



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3826171/23-04
 (62) 3655401/23-04
 (22) 24.12.84
 (23) 19.10.83
 (31) РСТ/JP 82/00437
 (32) 10.11.82
 (33) JP
 (46) 07.05.87. Бюл. № 17
 (71) Киото Фармасьютикал Индастриз, Лтд (JP)
 (72) Лобухара Какеа, Сусуми Нисизава, Сатоси Тамаки и Казухико Китао (JP)
 (53) 547.869.1.07(088.8)
 (56) Патент США № 3641021, кл. 260-243, опублик. 1972.
 (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНА В ВИДЕ ИХ АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ С ГАЛОИДВОДОРОДНЫМИ КИСЛОТАМИ
 (57) Изобретение касается производных цефалоспорины, в частности соединений в D конфигурации общей формулы I
- $$n-R_4-C_6H_4-\overset{*}{C}H(OR_1)-C(O)-NH-X \quad (I),$$
- где X - группа $-\overset{O}{\parallel}C-N-C(S-CH_2)R_2$, R_1 - связанный через сложноэфирную связь остаток α -, β - или γ -аминокислоты, где NH_2 - группа может быть замещена CH_3 ; R_2 - 1-(низший алканоилокси)-

- C_1-C_2 -алкил; 1-(низший карбоксикарбонилокси)- C_1-C_2 -алкил; фталидил или 5-метил-1,3,4-диоксолен-2-он-4-илметил; R_3 - [(1-метил-1H-тетразол-5-илтиометил)]; [(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]; [(3-оксипиридазин-6-ил)тиометил]; [(1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]; [(1H-1,2,3-триазол-5-ил)тиометил] или [(1,2,3-тиадиазол-5-ил)тиометил]; R_4 - H, OH, в виде их аддитивных солей с галоидводородными кислотами, которые могут быть использованы в медицине как лекарственные средства. Для выявления активности среди производных цефалоспоринов были получены новые I. Их синтез ведут из соответствующего оксипроизводного цефалоспорины и кислоты общей формулы R_4-COOH , где значения R_4 указаны выше, причем NH_2 -группа защищена, при охлаждении в среде инертного органического растворителя в присутствии органического основания и дициклогексилкарбодимида с последующим снятием защитной группы. Испытания I показывают, что они проявляют антимикробную активность. 2 табл.

(19) **SU** (11) **1309912** **A3**

Изобретение относится к способу получения новых антибиотиков цефалоспоринового ряда - производных цефалоспоринов в виде их аддитивных солей с галоидводородными кислотами, которые могут найти применение в качестве лекарственных веществ в медицине.

Целью изобретения является получение новых цефалоспоринов, обладающих повышенной эффективностью биологического действия.

Пример. Синтез 1-ацетоксиэтил 7-[D-0-(1-аланил)миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 22, табл. 1).

А. 1-Ацетоксиэтил 7-(D-миндальамино)-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]3-цефем-4-карбоксилат растворяют в 30 мл хлористого метилена. При охлаждении льдом добавляют 210 мг ВОС-аланина, 25 мг 4-диметиламинопиридина и 270 мг дициклогексилкарбодиимида, и полученную смесь перемешивают в течение часа. Нерастворимое вещество отфильтровывают и фильтрат промывают 10%-ным водным раствором лимонной кислоты, водным раствором бикарбоната натрия, водным раствором хлористого натрия в указанном порядке и сушат над безводным сульфатом натрия. В результате удаления дистилляцией растворителя и последующего добавления петролейного эфира к полученному остатку получают 110 мг 1-ацетоксиэтил 7-[D-0-(ВОС-аланил)миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилата в виде желтоватого порошка.

ИК(нуджол, см⁻¹): 3350, 1770, 1750, 1680.

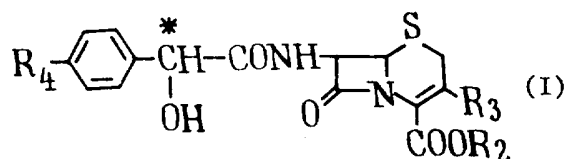
ЯМР [(CD₃)₂O, значения δ]: 0,75-1,92 (мультиплет, 15H), (CH₃)₃CO- 2x CH₃CH-, 2,07 (синглет, 3H, CH₃CO-), 2,68 (синглет, 3H, тиадиазол-CH₃), 3,62 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 3,93-4,27 (мультиплет, 1H, -CHNH-), 4,14, 4,49 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S в положении 3), 5,06 (дублет 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,35-5,95 (мультиплет, 2H, H в положении 7, ВОС-НН-) 6,00 (синглет, 1H, -CHCONH), 6,82, 6,91 (квартет, квартет, 1H, J = 7 Гц ОСНО-), 7,40 (синглет, 5H, фенил), 9,28 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -СОН-).

Соединение, полученное на стадии А, растворяют в 6 мл этилацетата. В полученный раствор добавляют 5 мл 2н раствора соляной кислоты в изопропиловом спирте, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа, после чего добавляют 6 мл этилацетата. Полученные белые кристаллы промывают эфиром с образованием 600 мг целевого соединения.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1755, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,49 (дублет, 6H, J = 6 Гц, 2x CH₃CH-), 2,09 (синглет, 3H, CH CO-), 2,70 (синглет, 3H, тиадиазол-CH), 3,65 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2) 4,15, 4,55 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S в положении 3), 4,8 (мультиплет, 1H, CH₃CH-), 5,08 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,74 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, -CHCONH-) 6,93, 7,02 (квартет, квартет, 1H, J = 6 Гц, CH₃CHO-), 7,45 (мультиплет, 5H, фенил), 8,7 (широкая, 3H, -NH₂) 9,45 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

Аналогично этому примеру получают следующие соединения формулы



в D-конфигурации, в виде их аддитивных солей с соляной кислотой, где значения радикалов R₁ - R₄ указаны в табл. 1, в которой использованы следующие сокращения:

Для R₁:

Ala: аланил;
Asn: аспарагинил;
Gly: глицил;
Val: валил;
Ser: серия;
Gln: глутаминил;
Phe: фенилаланил;
α-Asp α-аспартил;
α-Glu α-глутамил;
Met: метионил;
Lys: лизил;
Pro: пролил;
Sar: саркозил;
β-Ala: β-аланил;
Glg: глицилглицил.

Для R₂:

АОМ: ацетоксиметил;
 РОМ: пропионил оксиметил;
 n BOE: 1-н-бутирилоксиэтил;
 i VOM: изовалерилоксиметил;
 i BOE: изобутирилоксиэтил;
 n VOE: 1-н-валерилоксиэтил;
 i VOE: изовалерилоксиэтил;
 АОЕ: 1-ацетоксиэтил;
 РОЕ: 1-пропионилоксиэтил;
 РВЕ: 1-пивалоилоксиэтил;
 РVM: пивалоилоксиметил;
 РНТ: фталидил;
 ЕСЕ: 1-этоксикарбонилоксиэтил;
 ДОХ: 5-метил-1,3-диоксолен-2-15-он-4-илметил.

Для R₃:

MTD: [(5-метил-1,3,4-триадиазол-2-ил) тиометил];
 TD: [(1,3,4-триадиазол-2-ил) тиометил];
 MT: [(1-метил-1Н-тетразол-5-ил) тиометил];
 TR: [(1Н-1,2,3-триазол-5-ил) тиометил];
 TZ: [(1,2,3-триадиазол-5-ил) тиометил];
 CM: карбамоилоксиметил;
 PD: [(3-гидроксипиридазин-6-ил) тиометил].

Ацетоксиметил 7-[D-O-(1-аланил) миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-триадиазол-2-ил) тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 15)
 ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1760, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ¹]: 1,46 (дублет, 3Н, J = 7 Гц, -CH-CH), 2,08 (синглет, 3Н, -CO-CH₃), 2,68 (синглет, 3Н, триадиазол-CH₃), 3,65 (широкая, синглет, 2Н, Н₂ в положении 2), 4,20 (мультиплет, 1Н, -CH-CH₃), 4,17, 4,58 (дублет, дублет, J = 14 Гц, 2Н, -CH₂S - в положении 3), 5,05 (дублет, 1Н J = 5 Гц, Н в положении 6), 5,77 (дублет, дублет, 1Н, J = 5 и 9 Гц, Н в положении 7), 5,74 и 5,88 (дублет, дублет, 2Н, J = 7 Гц, -CH₂OCO-), 6,12 (синглет, 1Н, -CH-CONH-), 7,45 мультиплет, 5Н фенол), 8,62 (широкая, 3Н, -NH₃) 9,45 (дублет, 1Н, J = 9 Гц, -CONH-).

Пивалоилоксиметил 7-[D-O-(1-аланил)миндальамино]-3-(5-метил-1,3,4-триадиазол-2-ил) тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 25).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1785, 1755 и 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ¹]: 1,16 (синглет, 9Н, -CH₃х 3), 1,48 (дублет, 3Н, J = 8 Гц, -CH-CH₃), 2,68 (синглет, 3Н: триадиазол-CH₃), 3,64 (широкая синглет, 2Н, Н₂ в положении 2), 4,20 (мультиплет 1Н, -CH-CH₃), 4,12 и 4,57 (дублет, дублет, 2Н, J = 14 Гц, -CH₂S- в положении 3), 5,04 (дублет, 1Н, J = 5 Гц, Н в положении 6), 5,77 (дублет, дублет, 1Н, J = 5 и 9 Гц, в положении 7), 5,74 и 5,95 (дублет, дублет, 2Н, J = 7 Гц, -CH₂OCO-), 6,12 (синглет, 1Н, -CH-CONH-) 7,13 (мультиплет, 5Н, фенол), 8,63 (широкая, КН, -NH₃), 9,45 (дублет, 1Н, J = 9 Гц, -CONH-).

Пивалоилоксиметил 7-[D-O (1-валил) миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-триадиазол-2-ил) тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 39).

