

[51] Int. Cl⁷

C07D519/06

A61K 31/425

/(C07D519/06,47

7:20,513:04)

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97191884.8

[45] 授权公告日 2002 年 3 月 27 日

[11]授权公告号 CN 1081641C

[22] 申请日 1997.11.25 [24] 颁证日 2002.3.27

[21] 申请号 97191884.8

[30] 优先权

[32]1996. 11. 25 [33]JP [31]313922/96

[86]国际申请 PCT/JP97/04270 1997.11.25

[87] 国际公布 W098/23623 日 1998.6.4

[85]进入国家阶段日期 1998.7.24

[73]专利权人 明治制果株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 栗饭原一弘 佐佐木锐郎 丰冈祐美子

狩野侑子 渥美国夫 岩松胜义

井田孝志

[56] 参考文献

JP07 – 101959 1995. 4. 18 C07D519/00

W09321186 1993. 10. 28 C07D519/00

W09510520 1995. 4. 20 C07D519/00

审查员 田 欣

[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

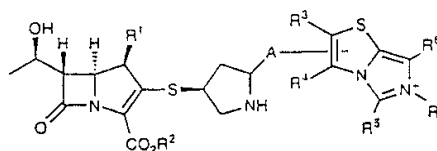
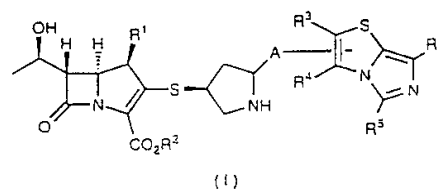
代理人 杨宏军

权利要求书 3 页 说明书 207 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 碳代青霉烯衍生物和抗菌剂

[57] 摘要

式(I)化合物和式(II)化合物对包括格兰氏阳性菌和格兰氏阴性菌在内的菌株具有广谱抗菌活性以及对各种产生 β -内酰胺酶的菌株、MRSA 和耐药铜绿假单胞菌具有抗菌活性并且对DHP-1十分稳定。

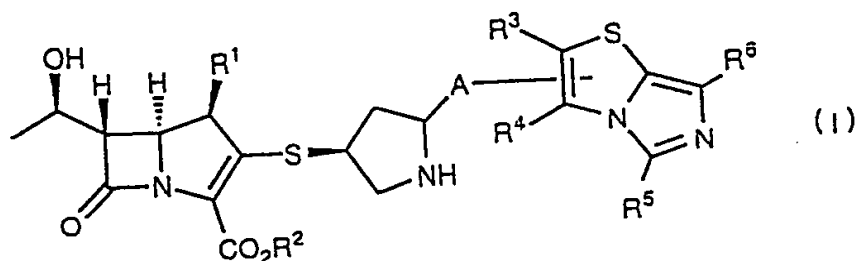


ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物或其药物上可接受的盐:



其中

A 表示单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^8-$ 、 $\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(-\text{R}^9)\text{CH}_2-$ ，其中 R^8 表示羟基， R^9 表示氢或甲基，

R^1 表示氢或甲基；

R^2 表示氢、钠或钾；和

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的任何一个表示单键并且与 A 相键合，剩余的三个可以相同或不同，表示氢、卤素、氰基、低级烷基、低级烷硫基、甲酰基或低级烷基羰基，

由 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 表示的所述低级烷基中的一个或多个氢原子可被选自下列的基团取代：卤素、低级烷氧基、羟基、氨基、N-低级烷氨基、低级烷基羰基、羧基、低级烷氧羰基、甲酰氨基、低级烷基羰基氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基氨基。

2. 权利要求 1 所述化合物，其中 R^1 是氢或甲基和 R^2 表示氢。

3. 权利要求 1 所述化合物，其中除了表示单键以外， R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 可相同或不同，表示氢、卤素、氰基、低级烷基、低级烷硫基、甲酰基或低级烷基羰基，并且所述低级烷基中的一个或多个氢原子可被取代。

4. 权利要求 1 所述化合物，其中 A 表示单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(-\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ；

R^1 表示氢或甲基；

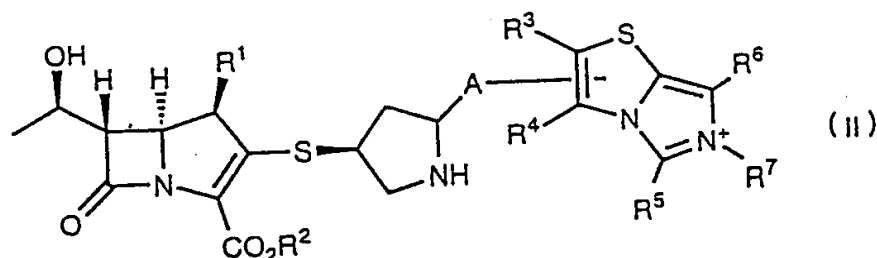
R^2 表示氢；和

除了表示单键以外， R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 可相同或不同，表示氢或卤素、低级烷基，并且所述低级烷基可被选自下列的基团取代：卤素、羟基、氨基、

低级烷基羰基、低级烷氧基、低级烷氧羰基和氨基甲酰基。

5. 权利要求 1-4 中任一权利要求所述化合物，其中 A 表示单键和 R⁴ 或 R⁵ 表示单键。

6. 式 (II) 化合物或其药物上可接受的盐：



其中

A 表示单键、CH₂、-CHR⁸-、-CH=CH-、-C(=O)N(-R⁹)CH₂-，其中 R⁸ 表示羟基，R⁹ 表示氢或甲基，

R¹ 表示氢或甲基；

R² 表示氢、钠或钾；

R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 中的任何一个表示单键并且与 A 相键合，剩余的三个可以相同或不同，表示氢、卤素、氰基、低级烷基、低级烷硫基、甲酰基或低级烷基羰基；

由 R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 表示的所述低级烷基中的一个或多个氢原子可被选自下列的基团取代：卤素、低级烷氧基、羟基、氨基、N-低级烷氨基、低级烷基羰基、羧基、低级烷氧羰基、甲酰氨基、低级烷基羰基氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基氨基。

R⁷ 表示低级烷基，R⁷ 表示的低级烷基中的一个或多个氢原子可被选自下列的基团取代，所述基团包括卤素、低级烷氧基、羟基、低级环烷基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、(N, N-二低级烷基氨基)羰基。

7. 权利要求 6 所述化合物，其中 R¹ 表示氢或甲基和 R² 表示氢。

8. 权利要求 6 所述化合物，其中除了表示单键以外，R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 可相同或不同，表示氢、卤素、氰基、低级烷基、低级烷硫基、甲酰基、低级烷基羰基，并且所述低级烷基中的一个或多个氢原子可被取代，和 R⁷ 表示低级烷基，所述低级烷基中的一个或多个氢原子可被取代。

9. 权利要求 6 所述化合物，其中 A 表示单键、-CH₂-、-CH(OH)-、

说明书

碳代青霉烯衍生物和抗菌剂

发明背景

发明所属技术领域

本发明涉及具有广谱抗菌活性的碳代青霉烯衍生物。更具体地讲，本发明涉及在所述碳代青霉烯环的 2-位上具有经吡咯烷基硫基基团连接的取代或未取代咪唑并[5,1-b]噻唑基或咪唑并[5,1-b]噻唑鎓基团的新的碳代青霉烯衍生物。

技术背景

作为十分有用的 β -内酰胺制剂，人们对具有广谱抗菌活性特征的碳代青霉烯衍生物已进行了积极研究，并且亚胺培南（Imipenem）、Panipenem 和美罗匹宁已应用于临床。

由于亚胺培南对肾脱氢肽酶-1(“DHP-1”)不稳定以及为了降低 Panipenem 的肾毒性，目前亚胺培南和 Panipenem 两者常混合使用。另一方面，最近投放市场的美罗匹宁由于在 1 β -位存在甲基，提高了对 DHP-1 的稳定性，因而能够以药物中的单一活性成分形式使用。

然而，对 DHP-1 的稳定性还不能令人满意。另外，对甲氧西林产生耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)、对青霉素耐药的肺炎链球菌(PRSP)和耐药的铜绿假单胞菌的抗菌活性已经成为临床上的一系列问题，目前也常不能令人满意。因此，特别需要获得对这些菌株具有改进抗菌活性的新的碳代青霉烯衍生物。

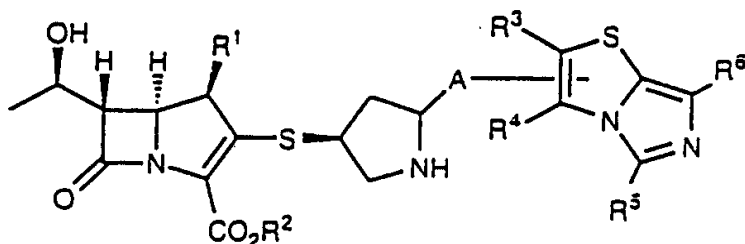
WO 96/028455 公开了在所述碳代青霉烯环的 2-位上具有芳杂环咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-6-基甲基基团的具有抗菌活性的碳代青霉烯衍生物。

日本特许公开 239058/1993 和 291973/1995、WO 95/10520 和 WO 93/21186 公开了其中与所述碳代青霉烯环的 2-位键合的吡咯烷基硫基基团的 5-位经适宜的间隔基与所述芳杂环键合的碳代青霉烯衍生物。这些公开文献任何一篇都没有公开与双环芳杂环键合的碳代青霉烯衍生物。

发明概述

本发明发明人现已成功地合成了在所述碳代青霉烯环的 2-位上具有经吡咯烷基硫基基团(任意地是经带有隔离基的吡咯烷基硫基基团)连接的取代或未取代咪唑并[5,1-b]噻唑基或取代的咪唑并[5,1-b]噻唑鎗基团的碳代青霉烯衍生物。

因此, 本发明一方面提供了式(I)表示的化合物或其药物上可接受的盐:



(1)

其中

A 表示单键、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^8-$ 、 $-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_{n'}-$ 、 $-C(=O)N(-R^9)CH_2-$, 其中 R^8 表示羟基、甲氧基、卤素或氨基, R^9 表示氢或 $-(CH_2)_pCH_3$, 其中 p 是 0-3 的整数, m 是 1-3 的整数并且 n 和 n' 分别表示 0-3 的整数;

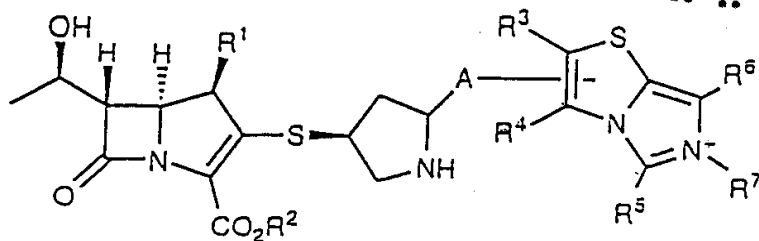
R^1 表示氢或低级烷基;

R^2 表示氢、钠或钾; 和

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的任何一个表示单键并且与 A 相键合, 剩余的三个可以相同或不同, 表示氢、卤素、硝基、氟基、低级烷基、低级环烷基、低级烷硫基、 C_{2-4} 链烯基、甲酰基、低级烷基羰基、芳基羰基或芳基(所述低级烷基、低级环烷基、 C_{2-4} -链烯基和芳基基团中的一个或多个氢原子可被选自下列的基团取代: 卤素、硝基、氟基、低级环烷基、低级烷硫基、低级烷氧基、羟基、氨基、N-低级烷氨基、甲酰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、低级烷氧羰基、甲酰氨基、低级烷基羰基氨基、氨基甲酰基、(N-低级烷氨基)羰基、氨基磺酰基、(N-低级烷氨基)磺酰基、氨基磺酰基氨基、(N-低级烷氨基)磺酰基氨基和芳基);

或者 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的任何两个可以一起形成一个含有一个氧原子和一个氮原子的 5-元饱和杂环, 其中所述环可被氧(=O)取代, 或者 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的任何两个可以一起形成 C_{3-6} -亚烷基, 其中所述亚烷基中的一个或多个亚甲基可被-NH-、-O-、-S-或-CO-取代。

本发明另一方面提供了式(II)表示的化合物或其药物上可接受的盐:



其中

(II)

A 表示单键、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^8-$ 、 $-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_{n'}-$ 、 $-C(=O)N(-R^9)CH_2-$ ，其中 R^8 表示羟基、甲氧基、卤素或氨基， R^9 表示氢或 $-(CH_2)_pCH_3$ ，其中 p 是 0-3 的整数， m 是 1-3 的整数并且 n 和 n' 分别表示 0-3 的整数；

R^1 表示氢或低级烷基；

R^2 表示氢、钠或钾；

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的任何一个表示单键并且与 A 相键合，剩余的三个可以相同或不同，表示氢、卤素、硝基、氰基、低级烷基、低级环烷基、低级烷硫基、 C_{2-4} 链烯基、甲酰基、低级烷基羰基、芳基羰基或芳基；

R^7 表示低级烷基、低级环烷基或芳基；

和

由 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 表示的分别作为基团或者基团中的一部分的所述低级烷基、低级环烷基、 C_{2-4} 链烯基和芳基中的一个或多个氢原子可被选自下列的基团取代，所述基团包括卤素、硝基、氰基、低级环烷基、低级烷硫基、低级烷氧基、羟基、氨基、N-低级烷氨基、甲酰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、低级烷氧羰基、甲酰氨基、低级烷基羰基氨基、氨基甲酰基、(N-低级烷氨基)羰基、氨基磺酰基、(N-低级烷氨基)磺酰基、氨基磺酰基氨基、(N-低级烷氨基)磺酰基氨基和芳基；

和

或者 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的任何两个可以一起形成一个含有一个氧原子和一个氮原子的 5-元饱和杂环，其中所述环可被氧(=O)取代，或者 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的任何两个可以一起形成 C_{3-6} -亚烷基，其中所述亚烷基中的一个或多个亚甲基可被 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-CO-$ 取代。

式(I)和(II)表示的碳代青霉烯衍生物对包括格兰氏阳性菌和格兰氏阴性菌在内的菌株具有广谱抗菌活性以及对各种产生 β -内酰胺酶的菌株、MRSA 和耐药铜绿假单胞菌具有抗菌活性。另外，它们对 DHP-1 十分稳定。

因此，本发明所述化合物可用作抗菌剂。

本发明详细描述

定义

作为基团或者基团中的一部分，本文所用术语“低级烷基”或“低级烷氧基”是指直链或支链 C_{1-6} 烷基或烷氧基，优选直链或支链 C_{1-4} 烷基或烷氧基。术语“低级环烷基”是指 C_{3-6} 单环烷基。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。

所述低级烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

所述低级烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

化合物

A 所表示的基团 $-(CH_2)_m$ - 优选是 $-(CH_2)-$ (即 $m=1$)。

A 所表示的基团 $-CHR^8$ - 优选是 $-CHOH-$ 。

A 所表示的基团 $-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_{n'}$ - 优选是 $-CH=CH-$ (即 $n=n'=0$)。

A 所表示的基团 $-C(=O)N(-R^9)CH_2-$ 优选是 $-C(=O)N(-CH_3)CH_2-$ 或 $-C(=O)NH-CH_2-$ 。

R^1 优选表示氢或甲基。

R^2 优选表示氢。

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 优选表示氢、卤素、氨基、低级烷基、低级环烷基、低级烷硫基、 C_{2-4} 链烯基、甲酰基、低级烷基羰基或芳基，更优选表示氢、卤素、低级烷基、低级环烷基或低级烷硫基。

由 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 表示的作为基团或者基团中的一部分的所述低级烷基、低级环烷基、 C_{2-4} 链烯基和芳基中的一个或多个氢原子优选可被选自下列的基团取代：卤素(例如氟原子)、羟基、氨基、低级环烷基(例如环丙基)、低级烷基羰基、低级烷氧基、低级烷氧羰基、羧基、氨基甲酰基或

者(N-低级烷基氨基)羰基(例如二甲氨基羰基)。

作为基团或者基团中的一部分,由 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 表示的以及被取代的所述低级烷基包括氨基、羟甲基、2-羟乙基、氨基甲酰基甲基、氨基甲酰基乙基、2-氨基乙基、环丙基甲基、N,N-二甲基氨基甲酰基甲基、甲氧基甲基、乙氧羰基甲基和甲酰氨基甲基。

由 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 表示的所述芳基羰基优选是苯基羰基或萘基羰基。

由 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 表示的所述芳基优选是苯基或萘基。

由 R^7 表示的分别作为基团或者基团中的一部分的所述低级烷基、低级环烷基和芳基中的一个或多个氢原子可被取代。优选的取代基的实例以及优选被取代的烷基的实例包括如上所述 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中所述基团。 R^7 优选表示低级烷基或低级环烷基。

本发明优选的实施方案是, R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的任何两个可以一起形成一个含有一个氧原子和一个氮原子的 5-元饱和杂环, 其中所述环可被氧(=O)取代, 或者 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的任何两个可以一起形成 C_{3-6} -亚烷基, 其中所述亚烷基中的一个或多个亚甲基可被-NH-、-O-、-S-或-CO-取代。具有此类环结构的化合物的实例包括其中 R^3 和 R^4 表示 1-氧代-2-氮杂丙酰基的化合物。

当 A 表示单键时, R^4 或 R^5 优选表示单键。

式(I)表示的一组优选化合物包括这些化合物, 其中

A 表示单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(-\text{CH}_3)\text{CH}_2-$;

R^1 表示氢或甲基;

R^2 表示氢; 和

除了表示单键以外, R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 可相同或不同, 表示氢、卤素、氨基、低级烷基、低级环烷基、低级烷硫基、 C_{2-4} 链烯基、甲酰基、低级烷基羰基或芳基(其中所述低级烷基、低级环烷基、 C_{2-4} -链烯基和芳基基团中的一个或多个氢原子可任意地被如上所述的取代基取代), 更优选表示氢、卤素、低级烷基、低级环烷基或低级烷硫基(其中所述低级烷基和低级环烷基基团中的一个或多个氢原子可任意地被如上所述的取代基取代)。

式(II)表示的一组优选化合物包括这些化合物, 其中

A 表示单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(-\text{CH}_3)\text{CH}_2-$;

R^1 表示氢或甲基;

R^2 表示氢;

除了表示单键以外, R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 可相同或不同, 表示氢、卤素、氨基、低级烷基、低级环烷基、低级烷硫基、 C_{2-4} 链烯基、甲酰基、低级烷基羰基或芳基(其中所述低级烷基、低级环烷基、 C_{2-4} -链烯基和芳基基团中的一个或多个氢原子可任意地被如上所述的取代基取代), 更优选表示氢、卤素、低级烷基、低级环烷基或低级烷硫基(其中所述低级烷基和低级环烷基基团中的一个或多个氢原子可任意地被如上所述的取代基取代); 和

R^7 表示低级环烷基或低级烷基(其中所述低级烷基和低级环烷基基团中的一个或多个氢原子可任意地被如上所述的取代基取代)。

本发明式(I)和(II)表示的优选碳代青霉烯衍生物的具体实例包括:

1. (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;
2. (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;
3. (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠;
4. (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[N-甲基-N-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;
5. (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[N-甲基-N-(5-氨基-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
6. (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

- 7.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 8.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;
- 9.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸高氯酸盐;
- 10.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5R)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;
- 11.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5R)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 12.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;
- 13.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 14.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;
- 15-1.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 15-2.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 16.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;
- 17.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;
- 18.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-

b]噻唑鎓-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

19.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

20.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5R)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

21.(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基-2-[(3S,5R)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

22.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5R)-5-[6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

23.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

24.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

25.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

26.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

27.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

28.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

29.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(3,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

30.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

31.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]

噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

32.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(5,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

33.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

34.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5R)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

35.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5R)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

36.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

37.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S)-5-[6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

38.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

39.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

40.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

41.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-环丙基甲基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

42.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-氟乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸三氟甲磺酸盐;

43.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-羟乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸三

氟甲磺酸盐;

44.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-N,N-二甲基氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

45.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[6-甲氧基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

46.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-乙氧羰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

47.(1R,5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

48.(1R,5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

49.(5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

50.(5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

51.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

52.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓)-3-基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

53.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[(6-氨基甲酰基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓)-3-基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

54.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;

55.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

- 56.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 57.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 58.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;
- 59.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 60.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 61.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-7-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 62.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 63.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 64.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 65.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;

- 66.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;
- 67.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(6-甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;
- 68.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 69.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸;
- 70.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(5-氯-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐;
- 71.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;
- 72.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-(2-氨基甲酰基乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;
- 73.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;
- 74.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;
- 75.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;
- 76.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸三氟甲磺酸盐;
- 77.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-

3-羧酸盐;

78.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氯乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

79.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

80.(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

81.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐;

82.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氯乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐; 和

83.(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(2-氯乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐。

式(I)和(II)化合物可以以其药物上可接受的盐形式存在。此类盐的实例包括药物上可接受的无毒盐。在所述氨基和/或咪唑并噻唑鎓基团上形成的盐的实例包括氢卤酸盐,例如氢氟酸、盐酸、氢溴酸和氢碘酸盐;无机酸盐,例如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐和碳酸盐;低级烷基磺酸盐,例如甲磺酸盐、三氯甲磺酸盐和乙磺酸盐;芳基磺酸盐,例如苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐;有机酸盐,例如三氯乙酸、三氟乙酸、羟乙酸、苯甲酸、扁桃酸、丁酸、丙酸、甲酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、马来酸、乙酸、苹果酸、乳酸和抗坏血酸盐;和酸性氨基酸盐,例如谷氨酸和天冬氨酸盐。在所述羧基形成的盐的实例包括:碱金属盐,例如钠、钾和锂盐;碱土金属盐,例如钙和镁盐;铵盐;有机胺盐,例如三乙胺、三甲胺、二乙胺、吡啶、乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、普鲁卡因、苄

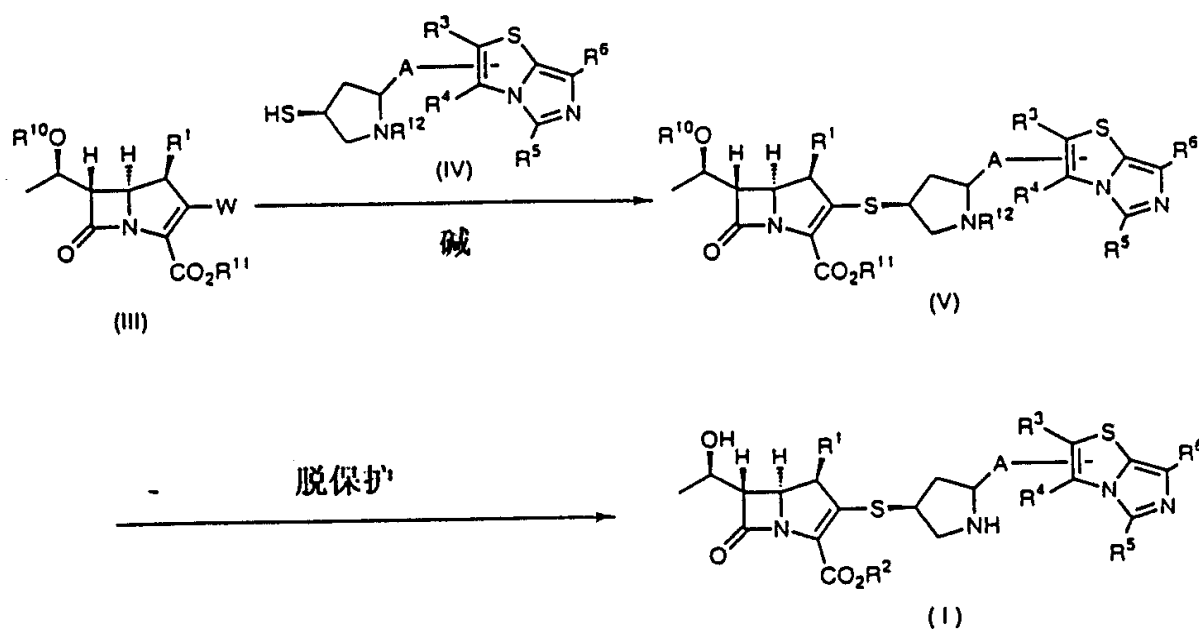
胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉和二乙基苯胺盐；和碱性氨基酸盐，例如赖氨酸、精氨酸和组氨酸盐。

式(II)表示的化合物可以形成内盐。此类盐也包括在所述本发明化合物的药物上可接受的盐范围内。

式(I)和(II)表示的化合物存在异构体。任何一种异构体及其任何一种混合物均包括在本发明范围内。

化合物的制备

优选的是，本发明式(I)所示化合物可按下述反应路线制备：



所述反应路线中，A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶如式(I)定义，R¹⁰表示氧或羟基保护基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、烯丙氧基羰基、对甲氧基苄氧羰基或对硝基苄氧羰基)，R¹¹表示羧基保护基(例如烯丙基、二苯甲基、对甲氧基苄基或对硝基苄基)，R¹²表示氨基保护基(例如烯丙氧基羰基、对甲氧基苄氧羰基或对硝基苄氧羰基)，和W表示离去基团(优选二苯基磷酰氧基或三氟甲磺酰氧基)。

第一步中，可用例如 WO 96/28455 所述常规方法制备式(III)化合物。

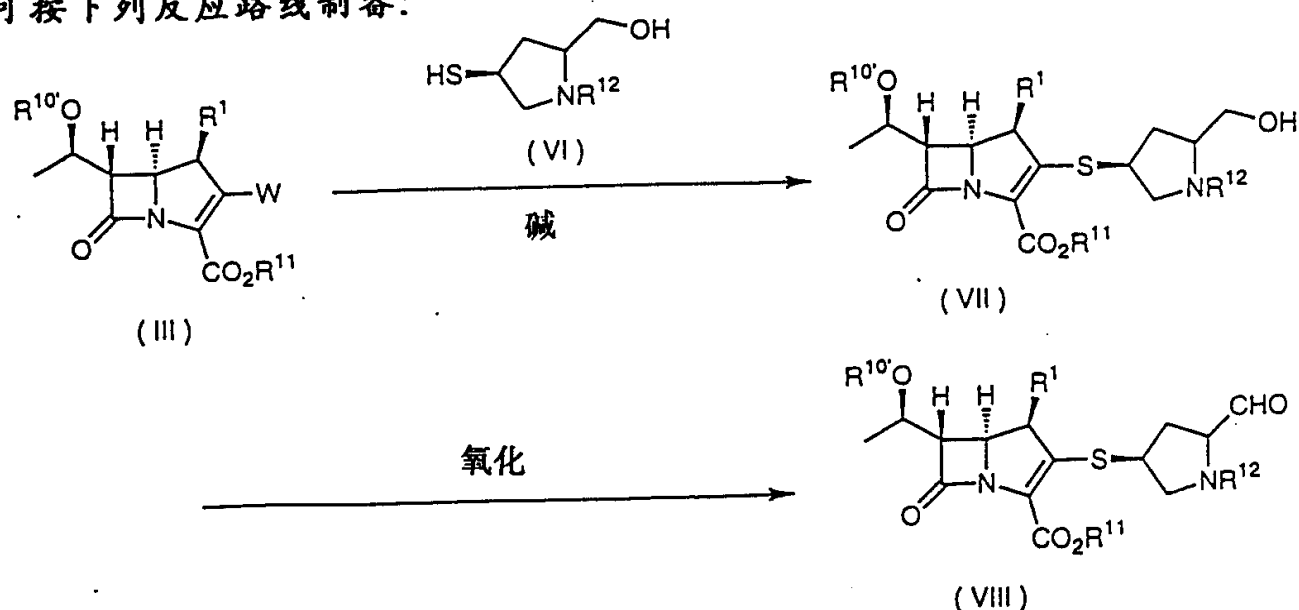
另外，式(IV)所示化合物可经下述方法合成。

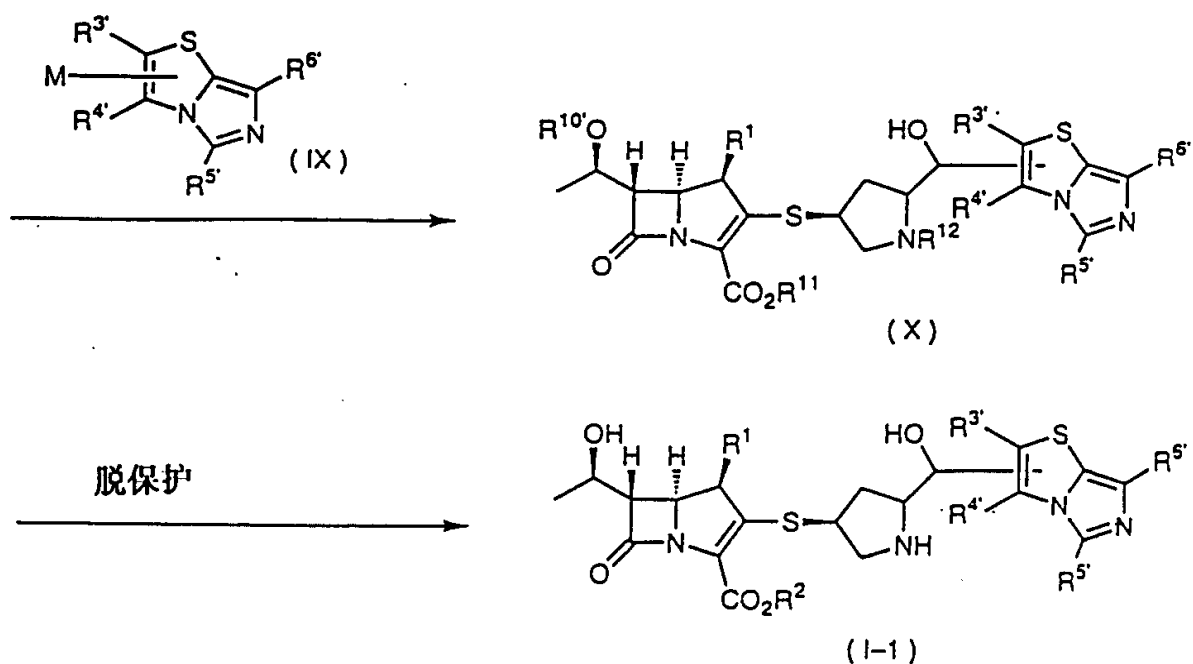
第一步，可用下述方法将化合物(III)转变成化合物(V)。特别是，在溶剂例如乙腈、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、二噁烷、甲醇、乙醇、二氯甲烷、甲苯或六甲基磷酰胺或上述溶剂的溶剂混合物中，在以化合物(IV)为基准等当量或过量碱例如二异丙基乙基胺、三乙胺、N,N-二甲氧基吡啶或吡啶存在下，于-80℃至+60℃下可将化合物(III)与以化合物(III)为基准等当量或过量的化合物(IV)反应15分钟至72小时，随后经常规后处理，得到化合物(V)。

最后，第二步，根据保护基的种类，经一步或多步法脱除化合物(V)中的保护基 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} ，得到本发明式(I)所示化合物。

尽管所述方法可根据所用保护基的不同而变化，但脱除 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 的脱保护基反应可按本领域公知的常规方法进行。当在酸性条件下可脱除部分或全部保护基时，可使用无机酸例如盐酸，有机酸例如甲酸、乙酸或柠檬酸，或者路易斯酸例如氯化铝。另外，当在还原条件下可实现脱除反应时，可使用各种催化剂或金属还原剂例如锌或铁的催化还原反应。当 R^{10} 表示甲硅烷基类保护基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基或三乙基甲硅烷基)时，可使用氟离子试剂(例如四丁基氟化铵)。当 R^{10} 表示烯丙氧基羰基而 R^{11} 表示烯丙基时，所述保护基可容易地用各种钯配位化合物脱除。

在式(I)所示化合物中，其中A表示-CH(OH)-的化合物，即化合物(I-1)可按下列反应路线制备：





反应路线中，M 表示锂、MgCl、MgBr 或 MgI， R^1 和 R^2 如式(I)定义， $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 中的任何一个表示 M，而剩余的三个可相同或不同，表示氢；卤素；硝基；氰基；低级烷基；低级环烷基；低级烷硫基； C_{2-4} 链烯基或芳基， $R^{10'}$ 表示羟基保护基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、烯丙氧基羰基、对甲氧基苄氧羰基或对硝基苄氧羰基)，并且 R^{11} 、 R^{12} 和 W 如式(II)定义。

第一步，可用下述方法将化合物(III)转变成化合物(VII)。在溶剂例如乙腈、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、二噁烷、甲醇、乙醇、二氯甲烷、甲苯或六甲基磷酰胺或上述溶剂的溶剂混合物中，在以化合物(VI)为基准等当量或过量碱例如二异丙基乙基胺、三乙胺、N,N-二甲氨基吡啶或吡啶存在下，于 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下可将化合物(III)与以化合物(III)为基准等当量或过量的化合物(VI)反应 15 分钟至 24 小时，随后经常规后处理，得到化合物(VII)。

然后，第二步，经常规醇氧化反应(例如 Swern 氧化，DMSO 氧化或铬酸氧化)，可将化合物(VII)转变成化合物(VIII)。但优选的是，所述转化反应是在分子筛 4A 存在下，于惰性溶剂中，用催化量的四正丙基过钨酸铵和略微过量的 N-甲基吗啉 N-氧化物进行。

式(IX)所示的咪唑并[5,1-b]噻唑的有机金属化合物可经下述方法合成。

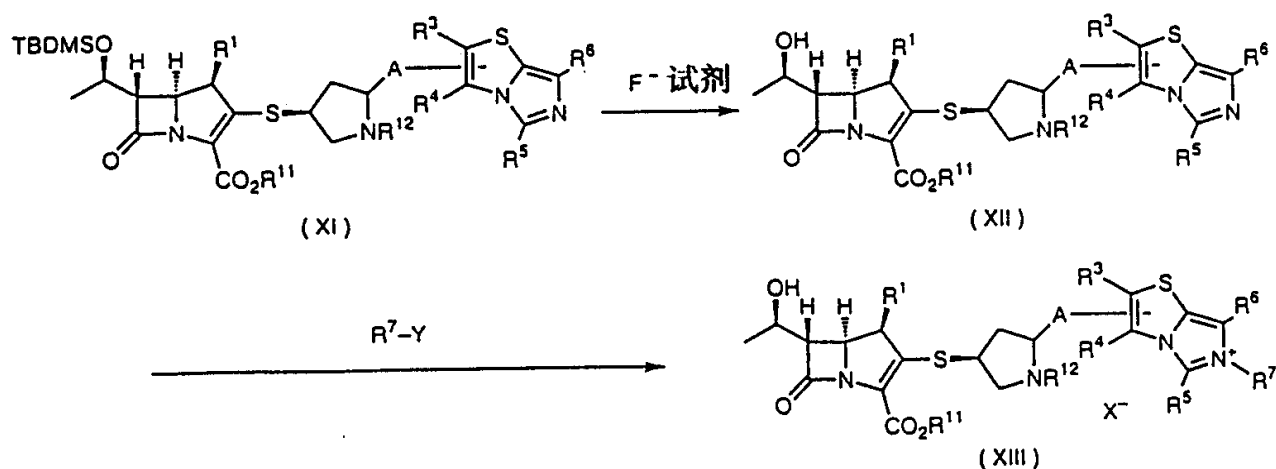
第三步，经下述方法可将化合物(VIII)转变成化合物(X)。通过向化合物(IX)的惰性溶剂(例如四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧基乙烷、甲苯或苯)溶液中加入 0.5-1 当量的化合物(VIII)，令反应于-80 °C 至+50 °C 下反应 15 分钟至 24 小时，并进行后处理，可制得化合物(X)。

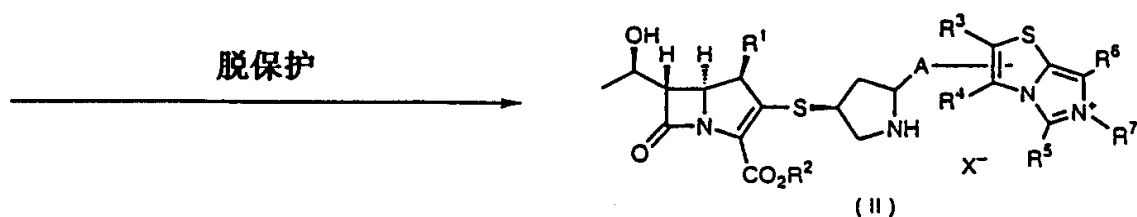
第四步，根据保护基的种类，经一步或多步法脱除化合物(X)中的保护基 $R^{10'}$ 、 R^{11} 和 R^{12} ，得到本发明式(I-1)所示化合物。

尽管所述方法可根据所用保护基的不同而变化，但脱除 $R^{10'}$ 、 R^{11} 和 R^{12} 的脱保护基反应可按本领域公知的常规方法进行。当在酸性条件下可脱除部分或全部保护基时，可使用无机酸例如盐酸，有机酸例如甲酸、乙酸或柠檬酸，或者路易斯酸例如氯化铝。另外，当在还原条件下可实现脱除反应时，可使用各种催化剂或金属还原剂例如锌或铁的催化还原反应。当 $R^{10'}$ 表示甲硅烷基类保护基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基或三乙基甲硅烷基)时，可使用氟离子试剂(例如四丁基氟化铵)。当 $R^{10'}$ 表示烯丙氧基羰基而 R^{11} 表示烯丙基时，所述保护基可容易地用各种钯配位化合物脱除。

所得式(I)和(I-1)化合物可用非离子大孔树脂经色谱分离法、用 Sephadex 等经硅胶过滤法、反相硅胶柱色谱分离法等分离和纯化。

优选的是，本发明所述式(II)化合物可按下述反应路线制备：





反应路线中，A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如式(II)定义， R^{11} 和 R^{12} 如式(V)定义， X^- 表示药物上可接受的卤离子、有机酸阴离子或无机酸阴离子，Y表示离去基团(优选卤原子、对甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基或甲磺酰氧基)。

作为第一步中的起始化合物，化合物(XI)为其中化合物(V)中 R^{10} 或者化合物(X)中 $R^{10'}$ 为叔丁基二甲基甲硅烷基的化合物。此化合物可通过上述制备式(I)和(I-1)化合物的方法中所述方法合成。

第一步，于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，在惰性溶剂例如四氢呋喃中，将化合物(XI)与氟阴离子试剂(优选四丁基氟化铵等)反应1小时至1周，进而除去作为保护基的叔丁基二甲基甲硅烷基，随后经常规后处理，得到化合物(XII)。

化合物(XII)为其中化合物(V)中 R^{10} 为氢原子的化合物。此化合物也可按照制备式(I)所示化合物时所述方法由其中 $R^{10'}$ 表示叔丁基二甲基甲硅烷基的式(III)化合物合成得到。

第二步，可如下所述将化合物(XII)转变成化合物(XIII)。特别是，在溶剂存在下或者于惰性溶剂(例如苯、甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或乙腈)中，于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，可将化合物(XII)与1-100当量作为亲电子试剂的 R^7 -Y反应15分钟至1周，随后经常规后处理，得到化合物(XIII)。

最后，第三步，尽管所述方法可根据所用保护基的不同而变化，但脱除化合物(XIII)中保护基 R^{11} 和 R^{12} 的脱保护基反应可按本领域公知的常规方法进行。如此，可制得本发明式(II)所示化合物。

当在酸性条件下可脱除部分或全部保护基时，可使用无机酸例如盐酸，有机酸例如甲酸、乙酸或柠檬酸，或者路易斯酸例如氯化铝。当 R^{11} 表示烯丙基时，所述保护基可容易地用各种钯配位化合物脱除。

