

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利说明书

C07D501 / 04

C07D501 / 22

C07D501 / 24

[21] ZL 专利号 88102961.0

[45]授权公告日 1997年6月18日

[11] 授权公告号 CN 1035181C

[22]申请日 88.5.20 [24]颁证日 97.4.10

[21]申请号 88102961.0

[73]专利权人 布里斯托尔-米尔斯公司

地址 美国纽约

[72]发明人 斯蒂芬·R·巴克尔

威托里欧·法林娜 彻斯特·萨皮诺

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 顾柏棣

[56]参考文献

J.AM.CHEM SOL.(1984)VOL106P4630-4632

J.AM.CHEM SOL.(1986)VOL108P3033-3040

审查员 E413

权利要求书 2 页 说明书 30 页 附图页数 0 页

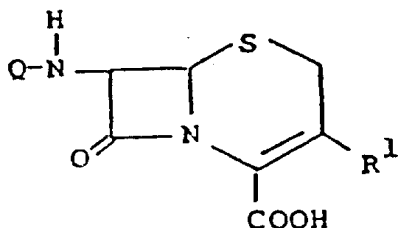
[54]发明名称 从3-三氟甲磺酰基头孢烯制备3-不饱和
烃基头孢烯的方法

[57]摘要

本发明披露了一种在双(二亚苄基丙酮基)钼, 某种磷和金属卤化物如 $ZnCl_2$ 存在下, 通过3-三氟甲磺酰氧基头孢烯与某种烃基三丁基锡烷偶合制备某些3-烃基3-头孢烯衍生物的方法, 其中烃基基团来自1-链烯基, 共轭和不共轭的1-多烯烃基, 1-炔基, 碳环和杂环芳基以及碳环和杂环芳甲基, 就1-链烯烃基和共轭的1-多烯烃基衍生物而言完全具有立体定向性。所制备的这种3-不饱和烃基3-头孢烯衍生物用作广谱抗菌剂。

权 利 要 求 书

1. 一种用于制备下式所示的 3-烷基-3-头孢烯衍生物的方法,



其中 R^1 为可被乙氧基适当取代的具有 2—4 个碳原子的 1-链烯基、具有 2—4 个碳原子的 1-炔基、甲氧苯基、和 N -甲基咪唑基; Q 为苯甲酰甲基、 N -苯乙酰基、2-氨基-2-(未被取代的或被羟基取代的苯基)乙酰基、或 2-(未被取代的或被氨基取代的噻唑基)-2-羟基亚氨乙酰基, 该方法的特征在于

(a) 在极性非质子传递溶剂中提供 3-三氟甲磺酰氧基-3-头孢烯起始化合物,

(b) 在 1—10% (摩尔) pd^0 或 pd^{II} 化合物, 和 3—30% (摩尔) 三(2-呋喃基)磷, 和 0.2—3 摩尔当量 $ZnCl_2$ 存在下, 于 20—65°C, 使得自步骤 (a) 的起始化合物与至少等摩尔量的选自 $H_2C=CH$

- SnBu_3 , $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{SnBu}_3$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{SnBu}_3$, $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SnBu}_3$, $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SnBu}_3$, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)-\text{SnBu}_3$ 和 N -甲基咪唑基- SnBu_3 的三正丁基锡烷接触 1-75 小时, 和

(c) 从步骤 (b) 的反应混合物中回收 3-烷基-3-头孢烯产物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中步骤 (b) 中所用的 pd 化合物选自 $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 PdCl_2 。

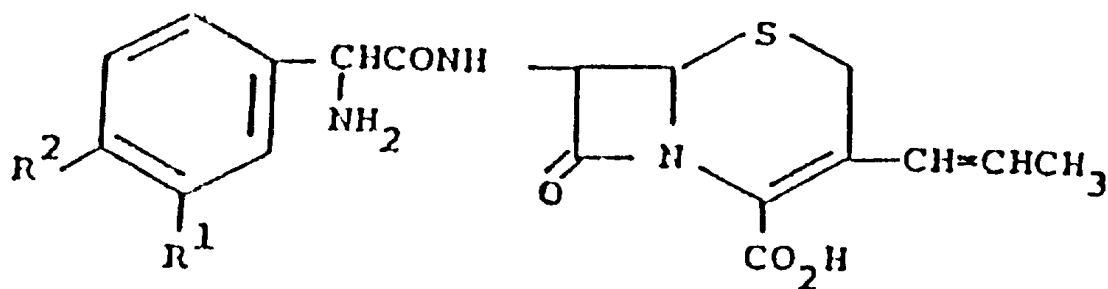
3. 根据权利要求 2 的方法, 其中 Pd 化合物是 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 。

说明书

从 3-三氟甲磺酰氧基头孢烯制备 3-不饱和烃基头孢烯的方法

本发明涉及一种在双(二亚苺基丙酮基)钨和某种磷及金属卤化物存在下,通过提供的 3-三氟甲磺酰氧基 3-头孢烯中间产物与 1-链烯基三丁基锡烷反应制备 3-烃基 3-头孢烯衍生物的方法。所制备的 3-不饱和烃基-3-头孢烯是有效的广谱抗菌剂。

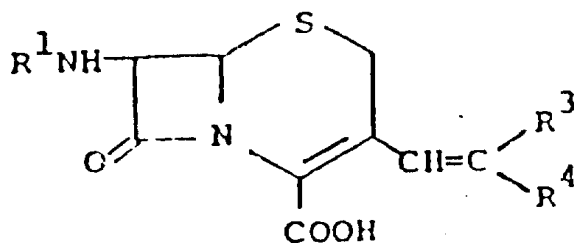
在属于本发明受让人的另外两个美国专利,4,591,641(5/86)和 4,520,022(5/85)中,Itoshi 等人披露了带有 3-((z)-1-丙烯基)和 7-苺基甘氨酸酰胺基团的乙烯基取代头孢菌素,其结构式如 A



其中 3-丙烯基基团具有(Z)构型。这些已获专利的化合物的制备是先通过 3-卤甲基头孢菌素或卤代烃(如卤代甲基)与三苺基磷

反应生成—正磷基中间产物,然后中间产物分别用烷基氢羰基试剂或3—氢羰基头孢菌素处理在头孢菌素核的3位形成—取代乙烯基。用美国专利3,769,277(10/73),3,994,884(11/76)和4,107,431(8/78)中披露的合成路线制备了上述化合物。

美国专利3,769,277(10/73)中 Long 等人公开了通过3—甲酰基(即一种3—氢羰基)头孢菌素与化学式为 $R_3P=CR^3R^4$ 正磷反应制备的 Δ^3 —4—羧基头孢菌素,其化学式为



