



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

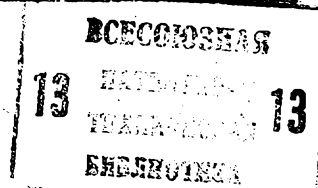
(19) **SU** (11) **1155159** **A**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

4(51) C 07 D 501/06, 501/20,
501/34, 501/36, 501/59//
// A 61 K 31/545

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

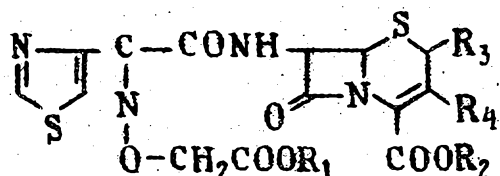
К ПАТЕНТУ



- (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. C 2 C, опублик. 1975.

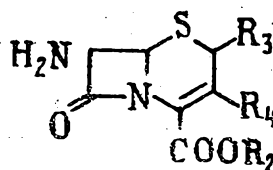
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ЦЕФАЛОСПОРИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ С ЩЕЛОЧ-
НЫМИ МЕТАЛЛАМИ.

(57) Способ получения производных
цефалоспорины общей формулы



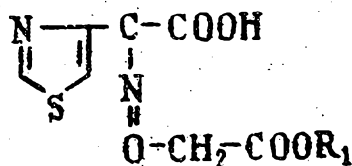
- где R_1 - атом водорода или защитная группа, образующая сложный эфир;
 R_2 - атом водорода или защитная группа, образующая сложный эфир;
 R_3 - атом водорода или метил;
 R_4 - атом водорода или хлора, метил, винил, метоксигруппа, метоксиметил, метилтиометил или ацетоксиметил, причем один из R_3 и R_4 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,

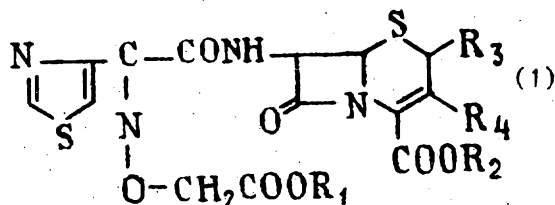
или его реакционноспособное производное по аминогруппе, или его соль подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



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.

1155159 A

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

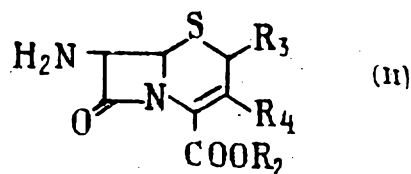
или их солей с щелочными металлами, когда R_1 и/или R_2 - атом водорода, в виде син-изомеров.

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-оксиминоацетицефалоспоринов ацилированием соответствующего 7-аминоцефалоспорины 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 – $+50^\circ\text{C}$, с последующим, в случае необходимости, снятием защитных групп и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли [1].

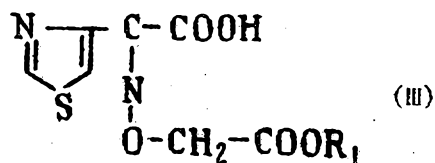
Цель изобретения - получение новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, обладающих низкой минимальной ингибирующей концентрацией.

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



где R_1 , 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 шиффа основания или его таутомерный изомер енаминового типа, полученный в результате взаимодействия соединения (II) с карбонильным соединением, таким как альдегид или кетон; силильное производное, полученное в результате взаимодействия соединения (II) с силильным соединением, таким как δ ис (триметилсилил) ацетамид или триметилсилилацетамид, 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 триметиламиновою, триэтиламиновою, пиридиновую, пиколоновую, дициклогексиламиновою или N, N'-добензилэтилендиаминовую 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 диалкилфосфорная, фенилфосфорная, дифенилфосфорная, добензилфосфорная 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, диметилпиразолом, 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, пиридиноловый, пиридиловый, пиперидиловый или 8-хинолилтиоэфир, или продукт реакции сложного эфира с N-оксисоединением, например N,N'-диметилоксиамином, 1-окси-2-(1H)-пиридоном, N-оксисуксинимидом,

N-оксифталиимидом или 1-окси-6-хлор-1H-бензотриазолом.

