

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号

CN 1022837C



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 89102593

[51]Int.Cl³

C07D 501 / 24

[45]授权公告日 1993 年 11 月 24 日

[24]颁证日 93.9.12

[21]申请号 89102593.6

[22]申请日 89.3.15

[30]优先权

[32]88.3.16 [33]JP [31]60,511 / 88

[73]专利权人 卫材株式会社

地 址 日本东京

[72]发明人 神谷卓 内藤俊彦 小松雄毅

甲斐康信 中村隆晴 佐生学

根本茂人 杉山功 勝謙政

山内博

C07D 501 / 20 C07D 501 / 18 A61K 31 / 545

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

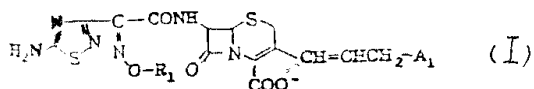
代理人 魏金玺

说明书页数: 附图页数:

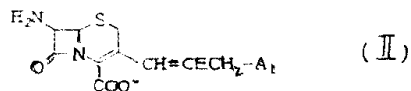
[54]发明名称 制备头孢烯衍生物的方法

[57]摘要

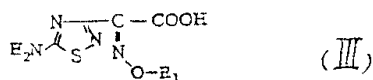
一种由下式(I)表示的头孢烯衍生物或其无毒盐:



其中, R₁ 代表氟代低级烷基, A₁ 代表环状的或无环铵基团, 它们是由下式(II)表示的化合物:



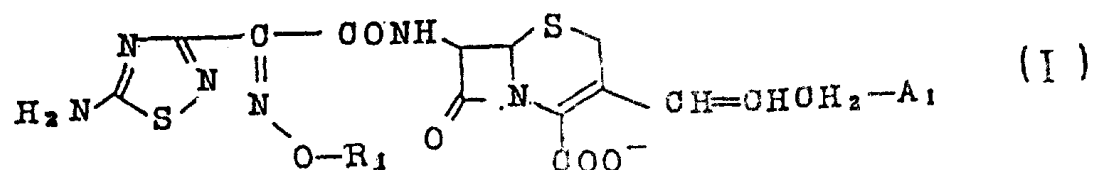
其中, A₁ 的定义与前面相同, 与另一种下式(III)表示的化合物:



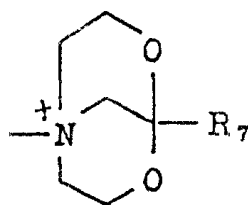
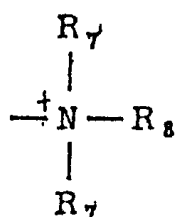
其中, R₁ 的定义与前面相同, 反应而制备出的, 如果需要可将保护基团除去。

权 利 要 求 书

1. 一种制备下式表示的头孢烯衍生物或其无毒盐的方法

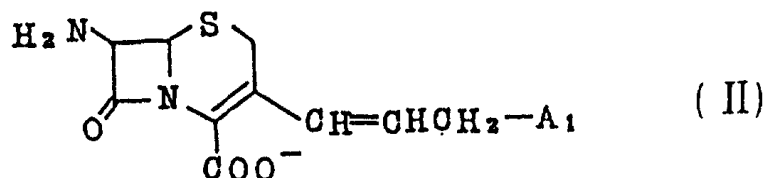


其中, R₁ 表示氟代低级烷基, A₁ 代表下式表示的基团:



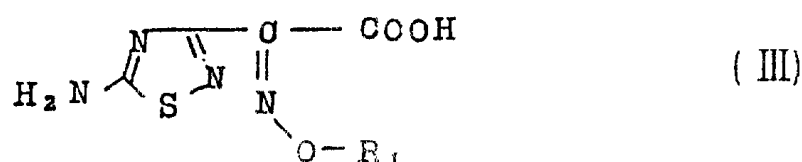
所有的R₇可以相同或不同，并且各自表示低级烷基，R₈表示被羟基和/或氨基甲酰基取代的低级烷基，

此方法包括：将下式表示的化合物，用保护基保护化合物（II）的 $-COO^-$ 得到的化合物，或其盐：



其中, A_1 的定义与前相同,

与下式表示的化合物，用保护基保护该化合物的氨基得到的化合物，前述某个化合物在羧基上有活性的衍生物，或其盐反应，

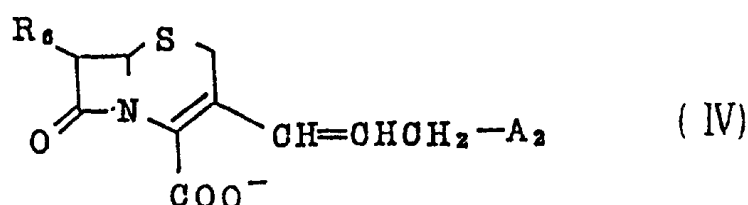


如果需要可除去保护基，如需要，制备式(I) 化合物的无毒盐。

2. 根据权利要求1 的方法，其中所得产物是1 β - [2-(5- 氨基-1, 2, 4- 噻二唑-3- 基)-(Z)-2- 氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基] -3- [(E)-3- [(R)-1- 氨基甲酰基-2- 羟乙基) 二甲基铵] -1- 丙烯基] -3- 头孢烯 -4- 羧酸盐。

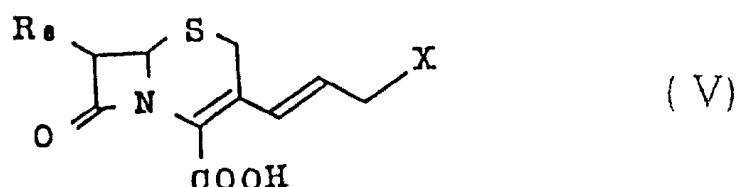
3. 根据权利要求1 的方法，其中所得产物是1 β - [2-(5- 氨基-1, 2, 4- 噻二唑-3- 基)-(Z)-2- 氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基] -3- [(E)-3-(氨基甲酰基甲基乙基甲基铵)-1- 丙烯基] -3- 头孢烯-4- 羧酸盐。

4. 根据权利要求1 的方法，其中下式(IV) 化合物，用保护基保护化合物(IV) 的-COO⁻ 得到的化合物，或其盐的制备方法，



其中, R₆ 表示氨基或用保护基保护起来的氨基, A₂ 的定义与A₁ 相同,

包括使下式化合物，用保护基保护化合物(V) 的羧基得到的化合物或其盐，



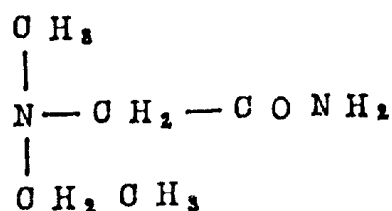
其中 R_6 的定义与前面相同, X表示一个卤原子,

与 A_2 相对应的胺或其盐反应 如果需要, 可将保护基除去。

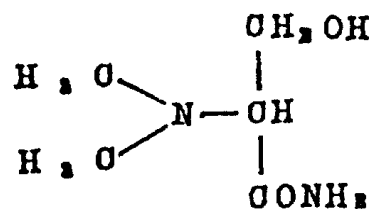
5. 根据权利要求4 的方法, 其中所得产物是1 β -氨基-3- [(E)-3- [(R)-1-氨基甲酰基-2-羟乙基) 二甲基铵]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐或其高氯酸盐。

6. 根据权利要求4 的方法, 其中所得产物是1 β -氨基-3- [(E)-3-(氨基甲酰基甲基乙基-甲基铵)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐或其对甲苯磺酸盐。

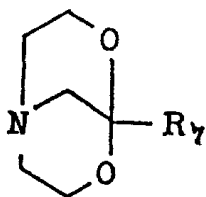
7. 根据权利要求4 的方法, 其中与 A_2 相对应的胺或其盐是下式表示的化合物或其盐



8. 根据权利要求4 的方法, 其中与A₂相对应的胺或其盐是下式表示的化合物或其盐

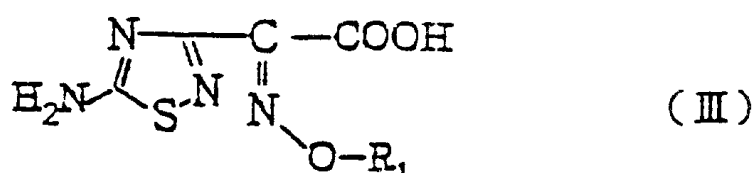


9. 根据权利要求4 的方法, 其中与A₂相对应的胺或其盐是用下式表示的化合物或其盐



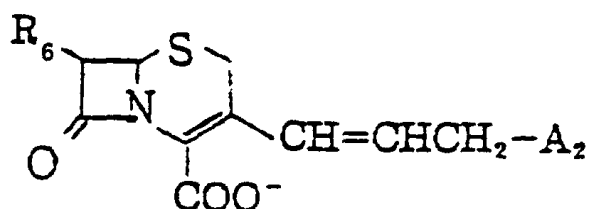
其中, R₇ 代表低级烷基。

其中， A_1 的定义与前面相同，用保护基保护上述另一化合物的 $-\text{COO}^-$ 得到的化合物或其盐与下式 (III) 所表示的另一化合物：



其中 R_1 的定义与前面相同，用保护基保护所述化合物的氨基得到的化合物，在其羧基上有活性的前述化合物的衍生物或其盐反应，如果需要可以除去保护基。

本发明的另一方面还提供一种下式所示的化合物：



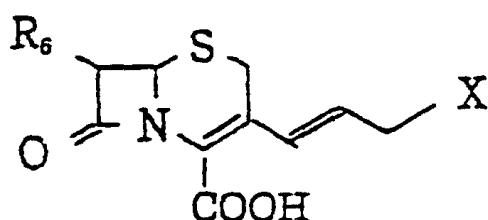
其中， R_6 表示氨基或用保护基保护后的氨基， A_2 表示下式所代表的基团：



所有 R_7 基团可以相同或不同，均可表示低级烷基， R_8 表示由羟基和/或氨基甲酰基取代的低级烷基，和提供一种用保护基保护前述化

合物的 $-COO^-$ 后得到的化合物，或其盐。

本发明的再一方面还提供了制备前述的本发明另一方面中所提到的化合物，其 $-COO^-$ 保护后的衍生物或其盐的方法。这种方法包括将下式表示的化合物：

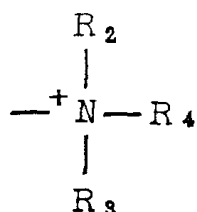


其中 R_6 的定义与前面相同， X 表示卤原子，用保护基保护所述化合物的羧基得到的化合物或其盐与一种和 A_2 相应的胺或其盐反应，必要时可以除去保护基。

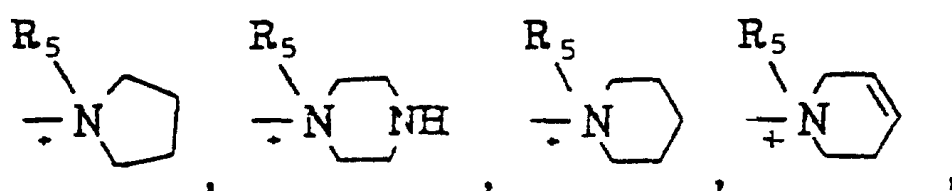
本发明第一方面中所述的化合物对格兰氏阴性细菌和格兰氏阳性细菌具有很强的抗菌活性，并用作抗菌剂。

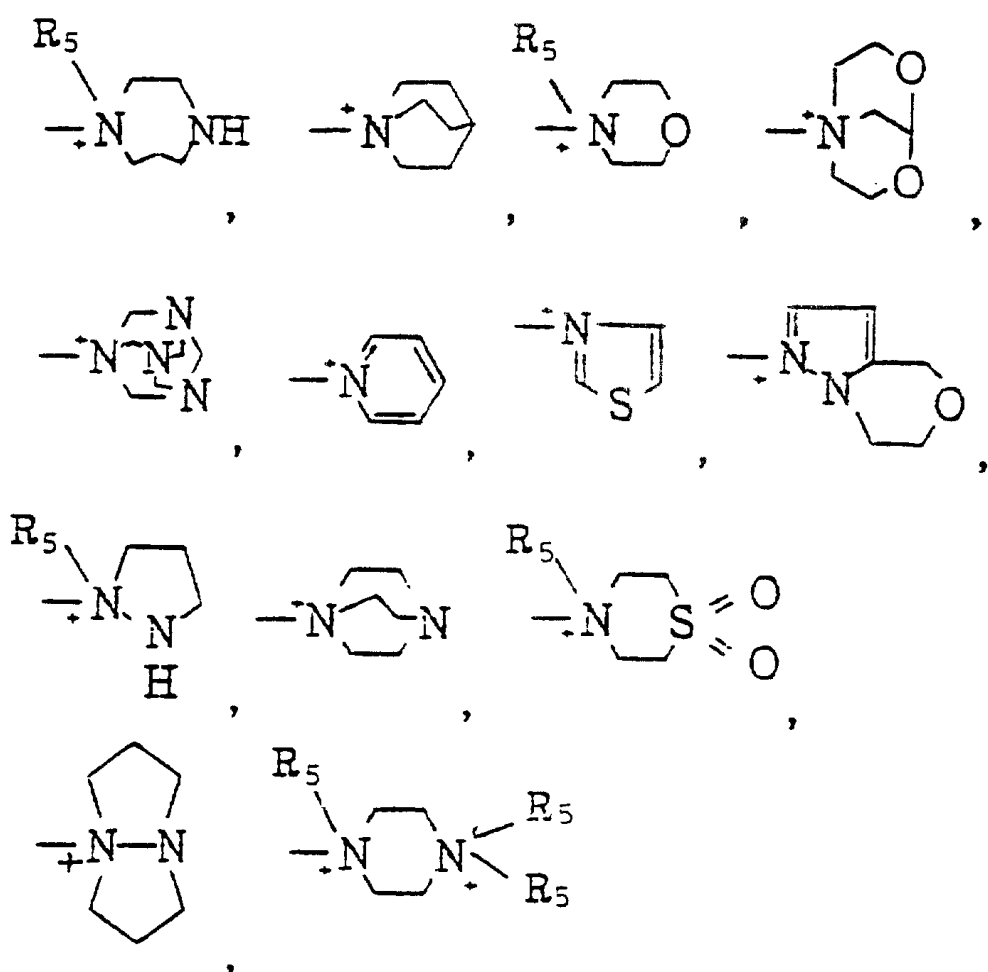
式(I)中 R_1 表示的氟代烷基的举例可以是：氟代甲基，二氟甲基，2-氟乙基，2, 2-二氟乙基，2, 2, 2-三氟乙基，1-氟乙基，2-氟丙基，1-(氟代甲基)-2-氟代乙基，3-氟丙基等等。其中，氟代甲基的效果尤其好。

式(I)中 A_1 所表示的无环铵基的实例可以包括下式所表示的基团：



其中， R_2 ， R_3 和 R_4 可以相同或不同，均可代表从下列基团中选出的基团：低级烷基，羟基取代的低级烷基，氨基甲酰基取代的低级烷基，氰基取代的低级烷基，氨基，（低级烷基）羰基氨基取代的低级烷基，氨基磺酰基—氨基羰基取代的低级烷基，（低级烷基）—磺酰基氨基羰基取代的低级烷基，（低级烷基）氨基羰基取代的低级烷基，羟基和氨基甲酰基取代的低级烷基，羟基—和羟基（低级烷基）氨基羰基取代的低级烷基，（低级烷氧基）氨基羰基取代的低级烷基，羟基氨基羰基取代的低级烷基，氨基甲酰基（低级烷基）氨基羰基取代的低级烷基，羟基（低级烷基）氨基羰基取代的低级烷基，（低级烷基）氨基取代的低级烷基，〔羧酸酯（低级烷基）二（低级烷基）—氨基〕取代的低级烷基，二（低级烷基）氨基取代的低级烷基，二（低级烷基）氨基和羟基取代的低级烷基，脲基，羟基，羧基取代的低级烷基，羟基和氨基甲酰基取代的低级烷基，（低级烷氧基）取代的低级烷基，二（低级烷基）氨基羰基取代的低级烷基，二氨基甲酰基取代的低级烷基，双〔羟基（低级烷基）〕氨基羰基取代的低级烷基，二羟基取代的低级烷基，三羟基取代的低级烷基，双〔羟基（低级烷基）〕氨基取代的低级烷基，氨基取代的低级烷基，氧取代的低级烷基，二（低级烷基）氨基取代的低级烷基，五节杂环—环—取代的低级烷基（作为五节杂环的环基，吡唑基，咪唑基，恶二唑基，四唑基等将通过实例来介绍）。另一方面，作为式（I）中 A_1 所表示的环状胺基团的实例，我们介绍下列一些基团：





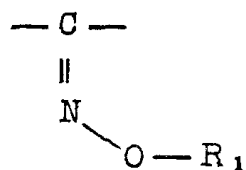
其中， R_5 表示从下列基团中选出的一个基团：低级烷基，氨基甲酰基取代的低级烷基，氨基取代的低级烷基，羟基取代的低级烷基，羧基取代的低级烷基，氰基取代的低级烷基，二羟基取代的低级烷基，脲基取代的低级烷基，以及这些环状胺基团，在其环上可以含有一个或多个羟基取代的低级烷基，羟基，甲酰基，磺基，羧基取代的低级烷基，氨基甲酰基，氨基磺酰基，羧基，羟基亚氨基取代的低级烷基，亚氨基取代的低级烷基，双〔羟基（低级烷基）〕氨基羰基，羟基（低级烷基）氨基羰基，氨基，吗啉—4—基羰基，羧基（低级烷氧基）

取代的低级烷基，羧基（低级烷基）硫基，低级烷基和磺基取代的低级烷基。

式（I）中 $A_1(R_2 - R_5)$ 的定义中的低级烷基的说明性例子可以包括具有 1—4 个碳原子的烷基，诸如：甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基。

作为式（I）化合物的无毒盐，可以提及它们的药理上可接受的盐，例如：碱金属盐，诸如钠盐和钾盐；铵盐；季铵盐，诸如，四乙基铵盐，三甲铵乙内酯盐；碱土金属盐，诸如，钙盐和镁盐；无机酸盐，诸如，氢氯化物，氢溴化物，氢碘化物，硫酸盐，碳酸盐，碳酸氢盐；有机羧酸盐，诸如，乙酸盐，马来酸盐，乳酸盐，酒石酸盐；有机磺酸盐，诸如，甲基磺酸盐，羟基甲基磺酸盐，羟基乙基磺酸盐，氨基乙磺酸盐，苯基磺酸盐，甲苯磺酸盐；氨基酸盐，诸如，精氨酸盐，赖氨酸盐，丝氨酸盐，天冬氨酸盐，谷氨酸盐，甘氨酸盐；胺盐，诸如，三甲基胺盐，三乙基胺盐，吡啶盐，普鲁卡因盐，甲基吡啶盐，二环己基胺盐，N，N'—二苄基亚乙基二胺盐，N—甲基葡萄糖胺盐，二乙醇胺盐，三乙醇胺盐，三（羟基甲基氨基）甲烷盐，苄乙基苄基胺盐等等。

每一种式（I）化合物都有其顺式异构体（Z）和反式异构体（E），是基于它的以下部分的立体构型而产生的：



虽然两种异构体都包括在本发明之中，但从抗菌活性的角度看，得到顺式异构体令人满意。

作为通式(Ⅱ)和(Ⅲ)的化合物的盐,以及这些化合物的保护基团,那些不阻碍上述反应进行的通常应用的盐或基团都可以采用。

氨基保护基的例子可以包括甲酰基,乙酰基,氯乙酰基,二氯乙酰基,苯乙酰基,噻吩乙酰基,叔丁氧基羰基,苄氧基羰基,三苯甲基,对-甲氧基苄基,二苯基甲基,亚苄基,对-硝基亚苄基,间硝基亚苄基,3,4-亚甲基二氧亚苄基,间-氯代亚苄基。作为 $-COO^-$ 的保护基团的说明性例子,可以提及通常所用的羧基保护基团,即对甲氧基苄基,对硝基苄基,叔丁基,甲基,2,2,2-三氯乙基,二苯基甲基,新戊酰氧甲基,等等。这里,甲硅烷基化试剂的应用将会是非常方便的,因为这些甲硅烷基化试剂可同时保护氨基和羧基。这些甲硅烷基化试剂有: N,O -双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺, N -甲基- N -(三甲基甲硅烷基)乙酰胺, N -甲基- N -(三甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺,或 N -(三甲基甲硅烷基)乙酰胺。