ИК (нуджол, см⁻¹): 3200, 1780, 1750, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ¹]: 0,96 (дублет, 6Н, J = 7 Гц, -CH(CH₃)₂), 1,18 (синглет, 9Н, -C(CH₃)₃), 2,30 (мультиплет, 1Н, -CH(CH₃)₂), 2,68 (синглет, 3Н, триадиазол-CH₃), 3,65 (широкая, синглет, 2Н, Н₂ в положении 2), 4,11 и 4,57 (дублет, дублет, 2Н, J = 14 Гц, -CH₂S- в положении 3), 4,10 (мультиплет, 1Н, -CH-i Pr), 5,05 (дублет, 1Н, J = 5 Гц, Н в положении 6), 5,60-6,05 (мультиплет, 3Н, Н в положении 7, -COOCH₂-), 6,15 (синглет, 1Н -CH-OCO), 7,25-7,70 (мультиплет, 5Н, фенол), 8,63 (широкая, 3Н, NH₃), 9,45 (дублет, 1Н, J = 9 Гц, -CONH-).

Пивалоилоксиметил 7-[D-O-(1-пропил) миндальамидо]-3-[(метил-1,3,4-триадиазол-2-ил) тиометил]-3-цефем-4-карбоксилат гидрохлорид (соединение 151).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1750, 1685.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ¹]: 1,16 (синглет, 9Н, -C(CH₃)₃), 1,70-2,40 (мультиплет, 4Н, Н₂ в положении 3 и 4 пролина), 2,68 (синглет, 3Н, триадиазол-CH₃), 3,05-3,45 (мультиплет, 2Н, Н₂ в положении 5 пролина), 3,64 (широкая, синглет, 2Н, Н₂ в положении 2), 4,10 и 4,55 (дублет, дублет, 2Н, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 4,35-4,53 (мультиплет, 1Н, Н в

положении 2 пролина), 5,05 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,55-6,05 (мультиплет, 3H, H в положении 7, -CO-CH₂-), 6,15 (синглет, 1H, -CHCONH-), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 9,30 (широкая, 2H, -NH₂), 9,40 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

Пивалоилоксиметил 7-[D-0-(саркозил) миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 179).

ИК (нуджол, см⁻¹): 3200, 1780, 1750, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,17 (синглет, 9H, -C(CH₃)₃), 2,60 (синглет, 3H-НСН), 2,68 (синглет, 3H тиадиазол, -СН), 3,65 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 4,12 (широкая, синглет, 2H, -CONH₂-), 4,14, 4,55 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 5,05 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6) 5,60-6,05 (мультиплет, 3H, H в положении 7, -CO₂CH₂-), 6,15 (синглет, 1H, -CHOCO-), 7,25-7,75 (мультиплет, 5H, фенил), 9,50 (мультиплет, 3H, -CONH, -NH₂).

(5-Метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил-метил) 7-[D-0-(1-аланил) миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 28).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1815, 1780, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,48 (дублет, 3H, J = 7 Гц, -CHCH₃), 2,18 (синглет, 3H, диоксолен-СН₃), 2,66 (синглет, 3H тиадиазол, -СН₃), 3,62 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 4,20 (мультиплет, 1H, -CHCH₂), 4,07, 4,65 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S в положении 3), 5,05 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,15 (синглет, 2H, -CO₂CH₂-), 5,72 (дублет х дублет, 1H, J = 5 и 9 Гц, H в положении 7), 6,13 (синглет, 1H -CHCONH-), 7,63 (мультиплет, 5H, фенил), 8,73 (широкая, 3H, -NH₂), 9,46 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

(5-Метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил-метил) 7-[D-0-(1-пролил)-миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 154).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1820, 1785, 1740, 1680.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,7-2,4 (мультиплет, 7H, H₂ в положениях 3 и 4 пролина, диоксолен -СН₃), 2,70 (синглет, 3H, тиадиазол-СН₃), 3,05-3,4 (мультиплет, 2H, H₂ в положении 5 пролина) 3,59, 3,97 (дублет, дублет, 2H, J = 18 Гц, H₂ в положении 2) 4,07, 4,87 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 4,35-4,53 (мультиплет, 1H, H в положении 2 пролина), 5,04 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,15 (синглет, 2H, -CO₂CH₂-), 5,81 (дублет х дублет, 1H, J = 9 и 5 Гц, H в положении 7), 7,42 (мультиплет, 5H, фенил), 9,3 (широкая, 2H, NH₂), 9,40 (дублет, 1H, 9 Гц, -CONH).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(глицил) миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 8).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1760, 1685.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,48, 1,50 (дублет, дублет, 3H, J = 6 Гц, -CHCH), 2,03, 2,07 (синглет, синглет, 3H-СООН₃), 2,68 (синглет, 3H, тиадиазол -СН₃), 3,65 (широкая, синглет, 2H, H в положении 2), 3,97 (широкая, синглет, 2H, -ОСОСН₂-), 4,13, 4,50 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CHS - в положении 3), 5,07 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,7 (мультиплет, 1H, H в положении 7). 6,12 (синглет, 1H-CHCONH-), 6,92, 7,01 (квартет, квартет, 1H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 8,6 (широкая, 3H, -NH₂), 9,45 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(1-α-аспарагил)миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 106).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1760, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO значения δ]: 1,49, 1,52 (дублет, дублет, 3H, 7 Гц, -CHCH₃), 2,03, 2,07 (синглет, синглет, 3H, -СООН₃), 3,05 (дублет, 2H, J = 6 Гц, -CH₂CO₂-), 2,70 (синглет, 3H, тиадиазол - СН₃), 3,73 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 3,90-4,85 (мультиплет, 3H, -СНН₃-, -СН₂S-) 5,05-5,07 (дублет, дублет, 2H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,6 (муль-

типлет, 1H, H в положении 7), 6,09 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,85, 6,98 (квартет, квартет, 1H, J = 7 Гц, -CHCH₃), 7,6 (мультиплет, 6H, фенил, -CO₂H), 8,7 (широкая, синглет, 3H, -NH₂), 9,48 (дублет, 1H, -CONH-).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(1-глутаминил)миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 78).

ИК (нуджол, см⁻¹): 3100, 1785, 1720, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,46, 1,48 (дублет, дублет, 3H, 6 Гц, -CHCH₃), 2,03, 2,06 (синглет, синглет, 3H, -COOH₃), 2,1-2,65 (мультиплет, 4H, -CH₂CH₂-), 2,66 (синглет, 3H, тиадиазол-CH₃), 3,65 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 4,13, 4,51 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 4,85 (мультиплет, 1H, -CHNH), 5,07 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,7 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,1 (синглет, 1H-CHCONH-), 6,91, 7,1 (квартет, квартет, 1H, J = 7 Гц, -CHCH₃), 7,46 (мультиплет, 5H, фенил), 8,7 (широкая 5H, NH₂, -CONH), 9,20 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(1-лизил)миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 134).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1750, 1680.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,2-1,93 (широкая, 6H, -(CH₂)₃), 1,48, 1,50 (дублет, дублет, 3H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 2,06, 2,08 (синглет, синглет, 3H, -COCH₃), 2,68 (синглет, 3H, тиадиазол-CH₃), 2,75 (широкая, 2H, -CHNH₂⁺), 4,03 (мультиплет, 1H, -CHNH⁺), 3,68 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 4,16, 4,56 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S в положении 3), 5,05 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,75 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,11 (синглет, 1H, -CHCOH-), 6,94, 7,00 (квартет, квартет, 1H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 7,45 (мультиплет, 5H, фенил), 8,15 (широкая, 3H, NH₂⁺), 8,83 (широкая, 3H, NH₂⁺), 9,45 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(1-метионил)миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-ти-

адиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 162).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1750, 1685.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,47, 1,50 (дублет, дублет, 3H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 2,01 (синглет, 3H, CH₃S-), 2,04, 2,07 (синглет, синглет, 3H, -COCH₃), 2,3 (мультиплет, 4H-CH₂CH₂) 3,68 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 4,2-4,62 (мультиплет, 3H, -CH₂S в положении 3, -CHNH₂⁺), 5,06 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,8 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,03 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,94, 7,04 (квартет, квартет, 1H, J = 4 Гц, -CHCH₃), 7,45 (мультиплет, 5H, фенил), 8,6 (широкая, 3H, -NH₂), 9,6 (дублет, 1H, -CONH).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(1-фенилаланил)миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 92).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1755, 1685.

ЯМР [(CD₃)₂SO значения δ]: 1,48, 1,50 (дублет, дублет, 3H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 2,03, 2,06 (синглет, синглет, 3H, -COCH₃), 2,68 (синглет, 3H, тиадиазол-CH₃), 3,22 (дублет, 2H, J = 7 Гц, -CHCH₂), 3,62 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 4,18, 4,66 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 4,7 (мультиплет, 1H, -CHNH₂), 5,06 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,52-5,89 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,06 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,75-7,13 (мультиплет, 1H, -CHCH₃), 7,21 (синглет, 5H, фенил), 7,37 (синглет, 5H, фенил), 8,84 (широкая, 3H, -NH₂), 9,42 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(1-пропил)миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 148).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1785, 1750, 1685.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,48, 1,50 (дублет, дублет, 3H, J = 6 Гц, CH₃CH-), 1,70, 2,40 (мультиплет, 7H, H₂ в положениях 3 и 4 пролина, CH₃CO-), 2,70 (синглет, 3H, тиадиазол-CH₃), 3,05-3,45 (мультиплет,