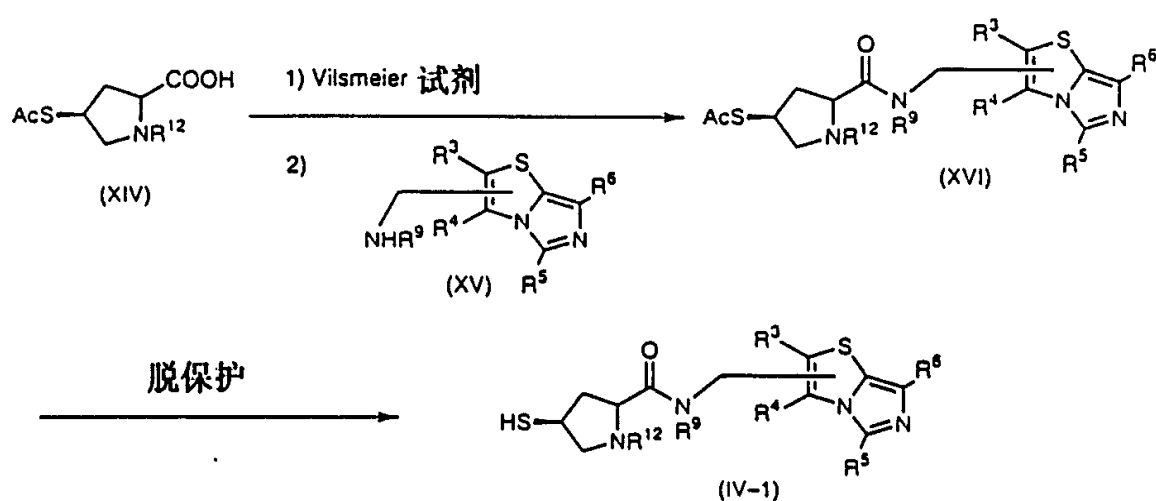
在还原条件下进行脱保护或用钯配位化合物进行脱保护情况下，所得化合物(II)为其中 X^- 表示所述离去基团Y离子或阴离子的化合物，而在用

酸进行脱保护的情况下，所得化合物(II)为其中 X^- 表示所用有机酸或无机酸阴离子的化合物。

所得式(II)化合物可用非离子大孔树脂经色谱分离法、用 Sephadex 等经硅胶过滤法、反相硅胶柱色谱分离法或用离子交换树脂法等分离和纯化。

根据 A 的不同，式(IV)所示化合物可按下述方法制备。

优选的是，化合物(IV-1)，即其中式(IV)中 A 表示 $-C(=O)N(-R^9)CH_2-$ 的化合物，可按下列反应路线制备：



上述反应路线中， R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^9 如式(I)定义并且 R^{12} 如上述式(IV)中定义。

第一步，式(XIV)所示化合物可按照日本特许公开 104088/1985 中所述常规方法制备，而式(XV)所示化合物可按照日本特许公开 311071/1996 中所述常规方法制备。

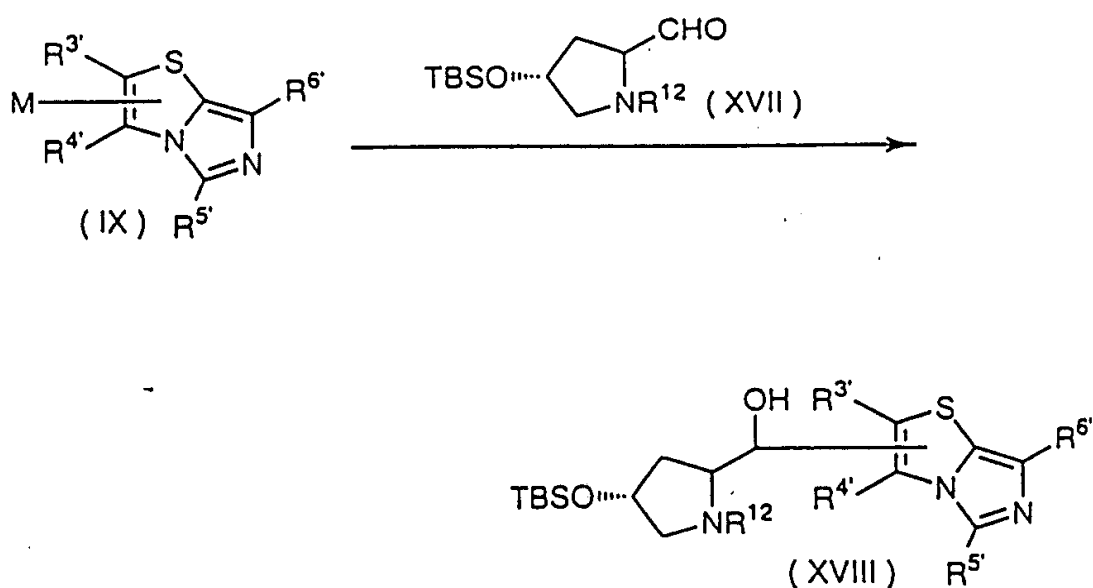
第一步，用缩合剂(例如二环己基碳化二亚胺或羰基二咪唑)法、用亚硫酸酐或磷酐的酰卤法或其他方法，通过将化合物(XIV)与化合物(XV)反应，可制备化合物(XVI)。另外，优选使用下述方法。

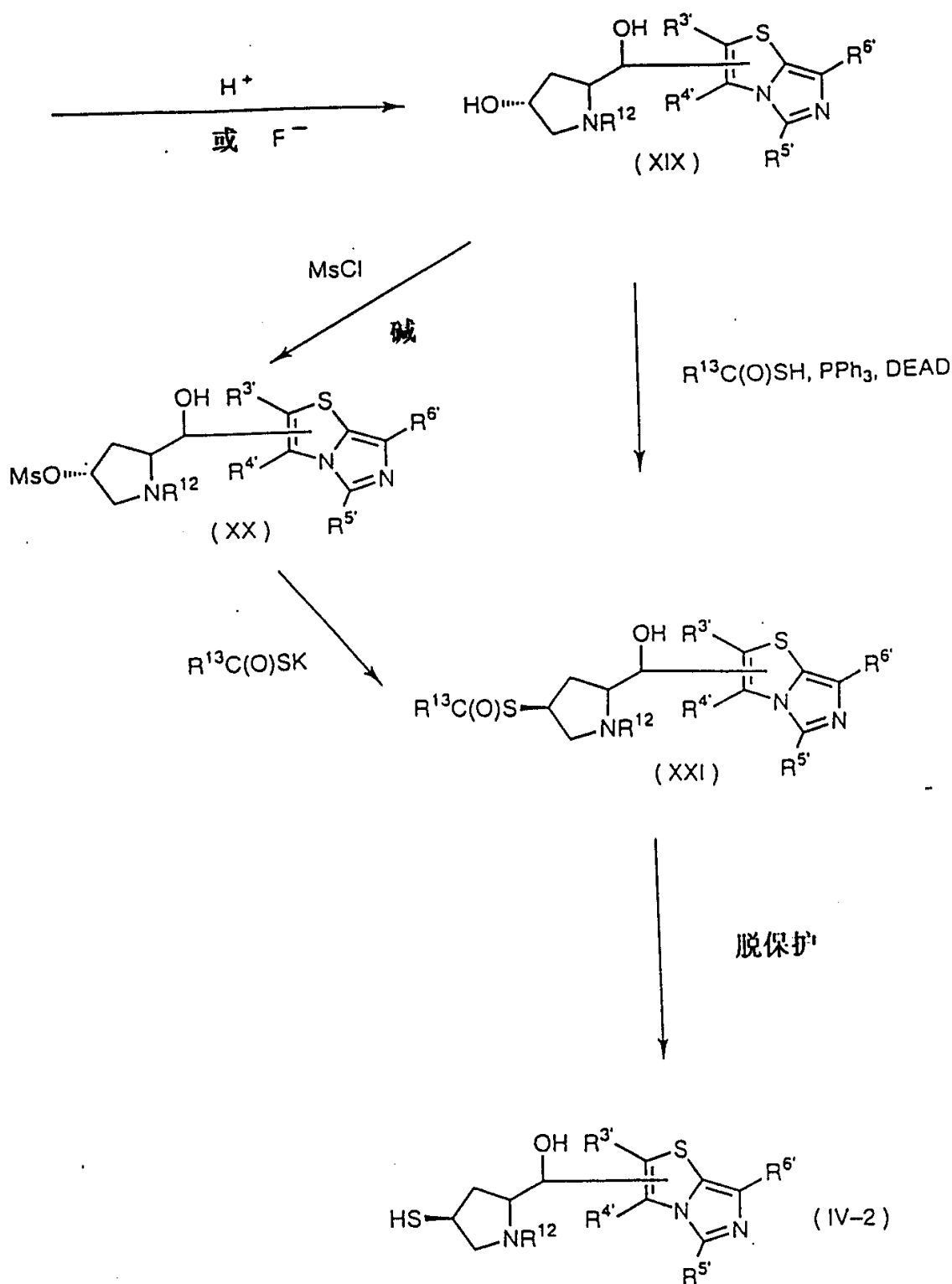
将 1-5 当量用常规方法制备的 Vilsmeier 试剂加入到化合物(XIV)的惰性溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯或乙醚)溶液中，然后令反应于 -50

℃至+50℃下进行15分钟至1小时,向其中加入化合物(XV)和1-10当量的碱(例如三乙胺、二异丙基乙基胺或吡啶),令反应于相同温度下进一步进行30分钟至24小时,随后经常规后处理,得到化合物(XVI)。

第二步,然后将化合物(XVI)溶于适宜溶剂(例如甲醇、乙醇、蒸馏水、乙腈、四氢呋喃、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中,以化合物(XVI)为基准,向所述溶液中加入等当量的碱(例如氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、碳酸钾、甲醇钠、乙醇钠或氨水)溶液,并且在-80℃至+50℃下令脱保护基反应进行10分钟至24小时,随后经常规后处理,得到化合物(IV-1)。

优选的是,化合物(IV-2),即其中式(IV)中A表示-CH(OH)-的化合物,可按下列反应路线制备:





反应路线中，M、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 和 $R^{6'}$ 如式(IX)中定义， R^{12} 如式(V)中定义， R^{13} 表示低级烷基(优选甲基)或芳基(优选苯基)。

第一步中(IX)所示的咪唑并[5,1-b]噻唑的有机金属化合物可经下述方法合成。

第一步，经下述方法可将化合物(XVII)转变成化合物(XVIII)。通过向化合物(IX)的惰性溶剂(例如四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧基乙烷、甲

苯或苯)溶液中加入 0.5-2 当量的化合物(XVII), 令反应于-80 ℃至+50 ℃下反应 15 分钟至 24 小时, 并进行后处理。

第二步, 用酸或氟阴离子试剂脱除作为化合物(XVIII)保护基的叔丁基二甲基甲硅烷基基团, 得到化合物(XIX)。

当使用酸时, 通过将化合物(XVIII)溶于溶剂(例如乙腈、甲醇或乙醇或者所述溶剂水溶液), 向所述溶液中加入 1-10 当量无机酸(优选盐酸), 令反应于-20 ℃至+50 ℃下进行 15 分钟至 24 小时, 并进行常规后处理, 可制得化合物(XIX)。

另外, 当使用氟阴离子试剂时通过将化合物(XVIII)溶于惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、乙腈或二氯甲烷), 加入 1-10 当量氟阴离子试剂(优选四正丁基氟化铵), 令反应于-50 ℃至+50 ℃下进行 30 分钟至 24 小时, 并进行常规后处理, 可制得化合物(XIX)。

第三和第四步, 经 Mitsunobu 反应以一步法或者也可选择经所述甲磺酸酯化合物(XX)以两步法, 可将化合物(XIX)转变成酰硫基化合物(XXI)。

所述经 Mitsunobu 反应一步法合成方法如下所述。

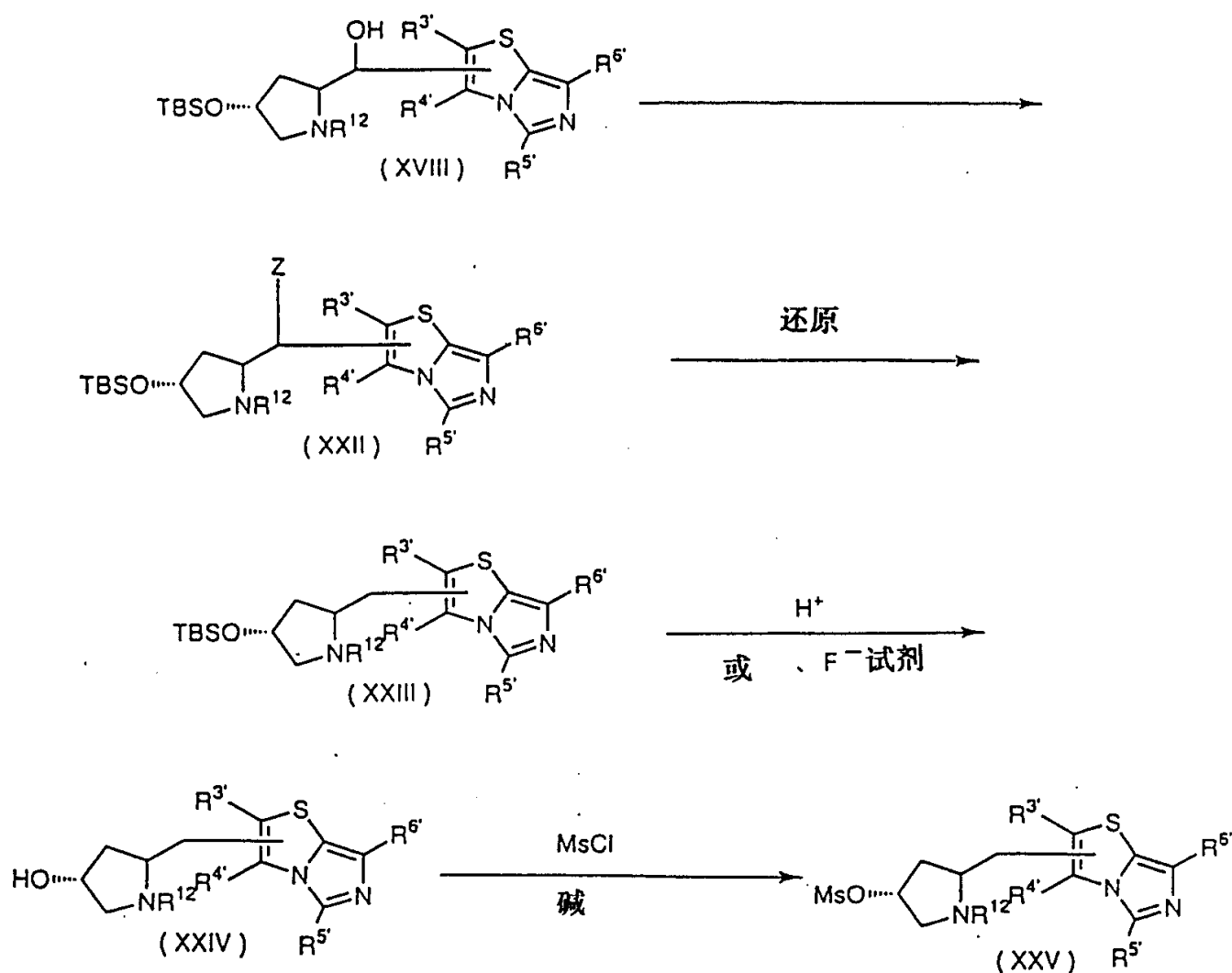
以化合物(XIX)为基准, 向化合物(XIX)的惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、乙腈、甲苯、二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺)溶液中加入等当量或过量的三苯膦, 此后, 同时或者以适宜的顺序, 向所述混合物中加入以化合物(XIX)为基准等当量或过量的硫羧酸($R^{13}C(=O)SH$), 其中 R^{13} 优选表示甲基或苯基)和偶氮二甲酸二烷基酯(优选偶氮二甲酸二乙酯或偶氮二甲酸二异丙酯), 并令反应于-80 ℃至+50 ℃下进行 15 分钟至 24 小时, 随后经常规后处理, 如此获得化合物(XXI)。

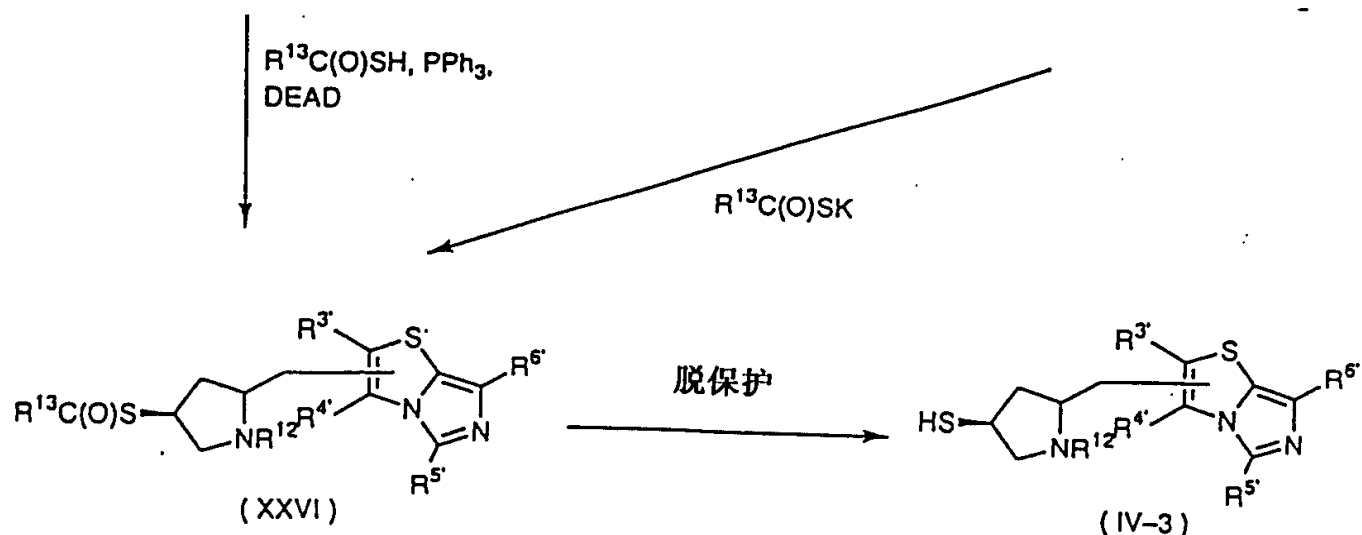
另外, 所述两步法经甲磺酸酯化合物(XX)的合成反应可如下所述进行。特别是, 将化合物(XIX)溶于惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、乙腈、甲苯、二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺), 在以化合物(XIX)为基准等当量或过量有机碱(优选二异丙基乙基胺、三乙胺、2,6-二甲基吡啶、吡啶等)存在下, 向所述溶液中加入以化合物(XIX)为基准等当量或过量的甲磺酰氯, 并令反应于-80 ℃至+50 ℃下进行 15 分钟至 12 小时, 随后经常规后处理, 得到化合物(XX)。在某些情况下, 所述后处理可以取消, 并可按随后的步骤进行反应。通过用硫羧酸的盐处理, 可将化合物(XX)转变成化合物

(XXI)。将化合物(XX)溶于惰性溶剂(优选,N,N-二甲基甲酰胺或由 N,N-二甲基甲酰胺和甲苯、二甲苯、二噁烷等构成的混合溶剂), 当不进行所述后处理时, 所述反应溶剂可以用所述惰性溶剂替代, 然后以化合物(XX)为基准, 向所述溶液中加入等当量或过量硫羧酸的盐(优选硫代乙酸钾), 并令反应于室温至回流温度下进行 30 分钟至 48 小时, 随后经常规后处理, 得到化合物(XXI)。

最后, 第五步, 按照如上所述将化合物(XVI)转变成化合物(IV-1)的相同方法, 可由化合物(XXI)衍生得到式(IV-2)所示硫醇化合物。

优选的是, 化合物(IV-3), 即其中式(IV)中 A 表示-CH₂-的化合物, 可按照下列反应路线制备:





反应路线中，Z 表示 $\text{OC}(\text{S})\text{SR}^{14}$ (其中 R^{14} 表示低级烷基或芳基)、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{14}$ (其中 R^{14} 如上定义)、Cl、Br、I 或 $-\text{OSO}_2\text{R}^{14}$ (其中 R^{14} 如上定义)，优选 $-\text{OC}(\text{S})\text{SCH}_3$ 或 Cl， $\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ 和 $\text{R}^{6'}$ 如式(IX)中定义， R^{12} 如式(V)中定义，和 R^{13} 如式(XXI)中定义。

第一和第二步，可分步或同时将化合物(XVIII)转变成化合物(XXII)，然后转变成化合物(XXIII)，其可以通过上述 Z 进行。

例如，化合物(XXII)，即其中 Z 表示 $-\text{OC}(\text{S})\text{SCH}_3$ 的化合物，可经下述方法制备。将化合物(XVIII)溶于惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、二甲氧基乙烷、甲苯、苯、二氯甲烷或六甲基磷酰胺)，以化合物(XVIII)为基准，向所述溶液中加入等当量或过量的脱质子剂(例如金属氢化物(优选 NaH)或烷基锂)和二硫化碳以及催化量的咪唑，令反应于 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $+50\text{ }^\circ\text{C}$ 下进行 15 分钟至 6 小时，以化合物(XVIII)为基准向其中加入等当量或略微过量的碘甲烷，令反应于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $+30\text{ }^\circ\text{C}$ 下进行 30 分钟至 24 小时，随后经常规后处理，得到化合物(XXII)。

然后将化合物(XXII)溶于惰性溶剂(例如甲苯、二甲苯或苯)，向溶液中加入过量的三丁基氢化锡和催化量的偶氮二异丁腈，令反应于室温至回流温度下进行 15 分钟至 24 小时，随后经常规后处理，得到化合物(XXIII)。

进而，例如，化合物(XXII)，即其中 Z 表示 Cl 的化合物，可按照常规方法制备，其中所述羟基被 Cl 替代。另外，优选使用亚硫酸氯法。将化合物(XVIII)溶于惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、二甲氧基乙烷、甲

苯、苯、二氯甲烷或六甲基磷酰胺), 以化合物(XVIII)为基准, 向所述溶液中加入过量的亚硫酸氯和催化量的 N,N-二甲基甲酰胺, 并令反应于-50 °C 至+50 °C 下进行 10 分钟至 6 小时, 如此制得化合物(XXII)。

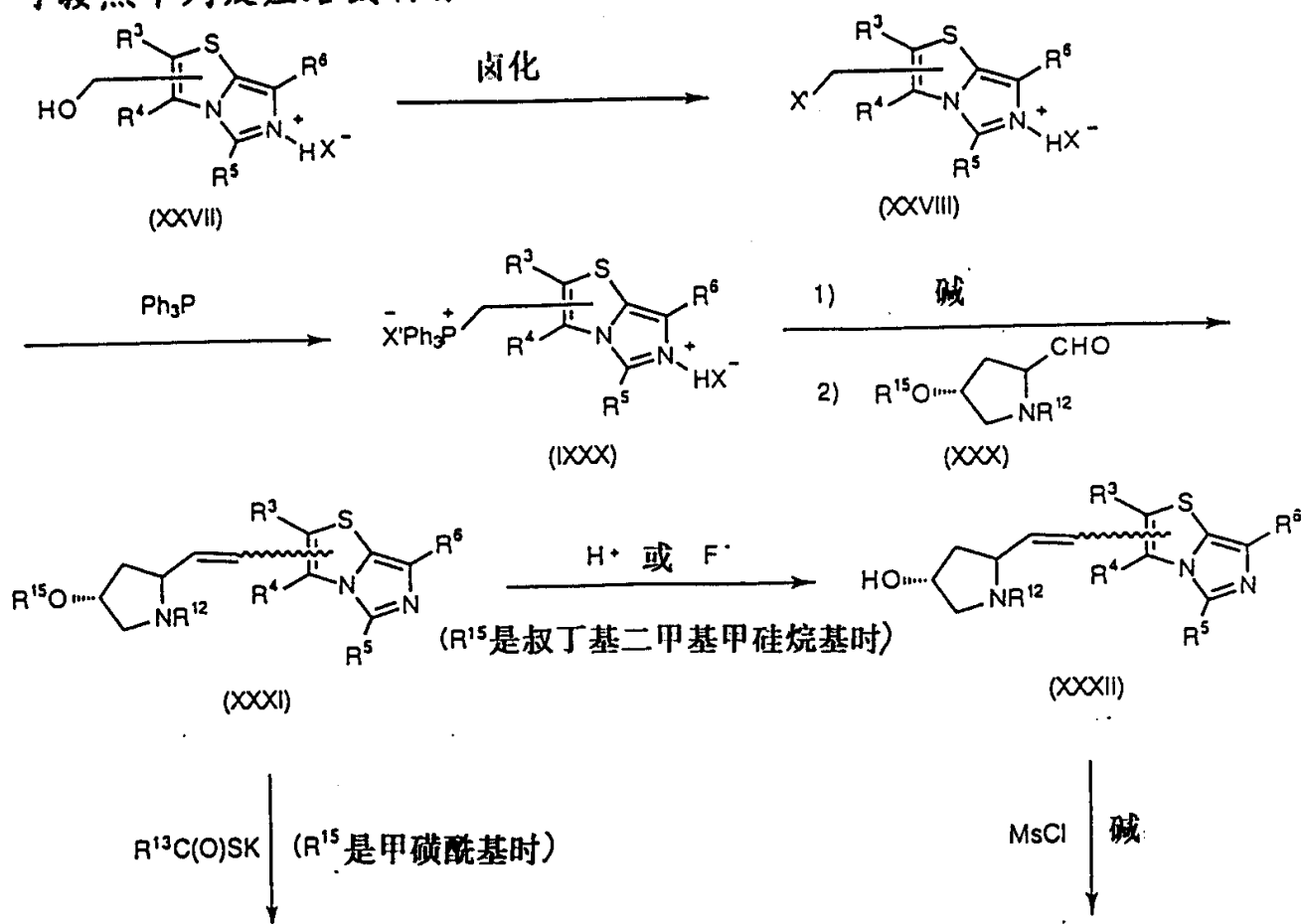
然后将化合物(XXII)溶于酸性溶剂(优选乙酸水溶液或由乙酸水溶液和惰性溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃或二噁烷)构成的混合溶液等), 向其中加入过量的活化锌粉, 并令反应于冰冷却至+80 °C 温度下进行 30 分钟至 24 小时, 随后经常规后处理, 得到化合物(XXIII)。

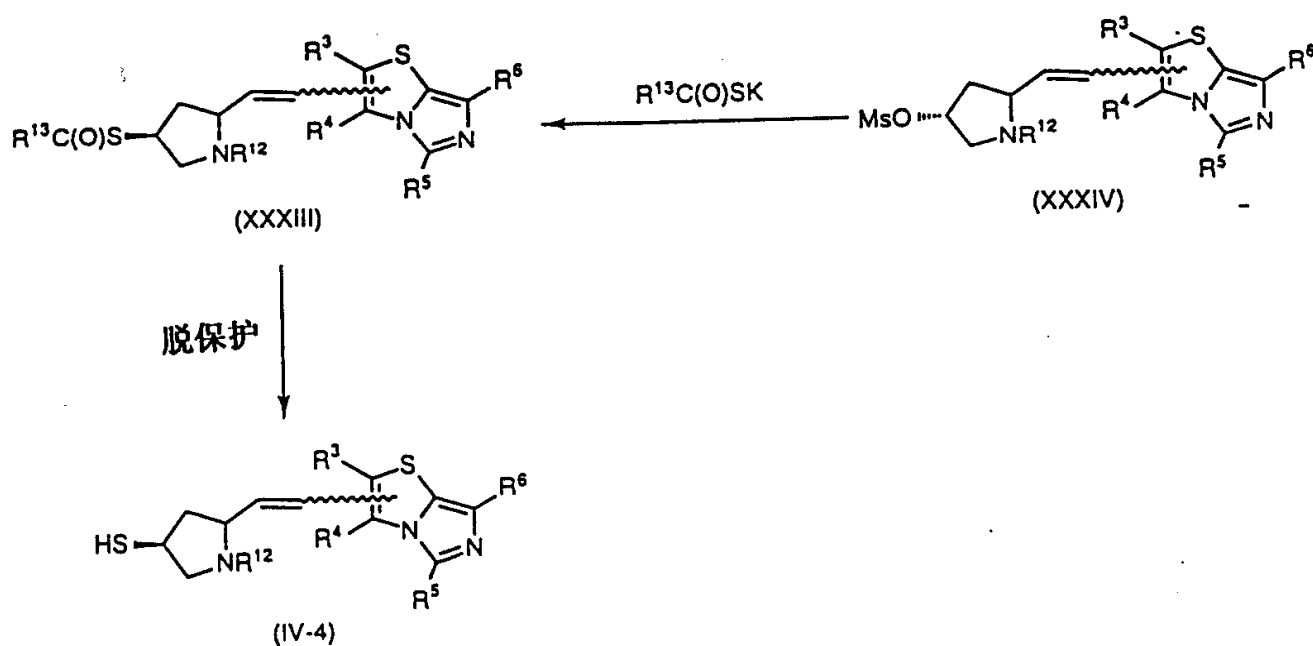
第三步, 按照将化合物(XVIII)转变成化合物(XIX)所述相同方法, 可将化合物(XXIII)转变成作为醇化合物的式(XXIV)所示化合物。

此后, 第四和第五步, 如将化合物(XIX)转变成化合物(XXI)所述, 可经 Mitsunobu 反应以一步法或者也可选择经所述甲磺酸酯化合物(XXV)以两步法, 可将化合物(XXIV)转变成酰硫基化合物(XXVI)。

最后, 第六步, 按照所述将化合物(XVI)转变成化合物(IV-1)的相同方法, 可由化合物(XXVI)衍生得到式(IV-3)所示硫醇化合物。

优选的是, 化合物(IV-4), 即其中式(IV)中 A 表示-CH=CH-的化合物, 可按照下列反应路线制备:





在上述反应路线中， R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如式(II)中定义， R^{12} 如式(V)中定义， R^{13} 表示低级烷基(优选甲基)或芳基(优选苯基)， X^- 如反应路线中所定义， R^{15} 表示甲磺酰基或叔丁基二甲基甲硅烷基，和 X' 表示卤素。

第一步，按照日本特许公开 311071/1996 中所述方法可制备式(XXVII)所示化合物。

第一步，按照下述方法可将化合物(XXVII)转变成化合物(XXVIII)。在没有或者有情性溶剂(例如四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧基乙烷、甲苯、苯等或至少两种上述溶剂的混合溶剂)存在下，向化合物(XXVII)中加入等当量或过量的卤化剂(优选亚硫酸氯、磷酸氯等)，所述反应在冷却下或加热下完成，随后经常规后处理，得到化合物(XXVIII)。

第二步，按照下述方法可将化合物(XXVIII)转变成化合物(IXXX)。将化合物(XXVIII)溶于情性溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砆、苯、甲苯、二甲苯、乙腈、四氢呋喃、二噁烷、甲醇或乙醇或者至少所述溶剂中两种溶剂的混合溶剂)，向所述溶液中加入等当量或过量三苯膦，反应在室温至回流温度下完成，随后经常规后处理，得到化合物(IXXX)。

第三步，按照下述方法可将化合物(IXXX)转变成化合物(XXXI)。将化合物(IXXX)溶于或悬浮于情性溶剂(二甲亚砆、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃)

喃或二噁烷或者上述溶剂中至少两种溶剂的混合溶剂), 向所述溶液中加入 2 当量碱(例如叔丁醇钾、正丁基锂、二异丙基氯化锂、六甲基二硅叠氮化锂), 令反应于-78 ℃至室温下进行, 生成产物。将已用惰性溶剂(例如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二噁烷等或者上述溶剂中至少两种溶剂的混合溶剂)稀释至适宜浓度的式(XXX)所示化合物加入到所述溶液中, 反应于-78 ℃至室温下完成, 随后经常规后处理, 得到化合物(XXXI)。

对于式(XXXI)所示化合物, 在双键上存在顺式(Z)和反式(E)几何异构体。在此反应中, 通过适当地选择如上所述溶剂、反应温度、碱等, 可选择性地或优先制得这些异构体中的一种。

第四、五和六步, 根据式(XXXI)中 R^{15} 的不同, 按照下述方法可将化合物(XXXI)转变成酰硫基化合物(XXXIII)。

按照下述方法可将其中 R^{15} 表示甲磺酰基的式(XXXI)化合物转变。将化合物(XXXI)溶于惰性溶剂(N,N-二甲基甲酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺和甲苯、二甲苯、二噁烷等构成的混合溶剂), 向所述溶液中加入等当量或过量硫羟酸的盐(优选硫代乙酸钾), 反应于室温至回流温度下完成, 经常规后处理, 得到化合物(XXXIII)。

按照下述方法可将化合物(XXXI)中 R^{15} 表示叔丁基二甲基甲硅烷基的式(XXXI)化合物转变。第四步中, 用酸或氟阴离子试剂脱除化合物(XXXI)中 R^{15} 表示的作为保护基的叔丁基二甲基甲硅烷基。第五步中, 用甲磺酰氯和适宜的碱进行甲磺酰化; 并于第六步中, 用硫羟酸的盐得到所述酰硫基化合物(XXXIII)。

当在第四步中使用酸时, 首先将化合物(XXXI)溶于溶剂(例如乙腈、甲醇或乙醇或者上述溶剂的水溶液), 向所述溶液中加入无机酸, 令反应于-20 ℃至+50 ℃下进行 15 分钟至 24 小时, 并中和反应混合物, 随后经常规后处理, 得到化合物(XXXII)。另外, 当使用氟阴离子试剂时, 首先将化合物(XXXI)溶于惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、乙腈或二氯甲烷), 向所述溶液中加入氟阴离子试剂(优选四正丁基氟化铵), 令反应于-50 ℃至+50 ℃下进行 30 分钟至 24 小时, 随后经常规后处理, 得到化合物(XXXII)。

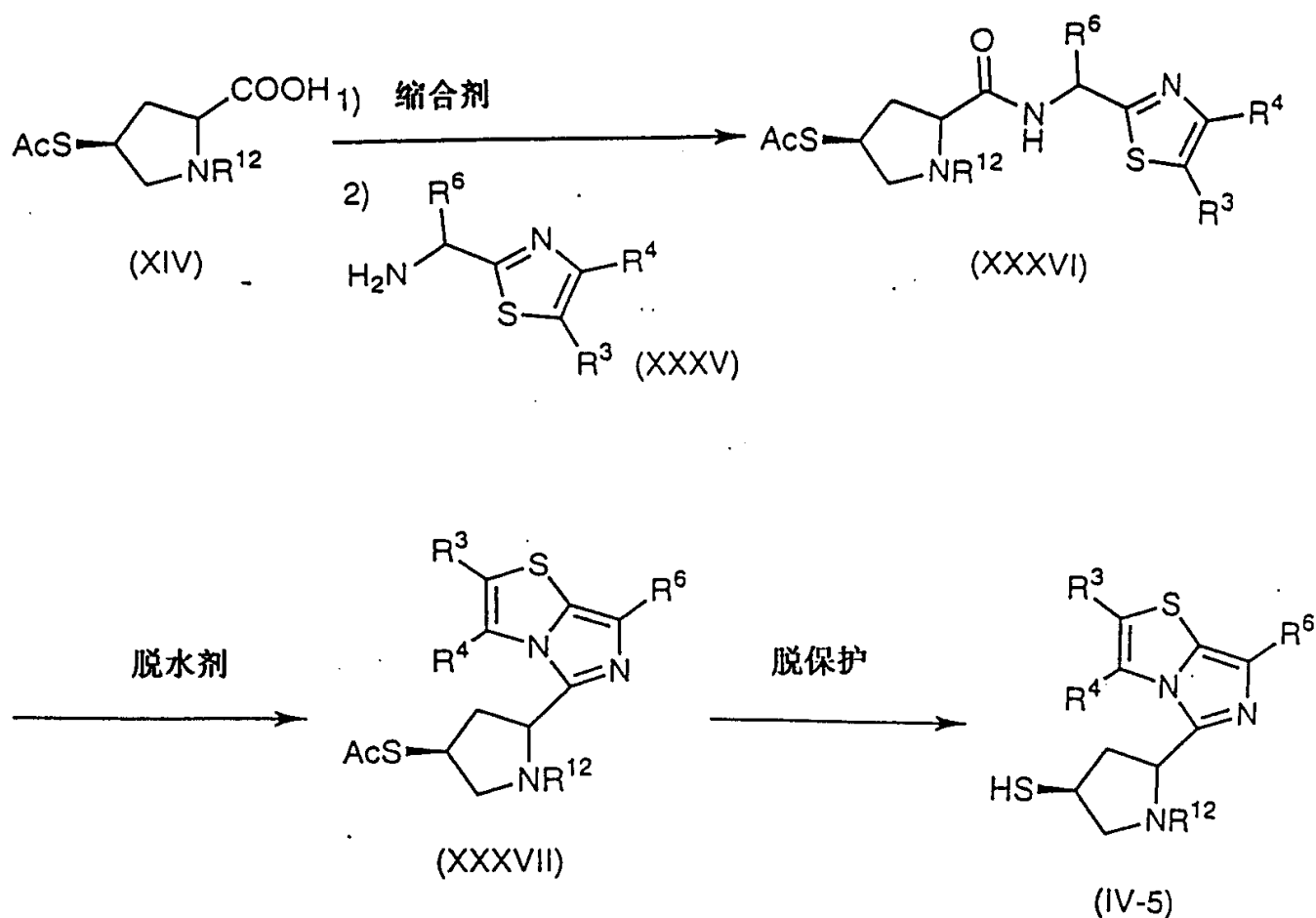
第五步, 将化合物(XXXII)溶于惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、乙腈、二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺), 向所述溶液中加入等当量或过

量有机碱(优选二异丙基乙基胺、三乙胺、2,6-二甲基吡啶、吡啶等),向所述溶液中加入等当量或过量的甲磺酰氯,令反应于-50℃至+50℃下进行15分钟至24小时,随后经常规后处理,得到化合物(XXXIV)。此时,后处理过程可以删除,反应可以按照随后的步骤进行。

第六步,将化合物(XXXIV)溶于惰性溶剂(N,N-二甲基甲酰胺或由N,N-二甲基甲酰胺和甲苯、二甲苯、二噁烷等构成的混合溶剂),向所述溶液中加入等当量或过量巯基酸的盐(优选硫代乙酸钾),反应于室温至回流温度下完成,随后经常规后处理,得到化合物(XXXIII)。

第七步,按照将化合物(XVI)转变成化合物(IV-1)所述相同方法,由化合物(XXXVI)可衍生得到式(IV-4)所示硫醇化合物。

优选的是,其中式(IV)中A不存在 $-(CH_2)_m-$,其中 $m=0$ 并且所述吡咯烷环的5-位直接与咪唑并[5,1-b]噻唑的5-位相键合的化合物(IV-5)可按照下列反应路线制备:

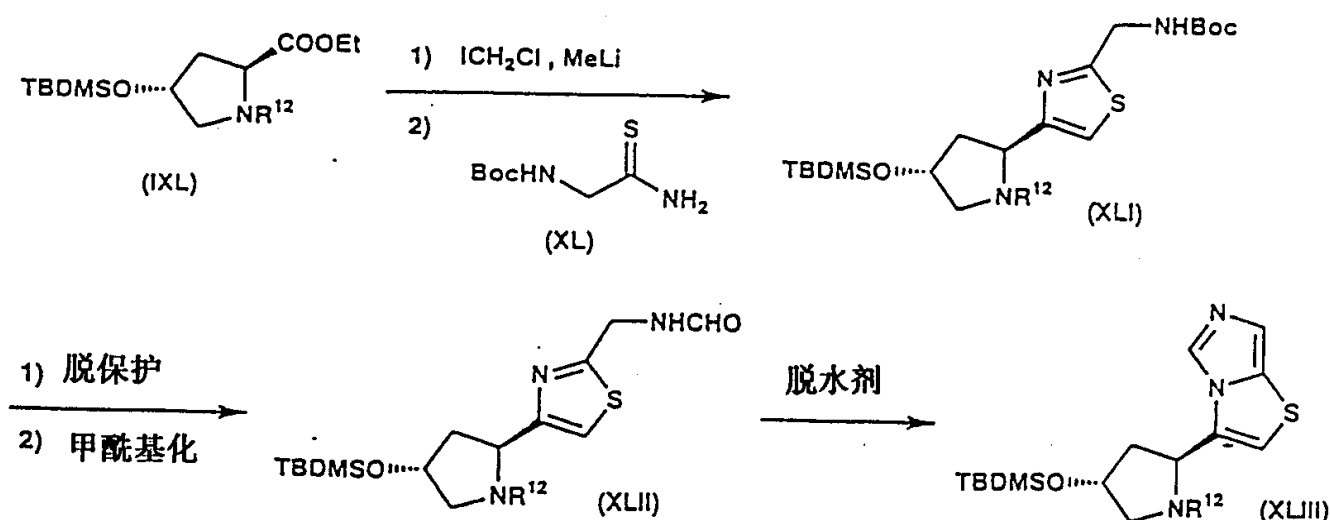


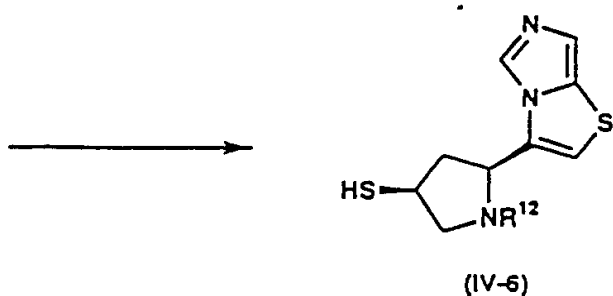
上述反应路线中, R^3 、 R^4 和 R^6 如式(II)中定义而 R^{12} 如式(V)中定义。

