



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

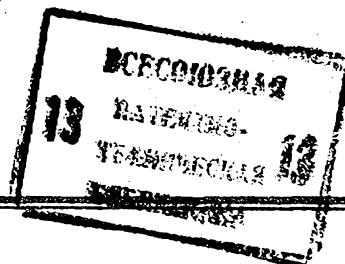
(19) **SU** (11) **1119608** **A**

3(51) C 07 D 501/32, 501/36, 501/57//
// A 61 K 31/545

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



(62) 2781601/23-04

(21) 3450441/23-04

(22) 15.06.82

(23) 21.06.79

(31) 110627/78

(32) 11.09.78

(33) Япония

(46) 15.10.84. Бюл. № 38

(72) Нобухиро Ои, Буниа Аоки,
Гейзо Синозаки, Кандзи Моро, Изао Ма-
цунага, Такао Ното, Тосиюки Небаси,
Юзуке Харада, Хисао Эндо, Такао Ки-

мура, Хироси Аказаки, Харуки Огава
и Минору Синдо (Япония)

(71) Чугаи Сейяку Кабусики Кайся
(Япония)

(53) 547.869.1.07(088.8)

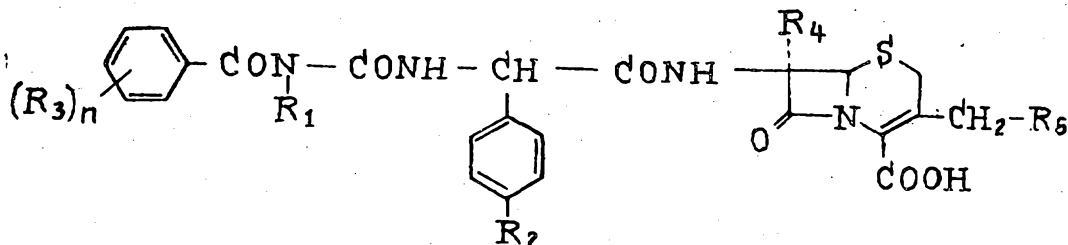
(56) 1. Патент СССР № 688130,

кл. C 07 D 501/36, 1973.

2. Патент СССР № 691094,

кл. C 07 D 501/36, 1974.

(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОД-
НЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНА общей формулы I.



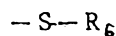
где R_1 - атом водорода или метил;
 R_2 - атом водорода или оксигруппа;

R_3 - оксигруппа и $n=2$, причем
обе группы R_3 связаны с со-
седними атомами углерода яд-
ра и занимают положения от
2 до 4, когда R_4 - атом во-
дорода, или 3 и 4, когда

R_1 - метил;

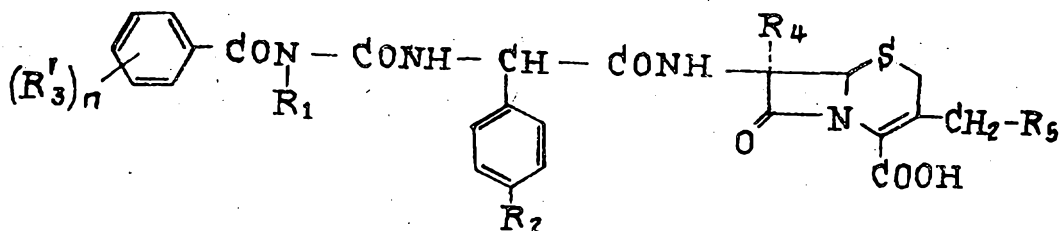
R_4 - атом водорода или метокси-
группа;

R_5 - ацетоксигруппа или группа
формулы



где R_6 - 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-ме-
тил-1,3,4-тиадиазол-2-ил,
1,2,3-триазол-5-ил или
1-метилтетразол-5-ил,

отличающийся тем, что в
соединении общей формулы II



(19) **SU** (11) **1119608** **A**

где R_1, R_2, R_4, R_5 и n имеют указанные значения и

R_3' - ацетоксигруппа, причем группы R_3' занимают положения, указанные для R_3 ,

отщепляют ацетильные группы путем обработки неорганическими или органическим основанием в среде растворителя в присутствии соединения, имеющего гидроксильную группу, при комнатной температуре или при охлаждении.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве основания берут аммиак и в качестве соединения, имеющего гидроксильную группу, и растворителя берут метанол.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве основания и соединения, имеющего гидроксильную группу, берут диэтиламиноэтанол и в качестве растворителя берут диметилформамид.

1

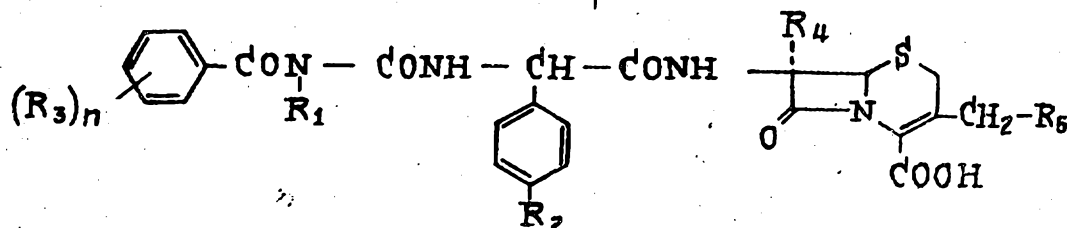
Изобретение относится к способу получения новых антибиотиков цефалоспоринового ряда, которые могут найти применение в качестве лекарственных средств в медицине.