2H, H₂ в положениях 5 пролина), 3,64 (широкая, синглет, 2H H₂ в положении 2), 4,10, 4,55 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц - CH₂S - в положении 3), 4,35-4,53 (мультиплет, 1H, H в положении 2 пролина), 5,04, 5,06 (дублет, дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,85 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, -CHCONH), 6,94, 7,00 (квартет, квартет, 1H, J = 6 Гц, CH₂CH-), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 9,30 (широкая, 2H, -NH₂), 9,46 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(β-аланил) миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3-тиадиазол-2-ил) тиометил]-3-цефем-4-карбоксилат гидрохлорид (соединение 190).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1785, 1765, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,46, 1,48 (дублет, дублет, 3H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 2,00, 2,04 (синглет, синглет, 3H, -COCH₃), 2,35 (триплет, 2H, J = 6 Гц, -COCH₂-), 2,68 (синглет, 3H, тиадиазол-CH₃), 3,1 (мультиплет, 2H, -CHNH₂), 3,65 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 4,12, 4,52 (дублет, дублет, 1H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 4,15, 4,55 (дублет, дублет, 1H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 5,09 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,7 (дублет х дублет, 1H, J = 9 и 5 Гц, H в положении 7), 6,15 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,88, 6,96 (квартет, квартет, 1H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 7,4 (мультиплет, 5H, фенил), 8,73 (широкая, 3H, -NH₂), 9,46 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(глицил) миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиометил]-3-цефем-4-карбоксилат гидрохлорид (соединение 204).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1760, 1680, 1630.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,50 (дублет, 3H, J = 5 Гц, -CHCH₃), 2,03, 2,06 (синглет, синглет, 3H, -COCH₃), 2,68 (синглет, 3H, тиадиазол-CH₃), 3,63 (широкая, синглет, 4H, H₂ в положении 2, -CH₂NH₂), 3,85-4,2 (мультиплет, 4H, -CH₂S в положении 3), -CH₂NH-), 5,05 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,52-5,93 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,04 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,92, 7,01

(квартет, квартет, 1H, J = 5 Гц, -CHCH₃), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 8,29 (широкая, 3H, -NH₂), 8,89 (широкая, 1H, -CH₂NH), 9,40 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

1-Этоксикарбонилоксиэтил 7-[D-0-(1-аланил) миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиометил]-3-цефем-4-карбоксилат гидрохлорид (соединение 27).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1785, 1765, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,22 (триплет, 3H, J = 7 Гц, -CH₂CH₃), 1,48 (дублет, 3H, J = 7 Гц, CH₂CHCO-), 1,50 (дублет, 3H, J = 4 Гц, -OCHCH₃), 2,68 (синглет, 3H, тиадиазол-CH₃), 3,65 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 3,90-4,25 (мультиплет, 5H, -CH₂S в положении 3, -CH₂CH₃, -CHNH₂), 5,06, 5,08 (дублет, дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,55-5,93 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,82, 6,90 (квартет, квартет, 1H, J = 4 Гц, CHCHO-), 7,45 (мультиплет, 5H, фенил), 8,68 (широкая, 3H, -NH₂), 9,46 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

Фталидил 7-[D-0-(1-аспарагинил) миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиометил]-3-цефем-4-карбоксилат гидрохлорид (соединение 68).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1750, 1675, 1650.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 2,90 (дублет, 2H, J = 6 Гц, -CH₂CO-), 2,70 (синглет, 3H, тиадиазол-CH₃), 3,72 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 4,30 (мультиплет, 1H, -CHNH₂), 4,20, 4,85 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 5,15 (дублет, 1H, J = 5 Гц, H в положении 6), 5,65 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,14 (синглет, 1H, -CHCONH-), 7,45 (мультиплет, 8H, фенил, OCHO-, -CONH₂), 7,80 (мультиплет, 4H, фталидил), 8,55 (широкая, синглет, 3H, -NH₂), 9,45 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(1-аланил) миндальамидо]-3-[(1H-1,2,3-тиазол-5-ил) тиометил]-3-цефем-4-карбоксилат гидрохлорид (соединение 380).

ИК (нуджол, см⁻¹): 1785, 1760, 1685.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,50 (дублет, 6H, J = 6 Гц, 2 х -CHCH₃),

2,05, 2,08 (синглет, синглет, $-\text{COCH}_3$), 3,70 (широкая, синглет, 2H, H_2 в положении 2), 4,15, 4,55 (дублет, дублет, 2H, $J = 14$ Гц $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 4,32 (мультиплет, 1H, $-\text{CHNH}_2$), 5,05 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, H в положении 6), 5,51 (широкая, 1H, триазол-NH-), 5,75 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H- CHCONH), 6,92, 7,01 (квартет, квартет, 1H, $J = 6$ Гц, CHCHO -), 7,45 (мультиплет, 5H, фенил), 7,75 (синглет, 1H, H в положении 4 триазола), 8,72 широкая, 3H, $-\text{NH}$), 9,50 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}$ -).

1-Изобутирилоксиэтил 7-[D-0-(1-аланил)миндальамидо]-3-[(1,2,3-тиадиазол-5-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 399).

ИК (нуджол, см^{-1}): 3250, 1780, 1740, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, значения δ']: 1,16 (дублет, 6H, $J = 7$ Гц, $-(\text{CH}_3)_2$), 1,46 (дублет, 3H, $J = 8$ Гц, CH_3CHCO), 1,53, 1,56 (дублет, дублет, 1H, $J = 6$ Гц, CH_3CHO -), 2,3-3,0 (мультиплет, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,7 (широкая, синглет, 2H, H_2 в положении 2), 4,13-4,58 (мультиплет, 3H, $-\text{CH}_2\text{S}$ в положении 3, $-\text{CHNH}_2$), 5,1 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, H в положении 6), 5,7 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,05 (синглет, 1H, $-\text{CHCONH}$ -), 6,9, 7,15 (квартет, квартет, 1H, $J = 6$ Гц, $-\text{CHCH}_3$), 7,2-7,6 (мультиплет, 5H, фенил), 8,95 (широкая, 3H- NH_2), 9,32 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}$ -), 9,57 (синглет, 1H, H в положении 4 тиадиазола).

Пивалоилоксиметил 7-[- α -(1-аланил)-п-гидроксииндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 465).

ИК (нуджол, см^{-1}): 3350, 1780, 1740, 1685.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, значения δ']: 1,18 (синглет, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,46 (дублет, 3H, $J = 7$ Гц, CH_3CH -), 2,67 (синглет, 3H, тиадиазол- CH_3), 3,65 (широкая, синглет, 2H, H_2 в положении 2), 4,25 (мультиплет, 1H, CH_3CH -), 4,14, 4,60 (дублет, дублет, 2H, $J = 14$ Гц, $-\text{CH}_2\text{S}$ в положении 3), 5,05 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, H в положении 6), 5,65-6,00 (мультиплет, 4 H- CO_2CH_2 -, H в положении 7, $-\text{OH}$), 6,10 (синглет, 1H,

$-\text{CHCONH}$ -), 6,75, 7,25 (дублет, дублет, 4H, $J = 9$ Гц, фенил), 8,70 (широкая, 3H, $-\text{NH}_2$), 9,43 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}$ -).

5 1-Ацетоксиэтил 7-[D-0-(1-аланил)-миндальамидо]-3-карбамоилоксиметил-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 410).

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1750, 1700, 1680.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, значения δ']: 1,48 (дублет, 6H, $J = 7$ Гц, 2 x CH_3CH -), 2,08 (синглет, 3H, CH_3CO -), 3,60 (широкая, синглет, 2H, H_2 в положении 2), 4,25 (мультиплет, 1H, CH_3CHCO -), 4,65, 4,90 (дублет, дублет, $J = 14$ Гц, $-\text{CH}_2\text{O}$ - в положении 3), 5,08 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, H в положении 6), 5,57-5,88 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,10 (синглет, 1H- CHCONH -), 6,60 (широкая, 2H, $-\text{CONH}_2$), 6,92, 7,00 (квартет, квартет, 1H, $J = 7$ Гц, CH_3CHO -), 7,40 (мультиплет, 5H, фенил), 8,68 (широкая, 3H, $-\text{NH}_2$), 9,45 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}$ -).

1-Этоксикарбонилоксиэтил 7-[D-0-(пролил)миндальамидо]-3-[(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиометил]-3-цефем-4-карбоксилатгидрохлорид (соединение 153).

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1760, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, значения δ']: 1,21 (триплет, 3H, $J = 7$ Гц, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,53 (дублет, 3H, $J = 5$ Гц, $-\text{OCHCH}_3$), 1,75-2,38 (мультиплет, 4H, CH_2 в положениях 3 и 4 пролина), 2,69 (синглет, 3H, тиадиазол CH_3), 3,1-3,5 (мультиплет, 2H, CH_2 в положении 5 пролина), 3,64 (широкая, синглет, 2H H_2 в положении 2), 3,9-4,8 (мультиплет, 5H, CH_2S в положении 3, $-\text{CH}_3\text{CH}$, CH в положении 2 пролина), 5,08 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, CH в положении 6), 5,56-5,95 (мультиплет, 1H, CH в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, $-\text{CHCONH}$ -), 6,88 (квартет, квартет, 1H, $J = 5$ Гц, CH_3CHO), 7,58 (широкая, синглет, 5H, фенил), 9,5 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}$ -), 8,5-10,8 (широкая, 2H, $-\text{NH}_2$).

Аналогично получают другие соединения формулы I, значения радикалов которых расшифрованы в табл. 1, обладающие следующими физико-химическими свойствами.

Соединение 11.