第一步, 按照下述方法, 可由化合物(XIV)和化合物(XXXV)合成得到化合物(XXXVI)。将化合物(XIV)溶于惰性溶剂(例如四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧基乙烷、二氯甲烷、氯仿、甲苯或苯), 向所述溶液中加入 1 当量加合剂(优选 1-羟基苯并三唑)和 1 当量缩合剂(优选二环己基碳化二亚胺), 令反应于 0℃至室温下进行 30 分钟至 12 小时, 如果需要, 向其中加入已用惰性溶剂(例如四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧基乙烷、二氯甲烷、氯仿、甲苯或苯)稀释至适宜浓度的化合物(XXXV), 并令反应于 0℃至室温下进行 30 分钟至 12 小时, 随后经常规后处理, 得到化合物(XXXVI)。

第二步, 按照下述方法可由化合物(XXXVI)合成得到化合物(XXXVII)。向化合物(XXXVII)中加入惰性溶剂(例如苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃或二噁烷)。在某些情况下, 不加溶剂而加入等当量或过量脱水剂(优选磷酰氯), 令反应于-20℃至回流温度下进行 10 分钟至 48 小时, 随后经常规后处理, 得到化合物(XXXVII)。

第三步, 按照将化合物(XVI)转变成化合物(IV-1)所述相同方法, 由化合物(XXXVI)可衍生得到式(IV-5)所示硫醇化合物。优选的是, 其中式(IV)中 A 不存在 $-(CH_2)_m-$, 其中 $m=0$)并且所述吡咯烷环的 5-位直接与咪唑并[5,1-b]噻唑的 3-位相键合的化合物(IV-6)可按照下列反应路线制备:



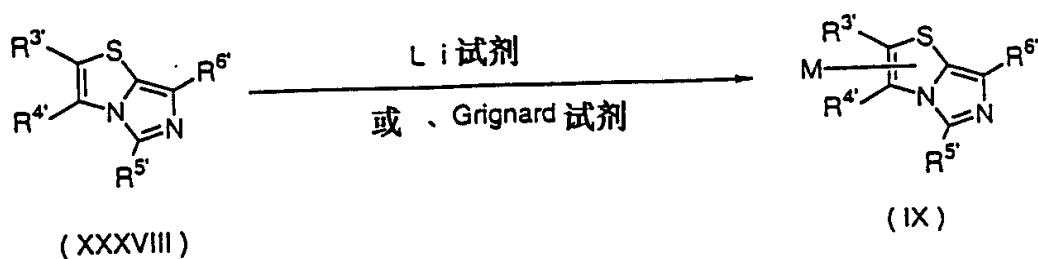


上述反应路线中, R^{12} 如式(V)中定义。

第一步, 按照下述方法, 可由化合物(IXL)和化合物(XL)合成得到化合物(XLI)。将化合物(IXL)溶于惰性溶剂(优选四氢呋喃), 在 2 当量氯碘甲烷存在下, 用 2 当量甲基锂令反应于 -100°C 至室温下进行 30 分钟至 12 小时, 随后进行常规后处理。将所得残余物和 1 当量化合物(XL)溶于惰性溶剂(优选 N,N-二甲基甲酰胺), 在 1 当量溴化钠存在下, 令反应于室温至 100°C 下进行 30 分钟至 12 小时, 随后经常规后处理, 得到化合物(XLI)。第二步, 按照下述方法可由化合物(XLI)合成得到化合物(XLII)。用三氟乙酸酐脱除化合物(XLI)中作为保护基的叔丁氧羰基, 将脱保护化合物溶于由二氯甲烷和水构成的混合溶剂, 在无机碱例如碳酸氢钠或碳酸钾存在下, 用由甲酸和乙酸制备的混合酸酐进行反应, 得到化合物(XLII)。第三步, 按照下述方法可由化合物(XLII)合成得到化合物(XLIII)。将化合物(XLII)溶于惰性溶剂(例如苯、甲苯、二甲苯或二噁烷或者由上述溶剂中至少两种构成的混合溶剂), 无需加入溶剂, 也可以加入等当量或过量脱水剂(优选磷酸酐), 令反应于 -20°C 至回流温度下进行 10 分钟至 48 小时, 经常规后处理, 得到化合物(XLIII)。

第四步, 按照将化合物(XXXI)转变成化合物(IV-4)所述相同方法, 可将化合物(XLIII)转变成式(IV-6)所示硫醇化合物。

优选的是, 式(IX)所示咪唑并[5,1-b]噻唑有机金属化合物可按照下述反应路线制备:



反应路线中, M 表示锂、MgCl、MgBr 或 MgI 并且 R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}和 R^{6'}中的任何一个表示氢、氯、溴或碘原子, 其余的三个可相同或不同, 表示氢; 卤素; 硝基; 氰基; 低级烷基; 低级环烷基; 低级烷硫基; C₂₋₄ 链烯基或芳基, 所述低级烷基、低级环烷基、C₂₋₄ 链烯基和芳基基团中的一个或多个氢原子可被选自下列的基团任意取代: 卤素; 硝基; 低级环烷基; 低级烷硫基; 低级烷氧基; (N-低级烷基)羰基; (N-低级烷基)磺酰基和芳基。

按照下述方法, 通过用锂试剂处理式(XXXVIII)所示化合物(其中 R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}和 R^{6'}中的任何一个表示氢原子(参见日本特许公开 311071/1996))可制备其中 M 是锂的化合物(IX)。将化合物(XXXVIII)溶于惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、二甲氧基乙烷、甲苯、苯或六甲基磷酰胺), 向所述溶液中加入锂试剂(例如烷基锂或芳基锂, 优选正丁基锂、甲基锂等), 令反应于-100℃至+50℃下进行 10 分钟至 24 小时, 如此得到含有其中 M 表示锂的化合物(IX)的溶液。

按照下述方法, 通过用格氏试剂处理式(XXXVIII)所示化合物(其中 R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}和 R^{6'}中的任何一个表示氯、溴或碘原子(参见日本特许公开 311071/1996))可制备其中 M 是 MgCl、MgBr 或 MgI 的化合物(IX)。将化合物(XXXVIII)溶于惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、二甲氧基乙烷、甲苯、苯、二氯甲烷或六甲基磷酰胺), 向所述溶液中加入格氏试剂(例如烷基氯化镁、烷基溴化镁、烷基碘化镁或芳基溴化镁, 优选甲基碘化镁、乙基溴化镁等), 令反应于-100℃至+70℃下进行 10 分钟至 24 小时, 如此得到含有其中 M 表示 MgCl、MgBr 或 MgI 的化合物(IX)的溶液。

化合物及药物组合物的应用

式(I)和(II)表示的碳代青霉烯衍生物对包括格兰氏阳性菌和格兰氏阴性菌在内的菌株具有广谱抗菌活性。特别是, 它们对各种β-内酰胺酶产生的菌株、耐药铜绿假单胞菌和对甲氧西林产生耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)等具有抗菌活性。另外, 它们对肾脱氢肽酶-I(DHP-I)十分稳定。

因此，式(I)和(II)表示的碳代青霉烯衍生物可用于治疗感染性疾病。本文所用术语“治疗”包括防治的含义。

因此，本发明提供了一种药物组合物，该组合物含有式(I)和(II)表示的碳代青霉烯衍生物。此药物组合物可用作抗菌剂。

含有作为活性成分的本发明化合物及其药物上可接受的盐的药物组合物可以给人或者除人以外的动物经口服或经非肠道施用(例如静脉注射、肌肉注射、皮下施用、直肠施用或经皮肤施用)。

含有作为活性成分的本发明化合物的药物组合物可以制备成与所选用的用药方式相适宜的制剂形式。特别是，其可制备成下列任何一种制剂：静脉注射剂或肌肉注射剂；胶囊剂、片剂、颗粒剂、粉剂、丸剂、细粒剂(fine subtilets)或适于口服的糖锭剂；直肠施用的制剂和油脂性栓剂。上述各种制剂可用常规方法由赋形剂、填充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂、分散剂、缓冲剂、保存剂、增溶剂、防腐剂、调味剂、光滑剂、稳定剂等制得。上述无毒且适用于所述制剂的添加剂实例包括乳糖、果糖、葡萄糖、淀粉、明胶、碳酸镁、合成硅酸镁、滑石、硬脂酸镁、甲基纤维素或其盐、阿拉伯胶、聚乙二醇、糖浆、凡士林、甘油、乙醇、丙二醇、柠檬酸、氯化钠、亚硫酸钠和磷酸钠。

本发明所述化合物的剂量适宜地是考虑用药制度、患者的年龄和性别以及疾病的严重程度而定。但是，对于治疗感染性疾病，通常较理想的是每日一次或数次给成年人施用约100mg-2000mg，优选200mg-1000mg所述化合物。

实施例

下列实施例进一步阐明本发明，但不用于限制本发明。

实施例 1

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-

甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

在冰冷下将 2N 氢氧化钠水溶液(0.38ml)加入 293mg(3S,5S)-3-乙酰硫基-1-烯丙氧基羧基-5[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷在 1ml 甲醇中形成的溶液中, 并搅拌该混合物 20 分钟。将饱和盐水(2ml)和 1N 氢氯酸加入该混合物中以调节 pH 为 7, 并且用 20ml 乙酸乙酯萃取两次。用无水硫酸镁干燥萃取液并过滤, 并在减压下除去溶剂, 由滤液得到成为乳白色无定形物料的 260mg 硫醇化合物。在氩气氛中冰冷下将 N,N-二异丙基乙胺(0.15ml)滴加到该硫醇化合物和 352mg(1R,5S,6S) -6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-(二苯基磷酰基)氧-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 1ml 无水乙腈中形成的溶液中, 并在此状态下搅拌该混合物 1 小时。将 1/15M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) (3ml) 添加到其中, 并用 30ml 乙酸乙酯和 15ml 乙酸乙酯相继萃取该混合物。用 1:1 无水硫酸镁和碳酸钾的混合物干燥该混合的有机层并过滤, 用蒸馏法从滤液中除去溶剂。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇=97:3)和 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇=1:1) 相继纯化该粘性物料, 以得到成为无色无定形物料的 241mg (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR (CDCl₃) δ : 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.20 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=5.8$ Hz), 1.9-2.4 (2H, br), 2.7 (1H, br. s), 3.15 (1H, br. s), 3.21 (1H, dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 3.38 (1H, br. t), 3.70 (1H, br. s), 4.00 (1H, br. s), 4.16-4.27 (4H, m), 5.05 (1H, br), 5.22-5.47 (2H, m), 5.53 (1H, br. s), 5.87-6.00 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.56 (1H, br. s), 7.73 (1H, d, $J=4.3$ Hz)

MS (SIMS): 730 ($M^+ + H$)

b) (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

将乙酸(0.285ml)和 1.65ml 1M 的氯化四正丁铵 / THF 溶液加入 241mg (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 5ml 无水 THF 中形成的溶液中, 并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 47 小时。然后用 50ml 乙酸乙酯稀释, 并用 10ml 5% 碳酸氢钠水溶液洗涤以得到有机层。用 20ml 乙酸乙酯再萃取水层, 并将所得到的有机层与上述有机层混合。然后, 用 1:1 的无水硫酸镁和碳酸钾的混合物干燥该溶液, 并在减压下通过过滤除去溶剂以得到一种黄油。通过色谱柱用硅胶 (乙酸乙酯: 甲醇=9:1) 和 Sephadex LH-20 (氯仿: 甲醇=1:1) 相继纯化该油, 以得到成为无色无定形物料的 181.3mg (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 1.6-2.4 (3H, br), 2.7 (1H, br. s), 3.21 (1H, dd, $J_1=6.0\text{ Hz}$, $J_2=2.5\text{ Hz}$), 3.3 (2H, br. s), 3.60 (1H, br), 4.10 (1H, br. s), 4.25-4.60 (6H, br), 4.65-4.87 (3H, m), 5.0 (1H, br. s), 5.24-5.48 (2H, m), 5.50 (1H, br. s), 5.92-6.04 (1H, m), 6.80 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 6.95 (1H, s), 7.4 (1H, br. s), 7.73 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

MS (SIMS): 616 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

c) (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-6-((1R)-1-羟乙基)-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

将四(三苯膦)钨(0)(8.1mg)加入 43.1mg (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基

基羧基-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 0.038ml 苯胺在 0.7ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 60 分钟。向其中添加蒸馏水(2ml), 并用 5ml 乙酸乙酯洗涤三次。在减压下过滤并浓缩所述水层, 并冷冻干燥该浓缩液以得到无色固体。通过色谱柱用 Sephadex LH-20 (水: 甲醇=1:1) 纯化该固体, 以得到成为无色絮凝物料的 13.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm) : 1.09 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.95–2.05 (1H, m), 2.79–2.89 (1H, m), 3.20–3.43 (3H, m), 3.62–3.75 (1H, m), 3.92–4.00 (1H, m), 4.15–4.28 (2H, m), 4.34–4.39 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.80 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 4.3 Hz)

MS (SIMS) : 492 ($M^+ + H$)

实施例 2

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯
氢碘酸盐

将碘代甲烷(1.00g)加入 43.2mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中, 使该混合物在室温避光状态下在氩气氛中静置 19 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂以得到成为淡黄色固体的 52.6mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-

甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 1.26 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.00 (1H, m), 3.25 (1H, dd, $J_1=6.0\text{ Hz}$, $J_2=2.5\text{ Hz}$), 3.26–3.50 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.95 (1H, br), 4.05–4.22 (3H, m+br. s), 4.28–4.37 (3+1H, br. s+shoulder), 4.41 (2H, br. s), 4.52 (1H, br. s), 4.61 (1H, ddt), 4.79 (1H, ddt), 4.95–5.35 (5H, m), 5.47 (1H, m), 5.65–6.04 (2H, m+br), 7.74 (1H, br. s), 7.93 (1H, br. s), 8.50 (1H, br. s), 8.87&9.03 (total 1H, br. s each)

MS (SIMS): 630 (M^+) (除去I的部分)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

将四(三苯膦)钨(0)(7.6mg)加入 50.0mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐和 0.036ml 苯胺在 0.7ml 无水 DMF 中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 70 分钟。向其中添加蒸馏水(2ml), 并用 5ml 乙酸乙酯洗涤三次。在减压下过滤并浓缩所述水层以得到一种橙黄色油。将该油溶于饱和盐水中, 并通过色谱柱用 Sephadex LH-20 (水: 甲醇=1:1) 和 Diaion CHP-20P(2%的 THF 水溶液) 相继纯化, 以得到成为无色絮凝物料的 5.3mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1.05 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.29 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.77 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J_1=11.3\text{ Hz}$, $J_2=3.6\text{ Hz}$), 3.25–3.40 (3H, m), 3.65–3.74 (1H, m),

3. 86 (1H, m), 4. 10 (3H, s), 4. 12-4. 28 (2H, m), 4. 89 (1H, d, $J=16.3\text{ Hz}$), 4. 98 (1H, d, $J=16.3\text{ Hz}$), 7. 54 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7. 60 (1H, s), 8. 04 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

MS (SIMS) : 506 (M^+) (除去 Cl 的部分)

实施例 3

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

在冰冷下将 2N 氢氧化钠水溶液(0.24ml)加入 190mg(3S,5S)-3-乙酰硫-1-烯丙氧基羧基]-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷在 0.9ml 甲醇中形成的溶液中, 搅拌该混合物 20 分钟。将饱和盐水(2ml)和 1N 氢氯酸加入该混合物中以调节 pH 到 8, 并且用 10ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次。用无水硫酸镁干燥萃取液并过滤, 并在减压下除去溶剂, 由滤液得到成为黄色粘性物料的 168.6mg 硫醇化合物。在氩气氛中冰冷下将 N,N-二异丙基乙胺(0.094ml)滴加到该硫醇化合物和 276mg(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-(二苯基磷酰基)氧-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 2ml 无水乙腈中形成的溶液中, 并在此状态下搅拌该混合物 2 小时。将 1/15M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) (3ml) 添加到其中, 并用 20ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次。用无水硫酸镁干燥该混合的有机层并过滤, 在减压下除去溶剂, 并由滤液得到一种橙黄色无定形物料。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇=97:3)和 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇=1:1)相继纯化该物料, 以得到成为乳白色无定形物料的 114.4mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-5-[(N-咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR (CDCl_3) (构象异构体混合物) δ : 0. 09 (6H, s),

0.88 (9H, s), 1.22-1.26 (6H, m), 1.80-2.1.97 (1H, m), 2.66 (1H, m), 3.07&3.09 (total 3H, s each), 3.19-3.32 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.57-3.70 (1H, m), 4.03-4.51 (total 4H, m), 4.58-4.84 (5H, m), 4.94-5.07 (2H, m), 5.22-5.48 (1+2H, m), 5.48-5.61&5.88-6.02 (total 2H, m), 6.79 (1H, d, J=4.3 Hz), 6.98&7.00 (total 1H, s each), 7.69&7.78 (total 1H, d each, J=4.3 Hz each)

MS (SIMS) : 743 ($M^+ + H$)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

将乙酸(0.132ml)和 0.77ml1M 的氯化四正丁铵 / THF 溶液加入 114mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 2.3ml 无水 THF 中形成的溶液中,并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 22.5 小时。将 1/15M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) (3ml) 添加到其中,并用 15ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次。用无水硫酸镁干燥该混合的有机层并过滤,在减压下除去溶剂,并由滤液得到一种橙黄色油。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇 = 9:1)纯化该油,以得到成为无色固体的 78.3mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR ($CDCl_3$) (构象异构体混合物) δ : 1.23-1.28 (3H, m), 1.34-1.38 (3H, m), 1.8-2.3 (2H, m+br. s), 2.64-2.85 (1H, m), 3.07&3.09 (total 3H, s each), 3.23-3.29 (1H, m), 3.31-3.44

(1H, m), 3.46–3.57 (1H, m), 3.59–3.71 (1H, m), 4.03–4.52 (total 4H, m), 4.57–5.08 (total 7H, m), 5.22–5.51 (3H, m), 5.51–5.61 & 5.88–6.04 (total 2H, m each), 6.79–6.82 (1H, m), 6.98 & 7.00 (total 1H, s each), 7.69 & 7.78 (total 1H, br. d each)

MS (SIMS) : 630 ($M^+ + H$)

c) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠

将四(三苯膦)钨(0)(7.0mg)加入 38.4mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 0.033ml 苯胺在 0.6ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 60 分钟。向其中添加蒸馏水(2ml), 并用 4ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次。在减压下浓缩所述水层以得到一种黄色无定形物料。将该无定形物料溶于 5% 碳酸氢钠水溶液中, 使所得到的溶液有 pH8.5。然后通过色谱柱用 Diaion CHP-20P(2% 的 THF 水溶液)纯化该溶液, 以得到成为无色絮凝物料的 13.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ = 4.80 ppm) : 1.13 (3H, d, J = 7.5 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.46–1.55 (1H, m), 2.65–2.75 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.05–3.15 (2H, m), 3.30–3.31 (2H, m), 3.73–3.81 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 6.8 Hz), 4.15–4.27 (2H, m), 4.69 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.05 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.02 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 4.2 Hz)

MS (SIMS) : 506 ($M^+ + H$) (COOH)

实施例 4

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[N-甲基-N-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-甲基-N-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

将碘代甲烷(0.84g)加入 37.0mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中, 将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌 18 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂, 并且通过色谱法用 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇=1:1)纯化残留物以得到成为乳白色无定形物料的 36.3mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-甲基-N-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐。

NMR (CD_3COCD_3) (构象异构体混合物) δ : 1.25-1.28 (6H, m), 1.77-1.88 (1H, m), 2.80 (1H, br. s), 2.9-3.1 (1H, m), 3.30 (1H, dd, $J_1=6.8\text{ Hz}$, $J_2=2.6\text{ Hz}$), 3.34&3.43&3.47 (total 3H, s each), 3.7 (1H, br. t), 3.9-4.1 (1H, m), 4.1-4.45 (2H, m), 4.33&4.36 (total 3H, s each), 4.35-4.45 (1H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 4.60-4.67 (1H, m), 4.76-4.83 (1H, m), 4.90-5.05 (1H, m), 5.05-5.35 (4H, m), 5.40-5.55 (2H, m), 5.68-5.82&5.85-6.03 (2H, m each), 7.78&7.82 (total 1H, d each, $J=4.2\text{ Hz}$ each), 8.01-8.04 (1H, m), 8.30-8.36 (1H, m)

MS (SIMS) : 644 (M^+) (除去I的部分)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[N-甲基-N-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

将四(三苯膦)钨(0)(5.3mg)加入 35.3mg (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-甲基-N-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐和 0.025ml 苯胺在 0.4ml 无水二氯甲烷和 0.1ml 无水 DMF 的混合物中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 60 分钟。向其中添加蒸馏水(2ml), 并用 4ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次。在减压下浓缩所述水层并将浓缩物冷冻干燥以得到一种淡黄色絮凝物料。将该物料溶于饱和盐水中, 然后通过色谱柱用 Diaion CHP-20P(蒸馏水)纯化该溶液, 以得到成为无色絮凝物料的 4.1mg 标题化合物。

NMR (D_2O) (构象异构体混合物) δ : 1.23-1.31 (6H, m), 1.8-2.1 (1H, m), 2.2-2.65 (total 1H, m), 2.85-3.12 (1H, m), 3.18-3.25 (total 4H, m), 3.35-3.90 (total 4H, m), 4.10&4.12&4.13 (total 3H, each), 4.1-4.30 (1H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 4.85-5.45 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.66&7.68 (total 1H, each), 7.96-8.02 (1H, m)

实施例 5

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[N-甲基-N-(5-氨基-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-[5-(烯丙氧基羧基氨基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

在冰冷下将 2N 氢氧化钠水溶液(0.315ml)加入 320mg(3S,5S)-3-乙酰硫-

1-烯丙氧基羰基] 5-[N-[5-烯丙氧基羰基氨基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-N-甲基氨基羰基]吡咯烷在 1.2ml 甲醇中形成的溶液中, 搅拌该混合物 20 分钟。将饱和盐水(3ml)和 1N 氢氯酸加入该混合物中以调节 pH 到 7, 并且用 15ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次。用无水硫酸镁干燥萃取液并过滤, 并在减压下除去溶剂, 由滤液得到成为无色粉末的 286mg 硫醇化合物。在氩气氛中冰冷下将 N,N-二异丙基乙胺(0.12ml)滴加到该硫醇化合物和 354mg(1R,5R,6S) -6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-(二苯基膦酰基)氧-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 2.5ml 无水乙腈与 2.5ml 无水 DMF 的混合物中形成的溶液中, 并在此状态下搅拌该混合物 3.5 小时。将 1/15M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) (10ml) 添加到其中, 并用 20ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次。用无水硫酸镁和碳酸钾的 1:1 混合物干燥该混合的有机层并过滤, 在减压下除去溶剂, 并由滤液得到一种淡黄色粘性物料。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯)和 Sephadex LH-20 (氯仿: 甲醇=1:1)相继纯化该粘性物料, 以得到成为无色无定形物料的 305mg (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[N-[5-(烯丙氧基羰基氨基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-N-甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR ($CDCl_3$) δ : 0.07-0.09 (6H, m), 0.87-0.91 (9H, m), 1.19-1.29 (6H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.6-2.9 (1H, br), 3.1-3.35 (5H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.6-3.8 (1H, br), 3.95-4.1 (1H, m), 4.15-4.3 (3H, m), 4.5-4.85 (10H, m), 5.25-5.5 (6H, m), 5.6-5.75 (1H, br), 5.8-6.05 (3H, m), 6.83&6.95 (total 1H, br. s each), 6.99&7.14 (total 1H, s each)
MS (FD): 857 ($M^+ + H$)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[N-[5-(烯丙氧基羰基-氨基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]甲基-N-甲基氨基羰基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟

乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

将乙酸(0.30ml)和 1.75ml 1M 的氯化四正丁铵 / THF 溶液加入 300mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-[5-(烯丙氧基羧基氧甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 5.2ml 无水 THF 中形成的溶液中,并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 27.5 小时。将 1/15M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) (10ml) 添加到其中,并用 30ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次。用无水硫酸镁和碳酸钾的 1:1 混合物干燥该混合的有机层并过滤,在减压下除去溶剂,并由滤液得到一种无色粘性物料。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇 = 97:3-95:5)和 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇=1:1)相继纯化该粘性物料,以得到成为无色无定形物料的 212.6mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-[5-(烯丙氧基羧基-氧甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR (CDCl_3) δ : 1.27-1.37 (6H, m), 1.95-2.15 (1H, m+br), 2.6-2.9 (1H, m+br), 3.12-3.75 (7H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.15-4.3 (3H, m), 4.5-4.85 (10H, m), 4.9-5.5 (7H, m), 5.75 (1H, m), 5.8-6.05 (3H, m), 6.40&6.53&6.84&6.95 (total 1H, br. s each), 6.98&7.01&7.03&7.06 (total 1H, s each)

MS (FD): 743 (M^+ +H)

c)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-[5-(烯丙氧基羧基氧甲基)-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

将碘代甲烷(2.14g)加入 111mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-[5-(烯丙氧基羧基氧甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙

酯中，将该混合物在室温避光状态下搅拌 18 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂，以得到成为明黄色固体的 132mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-[5-(烯丙氧基羧基氧甲基)-6-甲基]咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 1.25–1.29 (6H, m), 1.65–1.975 (1H, m), 2.95–3.15 (2H, m), 3.20–3.40 (4H, m), 3.63–3.75 (1H, m), 3.85–4.40 (8H, m), 4.55–4.75 (5H, m), 4.75–4.85 (1H, m), 4.95–5.65 (11H, m), 5.85–6.05 (3H, m), 7.23 & 7.48 & 7.55 & 7.67 & 7.80 & 7.97 & 8.03 (total 3H, s or br. s each)

MS (SIMS): 757 (M^+) (除去 I 的部分)

(d)(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-5-[N-(5-氧甲基-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

将四(三苯膦)钨(0)(25.9mg)加入 132mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[N-[5-(烯丙氧基羧基氧甲基)-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐和 0.125ml 苯胺在 1.0ml 无水二氯甲烷和 0.4ml 无水 DMF 的混合物中形成的溶液中，并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 4 小时。向其中添加蒸馏水(5ml)，并用 4ml 乙酸乙酯洗涤该混合物四次。在减压下浓缩所述水层并将浓缩物冷冻干燥以得到一种橙黄色固体。将该物料溶于蒸馏水中，然后通过色谱柱用 Sephadex LH-20 (水:甲醇=1:1) 纯化该溶液，以得到成为乳白色絮凝物料的 27.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1.21 (3H, d, J =

7. 2 Hz), 1. 28 (3H, d, J=6. 0 Hz), 1. 97-2. 07 (1H, m), 2. 4-3. 0 (1H, br), 3. 05-3. 25 (4H, m), 3. 32-3. 72 (total 3H, m), 4. 07 (4H, br. s), 4. 18-4. 40 (3H, m), 4. 80-5. 25 (4H, m), 7. 25 & 7. 30 & 7. 34 (total 1H, s each), 7. 64 (3H, s)

实施例 6

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(立体异构体 A)

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)

在冰冷下将 2N 氢氧化钠水溶液(0.30ml)加入 214mg 合成实施例 4 中所述的(3S,5S)-3-乙酰硫-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A)在 1.7ml 甲醇中形成的溶液中, 并搅拌该混合物 25 分钟。将饱和盐水(10ml)和 1N 氢氯酸加入该混合物中以调节 pH 到 7, 并且用 15ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次。用无水硫酸镁干燥萃取液并过滤, 并在减压下除去溶剂, 由滤液得到成为淡红色固体的 187.5mg 硫醇化合物。在氩气氛中冰冷下将 N,N-二异丙基乙胺(0.11ml)滴加到该硫醇化合物和 344mg(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-(二苯基磷酰基)氧-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 1.1ml 无水乙腈与 1.1ml 无水 DMF 的混合物中形成的溶液中, 并在此状态下搅拌该混合物 35 分钟。将 1/15M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) (10ml) 添加到其中, 并用 20ml 乙酸乙酯萃取该混合物。用无水硫酸镁干燥有机层并过滤, 在减压下除去溶剂, 并由滤液得到一种红色粘性物料。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯: 甲醇=97:3)纯化该粘性物料, 以得到成为淡黄色无定形物料的 250mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.21–1.25 (6H, s), 1.75 (1H, br. s), 2.3 (2H, br), 3.20 (1H, dd, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=2.5$ Hz), 3.29 (2H, br. t), 3.55 (1H, m), 4.02–4.42 (4H, m), 4.60 (2H, br. s), 4.65–4.82 (2H, m), 5.22–5.60 (5H, m+br. s), 5.67–6.02 (2H, m+br), 6.74 (1H, s), 7.03 (1H, s), 8.07 & 8.23 (1H, br. s each)

MS (FAB⁺): 703 (M⁺+H)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)

将乙酸(0.30ml)和 1.8ml 1M 的氯化四正丁铵 / THF 溶液加入 250mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)在 5.3ml 无水 THF 中形成的溶液中,并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 35 小时。用 50ml 1/15M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) 和 20ml 饱和盐水以该顺序洗涤该稀释的溶液,用无水硫酸镁干燥,并且过滤。蒸馏除去溶剂,得到 244mg 淡棕色油。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇 = 9:1)和 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇 = 1:1)相继纯化该油,以得到成为乳白色无定形物料的 150mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.8–2.5 (3H, br), 3.2–3.4 (2+1H, m+dd, $J_1=7.1$ Hz, $J_2=2.5$ Hz), 3.55 (1

H, m), 3.9–4.65 (6H, m+br), 4.63–4.86 (2H, m), 5.2–5.6 (6H, m), 5.70–6.05 (2H, br+m), 6.75 (1H, s), 7.05 (1H, s), 8.07 & 8.25 (total 1H, br. s each)

MS (FAB⁺): 589 (M⁺+H)

c)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(立体异构体 A)

将四(三苯膦)钨(0)(13.8mg)加入 70mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)和 0.077ml N-甲基苯胺在 1.0ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 45 分钟。向其中添加蒸馏水(3ml), 并用 5ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次。在减压下过滤所述水层, 然后浓缩, 并冷冻干燥以得到一种无色絮凝物料。通过色谱柱(水-甲醇)用 Cosmosil 40C18-PREP 纯化该絮凝物料, 以得到成为无色絮凝物料的 11.5mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.21 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.96–2.07 (1H, m), 2.65–2.77 (1H, m), 3.29–3.40 (2H, m), 3.45 (1H, dd, J₁=6.2 Hz, J₂=2.8 Hz), 3.57–3.64 (1H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.15–4.28 (3H, m), 5.27 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.13 (1H, s), 7.19 (1H, s), 8.33 (1H, s)

MS (FAB⁺): 465 (M⁺+H)

实施例 7

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 A)

a)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 A)

将碘代甲烷(1.70g)加入 70.6mg 实施例 6-b)所述的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)中,将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌 14 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂,通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇=1:1)纯化该残留物,以得到成为淡黄色无定形物料的 83.4mg(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 A)。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 1.25-1.29 (6H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.75 (1H, br. s), 3.31 (2H, br + dd, $J_1=6.8\text{ Hz}$, $J_2=2.7\text{ Hz}$), 3.62 (1H, m), 3.98 (1H, br. t), 4.13 (1H, m), 4.22-4.30 (2H, m), 4.33 (3+1H, s+br), 4.44 (3H, br), 4.63 (1H, m), 4.80 (1H, m), 5.05-5.30 (2+1H, br+m), 5.35-5.52 (1+1H, br+m), 5.60-6.15 (2+1H, m+br), 7.59 (1H, br. s), 8.02 (1H, br. s), 9.82 & 9.93 (total 1H, br. s each)

MS (FAB⁺): 603 (M⁺) (除去 I 的部分)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 A)

将四(三苯膦)钨(0)(13.1mg)加入 83.0mg (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体

A)和 0.074ml N-甲基苯胺在 0.9ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中，并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 35 分钟。向其中添加蒸馏水(5ml)，并用 5ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次。在减压下浓缩该水层，并冷冻干燥浓缩物以得到一种乳白色絮凝物料。通过色谱柱用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)和 Sephadex LH-20 (水:甲醇=1:1)相继纯化该乳白色絮凝物料，以得到成为淡棕色粉末的 8.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm) : 1.21 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.78 (1H, m), 2.62 (1H, dt, $J_d=14.0$ Hz, $J_t=8.0$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=4.1$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J_1=12.0$ Hz, $J_2=6.1$ Hz), 3.33-3.44 (2H, m), 3.73-3.88 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.16-4.27 (2H, m), 5.05 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.65 (1H, s), 9.36 (1H, s, gradually exchanged with D_2O)

MS (FAB⁺) : 479 (M^+) (除去 I 的部分)

实施例 8

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(立体异构体 B)

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 B)

在-20℃的浴温下将 2N 氢氧化钠水溶液(0.30ml)加入 138mg 合成实施例 5 中所述的(3R,5S)-3-乙酰硫-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B)在 1.1ml 甲醇中形成的溶液中，并搅拌该混合物 25 分钟，然后在逐渐升温下搅拌 10 分钟。将半饱和盐水(10ml)和 1N 氢氟酸加入该混合物中以调节 pH 到 7，并且用 15ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次并用无水硫酸镁干燥，然后过滤并蒸馏除去溶剂，得到成为

淡红色固体的 123.5mg 硫醇化合物。在氩气氛中-10℃的浴温下将 N,N-二异丙基乙胺(0.11ml)滴加到该硫醇和 273mg(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-(二苯基膦酰基)氧-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 1.0ml 乙腈中形成的溶液中,并在此状态下搅拌该混合物 30 分钟。将 1/15M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) (10ml) 添加到其中,并用 20ml 乙酸乙酯萃取该混合物。用无水硫酸镁干燥有机层,然后过滤,并蒸馏除去溶剂,得到 347mg 黄棕色油。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇=96:4)纯化该油,以得到成为淡黄色无定形物料的 213mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 B)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.19-1.25 (6H, m), 1.7 (1H, br. s), 2.22 (1H, br), 3.15-3.23 (1+1H, m+dd, $J_1=5.6\text{ Hz}$, $J_2=2.7\text{ Hz}$), 3.30-3.41 (1H, m), 3.60 (1H, m), 4.05 (1H, br), 4.19-4.29 (1H, m), 4.49-4.83 (6H, m), 4.98 (1H, d, 8.3 Hz), 5.23-5.48 (4H, m), 5.88-6.02 & 6.27 (total 2H, m+br. s), 6.75 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.26 (1H, br. s)

MS (FAB⁺): 703 (M⁺+H)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 B)

将乙酸(0.26ml)和 1.52ml1M 的氯化四正丁铵 / THF 溶液加入 213mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 B)在 4.5ml 无水 THF 中形成的溶液中,并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 38 小时。用 80ml 乙酸乙酯稀

释该反应溶液，用 40ml 1/15M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) 和 20ml 饱和盐水相继洗涤该稀释的溶液，用无水硫酸镁干燥洗涤后的溶液并过滤，蒸馏除去溶剂，得到 193mg 淡黄色油。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇=95:5-9:1)和 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇=1:1)相继纯化该油，以得到成为乳白色无定形物料的 119.2mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 B)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.36 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.67 (1H, m), 2.25 (1+1H, br+m), 3.20-3.40 (1+2H, dd+m, $J_1=7.1$ Hz, $J_2=2.7$ Hz), 3.59 (1H, quintet, $J=7.4$ Hz), 4.06 (1H, br. t), 4.20-4.29 (2H, m), 4.57 (1H, d, $J_1=14.5$ Hz, $J_2=7.7$ Hz), 4.64-4.73 (1+2H, m+br. s), 4.83 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 5.25-5.49 (4H, m), 5.90-6.04 & 6.30 (total 3H, m+br), 6.76 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.26 (1H, br. s)

MS (FAB⁺): 589 (M⁺+H)

c)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基--1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(立体异构体 B)

将四(三苯膦)钨(0)(12.7mg)加入 64.8mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 B)和 0.072ml N-甲基苯胺在 0.9ml 无水二氯甲烷和 0.9ml 一氯苯的混合物中形成的溶液中，并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 70 分钟。向其中添加蒸馏水(3ml)，并用 3ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次。在减压下过滤所述水层，然后浓缩，并冷冻干燥以得到 23mg 无色絮状物料。通过色谱柱用 Diaion CHP-20P(4%THF 水溶液)和 Cosmosil 5C18-MS(水:甲醇=2:1)相继纯化该

无色絮凝物料，以得到成为无色絮凝物料的 5.8mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.19 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.28 (3H, $J=6.0$ Hz), 1.81 (1H, m), 2.60 (1H, m), 3.33–3.47 (3H, m), 3.67 (1H, m), 4.01 (1H, br. t), 4.19–4.30 (3H, m), 5.22 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.20 (1H, s), 8.34 (1H, s)

MS (FAB⁺) : 465 ($M^+ + H$)

实施例 9

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸高氯酸盐 (立体异构体 B)

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯高氯酸盐 (立体异构体 B)

将碘代甲烷(0.71g)加入 58.8mg 实施例 8-b)所述的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 B)中，将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌 24 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂，通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇=1:1)纯化该残留物，以得到成为淡棕色油的 71.1mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 (立体异构体 B)。向该油在 2ml 无水二氯甲烷和 2ml 乙腈的混合物中形成的溶液中添加高氯酸银(31mg)。蒸馏除去溶剂，并再添加乙腈以形成悬浮液，然后过滤并蒸馏除去溶剂以得到一种油。然后通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇=1:1)纯化该油，得到成为淡棕色无定形物料的 55mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并

[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯高氯酸盐(立体异构体 B)

NMR (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.62 (1H, m), 1.82 & 2.03 (total 1H, br. s each), 2.31 & 2.55 (total 1H, m each), 3.17–3.65 (5H, m), 3.95–4.30 (total 6H, br. s+m), 4.35–4.85 (total 4H, br+m), 5.05–5.48 (total 6H, br+m), 5.70–6.05 (1+1H, m+br. s), 6.98 (1H, m), 7.40 (1H, br. s), 9.64 (1H, br. s)

MS (FAB^+): 603 (M^+) (除去 ClO_4 的部分)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸高氯酸盐(立体异构体 B)

将四(三苯膦)钨(0)(18.1mg)加入 55mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯高氯酸盐(立体异构体 B)和 0.051ml N-甲基苯胺在 0.7ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中,并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 45 分钟。向其中添加蒸馏水(3ml),并用 3ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次,并过滤水层,然后在减压下浓缩该水层,并冷冻干燥以得到 31mg 淡黄色絮凝物料。通过色谱柱用 Cosmosil 5C18-MS(水:甲醇=10:1)纯化该淡黄色絮凝物料,以得到成为无色絮凝物料的 3.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1.14 (3H, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.22 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.70 (1H, m), 2.52 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.40 (1H, dd, $J_1=6.3\text{ Hz}$, $J_2=2.5\text{ Hz}$), 3.56 (1H, m), 3.95 (1H, br.

s), 4.02-4.12 (3+1H, s+m), 4.14-4.21 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.61 (1H, s), 9.38 (1H, br. s, gradually exchanged with D_2O)

实施例 10

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5R)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

在冰冷下将 2N 氢氧化钠水溶液(0.145ml)加入 115mg (3S,5R)-1-烷氧基羧基-3-苯甲酰基硫基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基甲基)吡咯烷在 0.8ml 甲醇中形成的溶液中, 并搅拌该混合物 20 分钟。将饱和盐水(10ml)加入其中, 并且用 10ml 二氯甲烷萃取该混合物两次, 用无水硫酸镁干燥, 然后过滤并蒸馏除去溶剂, 得到成为黄色油的 120mg 硫醇化合物。在氩气氛中冰冷下将 N,N-二异丙基乙胺(0.061ml)滴加到该硫醇和 148mg(1R,5R,6S)-2-(二苯基磷酰基)氧-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 2.0ml 无水乙腈中形成的溶液中, 并在此状态下搅拌该混合物 150 分钟。将饱和盐水 (10ml) 添加到其中, 并用 20ml 乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥混合的有机层, 然后过滤, 并蒸馏除去溶剂, 得到 245mg 黄色油。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇=95:5)和 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)相继纯化该油, 以得到成为无色无定形物料的 93.2mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.92 (1H, br. s), 2.14 (1H, br. s), 2.54 (1H, m), 3.15-3.35 (4H, dd+m, $J_1=6.9\text{ Hz}$, $J_2=2.5\text{ Hz}$), 3.45-3.67 (2H, m), 3.87-4.47 (4H, m), 4.55-4.72 (2+1H, br+m), 4.

