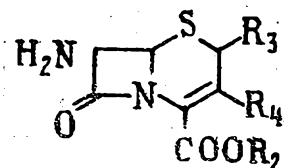
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ С ЩЕЛОЧНЫМИ МЕТАЛЛАМИ.

(57) Способ получения производных цефалоспорина общей формулы

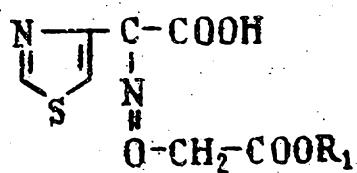


где  $R_1$  - атом водорода или защитная группа, образующая сложный эфир;  
 $R_2$  - атом водорода или защитная группа, образующая сложный эфир;  
 $R_3$  - атом водорода или метил;  
 $R_4$  - атом водорода или хлора, метил, винил, метоксигруппа, метоксиметил, метилтиометил или ацетоксиметил, причем один из  $R_3$  и  $R_4$  означает атом водорода.  
 или их солей с щелочными металлами, когда  $R_1$  и/или  $R_2$  - атом водорода,

в виде син-изомеров, отличающихся тем, что соединение общей формулы



где  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  имеют указанные значения, или его реакционноспособное производное по аминогруппе, или его соль подвергают взаимодействию с соединением общей формулы

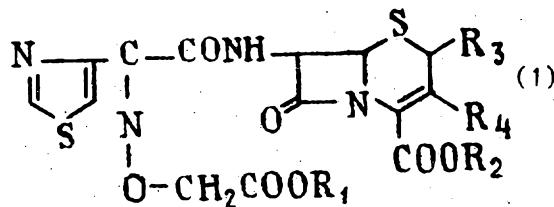


где  $R_1$  имеет указанные значения, или с его реакционноспособным производным по карбоксигруппе, или с его солью и, в случае необходимости, в полученном соединении, где  $R_1$  - защитная группа, образующая сложный эфир, удаляют защитную группу с получением соединения, где  $R_1$  - атом водорода, и/или в полученном соединении где  $R_2$  - защитная группа, образующая сложный эфир, удаляют защитную группу с получением соединения, где  $R_2$  - атом водорода, и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли с щелочным металлом, когда  $R_1$  и/или  $R_2$  - атом водорода, в виде син-изомера.

SU 1155159

A

Изобретение относится к способу получения новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, а именно производных цефалоспорина формулы



где  $R_1$  - атом водорода или защитная группа, образующая сложный эфир;

$R_2$  - атом водорода или защитная группа, образующая сложный эфир;

$R_3$  - атом водорода или метил;

$R_4$  - атом водорода или хлора, метил, винил, метоксигруппа, метоксиметил, метилтиометил или ацетоксиметил, причем один из  $R_3$  и  $R_4$  означает атом водорода,

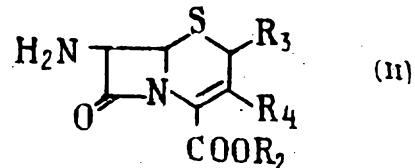
или их солей с щелочными металлами, когда  $R_1$  и/или  $R_2$  - атом водорода, в виде син-изомеров.

Эти соединения обладают противомикробным действием и могут найти применение в медицинской практике для лечения инфекционных заболеваний у человека и животных.

Известен способ получения биологически активных производных 7-оксимино-ацетамидацефалоспоринов ацилированием 35 соответствующего 7-аминоцефалоспорина или его реакционноспособного производного по аминогруппе, или его соли, соответствующей оксиминоуксусной кислотой или ее реакционноспособным производным по карбоксигруппе, или ее солью в водной или органической среде при температуре  $-50$ — $+50$ °С, с последующим, в случае необходимости, снятием защитных групп и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли [1].

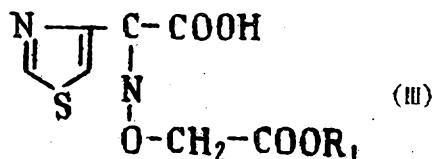
Цель изобретения - получение новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, обладающих низкой минимальной ингибирующей концентрацией.

Поставленная цель достигается тем, что согласно основанному на реакции ацилирования 7-аминоцефалоспоринов способу получения производных цефалоспорина формулы (1) или их солей с щелочными металлами, соединение общей формулы



где  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  имеют указанные значения,

или его реакционноспособное производное по аминогруппе, или его соль подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где  $R_1$  имеет указанные значения, или с его реакционноспособным производным по карбоксигруппе, или с его солью и, в случае необходимости, в полученном соединении, где  $R_1$  - защитная группа, образующая сложный эфир, удаляют защитную группу с получением соединения, где  $R_1$  - атом водорода, и/или в полученном соединении, где  $R_2$  - защитная группа, образующая сложный эфир, удаляют защитную группу с получением соединения, где  $R_2$  - атом водорода, и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли с щелочным металлом, когда  $R_1$  и/или  $R_2$  атом водорода, в виде син-изомера.

Подходящее реакционноспособное производное по аминогруппе соединения (II) может включать иминогруппу типа шиффова основания или его таутомерный изомер енаминового типа, полученный в результате взаимодействия соединения (II) с карбонильным соединением, таким как альдегид или кетон; сильное производное, полученное в результате взаимодействия соединения (II) с сильным соединением, таким как бис ( trimетилсилил) ацетамид или trimetilsilylacetamide, производное, полученное в результате взаимодействия соединения (II) с треххлористым фосфором или фосгеном.

