



(12) 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92100135.5

[51] Int.Cl⁵
C07D501/59

[43] 公开日 1992年8月5日

[22] 申请日 92.1.10

[30] 优先权

[32] 91.1.18 [33] US [31] 642,959

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 R·J·特南斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝 汪 洋

C07D513/04 A61K 31/545

说明书页数: 42

附图页数:

[54] 发明名称 抗菌剂

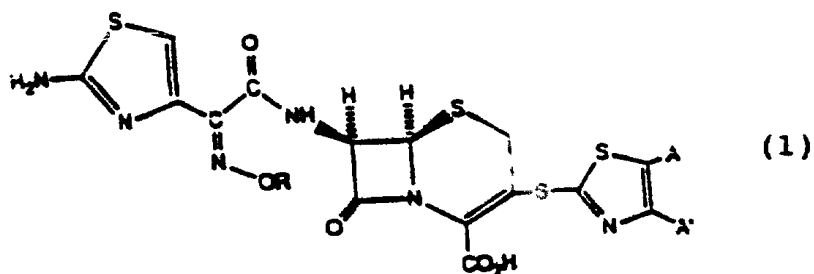
[57] 摘要

提供了各种可用作抗菌剂的 3-取代的 3-头孢烯类化合物。也提供了包含所述化合物的药物组合物及治疗人或其它动物细菌感染的方法。

< 20 >

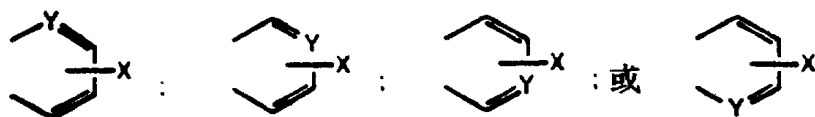
权 利 要 求 书

1. 制备下式化合物或其可药用盐的方法，



式中R为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_2 - C_6$ 链烯基、 $C_2 - C_6$ 炔基、 $C_3 - C_6$ 环烷基或 $C_1 - C_6$ 卤代烷基；

A和A'独立地为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、硝基、氨基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、含氮或硫的5-6元杂环、或苯基；或者A和A'一起形成下列各式基团；



式中X为氢、卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷氧羰基、氨基、硝基或羧基；Y为氮或碳；

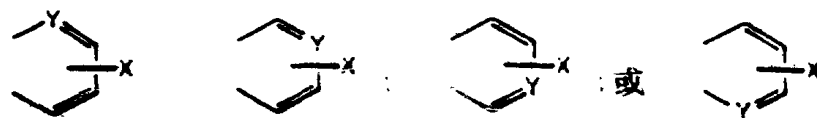
该方法包括使化合物(1)的4-羧基被保护的形式脱保护或使化合物(1)的保护氨基的氨基噻唑基形式脱保护。

2. 权利要求1的方法，其中R为 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 卤代烷基。

3. 权利要求2的方法，其中R为甲基或氟代 $C_1 - C_6$ 烷基。

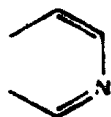
4. 权利要求 3 的方法, 其中 R 为 2-氟乙-1-基。

5. 权利要求 1 的方法, 其中 A 和 A' 形成下列各式基团:



6. 权利要求 5 的方法, 其中 Y 为氮。

7. 权利要求 6 的方法, 其中 A 和 A' 形成下式基团:



8. 权利要求 7 所述的方法, 其中 R 为甲基或 2-氟乙-1-基。

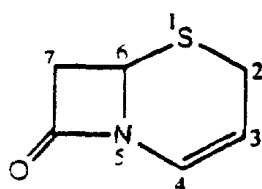
9. 一种药物组合物, 它包含权利要求 1-8 中任一项所要求的化合物和一种或多种可药用的载体、赋形剂或稀释剂。

说 明 书

抗菌剂

本发明涉及头孢菌素类抗菌素、含有所述抗菌素的药物组合物以及治疗人和其它动物的感染疾病的方法。

头孢菌素类抗菌素具有下式所示的双环体系，其中的位次编排是在常用的头孢烷(cepham)命名系统中所常用的。

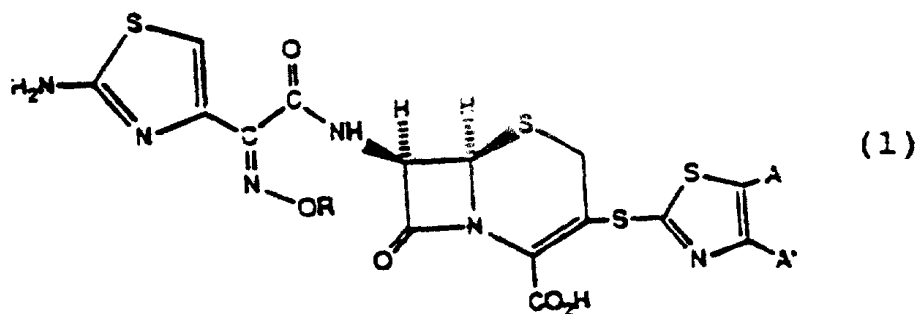


在抗菌治疗领域中，对新的化疗剂的需求是永无止境的。人们常常会遇到耐现有抗菌素的突变型菌株。具体地讲，许多金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的菌株（所谓的耐2，6-二甲氧基苯青霉素葡萄球菌（MRSA））对现有的抗菌剂的耐药性日趋严重。（参见，例如，Phillips, I. 和 Cookson, B., *J. Appl. Bacteriology*, 67(6), 1989）。为了满足这种需要，大量研究工作的焦点一直集中在这些新药剂上。本发明提供了可用于对抗各种革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的抗菌剂。本发明的化合物尤其可用于对抗那些耐2，6-二甲氧基苯青霉素的葡萄球菌。

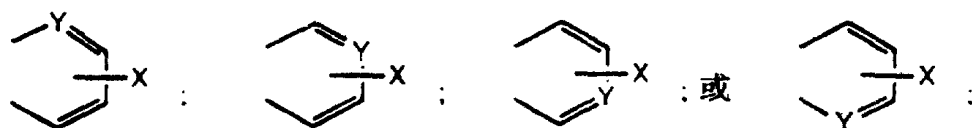
本发明提供了各种可用作抗菌剂的3-噻唑硫基头孢菌素类化合物。具体地讲，本发明提供了可用作抗菌剂的7β-(2-氨基噻唑-4-基)肟基(或烷氧基亚氨基)乙酰氨基-3-任意取代的噻唑硫基-3

—头孢烯—4—羧酸。本发明还提供了用于治疗人和其它动物的细菌感染的药物组合物 and 治疗方法。

本发明提供了式(1)化合物或其可药用的盐，



式中R为氢、C₁—C₆烷基、C₂—C₆链烯基、C₂—C₆炔基、C₃—C₆环烷基或C₁—C₆卤代烷基；A和A'独立地为氢、C₁—C₆烷基、硝基、氨基、C₁—C₆烷氧基、含氮或硫的5或6元杂环、或苯基；或A和A'一起形成下列各式基团：



式中X为氢、卤素、C₁—C₆烷基、C₁—C₆烷氧基、C₁—C₆烷氧羰基、氨基、硝基或羧基；Y为氮或碳。

“可药用的盐”一词包含与羧酸阴离子形成的那些盐，也包括与有机或无机阳离子形成的盐，所述的阳离子有例如选自碱金属和碱土金属（如锂、钠、钾、铷和钙）的抗衡离子；铵；以及有机阳离子（如二苄基铵、苄基铵、2-羟基乙基铵、二（2-羟基乙基）铵、苄基乙基苄基铵、二苄基乙二铵等）。上述术语所包含的其它阳离子包括质子化形

式的普鲁卡因、奎宁和N-甲基葡糖胺以及质子化形式的碱性氨基酸如甘氨酸、鸟氨酸、组氨酸、苯基甘氨酸、赖氨酸和精氨酸。此外，所述术语也包括由羧酸和氨基形成的式(1)所示的任何两性离子形式的化合物。对羧酸阴离子来说，优选的阳离子为钠离子。此外，所述术语包括由碱性基团（如氨基）和有机或无机酸通过一般酸碱反应形成的盐。所述酸包括盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、富马酸、棕榈酸、胆酸、panoic acid、粘酸、D-谷氨酸、d-樟脑酸、戊二酸、邻苯二甲酸、酒石酸、月桂酸、硬脂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸、山梨酸、苦味酸、苯甲酸、肉桂酸等。