8.3 (1H, m), 5.23-5.48 (4H, m), 5.85-6.03 (1 + 1H, br+m), 6.77 (1H, br. s), 6.98 (1H, br. s), 7.37 & 7.55 (total 1H, br. s each)

MS (FAB⁺): 573 (M⁺+H)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5R)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

将四(三苯膦)钨(0)(7.0mg)加入 34.5mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 0.040ml N-甲基苯胺在 1.2ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 60 分钟。向其中添加蒸馏水(3ml), 并用 6ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次, 过滤所述水层, 然后在减压下浓缩, 并冷冻干燥以得到 16.7mg 无色絮凝物料。通过色谱柱用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该无色絮凝物料, 以得到成为无色絮凝物料的 9.8mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.20 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.77 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.31-3.50 (5H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.10-4.26 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.66 (1H, d, J=4.2 Hz)

MS (FAB⁺): 449 (M⁺+H)

实施例 11

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5R)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

将碘代甲烷(0.71g)加入 57.2mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中, 将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌 3 天。在减压下蒸馏除去过量的试剂, 通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1) 纯化该残留物, 以得到成为黄棕色粉末的 66.6mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐。

NMR (CD_3OD) δ : 1.28 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.29 (3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.40 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.60-3.00 (1H, br. s), 3.40-3.95 (6H, m), 3.98-4.2 (3H, m), 4.35 (3H, br), 4.72-4.87 (total 4H, m+br), 5.13-5.47 (4H, m), 5.70-6.15 (2H, br), 7.62 (1H, br. s), 7.67 (1H, br. d), 8.10 (1H, br. d)

MS (FAB⁺): 587 (M^+) (除去 I 的部分)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5R)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

将四(三苯膦)钨(0)(10.7mg)加入 66mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐和 0.060ml N-甲基苯胺在 1.5ml 无水 DMF 中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 30 分钟。向其中添加蒸馏水(4ml), 并用由 3ml 乙酸乙酯和 1ml 二氯甲烷构成的混合溶液洗涤该混合物三次。过滤水层, 然后在减压下浓缩, 并冷冻干燥以得到 54mg 淡黄色絮凝物料。通过色谱柱用 Cosmosil 40C18-PREP(水: 甲醇=20:1)纯化该淡黄色絮凝物料, 以得到成为无色絮凝物料的 6.7mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1.20 (3H, d, $J=$

6. 9 Hz), 1. 28 (3H, d, J=6. 3 Hz), 1. 80 (1H, m),
 2. 74 (1H, m), 3. 34 (1H, m), 3. 43-3. 49 (2H, m),
 , 3. 67 (1H, m), 3. 88 (2H, m), 4. 03-4. 15 (5H,
 m), 4. 22 (2H, m), 7. 60 (1H, d, J=4. 2 Hz), 7. 6
 6 (1H, s), 8. 04 (1H, d, J=4. 2 Hz)

实施例 12

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(立体异构体 A)
 a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

在冰冷下将 2N 氢氧化钠水溶液(6.3ml)加入 3.122g (3S,5S)-3-乙酰硫基-1-烯丙氧基羧基-5-羟甲基)吡咯烷在 36ml 甲醇中形成的溶液中, 并搅拌该混合物 15 分钟。将半饱和盐水(10ml)和 2N 氢氯酸加入其中以调节 pH 为 7, 并且用 150ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次, 并用无水硫酸镁干燥, 然后过滤并蒸馏除去溶剂, 得到成为明黄色液体的 2.820g 硫醇化合物。在氩气氛中冰冷下将 N,N-二异丙基乙胺(2.3ml)滴加到该硫醇和 6.137g(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-(二苯基膦酰基)氧-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 20ml 无水乙腈中形成的溶液中, 并在 4-6℃ 搅拌该混合物 110 分钟。用 300ml 乙酸乙酯稀释该混合物, 并用半饱和盐水洗涤稀释后的溶液, 用无水硫酸镁干燥, 然后过滤, 并蒸馏除去溶剂, 得到黄色油。通过色谱柱法用硅胶(正己烷:乙酸乙酯=1:1)和 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)相继纯化该油, 以得到成为无色油的 5.277g (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR (CDCl₃) δ : 0.08 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.23–1.27 (6H, m), 1.80–2.10 (1H, m), 2.49 (1H, m), 3.20–3.45 (3H, m), 3.59 (1H, m), 3.73 (2H, br. s+m), 3.95–4.40 (5H, m), 4.62 (2H, m), 4.68 (1H, m), 4.78 (1H, m), 5.18–5.47 (4H, m), 5.95 (2H, m)

MS (ESI): 581 (M⁺+H)

b) (1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-甲酰吡咯烷-3-基)硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

将过钨酸四(正丙铵)(V I I)(45mg)加入 871mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯、272mg N-氧化 N-甲基吗啡和 750mg 4A 活性分子筛(粉末)在 3ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中,并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 10 分钟。通过色谱柱法用硅胶(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化该反应溶液,以得到成为无色粘性物料的 719mg (1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-甲酰吡咯烷-3-基)硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR (CDCl₃) δ : 0.09 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.22–1.25 (6H, m), 2.10 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.13–3.26 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.91 (2H, m), 4.20–4.32 (3H, m), 4.60–4.83 (4H, m), 5.20 (4H, m), 5.82–6.02 (2H, m), 9.64 (1H, m)

MS (FAB⁺): 579 (M⁺+H)

c) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

在冰冷下在氩气氛中用 5 分钟将 214mg 5-溴代咪唑并[5,1-b]噻唑在 4.2ml 无水 THF 中形成的溶液滴加到一种通过用 4.2ml 无水 THF 稀释 1.05ml 1.0M 溴化乙基镁 / THF 溶液制备的溶液中, 并在该状态下在 4-7 °C 搅拌该混合物 15 分钟。在内部温度被冷却到 -3 °C 后, 用 7 分钟将该溶液滴加到 609mg(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-甲酰吡咯烷-3-基硫基)-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 4.2ml 无水 THF 中形成的溶液中。在该状态下在 -3 至 +5 °C 搅拌该混合物 53 分钟。将半饱和的氯化铵水溶液(20ml)加入其中, 用 40ml 乙酸乙酯萃取该混合物两次, 并用无水硫酸镁干燥混合物有机层, 然后过滤并蒸馏除去溶剂以得到一种黄色油。通过色谱柱法用硅胶(正己烷:乙酸乙酯=1:1 至 1:2)和 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)相继纯化该油, 以得到(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯的成为黄色无定形物料的 158mg 高极性成分(立体异构体 A)和成为黄色油的 37mg 低极性成分(立体异构体 B)。

(立体异构体 A)

NMR (CDCl₃) δ : 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.20 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.24 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.91 (1H, m), 2.28 (1H, br. s), 3.17-3.35 (1+2H, dd+br, J₁=5.9 Hz, J₂=2.7 Hz), 3.56 (1H, m), 4.08 (1H, br. s), 4.17-4.27 (2H, m), 4.45-4.82 (5H, m+br), 5.13-5.47 (5H, m), 5.75 & 5.94 (total 3H, br. s+m), 6.80 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.01 (1H, s), 7.74 (1H, br. s)

MS (FAB⁺): 703 (M⁺+H)

(立体异构体 B)

NMR (CDCl₃) δ : 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.22-1.26 (6H, m), 1.60 (1H, br. s), 2.42 (2H,

br. s), 3.20 (1H, dd, $J_1=5.8\text{ Hz}$, $J_2=2.6\text{ Hz}$), 3.27 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.95-4.30 (3H, m), 4.40-4.82 (5H, m), 5.20-5.50 (5H, m), 5.80-6.02 (2H, m), 6.77 (1H, br. d), 6.99 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$)

MS (FAB⁺) : 703 ($M^+ + H$)

d) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)

将乙酸(0.19ml)和 1.1ml1M 的氯化四正丁铵 / THF 加入 155mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯的高极性成分(立体异构体 A)在 3.3ml 无水 THF 中形成的溶液中,并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 39 小时。用 30ml 乙酸乙酯稀释该反应溶液,并用半饱和盐水洗涤稀释后的溶液,用无水硫酸镁干燥,然后过滤,蒸馏除去溶剂,得到淡黄色油。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇=95:5)和 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)相继纯化该油,以得到成为黄色粘性物料的 117mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.60-2.00 (3H, br+m), 2.28 (1H, br. s), 3.17-3.35 (1+2H, dd+br, $J_1=7.0\text{ Hz}$, $J_2=2.6\text{ Hz}$), 3.54 (1H, br. t), 4.08 (1H, br. s), 4.18-4.27 (2H, m), 4.45-4.72 (4H, m+br), 4.82 (1H, m), 5.15-5.48 (5H, m), 5.9

5 (2H, m), 6. 80 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7. 01 (1H, s), 7. 73 (1H, br. s)

MS (TS) : 589 ($M^+ + H$)

e) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(立体异构体 A)

将吗啉(0.026ml)和 6.5mg 四(三苯膦)钨(0)加入 65.6mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)和 12mg 三苯膦在 0.55ml 无水 THF 和 0.55ml 无水甲醇的混合物中形成的溶液中,并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 30 分钟。向其中添加乙酸乙酯(5ml)和 1ml 二氯甲烷,并用 5ml 乙酸乙酯和 1ml 二氯甲烷进一步洗涤所得到的沉淀,然后真空干燥,得到 48.4mg 无色粉末。通过色谱柱用 Cosmosil 40C18-PREP(水:甲醇=5:1 至 3:1)和 Cosmosil 5C18-MS(水:甲醇=3:1)相继纯化该无色粉末,得到成为无色絮凝物料的 3.3mg 标题化合物。

(立体异构体 A)

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm) : 1. 19 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1. 28 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1. 70 (1H, m), 2. 59 (1H, m), 3. 37 (1H, br. t), 3. 44-3. 50 (2H, m), 3. 73 (1H, m), 4. 05 (1H, m), 4. 20-4. 40 (3H, m), 5. 34 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 09 (1H, s), 7. 17 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7. 84 (1H, d, $J=4.1$ Hz)

实施例 13

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 A)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-

烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐(立体异构体 A)

将碘代甲烷(0.76g)加入实施例 12-d 所述的 62.8mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)中,将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌 19.5 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂,通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化该残留物,以得到成为乳白色玻璃状固体的 65mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐(立体异构体 A)。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 1.20-1.24 (6H, m), 1.77-2.31 (total 2H, m), 2.70-3.95 (8H, m+br+d, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 4.00-4.30 (6H, m+s), 4.40-4.80 (3H, m+br), 5.05-5.30 (3H, m), 5.40-5.50 (1H, m), 5.55-5.80 (1H, br), 5.95&6.30 (total 2H, m+br. s), 7.59 (1H, br. s), 7.85 (1H, br. s), 8.14 (br. d, $J=4.2\text{Hz}$)

MS (TS): 603 (M^+) (除去 I 的部分)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基-碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 A)

将吗啉(0.018ml)和 4.5mg 四(三苯膦)钨(0)相继加入 56mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-5-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐(立体异构体 A)和 8mg 三苯膦在 0.38ml 无水 THF 和 0.38ml 无水甲醇的混合物中形成的溶液中,并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 30 分钟。向其中添加乙酸乙酯(5ml)和 1ml 二氯甲烷,并用 5ml 乙酸乙酯和 1ml 二氯甲烷洗涤所得到的沉淀,然后真空干燥,得到 53.5mg 无色粉末。

通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水:甲醇=20:1)纯化该无色粉末,得到成为无色絮凝物料的 1.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80\text{ ppm}$): 1.20 (3H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.79 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.48 (1H, dd, $J_1=6.4\text{ Hz}$, $J_2=2.8\text{ Hz}$), 3.55 (1H, dd, $J_1=12.6\text{ Hz}$, $J_2=3.2\text{ Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J_1=12.6\text{ Hz}$, $J_2=6.5\text{ Hz}$), 4.11 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.25 (2H, m), 4.36 (1H, dd), 5.80 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

实施例 14

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(非对映体混合物)

将 2M 碘化甲基镁/二乙醚溶液(1.30ml)用 10ml 无水 THF 稀释,并在氩气氛中用 4 分钟将 650mg 7-碘代咪唑[5,1-b]噻唑在 10ml 无水 THF 中形成的溶液滴加到该稀释后的溶液中。在该状态下在室温下另外搅拌该混合物 30 分钟。在内部温度降到 $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后,用 5 分钟将该溶液滴加到 1.003g(1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-甲酰吡咯烷-3-基)硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 10ml 无水 THF 中形成的溶液中。在该状态下在 -48 至 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌该混合物 40 分钟,然后用 50 分钟将温度升高到 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。将半饱和的氯化铵水溶液(50ml)加入其中,用 90ml 乙酸乙酯萃取该混合物,并用无水硫酸镁干燥有机层,然后过滤并蒸馏除去溶剂以得到一种黄色粘性物料。通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)和硅胶(甲苯:乙酸乙酯=1:9)相

继续纯化该粘性物料，得到成为黄色无定形物料的 491.3mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(一种非对映体混合物)。

NMR (CDCl₃) (非对映立体异构体混合物) δ : 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.20-1.25 (6H, m), 1.62 (1H, br. s), 1.95-3.00 (4H, br), 3.17-3.35 (1+1H, dd+m, $J_1=5.8\text{ Hz}$, $J_2=2.4\text{ Hz}$), 3.47 (1H, m), 3.90-4.53 (4H, m+br), 4.57-5.10 (4H, m+br), 5.18-5.46 (4H, m), 5.57&5.94 (total 2H, br. s+m), 6.82 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.36&7.37 (total 1H, d each, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.92&7.94 (total 1H, br. s each)

MS (FAB⁺): 703 (M⁺+H)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(非对映体混合物)

将乙酸(0.60ml)和 3.5ml1M 的氯化四正丁铵 / THF 溶液加入 491mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(一种非对映体混合物)在 10.5ml 无水 THF 中形成的溶液中，并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 16 小时。用 100ml 乙酸乙酯稀释该反应溶液，并用 5%碳酸氢钠水溶液和饱和盐水相继洗涤稀释后的溶液，用无水硫酸镁干燥，然后过滤，蒸馏除去溶剂，得到暗黄色油。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇 = 95:5)纯化该油，得到成为淡黄色无定形物料的 353mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(一种非对映体混合物)。

NMR (CDCl₃) (非对映立体异构体混合物) δ : 1.22 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.35 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.85 (3H, br), 2.35 (1H, br), 2.95 (1H, br), 3.22 (1H, dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=2.2$ Hz), 3.40 (2H, m), 3.90-4.30 (3H, m), 4.32-4.75 (4H, m), 4.81 (1H, m), 4.90-5.48 (5H, br+m), 5.60&5.95 (total 2H, br+m), 6.82 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.37&7.38 (total 1H, d each, $J=4.2$ Hz), 7.93&7.95 (total 1H, br. s each)

MS (FAB⁺): 589 (M⁺+H)

c) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(非对映体混合物)

将苯胺(0.15ml)和 31.4mg 四(三苯膦)钯(0)相继加入 160mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(一种非对映体混合物)在 2.7ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中,并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 45 分钟。添加乙酸乙酯(20ml),并用 20ml 乙酸乙酯进一步洗涤所得到的沉淀,然后真空干燥,得到 126mg 乳白色粉末。将该粉末(46.8mg)溶于甲醇-水中,然后通过色谱柱法用 Cosmosil 5C18-MS(水:甲醇=5:1)纯化该溶液,得到成为乳白色絮凝物料的 15.0mg 标题化合物。

NMR (D₂O) (非对映立体异构体混合物) δ ($\underline{\text{HOD}}=4.80$ ppm): 1.17 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.76&1.90 (0.5+0.5H, m each), 2.57 (1H, m), 3.27-3.46 (3H, m), 3.70 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.21 (3H, m), 5.12 (0.5H, d, $J=8.0$ Hz), 5.23 (0.5H, d, $J=4.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 8.17&8.18 (0.5

+0.5H, s each)

MS (FAB⁺) : 465 (M⁺+H)

实施例 15

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐 (立体异构体 A) 和相似物 (立体异构体 B)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 (非对映体混合物)

将碘代甲烷 (2.13g) 加入实施例 14-b 制备的 177mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中, 将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌 12 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂, 通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1) 纯化该残留物, 以得到成为淡黄色无定形物料的 206mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 (一种非对映体混合物)。

NMR (CD₃COCD₃) (非对映立体异构体混合物) δ : 1.21-1.28 (6H, m), 1.42 (1H, m), 1.88 & 2.10 (0.5+0.5H, m each), 2.27 & 2.50 (0.5+0.5H, m each), 2.87 (1H, br shoulder), 3.15-3.35 (2H, m), 3.48-3.70 (1H, m), 3.90 (1H, br. t), 4.14 & 4.28 (total 3H, s each), 4.10-4.87 (7H, m+br), 5.10-5.35 (3H, m), 5.43-5.53 (1H, m), 5.63-6.07 (4H, br. s+m), 7.70 (0.5H, d, J=4.2Hz), 7.76 (0.5H, d, J=4.2Hz), 8.26 (0.5H, d, J=4.2Hz), 8.32 (0.5H, d, J=4.2Hz), 9.68 (0.

5H, br. s), 9.77 (0.5H, br. s)

MS (FAB⁺): 603 (M⁺) (除去I的部分)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基-碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 A)和相似物(立体异构体 B)

将苯胺(0.15ml)和 31.6mg 四(三苯膦)钯(0)相继加入 200mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐在2.7ml无水二氯甲烷和0.3ml无水乙醇的混合物中形成的溶液中,并且在室温氩气氛中搅拌该混合物60分钟。添加乙酸乙酯(30ml),并用30ml乙酸乙酯进一步洗涤所得到的沉淀,然后真空干燥,得到151mg乳白色粉末。将该粉末(21.1mg)溶于甲醇-水中,然后通过色谱柱法用Cosmosil 5C18-MS(水:甲醇=5:1)纯化该溶液,得到成为无色絮凝物料的3.6mg 标题化合物(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基-碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 A:高极性成分)和成为乳白色絮凝物料的2.8mg 标题化合物(立体异构体 B:低极性成分)。

(立体异构体 A:高极性成分)

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.19 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.75 (1H, m), 2.68 (1H, m), 3.31-3.48 (3H, m), 3.64 (1H, m), 4.03 (1H, br. s), 4.12 (3H, s), 4.10-4.27 (3H, m), 5.38 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.56 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.95 (1H, d, J=4.2 Hz), 9.31 (1H, br. s, gradually exchanged with D₂O)

(立体异构体 B:低极性成分)

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.19 (3H, d, J=

7. 2 Hz), 1. 28 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 2. 06 (1H, m), 2. 44 (1H, m), 3. 36 (2H, m), 3. 44 (1H, dd), 3. 71 (1H, m), 3. 94 (1H, m), 4. 06 (3H, s), 4. 13-4. 27 (3H, m), 5. 53 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7. 55 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7. 93 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 9. 27 (1H, br. s, gradually exchanged with D_2O)

实施例 16

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(立体异构体 A)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A 和 B)

在冰冷下将 1N 氢氧化钠水溶液(0.55ml)加入合成实施例 7 所述的 191mg (3S,5S)-3-乙酰硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(一种非对映体混合物)在 4ml 甲醇中形成的溶液中, 并搅拌该混合物 15 分钟。通过添加 1N 的氢氯酸将混合物 pH 调为 7, 并在减压下蒸馏除去甲醇, 将半饱和盐水(10ml)添加到残留物中, 并且用 10ml 二氯甲烷萃取该混合物三次, 然后用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸馏除去溶剂, 得到成为棕色粘性物料的 159mg 硫醇化合物。在氩气氛中冰冷下将 N,N-二异丙基乙胺(0.12ml)滴加到该硫醇和 263mg(1R,5R,6S)-2-(二苯基脒酰基)氧-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯的混合物在 1.5ml 无水乙腈中形成的溶液中, 并在该状态搅拌该混合物 1 小时。将水(10ml)加入其中, 并用 5ml 二氯甲烷萃取该混合物三次和用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥有机层, 然后过滤, 并蒸馏除去溶剂, 得到棕色油。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇=95:5)纯化该油四次, 得到皆为无色无定形物料的 94.6mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(一种高极性成分; 立体异构体 A)和 59.7mg(1R,5S,6S)-2-

[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(一种低极性成分; 立体异构体 B)

(立体异构体 A)

NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 1.62–1.73 (1H, m), 2.30–2.43 (1H, m), 3.10–3.31 (3H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.95–4.28 (5H, m), 4.50–4.80 (4H, m), 5.12–5.42 (5H, m), 5.83–5.96 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.90 (1H, s)

MS (FAB⁺): 589 (M⁺+H)

(立体异构体 B)

NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.64–1.75 (1H, m), 2.30–2.41 (1H, m), 3.16–3.31 (3H, m), 3.48–3.59 (1H, m), 3.98–4.24 (5H, m), 4.57–4.80 (4H, m), 4.96–5.01 (1H, m), 5.19–5.40 (4H, m), 5.81–5.97 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (FAB⁺): 589 (M⁺+H)

b) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(立体异构体 A)

将四(三苯膦)钨(0) (8.4mg)加入 40.6mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 A)和 0.045mlN-甲基苯胺在 1.0mlDMF 中形成的溶液中,并且在室温氩气氛中搅

拌该混合物 35 分钟。在减压下蒸馏除去 DMF，向残留物中添加 3ml 蒸馏水，并用 5ml 乙酸乙酯萃取该混合物三次，同时除去不溶物。在减压下浓缩水层以蒸掉乙酸乙酯，然后通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该浓缩液，得到成为无色絮凝物料的 3.5mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm) : 1.21 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.96–2.06 (1H, m), 2.65–2.74 (1H, m), 3.31–3.48 (3H, m), 3.62–3.70 (1H, m), 3.97–4.05 (2H, m), 4.19–4.28 (2H, m), 5.23 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.20 (1H, s)

实施例 17

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸(立体异构体 B)

将四(三苯膦)钨(0) (30.7mg)加入实施例 16-a)所述的 51.6mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 B)和 0.057ml N-甲基苯胺在 2.0ml 无水二氯甲烷和 0.5ml DMF 的混合物中形成的溶液中，并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 1.5 小时。向其中加入乙酸乙酯(10ml)，并用 5ml 乙酸乙酯进一步洗涤所得到的沉淀两次，并真空干燥得到一种黄色粉末。然后通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该粉末，得到成为无色絮凝物料的 0.83mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm) : 1.18 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.61–1.73 (1H, m), 2.48–2.57 (1H, m), 3.33–3.43 (3H, m), 3.45–4.02 (1H, m), 3.75–3.93 (2H, m), 4.17–4.25 (2H, m), 5.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.0

1 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, s)

实施例 18

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐 (立体异构体 A)

a) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 (立体异构体 A)

将碘代甲烷(0.6ml)加入实施例 16-a)所述的 54.0mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 (立体异构体 A) 中, 将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌 5 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂, 得到成为淡黄色无定形物料的 68.9mg (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 (立体异构体 A)。

NMR (CD₃OD) δ : 1.23 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.02-2.15 (1H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 3.18-3.31 (4H, m), 3.53-3.60 (1H, m), 3.77-3.98 (1H, m), 4.10-4.33 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.57-4.75 (5H, m), 5.21-5.50 (5H, m), 5.90-6.01 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.03 (1H, s), 9.33 (1H, s)

MS (FAB⁺): 603 (M⁺)

b) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基-碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐 (立体异构体 A)

将四(三苯膦)钨(0)(21.9mg)加入 68.9mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐(立体异构体 A)和 0.061ml N-甲基苯胺在 1.5ml DMF 中形成的溶液中,并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 40 分钟。减压蒸馏除去 DMF,向残留物中添加 5ml 蒸馏水,并用 5ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次。在减压下浓缩水层,并通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该浓缩液,得到成为白色粉末的 11.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.20 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 2.01-2.11 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 3.35-3.48 (3H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 3.99-4.10 (2H, m), 4.08 (1H, s), 4.15-4.28 (2H, m), 5.48 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.62 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.20 (1H, s)

实施例 19

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 B)

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐(立体异构体 B)

将碘代甲烷(0.65ml)加入实施例 16-a)所述的 57.9mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(立体异构体 B)中,将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌 8 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂,通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化该残留物,得到成为淡黄色无定形物料的 51.9mg (1R,5S,6S)-2-

[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐(立体异构体 B)。

NMR (CD_3OD) δ : 1.21 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.88–1.98 (1H, m), 2.65–2.74 (1H, m), 3.22–3.35 (4H, m), 3.45–3.53 (1H, m), 3.79–3.87 (1H, m), 4.08–4.23 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.58–4.72 (5H, m), 5.20–5.50 (5H, m), 5.89–6.05 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.93 (1H, s), 9.33 (1H, s)

MS (FAB^+): 603 (M^+)

b) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(立体异构体 B)

将四(三苯膦)钨(0)(8.2mg)加入 51.9mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[1-羟基-1-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐(立体异构体 B)和 0.046ml N-甲基苯胺在 1.0ml DMF 中形成的溶液中,并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 45 分钟。减压蒸馏除去 DMF, 向其中添加 5ml 蒸馏水, 并用 5ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次。在减压下浓缩水层, 并通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)和 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1)相继纯化该浓缩液, 得到成为白色粉末的 1.7mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.32 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.82–1.90 (1H, m), 2.58–2.70 (1H, m), 3.33–3.49 (3H, m), 3.69–3.78 (1H, m), 4.06–4.21 (2H, m), 4.19 (3H, s), 4.22–4.27 (2H, m), 5.30 (1H, d, J

=9.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.20 (1H, s)

实施例 20

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5R)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

在冰冷下将 1N 氢氧化钠水溶液(0.75ml)加入合成实施例 8 所述的 249mg (3S,5R)-3-乙酰硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷在 5ml 甲醇中形成的溶液中, 并搅拌该混合物 15 分钟。通过添加 1N 的氢氯酸将混合物 pH 调为 7, 并在减压下蒸馏除去甲醇。将半饱和盐水(10ml)添加到残留物中, 并且用 10ml 二氯甲烷萃取该混合物三次, 然后用无水硫酸镁干燥, 过滤并蒸馏除去溶剂, 得到成为棕色粘性物料的 215mg 硫醇。在氩气氛中冰冷下将 N,N-二异丙基乙胺(0.18ml)滴加到该硫醇和 517mg(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-2-(二苯基膦酰基)氧-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 3ml 无水乙腈中形成的溶液中, 并在该状态搅拌该混合物 2 小时。将水(10ml)加入其中, 并用 5ml 二氯甲烷萃取该混合物三次和用饱和盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层并过滤, 蒸馏除去溶剂, 得到一种红色粘性物料。通过色谱柱法用硅胶(正己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化该粘性物料, 得到成为无色无定形物料的 332mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR (CDCl₃) δ : 0.02 (6H, s), 0.80 (9H, s), 1.

12-1.20 (6H, m), 1.48-1.62 (1H, m), 1.66-1.

80 (1H, m), 2.34-2.48 (1H, m), 2.85-3.00 (1

H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.27-3.41 (1H, m),

3. 52-3. 68 (1H, m), 3. 85-4. 30 (4H, m), 4. 55-4. 74 (4H, m), 5. 17-5. 40 (4H, m), 5. 82-5. 97 (2H, m), 6. 45 (1H, br. s), 7. 01 (1H, s), 7. 94 (1H, s), 8. 20 (1H, s)

MS (ES) : ($M^+ + H$)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

将乙酸(0.30ml)和 1.7ml 1M 的氯化四正丁铵 / THF 溶液加入 239mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 5.2ml THF 中形成的溶液中,并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 21 小时。用 50ml 乙酸乙酯稀释该反应溶液,并将 20ml 水加入其中。用乙酸乙酯萃取该混合物三次,并用 20ml 饱和盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,过滤并蒸馏除去溶剂,得到 87mg 油状粗产品。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇=95:5)纯化该油,得到成为无色无定形物料的 189mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR ($CDCl_3$) δ : 1. 25 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1. 36 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1. 79-1. 88 (1H, m), 2. 45-2. 58 (1H, m), 2. 95-3. 08 (1H, m), 3. 25-3. 49 (3H, m), 3. 60-3. 76 (1H, m), 3. 95-4. 40 (5H, m), 4. 61-4. 73 (3H, m), 4. 81-4. 88 (1H, m), 5. 25-5. 49 (4H, m), 5. 90-6. 04 (2H, m), 6. 54 (1H, br. s), 7. 10 (1H, s), 8. 03 (1H, s), 8. 31 (1H, s)

MS (ES) : 573 ($M^+ + H$)

c) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5R)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

将四(三苯膦)钨(0)(14.3mg)加入 71mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 0.08ml N-甲基苯胺在 1.0ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 40 分钟。向其中添加蒸馏水(3ml)和 5ml 乙酸乙酯以除去不溶物, 然后用 5ml 乙酸乙酯洗涤两次并在减压下浓缩。冷冻干燥浓缩液以得到一种无色絮凝物料。通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该物料, 得到成为无色絮凝物料的 6.12mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80$ ppm) : 1.21 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.33-3.47 (5H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 4.01-4.26 (4H, m), 7.01 (1H, s), 7.13 (1H, s), 8.26 (1H, s)

实施例 21

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5R)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

将碘代甲烷(2.13g)加入实施例 20-b)所述的 85.0mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中, 将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌 16 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂, 并通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1) 纯化该残留物, 得到成为淡黄色固体的 91.7mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲

基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐。

NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 1.36 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.69–1.81 (1H, m), 2.89–2.99 (1H, m), 3.28–3.61 (3H, m), 3.71–3.88 (1H, m), 3.97–4.08 (1H, m), 4.24–4.38 (4H, m), 4.51–4.60 (1H, m), 4.65–4.88 (2H, m), 5.24–5.52 (6H, m), 5.87–6.07 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.59 (1H, s), 10.39 (1H, s)

MS (ES): 587 ($M^+ + H$)

b) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5R)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

将四(三苯膦)钨(0)(14.3mg)加入 89.8mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐和 0.084ml N-甲基苯胺在 1.0ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 75 分钟。向其中添加蒸馏水(2ml), 并用 5ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次。在减压下浓缩水层, 并冷冻干燥浓缩液, 得到一种乳白色絮凝物料, 通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该物料, 得到成为淡黄色粉末的 8.5mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm): 1.23 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.87–1.97 (1H, m), 2.86–2.97 (1H, m), 3.37–3.60 (5H, m), 3.73–3.80 (1H, m), 4.11 (3H, s), 4.20–4.32 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.40 (1H, s)

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5R)-5-[6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

将三氟甲磺酸 2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙酯(63.5mg)加入 98.3mg 实施例 20-b)所述的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 1.0ml 无水二氯乙烷中形成的溶液中,并在室温氩气氛中搅拌该混合物 1.5 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂,得到成为棕色粘性物料的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯三氟甲磺酸盐。将乙酸(0.01ml)和 0.18ml 1M 的氟化四正丁铵 / THF 溶液加入该化合物在 1ml 无水 THF 中形成的溶液中,并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 1.5 小时。向其中添加无水乙醇(1ml)。此后,向该混合物中相继添加 9.3mg 三苯膦、0.038ml 吗啉和 11.3mg 四(三苯膦)钨(0),在室温的氩气氛中搅拌该混合物 1 小时。向其中添加 THF,并用 5ml THF 进一步洗涤所得到的沉淀两次并真空干燥得到一种黄色粉末。然后通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色粉末并经过一种阴离子交换树脂 Amberlyst A-26(Cl⁻型),得到成为无色絮状物料的 13.3mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.19 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.27 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.48-1.58 (1H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.22-3.42 (5H, m), 3.72 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.84 (1H, br, m), 4.00 (2H, t, J = 3.6 Hz), 4.18-4.26 (2H, m), 4.51 (2H, t, J = 3.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.73 (1H, s)

实施例 23

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

在冰冷下将 1N 氢氧化钠水溶液(0.87ml)加入合成实施例 9 所述的 289mg (3S,5S)-3-乙酰硫基-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷在 5ml 甲醇中形成的溶液中, 并搅拌该混合物 15 分钟。在冰冷下将 1N 氢氧化钠水溶液(0.75ml)加入其中, 并搅拌该混合物 15 分钟。通过添加 1N 的氢氯酸将混合物 pH 调为 7, 在减压下蒸馏除去甲醇, 将 10ml 半饱和盐水添加到其中, 并且用 10ml 二氯甲烷萃取该混合物三次, 然后用无水硫酸镁干燥, 过滤并除去溶剂, 得到成为黄色油的 244mg 硫醇化合物。在氩气氛中冰冷下将 N,N-二异丙基乙胺(0.115ml)滴加到 143mg 该硫醇和 247mg(1R,5R,6S)-2-(二苯基磷酰基)氧-6-((1R)-1-羟乙基)--1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 1.5ml 无水乙腈中形成的溶液中, 并搅拌该混合物 2 小时。将水(10ml)加入其中, 并用 10ml 氯仿萃取该混合物三次, 用无水硫酸镁干燥混合的有机层, 然后过滤, 并蒸馏除去溶剂, 得到 423mg 黄色油。通过色谱柱法用硅胶(乙酸乙酯:甲醇=95:5)纯化该油, 得到成为无色无定形物料的 153.4mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.36 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.80-1.88 (1H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 3.21-3.75 (5H, m), 3.60-3.68 (1H, m), 3.99-4.26 (4H, m), 4.62-4.72 (4H, m), 5.24-5.48 (4H, m), 5.90-6.15 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.94 (1H, s)

MS (ES): 573 (M⁺+H)

b) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

将四(三苯膦)钨(0)(16.4mg)加入 81.1mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基

基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 0.092ml N-甲基苯胺在 1.0ml 无水二氯甲烷中形成的溶液中，并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 45 分钟。向其中添加蒸馏水(3ml)和 10ml 乙酸乙酯以除去不溶物。用 3ml 乙酸乙酯洗涤水层两次并在减压下浓缩，并冷冻干燥浓缩液以得到一种黄色絮凝物料，通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该物料，得到成为无色絮凝物料的 10.3mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.20 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.72-1.82 (1H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 3.23-3.27 (2H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.44-3.47 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.92-4.04 (2H, m), 4.20-4.28 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.13 (1H, s)

实施例 24 -

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

将碘代甲烷(1.2ml)加入实施例 23-a)所述的 113.3mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中，并将该混合物在室温避光状态下在氩气氛中搅拌过夜。在减压下蒸馏除去过量的试剂，并通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化该残留物，得到成为黄色粘性物料的 84.6mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-

甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐。

NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.39 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 1.73-1.83 (1H, m), 2.62-2.72 (1H, m), 3.29-3.41 (6H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 4.25 (3H, s), 4.65-4.85 (4H, m), 5.26-5.49 (6H, m), 5.90-6.02 (2H, m), 7.42 (1H, s), 8.41 (1H, s)

MS (ES): 587 (M^+)

b) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

将四(三苯膦)钨(0)(13.6mg)加入 84.6mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐和 0.077ml N-甲基苯胺在 1.2ml 无水 DMF 中形成的溶液中, 并且在室温氩气氛中搅拌该混合物 40 分钟。真空蒸馏除去 DMF, 向其中添加 5ml 蒸馏水, 并用 5ml 乙酸乙酯洗涤该混合物三次, 在减压下浓缩, 并冷冻干燥浓缩液, 得到 74.7mg 黄色絮凝物料。通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色絮凝物料, 得到成为无色絮凝物料的 21.2mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm): 1.21 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.81-1.91 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.38-3.50 (5H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 4.05-4.11 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.21-4.26 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.95 (1H, s), 9.71 (1H, s)

实施例 25

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑

鎗-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

将三氯甲磺酸 2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙酯(20.9mg)加入 32.3mg 实施例 23-a)所述的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 0.5ml 无水二氯乙烷中形成的溶液中,并在室温氩气氛中搅拌该混合物 2 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂,得到成为棕色粘性物料的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎗-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯三氯甲磺酸盐。

将乙酸(0.0034ml)和 0.057ml1M 的氯化四正丁铵 / THF 溶液加入该化合物在 0.5ml 无水 THF 中形成的溶液中,并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 2 小时。向该溶液中添加无水乙醇(0.5ml),并向其中相继添加 5.9mg 三苯膦、0.012ml 吗啉和 3.6mg 四(三苯膦)钨(0),在室温的氩气氛中搅拌该混合物 1 小时。向其中添加 THF(10ml),并用 3mlTHF 进一步洗涤所得到的沉淀两次并真空干燥制备一种黄色粉末,通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色粉末并经过一种阴离子交换树脂 Amberlyst A-26(Cl⁻型),得到成为无色絮凝物料的 4.4mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ ($\underline{\text{HOD}}$ =4.80 ppm) : 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.81-1.91 (1H, m), 2.69-2.84 (1H, m), 3.31-3.48 (5H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 3.98-4.12 (4H, m), 4.21-4.60 (2H, m), 4.49 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.70 (1H, s), 7.97 (1H, s), 9.27 (1H, s)

实施例 26

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎗-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并

[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

将 2-碘乙酰胺(96.1mg)加入实施例 23-a)所述的 33.9mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 0.5ml 无水丙酮中形成的溶液中,并将该混合物在室温氩气氛中搅拌 20 小时。在减压下蒸馏除去溶剂,并通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化该残留物,得到成为淡黄色固体的 34.5mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐。

NMR (CD_3OD) δ : 0.85-0.98 (1H, m), 1.23 (3H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.76-1.87 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 3.23-3.56 (4H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.09-4.38 (4H, m), 4.58-4.78 (5H, m), 5.20-5.41 (5H, m), 5.89-6.04 (2H, m), 7.20-7.42 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.00 (1H, s)

MS (FAB^+): 630 (M^+)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

将乙酸(0.01ml)和 0.18ml1M 的氯化四正丁铵 / THF 溶液加入 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐和该化合物在 1ml 无水 THF 中形成的溶液中,并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 1.5 小时。向该溶液中添加无水乙醇(1ml),并向其中相继添加 9.3mg 三苯膦、0.038ml 吗啉和 11.3mg 四(三苯膦)钨(0),在室温的氩气氛中搅拌该混合物 1 小时。向其中添加 THF(10ml),并用 5mlTHF 进一步

洗涤所得到的沉淀两次并真空干燥得到一种黄色粉末，通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色粉末，得到成为无色絮凝物料的 3.5mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}=4.80\text{ ppm}$) : 1.22 (3H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 1.82-1.93 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.30-3.50 (5H, m), 3.65-3.68 (1H, m), 3.96-4.27 (4H, m), 5.27 (2H, s), 7.68 (1H, s), 8.00 (1H, s), 9.31 (1H, s)