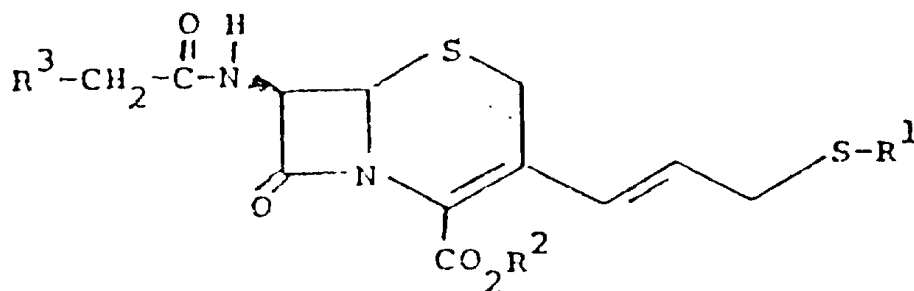
美国专利3,994,884(11/76)中 Weir 等人公开了先用相应的3—卤甲基头孢菌素化合物与磷反应以得到磷中间产物,将中间体转化成相应的亚正磷基中间体,最后通过该中间体与甲醛偶合的办法制备带有3—乙烯基基团的— Δ^3 —4—羧基头孢菌素。

美国专利4,107,431(8/78)中(GB1342241), Clark 等人公开了通过3—亚正磷基头孢菌素与化学式为 R^3COR^4 的羰基化合物反应或通过3—甲酰基头孢菌素与化学式为 $R_3P=CR^3R^4$ 正磷反应制备 Δ^3 —乙烯基或取代的乙烯基—4—羧基头孢菌素。

美国专利3,830,700(8/74)中, O' callaghan 等人披露某些3—

芳基乙烯基头孢菌素,其用作发色剂检查 β -内酰胺酶的活性。在这一获准的专利中,此类有用的化合物的制备是利用 3-亚正膦基头孢菌素与一氢羰基芳基(芳基醛)化合物反应或 3-氢羰基头孢菌素与化学式如 $(R)_3P=CHAr$ 的正膦反应。

美国专利 3,983,113(9/76),4,049,806(9/77)和 4,139,618(2/79)中,*Beeby* 披露了 3-(杂环硫基)丙烯基头孢菌素,其结构式为



在此,该化合物的制备是通过起始物 3-甲酰基头孢菌素与合适的乙烯基格氏试剂反应得到 3-(1-羟基丙-2-烯基)头孢菌素的 α -和 β -羟基异构体的混合物,然后在少量强酸存在下,用巯基取代的相应于 SR^1 取代基的杂环处理该中间体。美国专利 4,112,087(9/78)中。*Beeby* 披露了如上结构式的化合物,只是 OR 代替了“ $S-R^1$ ”。

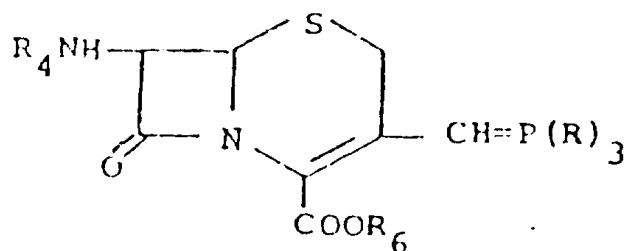
美国专利 4,065,620(12/77)中 *Webber* 披露了用 3-甲酰基头孢菌素化合物在通常 *Witting* 反应条件下与式如 $R_1R_2R_3P=CH$

-Y 的正磷化合物反应制备 3-(取代的)乙烯基头孢菌素。

在欧洲专利公开 0,030,630(6/81)中 *Takaya* 等人披露了通过 3-甲酰基头孢菌素化合物与合适的正磷反应制备 7-酰氨基-3-乙烯基头孢霉烷酸衍生物。

在美国专利 4,147,863(4/79)中, *Miyadera* 等人披露了在头孢烯核 3 位带有(1-烷基-1-氢-5-四唑基)乙烯基基团的头孢菌素衍生物。该专利披露了通过熟知的 3-甲酰基头孢菌素与 *Willig* 试剂(正磷)反应制备具有 3-乙烯基取代基的中间产物的方法。

美国专利 4,255,423(3/81)中 *Beattie* 等人披露了通过亚正磷基化合物(*Phosphoranylidene*)与带有羰基基团的化合物反应制备在头孢菌素核 3 位上带有取代的或未取代乙烯基的头孢菌素化合物。更具体地说,结构式为



的亚正磷基化合物可与式如 R_2-CO-R_3 的羰基化合物反应以在头孢烯核的 3 位上得到 $-CH=CR_2R_3$ 取代基。

在本发明及按此制备的化合物所涉及的技术上,已知带有 *Cis* (*Z*) 立体异构构型的化合物优于 *trans* (*E*) 立体异构化合物,因为前者化合物具有更高的抗菌活性。(见美国专利 4,520,022, Col , 16,23—29 行)。

到目前为止,在关于 3-(1-丙烯基)-3-头孢烯制备的文献中已知和报导的方法生产出来的是 *Cis*(*Z*)- 和 *trans*(*E*) 的混合物,该混合物需要耗费较高的分离以得到所希望的,具有更高抗菌活性的 *Cis*(*Z*)- 异构体。因此,基于初始料计算,希望的 *Cis*(*Z*)- 异构体总收率是相当低的。

SCott , *Crirop* 和 *Stille*, 在 *J. Amer. Chem. Soc.* , 106, 4630 (1984) 述及了有机锡化合物通过加入 $Zn \quad Cl_2$ 而促进与亲电试剂的钯催化偶合反应。

Scott 和 *Stille*, 在 *J. Amer. Chem. Soc.* , 108, 3033 (1986) 中述及了几种乙烯基三氟甲磺酸酯化合物与有机锡烷,如乙烯基三丁基锡烷,之间钯催化偶合反应,以生成带有乙烯基基团的产物,该基团键合在被三氟甲磺酸基排空的碳原子上。

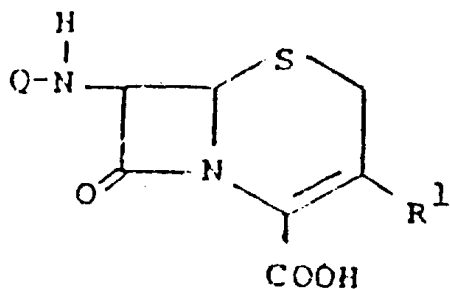
从改进生产带有所希望的 *Cis*(*Z*) 立体异构构型的 3-乙烯基头孢烯衍生物的方法的角度,曾设想采用立体定向合成的方法,用带有合适基团的头孢烯与 *Cis*(*Z*)- 丙烯基三丁基锡烷钯催化偶合反应在头孢烯核的 3 位上建立 *Z*-丙烯基侧链。

对用易得到的 3-羟基头孢烯及其衍生物开始,包括三氟甲磺

酸酯(*Triplate*)和甲磺酸酯和氟基以及二苯基磷酸酯衍生物,与上述的有机金属试剂偶合进行了研究,发现当按 *Scott* 和 *Stitte* 报告的条件进行时,上述偶合反应是不满意的。二苯基甲基 7-(苯基乙酰氨基)-3-三氟甲磺酰氧基-3-头孢烯-4-羧酸酯与锡烷间的偶合反应在文献给出的条件下也是不满意的。在 *THF* 体系用 $(Pd \text{ } PPh_3)_4 - Li \text{ } Cl$ 极大地导致了上述头孢烯的 3-氟代衍生物生成,并易于异构化为 Δ^2 -头孢烯,而只给出微量的所希望的头孢烯。用 $ZnCl_2$ 代替 $LiCl$ 不生成 Δ^2 -头孢烯副产物。然而,当在 *THF* 回流时,转化到所要的产物是如此之慢,而起始物三氟甲磺酸酯(*Triplate*)发生强烈分解。结果,所要的产物,二苯基甲基 7-(苯基乙酰氨基)-3-(Z-1-丙烯基)-3-头孢烯-4-羧酸酯的产率非常低。