Известен способ получения биологически активных производных 7-уреидоацетамидо-3-гетероциклилтиометилцефалоспоринов взаимодействием соответствующего 3-ацетоксиметилцефалоспоринола с гетероциклическим тиолом [1].

Известен способ получения производных цефалоспоринола, содержащих оксигруппы, заключающийся в снятии защитных групп, защищающих оксигруппы [2].

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

Цель достигается способом получения производных цефалоспоринола формулы



где R_1 - атом водорода или метил;
 R_2 - атом водорода или оксигруппа;

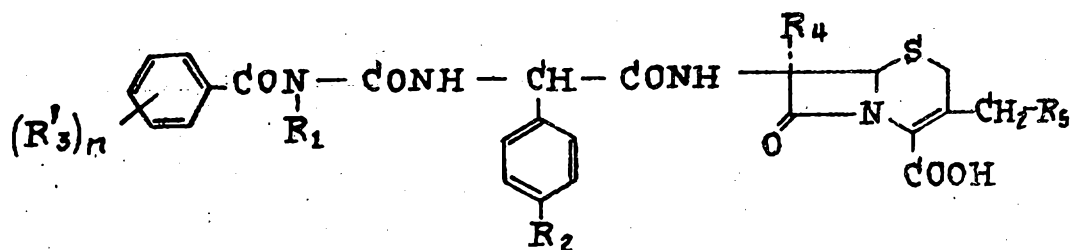
R_3 - оксигруппа и $n=2$, причем обе группы R_3 связаны с соседними атомами углерода ядра и занимают положения от 2 до 4, когда R_1 - атом водорода, или 3 и 4, когда R_1 - метил;

R_4 - атом водорода или метоксигруппа;

R_5 - ацетоксигруппа или группа формулы



где R_6 - 1,3,4-тиадиазол-2-ил, 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1,2,3-триазол-5-ил или 1-метилтетразол-5-ил, заключающимся в том, что в соединении формулы



где R_1 , R_2 , R_4 , R_5 и n имеют указанные значения и R_3^1 - ацетоксигруппа, причем группы R_3 занимают положения, указанные для R_3 , отщепляют ацетильные группы путем обработки неорганическим или органическим основанием в среде растворителя в присутствии соединения, имеющего гидроксильную группу, при комнатной температуре или при охлаждении.

В качестве основания можно использовать аммиак и в качестве соединения, имеющего гидроксильную группу, и растворителя - метанол.

В качестве основания и соединения, имеющего гидроксильную группу, берут диэтиламиноэтанол и в качестве растворителя - диметилформамид.

Обычно основание используют в количестве 1,1 - 30 моль, предпочтительно 3-20 моль, на 1 моль защищенного производного цефалоспорины.

В случае применения системы метанол - аммиак количество аммиака 1,1-30 моль, предпочтительно 2 - 10 моль, на 1 моль защищенного производного цефалоспорины, а метанол в количестве, достаточном для растворяющего действия.

В случае использования системы диэтиламиноэтанол - диметилформамид количество диэтиламиноэтанола обычно 2-30 моль, предпочтительно 5-20 моль, на 1 моль защищенного производного цефалоспорины, а диметилформамид в количестве, достаточном для растворяющего действия.

Температура реакции изменяется в зависимости от исходного цефалоспорины и используемых основания и растворителя (обычно в пределах от -30°C до комнатной). Если вещество, имеющее гидроксильную группу, действует также и в качестве основания, температура от 10°C до комнатной, предпочтительно комнатная. Если вещество, имеющее гидроксильную группу, действует и в качестве растворителя, обычная температура от -30°C до комнатной, предпочтительно от -25°C до комнатной.

Время реакции обычно от 30 мин до 20 ч, предпочтительно 1-10 ч.

Целевое соединение по изобретению можно преобразовывать в формы различных фармацевтических препаратов, приспособленных для различных вариантов введения. Препараты получают, ис-

пользуя общепринятые фармацевтические носители, разбавители и или эксципиенты. В частности, для инъекции могут применяться эмульсии, растворы или суспензии в воде или масле. Суспензии готовят также на общепринятых основах для свечей, таких как масло какао или другие глицириды.

Содержание активного соединения изменяется в зависимости от способа введения и обычно составляет выше 0,1 %, например 5-99%, предпочтительно 10-60%.

Доза обычно составляет 100-3000 мг в день для взрослых, предпочтительно 500-2000 мг, хотя это количество может изменяться в зависимости от веса тела, возраста, симптома, способа или частоты введения.