Подходящие соли соединения (II) могут включать соли щелочных металлов - натриевую или калиевую соль, соли щелочноземельных металлов, например кальциевую или магниевую соль,

соли аммония, соли органических оснований, например триметиламиновую, триэтиламиновую, пиридиновую, николиновую, дициклогексиламиновую или  $N, N'$ -дibenзилэтилендиаминовую соль, соли органических кислот, например ацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензенсульфонат, формат или толуолсульфонат, соли неорганических кислот, например хлоргидрат, бромгидрат, сульфат или фосфат, или соли, получаемые в результате реакций с аминокислотой, например аргинином, аспаргиновой кислотой или глутаминовой кислотой.

В качестве подходящих солей соединения (III) можно указать такие же соли, как для соединения (II).

Реакционноспособное производное по карбоксигруппе соединения (III) может включать галоидангидрид, ангидрид кислоты, активированный амид или активированный сложный эфир. Примером могут служить хлорангидрид, азид кислоты, продукт реакции смешанного ангидрида кислоты с кислотой, такой как замещенная фосфорная кислота, например дикарбонильфосфорная, фенилфосфорная, дифенилфосфорная, дифенилфосфорная или галоидзамещенная фосфорная кислота, сернистая кислота, тиосерная кислота, серная кислота, алкилкарбоновая кислота, алифатическая карбоновая кислота, например триметилуксусная, пентановая, изопентановая, 2-этилмасляная или трихлоруксусная или ароматическая карбоновая кислота, например бензойная кислота, симметрический ангидрид кислоты, продукт взаимодействия активированного амида с имидазолом, 4-замещенным имидазолом, диметилпирацетолом, триазололом или тетразолом, или активированный сложный эфир, например цианметиловый, метоксиметиловый, диметилиминометиловый  $[(CH_3)_2N=CH-]$  виниловый, пропаргиловый, 4-нитрофениловый, 2,4-динитрофениловый, трихлорфениловый, пентахлорфениловый, метилфениловый, фенилазофениловый, фенилтиоэфир, 4-нитрофенилтиоэфир, 4-крезилтиоэфир, карбоксиметилтиоэфир, пираниловый, пиридиновый, пиперидиловый или 8-хинолилтиоэфир, или продукт реакции сложного эфира с  $N$ -оксисоединением, например  $N, N'$ -диметилюксамином, 1-окси-2-(1Н)-пиридоном,  $N$ -оксисуксенинимидом,

$N$ -оксифталимиидом или 1-окси-6-хлор-1Н-бензотриазилом.

Эти реакционноспособные производные можно выбрать в соответствии с типом соединения (III).

Обычно реакцию осуществляют в растворителе, таком как вода, ацетон, диоксан, ацетонитрил, хлороформ, метиленхлорид, этиленхлорид, тетрагидрофуран, этилацетат,  $N, N$ -диметилформамид, пиридин или любые другие органические растворители, которые не оказывают неблагоприятного влияния на реакцию. Эти растворители можно также использовать в смеси с водой.

Когда соединение (III) используют в форме свободной кислоты или ее соли, реакцию осуществляют в присутствии обычного конденсирующего агента, такого как  $N, N'$ -дициклогексилкарбодимид,  $N$ -циклогексил- $N'$ -морфолиноэтилкарбодимид,  $N$ -циклогексил- $N'$ -(4-диэтиламиноциклогексил)карбодимид,  $N, N'$ -диэтилкарбодимид,  $N, N'$ -дизопропилкарбодимид,  $N$ -этил- $N'$ -(3-диметиламинопропил)-карбодимид,  $N, N'$ -карбонил-бис-(2-метилимидазол), пентаметиленкетен- $N$ -циклогексимин, дифенилкетен- $N$ -циклогексимин, этоксиацетилен, 1-алкокси-1-хлорэтилен, триалкилфосфит, этилполифосфат, изопропилполифосфат, хлористый фосфорил, треххлористый фосфор, тионилхлорид, оксалилхлорид, трифенилфосфин, соль 2-этил-7-оксибензоксазола, внутренняя соль гидроокиси 2-этил-5-( $m$ -сульфоенил)изоксазола, 1-( $p$ -хлорбензенсульфонилокси)-6-хлор-1Н-бензотриазол, так называемый реагент Вильсмейера, получаемый в результате реакции  $N, N$ -диметилформамида с хлористым тионилом, фосген или хлорокись фосфора.

Реакцию можно также осуществить в присутствии неорганического или органического основания, такого как бикарбонат щелочного металла, три(низший)алкиламин, пиридин,  $N$ -(низший)алкилморфолин,  $N, N$ -ди(низший)алкилбензиламин или им подобные. Температура реакции не является критической, и реакцию обычно осуществляют при охлаждении или при температуре окружающей среды.

Целевые соединения (1) и их фармацевтически приемлемые соли согласно изобретению представляют собой

ные соединения, которые проявляют высокую антибактериальную активность и замедляют распространение большого числа патогенных микроорганизмов, включая грамположительные и грам-отрицательные бактерии, и используются в качестве antimикробных препаратов, особенно для перорального применения. Для терапевтических целей предлагаемые соединения можно использовать в форме фармацевтического препарата, который содержит указанные соединения в качестве активного ингредиента в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, таким как органическая или неорганическая твердая или жидкая среда для лекарства, подходящая для перорального, перэнтэрального или наружного применения. Фармацевтические препараты могут быть в виде таблеток, капсул, драже, мазей, свечей, растворов, суспензий или эмульсий. В случае необходимости препараты могут включать дополнительные вещества, стабилизирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные смеси и другие добавки.