实施例 27

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯三氟甲磺酸盐

将三氟甲磺酸 2-氟乙酯(76.4mg)加入 32.3mg 实施例 23-a)所述的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中，并在室温氩气氛中搅拌该混合物 2 小时。在减压下蒸馏除去溶剂，通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化该残留物，得到成为黄色粘性物料的 54.1mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯三氟甲磺酸盐。

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22-1.40 (6H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.05-2.08 (1H, m), 2.52-2.55 (1H, m), 3.20-3.35 (5H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.20-4.30 (4H, m), 4.63-4.98 (6H, m), 5.33

-5.48 (4H, m), 5.89-6.00 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.95 (1H, s), 9.78 (1H, s)

MS (FAB⁺): 619 (M⁺)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢氯酸盐

将无水 THF(0.7ml)和 0.7ml 无水乙醇加入 54.1mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中,并向其中相继加入 7.9mg 三苯膦、0.016ml 吗啉和 4.2mg 四(三苯膦)钨(0),并在室温氩气氛中搅拌该混合物 55 分钟。向其中添加 THF(10ml),并用 3ml THF 进一步洗涤所得到的沉淀两次并真空干燥得到一种黄色粉末,通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色粉末,并经过一种阴离子交换树脂 Amberlyst A-26(Cl⁻型)得到成为无色絮凝物料的 4.1mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.21 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.82-1.92 (1H, m), 2.79-2.80 (1H, m), 3.33-3.49 (5H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 4.04-4.28 (4H, m), 4.70-4.98 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.98 (1H, s), 9.31 (1H, s)

实施例 28

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯

重复实施例 23-a)所述方法,由 474.5mg 合成实施例 10 所述(3S,5S)-3-

乙酰巯基-1-烯丙氧基羧基-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷制得黄色油状 362.4mg 硫醇化合物。由此硫醇化合物和 544.2mg(1R,5R,6S)-2-(二苯基膦酰基)氧基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯制得(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]巯基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯(255.4mg), 为无色非晶形产物。

NMR (CDCl₃) δ : 1. 27 (3H, d, J=7. 1Hz), 1. 36 (3H, d, J=6. 2Hz), 1. 65-1. 82 (1H, m), 2. 40 (3H, s), 2. 45-2. 58 (1H, m), 2. 90-3. 01 (1H, m), 3. 25-3. 40 (5H, m), 3. 60-3. 67 (1H, m), 4. 15-4. 28 (3H, m), 4. 62-4. 88 (4H, m), 5. 23-5. 48 (4H, m), 5. 91-6. 03 (2H, m), 7. 06 (1H, s), 7. 86 (1H, s)

MS (FAB⁺): 587 (M⁺)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]巯基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

重复实施例 23-b)所述方法, 制得 53.2mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]巯基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯, 得到 5.8mg 所述标题化合物, 为无色絮凝物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4. 80ppm): 1. 19 (3H, d, J=7. 4Hz), 1. 27 (3H, d, J=6. 2Hz), 1. 72-1. 82 (1H, m), 2. 41 (3H, s), 2. 71-2. 81 (1H, m), 3. 18-3. 46 (5H, m), 3. 62-3. 68 (1H, m), 3. 89-4. 04 (1H, m), 4. 18-4. 26 (2H, m), 7. 06 (1H, s), 8. 12 (1H, s)

实施例 29

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(3,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(3,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐

重复实施例 24-a)所述方法, 由 53.7mg 实施例 28-a)所述(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯制得 66.7mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(3,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐, 为黄色粘性产物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 1.10–1.15 (6H, m), 1.59–1.68 (1H, m), 2.45–2.63 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.12–3.54 (5H, m), 3.83–3.71 (5H, m), 4.35–4.65 (4H, m), 5.01–5.33 (4H, m), 5.72–5.88 (2H, m), 7.89 (1H, s), 9.48 (1H, s)

$\text{MS (FAB}^+)$: 601 (M^+)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(3,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

重复实施例 24-b)所述方法, 由 66.7mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(3,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐制得 5.9mg 所述标题化合物, 为无色絮凝物。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.76–1.86

(1H, m), 2.50 (3H, s), 2.73–2.84 (1H, m), 3.30–3.48 (5H, m), 3.66–3.74 (1H, m), 3.98–4.07 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.20–4.26 (2H, m), 7.59 (1H, s), 9.21 (1H, s)

实施例 30

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-氨基甲酰基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐

重复实施例 26-a)所述方法, 由 57.6mg 实施例 28-a)所述(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯制得 70.9mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-氨基甲酰基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐, 为黄色粘性产物。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 1.14–1.22 (6H, m), 1.72–1.86 (1H, m), 2.57–2.62 (3H, m), 2.62 (3H, s), 3.10–3.60 (5H, m), 3.80–4.32 (5H, m), 4.52–4.78 (4H, m), 5.12–5.45 (6H, m), 5.87–5.98 (2H, m), 6.89 (1H, br. s), 7.70 (1H, br. s), 7.95 (1H, s), 9.70 (1H, s)

MS (FAB⁺): 644 (M^+)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

氢碘酸盐

重复实施例 26-b)所述方法, 由 70.9mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-氨基甲酰基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐制得 11.6mg 所述标题化合物, 为无色絮凝物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80\text{ ppm}$): 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.62–1.71 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.65–2.73 (1H, m), 3.27–3.40 (5H, m), 3.44–3.56 (1H, m), 3.77–3.98 (2H, m), 4.20–4.28 (2H, m), 5.26 (2H, s), 7.64 (1H, s)

实施例 31

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯

重复实施例 23-a)所述方法, 由 766.4mg 合成实施例 11 所述(3S,5S)-3-乙酰硫基-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷制得黄色油状 653.0mg 硫醇化合物。由此硫醇化合物和 891.6mg(1R,5R,6S)-2-(二苯基膦酰基)氧基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯制得(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯(560.2mg), 为无色非晶形产物。

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.29 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.76–1.83 (1H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.96–3.08 (1H, m), 3.19–3.28 (4H, m), 3.52–3.58 (1H, m), 4.0

4-4.21 (4H, m), 4.57-4.68 (3H, m), 4.75-4.80 (1H, m), 5.18-5.42 (4H, m), 5.83-5.98 (2H, m), 6.81 (1H, s), 6.97 (1H, s)
MS (TS) : 587 ($M^+ + H$)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

重复实施例 23-b)所述方法, 由 77.3mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯制得 12.4mg 所述标题化合物, 为白色粉末状物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm) : 1.19 (3H, d, J =7.2 Hz), 1.27 (3H, d, J =6.3 Hz), 1.71-1.81 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.71-2.81 (1H, m), 3.24 (2H, d, J =7.2 Hz), 3.32-3.46 (3H, m), 3.60-3.67 (1H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.20-4.28 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.54 (1H, s)

实施例 32

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(5,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐

重复实施例 24-a)所述方法, 由 71.2mg 实施例 31-a)所述(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯制得 88.4mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5,6-二甲基咪唑并[5,1-b]

噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐, 为黄色油状物。

NMR (CDCl₃) δ : 1.18-1.33 (6H, m), 1.65-1.83 (1H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.20-3.35 (3H, m), 3.55-3.67 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.15-4.26 (2H, m), 4.55-4.64 (3H, m), 4.70-4.76 (1H, m), 5.19-5.43 (8H, m), 5.84-5.96 (2H, m), 7.55 (1H, s), 8.06 (1H, s)

MS (TS): 601 (M⁺)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(5,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

重复实施例 24-b)所述方法, 由 88.4mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5,6-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐制得 11.0mg 所述标题化合物, 为无色絮凝物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.21 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.80-1.85 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.79-2.89 (1H, m), 3.36-3.50 (5H, m), 3.70-3.77 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.02-4.11 (2H, m), 4.21-4.27 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.86 (1H, s)

实施例 33

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑

并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐

重复实施例 26-a)所述方法, 由 45.2mg 实施例 31-a)所述(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯制得 83.4mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐, 为黄色油状物。

NMR (CD_3OD) δ : 1.23 (3H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.78-1.89 (1H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.49-3.59 (1H, m), 3.83-3.93 (1H, m), 4.08-4.18 (2H, m), 4.21-4.38 (2H, m), 4.61-4.76 (4H, m), 5.17-5.42 (6H, m), 5.89-6.03 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.01 (1H, s)

MS (Ts-Pos): 644 (M^+)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

重复实施例 26-b)所述方法, 由 83.4mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐制得 6.3mg 所述标题化合物, 为浅黄色絮凝物。

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1.21 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.80-1.90 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.77-2.88 (1H, m), 3.31-3.49 (5H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 4.02-4.

1.3 (2H, m), 4.20-4.28 (2H, m), 5.19 (2H, s),
7.55 (1H, s), 7.92 (1H, s)

实施例 34

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯

重复实施例 10-a)所述方法, 由 169mg 合成实施例 12 所述(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-3-苯甲酰基硫基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷和 162mg(1R,5R,6S)-2-(二苯基膦酰基)氧基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯制得 86.2mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯。

NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.34 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.96 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.00-3.60 (6H, m), 3.90-4.35 (4H, m), 4.55-4.97 (4H, m), 5.20-5.48 (4H, m), 5.97 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.37 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.95 (1H, s)

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

重复实施例 10-b)所述方法, 由 43.2mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯制得 11.1mg 所述标题化合物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.17 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.27 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.75 (1H, m), 2.71 (1H, m), 3.19 (2H, d, J=7.1 Hz), 3.25-3.

4.8 (3H, m), 4.03 (2H, m), 4.20 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.64 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.15 (1H, s)

实施例 35

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5R)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

将碘甲烷(0.468ml)加入到 43.0mg 实施例 34-a)所述(1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯中,于室温氩气氛避光状态下,将混合物搅拌 19 小时。减压蒸馏除去过量试剂,得到(1R,5S,6S)-2-[(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯氢碘酸盐粗产物。利用上述制备的全部粗产物,重复实施例 11-b)所述方法,得到 3.2mg 所述标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.22 (3H, d, J=6.92 Hz), 1.29 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.86 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.46-3.58 (4H, m), 3.78 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.05-4.28 (4H, m), 7.56 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.94 (1H, d, J=4.4 Hz), 9.29 (1H, s)

实施例 36

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯(立体异构体 A)

于冰冷却下，将 1N 氢氧化钠水溶液(0.78ml)加入到 0.25g 合成实施例 14 所述(3S)-3-乙酰硫基-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷(立体异构体 A)的 5ml 甲醇溶液中，混合物于室温下搅拌 15 分钟。通过加入 1N-盐酸水溶液将混合物调至 pH7，向其中加入二氯甲烷，混合物用水和饱和盐水连续洗涤，有机层用硫酸镁干燥，蒸除溶剂，得到硫醇化合物。于冰冷却下 30 分钟内，向 0.27g(1R,5S,6S)-2-(二苯基膦酰基)氧基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯的 4ml 乙腈溶液中加入二异丙基乙基胺(0.14ml)，向反应混合物中加入乙酸乙酯，混合物连续用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥。蒸除溶剂，残余物经硅胶柱色谱纯化，得到 0.26g(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯(立体异构体 A)。

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S)-5-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(立体异构体 A)

于冰冷却下，将三氯甲磺酸甲酯(0.022ml)加入到 80mg(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯(立体异构体 A)的 1ml 二氯甲烷溶液中，混合物于该温度下进行 1 小时。将反应混合物减压浓缩，向浓缩液中加入 DMF(2ml)、0.055ml N-甲基苯胺和 40mg 四(三苯基膦)钨(0)，混合物于室温氩气氛下搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩，向浓缩液中加入水。混合物用二氯甲烷洗涤，水层于 Cosmosil 40C18-PREP 和 Amberlyst A-26(Cl⁻型)上进行柱色谱纯化，得到 12.6mg 所述标题化合物。

实施例 37

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S)-5-[6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑并[5,1-b]噻唑-5-基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(立体异构体 A)

于冰冷却下，将 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-三氯甲磺酰氧基乙烷(58mg)加入到 87mg 实施例 36-a 所述(1R,5S,6S)-2-[(3S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代

青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯(立体异构体 A)的 1ml 二氯甲烷溶液中, 混合物于该温度下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 向其中加入 1.5ml THF、0.0095ml 乙酸和 0.156ml 1M 四丁基氟化铵/THF 溶液, 混合物于室温下搅拌 2 小时。向其中加入乙醇(1.5ml)、16mg 三苯膦、0.034ml 吗啉和 60mg 四(三苯基膦)钯(0), 混合物于室温氩气氛下搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩, 向浓缩液中加入水。混合物用二氯甲烷洗涤, 水层于 Cosmosil 40C18-PREP 和 Amberlyst A-26(Cl⁻型)上进行柱色谱纯化, 得到 22.5mg 所述标题化合物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.22 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.29 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.90-2.00 (1H, m), 2.75-2.87 (1H, m), 3.40-3.55 (3H, m), 3.87-4.00 (3H, m), 4.20-4.28 (2H, m), 4.45-4.53 (2H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 7.54 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.66 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=4.3 Hz)

实施例 38 -

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(E)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯

和(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯

于冰冷却下, 将 1N 氢氧化钠水溶液(0.69ml)加入到 0.24g 合成实施例 13 所述(3S,5S)-3-乙酰硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)的 3ml 甲醇溶液中, 混合物于该温度下搅拌 15 分钟。通过加入 1N-盐酸水溶液将混合物调至 pH7, 向其中加入二氯

甲烷，混合物用水和饱和盐水连续洗涤，并用硫酸镁干燥，蒸除溶剂，得到硫醇化合物。于冰冷却下，向 0.27g(1R,5S,6S)-2-(二苯基膦酰基)氧基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯的 4ml 乙腈溶液中加入二异丙基乙基胺(0.105ml)，将混合物搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯，混合物连续用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥。蒸除溶剂，残余物经硅胶柱色谱纯化，得到 78mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(E)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯和 147mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯。

b)(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

将(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯(80mg)溶于 1ml 二氯甲烷和 1ml DMF，向其中加入 N-甲基苯胺(0.060ml)和 40mg 四(三苯基膦)钨(0)，混合物于室温氩气氛下搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩，向浓缩液中加入乙酸乙酯，过滤收集生成的沉淀物，然后于 Cosmosil 40C18-PREP 和 Amberlyst A-26(Cl⁻型)上进行柱色谱纯化，得到 11.9mg 所述标题化合物。

NMR (D₂O) δ ($\underline{\text{HOD}}$ = 4.80 ppm) : 1.22 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.86–2.00 (1H, m), 2.82–2.94 (1H, m), 3.30–3.48 (3H, m), 3.62–3.70 (1H, m), 4.00–4.10 (1H, m), 4.18–4.30 (2H, m), 6.22–6.30 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.06 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.17 (1H, s)

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

于冰冷却下，将三氟甲磺酸甲酯(0.0155ml)加入到 67mg 实施例 38-a) 所述(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯的 1ml 二氯甲烷溶液中，混合物于该温度下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩，向浓缩液中加入二氯甲烷(1ml)、1ml DMF、0.050ml N-甲基苯胺和 40mg 四(三苯基膦)钯(0)，混合物于室温氩气氛下搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩，向浓缩液中加入水，混合物用二氯甲烷洗涤。水层于 Cosmosil 40C18-PREP 和 Amberlyst A-26(Cl⁻型)上进行柱色谱纯化，得到 6.0mg 所述标题化合物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.22 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.94–2.03 (1H, m), 2.87–3.03 (1H, m), 3.03–3.42 (1H, m), 3.45–3.53 (1H, m), 3.67–3.76 (1H, m), 4.10 (3H, s), 4.20–4.30 (1H, m), 6.40–6.48 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.50 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.29 (1H, s)

实施例 40

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

于冰冷却下，将三氟甲磺酸甲酯(0.0225ml)加入到 78mg 实施例 38-a) 所述(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(E)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯的 1ml 二氯甲烷溶液中，混合物于该温度下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩，向浓缩液中加入二氯甲烷(1ml)、1ml DMF、0.071ml

N-甲基苯胺和 60mg 四(三苯基膦)钯(0), 混合物于室温氩气氛下搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩, 向浓缩液中加入水, 混合物用二氯甲烷洗涤。水层于 Cosmosil 40C18-PREP 和 Amberlyst A-26(Cl⁻型)上进行柱色谱纯化, 得到 5.7mg 所述标题化合物。

NMR (D₂O) δ ($\underline{\text{HOD}}$ = 4.80 ppm) : 1.22 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.96–2.06 (1H, m), 2.80–3.05 (2H, m), 3.35–3.52 (2H, m), 3.68–3.80 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.10–4.18 (4H, m), 4.20–4.28 (2H, m), 6.53–6.63 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.65–7.72 (2H, m), 9.45 (1H, s)

实施例 41

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-环丙基甲基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

a)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-(2-环丙基甲基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯三氟甲磺酸盐

将环丙基甲基溴(0.044ml)和 56mg 碘化钠加入到实施例 31-a)所述 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯的 0.4ml 无水乙腈溶液中, 将混合物于室温氩气氛下搅拌 27 小时。减压蒸除溶剂, 残余物于 Sephadex LH-20 上经柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇 = 1:1), 得到 47.9mg 黄色油状(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-(2-环丙基甲基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯三氟甲磺酸盐。

NMR (CDCl₃) δ : 0.50–0.56 (2H, m), 0.71–0.

7.6 (2H, m), 1.18 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 1.68–1.80 (1H, m), 2.58–2.71 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.10–3.26 (4H, m), 3.40 (s, 3H), 3.53–3.68 (1H, m), 3.89–4.06 (1H, m), 4.10–4.28 (4H, m), 4.54–4.78 (4H, m), 5.15–5.40 (4H, m), 5.80–5.95 (2H, m), 7.59 (1H, br. s), 8.19, 8.34 (total 1H, each s)
 MS (ES) : 641 (M^+)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-环丙基甲基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

将无水 THF(0.7ml)和 0.7ml 无水乙醇加入到 47.9mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-(2-环丙基甲基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯三氟甲磺酸盐中, 向其中依次加入三苯膦(7.8mg)、0.016ml 吗啉和 4.3mg 四(三苯基膦)钨(0), 混合物于室温氩气氛下搅拌 1 小时。向其中加入 THF(10ml), 所得沉淀物进一步用 3ml THF 洗涤两次并真空干燥, 得到一黄色粉末, 然后将其于 Cosmosil 40C18-PREP 上经柱色谱纯化(水-甲醇), 得到 2.0mg 所述标题化合物, 为浅黄色粉末。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80$ ppm) : 0.46–0.48 (2H, m), 0.70–0.76 (2H, m), 1.21 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.46–1.55 (1H, m), 2.54–2.66 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.05–3.20 (3H, m), 3.26–3.44 (3H, m), 3.54–3.63 (1H, m), 4.80–4.89 (1H, m), 4.11 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.17–4.26 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.75 (1H, s)

实施例 42

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-氟乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸三氟甲磺酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-(2-氟乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯三氟甲磺酸盐

将三氟甲磺酸 2-氟乙酯(40.6mg)加入 30.6mg 实施例 31-a)所述的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中,并在室温氩气氛中搅拌该混合物 3.5 小时。在减压下蒸馏除去溶剂,通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化该残留物,得到成为黄色油的 36.4mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-(2-氟乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯三氟甲磺酸盐。

NMR (CD_3OD) δ : 1.23 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.77-1.90 (1H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.20-3.41 (4H, m), 3.43-3.56 (1H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 4.06-4.38 (4H, m), 4.62-4.80 (4H, m), 4.81-4.91 (4H, m), 5.20-5.42 (4H, m), 5.89-6.03 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.97 (1H, s)

MS (ES): 633 (M^+)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-氟乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸三氟甲磺酸盐

将无水 THF(0.5ml)和 0.5ml 无水乙醇加入 36.4mg(1R,5S,6S)-2-

[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-(2-氧乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯中。向其中相继加入三苯膦(5.5mg)、0.011ml 吗啉和 3.0mg 四(三苯膦)钼(0), 在室温的氩气氛中搅拌该混合物 1 小时。向其中添加 THF(10ml), 并用 3ml THF 进一步洗涤所得到的沉淀两次并真空干燥得到一种黄色粉末, 通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色粉末, 得到成为无色絮状物料的 3.1mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.21 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.81–1.92 (1H, m), 2.79–2.89 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.33–3.49 (4H, m), 3.69–3.85 (2H, m), 4.05–4.28 (3H, m), 4.09–4.93 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.89 (1H, s)

实施例 43

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[6-(2-羟乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸三氟甲磺酸盐

将三氟甲磺酸 2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙酯(20.4mg)加入 32.4mg 实施例 31-a)所述的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 0.5ml 无水二氯乙烷中形成的溶液中, 并在室温氩气氛中搅拌该混合物 2 小时。在减压下蒸馏除去过量的试剂, 得到成为棕色油的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯三氟甲磺酸盐。将乙酸(0.0033ml)和 0.056ml 1M 的氟化四正丁铵 / THF 溶液加入该化合物在 0.5ml 无水 THF 中形成的溶液中, 并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 1 小时。向其中添加无水乙醇(0.5ml)。向该混合物中相继添加三苯膦(5.8mg)、

0.012ml 吗林和 3.2mg 四(三苯膦)钯(0), 在室温的氩气氛中搅拌该混合物 1 小时。向其中添加 THF(10ml), 并用 3ml THF 进一步洗涤所得到的沉淀两次并真空干燥得到一种黄色粉末, 通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色粉末, 得到成为无色絮凝物料的 4.62mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm) : 1.21 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.81-1.91 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.31-3.49 (5H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 3.98 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 4.02-4.12 (2H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 4.41 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (ES) : 507 (M^+)

实施例 44

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-N,N-二甲基氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-N,N-二甲基氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

将实施例 31-a)所述的 N,N-二甲基氨基乙酰胺(0.03ml)和 41.5mg 碘化钠加入 32.5mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 0.5ml 无水 DMF 中形成的溶液中, 并在室温氩气氛中搅拌该混合物 27 小时。在减压下蒸馏除去溶剂。通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化该残留物, 得到成为黄色油的 42.1mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-N,N-二甲基氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-

甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐。

NMR (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.23 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.63–1.76 (1H, m), 2.46–2.59 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.12–3.41 (4H, m), 3.58–3.68 (1H, m), 3.91–4.02 (1H, m), 4.08–4.27 (4H, m), 4.53–4.65 (3H, m), 4.61–4.78 (1H, m), 5.16–5.40 (4H, m), 5.70 (1H, br. s), 5.80–5.95 (2H, m), 7.72 (1H, br. s), 8.78 (1H, s)

MS (TS): 672 (M^+)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-N,N-二甲基氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

将无水 THF(0.5ml)和 0.5ml 无水乙醇加入 42.1mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-N,N-二甲基氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐中。向其中相继加入三苯膦(5.8mg)、0.012ml 吗啉和 3.1mg 四(三苯膦)钨(0), 在室温的氩气氛中搅拌该混合物 1 小时。向其中添加 THF(10ml), 并用 3ml THF 进一步洗涤所得到的沉淀两次并真空干燥得到一种黄色粉末, 通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色粉末, 得到成为白色粉末的 10.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1.20 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.42–1.51 (1H, m), 2.51–2.66 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.00 (3H, m), 3.03–3.44 (6H, m), 3.15 (3H, s),

3. 50-3. 60 (1H, m), 3. 77-3. 86 (1H, m), 4. 18-4. 28 (2H, m), 5. 37 (2H, s), 7. 43 (1H, s), 7. 79 (1H, s)

实施例 45

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[6-甲氧基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-甲氧基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

将碘甲基甲醚(0.01ml)加入 34.0mg 实施例 31-a)所述的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 0.5ml 无水丙酮中形成的溶液中,并在室温氩气氛中搅拌该混合物 10 分钟。在减压下蒸馏除去溶剂。通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化该残留物,得到成为黄色油的 42.3mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-甲氧基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐。

NMR (CDCl₃) δ : 1. 18-1. 32 (6H, m), 1. 68-1. 80 (1H, m), 2. 58-2. 70 (1H, m), 3. 03 (3H, s), 3. 12-3. 28 (2H, m), 3. 45 (3H, s), 3. 91-4. 02 (1H, m), 4. 08-4. 27 (4H, m), 3. 90-4. 36 (3H, m), 4. 52-4. 72 (4H, m), 5. 17-5. 49 (4H, m), 5. 71 (1H, br. s), 5. 80-5. 97 (2H, m), 7. 88 (1H, s), 8. 10 (1H, br. s)

MS (TS): 631 (M⁺)

b) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[6-甲氧基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

(内盐)

将无水 THF(0.5ml)和 0.5ml 无水乙醇加入 47.9mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-甲氧基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐中。在室温的氩气氛中用 75 分钟向其中相继加入三苯膦(5.8mg)、0.012ml 吗啉和 3.2mg 四(三苯膦)钨(0)。向其中添加 THF(10ml),并用 3mlTHF 进一步洗涤所得到的沉淀两次并真空干燥得到一种黄色粉末,通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色粉末,得到成为无色絮凝物料的 2.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.21 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.42-1.55 (1H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.03-3.43 (6H, m), 3.42 (3H, s), 3.54-3.61 (1H, m), 3.79-3.87 (1H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 5.64 (2H, s), 7.65 (1H, s), 7.80 (1H, s)

实施例 46

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-乙氧羰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐
(内盐)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[6-乙氧羰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢溴酸盐

将溴乙酸乙酯(0.04ml)加入 42.6mg 实施例 31-a)所述的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 0.7ml 无水丙酮中形成的溶液中,并在室温氩气氛中搅拌该混合物 1 小时。在减压下蒸馏除去溶剂。通过色谱柱法用 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化该残留物,得到成为棕色油的 49.7mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧

基羧基-5-[6-乙氧羰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢溴酸盐。

NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.66–1.76 (1H, m), 2.40–2.68 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.10–3.45 (4H, m), 3.52–3.68 (1H, m), 3.90–4.02 (1H, m), 4.05–4.27 (5H, m), 4.53–4.67 (3H, m), 4.70–4.79 (1H, m), 5.16–5.45 (4H, m), 5.50 (1H, br. s), 5.81–5.96 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.00 (1H, br. s)

MS (TS): 673 (M^+)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[6-乙氧羰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

将无水 THF(0.6ml)和 0.6ml 无水乙醇加入 49.7mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[6-乙氧羰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基]甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢溴酸盐中。向其中相继加入三苯膦(6.9mg)、0.014ml 吗啉和3.8mg 四(三苯膦)钨(0),并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 55 分钟。添加 THF(10ml),并用 3ml THF 进一步洗涤所得到的沉淀两次并真空干燥得到一种黄色粉末,通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP(水-甲醇)纯化该黄色粉末,得到成为无色絮凝物料的 1.6mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm): 1.21 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.44–1.57 (1H, m), 2.50–2.67 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.01–3.47 (5H, m), 3.50

-3.87 (3H, m), 4.19-4.27 (2H, m), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.24 (2H, s), 7.52 (1H, s), 7.79 (1H, s)

实施例 47

(1R,5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐和
(1R,5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-(1(R)-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(几何异构体的混合物)

在冰冷下将 1N 氢氧化钠水溶液(1.2ml)加入合成实施例 15 所述的 0.42g (3S,5S)-3-乙酰硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷在 7ml 甲醇中形成的溶液中,并在该温度下搅拌该混合物 15 分钟。通过添加 1N 的氢氟酸水溶液将混合物 pH 调为 7,向其中添加二氯甲烷,并用水和饱和盐水相继洗涤该混合物,用硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂,得到一种硫醇化合物。在冰冷下将二异丙基乙胺(0.29ml)加到该硫醇和 0.56g(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-(二苯基脒酰基)氧-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯在 4ml 乙腈中形成的溶液中,并搅拌该混合物 30 分钟。将乙酸乙酯加入该反应混合物中。用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水相继洗涤该混合物,并用硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂。通过色谱柱法用硅胶纯化该残留物,得到 0.47g (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-(1(R)-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(几何异构体的一种混合物)。

b) (1R,5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐和
(1R,5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

在冰冷下将三氟甲磺酸甲酯(0.017ml)加入 86mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-

(1(R)-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(几何异构体的一种混合物)在 1ml 二氯甲烷中形成的溶液中, 并在该温度下搅拌该混合物 1 小时。在减压下浓缩该反应混合物。向其中加入乙醇(1ml)、1mlTHF、0.033ml N-甲基吗啉和 16mg 三苯膦和 40mg 四(三苯膦)钯(0), 并在室温的氩气氛中搅拌该混合物 33 分钟。在减压下浓缩该反应混合物。向残留物中加入水, 并用二氯甲烷洗涤该混合物。通过色谱柱法用 Cosmosil 40C18-PREP 和 Amberlyst A-26(Cl⁻ 型)纯化水层, 得到 12.0mg(1R,5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐和 5.4mg(1R,5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

NMR (D₂O) δ : 1. 19 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 28 (3H, d, J=6. 3 Hz), 1. 55-1. 65 (1H, m), 2. 65-2. 80 (1H, m), 3. 10-3. 15 (1H, m), 3. 30-3. 45 (3H, m), 3. 80-3. 95 (1H, m), 4. 07 (3H, s), 4. 15-4. 30 (2H, m), 4. 30-4. 40 (1H, m), 6. 08 (1H, dd, J=11. 6, 9. 7 Hz), 6. 62 (1H, d, J=11. 6 Hz), 7. 60 (1H, s), 7. 92 (1H, s) (E) 体

NMR (D₂O) δ : 1. 22 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 28 (3H, d, J=6. 3 Hz), 1. 70-1. 80 (1H, m), 2. 70-2. 80 (1H, m), 3. 20-3. 30 (1H, m), 3. 30-3. 55 (3H, m), 3. 95-4. 05 (1H, m), 4. 07 (3H, s), 4. 15-4. 30 (3H, m), 6. 29 (1H, dd, J=15. 7 Hz, 7. 7 Hz), 6. 92 (1H, d, J=15. 7 Hz), 7. 57 (1H, s), 7. 95 (1H, s)

(5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐和(5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a) (5S,6S)-2-[(3S,5S)-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-(1(R)-羟乙基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(几何立体异构体混合物)

于冰冷却下, 将 1N 氢氧化钠水溶液(0.67 ml)加到合成实施例 15 的 (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷(0.24 g)(几何立体异构体混合物)的甲醇(6.3 ml)溶液中。在此温度下, 搅拌该混合物 15 分钟。用 1N 的盐酸水溶液把该混合物调到 pH 7, 向其加入二氯甲烷, 相继用水和饱和盐水进行洗涤, 硫酸镁干燥。蒸去溶剂得到硫醇化合物。冰冷却下, 向此硫醇和(5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-(二苯基膦酰基)氧碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(0.29 g)的乙腈(2 ml)溶液中加入二异丙基乙基胺(0.16 ml)。搅拌 30 分钟, 向此反应化合物中加入乙酸乙酯, 相继用饱和碳酸氢钠溶液和饱和盐水进行洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸去溶剂。残余物经硅胶柱色谱纯化得 0.18 g (5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-(1(R)-羟乙基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(几何立体异构体混合物)。

b) (5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐和(5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

于冰冷却下, 向(5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-(1(R)-羟乙基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(91 mg)(几何立体异构体混合物)的二氯甲烷(1 ml)溶液中加入三氟甲磺酸甲酯(0.018ml), 在此温度下搅拌 1 小时。减压浓缩后, 加入 1 ml 甲醇、1 ml 四氢呋喃、0.033 ml N-甲基吗啉、16 mg 三苯膦和 40 mg 四(三苯膦)钨(0)。氩气氛、室温下搅拌此混合物 30 分钟。向减压浓缩后的残余物中加水, 二氯甲烷洗涤, 水层用 Cosmosil 40C18-PREP 和 Amberlyst A-26(Cl⁻ 型)

色谱柱纯化得到 6.7 mg (5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐和 7.1 mg (5S,6S)-6-(1(R)-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐。

(Z)形

NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.55-1.75 (1H, m), 2.65-2.80 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.15-4.25 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 6.08 (1H, dd, $J=11.6$ Hz, 9.7 Hz), 6.63 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.92 (1H, s)

(E)形

NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.80-1.95 (1H, m), 2.65-2.85 (1H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.15-4.35 (2H, m), 6.08 (1H, dd, $J=15.6$ Hz, 7.5 Hz), 6.94 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.96 (1H, s)

实施例 49

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

于冰冷却下, 将 1N 氢氧化钠水溶液(0.76 ml)加到合成实施例 16 的

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)吡咯烷(0.27 g)的甲醇(5 ml)溶液中。在此温度下,搅拌该混合物15分钟。用1N的盐酸水溶液中和该混合物,向其中加入二氯甲烷,相继用水和饱和盐水进行洗涤,硫酸镁干燥有机相。蒸去溶剂得到硫醇化合物。冰冷却下,向此硫醇和(1R,5S,6S)-2-(二苯基膦酰基)氧基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(0.38 g)的乙腈(2 ml)溶液中加入二异丙基乙基胺(0.14 ml)。在此温度下搅拌30分钟,向此反应化合物中加入乙酸乙酯,相继用饱和碳酸氢钠溶液和饱和盐水进行洗涤,硫酸镁干燥,蒸去溶剂。残余物经硅胶柱色谱(甲醇:乙酸乙酯=12:88)纯化得0.24 g (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)吡咯烷-3-基]硫基-6-(1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]吡咯烷-3-基]硫基-6-(1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

把65 mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)吡咯烷-3-基]硫基-6-(1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯溶解在0.75 ml乙醇和0.75 ml四氢呋喃中。向其中加入12 mg三苯膦和0.25 ml吗啉后,再加入40 mg四(三苯膦)钨(0),室温和氩气氛下搅拌30分钟。加入乙酸乙酯,此反应混合物为粉状物,然后经用Cosmosil 40C18-PREP(30%甲醇水溶液)色谱柱纯化该粉状物得到10 mg标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80\text{ ppm}$): 1.24 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.30 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.00-2.10 (1H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.05-3.10 (1H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, s), 8.28 (1H, s)

实施例 50

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-[(6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

铺-3-基]吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

于冰冷却下, 向实施例 49-a) 的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(80 mg)的二氯甲烷(1 ml)溶液中加入三氯甲磺酸甲酯(19 μ l), 在此温度下搅拌 1 小时。减压浓缩后, 将残余物溶解在 0.75 ml 乙醇和 0.75 ml 四氢呋喃中, 加入 12 mg 三苯膦、0.25 ml 吗啉和 40 mg 四(三苯膦) 钨(0)。氩气氛下、室温下搅拌此混合物 30 分钟。加入乙酸乙酯使此反应混合物转变为粉状物, 用 Cosmosil 40C18-PREP(30%的甲醇水溶液) 和 Amberlyst A-26(Cl⁻ 型)(水)色谱柱对此粉状物纯化得到 8.9 mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.24 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.90-2.00 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.98 (1H, dd, $J=5.3, 11.9$ Hz), 3.40-3.50 (3H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.11 (3H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 4.63 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.62 (1H, s), 9.35 (1H, s)

实施例 51

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[(6-氨基甲酰基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑铺-3-基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

向实施例 49-a) 的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(76 mg)的丙酮(1 ml)溶液中加入碘代乙酰胺(258 mg), 在蔽光氩气氛下、室温下搅拌 20 小时。减压蒸馏后, 用 Sephadex LH-20 色谱柱纯化(二氯甲烷: 甲醇=1:1), 将其溶解于 0.75 ml 乙醇和 0.75 ml 四氢呋喃中。向此溶液中加入 12 mg 三苯膦、0.025 ml 吗啉和 40 mg 四(三苯膦) 钨(0)。氩气氛下、室温下搅拌此混合物 30 分钟。用乙酸乙酯使此反应混合物转变为粉状物, 用 Cosmosil 40C18-PREP(15%的甲醇水溶液)色谱柱对此粉状

物纯化得到 17.9 mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.24 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.90–2.00 (1H, m), 2.80–2.90 (1H, m), 2.97 (1H, dd, $J=5.2, 11.8$ Hz), 3.35–3.50 (3H, m), 3.85–3.90 (1H, m), 4.20–4.30 (2H, m), 4.64 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 5.30 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s)

实施例 52

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

重复实施例 49-a) 的步骤, 但需用合成实施例 15 的 (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(几何立体异构体混合物) 0.42 g, 即可制得 0.27 g (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(几何立体异构体混合物)。

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

重复实施例 49-b) 的步骤, 但需用 86 mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(几何立体异构体混合物), 即可制得 8.6 mg 标题化合物(几何立体异构体混合物)。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.24 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.90–2.00

(1H, m), 2. 80-2. 90 (1H, m), 3. 35-3. 50 (3H, m), 3. 65-3. 80 (1H, m), 4. 00-4. 10 (1H, m), 4. 20-4. 45 (3H, m), 5. 94 (0. 5H, t, $J=11.2\text{ Hz}$), 6. 94 (0. 5H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 7. 03, 7. 07 (1H, s, each), 7. 76 (1H, s), 8. 14, 8. 18 (1H, s, each)

实施例 53

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2-(E)-(6-氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓]-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(E 形)(CP0742)和(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2-(Z)-(6-氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓]-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(Z 形)

重复实施例 51 步骤, 但需用实施例 52-a)的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 86 mg(几何立体异构体混合物), 即得标题化合物(E 形 11.0 mg; Z 形 9.2 mg).

(E 形).

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1. 24 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 30 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1. 50-1. 60 (1H, m), 2. 55-2. 70 (1H, m), 3. 03 (1H, dd, $J=3.6, 11.9\text{ Hz}$), 3. 25-3. 45 (3H, m), 3. 80-3. 95 (2H, m), 4. 15-4. 30 (2H, m), 5. 25 (2H, s), 6. 30 (1H, dd, $J=7.1, 15.9\text{ Hz}$), 6. 80 (1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 7. 62 (1H, s), 7. 94 (1H, s)

(Z 形).

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 1. 24 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1. 30 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1. 90-2. 00

(1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J=3.6, 11.9 Hz), 3.31 (1H, dd, J=6.1, 11.9 Hz), 3.35-3.45 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20-4.35 (3H, m), 5.28 (2H, s), 6.11 (1H, t, J=11.4 Hz), 6.58 (1H, d, J=11.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.95 (1H, s)

实施例 54

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

重复实施例 51 步骤, 但需用实施例 38-a) 的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 57 mg, 即得 2.3 mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.24 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.30 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J=3.6, 12.1 Hz), 3.26 (1H, dd, J=6.3, 12.1 Hz), 3.30-3.45 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.15-4.30 (3H, m), 5.28 (2H, s), 6.31 (1H, t, J=11.5 Hz), 6.50 (1H, d, J=11.5 Hz), 7.43 (1H, s), 7.70 (1H, s)

实施例 55

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧

酸盐酸盐

向实施例 38-a) 的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(E)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-(1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 (218 mg) 的乙腈 (2 ml) 溶液中加入碘代乙酰胺 (703 mg), 在蔽光氩气氛下、室温下搅拌 20 小时。减压蒸馏后, 用色谱柱 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1) 和 Amberlyst A-26(Cl⁻ 形)(水)) 纯化, 重复实施例 49-b) 的步骤, 但所用的是这里所得的纯化产品, 即可得到 40.5 mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ ($\underline{\text{HOD}}$ =4.80 ppm) : 1.24 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.30 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J=3.6, 12.1 Hz), 3.35-3.50 (3H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=7.5, 16.2 Hz), 6.80 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.62 (1H, s), 7.74 (1H, s)

实施例 56

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

向实施例 38-a) 的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(E)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-(1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 (55 mg) 的乙腈 (1 ml) 和二甲基甲酰胺 (0.5 ml) 溶液中加入碘化钠 (70 mg) 和二溴代丙酰胺 (71 mg), 在蔽光、室温下搅拌 36 小时。减压蒸馏除去溶剂后, 用色谱柱 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1) 纯化残余物, 重复实施例 49-a) 的步骤, 得到 2 mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ ($\underline{\text{HOD}}$ =4.80 ppm) : 1.24 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.30 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.50-1.60

(1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.00 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.07 (1H, dd, J=6.4, 11.6 Hz), 3.25-3.45 (2H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.70 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.54 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J=7.4, 15.9 Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s)

实施例 57

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-5-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

重复实施例 49-a) 的步骤, 但需用合成实施例 17 的(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷(0.25 g)(几何立体异构体混合物), 如此可制得(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-5-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 0.24 g(几何立体异构体混合物)。

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-5-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

重复实施例 51 的步骤, 但用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-5-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 135 mg, 制得标题化合物 12.3mg.