ИК (нуджол, см^{-1}): 3360-3180, 1780, 1760, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,16 (синглет, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,68 (синглет, 3H, триадиазол, $-\text{CH}_3$), 3,63 (широкий синглет, 2H, H_2 в положении 2), 4,15, 4,54 (дублет, дублет, 2H, $J = 14$ Гц, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 5,05 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, H - в положении 6), 5,62-6,00 (мультиплет, 3H, -H в положении 7, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 6,13 (синглет, 1H, $-\text{CH}-\text{OCO}$), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 8,54 (широкая, синглет, 3H, $-\text{NH}_3$), 9,46 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 13.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1755, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,22 (триплет, 3H, $J = 7$ Гц, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,53 (дублет, 3H, $J = 6$ Гц, $-\text{OCHCH}_3$), 2,68 (синглет, 3H, триадиазол - CH_3), 3,64 (широкая, синглет, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,8-4,7 (мультиплет, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2NH_3 , $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 5,05 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, H в положении 6), 5,5-5,91 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,13 (синглет, 1H, $-\text{CHCO}$), 6,8, 6,89 (квартет, квартет, 1H, $J = 6,5$ Гц, $-\text{OCHCH}_3$), 7,15-7,78 (мультиплет, 5H, фенил), 8,3-9,1 (широкая, 3H, $-\text{NH}_3$), 9,46 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 14.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1815, 1780, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 2,18 (синглет, 3H, диоксолен, $-\text{CH}_3$), 2,70 (синглет, 3H, триадиазол - CH_3), 3,65 (широкая, синглет, 2H, -H в положении 2), 4,0 (широкая, синглет, 2H, $-\text{OSOCCH}_2-$), 4,05, 4,72 (дублет, дублет, 2H, $J = 14$ Гц, $-\text{CHS}$ - в положении 3), 5,04 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, -H в положении 6), 5,15 (широкая, синглет, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 5,72 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, $-\text{CHCONH}-$), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 8,75 (широкая, 3H, $-\text{NH}_3$), 9,45 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 21.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1750, 1685.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 0,9 (дублет, 6H, $J = 6,5$ Гц, $-(\text{CH}_3)_2$),

1,5 (дублет, 6H, $J = 6,5$ Гц, $\text{CH}_3\text{CHO}-\text{CH}_2\text{CHNH}_3^+$), 1,7-2,2 (мультиплет, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,18 (широкая, синглет, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 2,68 (синглет, 3H, триадиазол - CH_3), 3,84 (широкая, синглет, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,9-4,75 (мультиплет, 3H, $-\text{CHNH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 5,06 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, -H - в положении 6), 5,53-5,91 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,13 (синглет, 1H, $-\text{CHCO}-$), 6,93, 7,02 (квартет, квартет, 1H, $J = 6,5$ Гц, $-\text{CO}_2\text{CH}-$), 7,2-7,75 (мультиплет, 5H, фенил), 8,5-9,1 (широкая, 3H, $-\text{NH}_3$), 9,46 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 24.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1785, 1745, 1695.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,15 (синглет, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,49 (дублет, 6H, $J = 6$ Гц, 2 x $\text{CH}_3\text{CH}-$), 2,68 (синглет, 3H, триадиазол - CH), 3,65 (широкая, синглет, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,85-4,75 (мультиплет, 3H, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $\text{CH}_3\text{CHCO}-$), 5,08 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, -H в положении 6), 5,55-5,95 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,13 (синглет, 1H, $-\text{CHCONH}-$), 6,9-7,05 (мультиплет, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 7,44 (мультиплет, 5H, фенил), 8,75 (широкая, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9,45 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 26.

ИК (нуджол, см^{-1}): 3350, 1780, 1740, 1675.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,48 (дублет, $J = 7$ Гц, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}-$), 2,66 (синглет, 3H, триадиазол - CH_3), 3,68 (широкая, синглет, 2H, H_2 в положении 2), 4,08-4,60 (мультиплет, 3H, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $-\text{CHCH}_3$), 5,04 (дублет, $J = 5$ Гц, 1H, -H в положении 6), 5,70 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, $-\text{OCHCO}$), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 7,64 (дублет, $J = 2$ Гц, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}-$), 7,89 (мультиплет, 4H, фталид), 8,69 (широкая, синглет, 3H, $-\text{NH}$), 9,47 (мультиплет, 1H, $-\text{CONH}-$).

Соединение 42.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1815, 1780, 1680.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 0,97 (дублет, $J = 7$ Гц, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 2,17 (синглет, 3H, диоксолен - CH_3), 2,2 (мультиплет, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,67

(синглет, 3Н, триадиазол- CH_3), 3,63 (широкая, синглет, 2Н, $-\text{H}_2$ в положении 2), 40 (мультиплет, 1Н, $-\text{CHCO}_2$), 4,11, 4,56 (дублет, дублет, $J = 14$ Гц, 2Н, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 5,04 (дублет, $J = 5$ Гц, 1Н, -Н в положении 6), 5,16 (синглет, 2Н, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2$), 5,71 (дублет, дублет, $J = 5$ и 9 Гц Н в положении 7), 6,15 (синглет, 1Н, $-\text{CO}_2\text{CH}-$), 7,63 (мультиплет, 5Н, фенил), 8,8 (широкая, 3Н, $-\text{NH}_3$), 9,4 (дублет, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 64.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1755, 1675.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,50 (дублет, 3Н, $J = 6$ Гц, $-\text{CHCH}_3$), 2,03, 2,05 (синглет, синглет, 3Н, $-\text{COOH}_3$), 2,69 (синглет, 3Н, триадиазол- CH_3), 2,91 (дублет, 2Н, $-\text{CH}_2-\text{CO}$), 3,65 (широкая, синглет, 2Н, H_2 в положении 2, 3, 90-4,65) (мультиплет, 3Н, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $-\text{CHNH}_3^+$), 5,06 (дублет, 1Н, $J = 5$ Гц, -Н в положении 6), 5,50-5,95 (мультиплет, 1Н, -Н в положении 7), 6,06 (синглет, 1Н, $-\text{CH}-\text{CONH}-$), 6,89, 6,98 (квартет, 1Н, $J = 6$ Гц, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 7,05-7,85 (мультиплет, 7Н, фенил, $-\text{CONH}$), 8,57 (широкая, 3Н, NH_3^+), 9,45 (дублет, 1Н, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 69.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1755, 1675.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,22 (триплет, 3Н, $J = 7$ Гц, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,53 (дублет, 3Н, $J = 6$ Гц, CH_2CHOCO), 2,69 (синглет, 3Н, триадиазол- CH_3), 2,91 (дублет, 2Н, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3,66 (широкая, синглет, 2Н, NH_2 в положении 2), 3,9-4,78 (мультиплет, 3Н, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $-\text{CHNH}_3^+$), 5,06 (дублет, 1Н, $J = 5$ Гц, -Н в положении 6), 5,5-5,94 (мультиплет, 1Н, -Н в положении 7), 6,10 (синглет, 1Н, $-\text{CHCONH}-$), 6,83, 6,90 (квартет, квартет, 1Н, $J = 6$ Гц, $-\text{CHCH}_3$), 7,40 (мультиплет, 5Н, фенил), 8,52 (широкая, синглет, 3Н $-\text{NH}_3$), 9,46 (дублет, 1Н, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 70.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1815, 1780, 1675.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 2,16 (синглет, 3Н, диоксолен, $-\text{CH}_3$), 2,70 (синглет, 3Н, триадиазол- CH_3), 2,92 (дублет, 2Н, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 3,66 (широкая,

синглет, 2Н, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,93-4,76 (мультиплет, 3Н, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $-\text{CHNH}_3^+$), 5,04 (дублет, 1Н, $J = 5$ Гц, -Н в положении 6), 5,17 (широкая, синглет, 2Н, $-\text{CO}_2\text{CH}_2$), 5,72 (мультиплет, 1Н, -Н в положении 7), 6,10 (синглет, 1Н, $-\text{CHCONH}-$), 7,45 (мультиплет, 5Н, фенил), 8,76 (широкая, синглет, 3Н, $-\text{NH}_3$), 9,46 (дублет, 1Н, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 83.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1755, 1670.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,23 (триплет, 3Н, $J = 7$ Гц, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$), 1,52 (дублет, 3Н, $J = 6$ Гц, $-\text{CHCH}_3$), 2,25 (мультиплет, 4Н, $-\text{C}_2\text{H}_4-$), 2,68 (синглет, 3Н, триадиазол- CH_3), 3,64 (широкая, синглет, 2Н, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,90-4,95 (мультиплет, 5Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $-\text{CHNH}_3^+$), 5,05 (дублет, 1Н, $J = 5$ Гц, -Н в положении 6), 5,55-5,93 (мультиплет, 1Н, -Н в положении 7), 6,43-7,28 (мультиплет, 3Н, $-\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$), 7,16-7,80 (мультиплет, 5Н, фенил), 8,82 (широкая, 3Н, $-\text{NH}_3$), 9,48 (дублет, 1Н $J = 9$ Гц, $\text{CONH}-$).

Соединение 84.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1820, 1780, 1760, 1665.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 2,17 (синглет, 3Н, диоксолен- CH_3), 2,3 (мультиплет, 4Н, $-(\text{CH}_2)_2-$), 2,67 (синглет, 3Н, триадиазол- CH_3), 3,6 (широкая, синглет, 2Н, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,9-4,8 (мультиплет, 3Н, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $-\text{CH}$, H_3^+), 5,07 (дублет, $J = 5$ Гц, 1Н, -Н в положении 6), 5,15 (синглет, 2Н, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 5,7-5,92 (мультиплет, 1Н, -Н в положении 7), 6,11 (синглет, 1Н, $-\text{OCHCO}$), 7,3 (мультиплет, 7Н, $-\text{CONH}_2$, фенил), 8,78 (широкая, 3Н, $-\text{NH}_3$), 9,40 (дублет, $J = 9$ Гц, 1Н, $-\text{CONH}-$).

Соединение 139.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1755, 1680.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,20-2,25 (широкая, 6Н, $-(\text{CH}_2)_5$), 1,23 (триплет, 3Н, $J = 7$ Гц, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,54 (дублет, 3Н, $J = 6$ Гц, CH_2CHOCO), 2,68 (синглет, 3Н, триадиазол- CH_3), 2,70 (широкая, 2Н, $-\text{CH}_2\text{NH}_3$), 3,68 (широкая, синглет, 2Н, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,90-4,85 (мультиплет, 5Н, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,

-CHNH₃), 5,07 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,67-5,93 (мультиплет, 1H, -H - в положении 7), 6,16 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,83, 6,91 (квартет, квартет, 1H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 7,46 (мультиплет, 5H, фенил), 8,15 (широкая, 3H, NH₃⁺), 8,81 (широкая, 3H, -NH₃⁺), 9,48 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

Соединение 140.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1820, 1780, 1750, 1680.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,2-2,2 (широкая, 6H, -(CH₂)₃-), 2,18 (синглет, 3H, диоксолен-CH₃), 2,67 (синглет, 3H, триадиазол-CH₃), 2,70 (широкая, 2H, -CH₂NH₃), 3,65 (широкая, синглет, 2H, -H₂ в положении 2), 4,0-4,7 (мультиплет, 3H, -CH₂S - в положении 3, -CHNH), 5,06 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,14 (синглет, 2H, -CO₂CH₂-), 5,75 (мультиплет, 1H, H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, -CHCONH-), 7,44 (мультиплет, 5H, фенил), 8,14 (широкая, 3H, NH₃⁺), 8,78 (широкая, 3H, -NH₃⁺), 9,43 (дублет, 1H, J = 9 Гц, CONH-).