在上述式(1)中，“C₁-C₆烷基”一词是指这样一些基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、叔戊基、己基等。优选的“C₁-C₆烷基”是甲基。

“C₂-C₆链烯基”一词是指直链或支链低级链烯基，其实例有乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、甲代烯丙基或1,1-二甲基烯丙基。

“C₂-C₆炔基”一词是指直链和支链低级炔基，其实例有乙炔基、1-丙炔基或炔丙基。

“C₃-C₁₀环烷基”一词的实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基或金刚烷基。

“C₁-C₆卤代烷基”一词是指由一个卤素取代的上述C₁-C₆烷基，其中“卤”或“卤素”是指氟、溴、碘和氯。优选氟代C₁-C₆烷基。更优选的“C₁-C₆卤代烷基”为氟乙基。

“C₁-C₆烷氧基”一词是指这样一些基团如甲氧基、乙氧基、3-丙氧基、丁氧基等。

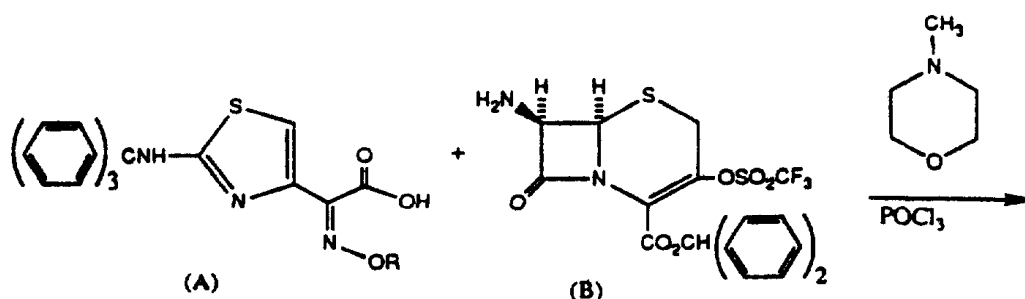
“卤素”一词包括氟、溴、氯和碘。

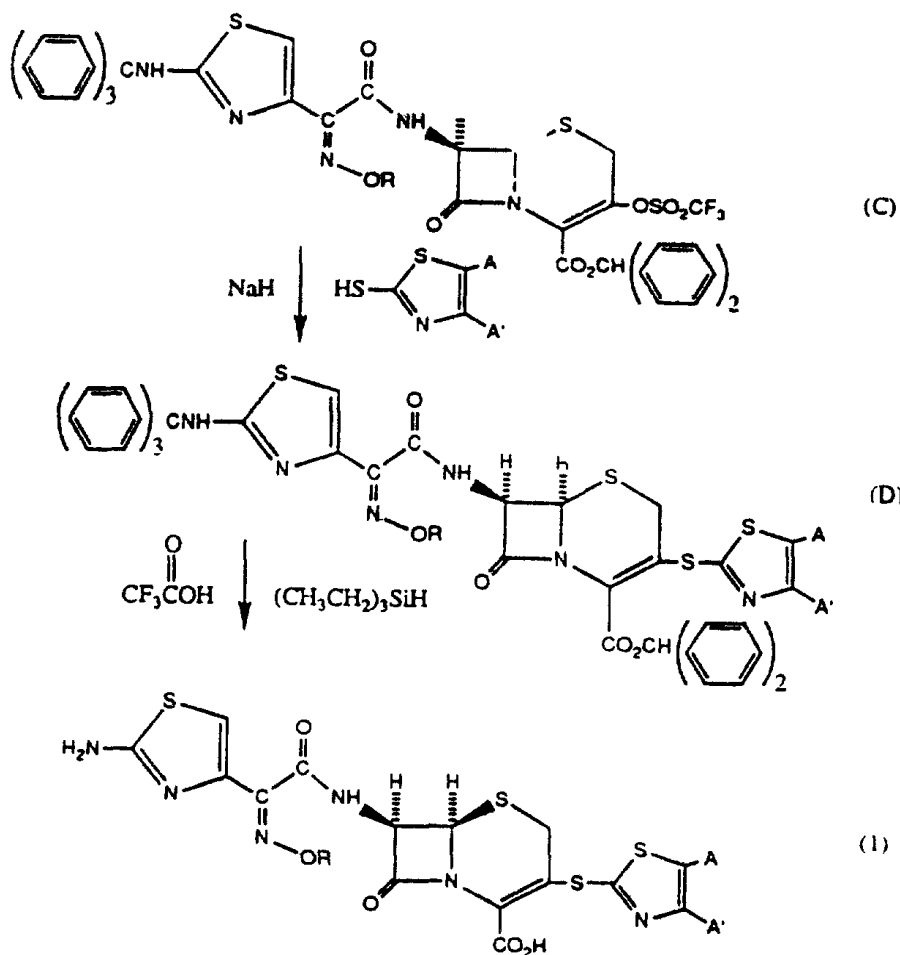
“C₁ - C₈ 烷氧羰基”一词是指这样一些基团如甲氧羰基、乙氧羰基、3-丙氧羰基、3-乙氧羰基、4-叔丁氧羰基、3-甲氧羰基、6-甲氧羰基等。

“含氮或硫的5或6元杂环”一词包括吡啶和噻吩，并且可以包括一个以上氮或硫及其组合。其它实例包括在下述文献中所述的那些，所述文献是：Fletcher Dermer & Otis, Nomenclature of Organic Compounds, pp. 49-64(1974)，该文献在此引作参考。

式(I)化合物可以按照反应式1来制备。

反应式(I)

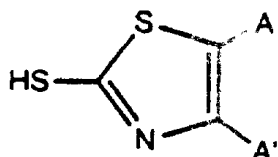




起始原料 (A) (其中 R 为甲基), 2-(三苯甲氧基)氨基- α - α -(甲氧基亚氨基)-4-噻唑乙酸, 可以用 β -内酰胺领域中众所周知的方法从相应的游离胺 (可得自 Aldrich Chemical Co., Inc., 940 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, Wisconsin 53233) 得到。起始原料 (B) 或 7-氨基-3-三氟甲磺酰氧基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲基酯可以用已知方法例如从相应的 3-烯醇-3-头孢烷 (cepham) 和三氟甲磺酰氧基乙酸酐制备 (Syn. commun. 20(14), 2185-2189(1990))。

在反应式 1 中, (A) 的酰氯可以通过已知的方法, 例如, 与磷酰

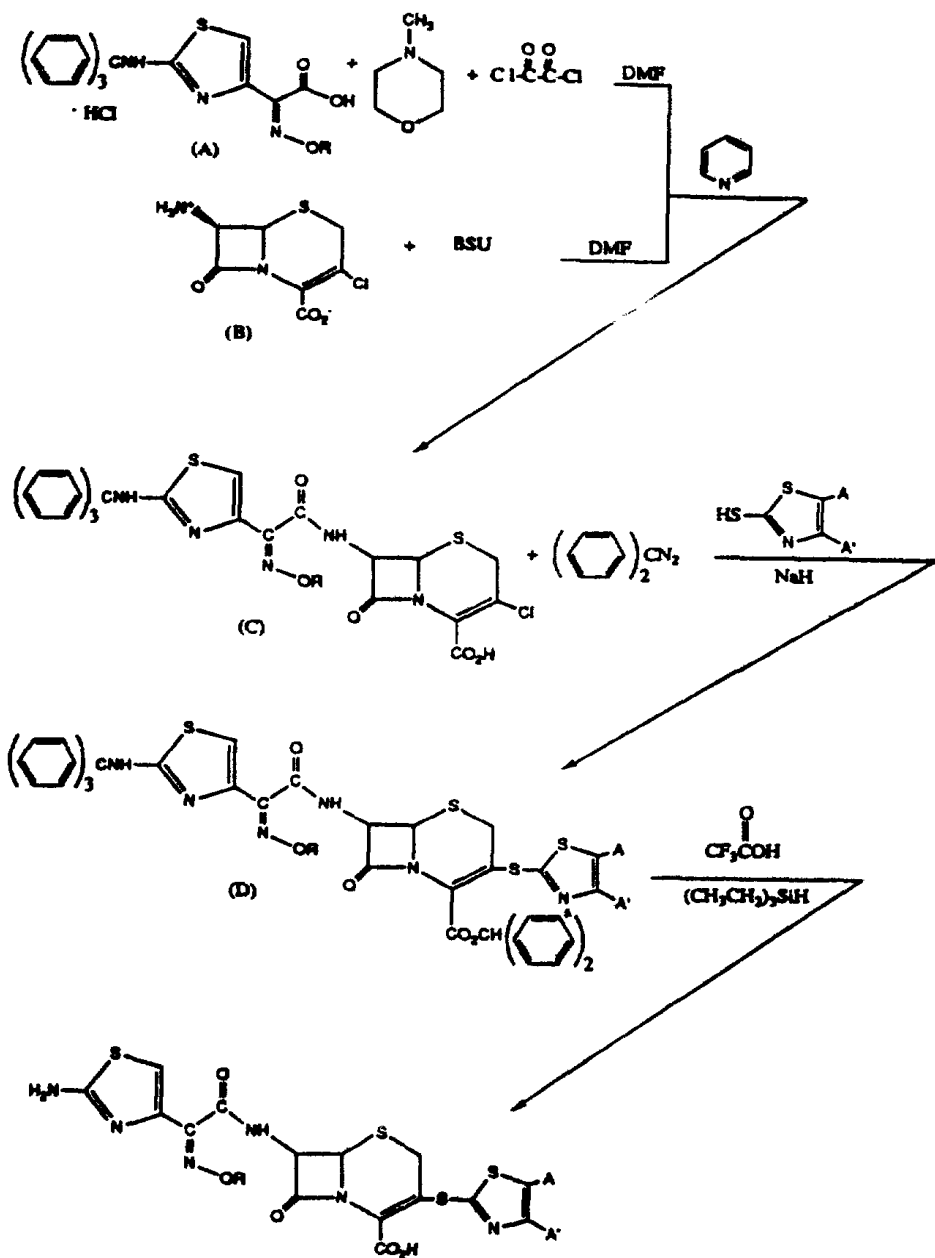
氯反应制得，再使酰氯与游离胺（B）反应，形成7-酰基-3-三氟甲磺酸酯（C）。然后通过三氟甲磺酸酯（C）与下式化合物在碱如NaH存在下反应，可以引入噻唑硫基。