已发现 3-三氟甲磺酰氧基头孢烯可以满意的产率与某些不饱和烃基锡烷(不饱和烃基三烷基锡烷)发生偶合反应在头孢烯核的 3 位上生成碳-碳键,并且在 1-烯烃基和 1-多烯烃基衍生物情况下,具有基本完全的立体定向性,(即 $>99\%$ 的立体定向性)。这一合成可通过室温下,有一种比较极性的非质子传递溶剂, Pd 或 Pd^I 化合物,某些金属卤化物及膦化合物存在下进行的偶合反应完成。

本发明是一种生成 3-烃基-3-头孢烯衍生物及其酸加成盐和碱盐及其酯的方法,其结构式为:



I,

其中 R^1 代表烃基基团,选自未取代的和取代的 1-烯基,共轭的和
不共轭的 1-多烯基,1-炔基以及碳环和杂环的芳基;Q 代表选自
H 基团;一种酰基 $R-CO-$ 基团,这里 R 是含有 1-20 个碳原子的
有机基团,R 选自 (a) 取代的和未取代的碳环和杂环的芳基, (b) 取
代和未取代的,直链和支链的烷基, (c) 取代和未取代的碳环和杂环
的芳烷基, (d) 未取代的和取代的碳环和杂环的环烷基, (e) 未取代
和取代的链烯基, (f) 未取代和取代的环烯基,以及 (g) 未取代的和
取代的炔基;一种未取代和取代的三烷基甲硅烷氧基羰基和三芳基
甲硅烷氧基羰基;和三烷基甲硅烷基以及三芳基甲硅烷基基团,在
此当有取代时,烷基,环烷基,链烯基,环烯基和炔基可带有 1-3 个
取代基,它们选自卤素,羟基,烷氧基,氨基,一和二烷基氨基,硝基,
羧基,烷氧羰基,肟基,和氰基基团,而芳基基团可以由 1-3 个烷
基,羟基,卤素,氨基,一和二烷基氨基,硝基,羧基,烷氧羰基,和氰
基基团取代的,该方法包括下列步骤: (a), 在一比较极性的非质子
传递溶剂中提供一种 3-三氟甲磺酰氧基-3 头孢烯起始化合物;

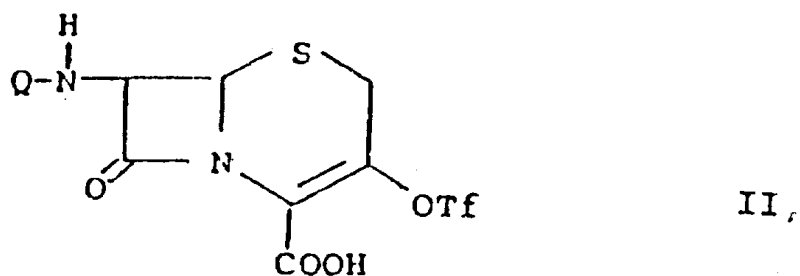
(b) 在约 1-10mole% 钨化合物,约 3-30mole% 的磷化合物及
0-7mole 等摩尔量的金属卤化物存在下,上述步骤 (a) 中的起始物

在能有效诱导化学反应的条件下与至少等摩尔量的烃基三烷基锡烷反应；和

(c)从步骤(b)反应混合物中回收 3-烃基-3-头孢烯产物。

用本发明的方法我们得到了几种新型化合物,用以前熟知的和报导的方法我们没能成功地获得这些化合物。

另一方面,本发明涉及新的起始物 3-三氟甲磺酰氧基-3-头孢烯及其药学上可接受的酸加成盐和碱盐及其酯结构式为



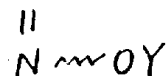
其中 Tf 代表三氟甲磺酰基 $CF_3S(O)_2-$; 和 ; Q 代表选自 H ; 某种酰基基团, $R-CO-$, 这里的 R 是一有 1-20 个碳原子的有机基团, 选自 (a) 取代的和未取代的碳环和杂环芳基, (b) 未取代和取代的直链和支链烷基, (c) 未取代和取代的碳环和杂环芳烷基, (d) 未取代和取代的碳环和杂环的环烷基, (e) 未取代的取代的烯基, (f) 未取代和取代的环烯基, 以及 (g) 未取代和取代的炔基; 一种未取代和取代的三烷基甲硅烷氧羰基和三芳基甲硅烷氧羰基; 三烷基甲硅烷基, 三芳基甲硅烷基基团, 在此当有取代时, 烷基, 环烷基, 链烯基, 环烯基和炔基基团可以是被 1-3 个选自卤素, 羟基, 烷氧基, 氨

基,一和二烷基,硝基,羧基,烷氧羰基,肟基,氰基的基团取代,而芳基可以是被1-3个选自烷基,羟基,烷氧基,卤素,氨基,一和二烷基氨基,硝基,羧基,烷氧羰基,氰基的基团取代。

作为举例但不限于此,上述式 I 和 II 中的 Q 可以是未取代的和取代的烃基如苯甲酰基(ψCO); 苯乙酰基, ($\psi\text{CH}_2\text{CO}$), *t*-丁氧羰基(*t*-ButOCO); 一个由式 $\text{G}-\text{CH}-$ 代表的基团,其中



G 是 2 或 3 噻吩基或未取代和取代的苯基, G' 是羟基, 甲酰氧基, 乙酰氧基, 羧基, 磺基, 或氨基和取代氨基; 一个由式 $\text{G}-\text{C}-$



代表的基团,其中 G 如上面给出的含义, Y 是 H, 甲基或乙基; 一个由式 $\text{G}-(\text{Z})_m-\text{CH}_2-$ 代表的基团,其中 G 据有上述含义, m 是 0

(Zero) 或 1, Z 是氧或硫; 一个由式 $\text{G}-(\text{Z})_m-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-$
 CH_2-



代表的基团,其中 G, Z 且有上述给出的含义; 以及 $\text{G}-\text{CH}-\text{CO}-$
其中



P 是熟知的头孢菌素化学中常规使用的氨基,羟基和羧基保护基,如苯甲基,二苯基甲基及其类似基团。

起始物 3-三氟甲磺酰氧基-3-头孢烯(亦称作 3-triflyloxy-3-cephem, 其中缩写“triflyl”或“trifluto”代表三氟甲磺酰基

(*Trifluoromethanesulfonyl*) 很容易从已知的 3-羟基头孢烯开始制得。起始物 3-三氟甲磺酰氧基-3-头孢烯可能在头孢烯核的 3 位上带有各种取代基这点对于本专业技术人员来说是熟知的。4 位上的羧基可以是它的酯或盐衍生物的形式。3-头孢烯核的 7 位上可带有未取代或取代的氨基,其中取代基可选自任何已知的和文献中报导的取代基。作为例子但不限于此,4-羧基可以是二苯基甲基羧酸酯,7 位上的取代基可以是苯基乙酰氨基或 *t*-丁氧基羰基氨基基团。