В примерах тонкослойную хроматографию проводят с использованием в качестве носителя силикагеля 60 F_{254} (предварительно покрытые пластинки производства фирмы "Е.Мерк", г. Дармштадт), в качестве проявителя используют смеси: этилацетат - этанол - уксусная кислота (25:5:1 по объему) (I), этилацетат - этанол - уксусная кислота - вода (10:4:2:1, по объему) (II).

Пример 1.

1. Раствор 6,04 г триэтиламина в сухом дихлорметане (20 мл) прибавляют по каплям при комнатной температуре к раствору N-метил-3,4-диацетоксибензамида (15,0 г) и триметилсилилхлорида (6,49 г) в сухом дихлорметане (70 мл). После кипячения смеси с обратным холодильником в течение 30 мин в смесь добавляют раствор (82 мл) фосгена (42 мл) в сухом дихлорметане при температуре от -5°C до 5°C с последующим постепенным доведением температуры смеси до комнатной. Избыток фосгена и используемого растворителя удаляют выпариванием при пониженном давлении, получая неочищенный N-(3,4-диацетоксибензоил)-N-метилкарбамоилхлорид. Продукт растворяют в холодном высушенном дихлорметане (50 мл) и после удаления нерастворимых веществ фильтрацией раствор готов для последующей реакции.

2. N,0-Бис(триметилсилил) ацетамид (4,3 мл) добавляют к суспензии 7-[D (-)- α -амино- α -(4-оксифенил) ацетамидо]-3-(1,2,3-триазол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты (4,0 г)

в сухом дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре и перемешивание продолжают до тех пор, пока смесь не станет однородной. К этой смеси по каплям при перемешивании добавляют раствор (30 мл) N-(3,4-диацетоксибензоил)-N-метилкарбамоилхлорида (2,8 г) в сухом дихлорметане, полученный в примере 1 (1). После перемешивания при 5-10°C в течение 1,5 ч смесь упаривают при комнатной температуре и пониженном давлении насухо. К остатку добавляют сухой метанол и смесь снова упаривают при пониженном давлении насухо. К остатку добавляют 150 мл этилацетата и холодный насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, смесь тщательно перемешивают при охлаждении ледяной водой. После удаления нерастворенных веществ выделяют водный слой и его pH доводят приблизительно до 1,0 холодной 2 н. соляной кислотой. Фильтрацией отделяют осадок, промывают его водой (100 мл) и растворяют в 100 мл ацетона. Ацетоновый раствор обрабатывают активированным костным углем и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить использованный растворитель. Обработка остатка диэтиловым эфиром (100 мл) дает 4,5 г 7-{D(-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетамидо}-3-(1,2,3-триазол-5-ил-тиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты (соединение J) в виде светло-желтого порошка.

ТСХ: Rf 0,40, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1770, 1760, 1680, 1510.

ЯМР-спектр (ацетон-d₆), δ , млн.д: 2,26 (6H, синг.); 3,20 (3H, синг.); 3,6 (2H, шир.); 4,1 (2, шир.); 5,01 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,5-6,0 (2H, мульт.); 6,7-7,7 (7H, мульт.); 7,86 (1H, синг.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм 268.

А. По примеру 1 (2) из 7-[D(-)- α -амино- α -(4-оксифенил)ацетамидо]-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7-{D(-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетамидо}-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение S) в виде белого порошка,

ТСХ : Rf 0,52, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1690, 1510.

ЯМР-спектр (ацетон-d₆), δ , млн.д: 2,29 (6H, синг.); 3,17 (3H, синг.); 3,8 (2H, шир.); 3,93 (3H, синг.); 4,40 (2H, шир. синг.); 5,09 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,4-6,0 (2H, мультиплет); 6,7-7,7 (7H, мульт.).

В. С помощью указанной процедуры из 7-{D(-)- α -амино- α -фенилацетамидо}-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7-{D(-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетамидо}-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту в виде светло-желтого порошка (соединение P).

ТСХ: Rf 0,50, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1690, 1510.

ЯМР-спектр (ацетон-d₆), δ , млн.д: 2,28 (6H, синг.); 2,67 (3H, синг.); 3,15 (3H, синг.); 3,74 (2H, шир. синг.); 4,44 (2H, АВq); 5,12 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,6-6,0 (2H, мульт.); 7,2-7,7 (8H, мульт.).

С. С помощью указанной процедуры из 7-[D(-)- α -амино- α -(4-оксифенил)ацетамидо]-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7-{D(-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетамидо}-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение Q) в виде белого порошка.

ТСХ: Rf 0,48, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1685, 1510.

ЯМР-спектр (ацетон-d₆), δ , млн.д: 2,28 (6H, синг.); 2,68 (3H, синг.); 3,14 (3H, синг.); 3,65 (2H, шир. синг.); 4,41 (2H, АВq); 5,03 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,5-6,0 (2H, мульт.); 6,6-7,6 (7H, мульт.).

Д. С помощью указанной процедуры из 7-[D(-)- α -амино- α -фенилацетамидо]-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7-{D(-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетамидо}-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту в виде белого порошка (соединение R).

ТСХ: Rf 0,55, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} :
3700-2300, 1775, 1690, 1510.