然后通过除去氨基和羧基保护基便可制备最终产物(1)。在上述反应式中使用 $\text{CF}_3\text{COOH} / (\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$ 来除去三苯甲氧基和二苯甲基。 β -内酰胺化学领域内的普通技术人员应该理解，其它保护基也是有效的。此外，人们也可以在引入7-酰基官能团之前将噻唑硫基官能团引入到头孢烯核（B）的3位，得到下文式(2)所示的有用的中间体。

另外，可以按照下述反应式(2)制备所述化合物：

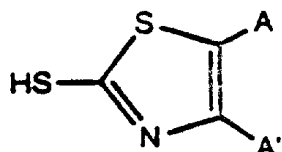
反应式(2)



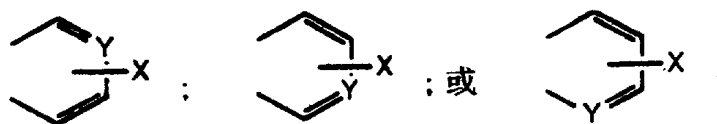
在反应式(2)中，将溶解在DMF中的乙酸(A)用N-甲基吗啉和草酰氯处理。将溶解在DMF中并用二(二甲基硅基)脲(BSU)处理过的7β-氨基-3-氧头孢烯和吡啶的混合物与上述乙酸合并，形成(C)。然后用二苯基重

氮甲烷处理化合物 (C)。并在碱如 NaH 存在下引入噻唑硫基，形成化合物 (D)。可以如在反应式(1)中那样除去二苯甲基和三苯甲游基。

下式化合物可以按反应式(3)来制备，

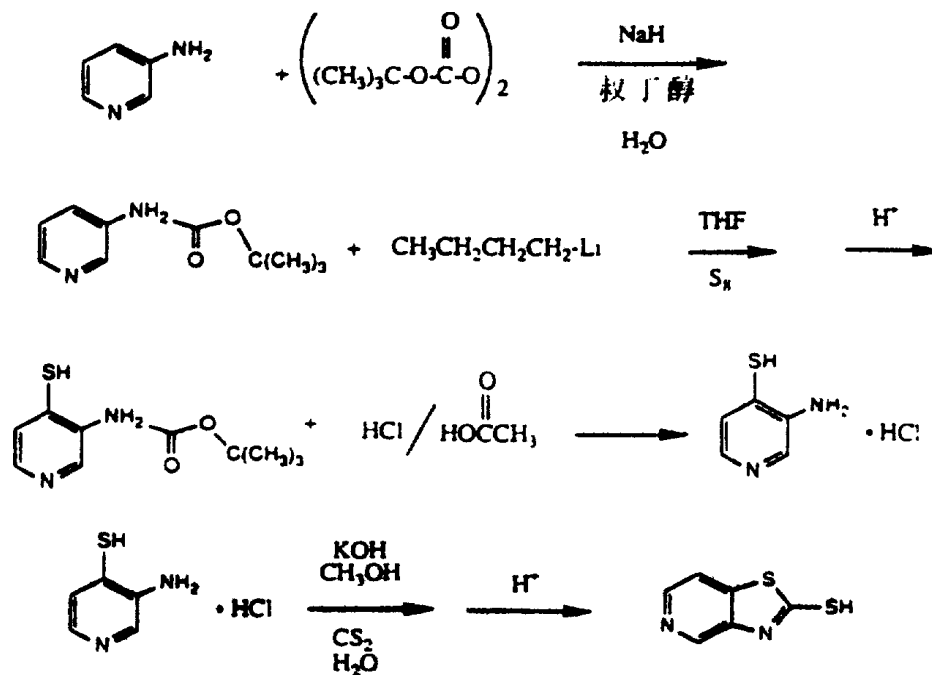


式中 A 和 A' 一起形成下式基团，



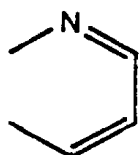
Y 为氮。

反应式(3)

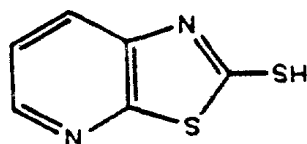


在反应式(3)中，用二碳酸二叔丁酯将3-氨基吡啶酰化，引入叔丁氧羰基(t-BOC)保护基。(应该理解，用其它的氨基吡啶异构体，通过已知的方法，可以制得两个其它的吡啶并噻唑硫醇。)然后在四氢呋喃中用正丁基锂处理t-BOC保护的3-氨基吡啶，再用元素硫(S₈)处理，接着用饱和氯化铵处理。所得的3-叔丁氧羰基氨基-4-巯基吡啶用乙酸和HCl的混合物处理后，得到了3-氨基-4-巯基吡啶盐酸盐。然后在碱性条件下用二硫化碳处理该化合物，可以制得所需的5-吡啶并噻唑硫醇。

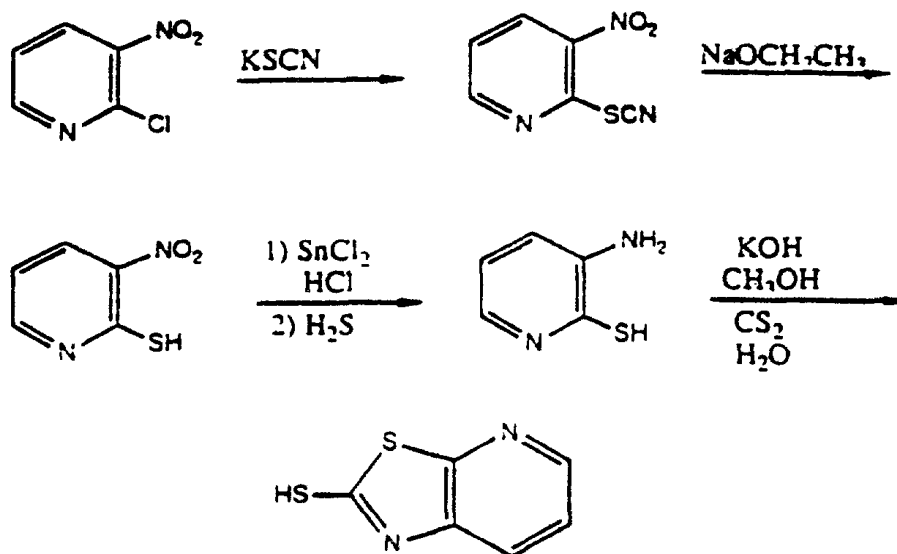
当A和A'一起形成下式基团时，



所需的下式硫醇可以如下述反应式(4)所示的那样来制备，



反应式(4)