本发明中使用的非质子传递溶剂可以是比较极性的。这样,溶剂可选自 1-甲基-2-吡咯烷酮,四氢呋喃(*THF*)腈类如乙腈,二甲基亚砷(*DMSO*),二甲基甲酰胺(*DMF*),醚类如甘醇二甲醚,二恶烷,六甲基磷酰胺(*HMPA*),丙酮,硝基甲烷,硝基苯。更可取地,该溶剂可选自 1-甲基-2-吡咯烷酮,*THF*,乙腈,*DMSO* 和 *DMF*。更为可取地,溶剂可选自 *N*-甲基吡咯烷酮,*THF* 和乙腈。最为可取地是 1-甲基-2-吡咯烷酮。

用词“烃基”表示的头孢烯核上由烃基三烷基锡烷衍生而成的 3-烃基取代基是指未取代和取代的烯基,非共轭和共轭多烯基,炔基,和芳基三烷基锡烷,如 1-烯基,1-二烯基,1-炔基和芳基三丁基锡烷。虽然 1-烯基,1-二烯基,1-炔基和芳基基团可以是下列优选的此类基团;但可取的是 C_2-C_4 的 1-烯基,的 1-炔基基团,其中包括如,键合在 $-Sn(C_4H_9)_3$ (或 $-SnBu_3$) 基团上的 $-C$

$(CH_3)=CH_2$, $H_2C=CH-$, $CH_3CH=CH-$, $(CH_3)_2C=CH-$, $CH_3-C\equiv C-$ 和 $H_2C=C(OC_2H_5)-$ 基团。1-多烯基的代表是 $CH_3-CH=C=CH-$ 和 $H_2C=CH-CH=CH-$ 基团。至于以词“烃基”表示的杂环芳基和杂环芳烷基的“烃基”基团是指 2-, 3- 或 4-吡啶基和吡啶基甲基, 2-咪唑基和咪唑基甲基以及 2-噁唑基和噁唑基甲基, 2-或 3-呋喃基和呋喃基甲基, 2-吡咯基和吡咯基甲基, 2-噁吩基和噁吩基甲基及其盐。更为可取的, 本发明的方法对制备 1-烯基和 1-炔基头孢烯衍生物是很有用的。最为可取的, 本发明的方法对制备 3-(Z-1-丙烯基)-, 即 3-(Z- $CH=CHCH_3$)-, 3-头孢烯, 3-(丙-2-烯)-3-头孢烯和 -3-(1-丙炔基)-3-头孢烯衍生物特别有用。

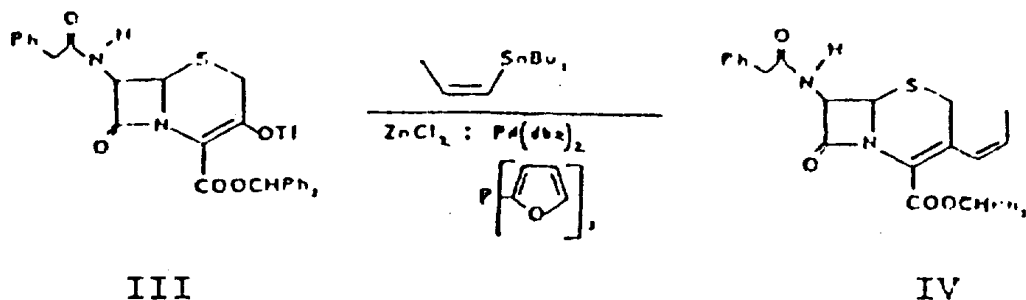
膦试剂可选自膦类化合物如三苯基膦, 三-(3-氟苯基)-膦, 三-(3-氯苯基)-膦, 三-(3-甲氧基苯基)-膦, 二苯基甲基膦, 二甲基苯基膦, 三丁基膦, 三-(2-噁吩基)-膦, 以及三-(2-呋喃基)-膦。亚磷酸酯类化合物如三甲基, 三乙基, 三苯基, 和三-异丙基亚磷酸酯可以代替上述膦类化合物。还有, 螯合膦类化合物比如, 双-二苯基膦乙烷和双-二苯基膦丙烷可以代替上述膦化合物。可取的膦是三-(2-呋喃基)-膦。

虽然任何钯化合物可用于本发明的方法中, 但更为可取的 Pd 化合物选自 Pd 化合物如双-(二-亚苄基丙酮基)钯 [$Pd(dba)_2$] 和 Pd^I 化合物如 $Pd(OAc)_2$, 和 $PdCl_2$, 在本发明的方法中, 第一

个提到的 Pd 试剂 [$Pd(dba)_2$] 是特别优越的。

在本发明的方法中与 Pd 化合物结合使用的金属卤化物选自 $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, $LiCl$, $LiBr$, LiI , $MgCl_2$, $MgBr_2$, $HgCl_2$ 和 B , Al , 及 Cd 的卤化物 (Cl 和 Br)。更为可取地, 金属卤化物选自 $ZnCl_2$, 和 $ZnBr_2$, 最为可取的是 $ZnCl_2$ 。

本发明有代表性的方法是下面的反应式



参照上述反应式, 实施本发明方法的一般的实验程序如下:

三氟甲磺酸酯 III (107) mg, 0.169 mmol, 在 1-甲基-2-吡咯烷酮中 (3 ml), 用合适的锡烷 (0.20 mmol, 在 1 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中) 处理, 然后加入 $ZnCl_2$ (52 mg, 0.38 mmol), $Pd(dba)_2$ (2.45 mg, 0.0042 mmol) 和三-(2-咪喃基)膦 (2.0 mg, 0.0085 mmol)。暗色溶液在氩气氛中, 25°C—50°C 温度下搅拌 25 小时。产物用 SiO_2 闪式色谱 (flash chromatography) 分离, 并用元素分析, ^1H-NMR 和质谱方法鉴定。

终产物亦可用在头孢菌素和青霉素领域中惯用的技术从偶合

反应混合物中回收,如用前面总实验步骤中述及的程序。


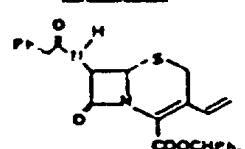

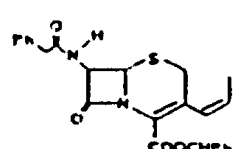
下表中列举说明了几种有代表性的烃基三丁基锡烷,按本发明的方法通过与前面述及的三氟甲磺酸酯Ⅲ反应生成的产物,反应时间和产物产率(%)。