对于通式(Ⅱ)和(Ⅲ)所表示的化合物的盐,我们可以从它们的盐中选出一些合适的例子,例如,碱金属盐,诸如钠盐和钾盐;碱土金属盐,诸如钙盐和镁盐;铵盐;季铵盐,诸如三乙基铵盐,三甲铵乙内酯盐;无机酸盐,诸如氢氯酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐,碳酸盐,氢碘酸盐,碳酸氢盐;有机羧酸盐,诸如乙酸盐,三氟乙酸盐,马来酸盐,乳酸盐,酒石酸盐;有机磺酸盐,诸如甲基磺酸盐,羟基甲基磺酸盐,羟基乙基磺酸盐,牛磺酸盐,苯基磺酸盐,甲苯基磺酸盐;胺盐,诸如三甲基胺盐,三乙基胺盐,吡啶盐,普鲁卡因盐,甲基吡啶盐,二环己基胺盐, N,N' -二苄基亚乙基二胺盐, N -甲基葡萄糖胺盐,二乙醇胺盐,三乙醇胺盐,三(羟基甲基氨基)甲烷盐,苯

乙基苄基胺盐；氨基酸盐，诸如精氨酸盐，天冬氨酸盐，赖氨酸盐，谷氨酸盐，丝氨酸盐，甘氨酸盐；等等。

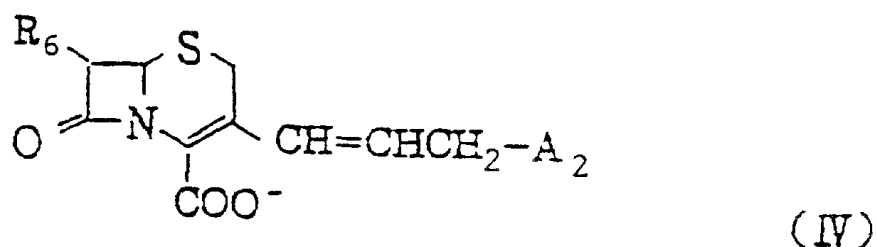
通式(Ⅰ)的化合物中， $-COO^-$ 可以用任何保护基团来保护，这样A₁代表的铵基团就可以和诸如碘离子，氯离子，或溴离子等阴离子形成一种铵盐。

本发明的制备过程可以在通常的N-酰基化反应条件下来完成。例如，反应可以在惰性溶剂中，在有碱或无碱存在下，于-50℃到50℃，更好的是在-20℃到30℃时完成。作为惰性溶剂的例子可以有丙酮，四氢呋喃，N，N-二甲基甲酰胺，N，N-二甲基乙酰胺，二恶烷，二氯甲烷，氯仿，苯，甲苯，乙腈，或它们的混合溶剂。碱的说明性实例可以包括N，N-二甲基苯胺，三乙胺，吡啶，N-甲基吗啉，等等。

当在本发明的方法中使用式(Ⅱ)表示的羧酸($-COOH$)时，在有缩合剂存在的条件下进行反应效果将会更好，这种缩合剂例子有：N，N'-二环己基碳化二亚胺，N，N'-二乙基碳化二亚胺，N-环己基-N'-吗啉基乙基碳化二亚胺，三烷基亚磷酸酯，聚磷酸乙酯，对甲苯磺酰氯。当使用式(Ⅱ)的羧基上有活性的衍生物时，可以使用酰基卤作活性衍生物，诸如酰基氯或酰基溴；对称的酸酐；酸酐和羧酸的混合物，诸如氯甲酸乙酯，三甲基乙酸，硫代乙酸或二苯基乙酸；2-巯基吡啶的活性酯，氰基甲醇，对硝基苯酚，2，4-二硝基苯酚，五氯苯酚；2-巯基苯并噻唑的活性硫酯，等等；糖精的活性酰胺等；等等。

根据所使用的保护基团的种类，可以用已知的工艺方法将每个保护基除掉，例如水解，还原等。

下式表示的化合物:



其中, R_6 表示氨基或用保护基保护起来的氨基, A_2 代表下式表示的基团:

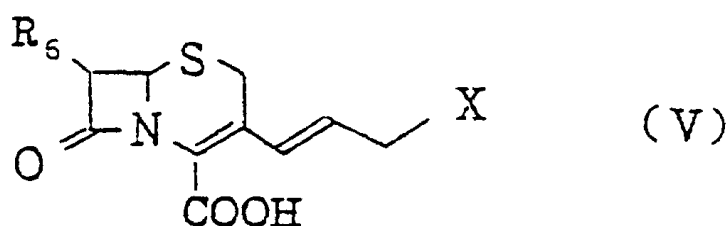


所有的 R_7 基团可以相同或不同, 可各自表示低级烷基而 R_8 表示被羟基和/或氨基甲酰基取代的低级烷基, 用保护基保护上述化合物的 $-\text{COO}^-$ 得到的化合物, 以及其盐都是新化合物, 并且是合成式 (I) 表示的化合物的中间体。

式 (IV) 中的 A_2 所包含的 R_8 基团的具体例子可以提及: 氨基甲酰基甲基, 氨基甲酰基乙基, 1-氨基甲酰基-2-羟基乙基, 1-氨基甲酰基乙基, 2-羟基丙基等。作为 R_7 和 R_8 分别表示的低级烷基, 通过实施例可以提及 C_1 — C_4 的烷基。作为 $-\text{COO}^-$ 和氨基的保护基团, 可以提及与前面的描述中提到的式 (II) 或式 (III) 化合物相同的保护基团。作为典型的盐, 可以提及无机酸盐, 诸如氢氯化物, 氢溴化物, 氢碘化物, 硫酸盐, 碳酸盐, 碳酸氢盐和高氯酸

盐；有机羧酸盐，诸如乙酸盐，马来酸盐，乳酸盐，酒石酸盐和三氟乙酸盐；有机磺酸盐，诸如甲基磺酸盐，苯基磺酸盐，苯甲基磺酸盐，羟基甲基磺酸盐，羟基乙基磺酸盐，牛磺酸盐；氨基酸盐，诸如天冬氨酸盐，谷氨酸盐。用保护基保护式（I）化合物中的 $-COO^-$ 时，形成一种由阴离子，诸如碘离子，氯离子，溴离子和 A_2 表示的铵基团生成的铵盐。

式（IV）的化合物，用保护基保护式（IV）化合物的 $-COO^-$ 得到的化合物，及其盐，可各自用下述方法得到，即将下式表示的化合物：



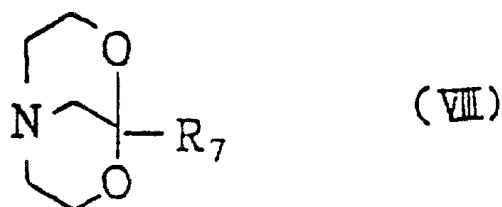
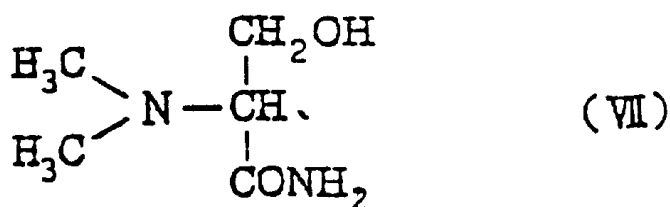
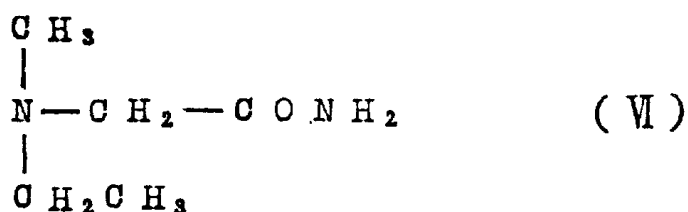
其中， R_6 的定义与前述相同，X代表卤原子，用保护基保护式（V）化合物的羧基得到的化合物，或其盐与 A_2 相对应的胺或其盐反应，如果需要可以除去保护基。

例如上述反应可以在 $-10^\circ C$ 到 $50^\circ C$ ，于惰性溶剂中完成，这些惰性溶剂可以是丙酮，四氢呋喃，N，N-二甲基甲酰胺，二氯甲烷，氯仿，乙腈等。

作为羧基和氨基的保护基可以使用那些类似前面所述的与式（II）及式（III）化合物中的 $-COO^-$ 和氨基相对应的保护基。式（V）化合物的盐和与 A_2 相应的胺的盐，可以从例举的式（II）和（III）的化合物的那些盐中适当地挑选。X代表的卤原子的说明性实例可包

括氯原子，碘原子和溴原子。

在与 A_1 和 A_2 分别相应的胺中，下面的化合物及其盐是新的化合物，并且就象前面已经描述的，它们可以被用作合成中间体。



其中， R_7 的定义与前面相同。

作为这些化合物的盐，可以提及那些例举的式 (IV) 化合物的盐。

式 (VI) 化合物及其盐，各自可以由使乙基甲基胺发生氰甲基化作用，然后通过水解酰胺化脍来得到。

式 (VII) 化合物及其盐，各自可以由二甲基化丝氨酸酰胺得到，另外还可通过使 N, N -二甲基丝氨酸甲酯发生氨解作用而得到。再一种选择就是，这些化合物还可通过使 N -苄基- N -甲基丝氨酸发生酰氨化作用，再用卤代甲烷将反应产物转化成季胺形式，然后再去掉苄基来得到。

式 (Ⅳ) 的化合物及其盐, 可以各自通过将二乙醇胺和卤代甲基羰基 (低级烷基) 如溴代丙酮反应而得到。

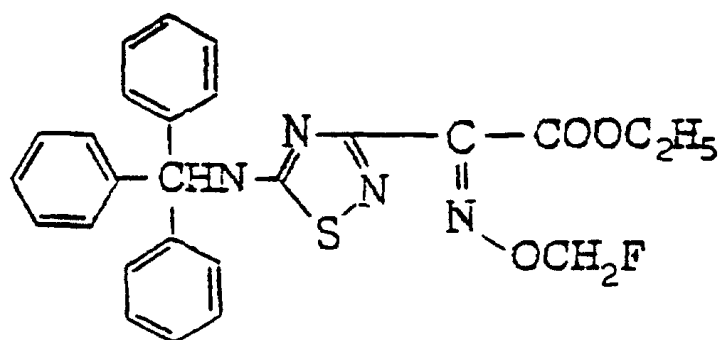
正如前面提到的, 本发明的式 I 化合物对格兰氏阳性和格兰氏阴性细菌具有很强的抗菌活性, 因此是一种很有效的抗菌剂。

当本发明中的化合物作为注射针剂使用时, 它们可以作为静脉或肌肉注射剂, 一般地, 每天用量是将 100 mg—10 g 分成 1—4 份来使用。当然, 用量要根据病人的年龄和病情适当的增加或减少。

它们这些化合物的注射剂可以用工艺上已知的方法来制备。例如, 通过将本发明的每一种化合物溶解在蒸馏水中即可制出它们的注射针剂, 如果需要, 还可加入等渗剂, 加溶剂和/或其它助剂。它们每一种都可制成粉末装入管瓶或其它类似容器中, 这样提供的就是一种在使用前需要溶解的注射针剂。因此, 这些注射针剂溶解于蒸馏水中用于注射剂, 根据用药方法, 可溶于生理盐水, 葡萄糖注射液, 氨基酸输注液或其它。

实验 1:

2—(5—三苯甲氨基—1, 2; 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧亚氨基乙酸乙酯



2—(5—三苯甲氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)

—2—羧亚氨基乙酸乙酯 (60.4 g) 溶于二甲基亚砷中 (210 ml)。冰浴冷却下加入碳酸钾 (96.48 g)，然后搅拌10分钟。进一步再加入氟溴甲烷 (19 g)，然后在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (11) 并用水洗涤，然后用饱和盐水洗涤。将无水硫酸镁加入洗涤过的反应混合物以干燥它们。蒸掉溶剂，残余物中加入乙醇 (120 ml)。过滤收集沉积下的晶体，然后用乙醇洗涤收集物，得到目的产物 (58.2 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1735, 1530。

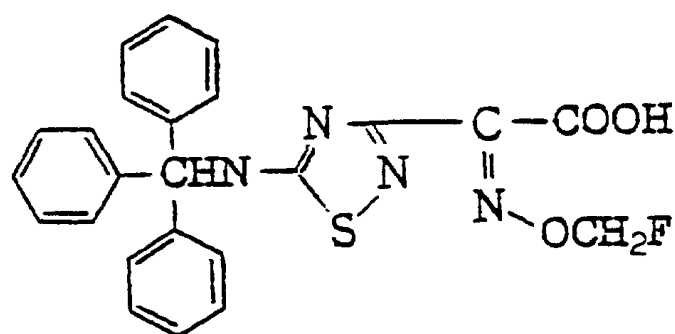
NMR (δ , DMSO- d_6): 1.19(3H, t, $J=7\text{Hz}$),

4.21(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.79(2H, d, $J=55\text{Hz}$),

7.30(15H, s), 10.03(1H, s)。

实验2:

2—(5—三苯甲氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧亚氨基乙酸



在由氢氧化钠 (2.04 g)，乙醇 (146 ml) 和水 (29 ml) 组成的混合液中加入实验1所得化合物 (17.87 g)。回流条件下将所得混合物搅拌20分钟。减压下浓缩反应混合物后，加入乙酸乙酯 (200 ml) 和1N盐酸 (77 ml)。分离出乙酸乙

酯层，然后用饱和食盐水洗涤。在洗涤过的乙酸乙酯层中加入无水硫酸镁进行干燥。蒸掉溶剂，得到晶体。晶体中加入石油醚，研磨，然后过滤收集，然后得到目的产物 (16.55 g)。

熔点: 144—146 °C。

质谱 (m/e): $M^+ + 1 \cdots 463$ 。

元素分析: $C_{24}H_{19}N_4O_3SF \cdot \frac{1}{2}H_2O$

	C	H	N	F
计算值 (%)	61.14	4.28	11.88	4.03
实测值 (%)	61.30	4.37	11.61	3.91

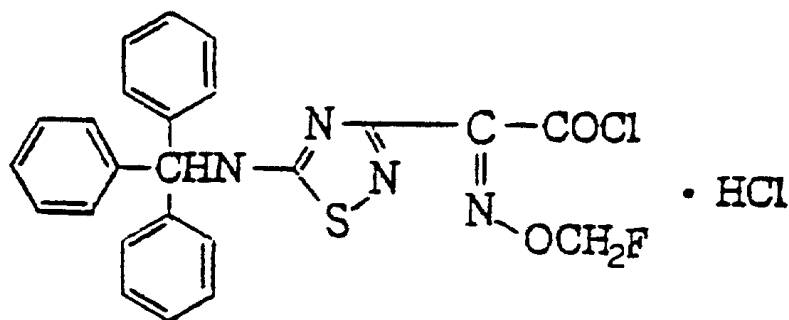
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1720, 1585。

NMR (δ , DMSO- d_6): 5.78 (2H, d, $J = 55Hz$),

7.31 (15H, s), 10.06 (1H, s)。

实验 3:

2—(5—三苯甲氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)
—氟代甲氧亚氨基乙酰氯盐酸化物



在二氯甲烷 (2.9 ml) 中溶解五氯化磷 (395 mg), 并将得到的混合物冷却到 -5 °C。向该溶液中加入实验 2 所得的化合物 (627 mg), 随后在相同的温度下搅拌 2.5 小时。向反应混合

物中加入正己烷 (9 . 4 m l) 和正辛烷 (9 . 4 m l) 的混合溶剂。过滤收集到的晶体, 然后用正辛烷洗涤该晶体, 得到目的产物 (325 m g)。

熔点: 139—140 °C (分解)。

质谱 (m / e): $M^+ + 1 \dots 480 (^{35}\text{Cl})$, 482 (^{37}Cl)。

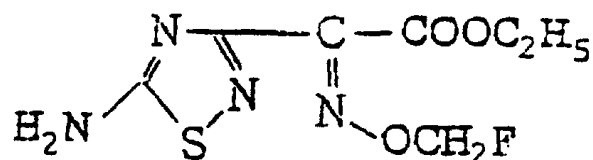
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1795, 1780, 1740, 1630.

NMR (δ , DMSO- d_6): 5.79 (2H, d, $J=54\text{Hz}$),

7.31 (15H, s), 10.09 (1H, s).

实验 4:

2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—
—氟代甲氧亚氨基乙酸乙酯



溶于三氟乙酸中的实验 1 得到的化合物 (2 . 00 g), 在室温下搅拌 30 分钟。蒸掉溶剂, 残余物用色谱法在硅胶柱上纯化, 然后得到目的产物 (405 m g)。

熔点: 172—173 °C。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1730, 1615.

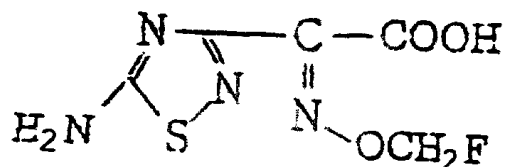
NMR (δ , DMSO- d_6): 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.34 (2H, q,

$J=7.0\text{Hz}$), 5.83 (2H, d, $J=54.5\text{Hz}$), 8.27 (2H, br)

实验 5:

2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—

氟代甲氧亚氨基乙酸



在乙醇 (6 m l) 和水 (2 m l) 的混合溶剂中悬浮分散实验 4 所得的化合物 (2 0 0 m g) , 随后加入 1 N 的氢氧化钠水溶液 (1 . 7 5 m l) 。所得混合物在 6 0 ° C 搅拌 1 小时。从反应混合物中蒸去乙醇, 残余物用 1 N 的盐酸将 P H 值调到 2 。然后, 残余物用 “ Dia-Ion SP 207 ” (非离子吸附树脂的商品名称, 三菱化学工业有限公司的产品) 纯化, 得到目的产物 (3 0 m g) 。

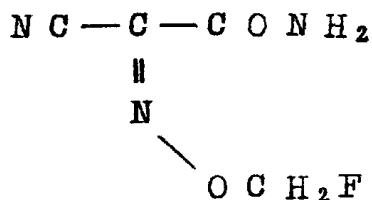
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1720, 1620。

NMR (δ , DMSO- d_6): 5.76(2H, d, $J=55.8\text{Hz}$),

8.12(2H, br).

实验 6:

2-氨基-2-氟代甲氧亚氨基乙酰胺



在二甲基亚砷 (1 0 0 m l) 中溶解 2—氟基—2—羟亚氨基乙酰胺 (2 2 . 6 g)。室温下, 搅拌下加入碳酸钾 (5 5 . 2 g), 随后再进一步搅拌 2 0 分钟。之后, 加入氟溴甲烷 (2 7 g) 和二甲基甲酰胺 (2 0 m l) 形成的溶液。所得的混合物在室温下搅拌 2 0

小时，然后让其冷却下来。向反应混合物中加入冰水（11），随后用150 ml 乙酸乙酯萃取两次。有机层用饱和食盐水洗涤两次。在洗过的有机层中加入无水硫酸镁进行干燥。然后蒸掉溶剂。残余物用乙醚洗涤，并干燥，得到目的产物（14.4 g）。

熔点：124—125 °C。

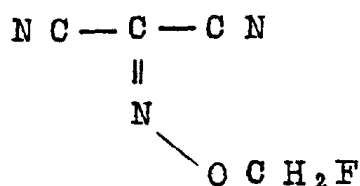
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 3410, 3290, 3150, 1690, 1590.

NMR (δ , DMSO- d_6): 5.94(2H, d, $J=54.0$ Hz),

7.85-9.40(2H, br).

实验7:

2-氟代甲氧亚氨基丙二腈



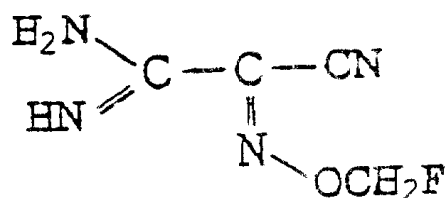
回流下，将实验6的化合物（14.0 g），乙腈（15 ml），氯化钠（15 g）和磷酰氯（14 ml）组成的混合物反应2小时。再加入磷酰氯（5 ml），继续反应2小时。冷却反应混合物后，向其加入冰水（200 ml）并将得到的混合物在室温下搅拌1小时。然后用50 ml 二氯甲烷将混合物萃取两次。萃取物用5%碳酸氢钠水溶液洗涤，然后用饱和食盐水洗涤。向洗涤过的萃取液中加入无水硫酸镁干燥后，蒸掉溶剂。减压下蒸馏油状产物，然后即得到了目的产物（9.1 g），呈无色油状。

沸点：69—70 °C / 25 mmHg。

NMR (δ , CDCl_3): 5.85(2H, d, $J=52.0$ Hz).

实验 8:

2-氟基-2-氟代甲氧亚氨基乙酰脘



将由 28% 氨水溶液 (50 ml), 氯化铵 (8 g), 乙醇 (50 ml) 组成的混合液冷却到 -5°C , 搅拌下加入实验 7 的化合物 (9.1 g)。相同温度下将得到的混合物搅拌 3 小时。反应混合物中加入水 (100 ml), 随后用 50 ml 二氯甲烷萃取三次。在萃取液中加入无水硫酸镁干燥后蒸掉溶剂。残余物用乙醚洗涤, 干燥得到的目的产物 (3.4 g)。

另外, 将一部分反应产物溶解于乙醇中, 随后搅拌下向其中滴加冰醋酸。过滤收集所得到的沉淀物, 并用乙醇洗涤, 然后干燥, 得到标题化合物的乙酸盐。以下物理常数为乙酸盐的常数。

熔点: $125-127^\circ\text{C}$ 。分解。

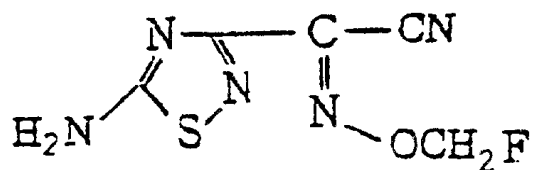
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 3200, 1670, 1560.