ЯМР-спектр (ацетон- d_6), δ , млн.д:
2,27 (6H, синг.); 3,13 (3H, синг.);
3,75 (2H, шир. синг.); 3,93 (3H, синг.); 5
4,37 (2H, шир. синг.); 5,11 (1H, дуп,
J=5 Гц); 5,6-5,9 (2H, мульт), 7,2-
7,7 (8H, мульт).

Пример 2.

1. Оксалилхлорид (5,3 г) прибав-
ляют к раствору 4,0 г 2,3-диацетокси-
бензамида в 1,2-дихлорэтаноле (40 мл)
при перемешивании и охлаждении. Смесь
постепенно нагревают до температуры
кипения и оставляют взаимодейство-
вать при кипячении с обратным холо-
дильником в течение 10 ч. Затем раст-
воритель и избыток оксалилхлорида
отгоняют при пониженном давлении и
получают 2,3-диацетоксибензоилизо-
цианат, который растворяют в высушен-
ном дихлорметане (40 мл) для после-
дующей реакции.

2. N,0-Бис(триметилсилил) ацет-
амид (20 мл) по каплям добавляют к
суспензии 12 г 7-[D(-)- α -амино- α -
фенилацетамидо]-3-(1-метил-1Н-тет-
разол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбо-
новой кислоты в 200 мл сухого дихлор-
метана при комнатной температуре и
продолжают перемешивание до тех пор,
пока смесь не станет однородной. При
5-10°C и перемешивании к этой смеси
по каплям добавляют раствор 2,3-ди-
ацетоксибензоилизоцианата, получен-
ного по примеру 2 (1), в сухом ди-
хлорметане. После перемешивания
смеси при той же температуре в тече-
ние 2 ч ее выпаривают досуха при
комнатной температуре и пониженном
давлении и после добавления сухого
метанола к остатку снова выпаривают
досуха при пониженном давлении.
Смесь 250 мл этилацетата и холодного
насыщенного раствора бикарбоната
натрия (300 мл) добавляют к остатку,
тщательно перемешивают при охлажде-
нии водой со льдом. После удаления
нерастворимых веществ, выделяют вод-
ный слой и доводят его pH приблизи-
тельно до 1,0 холодной 2 н. соляной
кислотой. Осадок отделяют фильтраци-
ей, промывают 100 мл воды и раство-
ряют в 150 мл ацетона. Раствор обра-
батывают активированным древесным
углем и перегоняют при пониженном
давлении, чтобы удалить использован-
ный растворитель. При обработке ос-

татка 100 мл диэтилового эфира полу-
чают 7 г 7-[D(-)- α -[3-(2,3-диацет-
оксибензоил)-1-уреидо]- α -фенилацет-
амидо]-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил-
тиометил)-3-цефем-4-карбоновой кисло-
ты (соединение М) в виде бледно-жел-
того порошка.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} :
3700-2300, 1775, 1690, 1530, 1490.

ЯМР-спектр (ацетон- d_6), δ , млн.д:
2,28 (6H, синг.); 3,75 (2H, шир.синг.);
3,95 (3H, синг.); 4,4 (2H, шир.синг.);
5,07 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,6-6,0
(2H, мульт.); 7,2-8,0 мульт).

А. По указанной методике с помощью
обработки 3,4-диацетоксибензоилхлори-
да и 7 β -[D(-)- α -(3-метил-1-уреидо)-
 α -фенилацетамидо]-7 α -метокси-3-(1-
метил-1Н-тетразол-5-илтиометил) кар-
боновой кислоты получают (соедине-
ние АА) 7 β -[D(-)- α -[3-(3,4-диацет-
оксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фе-
нилацетамидо]-7 α -метокси-3-(1-метил-
1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-
карбоновую кислоту в виде светло-
желтого порошка.

ТСХ: Rf 0,54, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} :
3700-2300, 1775, 1720-1680, 1510.

ЯМР-спектр (ацетон- d_6), δ , млн.д:
2,28 (6H, синг.); 3,16 (3H, синг.);
3,48 (3H, синг.); 3,8 (2H, шир.синг.);
3,94 (3H, синг.); 4,36 (2H, АВq);
5,03 (1H, синг.); 5,70 (1H, дуп.,
J=7 Гц); 7,2-7,6 (8H, мульт.);
8,6 (1H, синг.); 9,82 (1H, дуп.,
J=7 Гц).

Пример 3. Полученную в
примере 1 (2) 7-[D(-)- α -[3-(3,4-ди-
ацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -
(4-оксифенил)ацетамидо]-3-(1,2,3-три-
азол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоно-
вую кислоту (соединение И) (1,2 г)
растворяют в 10 мл метанола. К этому
раствору по каплям добавляют мета-
нольный раствор аммиака (0,075 г/мл)
в количестве 3 мл при (-15) - (-10)°C
и перемешивании, которое продолжают
при этой же температуре в течение
30 мин. Реакционную смесь выливают в
холодную разбавленную соляную кисло-
ту (100 мл), осадок отделяют фильтра-
цией и промывают водой. Осадок раст-
воряют в 100 мл ацетона, раствор об-
рабатывают активированным древесным
углем и выпаривают при комнатной тем-
пературе и пониженном давлении досуха.
Остаток обрабатывают диэтиловым эфи-

ром (50 мл) и получают 0,8 г 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетамидо}-3-(1,2,3-триазол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты (соединение I) в виде светло-желтого порошка.