Соединение 150.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1785, 1745, 1695.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,14 (синглет, 9H: -C(CH₃)₃), 1,50 (дублет, 3H, J = 5 Гц, CH₃CH-), 1,70-2,40 (мультиплет, 4H, H₂ в положении 3 и положении 4 пролина), 2,68 (синглет, 3H, триадиазол-CH₃), 3,1-3,5 (мультиплет, 2H, -H₂ в положении 5 пролина), 3,63 (широкая, синглет, 2H, -H₂ в положении 2), 4,0-4,75 (мультиплет, 3H, -CH₂S - в положении 3, -H в положении 2 пролина), 5,06 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,55-5,90 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,88, 6,96 (квартет, квартет, 1H, J = 5 Гц, -CHCH₃), 7,44 (мультиплет, 5H, фенил), 9,48 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-), 9,0-10,0 (широкая, 2H, -NH₂).

Соединение 210.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1815, 1780, 1760, 1670, 1630.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 2,18 (синглет, 3H, диоксолен, -CH₃), 2,68 (синглет, 3H, триадиазол-CH₃), 3,68 (широкая, 4H, -H₂ в положении 2, -CH₂NH₃), 3,8-4,1 (мультиплет, 4H,

-CH₂S - в положении 3, -CH₂NH-), 5,04 (дублет, J = 5 Гц, 1H, -H в положении 6), 5,15 (синглет, 2H, -CO₂-CH₂), 5,52-5,9 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,02 (синглет, 1H, -CO₂CH-), 7,4 (мультиплет, 5H, фенил), 8,91 (широкая, 4H, -CH₂N, -NH₃), 9,38 (дублет, J = 9 Гц, -CONH-).

Соединение 330.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1750, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,48, 1,50 (дублет, дублет, 3H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 2,03, 2,07 (синглет, синглет, 3H, -COCH₃), 3,65 (широкая синглет, 2H, -H₂ в положении 2), 3,97 (мультиплет, 5H тетразол-CH₂CO-), 4,15, 4,32 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, CH₂S - в положении 3), 5,02 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,6 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,13 (синглет, 1H, -CH-CONH-), 6,92, 7,01 (квартет, квартет, 1H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 8,55 (широкая, 3H, -NH₃), 9,45 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH).

Соединение 332.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1740, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,15 (синглет, 9H; -C(CH₃)₃), 1,51 (дублет, 3H, J = 6 Гц, -O-CH-CH₃), 3,66 (широкая, синглет, 2H, -H₂ в положении 2), 3,70-4,75 (мультиплет, 7H, тетразол-CH₃, CH₂CO-, -CH₂S - в положении 3), 4,9-5,25 (мультиплет, 1H, -H в положении 6), 5,5-5,9 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,13 (синглет, 1H, -CH-CONH-), 6,65-7,10 (мультиплет, 1H, -O-CH-CH₃), 7,44 (мультиплет, 5H, фенил), 8,75 (широкая, 3H, -NH₃⁺), 9,45 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

Соединение 335.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1760, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,21 (триплет, 3H, J = 7 Гц, -CH₂CH₃), 1,53 (дублет, 3H, J = 6 Гц, -OCHCH₃), 3,64 (широкая, синглет, 2H, H₂ в положении 2), 3,90-4,90 (мультиплет, 9H, тетразол-CH₃, -CH₂CO-CH₂S - в положении 3, -CH₂CH₃), 5,01 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,65 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,85 (мультиплет, 1H, -OCHCH₃), 7,40

(мультиплет, 5H, фенил), 8,68 (широкая, синглет, 3H, $-\text{NH}_3$), 9,46 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 336.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1815, 1780, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 2,18 (синглет, 3H, диоксолен-CH), 3,64 (широкая, синглет, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,95 (мультиплет, 5H, тетразол- CH_3 , $-\text{OSCH}_2-$), 4,05, 4,72 (дублет, дублет, 2H, $J = 14$ Гц, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 5,04 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, $-\text{H}$ в положении 6), 5,15 (широкая синглет, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 5,72 (мультиплет, 1H, $-\text{H}$ в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, $-\text{CHCONH}-$), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 8,75 (широкая, 3H, $-\text{NH}_3$), 9,45 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 344.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1755, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,49 (дублет, 6H, $J = 6$ Гц, 2 x $\text{CH}_3\text{CH}-$), 2,09 (синглет, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 3,65 (широкая, синглет, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,92 (синглет, 3H, тетразол- CH_3), 4,0-4,8 (мультиплет, 3H, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $-\text{CH}-\text{NH}_3$), 5,08 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, $-\text{H}$ в положении 6), 5,74 (мультиплет, 1H, $-\text{H}$ в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, $-\text{CH}-\text{CO}-\text{H}$), 6,95 (мультиплет, 1H, $J = 6$ Гц, $\text{CH}_3\text{CHO}-$), 7,45 (мультиплет, 5H, фенил), 8,7 (широкая 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9,45 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 346.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1740, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,14 (синглет, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,44, 1,55 (дублет, дублет, 6H, $J = 6$ Гц, $-\text{OCH}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CO}-$), 3,65 (широкая, синглет, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,75-4,7 (мультиплет, 6H, тетразол- CH_3 , $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 4,9-5,2 (мультиплет, 1H, $-\text{H}$ в положении 6), 5,5-5,9 (мультиплет, 1H, $-\text{H}$ в положении 7), 6,12 (синглет, 2H, $-\text{CH}-\text{CONH}-$), 6,65-7,10 (мультиплет, 16, $-\text{OCH}-\text{CH}_3$), 7,4 (мультиплет, 5H, фенил), 8,75 (широкая, 3H, $-\text{NH}_3$), 9,45 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 347.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1785, 1755, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,16 (синглет, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,47 (дублет 3H, $J = 7$ Гц, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3,64 (широкая, синглет, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,93 (синглет, 3H, тетразол- CH_3), 4,0-4,7 (мультиплет, 3H, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, $-\text{CHNH}_3^+$), 5,02 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, $-\text{H}$ в положении 6), 5,60-6,05 (мультиплет, 3H, $-\text{H}$ в положении 7, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 6,13 (синглет, 1H, $-\text{CH}-\text{CONH}-$), 7,42 (мультиплет, 5H, фенил), 8,63 (широкая, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9,45 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 349.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1785, 1765, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,22 (триплет, 3H, $J = 7$ Гц, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,48 (дублет, 3H, $J = 7$ Гц, $\text{CH}_3\text{CHCO}-$), 1,50 (дублет, 3H, $J = 4$ Гц, $-\text{OCHCH}_3$), 3,65 (широкая, синглет, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,9-4,4 (мультиплет, 8H, тетразол CH_3 , $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3, CH_2CH_3 , $-\text{CH}-\text{NH}_3^+$), 5,07 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, $-\text{H}$ в положении 6), 5,7 (мультиплет, 1H, $-\text{H}$ в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, $-\text{CHCONH}$), 6,85 (мультиплет, 1H, $-\text{O}-\text{CHCH}_3$), 7,45 (мультиплет, 5H, фенил), 8,68 (широкая, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9,46 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 350.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1815, 1780, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,48 (дублет, 3H, $J = 7$ Гц, $-\text{CHCH}_3$), 2,18 (синглет, 3H, диоксолен- CH_3), 3,62 (широкая, синглет, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,92 (синглет, 3H, тетразол- CH_3), 4,20 (мультиплет, 1H, $-\text{CH}-\text{NH}_3$), 4,07, 4,65 (дублет, дублет, 2H, $J = 14$ Гц, $-\text{CH}_2$ в положении 3), 5,04 (дублет, 1H, $J = 5$ Гц, $-\text{H}$ в положении 6), 5,15 (синглет, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 5,73 (мультиплет, 1H, $-\text{H}$ в положении 7), 6,13 (синглет, 1H, $-\text{CH}-\text{CONH}-$), 7,4 (мультиплет, 5H, фенил), 8,73 (широкая, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9,46 (дублет, 1H, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}$).

Соединение 392.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1780, 1760, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, значения δ : 1,48, 1,51 (дублет, дублет, 3H, $J = 6$ Гц, $-\text{CH}_3\text{CH}-$), 2,04, 2,07 (синглет, синглет, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 3,66 (широкая, 2H, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,96 (широкая,

синглет, 2H, -CH CO-), 4,13, 4,50 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂-, в положении 3), 5,06 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,7 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,11 (синглет, 1H, -CHCO-), 6,92, 7,01 (квартет, квартет, 1H, J = 6 Гц, -CHCH₃), 7,42 (мультиплет, 5H, фенил), 8,3 (широкая, 3H, -NH₃⁺), 8,92 (синглет, 1H, тетразол, -H), 9,48 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

Соединение 393.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1750, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,15 (дублет, 6H, J = 7 Гц, -CH₃ x 2), 1,54, 1,56 (дублет, дублет, 3H, J = 6 Гц, CH₃CHO-), 2,3-2,0 (мультиплет, 1H, -CH(CH₃)₂), 3,68 (широкая, синглет, 2H, -N₂ в положении 2), 3,95 (широкая, синглет, 2H, -CH₂CO-), 4,12-4,5 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 5,10 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,72 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,93, 7,01 (квартет, квартет, J = 6 Гц, -CHCH₃), 7,45 (мультиплет, 3H, фенил), 8,92 (синглет, 1H, триадиазол - H), 9,5 (мультиплет, 4H, -NH₃⁺, -CONH).

Соединение 395.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1760, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,21 (триплет, 3H, J = 7 Гц, -CH₂CH₃), 1,53 (дублет, 3H, J = 6 Гц, -OCHCH₃), 3,63 (широкая, синглет, 2H, -H в положении 2), 3,7-4,8 (мультиплет, 6H, -CH₂CH₃, -CH₂NH₃⁺, -CH₂ в положении 3), 5,06 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,45-5,92 (мультиплет, 1H, в положении 7), 6,13 (синглет, 1H, -CHCO-), 6,81, 6,88 (квартет, квартет, 1H, J = 6,5 Гц, -OCHCH₃), 7,5 (мультиплет, 5H, фенил), 8,7 (широкая, 3H, -N₃), 8,92 (синглет, 1H, триадиазол - H), 9,5 (1H, дублет, J = 9 Гц, -CONH-).