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.24 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.30 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=3.1, 11.8 Hz), 3.35-3.55 (3H, m), 3.90-4.0

0 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 5.28 (2H, s), 6.83 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.73 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=4.4$ Hz)

实施例 58

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-5-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

重复实施例 49-a) 的步骤, 但需用合成实施例 18 的(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)吡咯烷(0.26 g)(几何立体异构体混合物), 即可制得(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-5-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(0.23 g)(几何立体异构体混合物)。

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-5-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

重复实施例 51) 的步骤, 但需用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-7-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(211 mg), 即可制得标题化合物 28.6 mg。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.24 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.35-3.45 (3H, m), 3.75-4.00 (3H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.30 (2H, s), 6.29 (1H, dd,

$J = 7.2, 16.0 \text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J = 16.0 \text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$)

实施例 59

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(E 形)和(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(Z 形)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[[2-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

重复实施例 49-a) 的步骤, 但需用合成实施例 19 的(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)吡咯烷(0.20 g)(几何立体异构体混合物), 制得 0.20 g (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[[2-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(几何立体异构体混合物)。

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(E 形)和(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(Z 形)

重复实施例 51 的步骤, 但需使用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[[2-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(0.20 g)(几何立体异构体混合物), 即可制得标题化合物(E 形 10.5 mg, Z 形 6.2 mg)。

(E 形)

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD} = 4.80 \text{ ppm}$): 1.24 (3H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.30 (3H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), $1.50 - 1.60$ (1H, m), 2.51 (3H, s), $2.55 - 2.70$ (1H, m), $3.$

0.3 (1H, d-d, $J=3.6, 12.1$ Hz), 3.25-3.45 (3H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.25 (2H, m), 6.22 (1H, dd, $J=7.4, 15.1$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.60 (1H, s)

(Z 形)

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}=4.80$ ppm) : 1.22 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.25-1.30 (3H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.65-3.90 (3H, m), 4.10-4.25 (3H, m), 5.27 (2H, s), 6.10 (1H, t, $J=11.1$ Hz), 6.55 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 7.65 (1H, s)

实施例 60

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(E 形)和(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(氨基甲酰基甲基)-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(Z 形)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

重复实施例 49-a) 的步骤, 但用合成实施例 20 的(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)吡咯烷(0.20 g)(几何立体异构体混合物), 制得(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(0.15 g)(几何立体异构体混合物)。

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(氨基甲酰基甲基)-2-甲基咪唑并[5,1-b]

噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(E形)和(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-氨基甲酰基甲基)-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐(Z形)

重复实施例 51 步骤, 但用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(0.15 g)(几何立体异构体混合物), 即可制得标题化合物(E形 10.2 mg, Z形 7.4 mg).

(E形)

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80$ ppm) : 1.24 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.55-2.70 (1H, m), 3.03 (1H, dd, $J=3.3, 11.9$ Hz), 3.25-3.45 (3H, m), 3.80-3.40 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.29 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J=7.4, 16.4$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.63 (1H, s)

(Z形)

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80$ ppm) : 1.18 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.25 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.45-1.55 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J=3.5, 11.8$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J=6.2, 11.9$ Hz), 3.40-3.50 (2H, m), 3.65-3.85 (3H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 6.38 (1H, t, $J=10.7$ Hz), 7.60 (1H, s)

实施例 61

(1R,5S,6S) -6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

重复实施例 23-a) 的步骤, 但用合成实施例 21 的(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-苯甲酰基硫基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷(671.9 mg), 如此制得 677.3 mg 黄色油状硫醇化合物。用此硫醇化合物和(1R,5S,6S)-2-(二苯磷酰基)氧基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(589.0 mg)制备无色无定形的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(344.2 mg)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.71-1.82 (1H, m), 2.40-2.54 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.99-3.60 (6H, m), 4.05-4.22 (4H, m), 4.55-4.80 (4H, m), 5.18-5.41 (4H, m), 5.84-5.96 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.17 (1H, s)

b) (1R,5S,6S) -6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

重复实施例 23-b) 的步骤, 但用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 44.0 mg, 制得白色粉状标题化合物 5.7 mg。

NMR (D₂O) δ ($\underline{\text{HOD}}=4.80$ ppm): 1.21 (3H, d, $J=$

6. 9 Hz), 1. 28 (3H, d, J = 6. 5 Hz), 1. 74-1. 89 (1H, m), 2. 45 (3H, s), 2. 75-2. 86 (1H, m), 3. 27-3. 98 (5H, m), 3. 62-3. 74 (1H, m), 3. 91-4. 09 (2H, m), 4. 20-4. 28 (2H, m), 7. 12 (1H, s), 7. 73 (1H, s)

实施例 62

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(6-甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

重复实施例 24-a) 的步骤, 但用实施例 61-a) 的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 47.4 mg, 即可制得黄色油状 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 53.4 mg.

NMR (CDCl₃) δ : 1. 21 (3H, d, J = 7. 2 Hz), 1. 27 (3H, d, J = 6. 3 Hz), 1. 82-1. 97 (1H, m), 2. 61 (3H, s), 2. 70-2. 81 (1H, m), 3. 26-3. 41 (5H, m), 3. 86-4. 22 (5H, m), 4. 15 (3H, s), 4. 52-4. 75 (4H, m), 5. 20-5. 43 (4H, m), 5. 89-6. 06 (2H, m), 7. 91 (1H, s), 8. 18 (1H, s)

MS (FAB⁺): 633 (M⁺)

b) (1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基-2-[(3S,5S)-5-(6-甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

重复实施例 24-b) 的步骤, 但用 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-

5-(6-甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 53.4 mg,即可制得无色絮凝状标题化合物 10.0 mg.

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.20 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.43-1.53 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.50-2.64 (1H, m), 3.00-3.46 (6H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.75-3.88 (1H, m), 4.10 (3H, s), 4.13-4.28 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.99 (1H, s)

实施例 63

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-(氨基甲酰基甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-(氨基甲酰基甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

重复实施例 26-a)的步骤, 但用实施例 61-a)的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 55.8 mg,即可制得黄色油状(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-(氨基甲酰基甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 73.1 mg.

NMR (CD_3OD) δ : 1.22 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.81-1.97 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.60-2.79 (1H, m), 3.27-3.54 (5H, m), 3.86-4.48 (5H, m), 4.50-4.71 (4H, m), 5.20-5.43 (4H, m), 5.32 (2H, s), 5.89-6.06 (2

H, m), 7.96 (1H, s), 8.24 (1H, s)

MS (TS) : 676 (M⁺)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-(氨基甲酰基甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基)硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

重复实施例 26-b) 的步骤, 但用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-(氨基甲酰基甲基-5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基)硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 73.1 mg, 即可制得白色絮状标题化合物 9.3 mg.

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.20 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.45-1.57 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.52-2.69 (1H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.19-3.42 (5H, m), 3.51-3.68 (1H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 4.17-4.28 (2H, m), 5.34 (2H, s), 7.83 (1H, s), 8.07 (1H, s)

实施例 64

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

重复实施例 23-a) 的步骤, 但用合成实施例 23 的(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-苯甲酰基硫基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷 303.0 mg, 制得黄色油状硫醇化合物 261.0 mg. 用此硫醇化合物和(1R,5S,6S)-2-(二苯胍酰基)氧基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(260.9 mg)制得无色无定形(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(186.7 mg).

NMR (CDCl₃) δ : 1.21–1.38 (6H, m), 1.77–1.87 (1H, m), 2.45–2.57 (1H, m), 3.03–3.40 (4H, m), 3.58–3.67 (1H, m), 3.95–4.25 (5H, m), 4.10–4.84 (4H, m), 5.22–5.47 (4H, m), 5.88–6.02 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.11 (1H, s)

MS (FAB⁺): 607 (M⁺)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

重复实施例 23-b)的步骤, 但制备(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 45.2 mg.如此制得白色粉状标题化合物 2.2 mg.

NMR (D₂O) δ ($\underline{\text{HOD}}$ = 4.80 ppm): 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.63–1.76 (1H, m), 2.69–2.80 (1H, m), 3.19–3.40 (5H, m), 3.42–3.60 (2H, m), 3.80–4.02 (2H, m), 4.20–4.28 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.55 (1H, s)

实施例 65

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(5-氯-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-氯-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐

重复实施例 24-a)的步骤, 但用实施例 64-a)的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 46.6 mg.即可制得黄色

油状(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-甲基-5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 57.9 mg.

NMR (CDCl₃) δ : 1.20–1.30 (6H, m), 1.55–1.65 (1H, m), 2.52–2.62 (1H, m), 3.20–3.50 (5H, m), 3.60–3.71 (1H, m), 4.06–4.25 (4H, m), 4.12 (3H, s), 4.50–4.77 (4H, m), 5.18–5.40 (4H, m), 5.82–5.98 (2H, m), 7.55 (1H, s), 8.30 (1H, s)

MS (FAB⁺): 623 (M⁺ + H)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(5-氯-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸氢碘酸盐

重复实施例 24-b) 的步骤, 但用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-氯-6-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯氢碘酸盐 57.9 mg. 制得无色絮状标题化合物 4.4 mg.

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.22 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.81–1.91 (1H, m), 2.80–2.90 (1H, m), 3.30–3.50 (6H, m), 3.69–3.75 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.02–4.15 (2H, m), 4.21–4.28 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.94 (1H, s)

实施例 66

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a) (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐

向实施例 64-a)的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(42.6 mg)的无水乙腈(2 ml)溶液中加入 2-碘乙酰胺(198.0 mg)和高氯酸铝(211.9 mg),在氩气氛下、室温下搅拌 48 小时。滤去不溶物,残余物经色谱柱 Sephadex LH-20(二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化后再用 Amberlyst A-26(Cl⁻ 形)(水))离子交换纯化,得到 48.3 mg 黄色油状(1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐。

NMR (CD₃ OD) δ : 1.30–1.45 (6H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.58–2.65 (1H, m), 3.35–3.45 (4H, m), 3.60–3.70 (5H, m), 4.40–4.65 (6H, m), 5.20–5.35 (5H, m), 5.90–6.05 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.97 (1H, s)

MS (ES): 665 (M⁺)

b) (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐酸盐

重复实施例 26-b)的步骤,但用(1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-氨基甲酰基甲基-5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐 48.3 mg,如此得到白色絮状标题化合物 1.0 mg.

NMR (D₂ O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.27 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.35 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.70–1.85

(1H, m), 2. 55-2. 70 (1H, m), 3. 20-3. 50 (5H, m), 3. 82-3. 92 (3H, m), 4. 20-4. 40 (2H, m), 5. 10 (2H, s), 7. 46 (1H, s), 7. 96 (1H, s)

实施例 67

(1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-5-(6-(2-氨基甲酰基乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a) (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-(2-氨基甲酰基乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐

向实施例 31-a)的(1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(43.1 mg)的无水二甲基甲酰胺(0.3 ml)溶液中加入3-溴丙酰胺(409.6 mg)和碘化钠(403.8 mg), 氩气氛下、室温下搅拌4天。减压蒸馏, 残余物经色谱柱 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1)纯化后再用 Amberlyst A-26(Cl⁻ 形)(水)离子交换纯化, 得到 47.5 mg 黄色油状(1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(6-(2-氨基甲酰基乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐。

NMR (CD₃ OD) δ : 1. 23 (3H, d, J=7. 1 Hz), 1. 28 (3H, d, J=6. 3 Hz), 1. 78-1. 85 (1H, m), 2. 52-2. 70 (2H, m), 2. 90 (3H, s), 2. 91-3. 00 (1H, m), 3. 20-3. 52 (5H, m), 3. 83-3. 90 (1H, m), 4. 08-4. 25 (5H, m), 4. 52-4. 70 (5H, m), 5. 20-5. 42 (4H, m), 5. 87-6. 02 (2H, m), 7. 66 (1H, s), 7. 97 (1H, s)

b) (1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-5-(6-(2-氨基甲酰基乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻

唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐盐酸盐⁻

重复实施例 26-b) 的步骤, 但用(1R,5S,6S) -2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-(6-(2-氨基甲酰基乙基)-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)甲基吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐(47.5 mg), 制得浅黄色絮状标题化合物 7.9 mg.

NMR (D₂ O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.19 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.40-1.50 (1H, m), 2.52-2.60 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.00-3.05 (1H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.22-3.28 (1H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 4.17-4.28 (2H, m), 4.54 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.50 (1H, s), 7.74 (1H, s)

实施例 68

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐盐酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-6-((1R)-1-羟乙基)-5-[2(E)-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯和(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-6-((1R)-1-羟乙基)-5-[2(Z)-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

冰冷却下, 于合成实施例 22 的(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羰基-5-[2-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(0.65 g)的甲醇(5 ml)溶液中加入氢氧化钠水溶液(1 N, 1.83 ml), 在此温度下, 搅拌 40 分钟, 用 1 N 的盐酸水溶液把 pH 调至 7 后, 向其中加入二氯甲烷, 接着萃取 3 次, 用饱

和盐水洗涤萃取液，硫酸镁干燥，蒸去溶剂得硫醇化合物。冰冷却下，向此硫醇化合物和(1R,5S,6S)-2-(二苯基膦酰基)氧基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(0.83 g)的乙腈(6 ml)溶液中加入二异丙基乙基胺(0.43 ml)，搅拌 3.6 小时，向此反应混合物中加入二氯甲烷，接着萃取 3 次，用饱和盐水洗涤萃取液，硫酸镁干燥，蒸去溶剂。残余物用硅胶色谱柱纯化(乙酸乙酯：甲醇=1:1)得到 389.1 mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-6-((1R)-1-羟乙基)-5-[2(E)-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 188.8 mg(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-6-((1R)-1-羟乙基)-5-[2(Z)-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯。

(E 形)

NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.37 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.84–1.96 (1H, m), 2.63–2.74 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.23–3.46 (4H, m), 3.68–3.78 (1H, m), 4.20–4.28 (2H, m), 4.10–4.35 (5H, m), 5.20–5.64 (4H, m), 5.88–6.01 (2H, m), 6.18–6.27 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.89 (1H, s)

MS (TS): 599 ($M^+ + H$)

(Z 形)

NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.36 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.75–1.90 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.58–2.70 (1H, m), 3.25–3.48 (3H, m), 3.63–3.70 (1H, m), 4.20–4.28 (2H, m), 4.55–4.95 (6H, m), 5.28–5.50 (4H, m), 5.93–6.

0.8 (2H, m), 6.45 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.90 (1H, s)

MS (TS) : 599 ($M^+ + H$)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐

于(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-6-((1R)-1-羟乙基)-5-[2(Z)-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(79.8 mg)的无水丙酮溶液中加入 2-碘乙酰胺(264.4 mg), 室温下、氩气氛下搅拌此混合物 18 小时后进行减压蒸馏, 残余物经残余物经色谱柱 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1)纯化后再用 Amberlyst A-26(Cl^- 形)(水)离子交换纯化, 得到 104.2 mg 黄色油状 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐。

NMR (CD_3OD) δ : 1.23-1.35 (6H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.60-2.90 (3H, m), 3.38-3.57 (3H, m), 3.90-4.15 (3H, m), 4.20-4.24 (1H, m), 4.50-4.85 (4H, m), 5.18-5.28 (4H, m), 5.40&5.46 (total 1H, s, each), 5.90-6.02 (2H, m), 6.20-6.32 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 7.22&7.40 (total 1H, s, each), 7.55&7.71 (total 1H, s, each)

MS (TS) : 656 ($M^+ + H$)

c) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-

2-烯-3-羧酸盐

于(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐(104.2 mg)的四氢呋喃(0.8 ml)和无水乙醇(0.8 ml)中,相继加入三苯膦(14.2 mg)、吗啉(0.029 mg)和四(三苯膦)钼(0)(8.8 mg),室温下、氩气氛下搅拌1小时后加入10 ml 四氢呋喃,用5 ml 四氢呋喃洗涤所得沉淀两次,真空干燥得到黄色粉状物,用Cosmosil 40C18-PREP(甲醇水溶液)进行柱色谱纯化得到5.7 mg 无色絮状标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{H}OD=4.80\text{ ppm}$): 1.20 (3H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.54-1.64 (1H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.01-3.06 (1H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.76-3.74 (1H, m), 4.10-4.28 (3H, m), 5.20 (2H, s), 6.31 (1H, t, $J=10.4\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.56 (1H, s)

实施例 69

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(E)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐

重复实施例 68-b)的步骤,但用实施例 68-a)的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(E)-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(67.1 mg),如此

制得黄色油状 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(E)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐 90.9 mg.

NMR (CD₃ OD) δ : 1.25-1.31 (6H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.60-2.67 (2H, m), 2.75-2.92 (1H, m), 3.43-3.54 (2H, m), 3.97-4.25 (3H, m), 4.60-4.75 (4H, m), 4.85-4.90 (3H, m), 5.15-5.40 (4H, m), 5.85-6.00 (2H, m), 6.45-6.55 (1H, m), 6.72 & 6.77 (total 1H, s, each), 7.50 (1H, s), 7.69 (1H, s)

MS (TS): 656 (M⁺ + H)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐酸盐

重复实施例 68-c) 的步骤, 但用 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-氨基甲酰基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐 90.9 mg, 制得无色絮状标题化合物 6.9 mg.

NMR (D₂ O) δ (HOD = 4.80 ppm): 1.23 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.98-2.09 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.88-2.97 (1H, m), 3.36-3.50 (3H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.10-4.28 (3H, m), 4.57 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.22 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J₁ = 15.5 Hz, J₂ = 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, s)

实施例 70

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)- (6-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2(Z)- (6-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯

于实施例 38-a)的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2(Z)- (咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(78.2 mg)的无水丙酮溶液中加入 1-碘乙烷(1.1 ml), 室温下、氩气氛下搅拌此混合物 24 小时后进行减压蒸馏, 残余物经色谱柱 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1)纯化后再用 Amberlyst A-26(Cl⁻ 形)(水))离子交换纯化, 得到 90.4 mg 黄色油状 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2(Z)- (6-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐。

NMR (CD₃ OD) δ : 1.22-1.30 (6H, m), 1.64 (3H, t, J=7, 1Hz), 1.80-1.98 (1H, m), 2.15-2.18 (3H, m), 2.60-2.62 (2H, m), 2.80-3.05 (1H, m), 3.40-3.65 (3H, m), 3.82-4.28 (3H, m), 4.62-4.80 (4H, m), 5.18-5.48 (2H, m), 5.86-6.02 (1H, m), 6.30-6.58 (2H, m), 7.56&7.70 (total 1H, s, each), 7.89&7.91 (total 1H, s, each), 7.85-7.92 (1H, m), 9.60&9.70 (total 1H, s, each)

MS (FAB⁺): 613 (M⁺ + H)

b)(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

重复实施 68-c) 的步骤, 但用 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐 90.4 mg, 制得无色絮状标题化合物 10.4 mg.

NMR (D_2O) δ ($H_2O = 4.80 ppm$): 1.19 (3H, d, $J = 7.1 Hz$), 1.28 (3H, d, $J = 6.4 Hz$), 1.57 (3H, t, $J = 7.4 Hz$), 1.55–1.60 (1H, m), 2.58–2.60 (1H, m), 3.00–3.05 (1H, m), 3.22–3.30 (1H, m), 3.33–3.42 (3H, m), 3.78–3.85 (2H, m), 4.15–4.28 (2H, m), 4.38–4.44 (2H, q, $J = 7.4 Hz$), 6.29 (1H, t, $J = 9.4 Hz$), 6.47 (1H, d, $J = 11.3 Hz$), 7.37 (1H, s), 7.69 (1H, s)

实施例 71

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸三氟甲磺酸盐

将三氟甲烷磺酸 2-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙酯(42.2 mg)加到实施例 38-a)的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(51.8 mg)的无水二氯乙烷(0.5 ml)溶液中, 室温下, 氩气氛下搅拌 1.5 小时。减压蒸馏除去过量试剂后得到棕色粘性(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-(2-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯三氟甲磺酸盐。向该化合物的无水四氢呋喃(0.5 ml)溶液中加入乙酸(0.0054 ml)和四-正-丁基氟化铵/四氢

呋喃溶液(0.09 ml 1 M).室温下,氩气氛下搅拌 2.5 小时。向此溶液中加入无水乙醇(0.5 ml)后,依次加入 10.4 mg 三苯膦、0.02 ml 吗啉和 5.2 mg 四(三苯膦)钼(0),室温下,氩气氛下搅拌此混合物 1 小时。加入 10 ml 四氢呋喃,所得沉淀物再用 3 ml 四氢呋喃洗涤两次,真空干燥得到黄色粉状物,经 Cosmosil 40C18-PREP(甲醇水溶液)柱色谱纯化得到 0.9 mg 无色絮状标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.21 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.94–2.06 (1H, m), 2.88–2.98 (1H, m), 3.33–3.54 (3H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 4.00–4.04 (2H, m), 4.08–4.19 (1H, m), 4.22–4.30 (1H, m), 4.48–4.54 (2H, m), 6.44 (1H, t, $J=10.7$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.40 (1H, s)

实施例 72

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐

于实施例 38-a)的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(51.8 mg)的无水乙醇(0.7 ml)溶液中加入 3-溴丙胺(273.4 mg)和碘化钠(274.8 mg),室温下,氩气氛下搅拌此混合物 5 天,减压蒸馏所得残余物经色谱柱 Sephadex LH-20 (二氯甲烷:甲醇=1:1)纯化后再用 Amberlyst A-26(Cl^- 形)(水)离子交换纯化,得到 51.0 mg 黄色油状

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐。

NMR (CD₃ OD) δ : 1.24–1.30 (6H, m), 1.80–1.95 (1H, m), 2.85–2.90 (4H, m), 2.95–3.00 (6H, m), 3.40–3.58 (1H, m), 3.94–4.15 (2H, m), 4.23–4.26 (1H, m), 4.55–4.80 (4H, m), 5.20–5.27 (2H, m), 5.40–5.48 (2H, m), 5.90–6.02 (2H, m), 6.30–6.54 (1H, m), 7.08–7.10 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.98 (1H, s)

MS (TSP) : 656 (M⁺ + H)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

重复实施例 68-c)的步骤, 但用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐(51.0 mg), 即可得到 9.2 mg 无色絮状标题化合物。

NMR (D₂ O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.19 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.52–1.62 (1H, m), 2.58–2.68 (1H, m), 2.95–3.06 (3H, m), 3.22–3.45 (3H, m), 3.80–3.88 (1H, m), 4.63–4.72 (3H, m), 6.30 (1H, t, J=9.4 Hz), 6.48 (1H, d, J=11.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.71 (1H, s)

实施例 73

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐

将 198.9mg 三氟甲烷磺酸 2-氟乙基酯加到实施例 38-a)的(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(53.1 mg)的无水二氯乙烷 0.8 ml 中, 室温下, 氩气氛下搅拌此混合物 24 小时, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残余物经色谱柱(Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1))纯化后再用 Amberlyst A-26(Cl⁻ 形)(水))离子交换纯化, 得到 63.7 mg 黄色油状(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2(Z)-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐。

NMR (CD₃ OD) δ : 1. 51-1. 35 (6H, m), 1. 88-1. 95 (1H, m), 2. 70-2. 85 (1H, m), 3. 30-3. 60 (2H, m), 3. 95-4. 15 (4H, m), 4. 38-4. 60 (4H, m), 4. 70-5. 05 (7H, m), 5. 20-5. 45 (4H, m), 5. 88-6. 05 (2H, m), 6. 63-6. 68 (1H, m), 7. 60&7. 75 (total 1H, s, each), 7. 86&7. 94 (total 1H, s, each), 9. 65&9. 72 (total 1H, s, each)

MS (TSP): 631 (M⁺ + H)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

重复实施例 68-c) 的步骤, 但用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2(Z)-(6-(2-氯乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐(63.7 mg), 即可得到 5.1 mg 无色絮状标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm) : 1.22 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.96–2.04 (1H, m), 2.88–2.98 (1H, m), 3.32–3.40 (1H, m), 3.48–3.54 (2H, m), 3.70–3.76 (2H, m), 4.08–4.15 (1H, m), 4.21–4.28 (2H, m), 4.70–4.75 (1H, m), 4.90–4.98 (3H, m), 6.44 (1H, t, $J=9.9$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 9.44 (1H, s)

实施例 74

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氯基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2(Z)-6-环丙基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐

将 124.2 mg 溴代环丙基甲烷和 63.9 mg 碘化钠加到实施例 38-a) 的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2(Z)-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(49.9 mg) 的无水乙腈(0.4 ml) 中, 室温下, 氩气氛下搅拌此混合物 4 天, 减压蒸馏所得残余物经色谱柱 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1) 纯化后再用 Amberlyst A-26(Cl^- 形)(水) 离子交换纯化, 得到 52.3 mg 黄色油状 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2(Z)-6-环丙基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-

2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐。

NMR (CD_3OD) δ : 0.57 (2H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 0.77 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.24–1.35 (6H, m), 1.38–1.40 (1H, m), 1.80–1.98 (1H, m), 2.76–2.95 (1H, m), 3.32–3.34 (2H, m), 3.40–3.59 (2H, m), 3.92–4.17 (2H, m), 4.21–4.30 (2H, m), 4.62–4.80 (2H, m), 4.90–5.08 (4H, m), 5.10–5.32 (3H, m), 5.40–5.50 (2H, m), 5.88–6.02 (2H, m), 6.12–6.58 (1H, m), 7.60 & 7.70 (total 1H, s, each), 7.90 & 8.22 (total 1H, s, each), 9.62 & 9.70 (total 1H, s, each)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-环丙基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

重复实施例 68-c) 同样的步骤, 但用 52.3 mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2(Z)-6-环丙基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐, 即可得到 8.4 mg 无色絮状标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\text{HOD}=4.80\text{ ppm}$): 0.50 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 0.75 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 1.20 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.33–1.44 (1H, m), 1.53–1.63 (1H, m), 2.59–2.70 (1H, m), 3.00–3.07 (1H, m), 3.22–3.30 (1H, m), 3.35–3.42 (2H, m), 3.78–3.86 (1H, m), 4.18–4.28 (6H, m), 6.49 (1H, t, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.80 (1H, t, $J=10.5\text{ Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.74 (1H, s)

实施例 75

(1R,5S,6S)-6-((1R)-1-羟乙基)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

重复实施例 71 的步骤, 但用实施例 47-a) 的 101.8 mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(几何立体异构体混合物), 经 Cosmosil 40C18-PREP 柱(甲醇水溶液)对所得黄色粉末进行纯化以分离几何异构体, 制得 6.8 mg 无色絮状标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ = 4.80 ppm) : 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.10–1.18 (1H, m), 2.68–2.78 (1H, m), 3.11–3.14 (1H, m), 3.36–3.45 (1H, m), 4.20–4.40 (3H, m), 4.08–4.19 (1H, m), 4.22–4.30 (1H, m), 4.42–4.52 (3H, m), 4.75–4.85 (2H, m), 6.10 (1H, t, J = 10.2 Hz), 6.61 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, s)

实施例 76

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐 (几何立体异构体混合物)

于实施例 47-a) 的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代

青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(100.1 mg)(几何立体异构体混合物)的二甲基甲酰胺(0.6 ml)溶液中, 室温下, 氩气氛下搅拌此混合物 1 小时。减压蒸馏除去溶剂, 残余物经色谱柱 Sephadex LH-20 (二氯甲烷: 甲醇=1:1)纯化后再用 Amberlyst A-26(Cl⁻ 形)(水)离子交换纯化, 得到 112.1 mg 黄色油状 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐(几何立体异构体混合物)。

NMR (CD₃ OD) δ : 1.25-1.30 (6H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.85-3.00 (5H, m), 3.30-3.60 (3H, m), 3.95-4.15 (3H, m), 4.22-4.28 (1H, m), 4.50-4.75 (5H, m), 5.15-5.45 (4H, m), 5.87-6.00 (2H, m), 6.42-6.50 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=18 Hz), 7.79&7.82 (total 1H, s, each), 7.98&8.03 (total 1H, s, each), 9.40&9.44 (total 1H, s, each)

MS (TSP): 656 (M⁺)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐酸盐

重复实施例 68-c) 的步骤, 但用 112.1 mg (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-[2-(6-(2-氨基甲酰基乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐(几何立体异构体混合物)。所得黄色粉状物经 Cosmosil 40C18-PREP(甲醇水溶液)柱色谱纯化分离几何异构体, 得到 6.89mg 无色絮状标题化合物。

NMR (D₂ O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.23 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.92-2.04 (1H, m), 2.90-3.02 (4H, m), 3.37-3.40 (1H,

m), 3.46-4.05 (2H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 4.22-4.29 (2H, m), 4.67-4.72 (2H, m), 6.21 (1H, t, $J=11.8\text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 7.71 (1H, s), 7.99 (1H, s), 9.32 (1H, s)

实施例 77

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐 (Z 形) 和 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐 (内盐) (E 形)

a) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐 (几何立体异构体混合物)

重复实施例 73-a) 的步骤, 但用实施例 47-a) 的 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯 (100.5 mg), 即可制得 108.6 mg 黄色油状 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐 (几何立体异构体混合物)。

NMR (CD_3OD) δ : 1.04-1.15 (6H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 2.50-2.71 (1H, m), 3.10-3.27 (5H, m), 3.74-3.98 (2H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 4.40-4.80 (8H, m), 4.95-5.25 (4H, m), 5.70-5.80 (1H, m), 6.08-6.30 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 7.61 & 7.65 (total 1H, s, each), 7.85-8.00 (1H, m), 9.24 & 9.28 (total 1H, s,

each)

MS (FAB⁺) : 631 (M⁺)

b) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(Z)-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐和(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-[2(E)-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

重复实施例 68-c)的步骤,但用(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(6-(2-氟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-2-基)乙烯基]吡咯烷-3-基]硫基-6-((1R)-1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯盐酸盐(108.6 mg)(几何立体异构体混合物),经 Cosmosil 40C18-PREP 柱(甲醇水溶液)对所得黄色粉末进行纯化以分离几何异构体,制得两形均为无色絮状的 7.9 mg(Z 形)和 3.2 mg(E 形)标题化合物。

(Z 形)

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.22 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.90-2.01 (1H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.34-3.50 (3H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.21-4.30 (2H, m), 4.70-4.85 (3H, m), 4.93-4.98 (1H, m), 6.22 (1H, t, J = 11.3 Hz), 6.80 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.75 (1H, s), 8.01 (1H, s), 9.36 (1H, s)

(E 形)

NMR (D₂O) δ (HOD=4.80 ppm) : 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.53-1.61 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.03-3.09 (1H,

m), 3.06 (1H, dd, $J_1 = 11.9$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz), 3.29–3.43 (3H, m), 3.82–3.98 (2H, m), 4.20–4.28 (2H, m), 4.67–4.69 (1H, m), 4.72–4.81 (3H, m), 4.94–4.97 (1H, m), 6.30 (1H, dd, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.91 (1H, s)

合成实施例 1

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[(咪唑并 [5,1-b] 噻唑-5-基)甲基羧基]吡咯烷

0 °C 下, 将用惯常方法由二甲基甲酰胺和磷酰氯制得的 1.1 M Vilsmeier 试剂/二氯甲烷溶液(1.5 ml)加到(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基吡咯烷-5-羧酸(416 mg)的无水二氯甲烷(1.5 ml)溶液中, 此状态、3–8 °C 下, 搅拌 75 分钟。于至少 5 分钟时间内, 向此混合物中滴加 5-氨基甲基咪唑并 [5,1-b] 噻唑(265 mg)的无水二氯甲烷溶液。5–8 °C 下, 再搅拌 85 分钟。用氢氧化钠稀水溶液对此混合物进行中和后, 再用 5% 的碳酸氢钠水溶液调到 pH 9, 盐析后用 50 ml 乙酸乙酯萃取两次, 用硫酸镁和碳酸钠对合并的有机层进行干燥后过滤。减压蒸馏除去溶剂得到 514 mg 黄色油状物。依次用 Sephadex LH-20 柱(氯仿:甲醇=1:1)和硅胶柱(乙酸乙酯:甲醇=95:1)对此油状物进行色谱纯化得到 293 mg 浅黄色油状标题化合物。

NMR (CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.3 (1H, br. s), 2.6 (1H, br. s), 3.33–3.37 (1H, m), 3.91–4.05 (2H, m), 4.4 (1H, br. s), 4.55 (2H, br. s), 4.66 (1H, dd, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz), 4.84 (1H, dd, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz), 5.2 (1H, br. s), 5.85 (1H, br. s), 6.77 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.2 (1H, br. s), 7.74 (1H, d, $J = 4.2$

Hz)

MS (EI) : 408 (M^+)

合成实施例 2

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[N-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷

重复合成实施例 1 的步骤, 但用(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基吡咯烷-5-羧酸 260 mg、1.1 M 的 Vilsmeier 试剂/二氯甲烷溶液和 159 mg 5-(N-甲基氨基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑即可制得 190.6 mg 浅黄色无定形标题化合物。

NMR ($CDCl_3$) (约 3: 2 的构象异构体混合物) δ : 1.78–1.88 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.66–2.81 (1H, m), 3.07 (1H $\times$ 3/5, s), 3.10 (1H $\times$ 2/5, s), 3.46 (1H, dd, $J_1=10.2$ Hz, $J_2=8.7$ Hz), 3.99 (1H, quintet, $J=8.1$ Hz), 4.07–4.15 (1H, m), 4.22 (1H $\times$ 2/5, dd, $J_1=13.3$ Hz, $J_2=5.4$ Hz), 4.47 (1H $\times$ 2/5, dd, $J_1=13.3$ Hz, $J_2=5.7$ Hz), 4.57–4.60 (2H $\times$ 3/5, m), 4.69 (1H, dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=7.4$ Hz), 4.82 (1H $\times$ 3/5, d, $J=15.0$ Hz), 4.96 (1H $\times$ 3/5, d, $J=15.0$ Hz), 4.97–5.03 (2H $\times$ 2/5, m), 5.09–5.36 (2H, m), 5.50 (1H $\times$ 2/5, m), 5.93 (1H $\times$ 3/5, m), 6.73 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 6.98 (1H $\times$ 3/5, s), 7.00 (1H $\times$ 2/5, s), 7.72 (1H $\times$ 3/5, d, $J=4.3$ Hz), 7.81 (1H $\times$ 2/5, d, $J=4.3$ Hz)

MS (EI) : 422 (M^+)

合成实施例 3

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[N-[5-(烯丙氧基羧基氨基甲基)咪

唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-N-甲基氨基羧基]吡咯烷

重复合成实施例 1 的步骤, 但用 255 mg (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基吡咯烷-5-羧酸、0.93 ml 1.1M 的 Vilsmeier 试剂/二氯甲烷溶液和 262 mg 5-烯丙氧基羧基氨基甲基-3-(N-甲基氨基甲基) 咪唑并[5,1-b]噻唑, 最后在 4 °C 下, 加入 0.145 ml 三乙胺, 接着于室温下搅拌 50 分钟, 即可制得 327.5 mg 无色无定形标题化合物。

NMR (CDCl₃) (构象异构体混合物) δ : 1.9–2.0 (1H, m), 2.32 (3H $\times$ 1/3, s), 2.37 (3H $\times$ 2/3, s), 2.65–2.95 (total 1H, m), 3.12&3.18&3.27 (total 3H, s, 3:1:6 each), 3.37–3.40 (1H, m), 3.90–4.15 (2H, m), 4.50–4.95 (total 9H, m), 5.15–5.35 (4H, m), 5.8–6.1 (2+1H, m+br. s), 6.77 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.82&6.95 (total 1H, s, 3:1 each), 6.95&7.02 (total 1H, s, 3:1 each)

MS (EI): 535 (M⁺)

合成实施例 4

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A)

a) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A)和(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B)

用快速硅胶色谱柱(Merck 制的 9385 号 Silica Gel 60, 360 g 二氯甲烷:乙醇=20:1)对合成实施例 7-a)的(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)(1.80 g)进行纯化即可得到 650 mg 黄白色粉末(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)

甲基]吡咯烷(立体异构体 A , 高极性化合物)和 586 mg 乳白色无定形 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B)及 429 mg 乳白色无定形的两种异构体的混合物。

(立体异构体 A)

NMR (CD_3COCD_3) δ : 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.70–1.90 (1H, m), 2.33–2.45 (1H, m), 3.47 (1H, dt, $J_1=10.7\text{ Hz}$, $J_2=3.9\text{ Hz}$), 3.57 (1H, dt, $J_1=10.7\text{ Hz}$, $J_2=5.0\text{ Hz}$), 4.35–4.51 (1H, m), 4.55–4.70 (3H, m), 5.15–5.50 (4H, m, 1H is exchangeable with D_2O), 5.90–6.05 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.03 (1H, s), 8.10 & 8.37 (total 1H, s, 1:3 each)

MS (FAB^+): 438 (M^++H)

(立体异构体 B)

NMR (CDCl_3) δ : -0.01 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.66–1.73 (1H, m), 3.40 (1H, dd, $J_1=11.6\text{ Hz}$, $J_2=3.8\text{ Hz}$), 3.64 (1H, dd, $J_1=11.6\text{ Hz}$, $J_2=1.7\text{ Hz}$), 4.21–4.24 (1H, m), 4.55–4.79 (4H, m), 5.25–5.37 (2H, m), 5.90–6.02 (1H, m), 6.25 (1H, br. s), 6.63 (1H, s), 7.08 (1H, s), 8.26 (1H, s)

MS (FAB^+): 438 (M^++H)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A)

于冰冷却下(内温 $7\text{ }^\circ\text{C}$),将浓盐酸(2.0 ml)滴加到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧

基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(525 mg)(立体异构体 A)的无水乙腈(50 ml)溶液中, 于此状态下搅拌 5 分钟, 在至少 20 分钟内将温度升至 15 °C. 将其减压浓缩到约 20 ml, 加入 40 ml 5%的碳酸氢钠水溶液把此浓缩物调到 pH 8.5. 用 100 ml 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并的有机层经硫酸镁干燥后减压蒸馏除去溶剂, 得到 457 mg 乳白色无定形粗品 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A)。

(立体异构体 A)

NMR (CD_3COCD_3) δ : 1. 73–1. 88 (1H, m), 2. 36–2. 45 (1H, m), 3. 42–3. 65 (2H, m), 4. 18 (1H, b r. s+shoulder), 4. 35–4. 65 (3H, m), 5. 17–5. 55 (4H, m), 5. 90–6. 05 (1H, m), 6. 96 (1H, s), 7. 03 (1H, s), 8. 10&8. 37 (total 1H, s, 1:2 each)

MS (EI): 323 (M^+)

c) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷(立体异构体 A)

3 °C 下, 氩气氛中, 将 0.25 ml 三乙胺和 0.12 ml 甲磺酰氯依次加到粗 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A)(457 mg)的四氢呋喃(12 ml)溶液中, 在此状态下, 搅拌 30 分钟。向其中加入 5%的碳酸氢钠水溶液(30 ml), 用 100 ml 乙酸乙酯萃取。有机层经饱和盐水洗涤后用硫酸镁干燥、过滤, 减压蒸馏除去溶剂得到略浑浊的橙棕色油状物。用快速硅胶色谱柱(乙酸乙酯: 甲醇=92: 8)对此油状物纯化得到 344 mg 乳白色无定形粗品 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷(立体异构体 A)。

(立体异构体 A)

NMR (CD_3COCD_3) δ : 2. 12–2. 30 (1H, m), 2. 62–

2. 71 (1H, m), 3. 14 (3H, s), 3. 67-3. 97 (2H, m), 4. 44-4. 67 (3H, m), 5. 19-5. 57 (5H, m, 1H is exchangeable with D₂O), 5. 92-6. 07 (1H, m), 7. 01 (1H, s), 7. 04 (1H, s), 8. 09&8. 34 (total 1H, s, 1:2 each)

MS (EI) : 401 (M⁺)

d)(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A)

将硫代乙酸钾(134 mg)加到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷(立体异构体 A)(314 mg)的无水二甲基甲酰胺(4 ml)和无水甲苯(2 ml)溶液中,在浴温 70 °C、氩气氛下搅拌 22 小时。用 60 ml 乙酸乙酯稀释,半饱和盐水洗涤两次,有机层用硫酸镁干燥后过滤,减压蒸馏除去溶剂,残余物用真空泵进行减压干燥,用快速硅胶色谱柱(乙酸乙酯)对深红色油状物纯化得到 217 mg 浅红色无定形标题化合物。

(立体异构体 A)

NMR (CDCl₃) δ : 2. 17-2. 35 (3H, br+m), 2. 33 (3H, s), 3. 20 (1H, br. t), 3. 84 (2H, quintet, J=8. 4 Hz), 4. 19 (1H, br. t), 4. 32 (1H, dt, J₁=7. 8 Hz, J₂=2. 6 Hz), 4. 4-4. 6 (2H, m), 5. 19-5. 35 (2H, m), 5. 54&5. 75 (total 1H, br. s each), 5. 85-5. 95 (1H, m), 6. 71 (1H, s), 6. 99 (1H, s), 8. 06&8. 24 (total 1H, br. s, 1:2 each)

MS (EI) : 381 (M⁺)

合成实施例 5

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B)

a) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B)

于冰冷却下(内温 3 °C),将浓盐酸(0.34 ml)滴加到合成实施例 4-a)的 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(372 mg)(立体异构体 B)的无水乙腈(8.5 ml)溶液中,于此状态下搅拌 20 分钟,用 50 ml 乙酸乙酯稀释,加入 5%的碳酸氢钠水溶液把此溶液调到 pH 9.2 后振荡分离有机层,水层用 50 ml 乙酸乙酯萃取两次,同时用 5%的碳酸氢钠水溶液把其调到 pH 9.2,与上述有机层合并,合并的有机层经硫酸镁干燥后过滤,减压蒸馏除去溶剂,得到 313 mg 浅黄色粘性粗品 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B)。

(立体异构体 B)

NMR (CDCl₃) δ : 1.65–1.85 (3H, m), 3.42–3.50 (1H, m), 3.79 (1H, br. d, $J=12.1$ Hz), 4.33 (1H, br. s), 4.60–4.70 (3H, m), 4.80 (1H, br. d, $J=7.9$ Hz), 5.25–5.38 (2H, m), 5.88–6.02 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.65 (1H, br. s), 6.97 (1H, s), 8.21 (1H, br. s)

MS (EI): 323 (M^+)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷(立体异构体 B)

-14 °C 下,氩气氛中,将 0.165 ml 三乙胺和 0.080 ml 甲磺酰氯依次加到粗(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B)(313 mg)的四氢呋喃(8.5 ml)溶液中,在此状态下,搅拌 40 分钟。向其中加入 0.08 ml 甲磺酰氯,搅拌 20 分钟,加入 5%

的碳酸氢钠水溶液(20 ml), 用 50 ml 乙酸乙酯乙进行萃取。有机层用硫酸镁干燥、过滤, 减压蒸馏除去溶剂得到 355 mg 浅黄色无定形粗品 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]-3-甲磺酰氧基基吡咯烷(立体异构体 B)。

NMR (CDCl_3) δ : 1.75 (1H, br. s), 1.90–2.15 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.60 (1H, dd, $J_1=13.4$ Hz, $J_2=3.8$ Hz), 4.10–4.16 (1H, m), 4.60–4.72 (3H, m), 4.85 (1H, br. d, $J=7.5$ Hz), 5.15 (1H, br. s), 5.25–5.40 (2H, m), 5.88–6.02 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.09 (1H, s), 8.26 (1H, br. s)

MS (EI): 401 (M^+)

c) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B)

将硫代乙酸钾(149 mg)加到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]-3-甲磺酰氧基基吡咯烷(立体异构体 B)(355 mg)的无水二甲基甲酰胺(4 ml)和无水甲苯(1.5 ml)混合物溶液中, 在浴温 80 °C、氩气氛中搅拌 12 小时。用 60 ml 乙酸乙酯稀释, 40 ml 5%的碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 有机层用硫酸镁干燥后过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 残余物用真空泵进行减压干燥 2 小时, 依次用硅胶(乙酸乙酯)和 Sephadex LH-20 (氯仿:甲醇=1:1)进行色谱柱纯化得到 139.1 mg 浅红色无定形标题化合物。

(立体异构体 B)

NMR (CDCl_3) δ : 1.70 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.22 (1H, br. t), 3.84 (1H, quintet, $J=7.7$ Hz), 4.17 (1H, br. t), 4.53 (1H, dd, $J_1=14.5$ Hz, $J_2=7.7$ Hz), 4.60–4.80 (2H, m), 4.