在上述反应式中，用异硫氰酸钾处理 2-氯-3-硝基吡啶，得到了 2-异硫氰酸根合-3-硝基吡啶，后者水解后，得到了 2-巯基-3-硝基吡啶。然后用 SnCl_2/HCl 处理 3-硝基中间体进行还原，得到 2-巯基-3-氨基吡啶。然后通过与 CS_2 ($\text{KOH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CS}_2/\text{H}_2\text{O}$) 进行碱催化缩合，便可制得所需的吡啶并噻唑硫醇。

落在式 1 范围内的化合物的实例如下表所示：

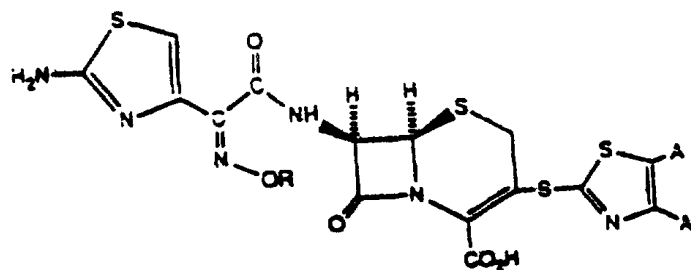


表 1

<u>R</u>	<u>A</u>	<u>A' (独立地)</u>
甲基	H	H
乙基	H	H
丙基	H	H
丁基	H	H
戊基	H	H
己基	H	H
异丙基	H	H
异丁基	H	H
叔丁基	H	H
异戊基	H	H
异己基	H	H
氟甲基	H	H
1-氟乙 - 2 - 基	H	H
1-氟丙 - 3 - 基	H	H
1-氟丁 - 4 - 基	H	H
1-氟己 - 5 - 基	H	H
氯甲基	H	H
1-氯乙 - 2 - 基	H	H
1-氯丙 - 3 - 基	H	H
1-氯丁 - 4 - 基	H	H
溴甲基	H	H
1-溴乙 - 2 - 基	H	H

表 1(续)

<u>R</u>	<u>A</u>	<u>A' (独立地)</u>
1-溴丙-3-基	H	H
1-溴丁-4-基	H	H
乙烯基	H	H
1-丙烯-2-基	H	H
1-丁烯-4-基	H	H
1-戊烯-5-基	H	H
1-己烯-6-基	H	H
环丙基	H	H
环丁基	H	H
环戊基	H	H
环己基	H	H

<u>R</u>	<u>A</u>	<u>A' (独立地)</u>
甲基	NO ₂	H
乙基	NO ₂	H
丙基	NO ₂	H
丁基	NO ₂	H
戊基	NO ₂	H
己基	NO ₂	H
异丙基	NO ₂	H
异丁基	NO ₂	H
叔丁基	NO ₂	H

表 1(续)

<u>R</u>	<u>A</u>	<u>A' (独立地)</u>
异戊基	NO ₂	H
异己基	NO ₂	H
氟甲基	NO ₂	H
1-氟乙-2-基	NO ₂	H
1-氟丙-3-基	NO ₂	H
1-氟丁-4-基	NO ₂	H
1-氟己-5-基	NO ₂	H
氟甲基	NO ₂	H
1-氟乙-2-基	NO ₂	H
1-氟丙-3-基	NO ₂	H
1-氟丁-4-基	NO ₂	H
溴甲基	NO ₂	H
1-溴乙-2-基	NO ₂	H
1-溴丙-3-基	NO ₂	H
1-溴丁-4-基	NO ₂	H
乙烯基	NO ₂	H
1-丙烯-2-基	NO ₂	H
1-丁烯-4-基	NO ₂	H
1-戊烯-5-基	NO ₂	H
1-己烯-6-基	NO ₂	H
环丙基	NO ₂	H
环丁基	NO ₂	H

表 1(续)

<u>R</u>	<u>A</u>	<u>A' (独立地)</u>
环戊基	NO ₂	H
环己基	NO ₂	H
<u>R</u>	<u>A</u>	<u>A' (独立地)</u>
甲基	NH ₂	H
乙基	NH ₂	H
丙基	NH ₂	H
丁基	NH ₂	H
戊基	NH ₂	H
己基	NH ₂	H
异丙基	NH ₂	H
异丁基	NH ₂	H
叔丁基	NH ₂	H
异戊基	NH ₂	H
异己基	NH ₂	H
氟甲基	NH ₂	H
1-氟乙-2-基	NH ₂	H
1-氟丙-3-基	NH ₂	H
1-氟丁-4-基	NH ₂	H
1-氟己-5-基	NH ₂	H
氯甲基	NH ₂	H
1-氯乙-2-基	NH ₂	H

表 1(续)

<u>R</u>	<u>A</u>	<u>A' (独立地)</u>
1-氯丙-3-基	NH ₂	H
1-氯丁-4-基	NH ₂	H
溴甲基	NH ₂	H
1-溴乙-2-基	NH ₂	H
1-溴丙-3-基	NH ₂	H
1-溴丁-4-基	NH ₂	H
乙烯基	NH ₂	H
1-丙烯-2-基	NH ₂	H
1-丁烯-4-基	NH ₂	H
1-戊烯-5-基	NH ₂	H
1-己烯-6-基	NH ₂	H
环丙基	NH ₂	H
环丁基	NH ₂	H
环戊基	NH ₂	H
环己基	NH ₂	H
<u>R</u>	<u>A</u>	<u>A' (独立地)</u>
甲基	CH ₃	H
乙基	CH ₃	H
丙基	CH ₃	H
丁基	CH ₃	H
戊基	CH ₃	H

表 1(续)

R	A	A' (独立地)
己基	CH ₃	H
异丙基	CH ₃	H
异丁基	CH ₃	H
叔丁基	CH ₃	H
异戊基	CH ₃	H
异己基	CH ₃	H
氟甲基	CH ₃	H
1-氟乙-2-基	CH ₃	H
1-氟丙-3-基	CH ₃	H
1-氟丁-4-基	CH ₃	H
1-氟己-5-基	CH ₃	H
氯甲基	CH ₃	H
1-氯乙-2-基	CH ₃	H
1-氯丙-3-基	CH ₃	H
1-氯丁-4-基	CH ₃	H
溴甲基	CH ₃	H
1-溴乙-2-基	CH ₃	H
1-溴丙-3-基	CH ₃	H
1-溴丁-4-基	CH ₃	H
乙烯基	CH ₃	H
1-丙烯-2-基	CH ₃	H
1-丁烯-4-基	CH ₃	H

表 1(续)

<u>R</u>	<u>A</u>	<u>A' (独立地)</u>
1-戊烯-5-基	CH ₃	H
1-己烯-6-基	CH ₃	H
环丙基	CH ₃	H
环丁基	CH ₃	H
环戊基	CH ₃	H
环己基	CH ₃	H

<u>R</u>	<u>A 和 A' 一起形成</u>
----------	--------------------

甲基

乙基

丙基

丁基

戊基

己基

异丙基

异丁基

叔丁基

异戊基

异己基

氟甲基

1-氟乙-2-基

1-氟丙-3-基

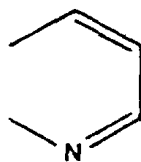


表 1(续)

R	A 和 A' 一起形成
1-氟丁-4-基	
1-氟己-5-基	
氟甲基	
1-氟乙-2-基	
1-氟丙-3-基	
1-氟丁-4-基	
溴甲基	
1-溴乙-2-基	
1-溴丙-3-基	
1-溴丁-4-基	
乙烯基	
1-丙烯-2-基	
1-丁烯-4-基	
1-戊烯-5-基	
1-己烯-6-基	
环丙基	
环丁基	
环戊基	
环己基	

R

A 和 A' 一起形成

甲基

乙基

丙基

丁基

戊基

己基

异丙基

异丁基

叔丁基

异戊基

异己基

氟甲基

1-氟乙-2-基

1-氟丙-3-基

1-氟丁-4-基

1-氟己-5-基

氟甲基

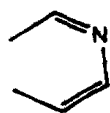


表 1(续)

<u>R</u>	<u>A 和 A'</u> 一起形成
1-氯丙-3-基	
1-氯丁-4-基	
溴甲基	
1-溴乙-2-基	
1-溴丙-3-基	
1-溴丁-4-基	
乙烯基	
1-丙烯-2-基	
1-丁烯-4-基	
1-戊烯-5-基	
1-己烯-6-基	
环丙基	
环丁基	
环戊基	
环己基	