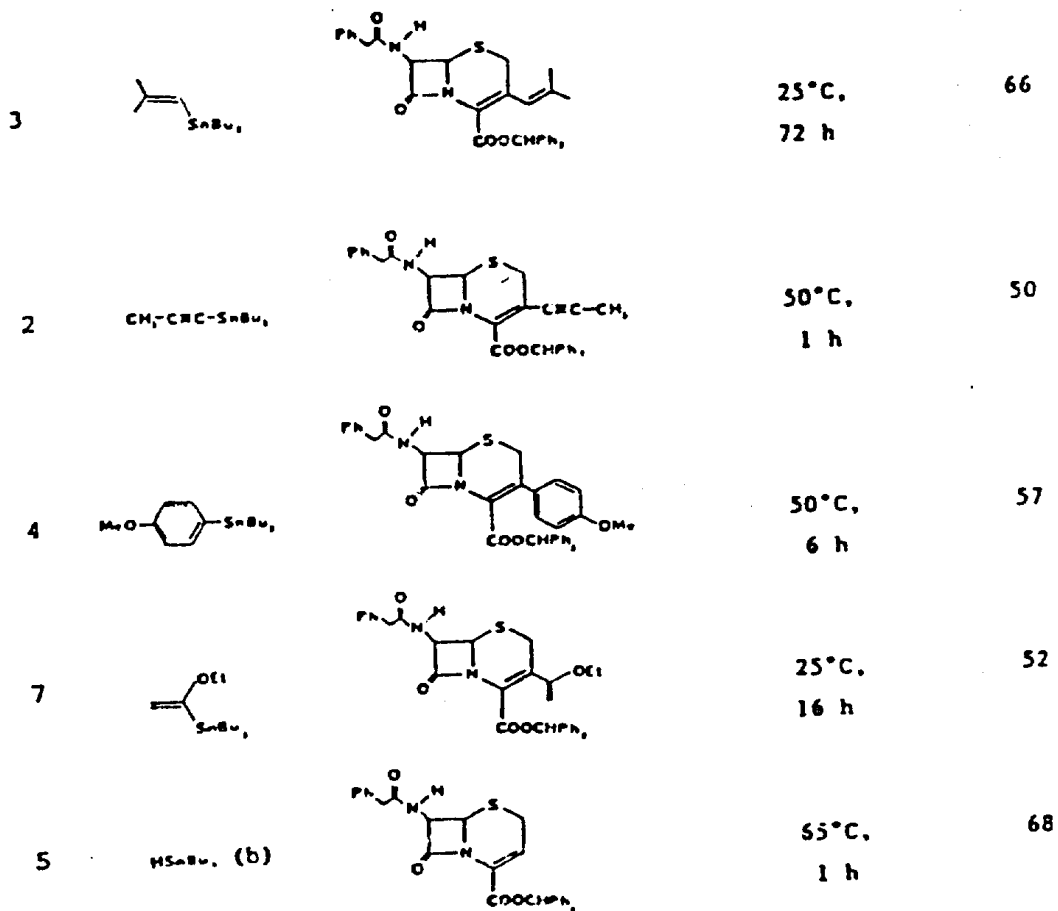
此处,用以说明一种3-(去甲基(*desmethyl*))-3-头孢烯制备的例5超出了本发明所述及和要求的范围,只是用以说明本发明方法的应用性。

如例中所指出的,从所得到的结果看,根据本发明的方法,步骤(b)中反应时间和温度并不苛刻,可以从约20°—65°C和约1小时—75小时,根据具体的反应剂和催化体系的选择和反应性最好在约25—50°C和约1—72小时。

表1

Ⅲ与锡烷的钯催化偶合

实验号	锡烷	产物	温度 (时间)	产率 (%) (分离出的)
6			25°C, 1 h	79
1			25°C, 16 h	65



(a) 98% Z—锡烷给出 97% Z₁ 产物。

(b) THF 作溶剂, 用 5 当量的锡氢化物。

下面例 1—4, 和 6—14 只是说明实施本发明方法的几个有代表性的实际程序, 而不能被解释为对本发明范围的限制。例 A 和 B 示出了一种代表性起始原料的制备。所有的成分和百分数皆以重量计, 温度用摄氏度 (Celsius), 除非另作说明。

例 A:

二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-羟基-3-头孢烯-4-羧

酸酯

在 120ml 四氢呋喃和 30ml 水的含有 3.38g(0.006mole) 二苯基甲基 7-氨基-3-羟基-3-头孢烯-4-羧酸酯 *P*-甲苯磺酸盐⁽¹⁾ 和 1.87g(0.018mole) 亚硫酸氢钠的溶液中逐滴加入 10ml 含有 1.41g(0.009mole) 苯基乙酰氯的四氢呋喃溶液, 待加完后, 在室温下搅拌反应混合物 2 小时。四氢呋喃用减压法从反应混合物中除去, 水相浓缩物用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用 5% 的碳酸氢钠洗两次和用盐水洗两次。最后, 有机溶剂减压除去后留下固态泡沫状残渣。用 100g 硅胶进行色谱分离。制得 1.85g(61.6%) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-羟基-3-头孢烯-4-羧酸酯。核磁共振谱与所希望的结构一致。

[1] E. Scartazzini, and H. Bickel, *Helv. Chim. Acta*, 1974, 57, 1919.

例 B:

二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-三氟甲磺酰氧基-3-头孢烯-4-羧酸酯

往 63ml 含有 1.57g(0.00313mole) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-羟基-3-头孢烯-4-羧酸酯的二氯甲烷中加入 0.546ml(0.00313mole) *N,N*-二异丙基乙基胺, 混合物在氮气气氛下, 于 -20℃ 搅拌 10 分钟, 然后向混合物中加入 0.633ml(0.

0.0376mol)三氟甲磺酸酐,在 -20°C 下继续搅拌 20 分钟。反应混合物用二氯甲烷稀释到 400ml。往有机溶液中加入 100ml 0.25N 的盐酸。分离两相,依次用水,稀碳酸氢钠,0.25N 的 HCl 和水洗涤二氯甲烷相。有机层用硫酸镁干燥。硫酸盐过滤除掉,溶剂减压除去,得到 1.37g (69.2%) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-3-头孢烯-4-羧酸酯。核磁共振谱与所希望的结构一致。对于 $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2\text{F}_3$ 分析计算为

C, 55.06; H, 3.66; N, 4.43; S, 10.14;

样品为 C, 55.28; H, 3.66; N, 3.94; S, 10.68;

例 1

二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(Z-1-丙烯基)-3-头孢烯-4-羧酸酯

在 4ml 四氢呋喃中含有 0.226g (0.00358mole) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-3-头孢烯-4-羧酸酯, 0.130 (0.00039mol) Z-1-丙烯基三正丁基锡烷, 0.0033g (0.000014mol) 三(2-咪唑基)膦和 0.0041g (0.000007mole) 双(二亚苄基丙酮)钨(O)的溶液,在氩气氛下减压脱气 30 秒,然后立即将 1ml 四氢呋喃中含 0.097g (0.00072mole) ZnCl_2 的溶液加入,反应混合物室温下搅拌 16 小时。然后混合物用乙酸乙酯稀释,并用 NH_4Cl 稀溶液洗。有机溶剂减压下除去并换成乙腈。乙腈溶液用 n

—戊烷洗三次后再减压下除去溶剂。剩余物硅胶色谱分离后得 0.123g(65%)二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)—3-(Z-1-丙烯基)—3-头孢烯—4-羧酸酯。核磁共振谱结果与所希望的结构一致。