ТСХ: Rf 0,39, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1770, 1630, 1515.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆), δ , млн. д: 3,11 (3H, синг.); 3,6 (2H, шир. синг.); 3,95 (2H, шир. синг.); 5,03 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,4-5,9 (2H, мульт.); 6,6-7,5 (7H, мульт.); 7,95 (1H, синг.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 272, 280 (плечо).

А. По указанной методике из 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетамидо}-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты (соединения R) получают 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетамидо}-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение E) в виде светло-желтых аморфных кристаллов.

ТСХ: Rf 0,40, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1615.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆), δ , млн. д: 3,10 (3H, синг.); 3,6 (2H, шир.); 3,93 (3H, синг.); 4,31 (2H, шир., синг.); 5,1 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,4-5,8 (2H, мульт.); 6,8-7,6 (8H, мульт.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 265, 285 (плечо).

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

В. По указанной методике из 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)-ацетамидо}-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты (соединения S) получают 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетамидо}-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение F) в виде светло-желтых аморфных кристаллов.

ТСХ: Rf 0,39, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1770, 1675, 1510.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆), δ , млн. д: 3,11 (3H, синг.); 3,6 (2H, шир.); 3,95 (3H, синг.); 4,31 (2H, шир.,

синг.); 5,1 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,3-5,9 (2H, мульт.); 6,5-7,5 (7H, мульт.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 265, 280 (плечо), 290 (плечо).

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

С. По указанной методике из 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетамидо}-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты (соединения P) получают 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетамидо}-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение C) в виде светло-желтых аморфных кристаллов.

ТСХ: Rf 0,40, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1515.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆, 60 МГц), δ , млн. д: 2,69 (3H, синг.); 3,19 (3H, синг.); 3,68 (2H, шир. синг.); 4,4 (2H, шир. синг.); 5,04 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,6-6,1 (2H, мульт.); 6,9-7,7 (8H, мульт.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 272.

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темное окрашивание).

Д. По указанной методике из 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетамидо}-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты (соединения Q) получают 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетамидо}-3-(5-метил-1,3,4-тиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение D) в виде светло-желтых аморфных кристаллов.

ТСХ: Rf 0,30, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1510.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆), δ , млн. д: 2,70 (3H, синг.); 3,18 (3H, синг.); 3,7 (2H, шир. синг.); 4,4 (2H, шир.); 5,05 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,5-6,0 (2H, мульт.); 6,7-7,5 (7H, мульт.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 270, 280 (плечо).

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

Е. По указанной методике из 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетамидо}-3-

(1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7-[D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетиамидо]-3-(1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение G) в виде светло-желтых аморфных кристаллов.

ТСХ: Rf 0,40, проявитель II.

ИК-спектр, (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1520.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆), δ , млн. д: 3,17 (3H, синг.); 3,7 (2H, шир.); 4,5 (2H, шир.); 5,04 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,6-6,0 (2H, мульт.); 6-9-7,7 (8H, мульт.); 9,36 (1H, синг.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 268.

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

Е. По указанной методике из 7-[D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетиамидо]-3-(1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7-[D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетиамидо]-3-(1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение H) в виде светло-желтых аморфных кристаллов.

ТСХ: Rf 0,38, проявитель II.

ИК-спектр, (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1510.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆), δ , млн. д: 3,18 (3H, синг.); 3,7 (2H, шир.синг.); 4,5 (2H, шир.); 5,05 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,5-6,0 (2H, мульт.); 6,7-7,5 (7H, мульт.); 9,37 (1H, синг.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 270, 280 (плечо).

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

Д. По указанной методике из 7-[D (-)- α -[3-(2,3-диацетоксибензоил)-1-уреидо]- α -фенилацетиамидо]-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты (соединения М) получают 7-[D (-)- α -[3-(2,3-диоксибензоил)-1-уреидо]- α -фенилацетиамидо]-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (вещество К) в виде светло-желтого порошка.

ТСХ: Rf 0,38, проявитель II.

ИК-спектр, (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1530, 1490.

ЯМР-спектр (ацетон-d₆), δ , млн. д: 3,7 (2H, шир.); 3,96 (3H, синг.); 4,37 (2H, шир.синг.); 5,05 (1H, дуп., J=5 Гц); 5,6-6,0 (2H, мульт.); 6,8-7,7 (8H, мульт.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 256, 280 (плечо); 310 (плечо).

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

Н. По указанной методике из 7-[D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-1-уреидо]- α -фенилацетиамидо]-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7-[D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-1-уреидо]- α -фенилацетиамидо]-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение L).

ТСХ: Rf 0,36, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3,700-2,200; 1770, 1675, 1525.