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.90(3H, s),

5.95(2H; d, $J=54.0\text{ Hz}$), 7.40(3H, br).

实验 9:

2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(E)-2-氟代甲氧亚氨基乙腈



实验8 化合物 (3 . 0 g) 溶解在甲醇 (5 0 m l) 中,冰冷却下加入三乙胺 (4 . 2 g)。将该溶液冷却到 -5°C 之后,向其中滴加溴 (3 . 5 g)。然后在 -3°C — -5°C 滴加硫氰酸钾 (2 . 1 g) 溶于甲醇形成的溶液,在相同温度下将得到的混合物搅拌2小时。过滤收集得到沉淀物,然后用水和甲醇洗涤。洗涤过的沉淀物用丙酮重结晶,然后得到标题产物 (3 . 4 g)。

熔点: $236-238^{\circ}\text{C}$ 。分解

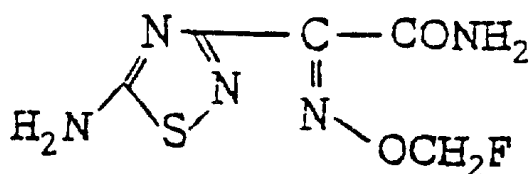
I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 3450, 3250, 3075, 1610, 1520.

NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$): 6.02 (2H, d, $J=54.0\text{Hz}$),

8.38 (2H, br).

实验10:

2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧亚氨基乙酰胺



在氢氧化钠 (0 . 2 3 g) 水溶液 (1 8 m l) 中加入35%的过氧化氢溶液 (7 . 4 m l)。室温搅拌下,加入实验9 化合物

(2.0 g), 随后在 25 °C—30 °C 搅拌 8 小时。过滤收集沉淀的晶体, 用水和丙酮洗涤, 然后干燥, 得到目的产物 (1.3 g)。

熔点: 210—211 °C。分解

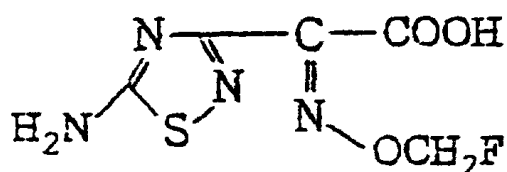
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 3450, 3260, 3180, 1690, 1610.

NMR (δ , DMSO- d_6): 5.73(2H, d, $J=55.0\text{Hz}$),

7.69(2H, br), 7.98(1H, br), 8.10(1H, br).

实验 11:

2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧亚氨基乙酸

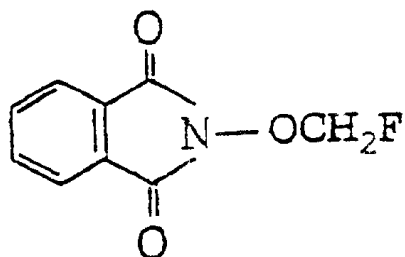


在 50 °C, 将实验 10 化合物 (1.1 g) 和 10 ml 2 N 的氢氧化钠水溶液 (10 ml) 组成的混合物搅拌 5 小时。冷却反应混合物, 用浓盐酸将 pH 值调到 1.0, 然后用乙酸乙酯 (20 ml) 萃取三次。向萃取液中加入无水硫酸镁并干燥, 蒸掉溶剂。残余物用异丙醚洗涤, 得到粗产物 (0.8 g)。用逆向色谱法在硅胶柱上纯化所得产物, 从而得到标题产物 (0.4 g)。

它的红外光谱和核磁共振数据与实验 5 中所得数据完全一样。

实验 12:

N—氟代甲氧基邻苯二甲酰亚胺



在已经冷却到 0°C 的干燥二甲基亚砷 (350 ml) 中, 加入 N-一羟基邻苯二甲酰亚胺 (80 g) 和氟溴甲烷 (63.2 g)。再加入碳酸钾 (135 g), 随后在室温下搅拌 4 小时。然后通氮气 1 小时。将反应混合物加入冰水 (800 ml) 中, 随后用乙酸乙酯 (500 ml) 萃取三次。用饱和食盐水洗涤萃取液后, 向萃取液中加入无水硫酸镁进行干燥。减压下蒸出溶剂。用异丙醚和石油醚洗涤沉积下的晶体, 得到标题产物 (55 g)。

熔点: $126-127^{\circ}\text{C}$ 。

质谱 (m/e): $\text{M}^+ \dots 195$ 。

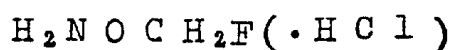
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1785, 1730, 1700, 1600.

NMR (δ , CDCl_3): 5.64 (2H, d, $J=54.0\text{ Hz}$),

7.60-7.95 (4H, m).

实验 13:

氟代甲氧基胺和其盐酸化物



a). 氟代甲氧基胺:

向乙醇 (180 ml) 和水 (5.2 ml) 组成的混合溶剂中, 加入实验 12 化合物 (20 g) 和一水合肼 (5.39 g)。将所得混合物回流 1 小时。冷却反应混合物并过滤沉积物。蒸馏滤液, 得到

标题产物的乙醇溶液，即标题产物和乙醇一起馏出。它的 N M R 数据将在下面给出，未给出乙醇的峰。

NMR (δ , CDCl_3): 5.29(2H, d, $J=56.6$ Hz),

5.85-6.20(2H, br).

b) 氟代甲氧基胺的盐酸化物:

向上述步骤 a) 得到的化合物氟代甲氧基胺的乙醇溶液中加入 1 M 的氯化氢乙醇溶液 (200 ml)。减压下，蒸出乙醇。向残余物中加入乙醇和乙醚，使其结晶。过滤收集得到的晶体，然后干燥，得到标题产物 (5 g)。

熔点: 152—154 °C。

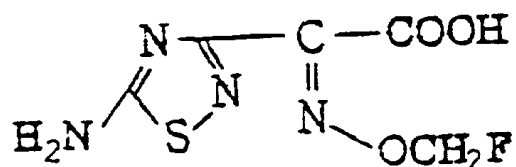
质谱 (m/e): M^+ ... 101(^{35}Cl), 103(^{37}Cl).

NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$): 5.73(2H, d, $J=54\text{Hz}$),

10.80-11.25(3H, br).

实验 14:

2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧亚氨基乙酸



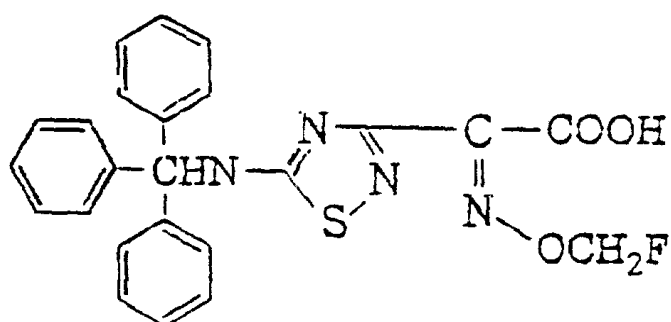
向由氟代甲氧基胺 (0.58 g) 溶于乙醇 (25 ml) 和水 (0.45 ml) 形成的混合溶液中加入 2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—2—氧代乙酸 (1 g)。用 10% 的氢氧化钠水溶液将得到的混合物的 pH 值调到 4—5 后，在室温下将混合物搅

拌过夜。减压下将溶剂蒸掉，向剩余物中加入水（20 ml）和氯化钠（10 g），用浓盐酸将溶液的pH值调到1。用乙酸乙酯（30 ml）将溶液萃取4次。用饱和食盐水洗涤萃取液后，向萃取液中加入无水硫酸镁进行干燥。蒸去溶剂，残余物用1：3的丙酮和异丙醚的混合液结晶，然后得到标题产物（0.38 g）。

它的红外光谱和NMR数据与实验5中所得到的数据相一致。

实验15：

2—（5—三苯甲氨基—1，2，4—噻二唑—3—基）—（Z）—2—氟代甲氧亚氨基乙酸

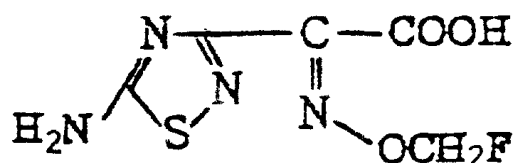


向由氟代甲氧基胺（0.58 g）溶于乙醇（25 ml）和水（0.45 ml）组成的混合溶液中加入2—（5—三苯甲氨基—1，2，4—噻二唑—3—基）—2—氧代乙酸（1 g）。用10%的氢氧化钠水溶液将所得混合物的pH值调到4—5之后，在室温下将混合物搅拌过夜。减压下蒸掉溶剂，随后向残余物中加入水（20 ml）和氯化钠（10 g）。用浓盐酸将所得溶液的pH值调到1。用乙酸乙酯（30 ml）将溶液萃取4次。用饱和食盐水洗涤萃取液之后，向萃取液中加入无水硫酸镁进行干燥。蒸掉溶剂，残余物用丙酮和异丙醚的1：10的混合物结晶，从而得到标题产物（0.55 g）。

它的红外光谱和 N M R 数据与实验 2 中得到的数据相一致。

实验 1 6:

2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧亚氨基乙酸

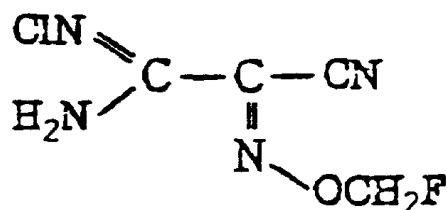


向三氟乙酸 (100 ml) 中加入 2—(5—三苯甲氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧亚氨基乙酸 (13 g)。所得混合物在室温下搅拌 24 小时。减压下蒸掉三氟乙酸。向残余物中加入水 (100 ml)，将不溶物过滤掉。减压下从滤液中蒸掉溶剂。残余物从 1 : 3 的丙酮和异丙醚的混合液中结晶，由此得到了白色晶状的标题产物 (2.18 g)。

它的红外光谱和 N M R 数据与实验 5 中得到的数据相一致。

实验 1 7:

2—(N—氯)脒基—2—氟代甲氧亚氨基乙腈



将 2—脒基—2—氟代甲氧亚氨基乙腈的乙酸盐 (2.04 g) 溶解于甲醇 (30 ml) 中，随后用冰冷却。向 5% 的次氯酸钠水溶

液 (60 ml) 和乙醚 (30 ml) 形成的混合液中加入 3 N 盐酸 (24 ml)。分离出乙醚层, 得到次氯酸的乙醚溶液 (30 ml)。搅拌下, 将次氯酸的乙醚溶液 (30 ml) 滴加到前述的溶液中。五分钟后, 减压蒸去溶剂。在加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 ml) 后, 反应混合物用乙酸乙酯 (30 ml) 萃取三次。用饱和食盐水洗涤萃取液。在洗过的萃取液中加入无水硫酸镁进行干燥。减压下蒸去溶剂, 得到晶体。晶体用石油醚和异丙醚洗涤, 得到标题产物 (1.72 g)。

熔点: 97—98 °C。

质谱 (m/e): M^+ ... 178(^{35}Cl), 180(^{37}Cl)。

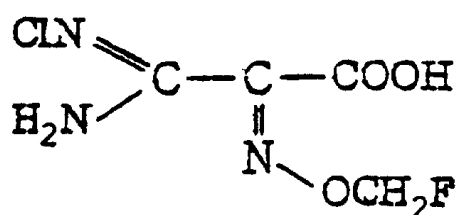
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 3470, 3330, 1630, 1570。

NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$): 5.97(2H, d, $J=54\text{Hz}$),

7.69(2H, br)。

实验 18:

2-(N-氯)脒基-2-氟代甲氧亚氨基乙酸



将 85% 的过氧化钠 (1.1 g) 溶于水中 (20 ml), 随后用冰冷却。向所得溶液中加入实验 17 化合物 (1 g), 随后搅拌 3 小时。在室温下进一步搅拌混合物 24 小时。用冰冷却反应混合物, 加入氯化钠 (10 g), 然后用 6 N 盐酸调节 pH 值到 1。用乙酸乙酯 (20 ml) 萃取反应混合物 4 次。萃取液中加入无水硫酸镁进行干燥。减压下蒸出溶剂。残余物 (油状) 中加入异丙醚和石油醚, 使

其固化，从而得到标题产物 (3 5 0 m g)。

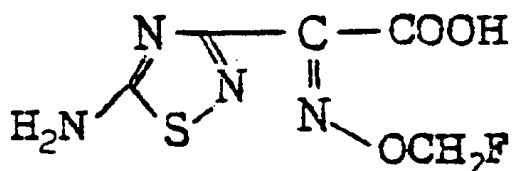
熔点: 1 1 2—1 1 4 °C (分解)。

I R (cm⁻¹, 液体石蜡): 3300, 3150, 2650, 1720, 1590.

NMR (δ, DMSO-d₆): 5.79 (2H, d, J=54Hz)

实验 1 9:

2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—
2—氟代甲氧亚氨基乙酸

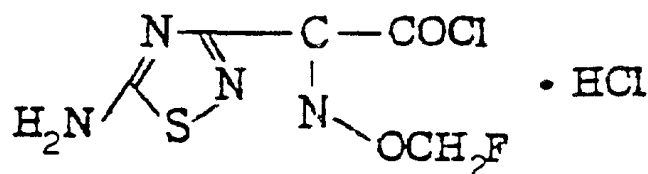


将由硫氰酸钾 (5 0 m g), 三乙胺 (1 2 7 m g) 和甲醇 (3 m l) 组成的混合液冷却到 - 1 0 °C。将实验 1 8 化合物 (9 9 m g) 加入到混合液中, 随后在相同的温度下搅拌 1 小时, 然后再在室温下搅拌 2 0 小时。减压下蒸掉溶剂, 向残余物中加入饱和食盐水 (5 m l), 用 1 N 盐酸将所得混合物的 p H 值调到 1。用乙酸乙酯 (1 0 m l) 将混合物萃取 4 次。向萃取液中加入无水硫酸镁进行干燥, 随后在减压下蒸掉溶剂。将 2—丁酮和异丙醚加入残余物中使其固化, 由此得到了标题产物 (5 6 m g)。

它的红外光谱和 N M R 数据和实验 5 中得到的数据相一致。

实验 2 0:

2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—
—氟代甲氧亚氨基乙酰氯盐酸化物



在干燥的二氯甲烷 (5 m l) 中溶解五氯化磷 (5 0 0 m g) 。冷却所得溶液到 -10°C 后, 加入 2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧亚氨基乙酸 (3 2 5 m g), 所得混合物在相同温度下搅拌 3 0 分钟, 向反应混合物中加入异丙醚 (2 0 m l), 过滤收集沉淀物, 得到标题产物 (1 3 0 m g) 。

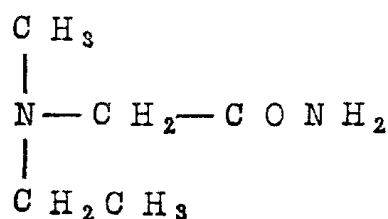
质谱 (m/e): M^+ ... 238 (^{35}Cl), 240 (^{37}Cl) .

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1780, 1625 .

NMR (δ , DMSO- d_6): 5.85 (2H, d, J=55 Hz)

实施例 1 :

2—乙基甲基氨基乙酰胺



向乙基甲基胺 (1 2 . 5 g) 中加入水 (3 7 . 5 m l), 随后加入 3 5 % 的甲醛水溶液 (2 0 . 1 7 g) 和氰化钠 (1 0 . 9 8 g) 。搅拌所得混合液 1 小时后, 用浓盐酸 (2 1 . 1 m l) 滴加 1 小时。然后使混合物冷却至室温, 在此温度下搅拌过夜。用氯仿 (3 0 0 m l) 萃取反应混合物, 向萃取液中加入无水硫酸镁进行干燥。蒸出溶液后得到一种浅黄色油状物质。

在 -20°C 时, 将硫酸(50 ml)加入到油状物中。使所得混合物冷却至室温, 然后搅拌2天。将反应混合物加入到冰水(200 ml)中, 随后用浓氨水中和。加氯化钠至饱和之后, 用氯仿(31)萃取混合物。在萃取液中加入无水硫酸镁进行干燥。将溶剂蒸出, 残余物用苯/石油醚重结晶, 由此得到白色针状的标题产物晶体(12.7 g)。

熔点: $71-72^{\circ}\text{C}$ 。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1610。

NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$): 0.98(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$),

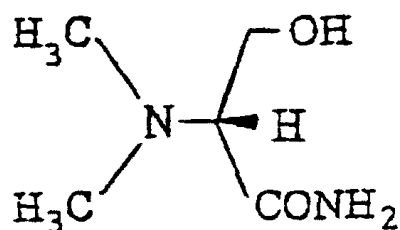
2.16(3H, s), 2.38(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.79(2H, s),

7.03(2H, br)。

质谱 (m/e): 116(M^+)。

实施例 2:

(R) — 2 — 二甲氨基 — 3 — 羟基丙酰胺



将 D — 丝氨酸酰氨三氟乙酸盐 (9.0 g) 溶解于水中 (12.6 ml)。冰冷却下加入碳酸氢钠 (3.47 g), 随后搅拌10分钟。向所得混合物中加入乙腈 (66.6 ml) 形成一种悬浮液。在冷却到 -5°C 后, 加入37%的甲醛水溶液 (7.37 g) 和氰基氢硼化钠 (1.74 g), 随后搅拌1小时。过滤出沉积下的不溶物, 并在

减压下浓缩母液。残余物用色谱法在氧化铝(450g)填充的柱子上纯化,得到标题产物(3.4g)。

质谱(m/e): 132(M^+ + 1)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 3350, 1670, 1025。

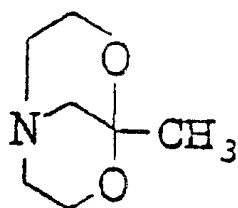
NMR (δ , DMSO- d_6): 2.20(6H, s),

2.78(1H, t, $J=9\text{Hz}$), 3.44-3.70(2H, m), 4.46(1H, br),

6.96(1H, br), 7.14(1H, br)。

实施例 3:

1-氮杂-5-甲基-4,6-二氧杂二环[3,3,1]壬烷



在四氢呋喃(400ml)中溶解二乙醇胺(57.4g)。向所得溶液中滴加溴代丙酮(41.5g),随后搅拌5小时。移出下层溶液,蒸出上层的溶剂。残余物中加入乙酸乙酯并移出油状沉淀物。然后,使溶液通过无水硫酸镁并过滤。从母液中蒸去溶剂,剩余物放于凉处,使其结晶。加入石油醚,随后过滤收集晶体。得到一种无色斜方晶体标题产物(34.2g)。

熔点: 65—67°C。

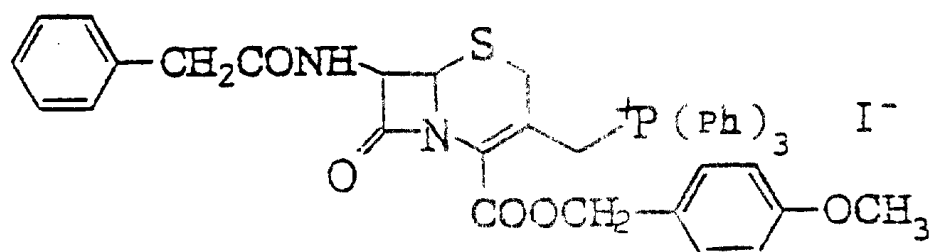
质谱(m/e): 143(M^+)。

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.36(3H, s),

2.05-2.9(6H, m), 3.5-4.2(4H, m)。

实验 21:

7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—三苯磷鎓基甲基—3—头孢烯—4—羧酸对—甲氧苄基酯碘化物



将 7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—氯甲基—3—头孢烯—4—羧酸对—甲氧苄基酯 (250 g) 悬浮于丙酮 (1.5 l) 中, 随后加入三苯膦 (200 g) 和碘化钠 (78 g)。在室温下将所得化合物搅拌 1 小时。过滤出不溶物。搅拌下将滤液滴加到由乙酸乙酯 (6 l) 和异丙醚 (3 l) 组成的混合溶剂中。过滤收集形成的沉淀物。用异丙醚 (600 ml) 洗涤沉淀物, 然后使其干燥, 得到标题产物 (420 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1780, 1710, 1670, 1610。