Поскольку дозировка соединений варьируется в зависимости от возраста и состояния пациента, то для лечения инфекционных заболеваний, вызванных патогенными бактериями, эффективными являются средние единичные дозы 10, 50, 100, 250, 500 и 1000 мг. Обычно можно применять эти препараты в количестве от 1 до 6000 мг/кг веса в сутки.

Для иллюстрации полезности целевых соединений, antimикробной активности, 40 экскреции мочи и желчной экскреции ниже показаны репрезентативные предлагаемые соединения.

Испытываемое соединение 7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер) (соединение А).

А. Минимальные ингибиторные концентрации.

Антибактериальную активность "in vitro" определяют по методу разведения сложенной пополам пластины агара. Одну петлю с выращенной в течение ночи культурой каждого испытываемого штамма в триптиказа-соевом бульоне ( $10^8$  жизнеспособных клеток : 1 мл) наносят на сердечнопентонный, содержащий дифференцированные

концентрации испытываемого репрезентативного соединения и после инкубации в течение 20 ч при 37°C получают минимальные ингибиторные концентрации МИК, представленные в табл. 1.

Таблица 1

10	Испытываемые штаммы	МИК, мкг/мл	Соединение А	
15	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,05		
20	<i>Proteus mirabilis</i>	0,05		

В. Мочевая экскреция.

Мочу крыс собирают при помощи мочесборника через 0-6 и 6-24 ч после перорального применения 100 мг/кг испытываемого антибиотика и осуществляют биопробу на уровень антибиотика в образцах мочи при помощи стандартного раствора, полученного при помощи М/15 фосфатного буферного раствора (рН 7,0). Выделение мочи за 24 ч (соединение А) составляет 43,5%.

С. Желчная экскреция.

Крыс анастезируют пентабарбиталом и зафиксировали в лежачем положении и в желчный проток вставили поливиниловую трубочку. Образцы желчи собирали через 0-3; 3-6 и 6-24 и после перорального введения 100 мг/кг испытываемого антибиотика. Осуществили биопробу на содержание антибиотика в образцах желчи при помощи стандартного раствора, полученного при помощи М/15 фосфатного буферного раствора (рН 7,0). Выделение желчи за 24 ч (соединение А) составляет 7,9%.

Сравнительные испытания целевых соединений 1-4 формулы (1) и одного из известных цефалоспоринов (соединение В).

Испытываемые соединения:

1. 7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-цефалоспорановая кислота (син-изомер);
2. 7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер);

3. 7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер);

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

5. 7-[2-метоксимино-2-(2-тиенил)ацетамидо]-цефалоспорановая кислота (син-изомер).

Способ испытания. "In vitro" антибактериальную активность определяют по чашечному методу двойного разве-

10 дения на агаре. Одну петлю культуры, выращенной в течение ночи, каждого испытываемого штамма в триптиказа-с-этом бульоне (10 жизнеспособных клеток на 1 мл) наносят на агар с вытяжкой сердца (HI-агар), содержащий определенные концентрации испытываемого соединения, и после инкубации при 37°C в течение 20 ч определяют МИК.

Результаты испытания МИК (мкг/мл) приведены в табл. 2.

Таблица 2

Испытываемые штаммы	Соединение					В
	1	2	3	4		
Klebsiella pneumoniae 12	0,10	0,39	0,78	0,10	50	
Klebsiella pneumoniae 7	0,20	0,39	0,39	0,05	12,5	
Proteus mirabilis 18	0,025	0,10	0,20	0,05	12,5	
Proteus vulgaris 2	0,05	0,20	0,39	0,10	50	

Как видно из приведенных данных, новые цефалоспорины обладают меньшими значениями МИК и, таким образом, являются более эффективными.

Пример 1. Из раствора хлорокиси фосфора (0,76 г) и N,N-диметилформамида (0,36 г) в этилацетате (1,44 мл) получают реактив Вильсмейера. В перемешиваемую сuspензию 35 реактива Вильсмейера в этилацетате (20 мл) добавляют 2-тет-бутокси-карбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)уксусную кислоту (син-изомер) (1,2 г) при ледяном охлаждении, перемешивают смесь при той же температуре 40 20 мин, получают раствор активированной кислоты. В перемешиваемую сuspензию 7-амино-3-цефем-4-карбоновой кислоты (0,76 г) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляют триметилсилил-45 ацетамид (3,5 г) и смесь перемешивают 50 20 мин при 35-40°C. В этот раствор добавляют упомянутый раствор активированной кислоты при -10°C и при 55 этой же температуре перемешивают смесь 30 мин. В реакционную смесь добавляют воду, в воду добавляют от-

деленный органический слой и pH смеси доводят до 7,5 при помощи насыщенного водного раствора карбоната калия. При помощи 10%-ной соляной кислоты pH отделенного водного слоя доводят до 2,0 и экстрагируют его этилацетатом. Экстрагированный слой промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния, выпаривают и получают 7-[2-тет-бутокси-карбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (1,4 г). ИК (р-р Нужоля): 3240; 1775; 1715; 1670; 1630 см<sup>-1</sup>. ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 1,44 (9Н, с); 3,60 (2Н, м); 4,61 (2Н, с); 5,10 (1Н, д, I=5,0 Гц); 5,86 (1Н, двойная линия, I= 5,00 и 8,0 Гц); 6,43 (1Н, т, I=4,0 Гц); 7,88 (1Н, д, I=2,0 Гц); 9,10 (1Н, д, I=2,0 Гц); 9,49 (1Н, д, I=8,0 Гц), где д - дублет; с-синглет; м - мультиплет; т - триплет; к - квадруплет.