ЯМР (ацетон-d₆, 60 МГц), δ , ч/млн: 2,69 (3H, S); 3,72 (2H, шир S); 4,4 (2H, шир.); 5,13 (1H, d, J=5 Гц); 5,5-5,9 (2H, m); 6,8-7,7 (8H, m).

УФ (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 268, 290 (плечо).

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленая).

Пример 4. N,O-Бис (триметилсилил)ацетиамид (44,3 мл) добавляют к суспензии D (-)-фенилглицина (14,0 г) в высушенном дихлорметане (150 мл) при комнатной температуре, с последующим перемешиванием смеси до ее однородности. К этой смеси по каплям добавляют при перемешивании раствор N-(3,4-диацетоксибензоил)-N-метилкарбамоилхлорида в высушенном дихлорметане, предварительно полученный по примеру 1 (1). После перемешивания в течение 1,5 ч при 5-10°C смесь упаривают досуха при комнатной температуре при пониженном давлении и после добавления к остатку высушенного метанола смесь снова упаривают досуха при комнатной температуре и пониженном давлении.

Этилацетат (500 мл) и холодный 1 н. раствор соляной кислоты добавляют к остатку и органический слой отделяют. Этот слой промывают холодным насыщенным водным раствором хлористого натрия (500 мл) и трижды экстрагируют холодным насыщенным водным раствором бикарбоната натрия

(общее количество 700 мл). Водный слой отделяют, промывают этилацетатом (100 мл). Устанавливают pH водного слоя приблизительно при 2,5 посредством холодной 2 н. соляной кислоты и экстрагируют 500 мл этилацетата. Выделенный органический слой промывают холодным насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над безводным сульфатом натрия и выпаривают досуха при пониженном давлении, получая 15,0 г D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенил-уксусной кислоты в виде белого порошка.

ТСХ: Rf 0,52, проявитель I.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 3700-2400, 1775, 1740, 1700, 1510.

ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$, 60 МГц), δ , млн. д: 2,29 (6H, синг.); 3,12 (3H, синг.); 5,35 (1H, дуп., J=7 Гц); 7,2-7,6 (8H, мульт.); 9,65 (1H, дуп., J=7 Гц).

Указанное соединение получают также следующим образом. К смеси тетрагидрофурана (50 мл), триметилсилилхлорида (7 г) и D (-)- α -[3-метил-1-уреидо]фенилуксусной кислоты (6,4 г), полученной взаимодействием D (-)-фенилглицина и метилизоцианата, по каплям добавляют 6,4 г триэтиламина при температуре ниже 10°C и перемешивании. По окончании добавления смесь перемешивают при 40-50°C в течение 1 ч и охлаждают до температуры ниже 10°C. К смеси по каплям добавляют раствор 7,9 г 3,4-диацетоксибензоилхлорида в 20 мл тетрагидрофурана, и затем смесь перемешивают 2 ч при 50°C. После охлаждения до температуры ниже 10°C к смеси добавляют небольшое количество метанола и нерастворимые вещества удаляют фильтрацией. Фильтрат выпаривают досуха при комнатной температуре и пониженном давлении, остаток очищают хроматографически на колонке с силикагелем (Wakogel C-200, производстве фирмы "Wako Junyaku K.K." Япония), используя 3-4%-ный метанол в хлороформе. Получают 5 г продукта в виде белого порошка.

А. Указанную методику повторяют, но вместо D (-) фенилглицина используют D (-)-п-оксифенилглицин, получая D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)

уксусную кислоту, которая имеет следующие характеристики.

ТСХ: Rf 0,51, проявитель I.

ИК-спектр, (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} :

5 3700-2300, 1770, 1740, 1700, 1680, 1510.

10 ЯМР-спектр ($\text{DMSO}-d_6$, 60 МГц), δ , млн. д: 2,2 (6H, синг.); 3,12 (3H, синг.); 5,23 (1H, дуп., J=7 Гц); 6,6-7,6 (7H, мульт.); 9,50 (1H, дуп., J=7 Гц).

Пример 5. 1. Триэтиламин (10,2 г) по каплям добавляют к суспензии 7-амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты (8,2 г) в сухом дихлорметане (80 мл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием смеси в течение 30 мин при той же температуре. Полученную смесь используют для последующих превращений.

2. D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]-фенилуксусную кислоту (8,6 г), полученную по примеру 4 (2), и пивалоилхлорид (3,0 г) растворяют в сухом дихлорметане (40 мл), к этому раствору по каплям добавляют триэтиламин (2,4 г) при температуре ниже -15°C. После перемешивания раствора при той же температуре в течение 1 ч к нему по каплям добавляют предварительно приготовленный (1) дихлорметановый раствор при температуре ниже -10°C с последующим перемешиванием в течение 1-1,5 ч при той же температуре. Раствор выпаривают досуха при пониженном давлении, к остатку добавляют 200 мл этилацетата и холодный насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (200 мл). После удаления нерастворенных веществ фильтрацией pH водного слоя доводят приблизительно до 1,0, используя холодный 2 н. раствор соляной кислоты, и экстрагируют этилацетатом (200 мл). Выделенный органический слой промывают холодным насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить использованный растворитель. Остаток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной смолой "Diaion-HP-20" (торговое наименование смолы, пригодной для фазообращенной хроматографии, производство фирмы "Мицубиси Касеи

Когито Кабусики Кайся", Япония). Фракции, элюированные смесью метанол - вода (3:1 по объему), собирают и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить использованный растворитель, получая 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетиамидо]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновой кислоты (соединение N) в виде белого порошка.