例 2

二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)—3-(1-丙炔基)—3-头孢烯—4-羧酸酯

在 30ml 干 *N,N*-二甲基甲酰胺中含有 1.03g(0.00162mole)二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)—3-(三氟甲磺酰氧基)—3-头孢烯—4-羧酸酯, 0.533g(0.00162mole)(1-丙炔基)—三正丁基锡烷, 0.665g(0.00488mole) $ZnCl_2$, 0.030g(0.00013mole)三(2-咪喃基)磷, 和 0.00727g(0.000032mole)乙酸钇(II)的混合物 65°C 下加热 2 小时, 并在氮气氛围下室温保持 19 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 有机溶液水洗五次。乙酸乙酯减压除去, 剩余物溶于乙腈中。有机相用正—戊烷洗两次, 乙腈减压除去。剩余物用反相色谱纯化后得到 0.281g(30%)二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)—3-(1-丙炔基)—3-头孢烯—4-羧酸酯。核磁共振谱结果与所希望的结构一致。

按 $C_{31}H_{26}N_2O_4S$ 分析计算为:

C, 71.24; H, 5.02; N, 5.36; S, 6.14;

样品 C, 71.23; H, 5.02; N, 5.30; S, 6.11;

例 3

二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(2-甲基-1-丙炔基)-3-头孢烯-4-羧酸酯

在 4ml 干燥 1-甲基-2-吡咯烷酮中含有 0.105g (0.000166mole) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-3-头孢烯-4-羧酸酯, 0.070g (0.0002mole) (2-甲基-1-丙炔基)三正丁基锡烷, 0.052g (0.00038mole) $ZnCl_2$ 和 0.0039g (0.000016mole) 三(2-咪喃基)磷的混合物被脱气 30 秒, 然后马上加入 0.0049g (0.000008mole) 双(二亚苄基丙酮)钯。反应混合物室温下搅拌 19 小时; 反应混合物用乙酸乙酯稀释; 有机相用稀 NH_4Cl 洗。乙酸乙酯减压下除去并换成乙腈。有机溶液用正戊烷洗, 乙腈减压除去。剩余物用硅胶色谱分离得到 0.0603g (66%) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(2-甲基-1-丙炔基)-3-头孢烯-4-羧酸酯。核磁共振谱和质谱与所希望的结构一致。

按 $C_{32}H_{30}N_2O_4S$ 分析计算得,

C, 71.35; H, 5.61; N, 5.20; S, 5.95;

样品结果:

C, 70.97; H, 5.67; N, 5.07; S, 5.42;

例 4

二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(*P*-甲氧基苄基)-3-头

孢烯-4-羧酸酯

在 4ml 干燥 1-甲基-2-吡咯烷酮中含有 0.1029g (0.000163mole) 的二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-3-孢烯-4-羧酸酯, 0.0775g (0.000195mole) 的 (P-甲氧基苯基)三正丁基锡烷, 0.044g (0.00032mole) $ZnCl_2$ 和 0.00378g (0.000016mole) 的三(2-咪喃基)-膦的混合物在氩气氛下脱气 30 秒。然后马上加入 0.0047g (0.000008mole) 的双(二亚苺基丙酮)钼(0)。反应混合物 50°C 下搅拌 5.5 小时, 和在室温下搅拌 16 小时。然后反应混合物用乙酸乙酯稀释, 有机溶液用稀 NH_4Cl 洗涤。乙酸乙酯减压除去并换成乙腈。有机相用正戊烷洗, 乙腈减压除去。剩余物用硅胶色谱分离得到 0.0548g (57%) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(P-甲氧基苯基)-3-孢烯-4-羧酸酯。核磁共振谱结果与所希望的结构一致。

按 $C_{35}H_{30}N_2O_5S$ 式计算得:

C, 71.16; H, 5.12; N, 4.74;

样品 C, 70.95; H, 5.18; N, 4.70;

例 5(比较)

二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(去甲基 *desmethyl*)-3-孢烯-4-羧酸酯

在氩气氛中往 3ml 干燥四氢咪喃中含有 0.100g (0.

000158mole) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-3-头孢烯-4-羧酸酯, 0.065g (0.00047mole) $ZnCl_2$, 0.00293g (0.000012mole) 三(2-咪喃基)-膦和 0.0007g (0.000003mole) 乙酸钼(II)的混合物中分批加入 0.216g (0.00074mole) 三正丁基-锡化氢。反应混合物 65°C 下搅拌 2 小时。然后反应混合物用二氯甲烷稀释, 有机溶液用正戊烷洗; 减压下除去溶剂。剩余物硅胶色谱分离后得到 0.053g (68.5%) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(去甲基)-3-头孢烯-4-羧酸酯。核磁共振谱与所希望的结构一致。

按 $C_{28}H_{24}N_2O_4S$ 为:

C, 69.40; H, 4.99; N, 5.78; S, 6.62;

样品 C, 68.04; H, 4.96; N, 5.52; S, 6.60;

例 6

二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸酯

6ml 干燥 1-甲基-2-吡咯烷酮中含有 0.4645g (0.00073mole) 二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-3-头孢烯-4-羧酸酯, 0.279g (0.00088mole) 乙烯基三正丁基锡烷, 0.200g (0.00146mole) $ZnCl_2$ 和 0.0068g (0.000029mole) 三(2-咪喃基)膦的混合物在氩气氛下脱气 30 秒。然后马上加入 0.0084g

(0.000014mole)双(二亚苄基丙酮)钨(0)。反应混合物室温下搅拌1小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物;有机溶液用稀 NH_4Cl 洗;乙酸乙酯减压除去并换成乙腈。有机相用正戊烷洗,乙腈减压除去。剩余物在乙醇/二氯甲烷中结晶出来,得0.320g(85%)二苯基甲基7-(苯乙酰氨基)-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸酯。核磁共振谱与所要的结构一致。

分析计算,按式 $C_{30}H_{26}N_2O_4S$ 计

C,70.56;H,5.13;N,5.49;S,6.28;

样品 C,70.22;H,5.13;N,5.21;S,6.41;

例7

二苯基甲基7-(苯乙酰氨基)-3-(1-乙氧基-1-乙烯基)-3-头孢烯-4-羧酸酯

6ml干燥1-甲基-2-吡咯烷酮中含有0.200g(0.00031mole)二苯基甲基7-(苯基乙酰氨基)-3-(三氟甲磺酰氧基)-3-头孢烯-4-羧酸酯,0.115g(0.000318mole)(1-乙氧乙烯基)-三正丁基锡烷,0.090g(0.00066mole) $ZnCl_2$ 和0.00293g(0.000012mole)三(2-咪唑基)膦的混合物在氩气氛下脱气30秒。然后马上加入0.0036g(0.000006mole)双(二亚苄基丙酮)钨(0)。反应混合物室温下搅拌19小时;然后反应混合物用乙酸乙酯稀释;有机液用稀 NH_4Cl 洗。乙酸乙酯减压除去并换成乙腈。有机溶液