NMR (δ , DMSO- d_6): 3.50 (2H, s), 3.71 (3H, s),

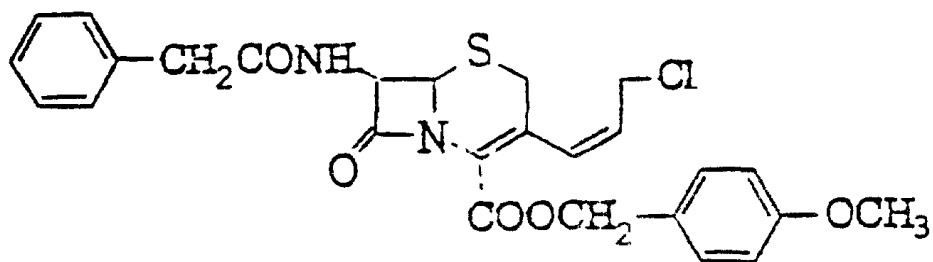
4.3–5.3 (5H, m), 5.56 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 7.2Hz),

6.82 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.0–7.4 (7H, m), 7.4–8.0 (15H, m),

9.00 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)。

实验 22:

7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—[(Z)—3—氯—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸对—甲氧苄基酯



将实验 2 1 化合物 (1 2 0 g) 溶于氯仿 (0 . 8 l) 中, 随后加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (2 2 3 m l) 和饱和食盐水 (2 0 0 m l) 。搅拌所得混合物。分离出有机层, 然后用水洗涤。然后用碳酸钾干燥。在冰冷却下移出碳酸钾, 加入 N, O — 双 (三甲基甲硅烷基) 乙酰胺 (1 8 . 4 m l) 。将所得混合物搅拌 5 分钟。再加入含氯乙醛 (6 7 g) 的氯仿溶液 (1 5 0 m l) , 随后搅拌 3 0 分钟。减压下浓缩该溶液, 用色谱法在硅胶柱上纯化残余物, 得到标题产物 (3 2 . 4 g) 。

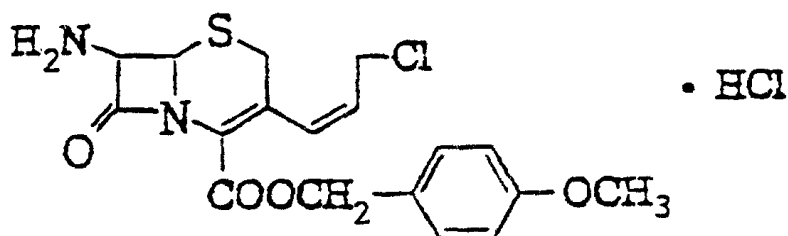
I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1720, 1660, 1610 。

NMR (δ , DMSO- d_6): 3.55 (2H, s), 3.76 (3H, s),
3.93 (1H, dd, J=8.0Hz, 12.0Hz),
4.16 (1H, dd, J=8.0Hz 12.0Hz), 5.14 (2H, ABq, J=12.0Hz),
5.21 (1H, d, J=5.0Hz), 5.70 (1H, dt, J=11.3Hz, 8Hz),
5.74 (1H, dd, J=5.0Hz, 8.0Hz), 6.30 (1H, d, J=11.3Hz),
6.94 (2H, d, J=8.5Hz), 7.28 (5H, s),
7.33 (2H, d, J=8.5Hz), 9.14 (1H, d, J=8.0Hz) 。

实验 2 3 :

7 β — 氨基 — 3 — [(Z) — 3 — 氯 — 1 — 丙烯基] — 3 — 头孢

烯—4—羧酸对—甲氧基苄酯盐酸化物



在五氯化磷 (8 . 1 2 g) 溶于二氯甲烷组成的溶液 (1 0 0 m l) 中加入吡啶 (3 . 1 5 m l) , 随后冷却至 -15°C 。向其中加入实验 2 2 化合物 (1 0 g) , 随后搅拌 1 个半小时。向混合物中滴加 1 , 3—丁二醇 (2 0 . 9 m l) , 随后于 -10°C 搅拌 3 0 分钟。用 2 0 % 的食盐水洗涤反应混合物。向反应混合物中加入无水硫酸镁进行干燥。浓缩该溶液, 然后加入乙酸乙酯 (1 0 0 m l) 。过滤收集形成的沉淀物, 得到标题产物 (5 . 0 g) 。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡) : 1785, 1720, 1610, 1585 。

NMR (δ , DMSO- d_6) : 3.75 (3H , s) ,

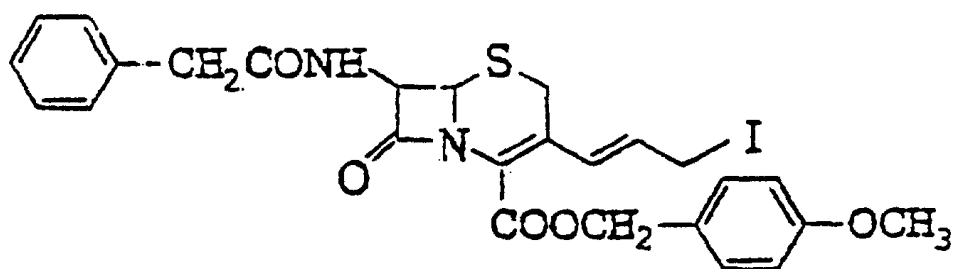
3.85-4.3 (2H , m) , 5.05-5.45 (4H , m) , 5.55-5.9 (1H , m) ,

6.35 (1H , d , $J=11.5\text{Hz}$) , 6.92 (2H , d , $J=8.5\text{Hz}$) ,

7.32 (2H , d , $J=8.5\text{Hz}$) 。

实验 2 4 :

7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—[(E)—3—碘—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧基苄酯



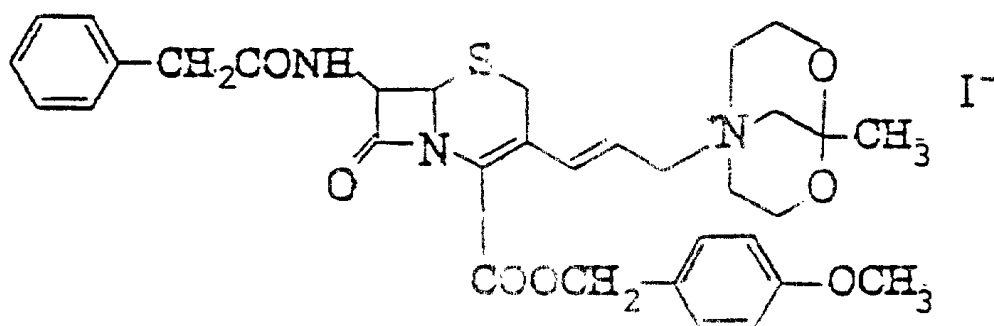
在干燥的丙酮 (2 . 5 m l) 中溶解实验 2 2 化合物 (2 0 0 g) , 随后加入碘化钠 (2 9 0 g) 。室温下将所得混合物搅拌 3 小时。浓缩该溶液。过滤收集沉积下的晶体, 然后用稀硫代硫酸钠水溶液洗涤, 然后再用水和丙酮洗涤, 得到标题产物 (1 3 3 . 4 g) 。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡) : 1775, 1715, 1650 。

NMR (δ , DMSO- d_6) : 3.50 (1H , d , $J=13.8\text{Hz}$) ,
 3.56 (1H , d , $J=13.8\text{Hz}$) , 3.59 (1H , d , $J=17.8\text{Hz}$) ,
 3.74 (3H , s) , 3.90 (1H , d , $J=17.8\text{Hz}$) ,
 4.30 (2H , d , $J=7.0\text{Hz}$) , 5.15 (1H , d , $J=4.8\text{Hz}$) ,
 5.19 (1H , d , $J=12.0\text{Hz}$) , 5.23 (1H , d , $J=12.0\text{Hz}$) ,
 5.70 (1H , dd , $J=4.8\text{Hz}$, 8.4Hz) ,
 6.22 (1H , dt , $J=15.4\text{Hz}$, 7Hz) , 6.79 (1H , d , $J=15.4\text{Hz}$) ,
 6.93 (2H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 7.2-7.35 (5H , m) ,
 7.36 (2H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 9.18 (1H , d , $J=8.4\text{Hz}$) 。

实施例 4

7 β - (2 - 苯乙酰氨基) - 3 - [(E) - 3 - (1 - 氮杂 - 5 - 甲基 - 4 , 6 - 二氧杂二环 [3 , 3 , 1] 壬烷 - 1 - 正离子) - 1 - 丙烯基] - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸对甲氧苄基酯碘化物



将实验 2 4 的化合物 (2 0 g) 悬浮于 N, N-二甲基甲酰胺 (7 5 m l) 中, 接着加入实施例 3 的化合物 (7 . 0 7 g)。将所得到的混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后加入异丙醚 (4 0 0 m l) 和氯仿 (1 0 0 m l)。将该溶液加到 5 : 1 乙醚和异丙醚的混合物 (1 . 2 l) 中, 过滤收集形成的沉淀。然后用乙酸乙酯洗涤, 得到目的化合物 (2 0 . 0 g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1770, 1715, 1650。

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.38 (3H, s)

3.1-4.4 (14H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (3H, s),

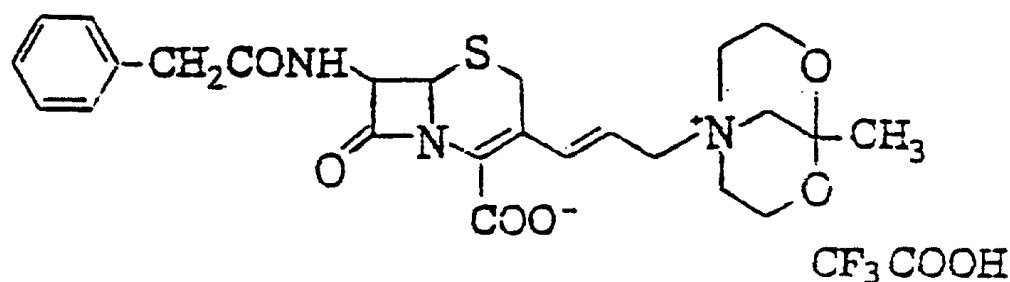
5.05-5.45 (3H, m), 5.73 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 8.0Hz),

6.1-6.45 (1H, m), 6.96 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.30 (5H, s),

7.38 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.14 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

实施例 5

7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—[(E)—3—(1—氮杂—5—甲基—4, 6—二氧杂二环 [3 , 3 , 1] 壬烷—1—正离子)—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸盐三氟乙酸盐



将实施例 4 的化合物 (20.0 g) 悬浮于苯甲醚 (100 ml) 中, 在冰冷却下, 于 45 分钟内滴加三氟乙酸 (120 ml), 然后将所得到的混合物搅拌 1 小时。将异丙醚 (1 l) 加到反应混合物中, 过滤收集所得到的沉淀, 用乙酸乙酯和乙醚洗涤沉淀, 得到目的产物 (13.1 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1650。

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.31(3H, s),

3.1-4.5(16H, m), 5.13(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$),

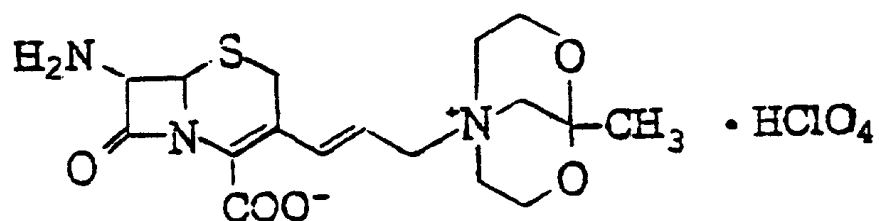
5.69(1H, dd, $J=5.4\text{Hz}$ 8.1Hz), 6.07-6.40(1H, m),

7.09(1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 7.09-7.60(5H, s),

9.15(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)。

实施例 6

7 β -氨基-3-[(E)-3-(1-氮杂-5-甲基-4, 6-二氧杂二环[3, 3, 1]壬烷-1-正离子)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐高氯酸盐



将三水合乙酸钠 (5 g) 和实施例 5 的化合物 (5 g) 溶解于水 (20 ml) 中, 在该溶液中加入活性炭 (0.3 g), 在室温下搅拌混合物 15 分钟后, 将混合物过滤, 用氨水调节滤液的 pH 值至 8。在如此制备的溶液中加入“载体固定的青霉素 G 酰胺酶”〔由大肠杆菌制得的青霉素 G 酰胺酶 (载体: 聚丙烯酰胺) 的商品名, Boehringer Mannheim Yamanouchi K. K 的产品〕 (2 g), 用氨水维持溶液的 pH 为 7.5—8.0 的同时, 在同样的温度下搅拌溶液 1 个半小时。过滤溶液, 接着用装填有“SEPA BEADS SP207” (以苯乙烯—二乙烯苯共聚物为基的吸附剂的商品名; Mitsubishi 化学工业有限公司的产品) 的柱子用色谱法过滤滤液, 将有关组分浓缩至 10 ml。将高氯酸 (70%) 加到浓缩物中调节其 pH 值至 2—3。加入异丙醇 (60 ml), 过滤收集所形成的晶体, 然后用丙酮洗涤, 得到 目的产物 (0.4 g), 为黄色粉末。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1680, 1610。

NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): 1.34 (3H, s),

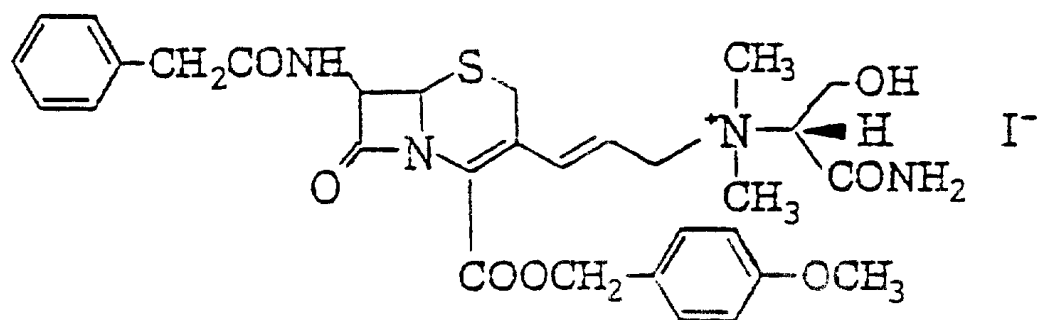
3.22–4.36 (14H, m), 4.81 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),

5.04 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.86–6.30 (1H, m),

7.10 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$)。

实施例 7

7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—[(E)—3—[(R)—1—氨基甲酰基—2—羟乙基)二甲基铵基]—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯碘化物



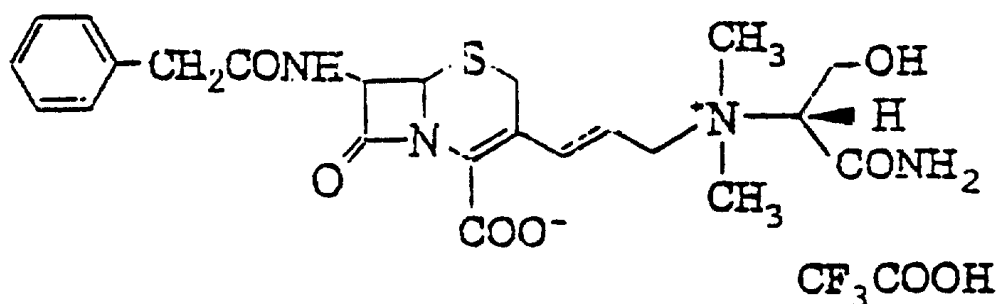
将实验 25 的化合物 (5 . 0 g) 悬浮于 N, N-二甲基甲酰胺 (19 ml) 中, 在冰冷却下加入 (R)-2-二甲氨基-3-羟基丙酰胺 (1 . 42 g)。将所得到的混合物搅拌 2 小时, 同时使其温度逐渐升高至室温。加入异丙醚 (200 ml), 接着搅拌, 除去上层清液。在残余的油状沉淀物中加入氯仿 (80 ml) 使其溶解, 将乙醚 (300 ml) 滴加到如此制备的溶液中, 过滤收集如此生成的沉淀得到目的产物 (3 . 89 g), 为淡黄色粉末。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1775, 1690, 1655

NMR (δ , DMSO- d_6): 3.11(3H, s), 3.17(3H, s),
3.52(2H, s), 3.73(3H, s), 3.85-4.1(3H, br),
4.1-4.35(2H, m), 5.15(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.18(2H, s),
5.5-5.8(1H, br), 5.69(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 8.0Hz),
5.95-6.4(1H, m), 6.90(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23(5H, s),
7.32(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80(1H, br), 8.01(1H, br),
9.09(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

实施例 8

7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—[(E)—3—[(R)—1—氨基甲酰基—2—羟乙基)二甲基铵基]—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸盐三氟乙酸盐



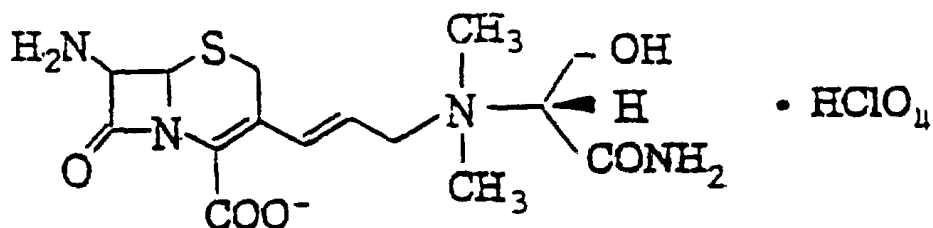
用与实施例 5 同样的方法，将实施例 7 的化合物 (3.65 g) 悬浮于苯甲醚 (22 ml) 中，然后与三氟乙酸 (25 ml) 反应得到目的化合物 (2.67 g)，为淡黄色粉末。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1770, 1680。

NMR (δ , DMSO- d_6): 3.11(3H, s), 3.17(3H, s), 3.52(2H, s), 3.6-4.4(7H, m), 5.11(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.65(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 5.9-6.35(1H, m), 7.02(1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 7.23(5H, s), 7.77(1H, br), 8.09(1H, br), 9.09(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

实施例 9

7 β —氨基—3—[(E)—3—[(R)—1—氨基甲酰基—2—羟乙基)二甲基铵基]—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸盐高氯酸盐



用与实施例 6 同样的方法，用“载体固定的青霉素 G 酰胺酶”
(2 g) 水解实施例 8 的化合物 (8.0 g)，得到目的产物 (1.485 g)，为淡黄色晶体。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1775, 1690, 1585。

NMR (δ , DMSO- d_6): 3.11(3H, s), 3.18(3H, s),

3.4-4.1(5H, m), 4.25(2H, br d, $J=6.8\text{Hz}$),

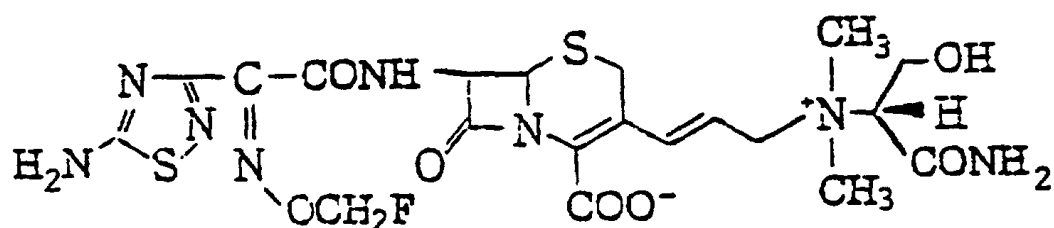
4.89(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 5.10(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$),

5.9-6.3(1H, m), 7.06(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.78(1H, br),

8.15(1H, br)。

实施例 10

7 β -[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-
-2-氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(E)-3-[(R)-
-1-氨基甲酰基-2-羟乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3
-头孢烯-4-羧酸盐



将三水合乙酸钠 (2 3 0 g) 溶于甲醇 (5 . 5 m l) 和水 (1 m l) 的混合溶剂中, 在此溶液中加入实施例 9 的化合物 (1 5 0 m g) 和实验 2 0 的化合物 (1 0 0 m g)。将所得到的混合物在室温下搅拌 1 小时, 蒸出甲醇, 用硅胶柱色谱法提纯残余物得到目的产物 (4 6 m g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1765, 1670, 1600。