Соединение 396.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1815, 1780, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 2,18 (синглет, 3H, диоксолен - CH₃), 3,65 (широкая, синглет, 2H, -N₂ в положении 2), 4,0 (широкая синглет, 2H, -CH CO-), 4,04-4,73 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S в положении 3),

5,05 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,15 (широкая, синглет, 2H, -CO₂CH₂-), 5,72 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,12 (синглет, 1H, -CHCONH), 7,45 (мультиплет, 5H, фенил), 8,9 (широкая, 3H, -NH₃), 8,9 (синглет, 1H, триадиазол - H), 9,5 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

Соединение 398.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1780, 1755, 1685.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,48 (дублет, 3H, J = 7 Гц, CH₃CHCO-), 1,48, 1,50 (дублет, дублет, 3H, J = 6 Гц, CH₃CHO-), 2,05, 2,09 (синглет, синглет, 3H, CH₃CO-), 3,65 (широкая, синглет, 2H, -N₂ в положении 2), 4,14, 4,54 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 4,81 (мультиплет, 1H, -CH₃CH-), 5,08 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,75 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,11 (синглет, 1H, -CHCO-), 7,02 (квартет, квартет, 1H, J = 6 Гц, CH₃CHO), 7,43 (мультиплет, 5H, фенил), 8,8 (широкая, 3H, NH), 8,93 (синглет, 1H, триадиазол - H), 9,51 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

Соединение 401.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1785, 1765, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,21 (триплет, 3H, J = 7 Гц, -CH₂CH₃), 1,46 (дублет, 3H, J = 7 Гц, CH CHCO-), 1,51 (дублет, 3H, J = 4 Гц, -OCHCH₃), 3,64 (широкая, синглет, 2H, -N₂ в положении 2), 3,9-4,3 (мультиплет, 5H, -CH₂CH₃, CHS - в положении 3, -CHNH₃⁺), 5,06, 5,08 (дублет, дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положении 6), 5,7 (мультиплет, 1H, -H в положении 7), 6,1 (синглет, 1H, -CHCONH-), 6,82, 6,91 (квартет, квартет, 1H, J = 4 Гц, CH₃CHO-), 7,46 (мультиплет, 5H, фенил), 8,7 (широкая, 3H, -NH₃), 8,92 (синглет, 1H, триадиазол - H), 9,56 (дублет, 1H, J = 9 Гц, -CONH-).

Соединение 402.

ИК (нуджол, см⁻¹): 1815, 1780, 1690.

ЯМР [(CD₃)₂SO, значения δ]: 1,48 (дублет, 3H, J = 7 Гц, CH₃CH-), 2,17 (синглет, 3H, диоксолен - CH₃), 3,63 (широкая, синглет, 2H, -N₂ в положении 2), 4,2 (мультиплет, 1H, CH₃CH) 4,06, 4,64 (дублет, дублет, 2H, J = 14 Гц, -CH₂S - в положении 3), 5,06 (дублет, 1H, J = 5 Гц, -H в положе-

нии 6), 5,15 (синглет, 2Н, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-$ 5,72 (дублет, дублет, 1Н, $J = 5$, 9 Гц, -Н в положении 7), 6,13 (синглет, 1Н, $-\text{CHCONH}$), 7,6 (мультиплет, 5Н, фенил), 8,6 (широкая, 3Н, $-\text{NH}_3$), 8,92 (синглет, 1Н, тиадиазол-Н), 9,56 (дублет, 1Н, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 402.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1815, 1780, 1690.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, значения δ]: 1,48 (дублет, 3Н, $J = 7$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}-$), 2,17 (синглет, 3Н, диоксолен- CH_3), 3,63 (широкая, синглет, 2Н, $-\text{H}_2$ в положении 2), 4,2 (мультиплет, 1Н, $\text{CH}_2\text{CH}-$), 4,06, 4,64 (дублет, дублет, 2Н, $J = 14$ Гц, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 5,06 (дублет, 1Н, $J = 5$ Гц, -Н в положении 6), 5,15 (синглет, 2Н, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-$), 5,72 (дублет, дублет, 1Н, $J = 5$, 9 Гц, -Н в положении 7), 6,13 (синглет, 1Н, $-\text{CHCONH}$), 7,6 (мультиплет, 5Н фенил), 8,6 (широкая 3Н, $-\text{NH}_3$), 8,92 (синглет, 1Н, тиадиазол-Н), 9,6 (дублет, 1Н, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Соединение 464.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1830, 1790, 1760, 1695, 1625.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, значения δ]: 1,45 (дублет, $J = 7$ Гц, 3Н, $\text{CH}_2\text{CH}-$), 2,18 (синглет, 3Н, диоксолен $-\text{CH}_3$), 2,66 (синглет, 3Н, тиадиазол- CH), 3,64 (широкая, синглет, 2Н, $-\text{H}_2$ в положении 2), 4,08, 4,66 (дублет, дублет, $J = 13$ Гц, 2Н, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 4,00-4,3 (мультиплет, 1Н, $\text{CH CH}-$), 5,12 (дублет, $J = 5$ Гц, 1Н, -Н в положении 6), 5,6, 5,75 (дублет, дублет, $J = 5,5$, 9 Гц, 1Н, -Н в положении 7), 6,00 (синглет, 1Н, $-\text{OCHCO}-$), 6,76, 7,31 (дублет, дублет, $J = 8,5$ Гц, 4Н, фенил), 8,70 (широкая, 4Н, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_3^+$), 9,30 (дублет, $J = 9$ Гц, 1Н, $-\text{CONH}-$).

Соединение 466.

ИК (нуджол, см^{-1}): 1785, 1760, 1100, 1615.

ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ значения δ]: 1,21 (триплет, 3Н, $J = 7$ Гц, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,45 (дублет, 3Н, $J = 7$ Гц, $-\text{OCCNCH}$), 1,51, 1,53 (дублет, дублет, 3Н, $J = 5$ Гц, $-\text{OCH}-\text{CH}_3$), 2,68 (синглет, 3Н, тиадиазол- CH_3), 3,65 (широкая, синглет, 2Н, $-\text{H}_2$ в положении 2), 3,97, 4,09, 4,50, 4,55 (дублет, дублет, двойной дублет, 2Н, $J = 13$ Гц, $-\text{CH}_2\text{S}$ - в положении 3), 4,17 (квартет, 2Н, $J = 7$ Гц, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,0-4,30 (мультиплет, 1Н, C CHCH_3),

5,06, 5,08 (дублет, дублет, 1Н, $J = 5,5$ Гц, -Н в положении 6), 5,60-5,90 (мультиплет, 1Н, -Н в положении 7), 5,99 (синглет, 1Н, $-\text{OCHCO}-$), 6,80, 6,88 (квартет, квартет, 1Н, $J = 5$ Гц, $-\text{OCHCH}_3$), 6,78, 7,31 (дублет, дублет, 4Н, $J = 8,5$ Гц, фенил), 8,65 (широкая, 4Н, $-\text{OH}-\text{NH}_3^+$), 9,31 (дублет, 1Н, $J = 9$ Гц, $-\text{CONH}-$).

Изучение антимикробной активности.

Дозировочные формы соединений готовят следующим образом.

Дозировочная форма 1.

Готовят таблетки, следующего состава, мг:

Соединение	125
Поливинилпирролидон	20
Крахмал	20
Стеарат магния	2,0

Дозировочная форма 2.

Готовят таблетки, следующего состава, мг:

Соединение 2	250
Лимонная кислота	50
Крахмал	20
Стеарат магния	3,0

Дозировочная форма 3.

Готовят таблетки следующего состава, мг:

Соединение 3	500
Крахмал	20
Гидроксипропилцеллюлоза	3
Стеарат магния	5

Дозировочная форма 4.

Соединение 2 и винную кислоту смешивают и полученной смесью заполняют капсулы. Каждая из полученных капсул содержит следующие ингредиенты, мг:

Соединение 2	125
Винная кислота	25
Стеарат магния	1
Крахмал	До 300

Дозировочная форма 5.

Капсулы, каждая из которых содержит указанные ниже ингредиенты, готовят тем же способом, что и дозировочную форму 4, мг:

Соединение примера 1	125
Стеарат магния	2
Лактоза	До 200

Дозировочная форма 6.

Сухую микстуру готовят по следующему рецепту, мг:

Соединение 2	62,5
Лимонная кислота	25
Сахароза	70
СМС-Па	20

Определяют на мышах оральную острую токсичность предлагаемых цефалоспориновых производных.

Животные: самцы мышей JCP, возраст 5 недель) n = 3.

Способ применения: цефалоспориновые производные, полученные по представленным примерам, растворяют в дистиллированной воде и водные растворы используют для орального применения. Получают следующие результаты:

Соединение	LD, г/кг
1	5,0
7	5,0
9	5,0
17	5,0

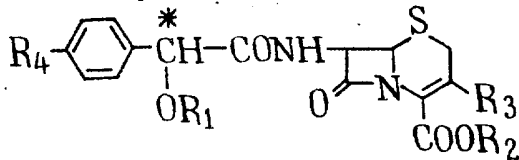
Применение соединений.

У собак стоматическое применение предлагаемых цефалоспоринов привело к выделению с мочой соответствующих неэтерифицированных цефалоспоринов при скоростях выделения, приведенных в табл. 2.