Пример 2. Из раствора хлорокиси фосфора (1,3 г) и N,N-диметилформамида (0,6 г) в этилацетате (2,4 мл) получают реактив Вильсмейе-

ра. В перемешиваемую суспензию реактива Вильсмейера в этилацетате (20 мл) добавляют 2-тет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)уксусную кислоту (син-изомер) (2,0 г) при ледяном охлаждении, перемешивают смесь при этой же температуре 20 мин и получают раствор активированной кислоты.

В перемешиваемую суспензию 7-амино-3-метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты (1,4 г) в тетрагидрофуране (28 мл) добавляют trimетилсилилацетамид (5,8 г) и перемешивают смесь 20 мин при 38-42°С. В этот раствор добавляют упомянутый раствор активированной кислоты при -10°С и при этой же температуре перемешивают смесь 30 мин. В реакционную смесь добавляют воду и в воду добавляют отделенный органический слой и при помощи насыщенного водного раствора карбоната калия pH смеси доводят до 7,5. При помощи 10%-ной соляной кислоты pH отделенного водного слоя доводят до 2,0 и экстрагируют его этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния, выпаривают и получают 7-[2-тет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метил-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (2,25 г). ИК (р-р Нужоля): 1750 (широкий); 1710; 1680  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,46 (9H, с); 2,02 (2H, с); 3,45 (2H, к,  $I=18,0$  Гц); 4,61 (2H, с); 5,10 (1H, д,  $I=5,0$  Гц); 5,73 (1H, двойная линия,  $I=5,0$  Гц и 8,0 Гц); 7,89 (1H, д,  $I=2,0$  Гц); 9,10 (1H, д,  $I=2,0$  Гц); 9,47 (1H, д,  $I=8,0$  Гц).

При мер 3. Из раствора хлорокиси фосфора (2,2 г) и N,N-диметилформамида (1,0 г) в этилацетате (4 мл) получают реактив Вильсмейера. В перемешиваемую суспензию реактива Вильсмейера в этилацетате (40 мл) добавляют 2-(бензгидрилоксикарбонил-метоксимино)-2-(4-тиазолил)уксусную кислоту (син-изомер) (4,8 г) при ледяном охлаждении, перемешивают смесь при этой же температуре 30 мин и получают раствор активированной кислоты. В перемешиваемую суспензию 7-амино-3-цефем-4-карбоновой кислоты (2,2 г) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляют trimетилсилилацетамид

(10,1 г) и перемешивают смесь 30 мин при 35-40°С. В этот раствор добавляют упомянутый раствор активированной кислоты при -10°С и перемешивают смесь при этой же температуре 30 мин. В реакционную смесь добавляют воду, в воду добавляют отделенный органический слой и pH смеси доводят до 7,5 20%-ным водным раствором карбоната калия. При помощи 10%-ной соляной кислоты pH отделенного водного слоя доводят до 2,0 и экстрагируют его этилацетатом. Экстрактный слой промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния, выпаривают и получают 7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (6,2 г). ИК (р-р Нужоля): 1775; 1720; 1675; 1630  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3,56 (2H, м); 4,93 (2H, с); 5,13 (1H, д,  $I=5,0$  Гц); 5,92 (1H, двойная линия,  $I=5,0$  и 8,0 Гц); 6,48 (1H, м); 6,90 (1H, с); 7,11-7,65 (10H, с); 7,90 (1H, д,  $I=2,0$  Гц); 9,16 (1H, д,  $I=2,0$  Гц); 9,68 (1H, д,  $I=8,0$  Гц).

При мер 4. Следующие соединения получают аналогично примерам 1-3.

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1765; 1715; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

7-[2-тет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1780; 1720; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,28-1,67 (12H, м); 3,76 (1H, м); 4,62 (2H, с); 5,13 (1H, д,  $I=5,0$  Гц); 5,92 (1H, двойная линия,  $I=5,0$  и 8,0 Гц); 6,53 (1H, д,  $I=6,0$  Гц); 7,90 (1H, д,  $I=2,0$  Гц); 9,14 (1H, д,  $I=2,0$  Гц); 9,53 (1H, д,  $I=8,0$  Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1770; 1720; 1670; 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

4-Нитробензил-7-[2-тет-бутокси-карбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3230; 1770; 1710; 1675; 1600  $\text{cm}^{-1}$ .  
 ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,43 (9Н, с); 3,69 (2Н, с); 3,80 (3Н, с); 4,62 (2Н, с); 5,19 (1Н, д,  $I=4,0$  Гц); 5,32 (2Н, с); 5,65 (1Н, двойная линия,  $I=4,0$  Гц и 8,0 Гц); 7,60 (2Н, д,  $I=9,0$  Гц); 7,94 (1Н, д,  $I=2,0$  Гц); 8,18 (2Н, д,  $I=9,0$  Гц); 9,11 (1Н, д,  $I=2,0$  Гц); 9,49 (1Н, д,  $I=8,0$  Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3180; 1760; 1665  $\text{cm}^{-1}$ .

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)-ацетамидо]-3-метокси-3-цефем-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1770, 1690 (широкий)  $\text{cm}^{-1}$ .