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'-диизопропилкарбодимид, N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)-карбодимид, N,N'-карбонил-бис-(2-метилимидазол), пентаметилентетен-N-циклогексимиин, дифенилкетен-N-циклогексимиин, этоксиацетилен, 1-алкокси-1-хлорэтилен, триалкилфосфит, этилполифосфат, изопропилполифосфат, хлористый фосфорил, треххлористый фосфор, тионилхлорид, оксалилхлорид, трифенилфосфин, соль 2-этил-7-оксibenзисоксазола, внутренняя соль гидроокиси 2-этил-5-(м-сульфобензил)изоксазола, 1-(п-хлорбензенсульфонилтокси)-6-хлор-1H-бензотриазол, так называемый реактив Вильсмейера, получаемый в результате реакции N,N'-диметилформамида с хлористым тионилем, 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

новые соединения, которые проявляют высокую антибактериальную активность и замедляют распространение большого числа патогенных микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, и используются в качестве антимикробных 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, перэнтального 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, антимикробной активности экскреции мочи и желчной экскреции ниже показаны репрезентативные предлагаемые соединения.

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

А. Минимальные ингибирующие 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 в 1 мл) наносят на сердечнопентонный бульон, содержащий дифференцированные

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

Т а б л и ц а 1

Испытываемые штаммы	МИК, мкг/мл	
	Соединение А	
Klebsiella pneumoniae 7	0,05	
Proteus mirabilis 18	0,05	

В. Мочевая экскреция.

Мочу крыс собирают при помощи мочеборника 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 анестезируют пентабарбиталом и зафиксировали в лежачем положении и в желчный проток вставили полиэтиленовую трубочку. Образцы желчи собрали 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) составило 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)ацетида]-цефалосорановая кислота (син-изомер);

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

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

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

В. 7-[2-метоксиимино-2-(2-тиенил)ацетамидо]-цефалоспоровая кислота (син-изомер).

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

дения на агаре. Одну петлю культуры, выращенной в течение ночи, каждого испытываемого штамма в триптиказа-соевом 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.

Т а б л и ц а 2

Испытываемые штаммы	Соединение				
	1	2	3	4	В
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 12	0,10	0,39	0,78	0,10	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 7	0,20	0,39	0,39	0,05	12,5
<i>Proteus mirabilis</i> 18	0,025	0,10	0,20	0,05	12,5
<i>Proteus vulgaris</i> 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 хлор-окиси фосфора (0,76 г) и N,N-диметилформамида (0,36 г) в этилацетате (1,44 мл) получают реактив Вильсмейера. В перемешиваемую суспензию реактива Вильсмейера в этилацетате (20 мл) добавляют 2-трет-бутоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)уксусную кислоту (син-изомер) (1,2 г) при ледяном охлаждении, перемешивают смесь при той же температуре 20 мин, получают раствор активированной кислоты. В перемешиваемую суспензию 7-амино-3-цефем-4-карбоновой кислоты (0,76 г) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляют триметилсилилацетамид (3,5 г) и смесь перемешивают 20 мин при 35-40°C. В этот раствор добавляют упомянутый раствор активированной кислоты при -10°C и при 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-трет-бутоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (1,4 г). ИК (p-p Жуоля): 3240; 1775; 1715; 1670; 1630 см⁻¹. ЯМР (DMSO-d₆): 1,44 (9H, c); 3,60 (2H, m); 4,61 (2H, c); 5,10 (1H, d, I=5,0 Гц); 5,86 (1H, двойная линия, I=5,00 и 8,0 Гц); 6,43 (1H, t, I=4,0 Гц); 7,88 (1H, d, I=2,0 Гц); 9,10 (1H, d, I=2,0 Гц); 9,49 (1H, d, I=8,0 Гц), где d - дублет; c - синглет; m - мультиплет; t - триплет; k - квадруплет.

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

ра. В перемешиваемую суспензию реактива Вильсмейера в этилацетате (20 мл) добавляют 2-трет-бутоксикарбонилметоксиимино-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 триметилсилилацетамид (5,8 г) и перемешивают смесь 20 мин при 38–42°C. В этот раствор добавляют упомянутый раствор активированной кислоты при -10°C 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-трет-бутоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метил-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (2,25 г). ИК (р-р Нухоля): 1750 (широкий); 1710; 1680 см^{-1} . ЯМР ($\text{DMSO}-d_6, \delta$): 1,46 (9H, c); 2,02 (2H, c); 3,45 (2H, k, $I=18,0$ Гц); 4,61 (2H, c); 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).