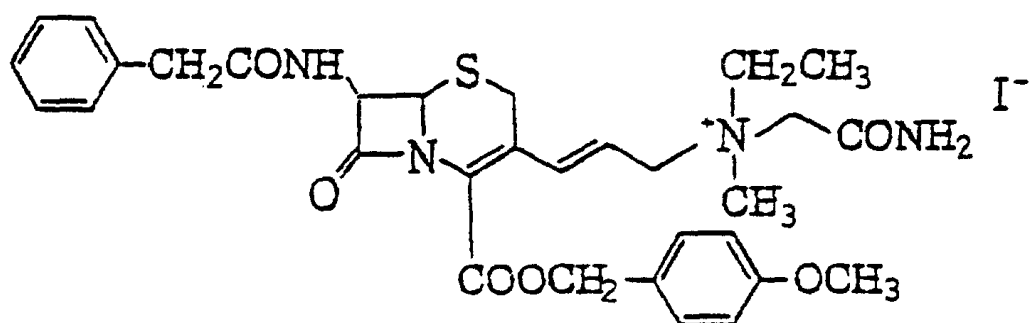
N M R (δ , DMSO- d_6): 3.08 (3H, s), 3.14 (3H, s),
3.49 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$),
3.87 (1H, dd, $J=5.5\text{Hz}$, 12.5Hz),
4.06 (1H, dd, $J=5.5\text{Hz}$, 12.3Hz), 4.1-4.2 (1H, m),
4.19 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.08 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$),
5.67 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 8.4Hz), 5.70-5.85 (1H, m),
5.79 (2H, d, $J=55.0\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$),
7.76 (1H, s), 8.22 (2H, s), 8.52 (1H, s),
9.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

抗菌活性, MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$):

金黄色葡萄球菌 2 0 9—P	0. 2
大肠杆菌 N I H J	$\leq 0. 025$
肺炎杆菌 E K— 6	$\leq 0. 025$
粘质沙雷氏菌 E S—7 5	$\leq 0. 025$
<u>Morganella Morgani</u> E P—1 4	$\leq 0. 025$
绿脓假单胞菌 E P—0 1	0. 8

实施例 1 1

7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—[(E)—3—氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯碘化物



用与实施例 4 同样的方法, 将实验 2 4 的化合物 (20 g) 与 2—乙基甲基氨基乙酰胺 (4.22 g) 反应得到目的产物 (23.0 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1770, 1650。

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.15-1.4 (3H, m),

3.14 (3H, s), 3.25-3.8 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.77 (3H, s)

4.0-4.2 (4H, m), 5.16 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 5.23 (2H, s),

5.71 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 8.0Hz), 5.95-6.4 (1H, m),

6.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30 (5H, s),

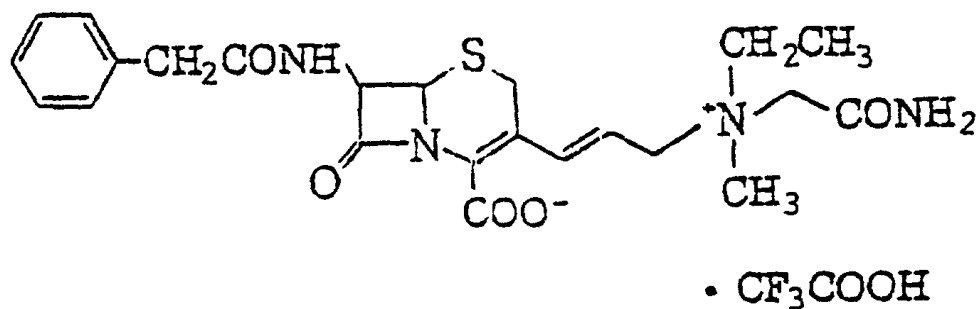
7.41 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, br), 8.43 (1H, br),

9.21 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

实施例 1 2

7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—[(E)—3—(氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸盐三氟

乙酸盐



用与实施例 5 同样的方法，将实施例 11 的化合物 (23 g) 悬浮于苯甲醚 (130 ml) 中，接着加入三氟乙酸 (140 ml) 得到目的产物 (15.9 g)。

IR (cm⁻¹, 液体石蜡): 1775, 1690。

NMR (δ, DMSO-d₆): 1.26 (3H, br t, J=6.8Hz),

3.10 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.90-4.15 (4H, m),

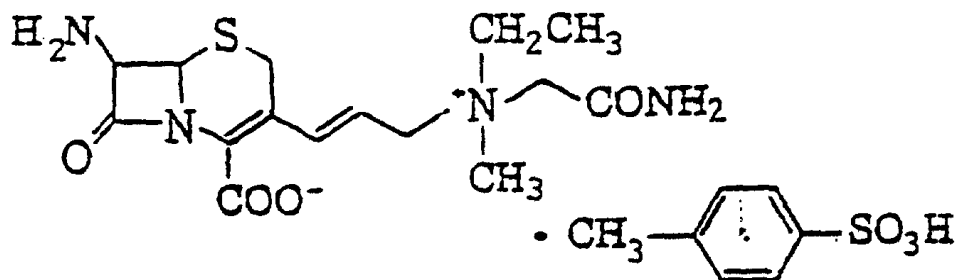
5.08 (1H, d, J=4.8Hz), 5.62 (1H, dd, J=4.8Hz, 8.0Hz),

5.9-6.4 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=15.7Hz), 7.20 (5H, s),

7.63 (1H, br), 8.31 (1H, br), 9.08 (1H, d, J=8.0Hz)

实施例 13

7 β-氨基-3-[(E)-3-氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐对甲苯磺酸盐



用与实施例 6 同样的方法, 只是用对甲苯磺酸一水合物代替高氯酸。用“载体固定的青霉素 G 酰胺酶”(5.9 g) 水解实施例 1 2 的化合物(5.9 g) 得到目的产物(0.85 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1770, 1690, 1590。

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.25(3H, br t, $J=6.5\text{Hz}$),

2.26(3H, s), 3.07(3H, s), 3.3-4.05(6H, m),

4.18(2H, br d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.77(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$),

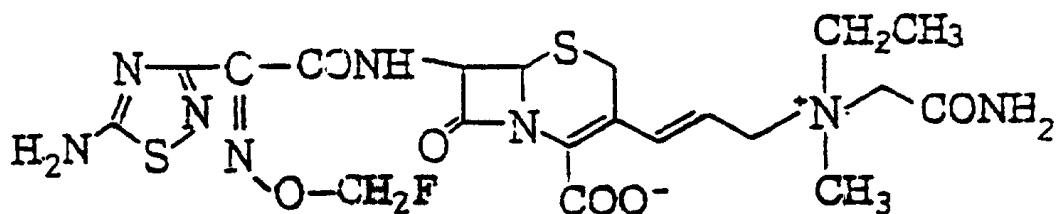
4.98(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.8-6.2(1H, m),

6.97(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.05(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$),

7.43(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60(1H, br), 7.93(1H, br)。

实施例 1 4

7 β -[2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(E)-3-(氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐



用与实施例 1 0 同样的方法, 使实施例 1 3 的化合物(60 mg) 与实验 2 0 的化合物(32 mg) 反应得到目的产物(18 mg)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1675, 1590, 1520。

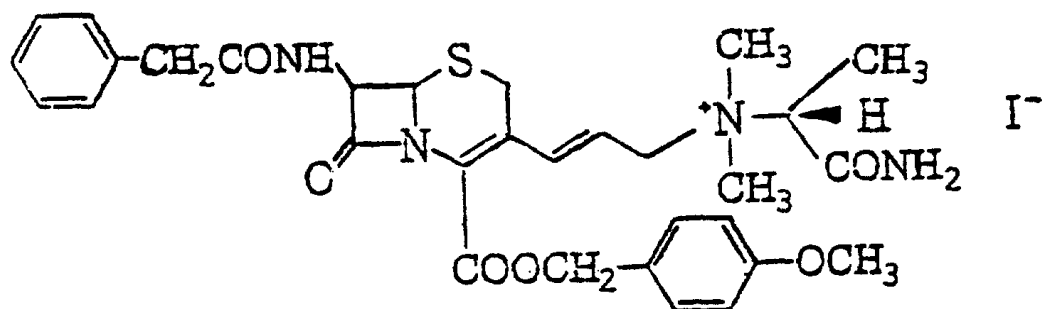
NMR (δ , DMSO- d_6): 1.26(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$),
 3.08 和 3.09(总共, 3H, s), 3.4-3.6(2H, m),
 3.47(1H, d, $J=16.8\text{Hz}$), 3.65(1H, d, $J=16.8\text{Hz}$),
 4.01(2H, s), 4.05-4.2(2H, m), 5.06(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$),
 5.6-5.75(2H, m), 5.79(2H, br d, $J=55.3\text{Hz}$),
 7.17(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 8.23(2H, s),
 8.33(1H, s), 9.71(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

抗菌活性, MIC ($\mu\text{g/ml}$):

金黄色葡萄球菌 209-P	0.2
大肠杆菌 NIHJ	≤ 0.025
肺炎杆菌 EK-6	≤ 0.025
粘质沙雷氏菌 ES-75	0.1
<u>Morganella Morgani</u> EP-14	≤ 0.025
绿脓假单胞菌 EP-01	0.8

实施例 15

7 β -(2-苯乙酰氨基)-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧苄基酯碘化物



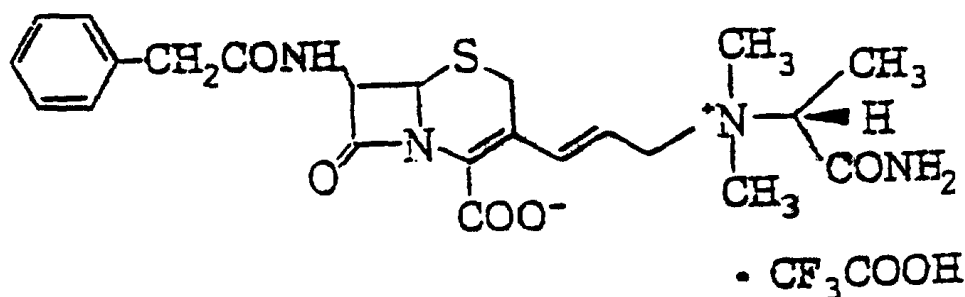
用与实施例 4 同样的方法, 使实验 2 4 的化合物 (30 g) 和 (R)-2-二甲基氨基丙酰胺 (6.33 g) 反应得到目的产物 (35.1 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1775, 1690, 1658。

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.48(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$),
3.07(6H, s), 3.51(2H, s), 3.72(3H, s), 3.9-4.25(3H, m),
5.13(1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 5.16(2H, br),
5.67(1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 7.2Hz), 5.9-6.3(1H, m),
6.87(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20(5H, s),
7.30(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.69(1H, br), 7.87(1H, br),
9.04(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)。

实施例 16:

7 β -(2-苯乙酰氨基)-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐三氟乙酸盐



用与实施例 5 同样的方法, 将实施例 1 4 的化合物 (34.5 g)

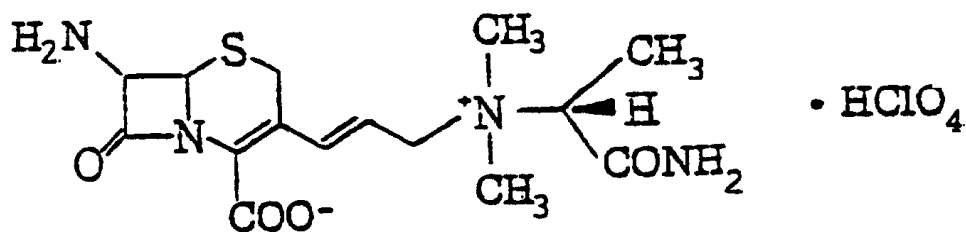
悬浮于苯甲醚(210 ml)中,接着加入三氟乙酸(230 ml)得到目的化合物(25.9 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1775, 1685。

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.50(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$),
3.10(6H, s), 3.74(2H, s), 3.8-4.3(3H, m),
5.15(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.70(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 7.8Hz),
5.9-6.35(1H, m), 7.06(1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.28(5H, s),
7.73(1H, br), 8.00(1H, br), 9.11(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)。

实施例 17

7 β -氨基-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐



用与实施例 6 同样的方法,用“载体固定的青霉素 G 酰胺酶”(0.8 g)水解实施例 16 的化合物(3.3 g)得到目的产物(770 mg)。

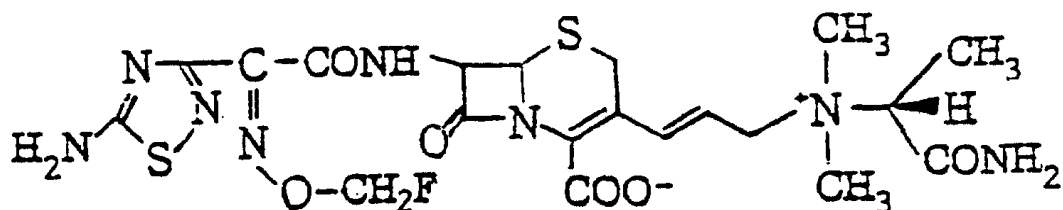
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1795, 1680, 1630, 1575。

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.48(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$),
3.24(6H, s), 3.53(1H, d, $J=17.5\text{Hz}$),

3.90(1H, d, J=17.5Hz), 4.76(1H, d, J=5.2Hz),
 4.99(1H, d, J=5.2Hz), 5.8-6.2(1H, m),
 6.98(1H, d, J=15.5Hz), 7.63(1H, br), 8.00(1H, br).

实施例 18

7 β -[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基乙基)-二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐



用与实施例 10 同样的方法, 使实施例 16 的化合物 (120 mg) 与实验 20 的化合物 (75 mg) 反应得到目的产物 (30mg)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1670, 1590, 1520.

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.46(3H, d, J=7.0Hz),

3.04(3H, s), 3.06(3H, s), 3.49(1H, d, J=17.2Hz),

3.64(1H, d, J=17.2Hz), 4.05(1H, m), 4.15-4.30(2H, m),

5.09(1H, d, J=5.0Hz), 5.67(1H, dd, J=5.0Hz, 8.0Hz),

5.5-5.8(1H, m), 5.79(2H, brd, J=55.5Hz),

7.18(1H, d, J=15.4Hz), 7.67(1H, s), 8.21(2H, s),

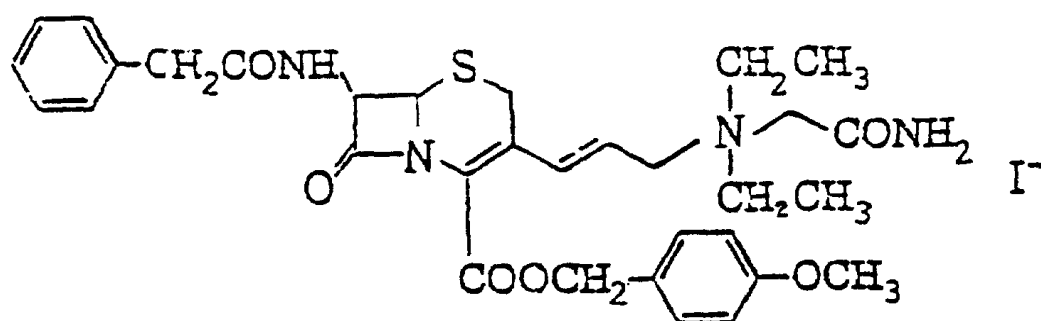
8.64(1H, s), 9.70(1H, d, J=8.0Hz).

抗菌活性, MIC ($\mu\text{g/ml}$);

金黄色葡萄球菌 209—P	0.2
大肠杆菌 NIHJ	≤ 0.025
肺炎杆菌 EK—6	≤ 0.025
粘质沙雷氏菌 ES—75	0.1
<u>Morganella Morgani</u> EP—14	≤ 0.025
绿脓假单胞菌 EP—01	1.56

实施例 19

7 β —(2—苯乙酰氨基)—3—[(E)—3—氨基甲酰基甲基二乙基铵基)—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯碘化物



用与实施例 4 同样的方法, 使实验 24 的化合物 (20 g) 与 N,N—二乙基甘氨酸 (5.15 g) 反应得到目的产物 (17.5 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1765, 1675, 1600.

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.22(6H, m),

3.24–3.62(8H, m), 3.72(3H, s), 3.90(2H, m),

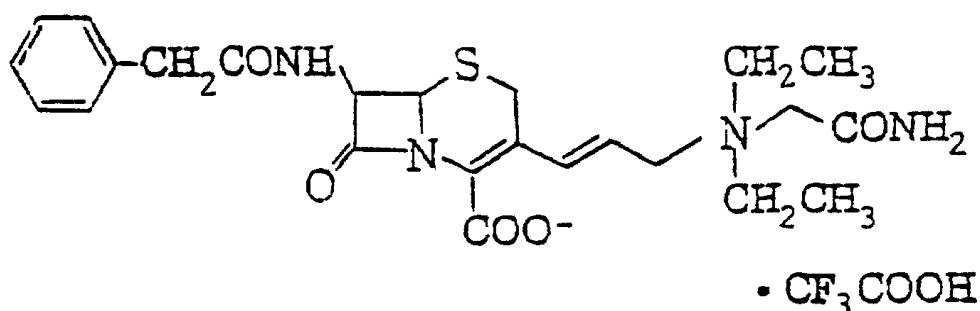
4.18(2H, m), 5.08–5.28(3H, m),

5.66(1H, dd, $J=5.1\text{Hz}$, 8.4Hz), 5.86–6.40(1H, m),

6.8-7.0(3H, m), 7.20(5H, br), 7.29(2H, d, J=8.5Hz),
7.68(1H, br), 7.88(1H, br), 9.05(1H, d, J=8.4Hz).

实施例 20

7 β -(2-苯乙酰氨基)-3-[(E)-3-氨基甲酰基甲基二乙基铵基)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐三氟乙酸盐



用与实施例 5 同样的方法, 将实施例 19 的化合物 (16.5 g) 悬浮于苯甲醚 (82.5 ml) 中, 接着加入三氟乙酸 (99 ml), 得到目的产物 (11.8 g)。

IR (cm⁻¹, 液体石蜡): 1765, 1675.

NMR (δ , DMSO-d₆): 1.24(6H, t, J=7Hz),

3.3-3.7(8H, m), 3.90(2H, br), 4.0-4.3(2H, m),

5.08(1H, d, J=5.4Hz), 5.63(1H, dd, J=5.4Hz, 7.2Hz),

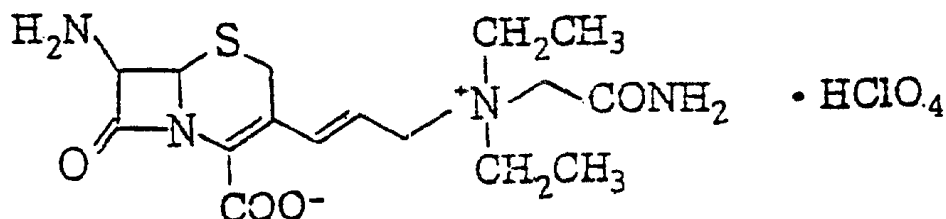
5.80-6.30(1H, m), 6.98(1H, d, J=15.4Hz),

7.12-7.32(5H, s), 7.62(1H, s), 7.88(1H, s),

9.02(1H, d, J=7.2Hz).

实施例 2 1

7 β -氨基-3-[(E)-3-(氨基甲酰基甲基二乙基铵基)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐高氯酸盐



用与实施例 6 同样的方法, 用“载体固定的青霉素 G 酰胺酶”(2 g) 水解实施例 2 0 的化合物 (5 g) 得到目的产物 (0.82 g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1770, 1680, 1600.

N M R (δ , $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): 1.24 (6H, m),

3.2-3.7 (6H, m), 3.86 (2H, br), 4.0-4.3 (2H, m),

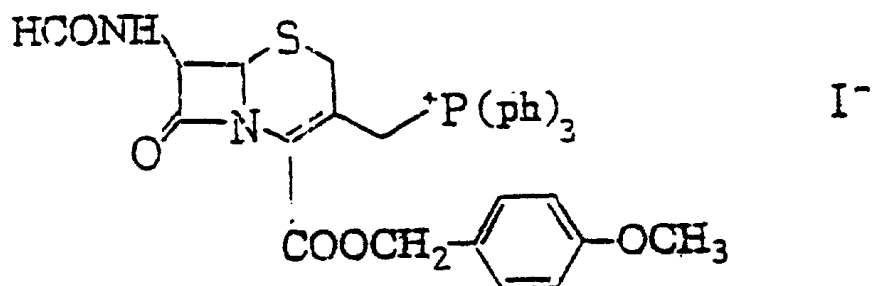
4.78 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.99 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),

5.78-6.28 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, br),

7.90 (1H, br).

实验 2 5

7 β -甲酰胺基-3-(三苯磷鎓基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧苄基酯碘化物



将 7 β -甲酰胺基-3-碘甲基-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧苄基酯 (50 g) 溶解于乙酸乙酯 (251) 中, 接着加入三苯膦 (40.3 g)。将所得到的混合物在室温下搅拌 6 小时, 过滤收集所形成的沉淀, 然后用乙酸乙酯和异丙醚洗涤得到目的产物 (56 g)。

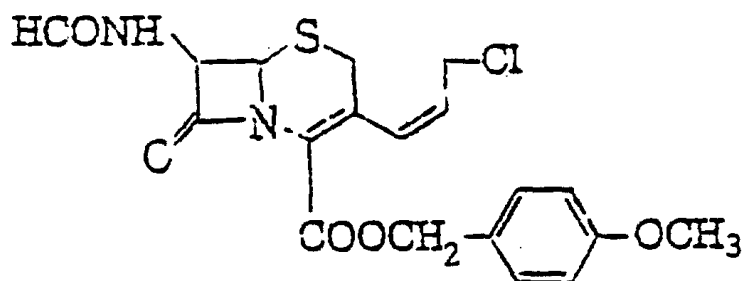
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1770, 1710, 1650.