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)-ацетамидо]-цефалоспорановая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1780; 1720; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,42 (9Н, с); 2,01 (3Н, с); 3,54 (2Н, м); 4,62 (2Н, с); 4,83 (2Н, к,  $I=13,0$  Гц); 5,16 (1Н, д,  $I=5,0$  Гц); 5,83 (1Н, двойная линия,  $I=5,0$  и 8,0 Гц); 7,89 (1Н, д,  $J=2,0$  Гц); 9,11 (1Н, д,  $I=2,0$  Гц); 9,53 (1Н, д,  $I=8,0$  Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]цефалоспорановая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1780; 1723; 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

Бензгидрил-7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метилтиометил-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3270; 1770; 1720; 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,42 (9Н, с); 1,78 (3Н, с); 3,42-3,73 (4Н, м); 4,61 (2Н, с); 5,26 (1Н, д,  $I=4,0$  Гц); 5,87 (1Н, двойная линия,  $I=4,0$  и 8,0 Гц); 6,88 (1Н, с); 7,13-7,60 (10Н, м); 7,91 (1Н, д,  $I=2,0$  Гц); 9,11 (1Н, д,  $I=2,0$  Гц); 9,56 (1Н, д,  $I=8,0$  Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метилтиометил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3180; 1775; 1720; 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

Бензгидрил-7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метоксиметил-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3250; 1780; 1720; 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,43 (9Н, с); 3,06 (3Н, с); 3,56 (2Н, м); 4,08 (2Н, с); 4,63 (2Н, с); 5,23 (1Н, д,  $I=5,0$  Гц); 5,91 (1Н, двойная линия,  $I=5,0$  и 8,0 Гц); 6,92 (1Н, с); 7,17-7,62 (10Н, м); 7,91 (1Н, д,  $I=2,0$  Гц); 9,12 (1Н, д,  $I=2,0$  Гц); 9,58 (1Н, д,  $I=3,0$  Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метоксимилил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1775; 1720; 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1780; 1720; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

4-Нитробензил-7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1780; 1720; 1670; 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,43 (9Н, с); 3,88 (2Н, к,  $I=18,0$  Гц); 4,63 (2Н, с); 5,33 (1Н, д,  $I=5,0$  Гц); 5,45 (2Н, с); 5,94 (1Н, двойная линия,  $I=5,0$  и 8,0 Гц); 7,67 (2Н, д,  $I=8,0$  Гц);

7,91 (1Н, д,  $I=2,0$  Гц); 8,23 (2Н, д,  $I=8,0$  Гц); 9,14 (1Н, д,  $I=2,0$  Гц); 9,67 (1Н, д,  $I=8,0$  Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1775; 1720; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

Бензгидрил-7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-винил-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3250; 1770; 1720; 1710; 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,44 (9Н, с); 3,75 (2Н, м); 4,64 (2Н, с); 5,28 (1Н, д,  $I=11,0$  Гц); 5,29 (1Н, д,  $I=5,0$  Гц); 5,62 (1Н, д,  $I=17,0$  Гц); 5,93 (1Н, двойная линия,  $I=5,0$

и 8,0 Гц); 6,77 (1H, двойная линия, I=11,0 и 17,0 Гц); 6,93 (1H, с); 7,35 (10H, с); 7,93 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,14 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,62 (1H, д, I=8,0 Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1765; 1710; 1665  $\text{cm}^{-1}$ .

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 3280; 1750; 1725; 1655; 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

1-Пропионилоксигидропи-7-[2-бензидрилопоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1775; 1735; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

1-Этоксикарбонилоксигидропи-7-[2-бензидрилопоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1780; 1750; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

Пивалоилоксигидропи-7-[2-бензидрилопоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1780; 1740; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-7-[2-бензидрилопоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1810; 1770; 1730; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

1-Пропионилоксигидропи-7-[2-карбоксигидропоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 3250; 1780; 1750; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

1-Этоксикарбонилоксигидропи-7-[2-карбоксигидропоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1750 (широкий); 1770  $\text{cm}^{-1}$ .

Пивалоилоксигидропи-7-[2-карбоксигидропоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1740 (широкий); 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-7-[2-карбоксигидропоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1810; 1770; 1730; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

П р и м е р 5. В суспензию 7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-изомер)

(1,3 г) в смеси хлористого метиlena (2 мл) и анизола (1,3 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (5,2 мл) при температуре окружающей среды и при этой же температуре перемешивают смесь 1,5 ч.

В полученный раствор добавляют простой динизопропильтовый эфир (40 мл) и  $\text{H}$ -гексан (30 мл) при перемешивании. Осадок собирают фильтрацией, промывают раствором простого динизопропилового эфира и  $\text{H}$ -гексана (1:1).

Осадок добавляют в смесь этилацетата с водой и pH смеси доводят до 7,5 насыщенным раствором (водным) карбоната калия. При помощи 10%-ной соляной кислоты доводят pH отделенного водного слоя

до 4,0 и промывают раствор этилацетатом. При ледяном охлаждении доводят pH полученного раствора до 1,8 10%-ной соляной кислотой. Осадок собирают фильтрацией, промывают холодной водой, высушивают над пятиокисью фосфора в вакууме и получают 7-[2-карбоксигидропоксимино-2-(4-

тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (1,0 г).

ИК (р-р Нужоля): 3280; 1750; 1725; 1655; 1620  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР ( $\text{ДМСО-d}_6,\delta$ ): 3,58 (2H, м); 4,67 (2H, с); 5,12 (1H, д, I=4 Гц); 5,88 (1H, д, I=4,0 и 8,0 Гц); 6,45 (1H, м); 7,93 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,02 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,52 (1H, д, I=8,0 Гц).