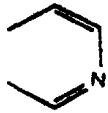
<u>R</u>	<u>A 和 A'</u> 一起形成
甲基	
乙基	
丙基	
丁基	
戊基	

表 1(续)

<u>R</u>	<u>A 和 A'</u> 一起形成
己基	
异丙基	
异丁基	
叔丁基	
异戊基	
异己基	
氟甲基	
1-氟乙 - 2 - 基	
1-氟丙 - 3 - 基	
1-氟丁 - 4 - 基	
1-氟己 - 5 - 基	
氯甲基	
1-氯乙 - 2 - 基	
1-氯丙 - 3 - 基	
1-氯丁 - 4 - 基	
溴甲基	
1-溴乙 - 2 - 基	
1-溴丙 - 3 - 基	
1-溴丁 - 4 - 基	
乙烯基	
1-丙烯 - 2 - 基	
1-丁烯 - 4 - 基	

表 1(续)

<u>R</u>	<u>A 和 A'</u> 一起形成
1-戊烯 - 5 - 基	
1-己烯 - 6 - 基	
环丙基	
环丁基	
环戊基	
环己基	

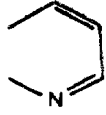
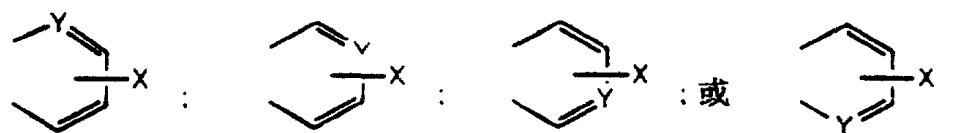
<u>R</u>	<u>A 和 A'</u> 一起形成
甲基	
乙基	
丙基	
丁基	
戊基	
己基	
异丙基	
异丁基	
叔丁基	
异戊基	
异己基	
氟甲基	
1-氟乙 - 2 - 基	
1-氟丙 - 3 - 基	

表 1(续)

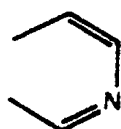
R	A 和 A' 一起形成
1-氟丁-4-基	
1-氟己-5-基	
氟甲基	
1-氯乙-2-基	
1-氯丙-3-基	
1-氯丁-4-基	
溴甲基	
1-溴乙-2-基	
1-溴丙-3-基	
1-溴丁-4-基	
乙烯基	
1-丙烯-2-基	
1-丁烯-4-基	
1-戊烯-5-基	
1-己烯-6-基	
环丙基	
环丁基	
环戊基	
环己基	

在上述式(1)中, R 优选为 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 卤代烷基。优选的 $C_1 - C_6$ 烷基为甲基。优选的 $C_1 - C_6$ 卤代烷基为氟代 $-C_1 - C_6$ 烷基。更优选的氟代 $-C_1 - C_6$ 烷基是 2-氟乙-1-基。

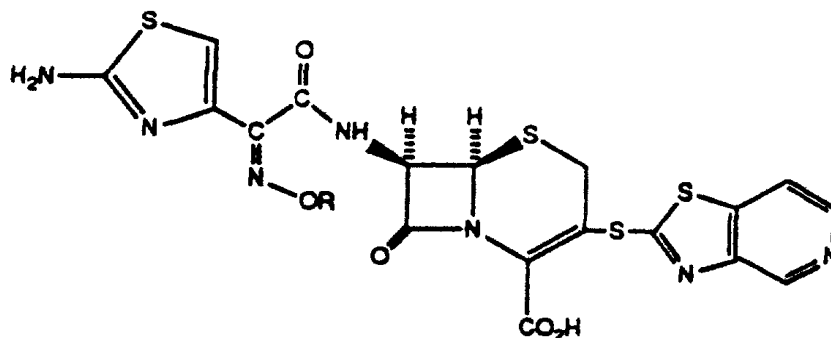
在上述式(I)中, 优选地, A 和 A' 一起形成下列各式所示的基团:



更优选地, Y 为氟, A 和 A' 一起形成下式基团:



例如, 得到下式化合物或其可药用的盐:



两个更优选的上式化合物为其中 R 为甲基或 2-氟乙-1-基的化合物

本发明还提供了一种治疗人和其它动物的感染性疾病的方法和适于在该治疗方法中给药的药物组合物。本发明的治疗方法包括使人或其它动物服用抗菌有效的但非毒性剂量的式(I)化合物或其可药用的盐。

抗菌有效量为大约 2.5 mg 至大约 2 g。在一天内可以单个剂量或分为多个剂量服用该化合物、盐或酯。根据感染持续时间可连续治疗一周

到十天甚至更长。具体的剂量和治疗方案取决于下述这样一些因素如病人的体重和年龄、具体的致病细菌、感染的严重程度、病人的一般健康状况以及个体对抗菌素的耐受性。

该头孢菌素类化合物可通过非经胃肠道、皮下或直肠途径给药。正如其它 β -内酰胺类抗菌素一样，本发明的方法可以在暴露之后或在可能的暴露之前如外科手术前用于预防感染。该抗菌素可通过常规方法如通过注射或静脉滴注方式给药。

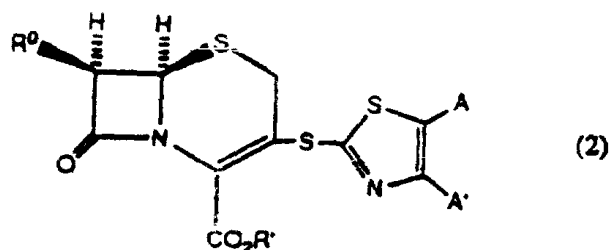
如上所述的可药用的盐可以是供制备抗菌素组合物时抗菌素的可用形式。

本发明的药物组合物包含抗菌有效的但非毒性量的式(1)化合物或其可药用的无毒盐以及可药用载体。

供注射用的抗菌剂的非经胃肠用的组合物可配制成水注射剂、林格氏溶液、生理盐水溶液或葡萄糖溶液。该抗菌素也可以通过静脉滴注给药。

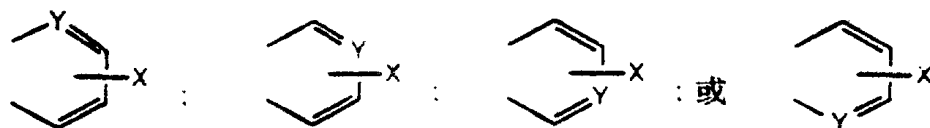
供非经胃肠使用时，式(1)的抗菌剂或其可药用的盐最好做成干燥的结晶粉末形式或冷冻干燥的粉末并装在药瓶中。这些药瓶中的每一瓶中可以含有大约100mg至大约2g的抗菌素。

作为本发明的另一方面，它提供了式(2)的新中间体：



式中 R^O 为氨基或保护的氨基； R' 为氢或羧基保护基；A和A'独立地为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、苯基、硝基、氨基、含氮或硫的5-6元杂

环或 $C_1 - C_6$ 烷氧基；或者 A 和 A' 一起形成下列各式基团：



式中 X 为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷氧羰基、氨基、硝基或羧基，Y 为氮或碳。

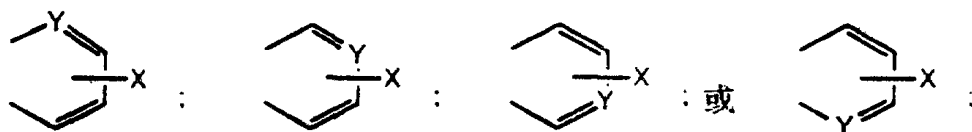
在式(2)中，“羧基保护基”一词是指当在化合物的其它官能团上进行反应时通常用来封闭或保护羧基的一种羧酸基团的酯衍生物。这种羧酸保护基的实例包括 4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、五甲基苄基、3,4-亚甲二氧基苄基、二苯甲基、4,4'-二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基、叔丁基、叔戊基、三苯甲游基、4-甲氧基三苯甲游基、4,4'-二甲氧基三苯甲游基、4,4',4''-三甲氧基三苯甲游基、2-苯基丙-2-基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、苯甲酰甲基、2,2-三氯乙基、 β -(三甲基硅基)乙基、 β -(二(正丁基)甲基硅基)乙基、对甲苯磺酰基乙基、4-硝基苄基磺酰基乙基、烯丙基、肉桂基、1-(三甲基硅基甲基)丙-1-烯-3-基等。所用的羧基保护基的种类并不严格，只要衍生化的羧酸对随后的在分子的其它位置进行反应时的反应条件是稳定的，并且在适当的时候，在不影响分子的其余部分的条件下可被除去就行。具体讲，重要的是，不要用亲核性强碱或在使用高活化的金属催化剂如阮内镍的还原条件下处理羧基被保护的分子。(当脱除本文所讨论的氨基保护基时也应该避免这样苛刻的脱除条件。)优选的羧基保护基是烯丙基、二苯甲基和对硝基苄基。在头