NMR (δ , DMSO- d_6):

3.42(1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 18Hz), 3.55(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 18Hz),
3.76(3H, s), 4.61(1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.82(1H, d, $J=12\text{Hz}$),
4.91(1H, dd, $J=16\text{Hz}$, 16Hz), 5.17(1H, dd, $J=16\text{Hz}$, 16Hz)
5.23(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.73(1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 8Hz),
6.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.70-7.93(15H, m), 8.13(1H, s), 9.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

实验 26:

7 β -甲酰胺基-3-[(Z)-3-氯-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧苄基酯



将实验 25 的化合物 (5 g) 溶解于氯仿 (30 ml) 中, 接着加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (20 ml) 和饱和盐水 (10 ml)。将

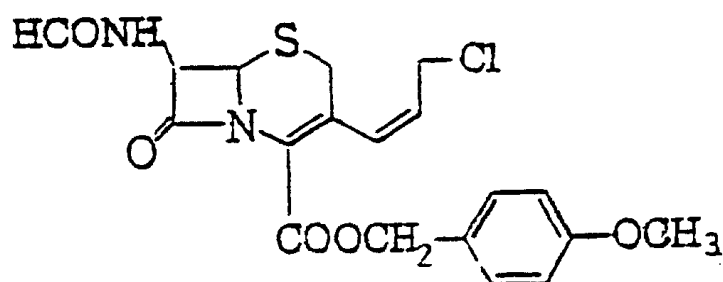
所得到的混合物搅拌5分钟。分离出有机层，用无水硫酸镁干燥。随后，在冰冷却下加入N，O—双（三甲硅烷基）乙酰胺（1.32 ml）和56%氯乙醛的氯仿溶液（1.9 g），接着搅拌1小时。将硅胶（15 g）加到反应混合物中，搅拌1分钟后，滤出硅胶。浓缩滤液，在残余物中加入乙酸乙酯（20 ml），在搅拌下将如此制备的溶液滴加到异丙醚（50 ml）中，过滤收集沉积的晶体并干燥，得到目的产物（440 mg）。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1780, 1725, 1655.

N M R (δ , DMSO- d_6): 3.29(1H, d, $J=18.0\text{Hz}$),
3.54(1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 3.71(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 12.0Hz),
3.78(3H, s), 3.96(1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 12.0Hz),
5.00(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.13(2H, s),
5.71(1H, dt, $J=11.5\text{Hz}$, 8.0Hz),
5.86(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.23(1H, d, $J=11.5\text{Hz}$),
6.44(1H, brd, $J=8.0\text{Hz}$), 6.83(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
7.27(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.22(1H, s).

实验27:

7 β —甲酰胺基—3—[(Z)—3—氯—1—丙烯基]—3—
头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯

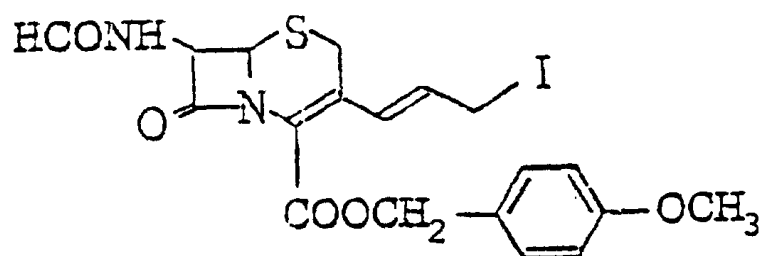


将实验 23 的化合物 (50 g) 悬浮于乙酸乙酯 (700 ml) 中, 接着在冰冷却下滴加 N, O-双(三甲硅烷基)乙酰胺。使所得到的混合物的温度升高至室温, 在此温度下搅拌混合物 2 小时。过滤出不溶物。将甲酸 (17.5 ml) 和冰乙酸 (44 ml) 在 50 °C 下加热 30 分钟。随后, 冷却所得到的溶液至室温, 在冰冷却下将该溶液加到滤液中, 将所得到的混合物静置过夜。过滤收集沉积的晶体, 然后用 1 : 1 异丙醚和乙酸乙酯的混合物洗涤得到目的产物 (42.9 g)。

它的红外光谱和核磁共振谱与实验 26 的一样。

实验 28:

7 β-甲酰胺基—3—[(E)—3-碘—1-丙烯基]—3-头孢烯—4-羧酸对甲氧苄基酯



将实验 27 的化合物 (21 g) 溶解于丙酮 (700 ml) 中, 接着在冰冷却下加入碘化钠 (37.2 g)。将所得到的混合物在同样温度下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 3 小时, 蒸出溶剂, 接着加入乙酸乙酯 (500 ml)。用稀硫酸代硫酸钠水溶液洗涤所得到的混合物三次, 再用饱和盐水洗涤, 随后用无水硫酸镁干燥。溶液浓缩后加入乙醚和异丙醚, 过滤收集如此形成的沉淀得到目的产物 (12.8 g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1770, 1710, 1645.

N M R (δ , CDCl_3): 3.43(1H, d, $J=18.0\text{Hz}$),

3.62(1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 3.77(3H, s),

3.94(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.93(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$),

5.17(2H, s), 5.82(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 9.0Hz),

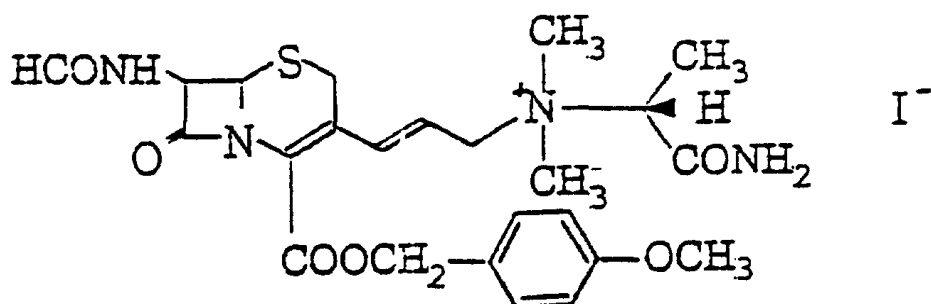
6.08(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}$, 8.0Hz), 6.43(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$),

6.84(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$),

7.29(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.19(1H, s).

实施例 2 2

7 β -甲酰胺基-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧苄基酯碘化物



将实验 2 8 的化合物 (3 g)、N, N-二甲基甲酰胺 (12ml) 和 (R)-2-二甲基氨基丙酰胺 (900 ml) 的混合物在冰冷却下搅拌 3 小时, 在反应混合物中加入乙醚, 接着除去上层清液。加入乙酸乙酯固化。在加入乙醚后, 过滤收集固化的产物得到目的产物

(2 . 8 3 g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1780, 1690.

N M R (δ , $\text{DMSO}-d_6$): 1.50(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$),

3.08(6H, s), 3.73(3H, s), 3.85-4.3(3H, m),

5.0-5.35(3H, m), 5.81(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 8.0Hz),

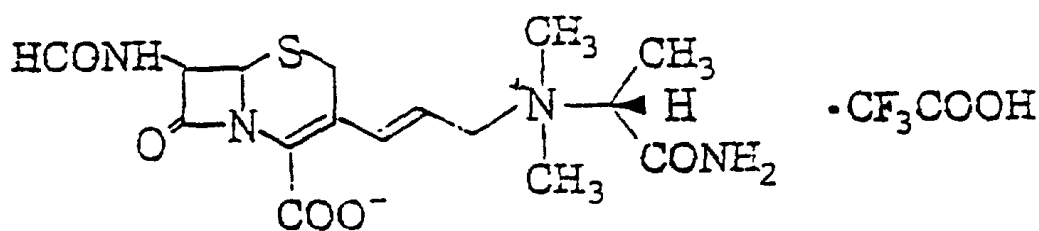
5.9-6.4(1H, m), 6.89(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

7.33(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.74(1H, br), 7.93(1H, br),

8.10(1H, s), 9.05(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

实施例 2 3

7 β -甲酰胺基-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐
三氟乙酸盐



用与实施例 5 同样的方法, 将实施例 2 2 的化合物 (0 . 8 g) 悬浮于苯甲醚 (5 m l) 中, 接着加入三氟乙酸 (6 m l) 得到目的化合物 (0 . 5 6 g)。

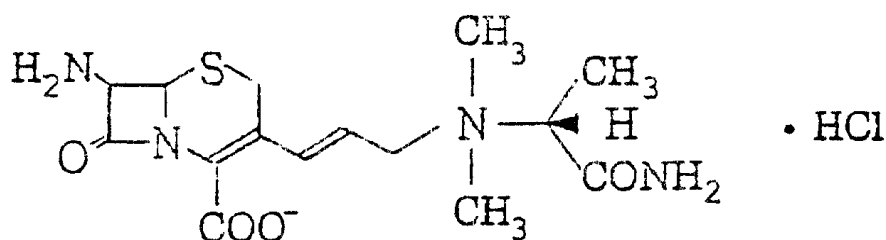
I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1775, 1685.

N M R (δ , $\text{DMSO}-d_6$): 1.48(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$),

3.07(6H, s), 3.5-4.3(5H, m), 5.16(1H, d, J=5.0Hz),
 5.77(1H, dd, J=5.0Hz, 8.5Hz), 5.9-6.35(1H, m),
 7.02(1H, d, J=15.5Hz), 7.70(1H, br), 7.96(1H, br),
 8.09(1H, s), 9.04(1H, d, J=8.5Hz).

实施例 2 4

7 β -氨基-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基
 乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐盐酸
 化物



在室温下, 将实施例 2 3 的化合物 (0.5 g) 溶解于 4 %
 (w/v) 盐酸-甲醇溶液 (5 ml) 中, 接着搅拌 1 小时。加入乙
 腈 (50 ml), 过滤收集所形成的沉淀, 用乙腈和丙酮洗涤沉淀,
 得到目的产物 (0.31 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1780, 1690.

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.48(3H, d, J=6.5Hz),

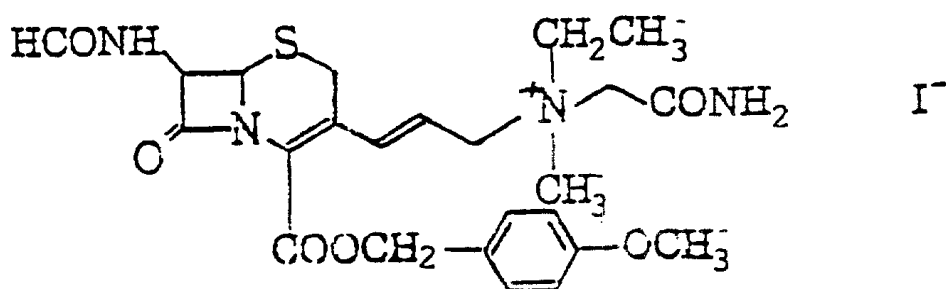
3.12(6H, s), 3.4-4.6(5H, m), 5.18(1H, d, J=5.2Hz),

5.24(1H, d, J=5.2Hz), 6.1-6.55(1H, m),

7.08(1H, d, J=15.8Hz), 7.68(1H, br), 8.68(1H, br).

实施例 2 5

7 β -甲酰胺基-3-[(E)-3-氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧苄基酯碘化物



用与实施例 2 2 同样的方法, 使实验 2 8 的化合物 (3 g) 与 2-乙基甲基氨基乙酰胺 (0.9 g) 反应, 得到目的产物 (3.53 g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1775, 1690.

N M R (δ , DMSO- d_6): 1.25 (3H, br t, $J=6.5\text{Hz}$),

3.09 (3H, s), 3.3-3.8 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.93 (2H, br

4.1-4.35 (2H, m), 5.10 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$),

5.21 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.24 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$),

5.79 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 8.5Hz), 5.9-6.35 (1H, m),

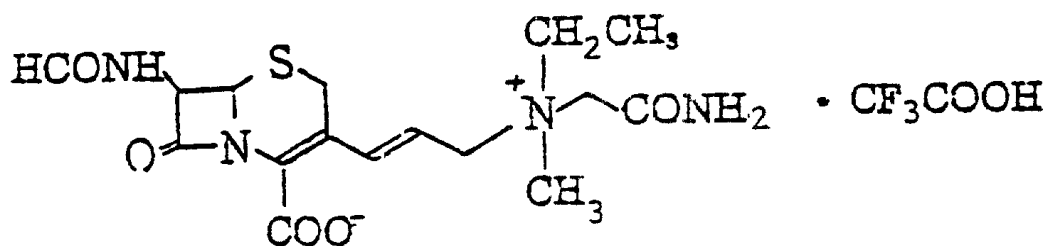
6.88 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$),

7.67 (1H, br), 7.86 (1H, br), 8.09 (1H, s),

9.03 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

实施例 2 6

7 β -甲酰胺基-3-[(E)-3-氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐三氟乙酸盐



用与实施例 5 同样的方法，将实施例 25 的化合物 (3 . 4 g) 悬浮于苯甲醚 (20 ml) 中，接着加入三氟乙酸 (23 ml) ，得到目的化合物 (2 . 04 g) 。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡) : 1775, 1680.

N M R (δ , DMSO- d_6) : 1.25(3H, br t, $J=6.5\text{Hz}$),

3.09(3H, s), 3.3-3.9(4H, m), 3.95(2H, br),

4.05-4.4(2H, m), 5.15(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$),

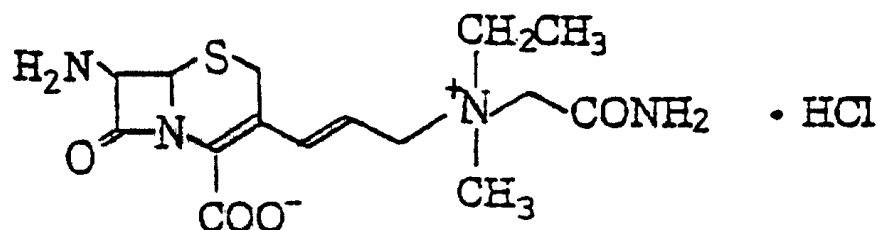
5.74(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 8.5Hz , 5.9-6.3(1H, m),

7.00(1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 7.64(1H, br), 7.91(1H, br),

8.09(1H, s), 9.05(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

实施例 27

7 β -氨基-3-[(E)-3-(氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐盐酸化物



用与实施例 2 4 同样的方法, 将实施例 2 6 的化合物 (1.97 g) 于 4 % (W / V) 盐酸—甲醇溶液 (20 ml) 中搅拌得到目的产物 (1.25 g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1780, 1685.

N M R (δ , DMSO- d_6): 1.28(3H, br),

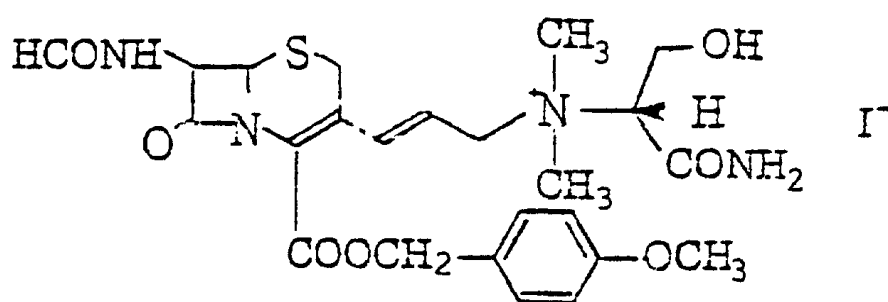
3.13(3H, s), 3.3-4.4(6H, m), 4.11(2H, br),

5.19(2H, br), 6.0-6.5(1H, m), 7.06(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$),

7.68(1H, br), 8.37(1H, br).

实施例 2 8:

7 β -甲酰胺基—3—[(E)—3—[(R)—1-氨基甲酰基—2-羟乙基)二甲基铵基]—1-丙烯基]—3-头孢烯—4-羧酸对甲氧苄基酯



将实验 2 7 的化合物 (6.01 g) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (24 ml) 中, 加入 (R)—2-二甲基氨基—3-羟基丙酰胺 (1.88 g), 在冰冷却下将所得到的混合物搅拌 1 小时。在反应混合物中加入异丙醚 (100 ml), 除去上层清液, 将如此得到的油状沉淀溶解于甲醇 (40 ml) 和丙酮 (20 ml) 的混合溶剂中。

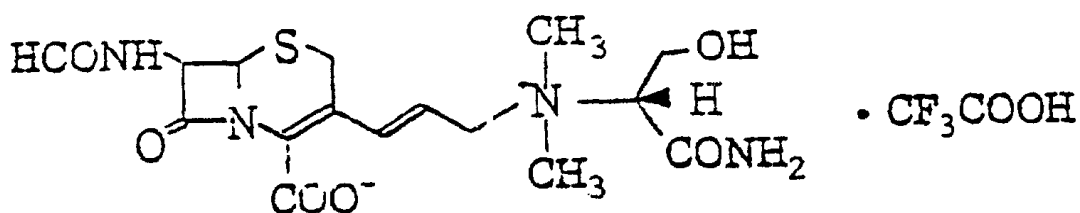
再将所得到的溶液滴加到乙酸乙酯 (300 ml) 和乙醚 (150 ml) 的混合溶剂中。过滤收集如此形成的沉淀得到目的产物 (5.33 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1775, 1680.

NMR (δ , DMSO- d_6): 3.11(3H, s), 3.16(3H, s),
3.73(3H, s), 4.00(3H, br), 4.25(2H, br d, $J=6.5\text{Hz}$),
5.0-5.3(3H, m), 5.60(1H, br),
5.80(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.0-6.4(1H, m),
6.89(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.78(1H, br), 8.00(1H, br), 8.10(1H, s),
9.05(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

实施例 29

7 β -甲酰胺基-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基-2-羟乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸酯三氟乙酸盐



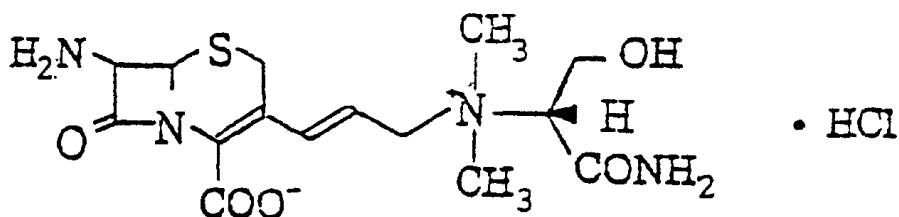
用实施例 5 同样的方法, 将实施例 28 的化合物 (4.98 g) 悬浮于苯甲醚 (30 ml) 中, 接着加入三氟乙酸 (33 ml), 得到目的化合物 (4.03 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1780, 1685.

NMR (δ , DMSO- d_6): 3.10(3H, s), 3.16(3H, s),
 3.4-4.2(5H, m), 4.25(2H, br d, $J=6.5\text{Hz}$),
 5.15(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 5.77(1H, dd, $J=5.5\text{Hz}$, 8.5Hz),
 5.9-6.35(1H, m), 7.00(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.75(1H, br),
 8.04(1H, br), 8.09(1H, s), 9.03(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

实施例 30

7 β -氨基-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基)-2-羟乙基]二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐
 盐酸化物



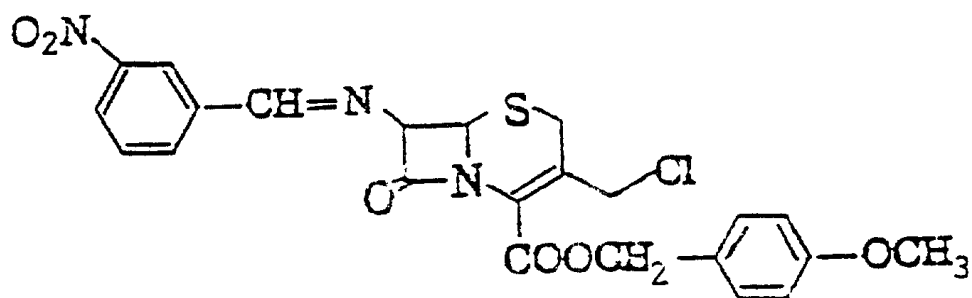
用与实施例 24 同样的方法, 将实施例 29 的化合物 (4 g) 于 4% (w/w) 盐酸-甲醇溶液 (40 ml) 中搅拌, 得到目的产物 (2.57 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1780, 1690.

NMR (δ , DMSO- d_6): 3.12(3H, s), 3.21(3H, s),
 3.6-4.6(7H, m), 5.15(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$),
 5.23(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.1-6.65(1H, m),
 7.06(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.76(1H, br), 8.67(1H, br).