П р и м е р 6. В суспензию 7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-

метил-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-изомер) (2,1 г) в смеси хлористого метиlena (4,2 мл) с анизолом (2,1 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (8,4 мл) при температуре окружающей среды и при

этой же температуре перемешивают смесь 1,5 ч. В полученный раствор добавляют простой динизопропильтовый эфир (50 мл) и  $\text{H}$ -гексан (30 мл)

и смесь перемешивают. Осадок собирают фильтрацией, промывают раствором простого динизопропилового эфира в  $\text{H}$ -гексане (1:1). Осадок добавляют в смесь этилацетата с водой и насыщенным водным раствором карбоната

натрия доводят pH смеси до 7,0. При помощи 10%-ной соляной кислоты pH отделенного водного слоя доводят до 4 и промывают раствор этилацетатом. При помощи 10%-ной соляной кислоты pH водного слоя доводят до 1,8 и насыщают его хлористым натрием.

Кислый раствор экстрагируют смесью этилацетата с тетрагидрофураном (1:1). Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния, выпаривают и получают 7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метил-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (1,0 г).

ИК (р-р Нужоля): 1765; 1715; 1670 см<sup>-1</sup>. ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 2,03 (3H, с); 3,47 (2H, м); 4,67 (2H, с); 5,13 (1H, д, J=5,0 Гц); 5,78 (1H, двойная линия, J=5,0 и 8,0 Гц); 7,96 (1H, д, J=2,0 Гц); 9,15 (1H, д, J=2,0 Гц); 9,52 (1H, д, J=8,0 Гц).

П р и м е р 7. В суспензию 1-пропионилоксиэтил-7-[2-бензидирилоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата (син-изомер) (1,2 г) в смеси хлористого метилена (10 мл) с анизолом (0,8 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (1,4 мл) при температуре окружающей среды и перемешивают смесь при этой же температуре 2 ч. В полученный раствор добавляют простой дизопропиловый эфир (50 мл) и смесь перемешивают. Осадок собирают фильтрацией и промывают простым дизопропиловым эфиром. Осадок добавляют в смесь этилацетата с водой и pH смеси доводят до 7,0 насыщенным водным раствором карбоната калия. При помощи 10%-ной соляной кислоты pH отделенного водного слоя доводят до 4,0 и промывают раствор этилацетатом. При помощи 10%-ной соляной кислоты pH водного слоя доводят до 1,8 и насыщают его хлористым натрием. Кислый раствор экстрагируют смесью этилацетата с тетрагидрофураном (1:1). Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния, выпаривают и получают 7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-винил-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (1,22 г).

ИК (р-р Нужоля): 1765; 1710; 1665 см<sup>-1</sup>. ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 1,05 (3H, т, J=7,0 Гц); 1,49 (3H, д, J=5,0 Гц); 2,36 (2H, к, J=7,0 Гц); 3,63 (2H, м);

4,66 (2H, с); 5,16 (1H, д, J=4,0 Гц); 5,93 (1H, двойная линия, J=4,0 и 8,0 Гц); 6,59 (1H, т, J=4,0 Гц); 6,89 (1H, к, J=5,0 Гц); 7,93 (1H, д, J=2,0 Гц); 9,13 (1H, д, J=2,7 Гц); 9,54 (1H, д, J=8,0 Гц).

П р и м е р 8. В перемешиваемую суспензию бензидирил-7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-винил-3-цефем-4-карбоксилата (син-изомер) (2,8 г) в смеси хлористого метилена (5,6 мл) с анизолом (2,8 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (11,2 мл) при температуре окружающей среды и при этой же температуре перемешивают смесь 1,5 ч. В полученный раствор добавляют простой дизопропиловый эфир (40 мл) и Н-гексан (30 мл) и смесь перемешивают. Осадок собирают фильтрацией, промывают раствором простого дизопропилового эфира в Н-гексане (1:1). Осадок добавляют в смесь этилацетата с водой и pH смеси доводят до 7,0 насыщенным водным раствором карбоната калия. При помощи 10%-ной соляной кислоты pH отделенного водного слоя доводят до 4,0 и промывают раствор этилацетатом. При помощи 10%-ной соляной кислоты pH водного слоя доводят до 1,8 и насыщают его хлористым натрием. Кислый раствор экстрагируют смесью этилацетата с тетрагидрофураном (1:1). Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния, выпаривают и получают 7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-винил-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (1,22 г). ИК (р-р Нужоля): 1765; 1710; 1665 см<sup>-1</sup>. ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 3,71 (2H, м); 4,72 (2H, с); 5,26 (1H, д, J=5,0 Гц); 5,37 (1H, д, J=11,0 Гц); 5,61 (1H, д, J=17,0 Гц); 5,91 (1H, двойная линия, J=5,0 и 8,0 Гц); 6,98 (1H, двойная линия, J=11,0 и 17,0 Гц); 8,02 (1H, д, J=2,0 Гц); 9,21 (1H, д, J=2,0 Гц); 9,64 (1H, д, J=8,0 Гц).

Далее путем осуществления взаимодействия 7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-винил-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-изомер) с бикарбонатом натрия получают динатрий 7-[2-карбоксилатометоксимино-2-(4-тиазол)ацетамидо]-3-ви-

нил-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

Пример 9. Следующие соединения получают аналогично примерам 5-8.

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1770; 1720; 1670; 1630 см<sup>-1</sup>.

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 1,43 (3H, д, I=7,0 Гц); 3,72 (1H, д); 4,67 (2H, с); 5,13 (1H, д, I=4,0 Гц); 5,93 (1H, двойная линия, I=4,0 и 8,0 Гц); 6,55 (1H, д, I=6,0 Гц); 7,92 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,12 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,53 (1H, д, I=8,0 Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3180; 1760; 1665 см<sup>-1</sup>.