孢菌素、青霉素和肽领域中所用的类似的羧基保护基也可用于保护羧基。这些保护基的其它实例可在下述文献中找到：E.Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W.McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 5 及 T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 5。

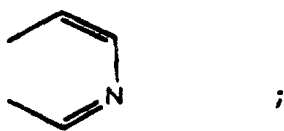
在式(2)中所用的“保护的氨基”一词是指当在化合物的其它官能团上进行反应时被通常用来保护氨基官能团的基团取代的氨基。这样的氨基保护基的实例包括甲酰基、三苯甲氧基、叔丁氧羰基、邻苯二甲酰亚氨基、苯氧基乙酰基、三氯乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基和碘乙酰基、尿烷型保护基如苄氧羰基、4-苯基苄氧羰基、2-甲基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、3-氯苄氧羰基、2-氯苄氧羰基、2,4-二氯苄氧羰基、4-溴苄氧羰基、3-溴苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-氟苄氧羰基、2-(4-联苯基)异丙氧羰基、1,1-二苯基乙-1-基氧羰基、1,1-二苯基丙-1-基氧羰基、2-苯基丙-2-基氧羰基、2-(对甲苯甲酰)丙-2-基氧羰基、环戊烷氧羰基、1-甲基环戊烷氧羰基、环己烷氧羰基、1-甲基环己烷氧羰基、2-甲基环己烷氧羰基、2-(4-甲苯甲酰磺酰基)乙氧羰基、2-(甲磺酰基)乙氧羰基、2-(三苯膦基)乙氧羰基、9-芴基甲氧羰基(“Fmoc”)、2-(三甲基硅基)乙氧羰基、烯丙氧羰基、1-(三甲基硅基甲基)丙-1-烯基氧羰基、5-苯并异噁唑基甲氧羰基、4-乙酰氧基苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-乙炔基-2-丙氧羰基、环丙基甲氧羰基、4-(癸氧基)苄氧羰基、异冰片基氧羰基、1-哌啶基氧羰基等；苯甲酰基甲磺酰基、2-(硝基)苯基亚

磺酰基、二苯基膦氧化物基团等氨基保护基。所用的氨基保护基的种类并不重要，只要衍生化的氨基对随后的在分子的其它位置上进行反应时的反应条件是稳定的，并且在不影响分子的其它部分的条件下在适当的时候可以除去即可。优选的氨基保护基是烯丙氧羰基、苯氧乙酰基、叔丁氧羰基和三苯甲游基。在头孢菌素、青霉素和肽领域中所用的类似的氨基保护基也包括在上述术语内。上述术语所指的基团的进一步实例在下述文献中有述：J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2 和 T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7。

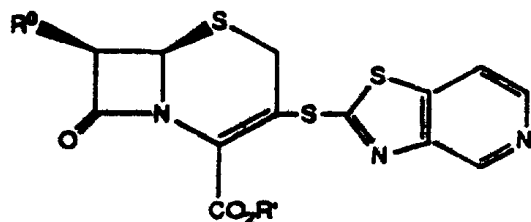
在式(2)中，优选的是，A和A'一起形成下列各式基团：



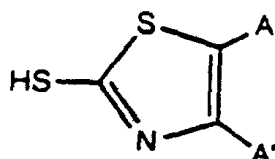
特别优选的是，A和A'一起形成下式基团：



这样，得到了下式化合物



式(2)化合物可用作制备上述式(1)抗菌剂的中间体。式(2)化合物可以用7-保护的氨基-母核按照上述反应式(1)所述的方法制备，只是用所需的下式硫醇代替3-三氟甲磺酰酯部分：



然后，终产物(1)可以按下述方法从式(2)中间体制备：需要的话先使7-氨基官能团脱保护，然后用所需的酰基酰化，随后脱除氨基/羧基保护基。

下述实验部分提供了本发明各方面的进一步实施例，但并不是对本发明范围的限制。

制备 1

7 β -氨基-3-氯-3-头孢烯-4-羧酸

通过Chauvette在美国专利4,064,343中所述的方法制得本标题化合物，该文献在此引作参考。

制备 2

3-(叔丁氧羰基)氨基吡啶

将76.13 g (0.81 mol) 3-氨基吡啶样品与150 ml叔丁醇和34 g (0.85 mol) NaOH一起溶于500 ml水中，在冰浴中冷却，用200 g (0.92 mol) 二碳酸二叔丁酯处理。大约2.5天后，加入另外100 g 二碳酸二叔丁酯。然后将反应混合物倒入乙酸乙酯/水混合物中，分出有机相，用乙酸乙酯提取水相。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，经闪式层析纯化，得到97 g (80%)

的标题化合物。

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.26
(d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (br d, $J=6\text{Hz}$, 1H),
7.24-7.20 (m, 1H), 6.81 (br s, 1H), 1.51
(s, 9H).

IR: (KBr; cm^{-1}) 3167, 2986, 1716, 1598, 1545, 1407,
1566, 1288, 1233, 1154, 1017

MS: FDMS m/e 195 (M^+)

UV: (乙醇) $\lambda=281\text{ nm}$ ($\epsilon=3350$)
 $\lambda=235\text{ nm}$ ($\epsilon=15200$)

制备 3

3 - (叔丁氧羰基)氨基 - 4 - 巯基吡啶

在氮气下, 将 10 g (51.5 mmol) 3 - (叔丁氧羰基)氨基吡啶溶于 110 ml 四氢呋喃中并冷却至 -78°C 。然后分两批加入 80 ml (128 mmol, 1.6 M 己烷溶液) 的正丁基锂样品。将反应混合物置于丙酮/冰浴中使产生的固体物溶解。大约 2 小时后, 将反应混合物冷却至 -78°C , 用 2 g (7.8 mmol) 元素硫处理, 大约 0.5 小时后, 将反应混合物温热至室温, 用饱和 NH_4Cl 溶液骤冷。后处理和闪层析 (50% 己烷/乙酸乙酯) 后, 得到 5.24 g (45%) 的标题化合物。

m.p. = 170° - 171°C (分解)

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.62 (br d, J=3Hz, 1H), 7.44 (d, J=3Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

IR: (KBr, cm⁻¹) 3239, 2978, 2885, 2741, 1721, 1608, 1530, 1492, 1436, 1384, 1213, 1161, 1085

MS: FDMS m/e 227 (M+)

UV: (乙醇) λ=345nm (ε=19600)
λ=259nm (ε=10200)
λ=224nm (ε=17200)

制备 4

3-氨基-4-巯基吡啶盐酸盐

将 13.78 g (0.06 mol) 3-(叔丁氧羰基)氨基-4-巯基吡啶样品用乙酸 250 ml 溶解后, 加到冰冷的 HCl 在乙酸中的大约 3 N 溶液中, 其中的 HCl 乙酸溶液是通过将 HCl 气体鼓入冰乙酸 (100 ml) 中制得的。大约 4 小时, 滤出生成的固体, 用乙醚洗涤, 减压干燥后, 得到 10.4 g (大约 100%) 的标题化合物。

m.p.: >200°C

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J=3 Hz, 1H), 7.81 (d, J=3 Hz, 1H), 5.60-4.00 (br, 4H).