Пример 3. Из раствора хлор-окиси 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-(бензгидрилоксикарбонилметоксиимино)-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 триметилсилилацетамид

(10,1 г) и перемешивали смесь 30 мин при 35–40°C. В этот раствор добавляют упомянутый раствор активированной кислоты при -10°C 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-бензгидрилоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (6,2 г). ИК (р-р Нухоля): 1775; 1720; 1675; 1630 см^{-1} . ЯМР ($\text{DMSO}-d_6, \delta$): 3,56 (2H, м); 4,93 (2H, c); 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, c); 7,11–7,65 (10H, c); 7,90 (1H, д, $I=2,0$ Гц); 9,16 (1H, д, $I=2,0$ Гц); 9,68 (1H, д, $I=8$ Гц).

Пример 4. Следующие соединения получают аналогично примерам 1–3.

7-[2-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нухоля): 1765; 1715; 1670 см^{-1} .

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нухоля): 1780; 1720; 1670; 1630 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6, \delta$): 1,28–1,67 (12H, м); 3,76 (1H, м); 4,62 (2H, c); 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-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нухоля): 1770; 1720; 1670; 1630 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3230; 1770; 1710; 1675; 1600 см^{-1} .

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,43 (9H, c); 3,69 (2H, c); 3,80 (3H, c); 4,62 (2H, c); 5,19 (1H, д, $I=4,0$ Гц); 5,32 (2H, c); 5,65 (1H, двойная линия, $I=4,0$ Гц и 8,0 Гц); 7,60 (2H, д, $I=9,0$ Гц); 7,94 (1H, д, $I=2,0$ Гц); 8,18 (2H, д, $I=9,0$ Гц); 9,11 (1H, д, $I=2,0$ Гц); 9,49 (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 Нуроля): 3180; 1760; 1665 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1770, 1690 (широкий) см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1780; 1720; 1670 см^{-1} .

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

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

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1780; 1723; 1675 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3270; 1770; 1720; 1660 см^{-1} .

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

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

ИК (р-р Нуроля): 3180; 1775; 1720; 1675 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3250; 1780; 1720; 1655 см^{-1} .

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

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

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1775; 1720; 1675 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1780; 1720; 1680 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1780; 1720; 1670; 1600 см^{-1} .

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,43 (9H, c); 3,88 (2H, к, $I=18,0$ Гц); 4,63 (2H, c); 5,33 (1H, д, $I=5,0$ Гц); 5,45 (2H, c); 5,94 (1H, двойная линия, $I=5,0$ и 8,0 Гц); 7,67 (2H, д, $I=8,0$ Гц); 7,91 (1H, д, $I=2,0$ Гц); 8,23 (2H, д, $I=8,0$ Гц); 9,14 (1H, д, $I=2,0$ Гц); 9,67 (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 Нуроля): 3200; 1775; 1720; 1670 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3250; 1770; 1720; 1710; 1655 см^{-1} .

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

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-винил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нуроля): 1765; 1710; 1665 см^{-1} .

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

1-Пропионилоксизтил-7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нуроля): 1775; 1735; 1680 см^{-1} .

1-Этоксикарбонилоксизтил-7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нуроля): 1780; 1750; 1680 см^{-1} .

Пивалоилоксиметил-7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нуроля): 1780; 1740; 1680 см^{-1} .

(5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нуроля): 1810; 1770; 1730; 1670 см^{-1} .

1-Пропионилоксизтил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нуроля): 3250; 1780; 1750; 1680 см^{-1} .

1-Этоксикарбонилоксизтил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нуроля): 1750 (широкий); 1770 см^{-1} .

Пивалоилоксиметил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер). ИК (р-р Нуроля): 1740 (широкий); 1680 см^{-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 Нуроля): 1810; 1770; 1730; 1670 см^{-1} .

Пример 5. В суспензию 7-[2-трет-бутоксикарбонилметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновой кислоты (син-изомер) (1,3 г) в смеси хлористого метилена (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 диизопропиловый эфир (40 мл) и н-гексан (30 мл) при перемешивании. Осадок собирают фильтрацией, промывают раствором простого диизопропилового эфира и н-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-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (1,0 г). ИК (р-р Нуроля): 3280; 1750; 1725; 1655; 1620 см^{-1} . ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 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).