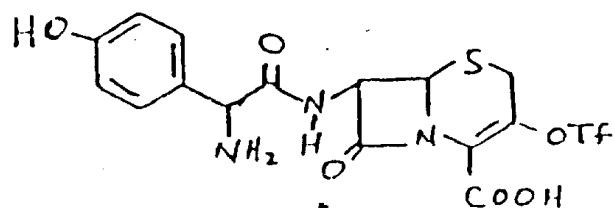
用正戊烷洗,减压除乙腈。剩余物用硅胶色谱分离出 0.092g(52%)
二苯基甲基 7-(苯乙酰氨基)-3-(1-乙氧基-1-乙烯基)-3-
-头孢烯-4-羧酸酯。核磁共振谱与所要的结构相一致。

分析计算,按式 $C_{32}H_{30}N_2O_5S$

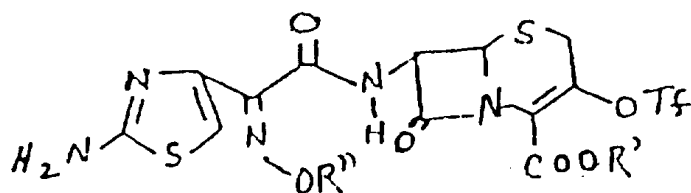
C, 69.29; H, 5.45; N, 5.05; S, 5.78;

样品 C, 69.24; H, 5.54; N, 4.89; S, 5.60;

除了换成 7-(2-(4-羟苯基)-2-氨基-乙酰氨基)-和 7-
-((Z)-2-(2-氨基噻唑基-4)-2-甲氧亚氨乙酰氨基)-3-
-羟基-3-头孢烯-4-羧酸和某些酯的三氟甲磺酰酯 *triflate*
(*Tf*)衍生物以及换成下表中示出的烃基三丁基锡烷外,基本按前
面的发明说明和实例中述及的步骤利用本发明的方法制备出另外
的头孢烯衍生物。下表中示出的起始物 *triflate*(*Tf*)是下面标有
“V”和“IV(a,b)”的化合物,它们的酸部位都用本发明涉及的常规
方法进行了保护。为在头孢烯核上获得所需要的 3-烃基取代进行
偶合反应后,保护基可用常规方法除去。合适的羧基保护基包括芳
烷基如,苯甲基,甲氧苯甲基和二苯甲基;烷基如 *t*-丁基;卤代烷
基如 2,2,2-三氟乙基及其类似基团。合适的胺和羟基保护基包括
三苯甲基,和酰基如氨乙酰基,甲酰基,*t*-丁氧基羰基和苄氧羰基
等。须知,在表中所示的化学式中,“Q”代表 *triflates*“V”和“VI(a,
b)”衍生出的头孢烯核, R^1 代表来自锡烷的不饱和烃基基团。



化合物“V”



化合物“VI”

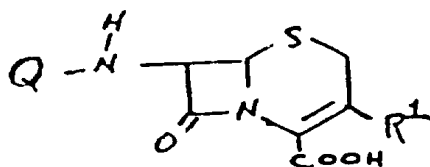
VI (a); $R' = R'' = H$

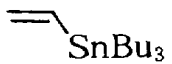
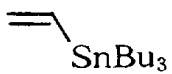
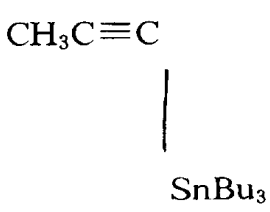
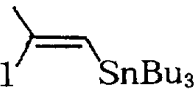
VI (b); $R' = CH_3OCOC(CH_3)_3$;