9.2 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.22–5.42 (2H, m), 5.8
5–6.00 (1H, m), 6.50 (1H, br. s), 6.68 (1H, s)
, 7.04 (1H, s), 8.23 (1H, br. s)

MS (EI) : 381 (M^+)

合成实施例 6

(3S,5R)-1-烯丙氧基羰基-3-苯甲酰基硫基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基
吡咯烷

a) 5-溴咪唑并[5,1-b]噻唑, 7-溴咪唑并[5,1-b]噻唑, 和 5,7-二溴咪唑并[5,1-
b]噻唑

将 N-溴琥珀酰亚胺(8.900 g)加到咪唑并[5,1-b]噻唑(6.208 g)的无水二
氯乙烷(250 ml)溶液中, -7°C 至 -4°C 下搅拌 40 分钟, 减压浓缩到约 50 ml,
用 500 ml 乙酸乙酯稀释此浓缩物, 相继用 250 ml 蒸馏水和 250 ml 饱和
盐水各洗涤此稀溶液两次, 有机层用硫酸镁干燥后过滤, 减压蒸馏除去溶
剂得到油状物, 用快速硅胶色谱柱(正-己烷:乙酸乙酯=2:1-1:1)纯化得到
3.245 g 乳白色粉状 5-溴咪唑并[5,1-b]噻唑、4.443 g 乳白色粉状 7-溴咪唑
并[5,1-b]噻唑和 1.174 g 无色晶状 5,7-二溴咪唑并[5,1-b]噻唑。

5-溴咪唑并[5,1-b]噻唑

NMR (CDCl_3) δ : 6.89 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.09
(1H, s), 7.29 (1H, d, $J=4.3$ Hz)

MS (TSP) : 205 ($M^+ + H + 2$), 203 ($M^+ + H$)

7-溴咪唑并[5,1-b]噻唑

NMR (CDCl_3) δ : 6.88 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.43
(1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.91 (1H, s)

MS (TSP) : 205 ($M^+ + H + 2$), 203 ($M^+ + H$)

5,7-二溴咪唑并[5,1-b]噻唑

NMR (CDCl_3) δ : 6.94 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)

MS (TSP): 285 ($\text{M}^+ + \text{H} + 4$), 283 ($\text{M}^+ + \text{H} + 2$), 281 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A)和(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B)

用 60 ml 无水四氢呋喃稀释 0.99 M 溴化乙基镁/四氢呋喃溶液(15.2 ml)。于氩气氛中,将 5-溴咪唑并[5,1-b]噻唑(3.046 g)的无水四氢呋喃(60 ml)溶液在至少 15 分钟内($4-8\text{ }^\circ\text{C}$)滴加到此稀溶液中,此状态下搅拌 5 分钟。将此混合物在至少 10 分钟内冷却到 $-3\text{ }^\circ\text{C}$ 。然后在至少 20 分钟内,于其中滴加 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-甲酰基吡咯烷(4.702 g)的无水四氢呋喃(60 ml)溶液。于 $-1\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $1\text{ }^\circ\text{C}$ 、此状态下搅拌 80 分钟。向其中加入半饱和氯化铵水溶液(180 ml),用 360 ml 乙酸乙酯萃取两次,有机层经硫酸镁干燥和过滤后,减压蒸馏除去溶剂得到黄色油状物,将快速硅胶色谱柱纯化(正-己烷:乙酸乙酯=1:1-1:2)得到的 4.934 g 无色无定形(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A,高极性化合物)和 605.5 g 浅黄色、高粘性 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 B,低极性化合物)。

(立体异构体 A)

NMR (CDCl_3) δ : -0.02 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.53-1.63 (1H, m), 1.94-2.15 (1H, m), 3.37 (1H, dd, $J_1=11.5\text{ Hz}$, $J_2=3.9\text{ Hz}$), 3.60 (1H, br. d, $J=11.5\text{ Hz}$), 4.18 (1H, br. s),

4. 44 (1H, q, $J=7.7$ Hz), 4. 60-4. 73 (2H, m), 5. 00 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 5. 23-5. 37 (2H, m), 5. 89-6. 02 (1H, m), 6. 05 (1H, br. s), 6. 77 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 6. 97 (1H, s), 7. 80 (1H, d, $J=4.3$ Hz)

MS (TSP) : 438 ($M^+ + H$)

(立体异构体 B)

NMR ($CDCl_3$) δ : 0. 00 (3H, s), 0. 02 (3H, s), 0. 83 (9H, s), 1. 87-1. 97 (1H, m), 2. 09 (1H, s), 2. 33-2. 43 (1H, m), 3. 12 (1H, dd, $J_1=11.3$ Hz, $J_2=5.0$ Hz), 3. 35 (1H, dd, $J_1=11.3$ Hz, $J_2=3.2$ Hz), 4. 04 (1H, quintet, $J=4.5$ Hz), 4. 49 (1H, br. t, $J=7.5$ Hz), 4. 62-4. 65 (2H, m), 5. 20-5. 37 (3H, br+m), 5. 88-5. 99 (1H, m), 6. 74 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 6. 98 (1H, s), 7. 71 (1H, d, $J=4.1$ Hz)

MS (ES) : 438 ($M^+ + H$)

c) (3R,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷

冰冷却下, 将亚硫酸氯(0.39 ml)加到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基]吡咯烷(立体异构体 A)(774 mg)的无水二甲基甲酰胺(0.014 ml)和无水二氯甲烷(5.3 ml)溶液中, 此状态下, 搅拌 25 分钟。减压蒸馏除去溶剂和过量试剂, 用真空泵减压干燥得到嫩黄色无定形品, 将此品溶解在 17.7 ml 90%乙酸中, 冰冷却下, 向此溶液中加入 1.156 g 锌, 此状态下搅拌 20 分钟, 撤除冰浴, 再连续搅拌 10 分钟, 加入蒸馏水和乙酸乙酯。边搅拌下, 边用碳酸氢钠调混合物到 pH 6, 分离有机层, 用碳酸氢钠把剩下的水层调到 pH 8, 接着用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层用 5%碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 硫酸镁和碳酸

钾干燥，过滤，减压蒸馏除去溶剂，残余物同乙腈一道进行共沸蒸馏，再将残余物溶解在 17.7 ml 乙腈中。冰冷却下，加入 0.70 ml 浓盐酸，此状态下搅拌 15 分钟，混合物经 200 ml 乙酸乙酯稀释后用 50 ml 5% 的碳酸氢钠水溶液洗涤，有机层经硫酸镁干燥，过滤，减压蒸馏除去溶剂得到黄橙色无定形品。此无定形品相继经硅胶柱(先用乙酸乙酯:甲醇=9:1 洗脱，再用氯仿:甲醇=9:1 洗脱)和 Sephadex LH-20(氯仿:甲醇=1:1)进行色谱纯化得到 138 mg 无色无定形品 (3R,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基吡咯烷。

NMR (CDCl_3) δ : 1.96–2.10 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 3.08–3.16 (1H, m), 3.25–3.60 (3H, m), 4.00 (1H, br. s), 4.17–4.40 (2H, m), 4.45–4.66 (2H, m), 5.20–5.40 (2H, m), 5.86–6.00 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 6.90 (1H, s), 7.22 (1H, br. s), 7.62 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$)

MS (ES): 308 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

d) (3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-苯甲酰基硫基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基吡咯烷

于 -11 °C 至 -10 °C 下，将 0.105 ml 偶氮二甲酸二乙酯加到 (3R,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基吡咯烷 (102 mg) 和三苯胺 (174 mg) 的无水四氢呋喃 (1.7 ml) 溶液中，此状态下搅拌 15 分钟，向其中加入 0.130 ml 90% 的硫代苯甲酸，搅拌 14 小时，同时将温度缓慢升到室温。减压蒸馏除去溶剂和过量试剂得到黄色油状物，相继经 Sephadex LH-20(氯仿:甲醇=1:1)和硅胶柱(先用正-己烷:乙酸乙酯=1:1 洗脱)进行色谱纯化得到 87 mg 黄色油状标题化合物。

NMR (CDCl_3) δ : 2.13–2.35 (1H, m), 2.50–2.65 (1H, m), 3.17–3.30 (2H, m), 3.45–3.62 (1H, m), 4.15–4.35 (3H, m), 4.62–4.65 (2H, m),

5. 22-5. 36 (2H, m), 5. 88-6. 02 (1H, m), 6. 76 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 6. 97 (1H, s), 7. 42-7. 48 (2H, m), 7. 56-7. 61 (2H, m), 7. 91-7. 94 (2H, m)

MS (EI) : 427 (M^+)

合成实施例 7

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)

a) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)和 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)

在至少 10 分钟内, 将 1.69 M 的正-丁基锂-己烷溶液(7.2 ml)滴加到咪唑并[5,1-b]噻唑(2.09 g)的无水四氢呋喃(40 ml)溶液中, 同时将温度维持在 -70°C 或 -70°C 以下, 在此温度下搅拌 2 小时。缓缓地将(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-乙酰基吡咯烷(5.32 g)的四氢呋喃(20 ml)溶液滴加到此混合液中, 在 -70°C 下搅拌 1.5 小时。在至少 1 小时内将温度升到 0°C 。 0°C 下搅拌 1 小时, 室温下再搅拌 1.5 小时。此反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯萃取 3 次。有机层用饱和盐水洗涤两次, 硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂。相继用 Sephadex LH-20(二氯甲烷:甲醇=1:1)和硅胶柱(己烷:乙酸乙酯=1:1)对粗品进行色谱纯化得到黄色无定形的 0.92 g (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)和 1.85 g (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)。

(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)

NMR (CDCl_3) δ : 0. 01, 0. 02 (total 6H, s, each), 0. 82, 0. 83 (total 9H, s, each), 1. 66-1.

7.5 (1H, m), 1.83–1.95 (1H, m), 3.30–3.41 (1H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 4.36–4.81 (3H, m), 4.79–4.83, 5.02 (total 1H, m+s), 5.31–5.46 (2H, m), 5.87–6.00 (1H, m), 7.01, 7.03 (total 1H, s, each), 7.34 (1H, s), 7.90 (1H, s)
MS (ES) : 437 (M^+)

(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)

NMR ($CDCl_3$) δ : 0.02, 0.03 (total 6H, s, each), 0.82, 0.84 (total 9H, s, each), 1.63–1.76 (2H, m), 3.36–3.51 (1H, m), 3.65–3.69 (1H, m), 4.22–4.46 (1H, m), 4.50–4.80 (4H, m), 5.27–5.39 (2H, m), 5.91–6.03 (1H, m), 6.64, 6.66 (total 1H, s, each), 7.08 (1H, s), 8.26, 8.29 (total 1H, s, each)

MS (ES) : 437 (M^+)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷(非对映体混合物)

于冰冷却下, 将 0.85 ml 浓盐酸滴加到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(899 mg)的无水乙腈(20 ml)溶液中, 在此温度下搅拌 20 分钟。用 50 ml 乙酸乙酯对此反应溶液进行稀释, 加水, 加入饱和碳酸氢钠水溶液使之呈弱碱性。用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层用饱和盐水洗涤两次, 硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂得到粗品(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷。相继向此化合物的四氢呋喃(20 ml)溶液中加入三乙胺(0.46 ml)和 0.24 ml 甲磺酰氯。氩气流、-14 °C 下搅拌

50 分钟。加水后用乙酸乙酯萃取 4 次。有机层用饱和盐水洗涤，硫酸镁干燥，过滤，减压蒸馏除去溶剂得到粗品，经硅胶色谱柱(乙酸乙酯:甲醇=9:1)纯化得到 472.6 mg 黄色粘性(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]-3-甲磺酰氧基基吡咯烷(非对映体混合物)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.53–1.72 (2H, m), 2.25–2.45 (1H, m), 2.50–2.75 (1H, m), 3.02, 3.03 (total 3H, s, each), 3.57–3.67 (1H, m), 4.00–4.15 (1H, m), 4.38–4.48 (1H, m), 4.65–4.75 (2H, m), 5.15–5.36 (3H, m), 5.90–6.02 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.93 (1H, s)

MS (FAB⁺): 402 (M⁺+H)

c) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)

将硫代乙酸甲酯(204 mg)加到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)(236.9 mg)的二甲基甲酰胺(10 ml)溶液中，在 70 °C、氩气流中搅拌 5 小时。冷却此溶液，加水，用乙酸乙酯萃取 3 次，有机层用饱和盐水洗涤，硫酸镁干燥后过滤，减压蒸馏除去溶剂，粗品用硅胶(己烷:丙酮=1:1)色谱柱纯化得到 136.4 mg 棕色油状标题化合物(非对映体混合物)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.60–1.69 (1H, m), 1.72–1.88 (1H, m), 2.25, 2.26 (total 3H, s, each), 2.95–3.05 (1H, m), 3.13–3.21 (1H, m), 3.69–3.81 (1H, m), 4.09–4.28 (2H, m), 4.54–4.60 (2H, m), 4.86–4.90 (1H, m), 5.16–5.30 (2H, m), 5.81–5.92 (1H, m), 6.97, 6.98 (total 1H, s, each), 7.31 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB⁺): 382 (M⁺+H)

合成实施例 8

(3S,5R)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷

a) (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-1-(甲硫基羰基氧基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)

冰冷却下, 将 2.7 ml 咪唑、0.53 ml 二硫化碳和 128 mg 氢氧化钠依次加到合成实施例 7-a) 的 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)(1.28 g) 的无水四氢呋喃(20 ml) 溶液中, 在此温度下搅拌 20 分钟, 滴加 0.19 ml 碘甲烷, 逐步升温, 室温下搅拌过夜, 加水, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层用饱和盐水洗涤两次, 硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 粗品用硅胶柱纯化(己烷:乙酸乙酯=1:1) 得到 1.31 g 无色油状 (3R,5R)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-1-(甲硫基羰基氧基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)

NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.03 (total 6H, s, each), 0.85 (9H, s), 2.07–2.11 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.20–3.60 (2H, m), 4.20–4.45 (2H, m), 4.58–4.78 (3H, m), 5.21–5.31 (2H, m), 5.79–5.98 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.10 (1H, s), 8.12, 8.19 (total 1H, s, each)

MS (FAB⁺): 528 (M^+ +H)

b) (3R,5R)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷

于 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-1-(甲硫基羰基氧基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)(1.31 g) 的无水甲苯(15 ml) 溶液中, 加入三-正丁基氢化锡(1.34 ml) 和 2,2'-偶氮二异丁腈(143 mg)。氮气流下脱气 20 分钟, 回流加热 5 小时。

减压蒸馏除去溶剂得到粗品，相继用硅胶柱(二氯甲烷:甲醇=50:1)和 Sephadex LH-20(氯仿:甲醇=1:1)进行色谱纯化得到 732 mg 浅黄色无定形 (3R,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷。

NMR (CDCl_3) δ : 0.01 (6H, s), 0.82 (9H, s), 1.75-1.86 (1H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.72-2.91 (1H, m), 3.25-3.53 (3H, m), 4.22-4.38 (2H, m), 4.58-4.69 (2H, m), 5.20-5.33 (2H, m), 5.86-6.00 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.00, 8.17 (total 1H, s, each)

MS (FAB⁺): 422 (M^+ +H)

c) (3R,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-3-甲磺酰氧基吡咯烷

于冰冷却下，将 0.75 ml 浓盐酸滴加到 (3R,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷 (732 mg) 的无水乙腈 (15 ml) 中，在此温度下搅拌 30 分钟。用 50 ml 乙酸乙酯对此反应溶液进行稀释，加水，加入饱和碳酸氢钠水溶液使之呈弱碱性。乙酸乙酯萃取 3 次，有机层用饱和盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸馏除去溶剂得到粗品 (3R,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷。冰冷却、氩气流下，相继向此化合物的二氯甲烷 (3 ml) 溶液中加入三乙胺 (0.41 ml) 和 0.23 ml 甲磺酰氯。于此温度下搅拌 2 小时。加水后用二氯甲烷萃取 3 次。有机层用饱和盐水洗涤两次，无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸馏除去溶剂得到粗品，经硅胶色谱柱(乙酸乙酯)纯化得到 428.2 mg 无色油状 (3R,5R)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-3-甲磺酰氧基吡咯烷。

NMR (CDCl_3) δ : 1.85-2.08 (1H, m), 2.31-2.50 (1H, m), 2.71-2.93 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.31-3.63 (2H, m), 3.83-4.12 (1H, m), 4.29

-4. 41 (1H, m), 4. 56-4. 65 (1H, m), 5. 09-5. 3
6 (3H, m), 5. 82-5. 98 (1H, m), 6. 42 (1H, s), 7.
04 (1H, s), 7. 94, 8. 14 (total 1H, s, each)

MS (EI) : 385 (M^+)

d) (3S,5R)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基吡咯烷

将硫代乙酸甲酯(365 mg)加到 (3R,5R)-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基-3-甲磺酰氧基吡咯烷(427.7 mg)的二甲基甲酰胺(4.5 ml)溶液中, 在70℃、氩气流中搅拌8.5小时。冷却此溶液, 加水, 用乙酸乙酯萃取4次, 有机层用饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥后过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 粗品用硅胶色谱柱(己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化得到374.7 mg棕色粘性标题化合物。

NMR ($CDCl_3$) δ : 1. 62-1. 79 (1H, m), 2. 30 (3H, s), 2. 35-2. 53 (1H, m), 2. 79-2. 88 (1H, m), 3. 22-3. 56 (2H, m), 3. 85-4. 09 (2H, m), 4. 18-4. 28 (1H, m), 4. 53-4. 61 (2H, m), 5. 16-5. 33 (2H, m), 5. 81-5. 95 (1H, m), 6. 40 (1H, s), 7. 03 (1H, s), 7. 95, 8. 18 (total 1H, s, each)

MS (TSP) : 366 ($M^+ + H$)

合成实施例9

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

a) (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基羰基氧基)甲基]吡咯烷

重复合成实施例8-a)的步骤, 但用合成实施例7-a)的(3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)]

甲基]吡咯烷(非对映体混合物)(1.16 g), 即可制得 1.24 g 黄色油状(3R,5S) - 1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1 (咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基羰基氧基) 甲基]吡咯烷(非对映体混合物)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.01, 0.02 (total 6H, s, each), 0.82, 0.87 (total 9H, s, each), 1.71-1.79 (1H, m), 2.05-2.19 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.30-3.36 (1H, m), 3.42-3.62 (2H, m), 4.21-4.29 (1H, m), 4.50-4.70 (3H, m), 5.20-5.35 (2H, m), 5.88-6.01 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.93 (1H, s)

MS (FAB⁺): 528 (M⁺+H)

b) (3R,5S) -1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

重复合成实施例 8-b) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基羰基氧基) 甲基]吡咯烷(1.24 g) 并经硅胶色谱柱纯化(乙酸乙酯: 甲醇=9:1), 制得无色油状(3R,5S) -1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷 656.2 mg.

NMR (CDCl₃) δ : 0.02 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.87-1.98 (1H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.36-3.58 (2H, m), 4.21-4.30 (2H, m), 4.61-4.67 (2H, m), 5.20-5.34 (2H, m), 5.89-6.00 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.89 (1H, s).

MS (FAB⁺): 422 (M⁺+H)

c) (3R,5S) -1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基-3-甲磺酰氧基吡咯烷

重复合成实施例 8-c) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基) 甲基吡咯烷(656.2 mg)和在冰冷却下进行甲磺酰化作用, 即可制得无色油状(3R,5S) -1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷 349.1 mg。

NMR (CDCl_3) δ : 1.90–2.06 (1H, m), 2.32–2.45 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.98–3.23 (2H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.87–4.00 (1H, m), 4.21–4.30 (1H, m), 4.58–4.64 (2H, m), 5.07–5.11 (1H, m), 5.17–5.31 (2H, m), 5.83–5.98 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.85 (1H, s)
MS (FAB^+): 386 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

d) (3S,5S) -3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

重复合成实施例 8-d) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷(326.8 mg), 即可制得棕色粘性标题化合物 289.4 mg.

NMR (CDCl_3) δ : 1.66–1.78 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.34–2.50 (1H, m), 2.91–3.22 (3H, m), 3.76–3.87 (1H, m), 3.97–4.12 (2H, m), 4.54–4.59 (2H, m), 5.15–5.30 (2H, m), 5.81–5.95 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.84 (1H, s)
MS (FAB^+): 366 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

合成实施例 10

(3S,5S) -3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)

甲基吡咯烷

a) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(非对映异构体混合物)

在至少 10 分钟内, 将 1.69 M 的正-丁基锂/正己烷溶液(7.4 ml)滴加到 3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑(1.56 g)的无水四氢呋喃(25 ml)溶液中, 同时将温度维持在-70 °C 或-70 °C 以下, 在此温度下搅拌 2 小时。缓缓地将(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-甲酰基吡咯烷(3.54 g)的四氢呋喃(15 ml)溶液滴加到此混合液中, 在至少 3 小时内, 将温度从-70 °C 升至 0 °C, 0 °C 下搅拌 2 小时。室温下, 搅拌 2 小时, 加水后用乙酸乙酯萃取 3 次。有机层用饱和盐水洗涤两次, 硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂。相继用硅胶柱(乙酸乙酯)和 Sephadex LH-20(二氯甲烷:甲醇=1:1)对粗品进行色谱纯化得到无色无定形的(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷 2.74 g (非对映体混合物)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.01, 0.02 (total 6H, s, each), 0.80, 0.81 (total 9H, s, each), 1.63-2.06 (3H, m), 2.32, 2.39 (total 3H, s, each), 3.35-3.61 (2H, m), 4.17-4.38 (2H, m), 4.58-4.88 (2H, m), 5.02-5.31 (2H, m), 5.81-5.99 (1H, m), 7.00, 7.03 (total 1H, s, each), 7.79 (1H, s)

MS (EI): 451 (M⁺)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基羧基氧基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)

重复合成实施例 8-a) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(1.40 g), 即可制得 1.74 g 棕色油状(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基羧基氧基)甲基]

吡咯烷(非对映体混合物)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.07 (6H, s), 0.80, 0.88 (total 9H, s, each), 1.70–2.28 (3H, m), 2.35, 2.19 (total 3H, s, each), 2.65 (3H, s), 3.20–3.55 (2H, m), 4.20–4.66 (3H, m), 5.02–5.31 (2H, m), 5.81–5.99 (1H, m), 7.01–7.10 (1H, m), 7.81–7.91 (1H, m)

MS (ESI): 542 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

c) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷

重复合成实施例 8-b) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基羟基氧基)甲基]吡咯烷(1.74 g), 即可制得 660.9 mg 黄色油状(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基) 甲基]吡咯烷(非对映体混合物)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.01 (6H, s), 0.82 (9H, s), 1.70–2.01 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.75–2.84 (1H, m), 3.03–3.22 (1H, m), 3.39–3.42 (2H, m), 4.14–4.27 (2H, m), 4.61–4.66 (2H, m), 5.19–5.34 (2H, m), 5.88–6.01 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (ESI): 436 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

d) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基-5-[(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷

重复合成实施例 9-C) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(660.9

g),即可制得 596.5 mg 无色油状(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基基-5-[(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基) 甲基]吡咯烷(非对映体混合物).

NMR (CDCl₃) δ : 1. 91-2. 18 (2H, m), 2. 45 (3H, s), 2. 45-2. 60 (1H, m), 3. 10 (3H, s), 3. 30-3. 39 (1H, m), 3. 58-3. 68 (1H, m), 3. 99-4. 17 (1H, m), 4. 33-4. 41 (1H, m), 4. 72-4. 79 (2H, m), 5. 21-5. 27 (1H, m), 5. 33-5. 46 (2H, m), 5. 98-6. 12 (1H, m), 7. 12 (1H, s), 7. 93 (1H, s) MS (FAB⁺): 400 (M⁺+H)

e) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基) 甲基]吡咯烷

重复合成实施例 8-d)的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基基-5-[(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(596.5 mg),即可制得 474.5 mg 黄色油状标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 1. 69-1. 88 (1H, m), 2. 34 (3H, s), 2. 39 (3H, s), 2. 40-2. 60 (1H, m), 2. 81-2. 90 (1H, m), 3. 20-3. 41 (2H, m), 3. 05-3. 96 (1H, m), 4. 01-4. 18 (2H, m), 4. 62-4. 64 (2H, m), 5. 22-5. 38 (2H, m), 5. 89-6. 01 (1H, m), 7. 05 (1H, s), 7. 84 (1H, s)
MS (FAB⁺): 380 (M⁺)

合成实施例 11

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

a) (3R,5S) -1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)]甲基吡咯烷

重复合成实施例 10-a) 的步骤, 但用 5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑 (1.53 g) 和 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-甲酰基吡咯烷 (3.46 g), 并相继经硅胶柱(乙酸乙酯: 甲醇=9:1) 和 Sephadex LH-20(二氯甲烷: 甲醇=1:1) 进行色谱纯化得到浅黄色无定形 0.92 g (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.00, 0.01 (total 6H, s, each), 0.81, 0.82 (total 9H, s, each), 1.60–2.04 (3H, m), 2.51 (3H, s), 3.31–3.68 (2H, m), 4.20–4.48 (2H, m), 4.60–4.75 (2H, m), 4.98 (1H, m), 5.21–5.34 (2H, m), 5.88–6.00 (1H, m), 6.86, 6.88 (total 1H, s, each), 7.16, 7.17 (total 1H, s, each)

MS (FAB^+): 452 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

b) (3R,5S) -1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基硫代羰基氧基)甲基]吡咯烷

重复合成实施例 8-a) 的步骤, 但用 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷 (1.79 g), 即可制得黄色油状 (3R,5S) -1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基硫代羰基氧基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)(2.19 g)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s), 0.81, 0.87 (total 9H, s, each), 1.69–1.88 (1H, m), 2.01–2.18 (1H, m), 2.31–2.38 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.60, 2.61 (total 3H, s, each), 3.30–3.55 (2H, m), 4.22–4.67 (4H, m), 5.19–5.33 (2H, m), 5.87–6.03 (1H, m), 6.88–6.93 (1H, m), 7.

1.0–7.21 (1H, m)

MS (FAB⁺) : 542 (M⁺+H)

c) (3R,5S) -1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

重复合成实施例 8-b) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基硫代羧基氧基)甲基]吡咯烷(2.19 g), 即可制得黄色油状 (3R,5S) -1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷(1.10 g).

NMR (CDCl₃) δ : 0.05 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.79–1.88 (1H, m), 1.93–2.05 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.98–3.12 (2H, m), 3.37–3.45 (2H, m), 4.19–4.28 (2H, m), 4.59–4.68 (2H, m), 5.19–5.33 (2H, m), 5.88–6.01 (1H, m), 6.84 (1H, s), 6.97 (1H, s)

MS (FAB⁺) : 436 (M⁺+H)

d) (3R,5S) -1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

重复合成实施例 9-c) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷(1.15 g), 即可制得无色油状(3R,5S) -1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷(1.04 g).

NMR (CDCl₃) δ : 2.10–2.21 (1H, m), 2.48–2.62 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.11–3.38 (2H, m), 3.58–3.69 (1H, m), 4.01–4.15 (1H, m), 4.34–4.43 (1H, m), 4.71–4.80 (2H,

m), 5.20-5.25 (1H, m), 5.32-5.44 (2H, m), 5.98-6.10 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.10 (1H, s)
MS (TS) : 400 ($M^+ + H$)

e) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

重复合成实施例 8-d) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基-5-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷(1.04 g), 即可制得棕色油状标题化合物(766.4 mg).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60-1.79 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.40-2.51 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.02-3.23 (2H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 3.99-4.11 (1H, m), 4.54-4.58 (2H, m), 5.15-5.30 (2H, m), 5.81-5.96 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.94 (1H, s)

MS (TS) : 380 (M^+)

合成实施例 12

(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-苯甲酰基硫基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷

a) 5,7-二碘代咪唑并[5,1-b]噻唑, 5-碘代咪唑并[5,1-b]噻唑和 7-碘代咪唑并[5,1-b]噻唑

将咪唑并[5,1-b]噻唑(5.95 g)的 1,2-二氯乙烷(150 ml)溶液冷却到 -38 $^{\circ}C$, 向其中加入 10.80 g N-碘代琥珀酰亚胺, 在不少于 3 小时的时间内将温度升至室温, 搅拌 5 小时, 加入 250 ml 二氯甲烷, 用 250 ml 水洗涤两次, 有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 蒸馏除去溶剂, 残余物经硅胶色谱柱纯化(甲苯: 乙酸乙酯=10:1-3:1 ~ 仅用乙酸乙酯洗脱)得到 5,7-二碘代咪唑并[5,1-b]噻唑(1.65 g), 5-碘代咪唑并[5,1-b]噻唑(1.59 g)和 7-碘代咪唑并[5,1-b]噻唑(8.06 g).

5,7-二碘代咪唑并[5,1-b]噻唑

NMR (CDCl_3) δ : 6.97 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)
MS (EI): 376 (M^+)

5-碘代咪唑并[5,1-b]噻唑

NMR (CDCl_3) δ : 6.91 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$)
MS (EI): 250 (M^+)

7-碘代咪唑并[5,1-b]噻唑

NMR (CDCl_3) δ : 6.89 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s)
MS (EI): 250 (M^+)

b)(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷(几何立体异构体 A)和(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷(几何立体异构体 B)

用 50 ml 无水四氢呋喃稀释 2 M 溴化甲基镁/乙酸乙酯溶液(4.6 ml)。氮气、冰冷却下, 将 7-碘代咪唑并[5,1-b]噻唑(2.0 g)的四氢呋喃 (50 ml) 溶液滴加到此稀溶液中。此温度下搅拌 10 分钟, 室温下, 搅拌 1.5 小时后冷却到 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 向其中滴加(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-甲酰基吡咯烷(1.735 g)的四氢呋喃(50 ml)溶液。让反应继续进行并在至少 3 小时时间内将温度升至 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, 加入 200 ml 饱和氯化铵水溶液, 用 250 ml 乙酸乙酯萃取两次, 有机层经无水硫酸镁干燥和过滤后, 蒸馏除去溶剂, 残余物经硅胶色谱柱纯化(仅乙酸乙酯-乙酸乙酯: 甲醇=20:1-10:1)

得到 450 mg (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷(几何立体异构体 A,高极性化合物)和 395 mg (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷(几何立体异构体 B,低极性化合物)。

(几何立体异构体 A)

NMR (CDCl₃) δ : 0.01 (6H, s), 0.82 (9H, s), 1.78 (1H, m), 2.18 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.60 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.65 (2H, m), 4.87 (1H, m), 5.20-5.40 (2H, m), 5.30-6.05 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.91 (1H, s)

(几何立体异构体 B)

NMR (CDCl₃) δ : 0.02 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.70 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.46 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.40 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.45-4.70 (3H, m), 5.00-5.40 (2H, m), 5.60-6.00 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.88 (1H, s)

c) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)-1-(甲硫基硫代羧基氧基)甲基]吡咯烷(几何立体异构体 A)

重复合成实施例 8-a)的步骤,但用 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基]吡咯烷(几何立体异构体 A)(511 mg),即可得到 410mg(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)-1-(甲硫基硫代羧基氧基)甲基]吡咯烷(几何立体异构体 A)

NMR (CDCl₃) δ : 0.01 (6H, s), 0.85 (9H, s), 2.08 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.20–3.43 (1H, m), 3.80–4.02 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.57–4.76 (2H, m), 5.13–5.50 (2H, m), 5.50–5.78 (1H, m), 5.88–6.20 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.92 (1H, s)

d) (3R,5R)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷

重复合成实施例 8-b) 的步骤, 但用 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)-1-(甲硫基硫代羰基氧基)甲基]吡咯烷(几何立体异构体 A)(410 mg), 即可得到(3R,5R)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷(206 mg).