Капсулу вводили стоматически в дозе 20 мг/кг (на основе неэтерифицированной формы). Анализ проводили микробиологическим методом с использованием *Bacillus Subtilis*. Результаты испытания приведены в табл. 2.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных цефалоспоринов общей формулы



в D - конфигурации,

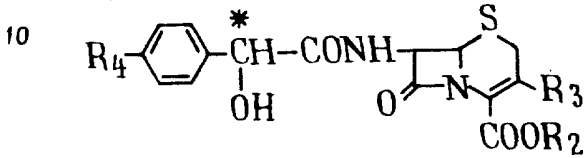
где R₁ - связанный через сложноэфирную связь остаток α-, β или γ- аминокислоты, в котором аминокислотная группа может быть замещена метилом;

R₂ - 1-(низший алканоилокси) - C₁-C₂-алкил, 1-(низший карбоксикарбонилокси)-C₁-C₂-алкил, фталидил или 5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-илметил;

R₃ - [(1-метил-1H-тетразол-5-ил) тиометил], [(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиометил], [(3-оксипиридазин-6-ил) тиометил], [(1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиометил], [(1H-1,2,3-

-триазол-5-ил) тиометил] или [(1,2,3-тиадиазол-5-ил) тиометил];

R₄ - водород или гидроксигруппа, в виде их аддитивных солей с галоидводородными кислотами, отличающийся тем, что проводят взаимодействие соединения общей формулы



в D - конфигурации, где R₂, R₃ и R₄ имеют указанные значения,

с соединением общей формулы III



где R₁ имеет указанные значения при условии, что аминокислотная группа защищена, при охлаждении в среде инертного органического растворителя в присутствии органического основания и дициклогексилкарбодимида с последующим снятием группы, защищающей аминокислотную группу, кислотным гидролизом и выделением целевого продукта в виде аддитивной соли с галоидводородной кислотой.

Т а б л и ц а 1

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	Gly	AOM	MTD	H
2	"	POM	"	"
3	"	n BOE	"	"
4	"	i VOM	"	"
5	"	i BOE	"	"
6	"	n VOE	"	"
7	"	i VOE	"	"
8	"	AOE	"	"
9	"	POE	"	"
10	"	PVE	"	"

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
11	"	PVM	"	"	5	38	"	PVE	"	"
12	"	PHT	"	"		39	"	PVM	"	"
13	"	ECE	"	"	10	40	"	PHT	"	"
14	"	DOX	"	"		41	"	ECE	"	"
15	Ala	AOM	MTD	H	15	42	"	DOX	"	"
16	"	POM	"	"		43	Ser	AOM	MTD	H
17	"	n BOE	"	"		44	"	POM	"	"
18	"	i VOM	"	"	20	45	"	n BOE	"	"
19	"	i BOE	"	"		46	"	i VOM	"	"
20	"	n VOE	"	"	25	47	Ser	i BOE	MTD	H
21	"	i VOE	"	"		48	"	n VOE	"	"
22	"	AOE	"	"		49	"	i VOE	"	"
23	"	POE	"	"	30	50	"	AOE	"	"
24	Ala	PVE	MTD	H		51	"	POE	"	"
25	"	PVM	"	"	35	52	"	PVE	"	"
26	"	PHT	"	"		53	"	PVM	"	"
27	"	ECE	"	"		54	"	PHT	"	"
28	"	DOX	"	"	40	55	"	ECE	"	"
29	Val	AOM	MTD	H		56	"	DOX	"	"
30	"	POM	"	"	45	57	Asn	AOM	MTD	H
31	"	n BOE	"	"		58	"	POM	"	"
32	"	i VOM	"	"		59	"	n BOE	"	"
33	"	i BOE	"	"	50	60	"	i VOM	"	"
34	"	n VOE	"	"		61	"	i BOE	"	"
35	"	i VOE	"	"	55	62	"	n VOE	"	"
36	"	AOE	"	"		63	"	i VOE	"	"
37	"	POE	"	"		64	"	AOE	"	"

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
65	"	POE	"	"	5	92	"	AOE	"	"
66	"	PVE	"	"		93	Phe	POE	MTD	H
67	"	PVM	"	"	10	94	"	PVE	"	"
68	"	PHT	"	"		95	"	PVM	"	"
69	"	ECE	"	"	15	96	"	PHT	"	"
70	Asn	DOX	MTD	H		97	"	ECE	"	"
71	Gln	AOM	"	"		98	"	DOX	"	"
72	"	POM	"	"	20	99	α Asp	AOM	MTD	H
73	"	n BOE	"	"		100	"	POM	"	"
74	"	i VOM	"	"	25	101	"	n BOE	"	"
75	"	i BOE	"	"		102	"	i VOM	"	"
76	"	n VOE	"	"		103	"	i BOE	"	"
77	"	i VOE	"	"	30	104	"	n VOE	"	"
78	"	AOE	"	"		105	"	i VOE	"	"
79	"	POE	"	"	35	106	"	AOE	"	"
80	"	PVE	"	"		107	"	POE	"	"
81	"	PVM	"	"		108	"	PVE	"	"
82	"	PHT	"	"	40	109	"	PVM	"	"
83	"	ECE	"	"		110	"	PHT	"	"
84	"	DOX	"	"	45	111	"	ECE	"	"
85	Phe	AOM	MTD	H		112	"	DOX	"	"
86	"	POM	"	"		113	α Glu	AOM	MTD	H
87	"	n BOE	"	"	50	114	"	POM	"	"
88	"	i VOM	"	"		115	"	n BOE	"	"
89	"	i BOE	"	"	55	116	α Glu	i VOM	MTD	H
90	"	n BOE	"	"		117	"	i BOE	"	"
91	"	i VOE	"	"		118	"	n VOE	"	"

Продолжение табл. 1

Продолжение табл. 1

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
119	"	i VOE	"	"	5	146	"	n VOE	"	"
120	"	AOE	"	"		147	"	i VOE	"	"
121	"	POE	"	"	10	148	"	AOE	"	"
122	"	PVE	"	"		149	"	POE	"	"
123	"	PVM	"	"	15	150	"	PVE	"	"
124	"	PHT	"	"		151	"	PVM	"	"
125	"	ECE	"	"		152	"	PHT	"	"
126	"	DOX	"	"	20	153	"	ECE	"	"
127	Lys	AOM	MTD	H		154	"	DOX	"	"
128	"	POM	"	"	25	155	Met	AOM	"	H
129	"	n BOE	"	"		156	"	POM	"	"
130	"	i VOM	"	"		157	"	n BOE	"	"
131	"	i BOE	"	"	30	158	"	i VOM	"	"
132	"	n VOE	"	"		159	"	i BOE	"	"
133	"	i VOE	"	"	35	160	"	n VOE	"	"
134	"	AOE	"	"		161	"	i VOE	"	"
135	"	POE	"	"		162	Met	AOE	MTD	H
136	"	PVE	"	"	40	163	"	POE	"	"
137	"	PVM	"	"		164	"	PVE	"	"
138	"	PHT	"	"	45	165	"	PVM	"	"
139	Lys	ECE	MTD	H		166	"	PHT	"	"
140	"	DOX	"	"		167	"	ECE	"	"
141	Pro	AOM	"	H	50	168	"	DOX	"	"
142	"	POM	"	"		169	Sar	AOM	MTD	H
143	"	n BOE	"	"	55	170	"	POM	"	"
144	"	i VOM	"	"		171	"	n BOE	"	"
145	"	i BOE	"	"		172	"	i VOM	"	"

Продолжение табл. 1

Продолжение табл. 1

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
					5					
173	"	i BOE	"	"		200	"	i VOM	"	"
174	"	n VOE	"	"		201	"	i BOE	"	"
175	"	i VOE	"	"	10	202	"	n VOE	"	"
176	"	AOE	"	"		203	"	i VOE	"	"
177	"	POE	"	"	15	204	"	AOE	"	"
178	"	PVE	"	"		205	"	POE	"	"
179	"	PVM	"	"		206	"	PVE	"	"
180	"	PHT	"	"	20	207	"	PVE	"	"
181	"	ECE	"	"		208	G1G1	PHT	MTD	H
182	"	DOX	"	"	25	209	"	ECE	"	"
183	β Ala	AOM	MTD	H		210	"	DOX	"	"
184	"	POM	"	"		211	Gly	AOM	TD	H
185	β Ala	n BOE	MTD	H	30	212	"	POM	"	"
186	"	i VOM	"	"		213	"	n BOE	"	"
187	"	i BOE	"	"	35	214	"	i VOM	"	"
188	"	n VOE	"	"		215	"	i BOE	"	"
189	"	i VOE	"	"		216	"	n VOE	"	"
190	"	AOE	"	"	40	217	"	i VOE	"	"
191	"	POE	"	"		218	"	AOE	"	"
192	"	PVE	"	"	45	219	"	POE	"	"
193	"	PVM	"	"		220	"	PVE	"	"
194	"	PHT	"	"		221	"	PVM	"	"
195	"	ECE	"	"	50	222	"	PHT	"	"
196	"	DOX	"	"		223	"	ECE	"	"
197	G1G1	AOM	MTD	H	55	224	"	DOX	"	"
198	"	POM	"	"		225	Ala	AOM	TD	H
199	"	n BOE	"	"		226	"	POM	"	"

Продолжение табл. 1

Продолжение табл. 1

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
227	"	n BOE	"	"
228	"	i VOM	"	"
229	"	i BOE	"	"
230	"	n VOE	"	"
231	Ala	i VOE	TD	H
232	"	AOE	"	"
233	"	POE	"	"
234	"	PVE	"	"
235	"	PVM	"	"
236	"	PHT	"	"
237	"	ECE	"	"
238	"	DOX	"	"
239	α Asp	AOM	TD	H
240	"	POM	"	"
241	"	n BOE	"	"
242	"	i VOM	"	"
243	"	i BOE	"	"
244	"	n VOE	"	"
245	"	i VOE	"	"
246	"	AOE	"	"
247	"	FOE	"	"
248	"	PVE	"	"
249	"	PVM	"	"
250	"	PHT	"	"
251	"	ECE	"	"
252	"	DOX	"	"
253	Asn	AOM	"	"

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
254	Asn	POM	TD	H
255	"	n BOE	"	"
256	"	i VOM	"	"
257	"	i BOE	"	"
258	"	n VOE	"	"
259	"	i VOE	"	"
260	"	AOE	"	"
261	"	POE	"	"
262	"	PVE	"	"
263	"	PVM	"	"
264	"	PHT	"	"
265	"	ECE	"	"
266	"	DOX	"	"
267	Phe	AOM	TD	H
268	"	POM	"	"
269	"	n BOE	"	"
270	"	i VOM	"	"
271	"	i BOE	"	"
272	"	n VOE	"	"
273	"	i VOE	"	"
274	"	AOE	"	"
275	"	POE	"	"
276	"	PVE	"	"
277	Phe	PVM	TD	H
278	"	PHT	"	"
279	"	ECE	"	"
280	"	DOX	"	"