实验 29:

7 β —(3—硝基亚苄基)氨基—3—氯甲基—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯



将 7 β —氨基—3—氯甲基—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯盐酸化物 (10 g) 悬浮于氯仿 (100 ml) 中, 接着滴加 1 N 氢氧化钠水溶液 (32 ml), 将所得到的混合物在同样温度下搅拌 30 分钟。分离出有机层, 用饱和盐水洗涤。然后在有机溶液中加入无水硫酸镁干燥, 在该溶液中加入 3—硝基苯甲醛 (4.08 g), 接着在室温下搅拌 5 小时。在反应混合物中加入异丙醚 (0.5 l) 和乙醚 (0.5 l)。过滤收集如此形成的沉淀得到目的产物 (8.0 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1750, 1690, 1640, 1600.

NMR (δ , CDCl_3): 3.38(1H, d, $J=18$ Hz),

3.67(1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.76(3H, s),

4.34(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.54(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$),

5.13(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.20(2H, s),

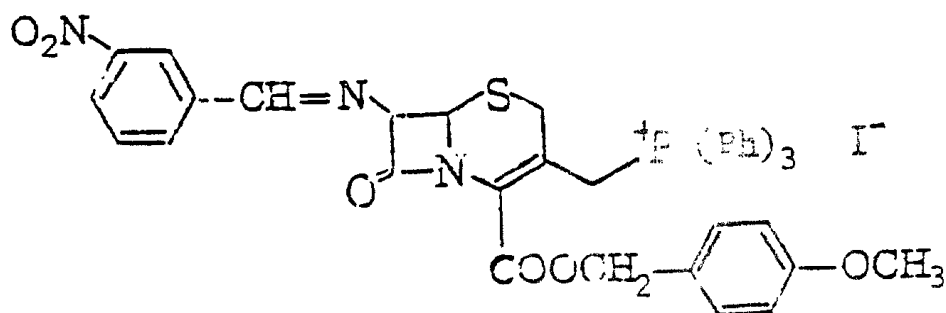
5.42(1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 5.4Hz), 6.84(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

7.31(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.44-8.52(4H, m),

8.61(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

实验 30:

7 β —(3—硝基亚苄基)氨基—3—三苯磷鎓基甲基—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯碘化物



将实验 29 的化合物 (7.5 g) 悬浮于丙酮 (80 ml) 中, 接着加入碘化钠 (2.7 g) 和三苯膦 (4.7 g)。在室温下搅拌所得到的混合物 4 个半小时。过滤反应混合物, 将滤液加到 3 : 1 乙酸乙酯和异丙醚的混合物 (800 ml) 中, 过滤收集如此形成的沉淀得到目的产物 (12.3 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1700, 1620, 1600.

NMR (δ , CDCl_3): 3.06(1H, br), 3.28(1H, br),

3.76(3H, s), 4.06-4.36(2H, m), 4.83(2H, s),

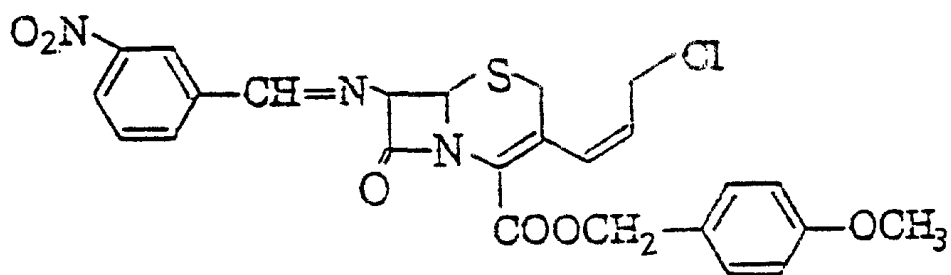
5.22(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.41(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$),

6.80(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

7.5-7.9(16H, m), 8.0-8.56(3H, m), 8.60(1H, br).

实验 31:

7 β —(3—硝基亚苄基)氨基—3—(Z)—(3—氯丙烯基)—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯



将实验 30 的化合物 (12.3 g) 溶解于二氯甲烷 (200 ml) 中, 在此溶液中加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (28 ml), 振荡所得到的混合物。分离出有机层, 然后用饱和盐水洗涤。在该有机溶液中加入无水硫酸镁干燥。在 0 °C 下, 在该有机溶液中加入 N, O-双(三甲硅烷基)乙酰胺 (4.56 g) 后, 在 30 分钟内再滴加氯乙醛 (3.3 g) 的氯仿溶液。在同样温度下搅拌所得到的混合物 2 小时后, 加入硅胶 (50 g)。滤出硅胶, 将滤液浓缩至 50 ml, 然后将浓缩物加到异丙醚中。过滤收集如此形成的沉淀, 然后用乙醚洗涤, 得到目的产物 (3.3 g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1700, 1630, 1600.

N M R (δ , CDCl_3): 2.35-3.75 (2H, m),

3.76 (3H, s), 3.76-4.12 (2H, m), 5.14 (2H, s),

5.20 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.45 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 5.4Hz),

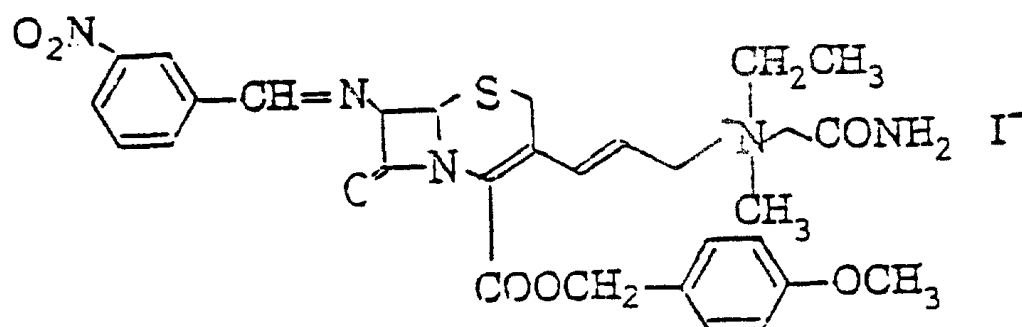
5.67 (1H, dt, $J=11.0\text{Hz}$, 7.2Hz), 6.22 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$),

6.83 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

7.45-8.56 (4H, m), 8.63 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

实施例 31:

7 β —(3—硝基亚苄基)氨基—3—[(E)—(3—氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)—1—丙烯基)—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯碘化物



将丙酮(10 ml)加到实验31的化合物(3 g)中,接着在20分钟内滴加碘化钠(2.56 g)的丙酮(20 ml)溶液。将所得到的混合物搅拌3小时。在此溶液中加入乙酸乙酯(80 ml),接着过滤,依次用10%硫代硫酸钠水溶液和饱和盐水洗涤。将活性炭和无水硫酸镁加到洗涤过的溶液中,搅拌所得到的混合物,再加入硅胶(30 g),过滤所得到的混合物。将滤液浓缩至30 ml,接着在30分钟内滴加N,N-乙基甲基甘氨酸(792 mg)的乙酸乙酯(30 ml)溶液。然后搅拌所得到的混合物2小时,在反应混合物中加入乙醚(50 ml),过滤收集如此形成的沉淀,并用乙酸乙酯和乙醚洗涤,得到目的产物(2.0 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1680, 1600.

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.26(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$),

3.11(3H, s), 3.4-3.8(4H, m), 3.75(3H, s),

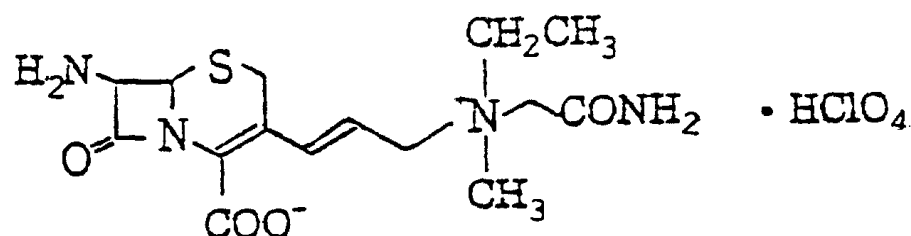
3.96(2H, br), 4.25(2H, m), 5.24-5.31(2H, m),

5.44(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.79(1H, br d, $J=5.1\text{Hz}$),

6.0-6.3(1H, m), 6.8-7.0(3H, m), 7.37(2H, d, J=8.4Hz),
7.7-8.8(7H, m).

实施例 3 2:

7 β-氨基-3-[(E)-3-(氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐高氯酸盐



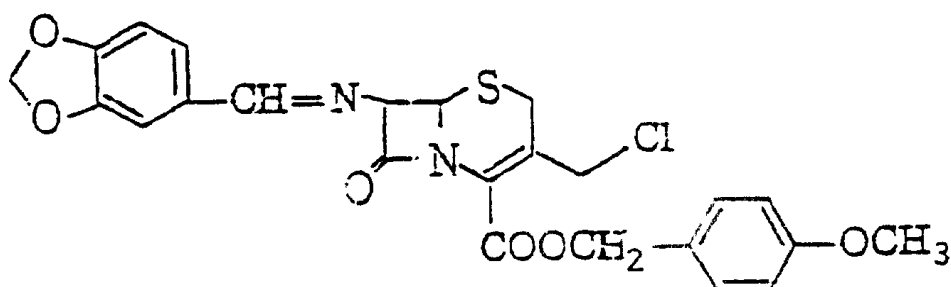
将 90% 甲酸 (2.5 ml) 加到实施例 3 1 的化合物 (1 g) 中, 接着在 30 分钟内, 在冰冷却下加入 35% 盐酸 (0.5 ml), 在同样温度下搅拌所得到的混合液 30 分钟, 然后在室温下搅拌 1.5 小时。加入少量活性炭, 然后滤出。将滤液加到丙酮 (450 ml) 中, 过滤收集如此形成的沉淀。用丙酮和乙醚洗涤沉淀, 得到目的产物, 为盐酸化物 (0.41 g)。

将该盐酸化物溶解于水 (20 ml) 中, 加入少量活性炭。用稀氨水调节所得到的混合物的 pH 值至 7—8 后, 过滤混合物。在装填有 “SEPABEADS SP207” 的柱子上用色谱法提纯滤液。将有关组份浓缩至 5 ml, 加入 70% 高氯酸调节所得浓缩物的 pH 值至 2—3。加入异丙醇 (80 ml), 过滤收集如此形成的沉淀, 然后用丙酮和乙醚洗涤, 得到目的产物 (0.15 g)。

它的红外光谱和核磁共振谱与实施例 2 1 的一样。

实验 3 2:

7 β —(3, 4—亚甲基二氧亚苄基)氨基—3—氯甲基—3—
头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯



将 7 β —氨基—3—氯甲基—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基
酯盐酸化物 (10 g) 悬浮于乙酸乙酯 (100 ml) 中, 接着在冰
冷却下滴加 1 N 氢氧化钠水溶液 (32 ml)。在同样温度下搅拌所
得到的混合物 30 分钟。分离出有机层, 用饱和盐水洗涤, 然后用无
水硫酸镁干燥。加入胡椒醛 (8.1 g) 和氯仿 (200 ml), 接
着在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至 50 ml, 接着加入乙醚
(1 l), 过滤收集如此形成的沉淀得到目的产物 (8.4 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1700, 1620, 1590.

NMR (δ , CDCl_3): 3.34(1H, d, $J=18.0\text{Hz}$),

3.64(1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 3.76(3H, s),

4.35(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.53(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$),

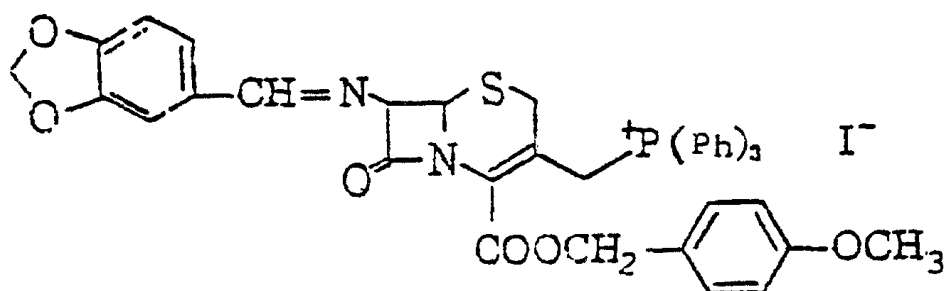
5.06(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.20(2H, s),

5.29(1H, br d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.96(2H, s), 6.70–7.40(7H, m),

8.36(1H, br).

实验 3 3:

7 β —(3, 4—亚甲基二氧亚苄基)氨基—3—三苯磷鎓基甲基—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯碘化物



将实验32的化合物(8g)悬浮于丙酮(80ml)中,接着加入碘化钠(2.88g)和三苯膦(5.03g)。将所得到的混合物在室温下搅拌2小时,过滤反应混合物,将滤液加到2:1乙酸乙酯和乙醚的混合物(900ml)中。过滤收集如此形成的沉淀得到目的产物(13g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1760, 1700, 1620, 1590.

NMR (δ , CDCl_3): 2.9-3.3(2H, m),

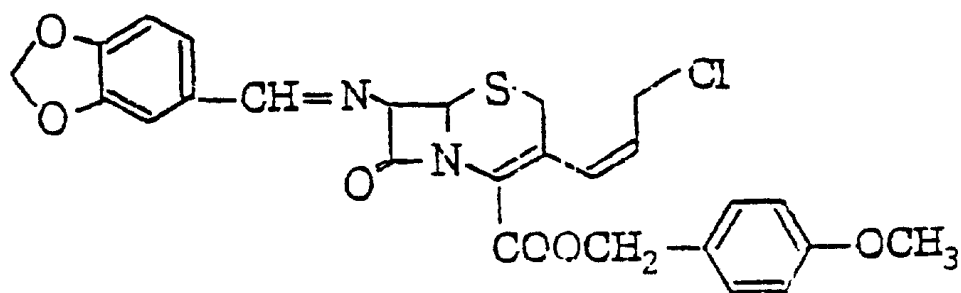
3.77(3H, s), 4.04-4.38(2H, m), 4.85(2H, s),

5.13(1H, br d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.96(2H, s),

6.73-7.84(22H, m), 8.35(1H, br).

实验34:

7 β —(3, 4—亚甲基二氧亚苄基)氨基—3—(Z)—(3—氯丙烯基)—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯



将实验 3 3 的化合物 (1 2 g) 溶解于二氯甲烷 (1 0 0 m l) 中, 接着加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (2 8 m l), 振荡所得到的混合物。分离出有机层, 用饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。在 0 °C 下加入 N, O—双 (三甲硅烷基) 乙酰胺 (5 . 7 g), 在此溶液中, 在 3 0 分钟内滴加氯乙醛 (3 . 3 g) 的氯仿溶液。将所得到的混合物在同样温度下搅拌 2 小时。加入硅胶 (7 5 g), 然后滤出。将滤液浓缩至 3 0 m l, 再加入异丙醚 (1 l)。过滤收集如此形成的沉淀, 然后用乙醚洗涤, 得到目的产物 (3 . 7 g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1740, 1700, 1620, 1600.

N M R (δ , CDCl_3): 3.14-3.60 (2H, m),

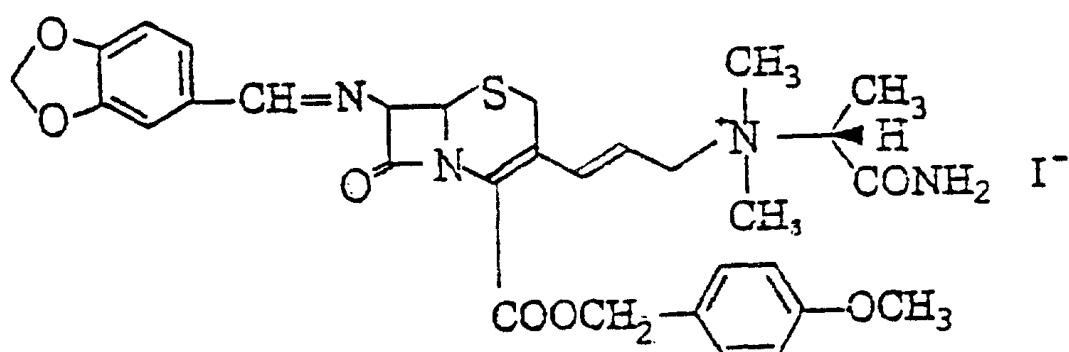
3.77 (3H, s), 3.7-4.1 (2H, m), 5.1-5.4 (4H, m),

5.5-5.8 (1H, m), 5.96 (2H, s), 6.20 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$),

6.7-7.4 (7H, m), 8.37 (1H, br).

实施例 3 3:

7 β —(3, 4—亚甲基二氧亚苄基) 氨基—3—[(E)—3—[((R)—1—氨基甲酰基乙基) 二甲基铵基]—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯碘化物



用与实施例 3 1 同样的方法, 将实验 3 4 的化合物 (3 g) 与碘化钠 (1.28 g) 反应, 接着再与 (R)-2-二甲基氨基丙酰胺 (661 mg) 反应得到目的产物 (1.75 g)。

IR (cm^{-1} , 液体石蜡) 1760, 1680, 1620, 1590.

NMR (δ , DMSO- d_6): 1.50(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$),

3.07(6H, br), 3.0-4.3(5H, m), 3.72(3H, s),

5.18(2H, br), 5.35(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$),

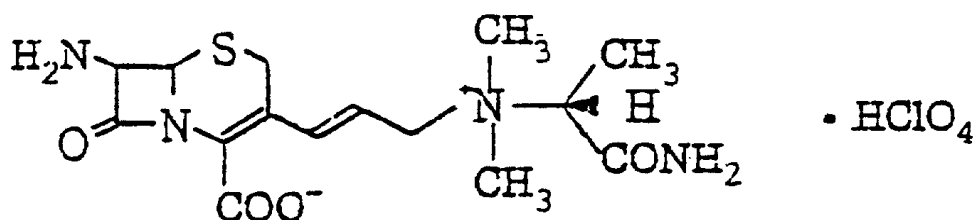
5.63(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.8-6.3(1H, m), 6.06(2H, s),

6.76-7.38(8H, m), 7.74(1H, br), 7.96(1H, br),

8.41(1H, br).

实施例 3 4:

7 β -氨基-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐高氯酸盐

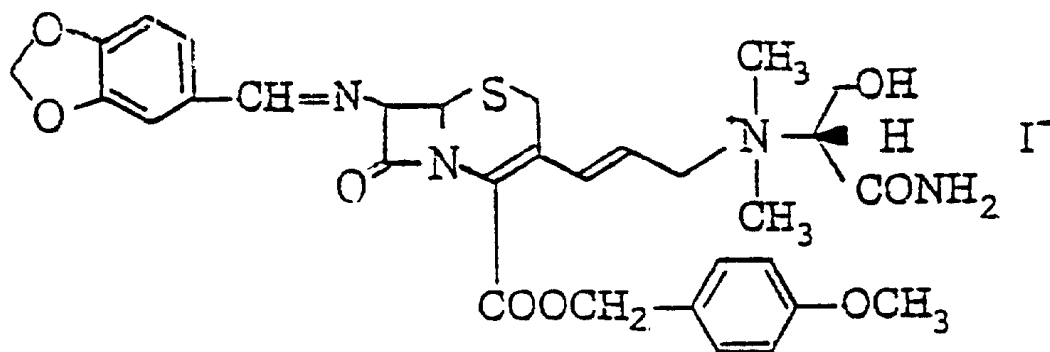


用与实施例 3 2 同样的方法，将实施例 3 3 的化合物 (1.65 g) 脱保护得到目的产物 (0.3 g)。

它的红外光谱和核磁共振谱与实施例 1 7 的一样。

实施例 3 5：

7 β—〔3, 4—亚甲基二氧亚苄基〕氨基—3—〔(E)—3—〔((R)—1—氨基甲酰基—2—羟乙基)二甲基铵基〕—1—丙烯基〕—3—头孢烯—4—羧酸对甲氧苄基酯碘化物



将丙酮 (10 ml) 加到实验 3 4 的化合物 (3 g) 中，接着在冰冷却下，在 4 5 分钟内滴加碘化钠 (1.71 g) 的丙酮 (20 ml) 溶液。将所得到的混合物在室温下搅拌 3 小时。在此溶液中加入乙酸乙酯 (50 ml)，接着过滤。用 10 % 硫代硫酸钠水溶液洗涤滤液，然后用饱和盐水洗涤。加入活性炭和无水硫酸镁，搅拌所得到的混合

物后，加入硅胶（50 g）。过滤所得到的混合物，将滤液浓缩至30 ml。在30分钟内，滴加（R）—2—二甲基氨基—3—羟基丙酰胺（903 mg）的丙酮（15 ml）溶液至浓缩物中。将所得到的混合物再搅拌2小时，在反应混合物中加入异丙醚（50 ml）。收集如此形成的褐色半固体，然后将它溶解于丙酮（50 ml）中，将此溶液加到乙醚（1 l）中，过滤收集如此形成的沉淀，用乙酸乙酯洗涤，然后用乙醚洗涤，得到目的产物（1.7 g）。

I R (cm^{-1} ，液体石蜡)：1760, 1680, 1590.