ТСХ: Rf 0,62, проявитель II.

ИК-спектр (KBr) $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1780, 1745, 1695, 1510.

ЯМР-спектр (ацетон-d₆, 60 МГц), δ , млн. д: 2,00 (3H, синг.); 2,28 (6H, синг.); 3,15 (3H, синг.); 3,5 (2H, шир. синг.); 4,6-5,3 (3H, мулт.); 5,5-6,0 (2H, мулт.); 7,2-7,7 (8H, мулт.).

А. По примеру 5 7-амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновую кислоту, используемую после силилирования с помощью реакции с N,O-бис(триметилсилил)ацетиамидом, вводят в реакцию с D(-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)уксусной кислотой, полученной по примеру 4 (А), и подвергают обработке, получая 7-{D(-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетиамидо]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение O) в виде белого порошка. Очистка осуществляется с помощью хроматографии на колонке с использованием силикагеля вместо смолы Ди-аион HP-20, элюирование проводят смесью метанол - хлороформ (1:20 по объему).

ТСХ: Rf 0,54, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1740-1670, 1510.

ЯМР-спектр (ацетон-d₆, 60 МГц), δ , млн. д: 2,00 (3H, синг.); 2,28 (6H, синг.); 3,16 (3H, синг.); 3,5 (2H, шир. синг.); 4,6-5,3 (3H, мулт.); 5,5-6,1 (2H, мулт.); 6,7-7,7 (7H, мулт.).

Пример 6. 2-Диэтиламиноэтанол (1 мл) добавляют по каплям к раствору соединения AA (350 мг), полученную в примере 2(А), в 1 мл диметилформамида при охлаждении смесью льда с водой. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 5 ч ее выливают в смесь 50 мл этилацетата, 10 мл ацетона и 50 мл 2 н. соляной кислоты при перемешива-

нии и охлаждении льдом с водой. Органический слой отделяют, промывают холодным насыщенным водным раствором хлористого натрия, высушивают над безводным сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении, чтобы удалить использованный растворитель. Остаток обрабатывают диэтиловым эфиром и получают 230 мг 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетиамидо]-7 α -метокси-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтио-метил)-3-цефем-6-карбоновой кислоты (соединение Т) в виде бледно-желтого порошка.

ТСХ: Rf 0,51, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1515.

ЯМР-спектр (ацетон-d₆), δ , млн. д: 3,18 (3H, синг.); 3,49 (3H, синг.); 3,5 (2H, шир. синг.); 3,94 (3H, синг.); 4,37 (2H, АВq); 5,03 (1H, синг.); 5,70 (1H, дуп., J=7 Гц); 6,2-7,7 (8H, мулт.); 8,6 (1H, синг.); 9,90 (1H, дуп., J=7 Гц).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 272, 290 (плечо).

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

А. По указанной в этом примере методике соединение А получают из вещества N, приготовленного по методике примера 5(2), получают 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетиамидо]-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение А) в виде бледно-желтых аморфных кристаллов.

ТСХ: Rf 0,45, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1675, 1520.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆, 60 МГц), δ , млн. д: 2,02 (3H, синг.); 3,12 (3H, синг.); 3,47 (2H, шир. синг.); 4,7-5,2 (3H, мулт.); 5,5-5,9 (2H, мулт.); 6,8-7,6 (8H, мулт.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 265, 290 (плечо).

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

В. По указанной методике из вещества O, приготовленного по методике примера 5 (А), получают 7-{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]-D-(4-оксифенил)ацетиамидо]-3-ацетоксиметил- α -3-цефем-4-карбоновую

кислоту (соединение В) в виде светло-желтых аморфных кристаллов.

ТСХ: Rf 0,42, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1675, 1510.

ЯМР-спектр (DMSO-d₆, 60 МГц), δ , млн. д: 2,01 (3H, синг.); 3,19 (3H, синг.); 3,5 (2H, шир. синг.); 4,80-5,15 (3H, мульт.); 5,5-6,1 (2H, мульт.); 6,7-7,6 (7H, мульт.).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 267, 292 (плечо).

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

С. По указанной методике из 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетида]-7 α -метокси-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетида]-7 α -метокси-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение U) в виде светло-желтого порошка.

ТСХ: Rf 0,52, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1515.

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

Д. По указанной методике из 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетида]-7 α -метокси-3-(1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -фенилацетида]-7 α -метокси-3-(1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение Y) в виде светло-желтого порошка.

ТСХ: Rf 0,52, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1520.

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

Е. По указанной методике из 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетида]-7 α -метокси-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетида]-

7 α -метокси-3-(1-метил-1Н-тетразол-5-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение W) в виде светло-желтого порошка.

5 ТСХ: Rf 0,49, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1675, 1510.