Продолжение табл. 1

Продолжение табл. 1

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
281	Pro	AOM	TD	H	5	308	"	DOX	"	"
282	"	POM	"	"		309	<i>p</i> Ala	AOM	TD	H
283	"	n BOE	"	"	10	310	"	POM	"	"
284	"	i VOM	"	"		311	"	n BOE	"	"
285	"	i BOE	"	"	15	312	"	i VOM	"	"
286	"	n VOE	"	"		313	"	i BOE	"	"
287	"	i VOE	"	"		314	"	n VOE	"	"
288	"	AOE	"	"	20	315	"	i VOE	"	"
289	"	POE	"	"		316	"	AOE	"	"
290	"	PVE	"	"	25	317	"	POE	"	"
291	"	PVM	"	"		318	"	PVE	"	"
292	"	PHT	"	"		319	"	PVM	"	"
293	"	ECE	"	"	30	320	"	PHT	"	"
294	"	DOX	"	"		321	"	ECE	"	"
295	α Glu	AOM	TD	H	35	322	"	DOX	"	"
296	"	POM	"	"		323	Gly	AOM	MT	H
297	"	n BOE	"	"		324	"	POM	"	"
298	"	i VOM	"	"	40	325	"	n BOE	"	"
299	"	i BOE	"	"		326	"	i VOM	"	"
300	α Glu	n VOE	TD	H	45	327	"	i BOE	"	"
301	"	i VOE	"	"		328	"	n VOE	"	"
302	"	AOE	"	"		329	"	i VOE	"	"
303	"	POE	"	"	50	330	"	AOE	"	"
304	"	PVE	"	"		331	Gly	POE	MT	H
305	"	PVM	"	"	55	332	"	PVE	"	"
306	"	PHT	"	"		333	"	PVM	"	"
307	"	ECE	"	"		334	"	PHT	"	"

Продолжение табл. 1

Продолжение табл. 1

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
335	"	ECE	"	"	5	362	"	PHT	"	"
336	"	DOX	"	"		363	"	ECE	"	"
337	Ala	AOM	MT	H	10	364	"	DOX	"	"
338	"	POM	"	"		365	Pro	AOM	MT	H
339	"	n BOE	"	"	15	366	"	POM	"	"
340	"	i VOM	"	"		367	"	n BOE	"	"
341	"	i BOE	"	"		368	"	i VOM	"	"
342	"	n VOE	"	"	20	369	Pro	i BOE	MT	H
343	"	i VOE	"	"		370	"	n VOE	"	"
344	"	AOE	"	"	25	371	"	i VOE	"	"
345	"	POE	"	"		372	"	AOE	"	"
346	Ala	PVE	MT	H		373	"	POE	"	"
347	"	PVM	"	"	30	374	"	PVE	"	"
348	"	PHT	"	"		375	"	PVM	"	"
349	"	ECE	"	"		376	"	PHT	"	"
350	"	DOX	"	"	35	377	"	ECE	"	"
351	α Asp	AOM	MT	"		378	"	DOX	"	"
352	"	POM	"	"	40	379	Ala	POM	TR	H
353	"	n BOE	"	"		380	"	AOE	"	"
354	"	i VOM	"	"	45	381	"	i BOE	"	"
355	"	i BOE	"	"		382	"	PHT	"	"
356	"	n VOE	"	"		383	"	ECE	"	"
357	"	i VOE	"	"	50	384	"	DOX	"	"
358	"	AOE	"	"		385	Gly	POE	TR	H
359	"	POE	"	"	55	386	"	AOE	"	"
360	"	PVE	"	"		387	"	i BOE	"	"
361	"	PVM	"	"		388	"	PHT	"	"

Продолжение табл. 1

Продолжение табл. 1

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
389	"	ECE	"	"	5	416	"	DOX	"	"
390	"	DOX	"	"		417	"	ECE	"	"
391	"	POE	TZ	"	10	418	"	PHT	"	"
392	Gly	AOE	TZ	H		419	"	PVM	"	"
393	" i	BOE	"	"	15	420	Ala	AOE	"	"
394	"	PHT	"	"		421	"	DOX	"	"
395	"	ECE	"	"		422	"	ECE	"	"
396	"	DOX	"	"	20	423	"	PHT	"	"
397	Ala	POE	"	H		424	"	PVM	"	"
398	"	AOE	"	"	25	425	Val	AOE	"	"
399	" i	BOE	"	"		426	"	DOX	"	"
400	"	PHT	"	"		427	"	ECE	"	"
401	"	ECE	"	"	30	428	"	PHT	"	"
402	"	DOX	"	"		429	"	PVM	"	"
403	Gly	POE	CM	H	35	430	Asm	AOE	"	"
404	"	AOE	"	"		431	"	DOX	"	"
405	" i	VOE	"	"		432	"	ECE	"	"
406	"	PHT	"	"	40	433	"	PHT	"	"
407	"	ECE	"	"		434	"	PVM	"	"
408	"	DOX	"	"	45	435	α Asp	AOE	"	"
409	Ala	POE	CM	H		436	"	DOX	"	"
410	"	AOE	"	"		437	"	ECE	"	"
411	" i	BOE	"	"	50	438	α Asp	PHT	PD	H
412	"	PHT	"	"		439	"	PVM	"	"
413	"	ECE	"	"	55	440	Lys	AOE	"	"
414	"	DOX	"	"		441	"	DOX	"	"
415	Gly	AOE	PD	H		442	"	ECE	"	"

43 Продолжение табл. 1					44 Продолжение табл. 1					
Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
					5	455	ΔGlu	AOE	"	"
443	"	PHT	"	"		456	"	DOX	"	"
444	"	PVM	"	"	10	457	"	ECE	"	"
445	Pro	AOE	"	"		458	"	PHT	"	"
446	"	DOX	"	"		459	"	PVM	"	"
447	"	ECE	"	"	15	460	Lys i	BOE	"	"
448	"	PHT	"	"		461	Gly	AOE	MTD	OH
449	"	PVM	"	"	20	462	Ala	POE	"	"
450	Gln	AOE	"	"		463	"	AOE	"	"
451	"	DOX	"	"		464	"	DOX	"	"
452	"	ECE	"	"	25	465	"	PVM	"	"
453	"	PHT	"	"		466	"	ECE	"	"
454	"	PVM	"	"						

Т а б л и ц а 2

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Мочевыделение, %, 0-8 ч
1	2	3	4	5	6

Неэтерифицированное соединение	H	H	MTD	H	1,9
8		Gly AOE	"	"	29,3
11		PVM	"	"	33,5
13		ECE	"	"	36,3
14		DOX	"	"	32,1
15		Ala AOM	"	"	30,5
21		UOE	"	"	31,8
22		AOE	"	"	35,2
24		PVE	"	"	33,7
25		PVM	"	"	35,2

1	2	3	4	5	6
26		PHT	-"-	-"-	26,5
27		ECE	-"-	-"-	34,3
28		DOX	-"-	-"-	41,0
39	Val	PVM	-"-	-"-	33,8
42		DOX	-"-	-"-	39,8
64	Asn	AOE	-"-	-"-	30,9
68		PHT	-"-	-"-	28,6
69		ECE	-"-	-"-	31,9
70		DOX	-"-	-"-	25,2
78	Gln	AOE	-"-	-"-	20,5
83	°	ECE	-"-	-"-	22,8
84		DOX	-"-	-"-	28,6
92	Jhl	AOE	-"-	-"-	25,8
106	α Asp	AOE	-"-	-"-	29,8
134	Lys	AOE	-"-	-"-	30,9
139	-"-	ACE	-"-	-"-	38,0
140	-"-	DOX	-"-	-"-	35,0
148	Pro	AOE	-"-	-"-	40,9
150	-"-	PVE	-"-	-"-	39,1
151	-"-	PVM	-"-	-"-	41,0
153	-"-	ECE	-"-	-"-	30,7
154	-"-	DOX	"	"	42,7
162	met	AOE	-"-	-"-	28,2
179	Sar	PVM	МТД	Н	21,3
190	BA1a	AOE	-"-	-"-	23,0
204	G1G1	AOE	-"-	-"-	18,0
210	-	DOX	-"-	-"-	23,0

1	2	3	4	5	6
237	H	H	ТД	-"-	3,2
	A	ECE	-"-	-"-	37,0
Неэтерифициро- ванное соедине- ние	H	H	MT	H	2,5
320	Gly	AOE	-	-	20,8
332	-"-	PVE	-	-	30,9
333	-"-	PVM	-	-	38,0
335	-"-	ECE	-	-	35,9
344	Ala	AOE	-	-	39,2
346	-"-	PVE	-	-	41,5
347	-"-	PVM	-	-	37,5
349	-"-	ECE	-	-	35,3
350	-"-	ДОХ			38,7
Неэтерифициро- ванное соеди- нение	H	H	TR	H	2,7
380	Ala	AOE	-"-	-"-	31,2
Неэтерифициро- ванное соеди- нение	H	H	TZ	H	1,4
392	Gly	AOE	-"-	-"-	28,6
393	-"-	i BOE	-"-	-"-	27,9
395	-"-	ECE	-"-	-"-	30,6
396	-"-	ДОХ	-"-	-"-	40,6
398	Ala	AOE	-"-	-"-	39,7
399	-"-	i BOE	-"-	-"-	42,3
401	-"-	ECE	-"-	-"-	32,5
402	-"-	ДОХ			38,7
Неэтерифицирован- ное соединение	H	H	CM	H	4,3

Продолжение табл.2

1	2	3	4	5	6
410	"	АОЕ	"	"	28,4
Неэтерифицированное соединение	H	H	МТД	ОН	3,8
464	Ala	ДОХ	"	"	28,9
465	"	PVM	"	"	31,7
466	"	ECE	"	"	37,2

Составитель З. Латышова
 Редактор Н. Егорова Техред М. Ходанич Корректор Л. Патай

Заказ 1809/58 Тираж 372 Подписное
 ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4