N M R (δ ，DMSO- d_6)：3.16(3H, br),

3.20(3H, br), 3.0-4.4(7H, m), 3.77(3H, s),

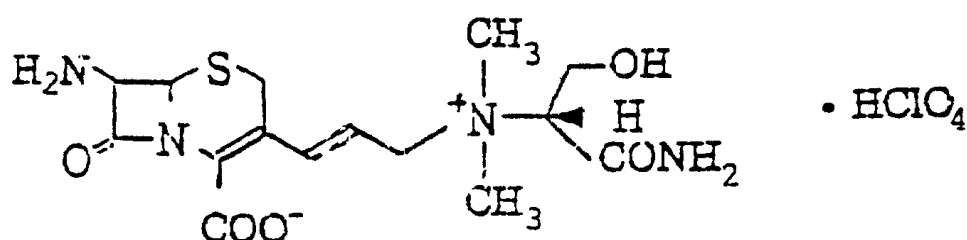
5.24(2H, br), 5.40(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$),

5.68(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.12(2H, s), 5.9-6.5(1H, m),

6.8-7.5(8H, m), 7.86(1H, br), 8.08(1H, br), 8.50(1H, br).

实施例 36:

7 β -氨基—3—[(E)—3—[(R)—1-氨基甲酰基—2-羟乙基)二甲基铵基]—1-丙烯基]—3-头孢烯—4-羧酸盐高氯酸盐

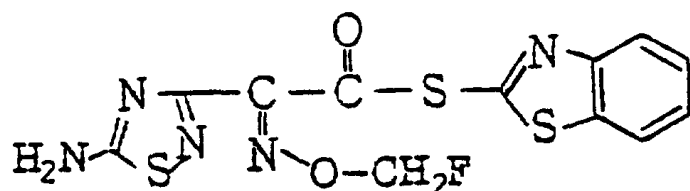


将 90 % 甲酸 (5 m l) 加到实施例 3 5 的化合物 (1 . 6 g) 中, 接着在冰冷却下, 在 3 0 分钟内加入 3 5 % 盐酸 (1 m l)。将所得到的混合物在同样温度下搅拌 3 0 分钟, 再在室温下搅拌 1 小时, 加入少量活性炭, 然后滤出。将滤液加到丙酮 (8 0 0 m l) 中, 过滤收集如此形成的沉淀。用丙酮和乙醚洗涤沉淀得到目的产物, 为盐酸化物 (0 . 7 1 g)。

将该盐酸化物 (0 . 6 g) 溶解于水 (3 0 m l) 中, 用稀氨水调节所得到的混合物的 p H 值至 7—8 后, 过滤混合物。在装填有 “ SEPABEADS SP207 ” 的柱子上用色谱法提纯滤液。将有关组份浓缩至 5 m l, 加入 7 0 % 高氯酸调节所得到的浓缩物的 p H 值至 2—3。加入异丙醇 (8 0 m l)。过滤收集如此形成的沉淀, 再用丙酮和乙醚洗涤得到目的产物 (0 . 2 g)。它的红外光谱和核磁共振谱与实施例 9 的一样。

实验 3 5:

2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧基亚氨基乙酸 2—苯并噻唑基硫醇酯



将三苯膦 (1 . 7 9 g) 和 2, 2'—苯并噻唑基二硫化物

(2.27 g) 加到无水二氯甲烷 (20 ml) 中, 在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。在冰冷却下, 加入 2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-氟代甲氧基亚氨基乙酸 (1 g), 接着搅拌 1 小时。浓缩反应混合物后, 用硅胶柱色谱法提纯浓缩物得到目的产物 (230 g)。

熔点: 152—153 °C (分解)。

质谱 (m/e): 370 (M^+ + 1)。

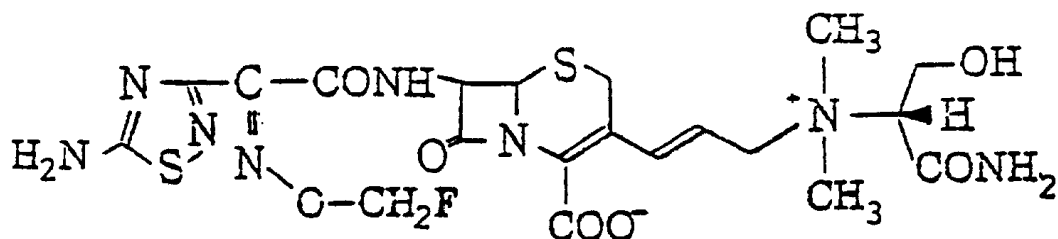
IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1715, 1625, 1530。

NMR (δ , DMSO- d_6): 5.91 (2H, d, $J=54.5\text{Hz}$),

7.4-7.7 (2H, m), 7.9-8.3 (2H, m), 8.39 (2H, br)。

实施例 37:

7 β -[2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基-2-羟乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐



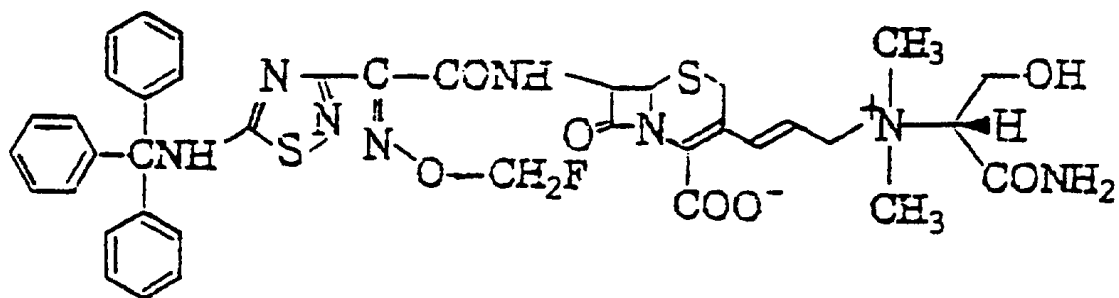
将三水合乙酸钠 (75 mg) 和实施例 30 的 7 β -氨基-3-[(R)-1-氨基甲酰基-2-羟乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐 (50 mg) 溶解于水 (0.5 ml)

和甲醇 (3 m l) 的混合溶剂中, 在所得到的混合物中再加入实验 3 5 的 2—(5—氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧基亚氨基乙酸 2—苯并噻唑基硫醇酯 (5 0 m g)。在室温下搅拌所得到的混合物 3 小时。蒸出甲醇, 用硅胶柱反相色谱法提纯残余物得到目的产物 (2 5 m g)。

它的红外光谱和核磁共振谱与实施例 1 0 的一样。

实施例 3 8:

7 β —[2—(5—三苯甲基氨基—1, 2, 4—噻二唑—3—基)—(Z)—2—氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基]—3—[(E)—3—[((R)—1—氨基甲酰基—2—羟乙基) 二甲基铵基]—1—丙烯基]—3—头孢烯—4—羧酸盐



在冰冷却下将磷酰氯 (0 . 2 1 m l) 加到无水 N, N—二甲基甲酰胺 (0 . 1 7 m l) 和无水四氢呋喃 (2 m l) 的液体混合物中。搅拌所得到的混合物 1 小时后, 加入实验 2 的化合物 (5 6 8 m g), 接着再搅拌 1 小时。将实施例 3 0 的化合物 (5 0 0 m g) 和三水合乙酸钠 (7 5 0 m g) 溶解于水 (5 m l) 和甲醇 (3 0 m l) 的混合溶剂中, 在冰冷却下, 在此溶液中滴加上述反应混合物。在同样温

度下搅拌所得到的混合物 2 小时。蒸出甲醇，过滤收集如此形成的沉淀，用水洗涤。将沉淀加入含 5 % 乙醇的乙醚中，接着研磨、洗涤得到目的产物 (7 1 0 m g)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡) : 1775, 1685.

N M R (δ , DMSO- d_6) : 3.08 (3H, s),

3.14 (3H, s), 3.5-4.4 (7H, m), 5.07 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$),

5.66 (1H, dd, $J=5.5\text{Hz}$, 8.0Hz), 5.74 (2H, d, $J=54.5\text{Hz}$),

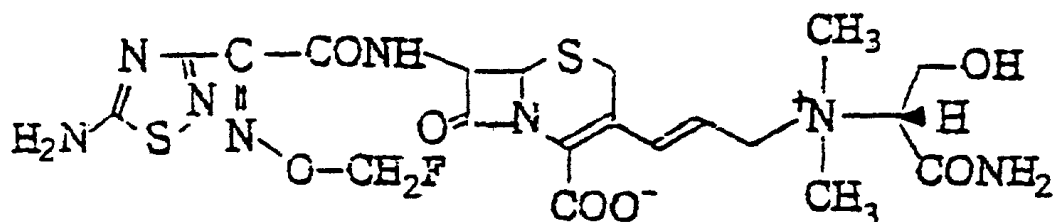
5.75-6.2 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.26 (15H, s),

7.72 (1H, br), 8.46 (1H, br), 9.66 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$),

10.04 (1H, s).

实施例 3 9:

7 β -[2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(E)-3-[(R)-1-氨基甲酰基-2-羟乙基)二甲基铵基]-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐

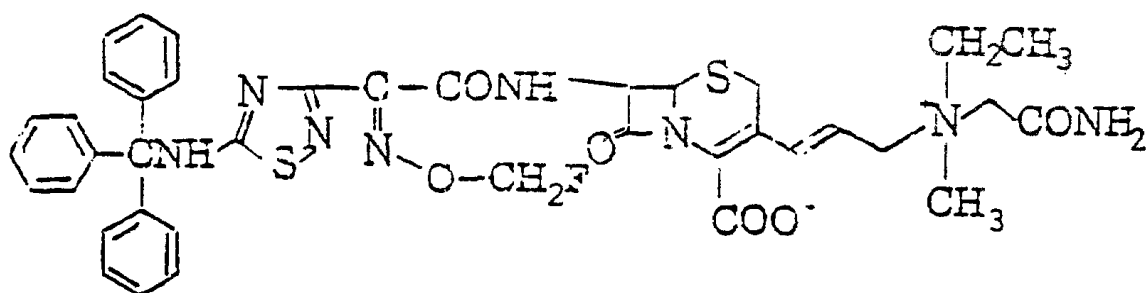


将实施例 3 8 的化合物 (5 0 0 m g) 悬浮于苯甲醚 (3 m l) 中，接着在冰冷却下加入三氟乙酸 (3 . 5 m l)，在同样温度下搅拌所得到的混合物 1 小时，接着再加入三氟乙酸 (7 . 5 m l)。将

所得到的混合物搅拌1小时。加入乙醚，过滤收集如此形成的沉淀得到目的产物(350 mg)。它的红外光谱和核磁共振谱与实施例10的一样。

实施例40:

7β-[2-(5-三苯甲基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(E)-3-(氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐



用与实施例38同样的方法，将实验2的化合物(1.14 g)与实施例27的化合物(1 g)反应得到目的产物(1.2 g)。

IR (cm^{-1} ，液体石蜡): 1770, 1675.

NMR (δ ，DMSO- d_6): 1.24(3H, br),

3.06(3H, br), 3.2-4.3(8H, m), 5.05(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$),

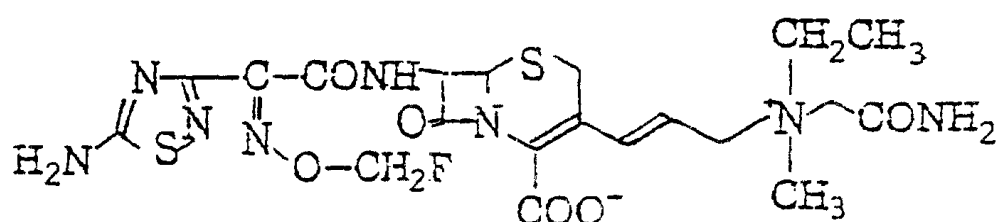
5.64(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 5.72(2H, d, $J=5.4\text{Hz}$),

5.7-6.2(1H, m), 7.28(15H, s), 7.60(1H, br),

8.36(1H, br), 9.69(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.24(1H, s).

实施例 4 1:

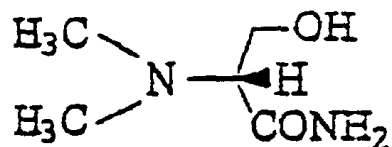
7 β -[2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-氟代甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(E)-3-(氨基甲酰基甲基乙基甲基铵基)-1-丙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸盐



用与实施例 3 9 同样的方法, 脱去实施例 4 0 的化合物 (450 mg) 的保护基得到目的产物 (300 mg)。它的红外光谱和核磁共振谱与实施例 1 4 的一样。

实施例 4 2:

(R)-2-二甲基氨基-3-羟基丙酰胺



a). (R)-2-二甲基氨基-3-羟基丙酸

将 D-丝氨酸 (20.0 g) 溶解于水 (100 ml) 和乙酸 (180 ml) 的液体混合物中, 接着加入 37% 甲醛水溶液 (35.5 ml) 和氧化铂 (0.45 g)。在氢气流 (3 kg/cm²) 中于室温

下振荡所得到的混合物过夜，滤出催化剂，蒸出溶剂，残余物用丙酮重结晶，从而得到目的产物（23.5g），为无色棱形晶体。

NMR (δ , DMSO- d_6): 2.68(6H, s),

3.32(1H, dd, J=5.0Hz, 6.0Hz),

3.72(1H, dd, J=6.0Hz, 12.0Hz),

3.88(1H, dd, J=5.0Hz, 12.0Hz).

b). (R)-2-二甲基氨基-3-羟基丙酸甲酯

将上述步骤a)的化合物(10g)溶解于1.5%(V/V)硫酸-甲醇溶液(800ml)中，将该溶液加热3天并通过分子筛从回流的甲醇中除去水份。用冰冷却反应混合物。滴加浓(28%)氨水(13ml)后，将混合物浓缩至100ml。加入稀碳酸氢钠水溶液，接着用氯仿萃取，干燥萃取液后，蒸出溶剂得到目的产物(9.24g)，为无色油状物。

质谱(m/e): 147 (M^+).

IR (cm^{-1} , 液体石蜡): 1735.

NMR (δ , $CDCl_3$): 2.38(6H, s), 2.68(1H, br),

3.33(1H, t, J=7.5Hz), 3.62(1H, dd, J=7.5Hz, 11.0Hz),

3.70(3H, s), 3.80(1H, dd, J=7.5Hz, 11.0Hz).

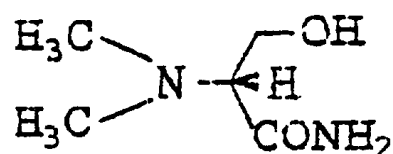
c). (R)-2-二甲基氨基-3-羟基丙酰胺

将28%氨水(1ml)加到上述步骤b)的化合物(138mg)中，接着在4℃下搅拌4天。蒸出溶剂，残余物用氯仿萃取。从萃取液中蒸出溶剂得到目的产物(30mg)。它的质谱，红外光谱和核

磁共振谱与实施例 2 的图谱一样。

实施例 43:

(R) — 2 — 二甲基氨基 — 3 — 羟基丙酰胺



a). (R) — 2 — 苄氨基 — 3 — 羟基丙酸

在冰冷却下将 D — 丝氨酸 (5.25 g) 溶解于 2 N 氢氧化钠水溶液 (25 ml) 中, 接着在搅拌下滴加苯甲醛 (5.05 ml)。将所得到的混合物再搅拌 40 分钟, 加入氢硼化钠 (0.57 g), 并保持所得到的混合物的温度于 15 °C 或低于 15 °C, 搅拌混合物 30 分钟。用同样方法再加入等量的苯甲醛和氢硼化钠, 接着搅拌 2 小时。用乙醚洗涤反应混合物二次, 在冰冷却下用 1 N 盐酸中和反应混合物。过滤收集沉积的晶体, 然后用水洗涤, 从而得到目的产物 (2.5 g)。

熔点: 234 — 235 °C (分解)

质谱 (m/e): 196 (M⁺ + 1)。

b). (R) — 2 — 苄甲基氨基 — 3 — 羟基丙酸

将上述步骤 a) 的化合物 (2 g) 溶解于甲酸 (1.17 ml) 和 37 % 甲醛水溶液 (1 ml) 的液体混合物中。将所得到的溶液于沸水浴上加热 20 分钟。蒸出溶剂, 用丙酮重结晶残余物得到目的产

物 (1 . 5 g), 为无色棱形晶体。

熔点: 174—175 °C (分解)。

质谱 (m/e): 210(M^+ + 1)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1610。

NMR (δ , DMSO- d_6): 2.29(3H, s),

3.31(1H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.62(1H, dd, $J=6.7\text{Hz}$, 11.0Hz),

3.77(2H, s), 3.80(1H, dd, $J=6.7\text{Hz}$, 11.0Hz),

7.30(5H, br)。

c). (R)—2—苄甲基氨基—3—羟基丙酰胺

将上述步骤 b) 的化合物 (500 mg) 悬浮于四氢呋喃 (7.5 ml) 中, 于 -20 °C 下冷却, 滴加 N—甲基吗啉 (0.41 ml), 然后滴加氯甲酸异丁酯 (0.49 ml)。在同样温度下搅拌所得到的混合物 15 分钟。然后将溶液冷却至 -50 °C, 将氨气吹入溶液中直至观察不到温度上升。然后在溶液中加入水, 接着用乙酸乙酯萃取, 再用 1 N 盐酸萃取乙酸乙酯层。用浓氨水碱化水层后, 再用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥萃取液后, 蒸出溶剂得到目的产物 (320 mg)。

熔点: 87—88 °C。

质谱 (m/e): 209(M^+ + 1)。

I R (cm^{-1} , 液体石蜡): 1665。

NMR (δ , DMSO- d_6): 2.16(3H, s),

3.12(1H, t, $J=6.5\text{Hz}$). 3.4—3.8(4H, m),

4.54(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.9—7.35(7H, m)。

d). 苄基((R) — 1 — 氨基甲酰基 — 2 — 羟乙基) 二甲基铵溴化物

将上述步骤c)的化合物(450 mg)溶于丙酮(2 ml)中,接着加入溴代甲烷(3.2 ml),在室温下将所得到的混合物静置过夜。在搅拌下将反应混合物滴加到石油醚中,从而得到目的产物(300 mg)。

质谱 (m/e): 223(M⁺ -Br)

IR (cm⁻¹ , 液体石蜡): 1670。

NMR (δ, DMSO-d₆): 3.10(3H, s),

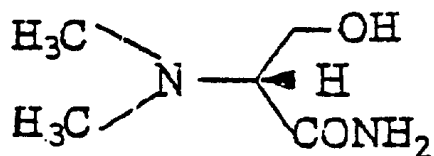
3.18(3H, s), 3.9-4.4(3H, m), 4.69(1H, d, J=12.5Hz), 4.93(1H, d, J=12.5Hz), 5.74(1H, br), 7.52(5H, br), 7.81(1H, br), 8.14(1H, br)。

e). (R) — 2 — 二甲基氨基 — 3 — 羟基丙酰胺

将上述步骤d)的化合物(700 mg)溶解于甲醇(7 ml)中,接着加入10% Pd-O催化剂(70 mg)。在氢气流(3 kg/cm²)中于室温下振荡所得到的混合物2小时,滤出催化剂。在冰冷却下,将1 N氢氧化钠水溶液(2.2 ml)加到滤液中,接着用氯仿(50 ml)萃取,从萃取液中蒸出溶剂得到目的产物(300 mg)。它的质谱、红外光谱和核磁共振谱与实施例2的图谱一样。

实施例44,

(R) — 2 — 二甲基氨基 — 3 — 羟基丙酰胺



将D-丝氨酸酰胺盐酸化物(50 g)溶解于水(250 ml)和乙酸(125 ml)的液体混合物中。在室温下加入37%甲醛水溶液(63.5 g),接着搅拌,然后将所得到的混合物加热至50℃,接着加入锌粉(53.5 g)和10%硫酸钴水溶液(5.4 ml)。在同样温度下搅拌所得到的混合物1个半小时。通过“Celite”(硅藻土的商标; Manville 公司的产品)滤出锌粉。在滤液中加入草酸二水合物(103.2 g),接着搅拌5分钟,滤出不溶物,在减压下浓缩滤液。用氧化铝柱色谱法提纯残余物。浓缩含有目的产物的组分得到一浅黄色油状物(30 g),用乙醇—异丙醚重结晶得到目的产物(21.8 g)。

熔点: 57—61℃。

旋光率 $[\alpha]_D$: +20.3 (c=1.009, 乙醇)。

它的质谱、红外光谱和核磁共振谱与实施例2的图谱一样。