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 3,60 (2H, широкий с); 3,75 (3H, с); 4,68 (2H, с); 5,18 (1H, д, I=5,0 Гц); 5,62 (1H, двойная линия, I=5,0 и 8,0 Гц); 8,02 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,15 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,52 (1H, д, I=8,0 Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-цефалоспорановая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1780; 1723; 1675 см<sup>-1</sup>.

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 2,01 (3H, с); 3,56 (2H, м); 4,67 (2H, с); 4,83 (2H, к, I=14,0 Гц); 5,17 (1H, д, I=4,0 Гц); 5,85 (1H, двойная линия, I=4,0 и 8,0 Гц); 7,92 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,12 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,54 (1H, д, I=8,0 Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метилтио-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3180; 1775; 1720; 1675 см<sup>-1</sup>.

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 1,96 (3H, с); 3,47-3,76 (4H, м); 4,67 (2H, с); 5,20 (1H, д, I=4,0 Гц); 5,79 (1H, двойная линия, I=4,0 и 8,0 Гц); 7,93 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,12 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,54 (1H, д, I=8,0 Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метоксиметил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1775; 1720; 1675 см<sup>-1</sup>.

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 3,27 (3H, с); 3,52 (2H, м); 4,16 (2H, с); 4,66 (2H, с); 5,16 (1H, д, I=4,0 Гц); 5,81 (1H, двойная линия, I=4,0 и 8,0 Гц); 7,91 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,11 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,52 (1H, д, I=8,0 Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1775; 1720; 1670 см<sup>-1</sup>.

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 3,81 (2H, к, I=18,0 Гц); 4,66 (2H, с); 5,25 (1H, д, I=5,0 Гц); 5,87 (1H, двойная линия, I=5,0 и 8,0 Гц); 7,72 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,10 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,63 (1H, д, I=8,0 Гц).

1-Этоксикарбонилоксизтил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1750 (широкий); 1770 см<sup>-1</sup>.

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 1,09 и 1,22 (общий 3H, каждый т, I=7,0 Гц); 1,50 (3H, д, I=5,0 Гц); 3,63 (2H, м); 4,16 (2H, к, I=7,0 Гц); 4,66 (2H, с); 5,16 (1H, д, I=4,0 Гц); 5,93 (1H, м); 6,62 (1H, т, I=4,0 Гц); 6,77 (1H, к, I=5,0 Гц); 7,94 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,14 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,56 (1H, д, I=8,0 Гц).

Пивалоилоксизтил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1740 (широкий); 1680 см<sup>-1</sup>.

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 1,14 (9H, с); 3,60 (2H, к, I=18,0 Гц); 4,63 (2H, с); 5,13 (1H, д, I=4,0 Гц); 5,62-6,03 (3H, м); 6,55 (1H, т, I=4,0 Гц); 7,87 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,06 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,48 (1H, д, I=8,0 Гц).

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1810; 1770; 1730; 1670 см<sup>-1</sup>.

ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ): 2,18 (3H, с); 3,62 (2H, м); 4,67 (2H, с); 5,15 (2H, с); 5,16 (1H, д, I=5,0 Гц); 5,93 (1H, двойная линия, I=5,0

и 8,0 Гц); 6,60 (1H, т, I=4,0 Гц); 7,95 (1H, д, I=2 Гц); 9,15 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,56 (1H, д, I=8,0 Гц).

Пример 10. 4-Нитробензил-7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер) (2,9 г) растворяют в смешанном растворе метанола (50 мл), тетрагидрофурана (30 мл) и ледяной уксусной кислоты (0,5 мл). После добавления в раствор 10% палладия на углеродной подложке (1,5 г) смесь подвергают катализитическому восстановлению при температуре окружающей среды и атмосферном давлении. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют воду и этилацетат и pH смеси доводят до 7,5 насыщенным водным раствором карбоната калия. При помощи 10%ной соляной кислоты pH отдельного водного слоя доводят до 2,0 и экстрагируют его этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над сульфатом магния, выпаривают и получают 7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (1,71 г).

ИК (р-р Нужоля): 1770; 1690 (широкий)  $\text{cm}^{-1}$ .  
 ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,44 (9H, с); 3,60 (2H, с); 3,75 (3H, с); 4,63 (2H, с); 5,16 (1H, д, I=4,0 Гц); 5,61 (1H, двойная линия, I=4,0 и 8,0 Гц); 7,96 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,13 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,50 (1H, д, I=8,0 Гц).

Пример 11. Следующие соединения получают по примеру 10.

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1750 (широкий); 1710; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1765; 1715; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1780; 1720; 1670; 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

5

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 1770; 1720; 1670; 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

10

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3180; 1760; 1665  $\text{cm}^{-1}$ .

20

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-цефалоспорановая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нужоля): 3200; 1780; 1720; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

25

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-цефалоспорановая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1780; 1723; 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

40

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метилтио-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3180; 1775; 1720; 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

45

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метоксиметил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1775; 1720; 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

50

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1780; 1720; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

55

ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1,43 (9H, с); 3,81 (2H, к, I=18,0 Гц); 4,61 (2H, с); 5,26 (1H, д, I=5,0 Гц); 5,86 (1H, двойная линия, I=5,0 и 8,0 Гц); 7,99 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,12 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,64 (1H, д, I=8,0 Гц).

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3200; 1775; 1720; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

55

7-[2-Карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-винил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1765; 1710; 1665  $\text{cm}^{-1}$ .