Пример 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 метилена (4,2 мл) с аниолом (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 диизопропиловый эфир (50 мл) и н-гексан (30 мл) и смесь перемешивают. Осадок собирают фильтрацией, промывают раствором простого диизопропилового эфира в н-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 Нуроля): 1765; 1715; 1670 см⁻¹ (DMCO-d₆, δ): 2,03 (3H, c); 3,47 (2H, m); 4,67 (2H, c); 5,13 (1H, d, I=5,0 Гц); 5,78 (1H, двойная линия, I=5,0 и 8,0 Гц); 7,96 (1H, d, I=2,0 Гц); 9,15 (1H, d, I=2,0 Гц); 9,52 (1H, d, I=8,0 Гц).

Пример 7. В суспензию 1-пропионилоксиэтил-7-[2-бензгидрилокси-карбонилметоксимино-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 диизопропиловый эфир (50 мл) и смесь перемешивают. Осадок собирают фильтрацией и промывают простым диизопропиловым эфиром. Осадок добавляют в смесь этилацетата с водой и доводят pH смеси 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 и выпаривают. Остаток промывают простым диизопропиловым эфиром, фильтруют и получают 1-пропионилокси-этил-7-[2-карбоксиметоксимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер) (0,47 г). ИК (р-р Нуроля): 3250; 1780; 1750; 1680 см⁻¹.

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 1,05 (3H, t, I=7,0 Гц); 1,49 (3H, d, I=5,0 Гц); 2,36 (2H, k, I=7,0 Гц); 3,63 (2H, m);

4,66 (2H, c); 5,16 (1H, d, I=4,0 Гц); 5,93 (1H, двойная линия, I=4,0 и 8,0 Гц); 6,59 (1H, t, I=4,0 Гц); 6,89 (1H, k, I=5,0 Гц); 7,93 (1H, d, I=2,0 Гц); 9,13 (1H, d, I=2,7 Гц); 9,54 (1H, d, I=8,0 Гц).

Пример 8. В перемешиваемую суспензию бензгидрил-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 диизопропиловый эфир (40 мл) и н-гексан (30 мл) и смесь перемешивают. Осадок собирают фильтрацией, промывают раствором простого диизопропилового 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 Нуроля): 1765; 1710; 1665 см⁻¹.

ЯМР (DMCO-d₆, δ): 3,71 (2H, m); 4,72 (2H, c); 5,26 (1H, d, I=5,0 Гц); 5,37 (1H, d, I=11,0 Гц); 5,61 (1H, d, I=17,0 Гц); 5,91 (1H, двойная линия, I=5,0 и 8,0 Гц); 6,98 (1H, двойная линия, I=11,0 и 17,0 Гц); 8,02 (1H, d, I=2,0 Гц); 9,21 (1H, d, I=2,0 Гц); 9,64 (1H, d, I=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-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 1770; 1720; 1670; 1630 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMCO-d}_6, \delta$): 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-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 3180; 1760; 1665 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMCO-d}_6, \delta$): 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-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]цефалоспоровая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1780; 1723; 1675 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMCO-d}_6, \delta$): 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-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метилтиометил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 3180; 1775; 1720; 1675 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMCO-d}_6, \delta$): 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-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-метокси-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1775; 1720; 1675 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMCO-d}_6, \delta$): 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-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1775; 1720; 1670 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMCO-d}_6, \delta$): 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-Этоксикарбонилоксиэтил-7-[2-карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 1750 (широкий); 1770 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMCO-d}_6, \delta$): 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).

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

ИК (р-р Нуроля): 1740 (широкий); 1680 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMCO-d}_6, \delta$): 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-карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 1810; 1770; 1730; 1670 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMCO-d}_6, \delta$): 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-бутоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетиамидо]-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 каталитическому 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 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-трет-бутоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетиамидо]-3-метокси-3-цефем-4-карбоновую кислоту (син-изомер) (1,71 г). ИК (р-р Нуроля): 1770; 1690 (широкий) см^{-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-Бутоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетиамидо]-3-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 1750 (широкий); 1710; 1680 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1765; 1715; 1670 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1780; 1720; 1670; 1630 см^{-1} .