IR: (KBr, cm⁻¹) 3184, 3054, 2848, 1639, 1586, 1482, 1442, 1134, 1123

MS: FDMS m/e 126 (M-36)

UV: (乙醇) $\lambda=355\text{nm}$ ($\epsilon=13900$)
 $\lambda=264\text{nm}$ ($\epsilon=6830$)
 $\lambda=223\text{nm}$ ($\epsilon=13100$)

制备 5

2-巯基-5-吡啶并噻唑

将 13 g (0.198 mol) 的氢氧化钾样品溶解在 32 ml 水和 154 ml 甲醇中。然后将该溶液用 3.8 ml (0.063 mol) CS_2 处理, 接着用 10.4 g (0.06 mol) 3-氨基-4-巯基吡啶盐酸盐样品处理。搅拌下回流过夜后, 将反应混合物用脱色碳处理, 通过 Hyflo Super Cel™ 过滤。滤液用乙酸酸化, 形成了固体物。将产生的固体物在 50 °C 下减压干燥大约 3 小时, 在室温下干燥大约 2.5 天, 得到 8.19 g (81%) 的标题化合物。

m.p. >310 分解

^1H NMR: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.03 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, J=6Hz, 1H) 7.75 (d, J=6Hz, 1H)

IR: (KBr cm^{-1}) 3440(br), 2650(br), 2510(br), 1528, 1457, 1305, 1294, 1265, 1256, 1039, 1024, 815

MS: EI MS m/e 168 (M+)

制备 6

2-异硫氰酸根合-3-硝基吡啶

将 10 g 2-氯-3-硝基吡啶、8 g 异硫氰酸钾和 75 ml 乙酸合并后回流 2 小时。然后冷却反应混合物，倒入 400 ml 冰水中。所得固体用水洗涤，再溶于乙酸乙酯中，用水洗涤 4 次。用活性炭处理乙酸乙酯溶液，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，蒸发至干，得到 3.72 g 标题化合物。m. p. = 115 - 118 °C

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.46 (m, 1H).

制备 7

2-巯基-3-硝基吡啶

在基本上无水的条件下，在降低的温度（冰浴）下，用 612 mg 钠处理 50 ml 乙醇。然后用制备 6 的标题化合物（3.6 g, 0.02 mol）分批处理反应混合物。将反应物搅拌 2 小时，用 250 ml 水稀释，减压蒸发，滤出生成的固体物，弃去。然后用乙酸将溶液酸化至 pH 4.5，形成了带黄色的红色结晶。滤出标题化合物，用水洗涤，减压下用干燥剂干燥，得到 1.1 g (m. p. = 185 - 7 °C (分解))。

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 6, 3\text{Hz}$, 1H).

IR: (KBr cm^{-1}) 3119, 2872, 1611, 1577, 1527, 1349, 1330, 1240, 1141

MS: EI MS m/e 126 (M+)

制备 8

2-巯基-3-氨基吡啶

将 100 ml 浓盐酸水溶液在冰浴中冷却，用 100 g (0.53 mol) SnCl_2 处理。然后将反应混合物用 14 g (0.11 mol) 制备 7 所得的标题化合物分批处理，并搅拌 3 小时。

将反应混合物蒸发，得到固体，溶于 1 l H_2O 中，用 H_2S 气体处理 30 分钟，同时在蒸汽浴上加热，滤出产生的固体，用热水洗涤后，弃去。合并水相，蒸发后得到固体。将所得固体用热的浓氨水溶解两次。滤出固体物，弃去，蒸发氨水溶液，得到湿固体，将湿固体用水稍微稀释(使流动)。滤出形成的黄绿色标题化合物，用水洗涤并在 40 $^\circ\text{C}$ 和减压条件下用干燥剂干燥。

收率 = 4.20 g (30%)

m.p. = 127 $^\circ$ - 128 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$: 300 MHz, CDCl_3 / DMSO-d_6) δ 6.91 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.03 (s, 2H).

制备 9

2-巯基-7-吡啶并噻唑

将 2.8 g (85%) 的 KOH 样品溶于 16 ml H_2O 和 50 ml 甲醇中。然后加入 2.6 g CS_2 样品，用 30 ml 甲醇内洗。加入 4 g (23.8 mmol) 2-巯基-3-氨基吡啶，将反应混合物回流过夜。冷却后，用活性炭处理反应混合物，通过 Super CelTM 过滤，同时用少量甲醇洗涤 Super CelTM 滤垫。然后用乙酸将溶液酸化至 pH 5.5。标题化合物从溶液中以带黄色的固体沉淀出来，在 60 $^\circ\text{C}$ 下用干燥剂干燥。

收率 = 3.29 g

m.p. = 285-287°C (分解)

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (dd, J = 3, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 4, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5, 3Hz, 1H), 3.33 (br s, 1H)

IR: (KBr cm⁻¹) 3040, 2700, 2540, 1597, 1523, 1399, 1311, 1302, 1274, 1132, 876.

MS: EI MS m/e 169 (m+1)

制备 10

(2-(三苯甲基)氨基噻唑-4-基)-2-溴乙-1-基脲基乙酸乙酯

将 9.88 g (0.02 mol) (2-(三苯甲基)氨基噻唑-4-基)脲基乙酸乙酯样品溶于 20 ml N,N-二甲基甲酰胺中, 用 8.28 g (0.06 mol) 粉状碳酸钾处理。搅拌 0.5 小时后, 在氩气下, 加入 17.3 ml 1,2-二溴乙烷, 并将反应混合物搅拌过夜。

然后将反应混合物倒入 100 ml CH₂Cl₂ / 200 ml 水中。水相再次用 CH₂Cl₂ 提取。合并 CH₂Cl₂ 相, 用水和盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压下蒸发, 得到油状物。液相层析 (25% 己烷 / CH₂Cl₂) 后, 得到 7.16 g (63.4%) 标题化合物。

m.p. = 55°C.

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (s, 15H), 6.52 (s, 1H),
4.55-4.46 (m, 2H), 4.38 (q, J = 4 Hz, 2H),
3.63-3.53 (m, 2H), 1.37 (t, J = 4 Hz, 3H)

元素分析：

计算值： C: 59.58; H: 4.64; N: 7.44

实验值： C: 59.36; H: 4.61; N: 7.18

制备 1 1

(2 - (三苯甲基)氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 氟乙 - 1 - 基脒基
乙酸乙酯

按照与制备 1 0 相似的方法制备本标题化合物，只是用 1 - 溴 - 2 - 氟乙烷作为烷化剂。

收率 = 3.3 g

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.39-7.12
(m, 15H), 6.92 (s, 1H), 4.60 (t, J = 3Hz, 1H),
4.44 (t, J = 3Hz, 1H), 4.26 (t, J = 3Hz, 1H),
4.16 (t, J = 3Hz, 1H), 4.16 (t, J = 3Hz, 1H),
3.90 (q, J = 4Hz, 2H), 1.06 (t, J = 4Hz, 3H).

制备 1 2

(2 - (三苯甲基)氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 氟乙 - 1 - 基脒基
乙酸

将 2.5 g (5 mmol) 制备 1 1 的标题化合物样品溶于 20 ml 乙醇和 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH 中。在 50 °C 搅拌 2 小时后，酸的钠盐形成结晶。将该固体物在 H₂O / CHCl₃ 中浆化，用 1 N HCl

酸化。用 CHCl_3 再次提取水层，合并 CHCl_3 相，用水和盐水洗涤，用无水 Na_2SO_4 干燥。然后减压蒸发 CHCl_3 相，得到 1.52 g (63.9%) 的泡沫状标题化合物。

m.p.=125.33°C (分解)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (br s, 1H), 7.30-7.22 (m, 15H), 6.52 (s, 1H), 4.65 (t, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 4.49 (t, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 4.37 (t, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 4.27 (t, $J = 3\text{Hz}$, 1H)

IR: (CDCl_3 , cm^{-1}) 3000, 1735, 1592, 1529, 1449, 1186, 1070, 1035

实施例 1

7 β -[(2-氨基噻唑-4-基)-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰基]氨基-3-[2-(5-吡啶并噻唑硫基)]-3-头孢烯-4-羧酸

A.7 β -[(2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基)-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰基]氨基-3-氯-3-头孢烯-4-羧酸

将 39.8 g (0.17 mol) 7 β -氨基-3-氯-3-头孢烯-4-羧酸样品悬浮于 800 ml N,N -二甲基甲酰胺中，用 100 g (0.49 mol) 二(二甲基硅基)脲处理，然后加热到大约 50-65°C 保持约 1 小时。

在另一反应容器中，将 100 g (0.21 mol) 2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸溶于 800 ml N,N -二甲基甲酰胺中，在冰/丙酮浴中冷却。然后用 23 ml (0.21 mol) N -甲基吗啉处理，再用 25 g (0.20 mol) 草酰氯处理。

在上述第一反应容器中，将反应混合物用 32 ml (0.40 mol) 吡啶处理，

然后用50分钟时间通过套管转移到第二个反应容器中。

将反应混合物倒入大约2.5 l 冰/水中,干燥所得固体,得到116g标题化合物(3:1 Δ^3 : Δ^2 混合物)。

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 8.83 (s, 1H x $\frac{1}{2}$), 8.80 (s, 1H x $\frac{3}{4}$), 7.46-7.10 (br m, 15H), 6.83 (s, 1H), 6.68 (s, 1H x $\frac{1}{2}$), 5.72-5.66 (m, 1H x $\frac{3}{4}$), 5.60-5.54 (m, 1H x $\frac{1}{2}$), 5.23-5.17 (m, 1H x $\frac{1}{2}$), 5.20 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H x $\frac{3}{4}$), 4.83 (s, 1H x $\frac{1}{2}$), 3.80 (s, 3H), 3.79 (ABq, $J = 20\text{Hz}$, 2H x $\frac{3}{4}$).