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-

цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3240; 1775; 1715; 1670; 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

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

ИК (р-р Нужоля): 3280; 1750; 1725; 1655; 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

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

ИК (р-р Нужоля): 1775; 1720; 1675; 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

П р и м е р 12. 1-Хлорэтилпропионат (0,6 г) добавляют в смесь 7-[2-бензгидролоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-изомер) (2,0 г), диметилсульфоксида (13 мл) и карбоната калия (0,3 г) и перемешивают смесь при 40°C 2 ч. Реакционную смесь добавляют к смеси лед - вода - этилацетат и pH смеси доводят до 7,5 20%-ным водным раствором карбоната калия. Отделенный органический слой промывают водой, высушивают над сульфатом магния, выпаривают и получают 1-пропионилоксиятил-7-[2-бензгидролоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата (син-изомер) (1,3 г).

ИК (р-р Нужоля): 1775; 1735; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,04 (3H, т, I=7,0 Гц); 1,51 (3H, д, I=5,0 Гц); 2,38 (2H, к, I=7,0 Гц); 3,60 (2H, м); 4,94 (2H, с); 5,18 (1H, д, I=4,0 Гц); 5,96 (1H, двойная линия, I=4,0 и 8,0 Гц); 6,63 (1H, т, I=4,0 Гц); 6,91 (1H, с); 6,93 (1H, к, I=5,0 Гц); 7,20-7,59 (10H, м); 7,92 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,18 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,68 (1H, д, I=8,0 Гц).

П р и м е р 13. 4-Бромметил-5-метил-1,3-диоксол-2-он (0,5 г).

добавляют в раствор 7-[2-бензгидролоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-изомер) (1,0 г) в смеси диметилсульфоксида (7 мл) и карбоната калия (0,17 г) и все перемешивают 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь добавляют к смеси лед - вода - этилацетат и pH смеси доводят до 7,5 20%-ным

водным раствором карбоната калия. Отделенный органический слой промывают водой, высушивают над сульфатом магния. Сырой продукт, полученный после концентрации, очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюата смесь этилацетата и  $\text{H}_2\text{Гексана}$  (3:2). Элюированную фракцию выпаривают и получают (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-7-[2-бензгидролоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер) (0,37 г).

ИК (р-р Нужоля): 1810; 1770; 1730; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2,14 (3H, с); 3,53 (2H, м); 4,86 (2H, с); 5,09 (2H, с); 5,10 (1H, д, I=5,0 Гц);

5,88 (1H, двойная линия, I=5,0 и 8,0 Гц); 6,51 (1H, т, I=4,0 Гц); 6,81 (1H, с); 7,09-7,50 (10H, с); 7,80 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,06 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,57 (1H, л, I=8,0 Гц).

П р и м е р 14. Следующие соединения получают по примерам 12 и 13.

4-Нитробензил-7-[2-трит-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3230; 1770; 1710; 1675; 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

Бензгидрил-7-[2-трит-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метилтиометил-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3270; 1770; 1720; 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

Бензгидрил-7-[2-трит-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3250; 1780; 1720; 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

4-Нитробензил-7-[2-трит-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1780; 1720; 1670; 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

Бензгидрил-7-[2-трит-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-ванил-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3250; 1770; 1720; 1710; 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

1-Этоксикарбонилоксиятил-7-[2-бензгидролоксикарбонилметоксимино-

2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).  
 ИК (р-р Нужоля): 1780; 1750; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .  
 ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ ): 1,09 (3Н, т,  $\text{I}=7,0$  Гц); 1,52 (3Н, д,  $\text{I}=5,0$  Гц); 3,63 (2Н, м); 4,17 (2Н, к,  $\text{I}=7,0$  Гц); 4,93 (2Н, с); 5,17 (1Н, д,  $\text{I}=5,0$  Гц); 5,97 (1Н, двойная линия,  $\text{I}=5,0$  и 8,0 Гц); 6,65 (1Н, т,  $\text{I}=4,0$  Гц); 6,81 (1Н, к,  $\text{I}=5,0$  Гц); 6,92 (1Н, с); 7,20-7,60 (10Н, м); 7,92 (1Н, д,  $\text{I}=2,0$  Гц); 9,68 (1Н, д,  $\text{I}=8,0$  Гц); 9,19 (1Н, д,  $\text{I}=2,0$  Гц).

Пивалоилоксиметил-7-[2-бензогидрил-оксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).  
 ИК (р-р Нужоля): 1780; 1740; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .  
 ЯМР (ДМСО- $d_6$ , $\delta$ ): 1,16 (9Н, с); 3,61 (2Н, м); 4,91 (2Н, с); 5,16 (1Н, д,  $\text{I}=4,0$  Гц); 5,69-6,04 (3Н, м); 6,59 (1Н, м); 6,89 (1Н, с); 7,16-7,60 (10Н, м); 7,89 (1Н, д,  $\text{I}=2,0$  Гц); 9,16 (1Н, д,  $\text{I}=2,0$  Гц); 9,68 (1Н, д,  $\text{I}=7,0$  Гц).

1-Пропионилоксиэтил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 3250; 1780; 1750; 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

1-Этоксикарбонилоксиэтил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1750 (широкий); 1770  $\text{cm}^{-1}$ .

Пивалоилоксиметил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1740 (широкий); 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нужоля): 1810; 1770; 1730; 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

Составитель З.Латыпова  
 Редактор А.Шишкина Техред А.Кикемезей Корректор О.Тигор

Заказ 2743/46 Тираж 384  
 ВНИИПП Государственного комитета СССР  
 по делам изобретений и открытий  
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4