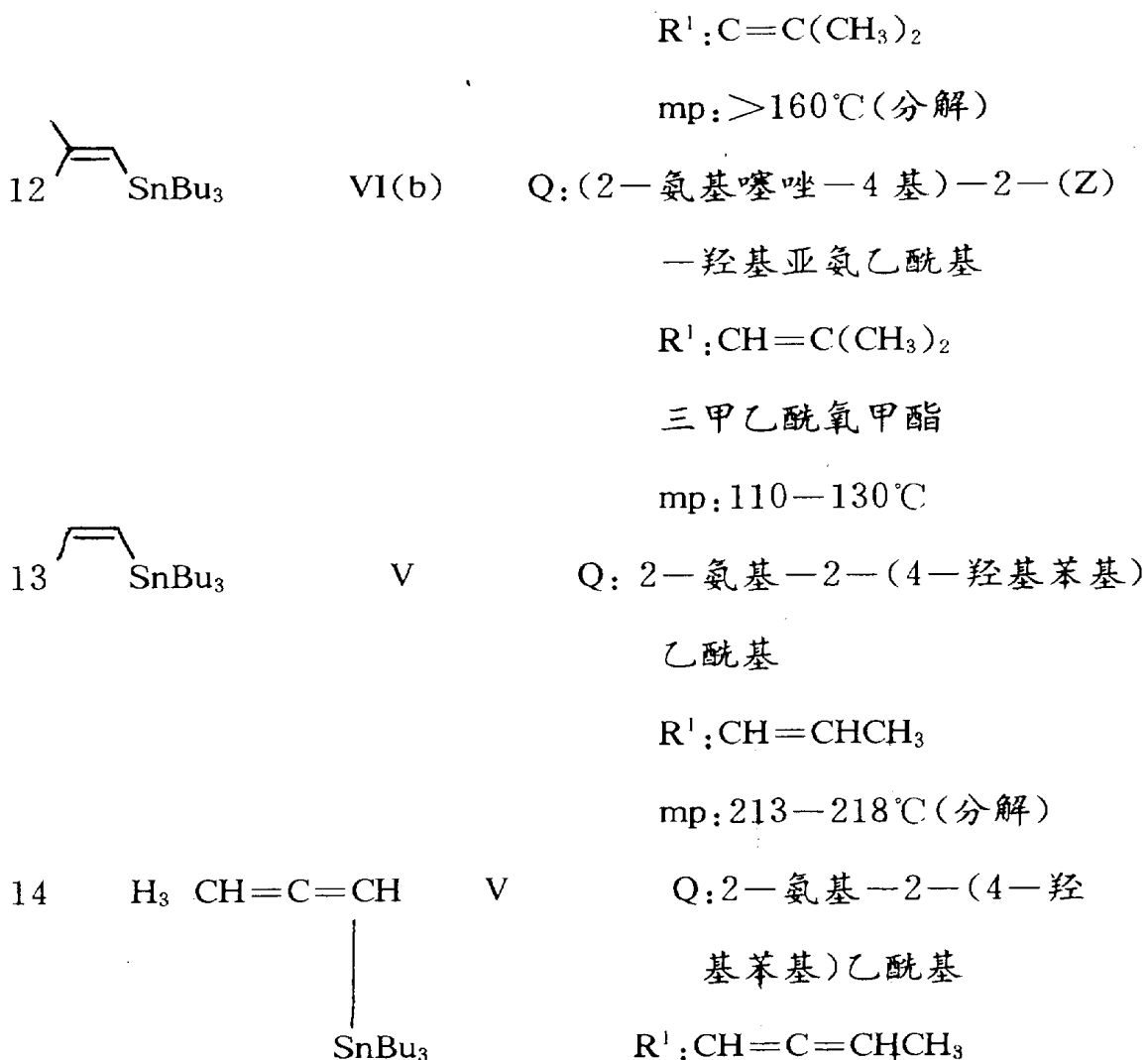
$R'' = H$

表

三氟甲磺酸酯 *Triflates* (*Tf*) 与锡烷钯催化偶合的其它例子



实验号	锡	烷	Tf	产 物
8		IV	IV(a)	Q:(2-氨基噻唑-4基)-2-(Z) -羟基亚氨基乙酰基 R ¹ :CH=CH ₂ mp:170°C(分解)
9			VI(a)	Q:(2-氨基噻唑-4基)-2-(Z) -羟基亚氨基乙酰基 三甲乙酰氧甲酯 R ¹ :CH=CH ₂ mp:130°C(分解)
10			VI(b)	Q:(2-氨基噻唑-4基) -2-(Z) -羟基亚氨基乙酰基 R ¹ :C=C-CH ₃ 三甲乙酰氧甲酯 mp:115°C(分解)
11			VI(a)	Q:(2-氨基噻唑-4基) -2-(Z) -羟基亚氨基乙酰基



按本发明的方法制备的具有化学式 I 的化合物可用作为医药上可以接受的酸加成盐和碱盐, 其中的阴离子和阳离子不会使盐产生毒性, 该盐与标准常规药物载体以及适于制备口服或非肠道药物时常规使用的赋形剂和辅药是可配伍的。酸加成盐可通过常规技术生成, 这些技术包括通过化学式 I 化合物与无机酸反应, 如, 盐酸, 氢

溴酸,磷酸,硫酸,以及与有机羧酸和磺酸,如乙酸,柠檬酸,马来酸,琥珀酸,苯甲酸,酒石酸,抗坏血酸,甲磺酸,乙磺酸,P-甲苯磺

酸及其类似酸反应。

药物上可接受的碱盐亦可用常规技术生成,这些技术包括,式I化合物与碱金属(*Na, K*)和碱土金属(*Ba, Zn, Mg*)的碱反应,最为可取的是碱金属的碱,如 $NaOH$, 碳酸钾和碳酸氢钠的稀溶液。此外,药物上可接受的碱盐可通过用与胺类反应的常规技术生成,如与三乙胺,二苄胺, *N, N'*-二苄基乙二胺,普鲁卡因及类似胺的反应。

药物上可接受的酯包括本身具有活性的或在体内经水解能产生活性抗菌素而起前药作用(*Pro-drug*)的酯。后一类合适的酯含有苯甲酰甲基,乙酰氧甲基,三甲乙酰氧甲基,乙酰氧苯甲基,3-(2-苯并(c)呋喃酮基),5-(2,3-二氢化茛基),甲氧甲基,苯甲酰氧基甲基,甘氨酸氧甲基的酯以及在头孢菌素和青霉素领域中已知的其它酯类。

根据本发明方法生产的化合物的药物组合物可通过将本发明的化合物与医药上可接受的固体或液体载体结合起来,亦可与药物上可接受的赋形剂和辅药结合起来,利用标准和常规的技术制备。固体组合物包括粉剂,片剂,易分散的粒剂,胶囊,扁囊剂的栓剂。固体载体至少是一种下述物质,它还能起稀释剂,调味剂,增溶剂,润滑剂,悬浮剂,粘合剂,片剂崩解剂和包胶剂的作用。惰性固体载体有碳酸镁,硬脂酸镁,滑石粉,糖,乳糖,果胶,糊精,淀粉,明胶,纤维素材料,低熔点蜡,可可脂及其类似物。液体组合物包括,溶液,悬浮

液和乳液。如，将本发明的化合物溶于水，水—丙二醇和水—聚乙二醇体系制备这些化合物的溶液，其可任意地含有合适的常规的着色剂，调味剂，稳定剂和增稠剂。

更为可取地，将药物组合物用常规技术制成单位剂量形式，其中含有适量的活性成份，即本发明中式 I 的化合物。

在药物组合物和单位剂量形式中的活性成份的量，也就是本发明中式 I 化合物的量，可根据具体的使用情况，化合物的药效，和所需浓度在大范围变化和调节。一般地，活性成份的量按组合物重量计在 0.5%—约 90%。

在用于治疗或抵预温血动物体革兰氏阳性和革兰氏阴性菌感染时，该化合物按某一剂量给药以得到和保持某一浓度，也就是某一数量，。或是接受治疗动物中有效抗菌的血液水平 (*blood-level*)。一般说来，这一抗菌有效剂量在每天约 100mg—5000mg 范围。当然，剂量亦可根据病人的需要，细菌感染的严重程度和使用的具体化合物而改变。不必说，开始给药剂量可以增加超过上限 (*upperlevel*) 以便尽快地达到所需要的血液水平，或者初始剂量小于最佳剂量并可根据具体情况在治疗过程中逐渐增加每天的剂量。

根据本发明制备的式 I 化合物适宜于肠道外给药，即注射给药，如静脉注射或其它肠道外给药途径。用于肠道外给药的药物组合物一般含有药物上可接受量的式 I 化合物，该化合物以可溶性盐形式 (酸加成盐或碱盐) 溶于药物上可接受的液体载体例如，用于注

射的水和缓冲液以提供—*PH* 约 3.5—7 的经缓冲的合适的等渗溶液。合适的缓冲剂包括,例如,磷酸三钠,碳酸氢钠,柠檬酸钠,*N*—甲基葡萄糖胺,*L*(+)—赖氨酸,和 *L*(+)—精氨酸,但列出的只是几种代表性的缓冲剂。通常把式 I 化合物以有效量溶于载体中,以制备其浓度约 1mg/ml—约 400mg/ml 的医药上可接受的注射浓度的溶液。施用后得到的液体药物组合物以达到上面述及的每天在约 100mg—5000mg 范围的有效抗菌剂量。

下表示出了根据本发明方法生产的几种代表化合物的活性。

表
抗 菌 活 性

有 机 体	M I C (m g / m l)					
	例 2	例 3	例 1	例 1 4	CEFACLOR	头孢菌素 I V
肺炎链球菌 (<i>S. pneumoniae</i>)	8	0.03	0.03	2	0.13	0.5
酿脓链球菌 (<i>S. pyogenes</i>)	4	0.03	0.016	2	0.13	0.25
粪链球菌 (<i>S. faecalis</i>)	16	4	8	63	32	63
金色链霉菌 (<i>S. aureus</i>)	4	0.06	0.13	8	0.25	0.5
金色链霉菌的 50% 血清	16	0.06	0.5	32	1	1
金色链霉菌/ Pen. Res	8	0.5	1	63	1	8
金色链霉菌/Meth. Res	16	125	125	63	125	125
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	16	2	1	63	1	4
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	16	32	4	63	2	4
肺炎克雷伯氏菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	16	4	0.5	63	0.5	4
肺炎克雷伯氏菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	16	125	63	63	63	63
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	16	63	125	63	125	125
异常假单胞菌 (<i>P. mirabilis</i>)	16	4	1	63	2	4