B.7 β - [2-(三苯甲基)氨基噻唑-4-基-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰基]氨基-3-氯-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲基酯

将上述部分A所得物质溶于500ml CH_3CN 中,用10 g (XS)二苯基重氮甲烷处理,然后在室温下搅拌大约2.5天。将反应混合物用乙酸骤冷,减压浓缩,用甲苯共沸除去过量的乙酸。经闪式层析(25%和50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到15.46g 2:1(Δ^2 / Δ^3)混合物。

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (d, 6Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.46-7.02 (br. m, 25H), 6.92 (s, 1H x $\frac{1}{3}$), 6.88 (s, 1H x $\frac{2}{3}$), 6.84 (s, 1H x $\frac{2}{3}$), 6.78 (s, 1H x $\frac{2}{3}$), 6.67 (s, 1H x $\frac{1}{3}$), 5.76-5.70 (m, 1H x $\frac{1}{3}$), 5.51-5.45 (m, 1H x $\frac{2}{3}$), 5.28-5.22 (m, 1H x $\frac{1}{3}$), 5.26 (s, 1H x $\frac{2}{3}$), 5.12 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H x $\frac{2}{3}$), 3.79 (ABq, $J = 19\text{Hz}$, 2H x $\frac{1}{3}$), 3.77 (s, 3H).

C.7 β - [2-(三苯甲基)氨基噻唑-4-基-(Z)-甲氧基亚氨基]乙酰基-3-[2-(5-吡啶并噻唑硫基)]-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲

基酯

将92mg (2.3mmol;60%在油中)的NaH样品用己烷洗涤后,悬浮在50ml四氢呋喃中,用390.9mg (2.3mmol)2-巯基-5-吡啶并噻唑样品处理并加热。用套管将该溶液转移到溶解在50ml四氢呋喃中的5.7g(2.3mmol)上述部分B制得的化合物样品中。然后将反应混合物用15ml 1N HCl处理后,倒入乙酸乙酯/水混合物中。有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。柱层析(75-90%乙酸乙酯/己烷)后,结晶出 Δ^3 异构体纯品(0.31g,34%)。

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.03 (br m, 25H), 6.91 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.90-5.82 (m, 1H), 5.37 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 3.83 (ABq, $J = 20\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H).

IR: (KBr, cm^{-1}) 3402 (br), 3030, 2938, 1786, 1738, 1695, 1522, 1496, 1371, 1278, 1223, 1044, 700.

MS: FABMS m/e 958 (m^+)

OR: $[\alpha]_D = -133.33$ 度 @ 589 nm, 5 mg/DMSO

元素分析 :

计算值: C: 63.93; H: 4.10; N: 10.23

实验值: C: 64.19; H: 4.06; N: 10.43.

D. 脱保护得到标题化合物

将0.42 g (438 μmol)上述部分C产物样品悬浮于7ml三乙基硅烷和10ml

CH₂Cl₂ 中, 用5ml三氟乙酸处理, 并在室温下搅拌。然后减压下浓缩反应混合物, 同时用甲苯共沸除去过量的三氟乙酸。将所得残留物通过反相层析(10-20% CH₃ CN/H₂O)纯化。

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (d, J = 9Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6Hz, 1H), 7.21 (br s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.94 (dd, J = 5Hz, 10Hz, 1H), 5.35 (d, J = 6Hz, 1H), 3.88 (ABq, J = 15Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

IR: (KBr. cm⁻¹) 3395, 1782, 1621, 1532, 1381, 1037.

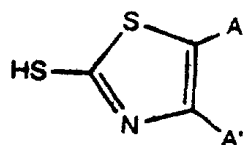
MS: FABMS m/e 550 (m⁺)

UV: (EtOH) λ = 286 nm (E 22700)
λ = 231 nm (E 34200)

OR: 5 mg/DMSO [α]_D = -123.26 度 @ 589 nm

实施例2-5

下述实施例按照基本上与实施例1相同的方法, 使用下式所示的不同的噻唑进行。



实施例2

7β - [(2-氨基噻唑 - 4 - 基) - (Z) - (2-氟乙 - 1 - 基) 脲基乙酰基]

氨基 - 3 - [2-(5-吡啶并噻唑)] 硫基 - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.70 (d, 1H, J=10Hz);
9.03 (s, 1H); 8.39 (d, 1H, J=5Hz); 8.03 (d,
1H, J=5Hz); 7.20 (s, 2H); 6.72 (s, 1H); 5.73
(m, 1H); 5.19 (d, 1H, J=7Hz); 4.67 (t, 1H,
J=5Hz); 4.55 (t, 1H, J=5Hz); 4.32 (t, 1H,
J=5Hz); 4.22 (t, 1H, J=5Hz); 3.63 (ABq, 2H,
J=18Hz)

IR: (KBr) 3420, 1774, 1668, 1663, 1653, 1617, 1534,
1388 cm⁻¹

MS: (FAB) m/e = 604 (m+1)

UV: (EtOH) λ = 288 nm (ε = 21700); 232 nm (ε = 31400)

OR: [α]_{DMSO}^o = -89.22°

实施例 3

7β - [(2-氨基噻唑 - 4 - 基) - (Z) - (2-氟乙 - 1 - 基) 肟基乙酰基
] 氨基 - 3 - [2-(7-吡啶并噻唑硫基)] - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸
总收率 = 13% (22.8mg)

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, 1H, J=10Hz);
8.25 (d, 1H, J=5Hz); 8.14 (d, 1H, J=10Hz);
7.45 (m, 1Hz); 7.20 (s, 2H); 6.72 (s, 1H);
5.70 (m, 1H); 5.20 (d, 1H, J=5Hz); 4.70 (t,
1H, J=5Hz); 4.53 (t, 1H, J=5Hz); 4.30 (t, 1H,
J=5Hz); 4.20 (t, 1H, J=5Hz); 3.63 (ABq, 2H,
J=15Hz)

MS: (FAB) m/e = 604 (m+1)

实施例4

7 β -[(2-氨基噻唑-4-基)-(Z)-(2-氟乙-1-基)肟基乙酰基]
氨基-3-(噻唑-2-基)硫基-3-头孢烯-4-羧酸

收率 = 63 mg (71%)

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, 1H, J=10Hz);
7.76 (s, 2H); 7.20 (s, 2H); 6.72 (s, 1H);
5.80-5.70 (m, 1H); 5.20 (d, 1H, J=5Hz); 4.66
(t, 1H, J=5Hz); 4.50 (t, 1H, J=5Hz); 4.28 (t,
1H, J=5Hz); 4.19 (t, 1H, J=5Hz); 3.50 (ABq,
2H, J=15Hz)

IR: (KBr) 3400, 1768, 1653, 1614, 1535, 1389, 1350,
1035 cm⁻¹

MS: (FAB) m/e=(m-1) 553

UV: (乙醇) λ =284 nm (ϵ =14900); 231 nm (ϵ =18100)

实施例5

7 β -[2-氨基噻唑-4-基-(Z)-(2-氟乙-1-基)肟基乙酰基]
氨基-3-[(苯并噻唑-2-基)硫基]-3-头孢烯-4-羧酸钠
盐

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.67 (d, 1H, J=10Hz);
7.92 (d, 1H, J=10Hz); 7.78 (d, 1H, J=10Hz);
7.43-7.26 (m, 2H); 7.20 (s, 2H); 6.73 (s, 1H);
5.66 (m, 1H); 5.15 (d, 1H, J=5Hz); 4.70 (t, 1H,
J=5Hz); 4.53 (t, 1H, J=5Hz); 4.30 (t, 1H,
J=5Hz); 4.20 (t, 1H, J=5Hz); 3.64 (ABq, 2H,
J=15Hz)

MS: (FAB) m/e=603 (m+1)