NMR (CDCl₃) δ : 0.01 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.82–2.25 (2H, m), 3.00–3.45 (4H, m), 4.05 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.67 (2H, m), 5.18–5.40 (2H, m), 6.00 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.92 (1H, s)

e) (3R,5R)-1-烯丙氧基羰基-3-羟基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷

于冰冷却下, 将 0.204 ml 浓盐酸滴加到(3R,5R)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷(206 mg)的无水乙腈(5 ml)溶液中, 在此温度下搅拌 20 分钟。用 20 ml 乙酸乙酯稀释, 加入盐水, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调到 pH 9。乙酸乙酯萃取 3 次, 硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 残余物经硅胶色谱柱(氯仿: 甲醇=10:1)纯化得到 162 mg (3R,5R)-1-烯丙氧基羰基-3-羟基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-

7-基)甲基吡咯烷

NMR (CDCl₃) δ : 1.90–2.40 (2H, m), 3.00–3.60 (5H, m), 4.25 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.64 (2H, m), 5.16–5.40 (2H, m), 5.98 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.90 (1H, s)

f) (3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-苯甲酰基硫基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷

冰冷却(3R,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)甲基吡咯烷(134 mg)的四氢呋喃(8 ml)溶液。氩气氛下,向其中加入三苯膦(228 mg)和偶氮二甲酸二乙酯(0.139 ml),在此温度下搅拌 1.5 小时。加入硫代苯甲酸(0.104 ml),在此温度下搅拌 20 分钟,室温下搅拌 3 小时,用 30 ml 乙酸乙酯对此反应溶液进行稀释,加入盐水,加入饱和碳酸氢钠水溶液调到 pH 9。分离的有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压蒸馏除去溶剂,残余物经硅胶色谱柱(甲苯:乙酸乙酯=10:1 氯仿:乙酸乙酯=2:1)纯化得到 147 mg 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 2.10 (1H, m), 2.54 (1H, m), 3.00–3.35 (3H, m), 4.05 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.65 (2H, m), 5.20–5.42 (2H, m), 6.00 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.40–7.60 (3H, m), 7.90 (1H, s), 7.93 (2H, m)

合成实施例 13

(3S,5S)-1-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)

a) 氯化咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基三苯膦盐酸盐

将亚硫酸氯(12.7 ml)加到 3-羟基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐(6.67 g)中, 60 °C 下搅拌 30 分钟。降到室温后加入异丙醚, 滗去上清液, 减压干燥残余物得到 3-氯甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐, 把此盐溶解在 35 ml 二甲基甲酰胺中, 加入 10.11 g 三苯膦, 100 °C 下搅拌 12 小时, 收集过滤所得沉淀, 获得 8.86 g(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基三苯膦盐酸盐。

NMR (CDCl₃) δ : 5.99 (2H, d, $J=14.8$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.60–7.70 (6H, m), 7.80–7.90 (9H, m), 9.59 (1H, s)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)

冰冷却下, 将 1.95 g 叔丁醇钾加到氯化(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基三苯膦盐酸盐(4.09 g)的四氢呋喃(15 ml)和二甲基亚砷(15 ml)溶液中。搅拌 2 小时, 向其中加入 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-乙酰基吡咯烷(2.9 g)的四氢呋喃(15 ml)溶液。冰冷却下搅拌 2 小时, 加入乙酸乙酯, 相继用稀盐酸和饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 残余物溶解在 80 ml 甲醇中, 加入 3.5 ml 5N 的盐酸水溶液, 室温下搅拌 12 小时, 用 5 N 的盐酸水溶液进行中和, 加入二氯甲烷后依次用水和饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂, 残余物用硅胶柱进行色谱纯化得到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(1.48 g)

NMR (CDCl₃) δ : 1.75–2.00 (1H, m), 2.05–2.30 (1H, m), 3.40–3.55 (2H, m), 4.75–5.35 (3H, m), 5.80–6.00 (1H, m), 6.35–6.64 (2H, m), 7.05–7.15 (1H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 8.20–8.50 (1H, m)

c) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙

烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)

将 0.84 g 三乙胺和 0.43 ml 甲磺酰氯加到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷的二氯甲烷(20 ml)溶液中,冰冷却下,搅拌 2 小时。向其中加入二氯甲烷,相继用碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,硫酸镁干燥,蒸馏除去溶剂,得到甲磺酰氧基衍生物,向此化合物的二甲基甲酰胺(15 ml)溶液中加入硫代乙酸钾(0.77 g)。70 °C 下,搅拌 4 小时,加入乙酸乙酯,相继用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,硫酸镁干燥,蒸馏除去溶剂,残余物用硅胶色谱柱纯化得到 1.44 g 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 1.75–1.95 (1H, m), 2.34 (3H, m), 2.56–2.80 (1H, m), 3.33–3.48 (1H, m), 3.90–4.15 (2H, m), 4.40–4.65 (2H, m), 4.85–5.35 (3H, m), 5.60–6.05 (2H, m), 6.20–6.35 (1H, m), 6.40–6.75 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.92–8.20 (1H, m)

合成实施例 I4

(3S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷(几何异构体 A) 和(3S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷(几何异构体 B)

a) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(噻唑-2-基)甲基氨基羧基]吡咯烷

将 1-羟基苯并三唑(0.47 g)和二环己基碳化二亚胺(0.66 g)加到(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基吡咯烷-5-羧酸的四氢呋喃(12 ml)溶液中,室温下搅拌 12 小时,冰冷却,于其中加入 2-氨基甲基噻唑(0.37 g)的四氢呋喃(1 ml)溶液,搅拌 12 小时,滤去不溶物,蒸馏除去溶剂,残余物经硅胶柱纯化,得到(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(噻唑-2-基)甲基氨基羧基]吡咯烷(1.00 g)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (3H, s), 2.30–2.80 (2H,

m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.10-4.15 (1H, m), 4.40-5.50 (1H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 4.78 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 5.15-5.35 (2H, m), 5.80-5.95 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$)

b) (3S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷(立体异构体 A)和(3S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羰基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)吡咯烷(立体异构体 B)

将氯氧化磷(1.2 ml)加到(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羰基-5-[(噻唑-2-基)甲基氨基羰基]吡咯烷(1.00 g)的甲苯(10 ml)溶液中, 100 °C下, 搅拌 1 小时。减压浓缩, 加入二氯甲烷, 相继用碳酸钾水溶液和饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂, 残余物用硅胶柱纯化得到 0.27 g 标题化合物(立体异构体 A, 高极性化合物)和 0.07 g 标题化合物(立体异构体 B, 低极性化合物)。

(立体异构体 A)

NMR (CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.70-2.83 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.91-4.05 (1H, m), 4.19-4.26 (1H, m), 4.36-4.60 (2H, m), 4.90-5.30 (3H, m), 5.80-5.95 (1H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, m),

(立体异构体 B)

NMR (CDCl_3) δ : 2.22-2.40 (4H, m), 2.98-3.07 (1H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.44-5.62 (3H, m), 5.17-5.32 (3H, m), 5.82-5.96 (1H, m), 6.75-6.82 (1H, m), 7.03

(1H, s), 7.86 (1H, m)

合成实施例 15

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷

a) 氯化(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基三苯磷盐酸盐

将 2-羟基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐(1.40 g)悬浮于四氢呋喃(15 ml)溶液中, 加入 0.8 ml 亚硫酸氯, 60 °C 下搅拌 1.5 小时, 蒸馏除去溶剂得到 2-氯甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐, 将此化合物溶解在二甲基甲酰胺(7 ml)中, 加入 1.78 g 三苯磷, 100 °C 下, 搅拌 12 小时, 收集过滤所得沉淀物获得 2.14 g 氯化(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基三苯磷盐酸盐

NMR (CDCl₃) δ : 5.89 (2H, d, J=15.4 Hz), 7.57 (1H, s), 7.75-8.05 (16H, m), 9.40 (1H, s)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷

冰冷却下, 将 1.06 g 叔丁醇钾加到氯化(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基三苯磷盐酸盐(2.24 g)的四氢呋喃(5 ml)和二甲基亚砷(5 ml)溶液中. 冰冷却下, 搅拌 2 小时, 冰冷却下搅拌 2 小时。冰冷却下, 对 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基基-5-乙酰基吡咯烷(1.32 g)的四氢呋喃(5 ml)溶液和此混合物搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯, 相继用稀盐酸和饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂, 残余物用硅胶柱进行色谱纯化得到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷(1.07 g)(几何异构体混合物)。

NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.15 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.05-3.10 (3H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.70 (2H, m), 5.05-5.35 (4H, m), 5.65-6.00 (2H, m), 6.30

-6.70 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.84-7.95 (1H, m)

c) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)。

将硫代乙酸钾(0.22 g)加到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-甲磺酰氧基基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷(1.07 g)(几何异构体混合物)的二甲基甲酰胺(5 ml)溶液中, 70℃下搅拌4小时, 加入乙酸乙酯, 相继用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂, 残余物用硅胶柱进行色谱纯化得到0.42 g标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 2.32-2.38 (3H, m), 2.55-2.80 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.90-4.15 (2H, m), 4.50-4.70 (3H, m), 4.90-5.35 (3H, m), 5.70-6.00 (2H, m), 6.25-6.60 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.92-8.00 (1H, m)

合成实施例 16

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)吡咯烷

a) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(叔丁氧基氧基甲基)噻唑-4-基]-3-叔-丁基二甲基氧吡咯烷

制备(3S,5R)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基氧吡咯烷乙酯(0.72 g)和溴化锂(0.35 g)的无水四氢呋喃(5 ml)溶液, 干冰/丙酮浴冷却, 滴加1.4 M 甲基锂/乙醚, 此温度下搅拌30分钟, 加入饱和氯化铵水溶液来终止反应, 加入乙酸乙酯, 饱和盐水洗涤, 减压蒸馏进行浓缩, 加入二甲基甲酰胺(2 ml)、0.20 g 溴化钠、0.20 g 碳酸钙和0.38 g 叔-(丁氧基羧基氧基)乙酰基硫代酰胺。45℃下搅拌2小时, 加入乙酸乙酯, 盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 减压蒸馏进行浓缩, 残余物经硅胶柱进行色谱纯化(己烷: 乙酸乙酯=3:1)得到0.08 g (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基氧基-5-[2-(叔丁氧基氧基甲基)

噻唑-4-基]吡咯烷。

NMR (CDCl₃) δ : 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.20–2.30 (2H, m), 3.45–3.60 (1H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 4.45–4.60 (5H, m), 5.05–5.30 (4H, m), 5.70–5.95 (1H, m), 6.95–7.05 (1H, m)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(叔-丁氧基氨基甲基)噻唑-4-基]甲磺酰氧基吡咯烷

室温下, 2 小时内, 将 1 M 的氯化四丁基铵/四氢呋喃溶液 (4 ml) 加到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔-丁基二甲基氧基-5-[2-(叔丁氧基氨基甲基)噻唑-4-基]吡咯烷(1.85 g)的四氢呋喃(30 ml)溶液中, 加入乙酸乙酯, 盐水洗涤, 加入二氯甲烷 20 ml、三乙胺 0.78 ml 和甲磺酰氯 0.39 ml. 室温下搅拌 1 小时, 相继用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂, 残余物经硅胶色谱柱纯化(己烷: 乙酸乙酯=1:1)得到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(叔-丁氧基氨基甲基)噻唑-4-基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷 1.26 g.

NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 2.55–2.65 (2H, m), 3.05 (3H, m), 3.85–4.05 (2H, m), 4.45–4.60 (4H, m), 5.05–5.50 (5H, m), 5.70–5.95 (1H, m), 7.00–7.15 (1H, m)

c) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(2-甲酰基氨基甲基噻唑-4-基)-3-甲磺酰氧基吡咯烷

将三氯乙酸(4 ml)加到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(叔-丁氧基氨基甲基)噻唑-4-基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷(1.26 g)中, 室温下搅拌 1 小时, 减压浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 ml)和二氯甲烷(20 ml), 滴加由 1.0 ml 甲酸和 0.75 ml 乙酸制得的混合酸酐, 室温下搅拌 1 小时, 分离的有机层用饱

和盐水洗涤，硫酸镁干燥，减压蒸馏除去溶剂，残余物经硅胶柱进行色谱纯化(甲醇:乙酸乙酯=5:95)得到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(2-甲酰基氨基甲基噻唑-4-基)-3-甲磺酰氧基吡咯烷 0.81 g.

NMR (CDCl₃) δ : 2.50–2.70 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.85–4.00 (2H, m), 4.45–4.60 (2H, m), 4.75 (2H, dd, $J=1.0, 5.8$ Hz), 5.05–5.35 (3H, m), 5.40–5.50 (1H, m), 5.70–6.00 (1H, m), 6.35 (1H, br s), 7.05–7.15 (1H, m), 8.30 (1H, s)

d) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-3-甲磺酰氧基吡咯烷

于(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(2-甲酰基氨基甲基噻唑-4-基)-3-甲磺酰氧基吡咯烷中加入 20 ml 甲苯和 0.95 ml 磷酰氯，120 °C 下，回流加热 45 分钟。减压浓缩，加入二氯甲烷，相继用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，蒸馏除去溶剂，残余物经硅胶柱进行色谱纯化(甲醇:乙酸乙酯=5:95)得到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-3-甲磺酰氧基吡咯烷 0.52 g.

NMR (CDCl₃) δ : 2.40–2.50 (1H, m), 2.70–2.90 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.80–3.90 (1H, m), 4.10–4.25 (1H, m), 4.45–4.65 (2H, m), 5.05–5.35 (4H, m), 5.60–5.95 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.84 (1H, s)

e) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)吡咯烷

将硫代乙酸钾(0.24 g)加到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(咪唑并[5,1-b]噻唑-4-基)-3-甲磺酰氧基吡咯烷(0.52 g)的二甲基甲酰胺(5 ml)溶液中，70 °C 下搅拌 2 小时，加入乙酸乙酯，相继用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，

无水硫酸镁干燥，蒸馏除去溶剂，残余物用硅胶柱进行色谱纯化(甲醇:乙酸乙酯=2:98)得到 0.46 g 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 2.10–2.20 (1H, m), 2.80–2.90 (1H, m), 3.45–3.55 (1H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.25–4.35 (1H, m), 4.45–4.55 (2H, m), 5.05–5.35 (3H, m), 5.70–5.95 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.84 (1H, s)

合成实施例 17

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)乙烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)

a) 氯化(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基三苯磷

将三苯磷(2.51 g)加到 5-羟基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐(1.23 g)的二甲基甲酰胺(20 ml)溶液中，100 °C 下搅拌 12 小时，蒸馏除去溶剂，残余物用硅胶柱纯化(甲醇:二氯甲烷 =5:95)得到 2.1 g 氯化(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基三苯磷

NMR (DMSO-d₆) δ : 5.73 (2H, d, J=14.8 Hz), 6.98 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.65–7.90 (16H, m)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)乙烯基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷

冰冷却下，将 0.11 g 叔丁醇钾加到氯化(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)甲基三苯磷盐酸盐(0.44 g)的四氢呋喃(2 ml)和二甲基亚砷(2 ml)溶液中。此温度下，搅拌 1 小时，冰冷却下，对 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-乙酰基吡咯烷(0.28 g)的四氢呋喃(2 ml)溶液和此混合物搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯，相继用稀盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，硫酸镁干燥，蒸馏除去溶剂，残余物用硅胶柱进行色谱纯化(甲醇:乙

酸乙酯=5:95)得到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)乙烯基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷(0.33 g)(几何异构体混合物)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.15–2.25 (1H, m), 2.55–2.65 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.65–3.75 (1H, m), 3.95–4.10 (1H, m), 4.60 (2H, m), 4.75 (1H, m), 5.10–5.35 (3H, m), 5.85–6.00 (1H, m), 6.35–6.40 (1H, dd, $J=7.3, 15.6$ Hz), 6.50–6.70 (1H, m), 6.85–6.90 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.40–7.50 (1H, m)

c) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)乙烯基]吡咯烷

重复合成实施例 16-e) 的步骤, 但用(3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-5-基)乙烯基]-3-甲磺酰氧基吡咯烷(0.32 g)即可制得 0.25 g 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 1.85–1.95 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.60–2.75 (1H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.55–4.65 (3H, m), 5.10–5.35 (2H, m), 5.80–6.00 (1H, m), 6.40–6.65 (2H, m), 6.85–6.90 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=4.1$ Hz)

合成实施例 18

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(咪唑并[5,1-b]噻唑-7-基)乙烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)

重复合成实施例 15 的步骤, 但用 7-羟基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐(0.44 g), 即可制得(0.25 g)标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 1.85–1.95 (1H, m), 2.33, 2.

3.5 (3H, s, each), 2.60–2.75 (1H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.10–4.15 (1H, m), 4.55–4.65 (3H, m), 5.10–5.30 (2H, m), 5.80–6.00 (2H, m), 6.50–6.60 (2H, m), 6.75–6.90 (1H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.90, 9.95 (1H, s each)

合成实施例 19

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)乙烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)

重复合成实施例 15 的步骤, 但用 3-甲基-2-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐 1.0 g, 即可制得(0.92 g)标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 2.05–2.20 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.55–2.70 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.65–3.75 (1H, m), 3.95–4.10 (1H, m), 4.55–4.70 (3H, m), 5.00–5.35 (3H, m), 5.60–5.75 (1H, m), 5.80–6.00 (1H, m), 6.35–6.70 (1H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 7.85–7.90 (1H, m)

合成实施例 20

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5[2-(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)

重复合成实施例 15 的步骤, 但用 2-甲基-3-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐 0.80 g, 即可制得(1.20 g)标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 1.85–2.00 (1H, m), 2.35–2.40 (6H, m), 2.70–2.85 (1H, m), 3.40–3.50 (1H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 4.55–4.65 (3H, m), 5.15–5.35 (2H, m), 5.85–6.00 (1H, m), 6.15–6.25 (1H, m), 6.40–6.60 (1H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 8.00 (1H, s)

合成实施例 21

(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-苯甲酰基硫基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

a) (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)]甲基吡咯烷(非对映体混合物)

重复合成实施例 10-a) 的步骤, 但用 5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑 1.60 g 和(3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-甲酰基吡咯烷 2.97 g 并相继用 Sephadex LH-20(二氯甲烷: 甲醇=1:1)和硅胶柱(己烷: 乙酸乙酯=1:2)进行色谱纯化即可制得黄色无定形品(3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)(2.37 g)

NMR (CDCl₃) δ : 0.02 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.66-2.07 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.32-3.70 (3H, m), 4.24-4.37 (2H, m), 4.37-4.81 (2H, m), 5.24-5.38 (2H, m), 5.90-6.01 (1H, m), 6.19 (1H, s), 7.09&7.11 (total 1H, s, each)

MS (FAB⁺): 484 (M⁺ + H)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基羰基氧基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)

重复合成实施例 8-a) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-羟基-1-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基]吡咯烷 2.10 g(非对映体混合物), 即可制得黄色油状品(3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基羰基氧基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)(2.84 g)

NMR (CDCl₃) δ : 0.01&0.06 (total 6H, s, each), 0.80&0.84 (total 9H, s, each), 1.81-1.87 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.42-3.53 (1H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 4.22-4.66 (4H, m), 5.18-5.32 (2H,

m), 5.86–6.00 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.31 (1H, br, s)

MS (FAB⁺) : 574 (M⁺ + H)

c) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

重复合成实施例 9-b) 的步骤, 但用(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基硫代羧基氧基)甲基]吡咯烷 2.84 g(非对映体混合物), 即可制得黄色油状品(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷(1.37 g)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.03 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.78–1.91 (1H, m), 1.96–2.08 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.03–3.19 (2H, m), 3.38–3.58 (2H, m), 4.22–4.31 (2H, m), 4.64–4.68 (2H, m), 5.22–5.38 (2H, m), 5.90–6.02 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.20 (1H, br, s)

MS (TS) : 468 (M⁺ + H)

d) (3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-苯甲酰基硫基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

于冰冷却下, 将 1.3 ml 浓盐酸加到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷(1.37 g)的无水乙腈(15 ml)溶液中, 搅拌 30 分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液进行中和, 加入乙酸乙酯对此反应溶液萃取 3 次, 用半饱和盐水洗涤萃取液 3 次, 硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂, 得到(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-羟基-5-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷 1.03 g。将此化合物溶解在 18 ml 四氢呋喃中, -17℃下加入三苯膦 1.53 g 和偶氮二甲酸二乙酯 0.92 ml, 搅拌 30 分钟, 加入 0.7 ml 硫代苯甲酸, -20℃下搅拌 40 分钟, 蒸馏除去溶剂, 残余

物用 Sephadex LH-20(二氯甲烷: 甲醇=1:1)进行色谱纯化得到 1.06 g 黄色油状标题化合物。

NMR (CDCl_3) δ : 1.79–1.80 (1H, m), 1.91–2.10 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.49–2.61 (1H, m), 3.00–3.12 (1H, m), 3.19–3.30 (1H, m), 4.00–4.18 (3H, m), 5.15–5.30 (2H, m), 5.81–5.96 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, br. s), 7.35–7.41 (2H, m), 7.49–7.62 (1H, m), 7.80–7.83 (2H, m)

MS (TS): 474 (M^+ + H)

合成实施例 22

(3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羧基-5-[2-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷

a) 氯化(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基三苯磷盐酸盐

将 3-羟基甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐(1.10 g)悬浮于 20 ml 四氢呋喃中, 加入 0.7 ml 亚硫酸氯, 85 °C 下搅拌 3.5 小时, 蒸馏除去溶剂, 得到 3-氯甲基-5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑盐酸盐(1.10 g), 将此化合物溶解在二甲基甲酰胺(7 ml)中, 加入 1.36 g 三苯磷, 83 °C 下搅拌 15 小时, 90 °C 下搅拌 4 小时, 用乙酸乙酯对滤出的沉淀进行洗涤, 获得氯化(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲基三苯磷盐酸盐 1.87 g.

NMR (CD_3OD) δ : 2.68 (3H, s), 5.59 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.75–8.05 (15H, m)

MS (TS): 413 (M^+)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-4-甲磺酰氧基基-2-[2-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷

冰冷却下, 将 0.45 g 叔丁醇钾加到氯化(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)

甲基三苯磷盐酸盐(0.91 g)的由四氢呋喃(3 ml)和二甲基亚砜(3 ml)组成的混合物的溶液中, 冰冷却下, 搅拌 2 小时。向其中加入 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-5-甲酰基-3-甲磺酰氧基吡咯烷(0.60 g)的四氢呋喃(2 ml)溶液。冰冷却下搅拌 1 小时, 加入乙酸乙酯, 相继用稀盐酸和饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂, 残余物用硅胶柱进行色谱纯化(乙酸乙酯: 甲醇=95:1)得到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-4-甲磺酰氧基基-2-[2-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(0.49 g)。

NMR (CD_3OD) δ : 2.38–2.50 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.60–3.68 (1H, m), 3.89–3.98 (1H, m), 4.38–4.57 (2H, m), 4.94 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 5.15–5.26 (2H, m), 5.69–5.78 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.80 (1H, s), 7.10 (1H, s)

MS (TS): 412 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

c) (3S,5S)-3-乙酰基硫基-1-烯丙氧基羰基-5-[2-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(几何异构体混合物)

将硫代乙酸钾(0.33 g)加到 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-4-甲磺酰氧基基-2-[2-(5-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙烯基]吡咯烷(0.87 g)(几何异构体混合物)的二甲基甲酰胺(6 ml)溶液中, 70 °C 下搅拌 6.5 小时, 加入水和乙酸乙酯后萃取 3 次, 用饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂, 残余物用硅胶柱进行色谱纯化(乙酸乙酯)得到 0.65 g 标题化合物。

NMR (CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 2.58–2.73 (3H, m), 3.32–3.43 (1H, m), 3.89–4.10 (2H, m), 4.50–4.65 (2H, m), 4.83–5.35 (4H, m), 5.72–6.00 (2H, m), 6.15–6.21 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 6.63 (1H, s), 6.89 (1H, s)

MS (TS): 392 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

合成实施例 23

(3S,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-苯甲酰基硫基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

a) (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-羟基甲基]吡咯烷 (非对映体混合物)。

用 20 ml 无水四氢呋喃稀释 1.4 M 甲基锂/乙酸乙酯溶液(7.9 ml),用氦气吹扫并冷却到 -69°C ,在至少 17 分钟时间内,边搅拌,边向其中滴加 5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑(1.586 g)的无水四氢呋喃(20 ml)溶液,同时将温度维持在 -65°C 或 -65°C 以下,此状态下再搅拌 37 分钟,于至少 23 分钟时间内,向此混合液中滴加(3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-甲酰基吡咯烷(3.135 g)的无水四氢呋喃(20 ml)溶液,同时将温度维持在 -65°C 或 -65°C 以下,此状态下再搅拌 52 分钟,加入 100 ml 半饱和盐水,用 200 ml 乙酸乙酯萃取两次,用饱和盐水洗涤合并的有机层,无水硫酸镁干燥,过滤,减压蒸馏除去溶剂,粗品经硅胶柱进行色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=2:1)得到浅黄色无定形品 2.351 g (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-羟基甲基]吡咯烷(非对映体混合物)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.02–0.04 (6H, m), 0.83 & 0.85 (total 9H, s, each), 1.67–2.07 (2H, m), 3.30–3.45 (1H, m), 3.55–3.70 (1H, m), 4.20–4.50 (2H, m), 4.60–4.75 (2H, m), 4.80 & 5.05 (total 1H, d, each), 5.22–5.37 (2H, m), 5.7 & 6.15 (total 1H, br. s, each), 5.88–6.02 (1H, m), 6.95 & 6.97 (total 1H, s, each), 7.24 (1H, s)

MS (FAB^+): 474 ($\text{M}^+ + 3\text{H}$), 472 ($\text{M}^+ + 1\text{H}$)

b) (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-5-[1-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基硫代羰基氧基)甲基]吡咯烷 (非对映体混合物)

把 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-羟甲基]吡咯烷 (2.300 g)(非对映体混合物)溶解在无水四氢呋喃(24.5 ml)中, 冰浴、氩气氛下, 相继向其中加入二硫化碳(0.44 ml)和 60% 的氢化钠(292 mg), 此状态下搅拌 20 分钟, 滴加 0.32 ml 碘甲烷, 此状态下搅拌 1 小时, 用 250 ml 乙酸乙酯稀释, 半饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂得到粗品, 硅胶色谱柱纯化(己烷:乙酸乙酯=3:1)获得 2.607 g 黄色粘性 (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基硫代羰基氧基)甲基]吡咯烷 (非对映体混合物)。

NMR (CDCl_3) δ : 0.02&0.03&0.08 (total 6H, s, each), 0.83&0.87 (total 9H, s, each), 1.62 (1H, s), 2.08 (1H, m), 2.61&2.62 (total 3H, s, each), 3.25-3.70 (total 3H, m), 4.25 (1H, m), 4.50-4.80 (3H, br), 5.20-5.35 (2H, m), 5.85-6.05 (1H, m), 6.96&6.98 (total 1H, s, each), 7.15-7.35 (1H, m)

MS (FAB^+): 564 ($\text{M}^+ + 3\text{H}$), 562 ($\text{M}^+ + 1\text{H}$)

c) (3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

于(3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-[1-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)-1-(甲硫基硫代羰基氧基)甲基]吡咯烷(非对映体混合物)(2.520 g)的无水甲苯(22.5 ml)溶液中, 加入三-正丁基氢化锡(1.8 ml)和 2,2'-偶氮二异丁腈(147 mg)。外温 80 $^{\circ}\text{C}$ 、氩气氛下, 搅拌 90 分钟, 用 200 ml 乙酸乙酯稀释, 半饱和盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂得到粗品, 用硅胶柱(己烷:乙酸乙酯=2:1)进行色谱纯化得到 1.467 g 浅黄色油状(3R,5S)-1-烯丙氧基羰基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

NMR (CDCl_3) δ : 0.01&0.06&0.07 (total 6H,

s, each), 0.82 & 0.87 (total 9H, s, each), 1.75-1.88 (1H, m), 1.93-2.15 (1H, m), 2.97-3.25 (2H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 4.24 (2H, br. s), 4.60-4.67 (2H, m), 5.19-5.35 (2H, m), 5.88-6.02 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.05 (1H, s)

MS (TSP) : 458 ($M^+ + 3H$), 456 ($M^+ + 1H$)

d) (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基-3-羟基吡咯烷

将(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷(1.430 g)的无水乙腈(31.5 ml)溶液冷却到3℃。滴加1.3 ml 浓盐酸,同时将内温维持在-4℃或-4℃以下,此状态下搅拌15分钟,用200 ml 乙酸乙酯稀释,40 ml 5%的碳酸氢钠水溶液洗涤(水层 pH 9)。无水硫酸镁干燥,减压蒸馏除去溶剂得到粗品,硅胶柱纯化(乙酸乙酯)浅黄色粘性 (3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基-3-羟基吡咯烷 1.020 g。

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80-1.95 (1H, m), 2.06-2.25 (1H, m), 2.55-2.80 (1H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.38 (1H, br. s), 4.55-4.70 (2H, m), 5.22-5.36 (2H, m), 5.88-6.02 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.08 (1H, s)

MS (FAB^+) : 344 ($M^+ + 3H$), 342 ($M^+ + 1H$)

e) (3S,5S)-1-烯丙氧基羧基-3-苯甲酰基硫基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基吡咯烷

氩气氛下,将(3R,5S)-1-烯丙氧基羧基-5-(5-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-2-基)甲基-3-羟基吡咯烷 438 mg 和三苯膦 672 mg 的无水四氢呋喃 (6.5 ml)溶

液冷却到-10℃。在至少7分钟内,于其中滴加0.40 ml 偶氮二甲酸二乙酯,同时将温度维持在-5℃或-5℃以下,此状态下,搅拌23分钟。在至少5分钟内,-10℃下,向其中滴加90% 硫代苯甲酸0.34 ml,此状态下,再搅拌25分钟。减压蒸馏除去溶剂得到油状品,硅胶柱纯化(己烷:乙酸乙酯=1:1)获得嫩黄色粘性标题化合物505 mg。

NMR (CDCl₃) δ : 1.83-1.96 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.05-3.45 (3H, m), 4.15-4.35 (3H, m), 4.62-4.68 (2H, m), 5.22-5.38 (2H, m), 5.88-6.02 (1H, m), 6.93&6.95 (total 1H, s), 7.10 (1H, br. s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 7.89&8.15 (total 2H, d, each)

MS (FAB⁺): 464 (M⁺ + 3H), 462 (M⁺ + 1H)

上述例中制备的各化合物结构摘录于下表1中。

00.08.28

表 1

实施例序号	R ¹	R ²	A	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	CH ₃	H	-CONH-CH ₂ -	H	H	单键	H	-
2	CH ₃	H	-CONH-CH ₂ -	H	H	单键	H	Me
3	CH ₃	Na	-CON(-CH ₃)-	H	H	单键	H	-
4	CH ₃	H	-CON(-CH ₃)-	H	H	单键	H	Me
5	CH ₃	H	-CON(-CH ₃)-	H	单键	-CH ₂ -NH ₂	H	Me
6	CH ₃	H	-CH(OH)-	H	单键	H	H	-
7	CH ₃	H	-CH(OH)-	H	单键	H	H	Me
8	CH ₃	H	-CH(OH)-	H	单键	H	H	-
9	CH ₃	H	-CH(OH)-	H	单键	H	H	Me
10	CH ₃	H	-CH ₂ -	H	H	单键	H	-

表 1 (续)

实施例序号	R ¹	R ²	A	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1 1	CH ₃	H	-CH ₂ -	H	H	单键	H	Me
1 2	CH ₃	H	-CH(OH)-	H	H	单键	H	-
1 3	CH ₃	H	-CH(OH)-	H	H	单键	H	Me
1 4	CH ₃	H	-CH(OH)-	H	H	H	单键	-
1 5	CH ₃	H	-CH(OH)-	H	H	H	单键	Me
1 6	CH ₃	H	-CH(OH)-	单键	H	H	H	-
1 7	CH ₃	H	-CH(OH)-	单键	H	H	H	-
1 8	CH ₃	H	-CH(OH)-	单键	H	H	H	Me
1 9	CH ₃	H	-CH(OH)-	单键	H	H	H	Me
2 0	CH ₃	H	-CH ₂ -	H	单键	H	H	-
2 1	CH ₃	H	-CH ₂ -	H	单键	H	H	Me

表 1 (续)

实施例序号	R ¹	R ²	A	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
2 2	CH ₃	H	-CH ₂ -	H	单键	H	H	-(CH ₂) ₂ -OH
2 3	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	H	H	-
2 4	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	H	H	Me
2 5	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -OH
2 6	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
2 7	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -F
2 8	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	Me	H	H	-
2 9	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	Me	H	H	Me
3 0	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	Me	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
3 1	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Me	H	-
3 2	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Me	H	Me
3 3	CH ₃	H	-CH ₂ -	結合	H	Me	H	-CH ₂ -CONH ₂
3 4	CH ₃	H	-CH ₂ -	H	H	H	单键	-
3 5	CH ₃	H	-CH ₂ -	H	H	H	单键	Me
3 6	CH ₃	H	单键	H	H	单键	H	Me
3 7	CH ₃	H	单键	H	H	单键	H	-(CH ₂) ₂ -OH
3 8	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	单键	H	H	-
3 9	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	单键	H	H	Me
4 0	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	H	单键	H	H	Me

表 1 (续)

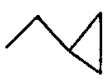
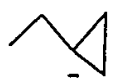
实施例序号	R ¹	R ²	A	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
4 1	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Me	H	
4 2	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Me	H	-(CH ₂) ₂ -F
4 3	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Me	H	-(CH ₂) ₂ -OH
4 4	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Me	H	-CH ₂ -CONMe ₂
4 5	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Me	H	-CH ₂ -O-Me
4 6 (1)	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Me	H	-CH ₂ -COOEt
4 6 (2)	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Me	H	-CH ₂ -COOH
4 7 (A)	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	单键	H	H	H	Me
4 7 (B)	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	单键	H	H	H	Me
4 8 (A)	H	H	(Z)-CH=CH-	单键	H	H	H	Me
4 8 (B)	H	H	(E)-CH=CH-	单键	H	H	H	Me
4 9	CH ₃	H	单键	H	单键	H	H	-
5 0	CH ₃	H	单键	H	单键	H	H	Me
5 1	CH ₃	H	单键	H	单键	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
5 2	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	单键	H	H	H	-
5 3 (A)	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	单键	H	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
5 3 (B)	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	单键	H	H	H	-CH ₂ -CONH ₂

表 1 (续)

实施例序号	R ¹	R ²	A	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
5 4	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	单键	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
5 5	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	H	单键	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
5 6	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	H	单键	H	H	-(CH ₂) ₂ -CONH ₂
5 7	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	H	单键	H	-CH ₂ -CONH ₂
5 8	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	H	H	H	单键	-CH ₂ -CONH ₂
5 9 (A)	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	单键	Me	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
5 9 (B)	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	单键	Me	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
6 0 (A)	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	Me	单键	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
6 0 (B)	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	Me	单键	H	H	-CH ₂ -CONH ₂
6 1	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	-SMe	H	-
6 2	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	-SMe	H	Me
6 3	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	-SMe	H	-CH ₂ -CONH ₂
6 4	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Cl	H	-
6 5	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	Cl	H	Me

表 1 (续)

实施例序号	R ¹	R ²	A	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
6 6	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	C l	H	-CH ₂ -CONH ₂
6 7	CH ₃	H	-CH ₂ -	单键	H	M e	H	-(CH ₂) ₂ -CONH ₂
6 8	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	单键	M e	H	-CH ₂ -CONH ₂
6 9	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	H	单键	M e	H	-CH ₂ -CONH ₂
7 0	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	单键	H	H	- E t
7 1	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	单键	H	H	-(CH ₂) ₂ -OH
7 2	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	单键	H	H	-(CH ₂) ₂ -CONH ₂
7 3	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	单键	H	H	-(CH ₂) ₂ -F
7 4	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	H	单键	H	H	
7 5	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	单键	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -OH
7 6	CH ₃	H	(Z)-CH=CH-	单键	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -CONH ₂
7 7 (A)	CH ₃	H	(z)-CH=CH-	单键	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -F
7 7 (B)	CH ₃	H	(E)-CH=CH-	单键	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -F

[药理学试验实施例 1]抗菌活性

对于本发明所述新的碳代青霉烯衍生物中有代表性的化合物，按照 CHEMOTHERAPY, Vol. 16, No. 1,99(1968)中所述方法测定其对各种致病菌株的最小抑制浓度(MIC, μ g/ml)。所述结果如表 2-5 所示。

表 2 表

试验菌株	实施例 2 的化合物	实施例 6 的化合物	实施例 18 的化合物	实施例 26 的化合物
S. aureus 209P JC-1	0.10	<0.025	0.05	0.05
S. aureus M126 *	25	6.25	12.5	12.5
E. coli NIHJ JC-2	0.10	<0.025	0.05	0.05
K. pneumoniae PCI602	0.20	0.05	0.10	0.10
E. coli GN206	0.10	<0.025	0.05	0.10
P. vulgaris GN76	1.56	0.39	0.78	0.78
M. morganii 1510	0.78	0.20	0.39	0.39
C. freundii GN346	0.20	0.10	0.10	0.10
E. cloacae G-0008	0.10	0.05	0.05	0.10
S. marcescens No. 1	0.20	0.05	0.10	0.10
Ps. aeruginosa GN10362	6.25	6.25	0.78	0.78

*: 甲氧西林高度耐性株

表 3

试验菌株	实施例 38 的化合物	实施例 39 的化合物	实施例 50 的化合物	实施例 53A 的化合物
S. aureus 209P JC-1	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
S. aureus M126 *	6.25	6.25	12.5	6.25
E. coli NIHJ JC-2	0.10	0.05	0.05	0.05
K. pneumoniae PCI602	0.10	0.10	0.10	0.10
E. coli GN206	0.05	0.10	0.05	0.05
P. vulgaris GN76	1.56	0.78	0.39	0.39
M. morganii 1510	0.39	0.39	0.20	0.39
C. freundii GN346	0.20	0.10	0.20	0.05
E. cloacae G-0008	0.10	0.10	0.05	0.05
S. marcescens No. 1	0.20	0.20	0.10	0.20
Ps. aeruginosa GN10362	12.5	1.56	3.13	0.78

*: 甲氧西林高度耐性株

表 4.

试验菌株	实施例 53B 的化合物	实施例 54 的化合物	实施例 67 的化合物	实施例 72 的化合物
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
<i>S. aureus</i> M126 *	3.13	3.13	12.5	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	<0.025	0.05	0.05
<i>K. pneumoniae</i> PCI602	0.05	0.05	0.10	0.10
<i>E. coli</i> GN206	0.05	0.05	0.10	0.10
<i>P. vulgaris</i> GN76	0.39	0.39	0.78	0.78
<i>M. morganii</i> 1510	0.20	0.20	0.39	0.39
<i>C. freundii</i> GN346	0.05	0.05	0.05	0.10
<i>E. cloacae</i> G-0008	0.05	<0.025	0.05	0.05
<i>S. marcescens</i> No.1	0.10	0.10	0.39	0.10
<i>Ps. aeruginosa</i> GN10362	0.78	1.56	0.78	1.56

*: 甲氧西林高度耐性株

表 5

试验菌株	实施例 76 的化合物	化合物 A	化合物 B
S. aureus 209P JC-1	<0. 025	<0. 025	<0. 025
S. aureus M126 *	6. 25	50	25
E. coli NIHJ JC-2	0. 05	0. 10	0. 10
K. pneumoniae PCI602	0. 10	0. 39	0. 20
E. coli GN206 0. 10	0. 10	0. 10	0. 20
P. vulgaris GN76 0. 39	0. 39	3. 13	3. 13
M. morganii 1510 0. 20	0. 20	0. 78	0. 78
C. freundii GN346	0. 10	0. 10	0. 20
E. cloacae G-0008	0. 05	0. 10	0. 20
S. marcescens No. 1	0. 20	0. 39	0. 39
Ps. aeruginosa GN10362	0. 78	1. 56	12. 5

*： 甲氧西林高度耐性株

化合物 A：亚胺培南 (Imipenem)

化合物 B：Panipenem

[药理学试验实施例 2]对 DHP-I 的稳定性

测定本发明新的碳代青霉烯衍生物中有代表性化合物对猪和小鼠肾脱氢肽酶-I(DHP-I)的稳定性, 试验开始后 3 小时, 所述碳代青霉烯衍生物的残存量(%)如表 6 所示。

按下述方法测定对 DHP-I 的稳定性。

1. 由每种动物的肾丙酮粉末制备 DHP-I

将 II 型猪(Lot. 33H7225)的 1.5g 肾丙酮粉末(由 Sigma 生产)悬浮于 100ml 含有 20% 丁醇的 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH7.0)中, 并将悬浮液于 5℃ 下搅拌 48 小时。然后, 将所述悬浮液对 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH7.0)进行透析(纤维素管 30/32 Viskase Sales Corp.), 直至丁醇气味消失, 从而除去丁醇。于 $10000 \times g$ (KUBOTA 6800) 下将透析液离心分离 20 分钟, 所得上清液为部分纯化的 DHP-I。将部分纯化的 DHP-I 细分并于 -80℃ 下贮存。除了用 1.5g 小鼠(Lot. 23F8105)肾丙酮粉末外, 重复上述过程。如此, 制得部分纯化的 DHP-I 并贮存。

2. 对每种 DHP-I 稳定性的测定

对于作为底物的碳代青霉烯, 用无菌纯水制备溶液(2000 μ g(效量)/ml)。对于所述相同溶液, 将所述碳代青霉烯(2000 μ g(效量)/ml)溶液加入到每种动物部分纯化的 DHP-I 中, 最终浓度达到 100 μ g(效量)/ml。作为空白试验, 用 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH7.0)代替所述每种动物部分纯化的 DHP-I。令反应于 37℃ 下进行 3 小时, 并取定量的反应混合物作样品。在冰冷却下, 加入与所述样品反应混合物相同量的甲醇, 使所述反应终止。反应混合物经过滤器(Sanprep LCR 13-LH, MILLIPORE 生产)过滤并进行 HPLC(柱: CAPCELL PACK C18 SG120, Shiseida Co., Ltd. 生产, 检测: UV; 移动相: 乙腈/10mM 乙酸水溶液), 以测定所述残余量(%)。

残余量(%) = (样品峰面积/空白峰面积) $\times$ 100

表 6

DHP-I (%)	实施例 20 的化合物	实施例 26 的化合物	化合物 A	化合物 B	化合物 C
猪	100	95	24	19	71
小鼠	97	90	0.6	28	18

化合物 A：亚胺培南（Imipenem）

化合物 B：Panipenem

化合物 C：美罗匹宁

[药理学试验实施例 3] 静脉内施用急性中毒

在用小鼠(ICR, 雄性)进行的试验中(每三只小鼠一组), 以 1,000mg/kg 的剂量施用实施例 53 所制备的化合物。结果, 所有小鼠均存活。

[制剂实施例 1] 注射制剂

将含有本发明化合物的药物组合物无菌状态下加入到小药瓶中, 使每只药瓶含有 1000mg(效量)本发明所述化合物。

实施例 53 制备的化合物	250 份(效量)
乳糖	60 份
硬脂酸镁	5 份

[制剂实施例 2] 直肠施用的软胶囊剂

橄榄油	160 份
聚氧乙烯月桂基酯	10 份
六甲基磷酸钠	5 份

加入 25 份(效量)实施例 53 制备的化合物并同时与含有上述组份的基料混合, 将混合物加入到适于直肠施用的软胶囊中, 每个胶囊含 250mg 实施例 53 制备的化合物。