7-[2-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетиамидо]-2-метил-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер). ИК (р-р Нуроля): 1770; 1720; 1670; 1630 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3180; 1760; 1665 см^{-1} .

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетиамидо]цефалоспоровая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1780; 1720; 1670 см^{-1} .

7-[2-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетиамидо]цефалоспоровая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1780; 1723; 1675 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3180; 1775; 1720; 1675 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1775; 1720; 1675 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1780; 1720; 1680 см^{-1} .

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-Карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетиамидо]-3-хлор-3-цефем-4-карбоновая кислота (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 3200; 1775; 1720; 1670 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1765; 1710; 1665 см^{-1} .

7-[2-трет-Бутоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетиамидо]-3-

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

ИК (р-р Нуроля): 3240; 1775; 1715; 1670; 1630 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3280; 1750; 1725; 1655; 1620 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1775; 1720; 1675; 1630 см^{-1} .

Пример 12. 1-Хлорэтилпропионат (0,6 г) добавляют в смесь 7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксиимино-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-пропионилоксиэтил-7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилата (син-изомер) (1,3 г).

ИК (р-р Нуроля): 1775; 1735; 1680 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6, \delta$): 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).

Пример 13. 4-Бромметил-5-метил-1,3-диоксол-2-он (0,5 г) добавляют в раствор 7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксиимино-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 n-гексана (3:2). Элюированную фракцию выпаривают и получают (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер) (0,37 г).

ИК (р-р Нуроля): 1810; 1770; 1730; 1670 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6, \delta$): 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, д, I=8,0 Гц).

Пример 14. Следующие соединения получают по примерам 12 и 13.

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

ИК (р-р Нуроля): 3230; 1770; 1710; 1675; 1600 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3270; 1770; 1720; 1660 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3250; 1780; 1720; 1655 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1780; 1720; 1670; 1600 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 3250; 1770; 1720; 1710; 1655 см^{-1} .

1-Этоксикарбонилоксиэтил-7-[2-бензгидрилоксикарбонилметоксиимино-

2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 1780; 1750; 1680 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6, \delta$): 1,09 (3H, т, I=

7,0 Гц); 1,52 (3H, д, I=5,0 Гц);

3,63 (2H, м); 4,17 (2H, к, I=7,0 Гц);

4,93 (2H, с); 5,17 (1H, д, I=5,0 Гц);

5,97 (1H, двойная линия, I=5,0

и 8,0 Гц); 6,65 (1H, т, I=4,0 Гц);

6,81 (1H, к, I=5,0 Гц); 6,92 (1H, с); 10

7,20-7,60 (10H, м); 7,92 (1H, д,

I=2,0 Гц); 9,68 (1H, д, I=8,0 Гц);

9,19 (1H, д, I=2,0 Гц).

Пивалоилоксиметил-7-[2-бензгидрил-оксикарбонилметоксиимино-2-(4-тиазо- 15

лил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбокси-

лат (син-изомер).

ИК (р-р Нуроля): 1780; 1740; 1680 см^{-1} .

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6, \delta$): 1,16 (9H, с); 3,61

(2H, м); 4,91 (2H, с); 5,16 (1H, д,

I=4,0 Гц); 5,69-6,04 (3H, м); 6,59

(1H, м); 6,89 (1H, с); 7,16-7,60

(10H, м); 7,89 (1H, д, I=2,0 Гц);

9,16 (1H, д, I=2,0 Гц); 9,68 (1H, д,

I=7,0 Гц).

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

5 ИК (р-р Нуроля): 3250; 1780; 1750; 1680 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1750 (широкий); 1770 см^{-1} .

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

ИК (р-р Нуроля): 1740 (широкий); 1680 см^{-1} .

20 (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил-7-[2-карбоксиметоксиимино-2-(4-тиазолил)ацетамидо]-3-цефем-4-карбоксилат (син-изомер).

25 ИК (р-р Нуроля): 1810; 1770; 1730; 1670 см^{-1} .

Составитель З.Латыпова

Редактор А.Шилкина Техред А.Кикемезей Корректор О.Тигор

Заказ 2743/46

Тираж 384

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

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