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

10 F. По указанной методике из 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетида]-7 α -метокси-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетида]-7 α -метокси-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение X) в виде светло-желтого порошка.

ТСХ: Rf 0,50, проявитель II.

25 ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1775, 1680, 1510.

Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

30 G. По указанной методике из 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диацетоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетида]-7 α -метокси-3-(1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновой кислоты получают 7 β -{D (-)- α -[3-(3,4-диоксибензоил)-3-метил-1-уреидо]- α -(4-оксифенил)ацетида]-7 α -метокси-3-(1,3,4-тиадиазол-2-илтиометил)-3-цефем-4-карбоновую кислоту (соединение Y) в виде светло-желтого порошка.

ТСХ: Rf 0,50, проявитель II.

ИК-спектр (KBr), $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹: 3700-2300, 1675, 1680, 1510.

45 Цветная реакция с хлорным железом положительная (темно-зеленое окрашивание).

Для соединений, полученных по приведенным примерам, определяют минимальные ингибирующие концентрации в отношении нескольких видов бактерий.

Результаты приведены в таблице, в которой используемым бактериям приспаны следующие номера.

1. *Bacillus subtilis* PC1-219.
2. *Staphylococcus aureus* 209P.
3. *Staphylococcus aureus* JU-5.

4. *Sarcina lutea* B.
5. *Escherichia coli* NIHJ.
6. *Shigella flexneri* 2b.
7. *Salmonella paratyphi* A.
8. *Klebsiella pneumoniae* 15c.
9. *Proteus mirabilis* 1287.
10. *Proteus morgani* JU-244.
11. *Pseudomonas aeruginosa* J-272.
12. *Pseudomonas aeruginosa* J-169.

13. *Pseudomonas aeruginosa* J-169CM222.
14. *Pseudomonas aeruginosa* GNB-75.
15. *Pseudomonas aeruginosa* GNB-75-
-M57740.
- 5 16. *Pseudomonas aeruginosa* KAN-2.
17. *Pseudomonas aeruginosa* Ps-6.
18. *Serratia marcescens* Ser-25b.
19. *Serratia marcescens* FU-104.
20. *Enterobacter cloacae* FU-250.

Бакте- рии	Испытуемое соединение							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	0,4	0,4	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78
2	0,78	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,2	0,4
3	3,12	6,25	3,12	3,12	3,13	3,13	1,56	3,12
4	0,78	0,78	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,4
5	0,1	0,1	≤0,1	≤0,1	0,1	≤0,1	≤0,1	0,39
6	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
7	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
8	≤0,2	≤0,2	≤0,1	0,4	0,1	0,1	≤0,1	0,2
9	0,78	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78
10	1,56	1,56	0,4	0,78	0,4	0,4	0,4	0,4
11	0,4	0,2	0,4	6,25	0,78	0,78	0,78	1,56
12	3,12	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	0,78
13	3,12	3,12	3,12	6,25	3,12	3,12	6,25	6,25
14	≤0,1	0,2	0,2	0,78	0,39	0,78	0,4	0,4
15	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,4	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,2
16	0,4	0,2	0,4	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78
17	0,78	0,78	0,78	1,56	0,78	1,56	0,78	0,78
18	0,78	1,56	0,4	0,78	0,4	0,78	0,4	0,78
19	1,56	6,25	0,78	1,56	0,78	1,56	0,78	1,56
20	0,4	0,78	0,4	1,56	0,78	1,56	0,78	3,13

Продолжение таблицы

Бакте- рии	Испытуемое соединение						
	I	K	L	T	W	Цефало- ридин	Цефазо- рин
1	0,78	3,12	1,56	3,12	3,12	≤0,025	0,20
2	0,78	1,56	0,78	1,56	3,12	≤0,013	0,10
3	3,12	6,25	3,12	1,56	1,56	0,2	0,78
4	0,4	0,78	0,4	0,4	0,4	0,025	0,40
5	≤0,1	0,78	0,78	≤0,05	0,05	6,25	1,56
6	≤0,1	1,56	1,56	≤0,05	0,05	1,56	1,56
7	≤0,1	1,56	0,78	≤0,05	0,05	3,13	1,56
8	≤0,1	6,25	6,25	0,1	0,1	3,13	1,56
9	≤0,1	6,25	25	1,56	3,12	6,25	3,12
10	0,2	12,5	25	0,39	0,39	400	100
11	3,12	0,2	1,56	0,4	0,4	>400	>400
12	25	0,2	6,25	0,78	0,78	>400	>400
13	50	0,1	6,25	0,78	0,78	>400	>400
14	0,78	6,25	1,56	0,1	0,2	800	>800
15	≤0,1	12,5	0,1	≤0,05	≤0,05	1,56	3,12
16	1,56	0,2	1,56	0,4	0,4	>400	>400
17	6,25	0,78	6,25	0,78	1,56	>400	>400
18	0,4	6,25	50	0,20	0,4	50	400
19	0,78	100	200	0,39	0,39	>400	>400
20	0,4	6,25	50	0,20	0,4	>400	400

ВНИИПИ Заказ 7479/46 Тираж 409 Подписное

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