

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07F 9/653

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94103936.6

[45]授权公告日 2000 年 2 月 16 日

[11]授权公告号 CN 1049436C

[22]申请日 1994.4.9 [24]颁证日 1999.11.27

[21]申请号 94103936.6

[30]优先权

[32]1993.4.10 [33]KR [31]6008/1993

[73]专利权人 株式会社乐喜

地址 韩国汉城

[72]发明人 金圣谦 林钟灿 权泰锡

朴峰俊 金禹显

[56]参考文献

EP-0061765A1 1982.10.6 C07F9/65

EP-0377987 1990.7.18 C07D501/06

审查员 周胡斌

[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

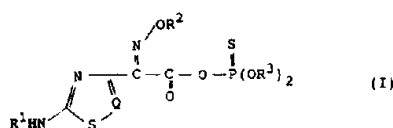
代理人 张元忠

权利要求书 4 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 噻(二)唑乙酸的新活性硫代磷酸酯衍生物
及其制备方法

[57]摘要

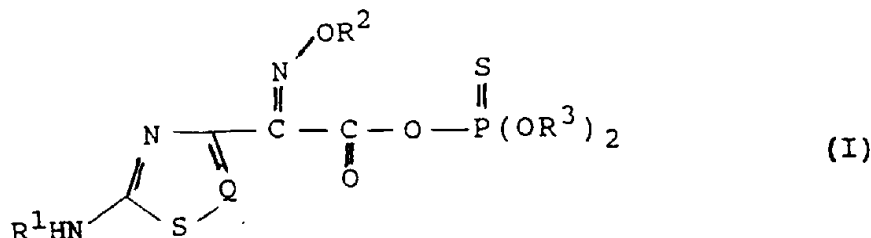
本发明涉及由下面通式(I)表示的且能非常有效地
用于制备 β -内酰胺抗菌素的噻(二)唑乙酸的新活性硫
代磷酸酯衍生物及其制备方法,式(I)中 R^1 , R^2 , R^3 和Q
的定义见说明书。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 下面通式 (I) 表示的噻(二)唑乙酸的硫代磷酸酯衍生物:



其中

R^1 代表氢或氨基保护基;

R^2 代表氢, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或 $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{CO}_2\text{R}^c$, 其中对 R^2 来说基团 $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{CO}_2\text{R}^c$ 中的 R^a 和 R^b 彼此相同或不同且表示氢或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或 R^a 和 R^b 与把它们连在一起的碳原子一起可形成 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ 环烷基且 R^c 是氢或羧基保护基;

R^3 表示 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或苯基或 R^3 和一个氧原子一起及连接它的一个磷原子可形成 5 - 或 6 - 员杂环;

Q 表示 N 或 CH.

2. 按照权利要求 1 式 (I) 的化合物, 其中 R^1 表示氢或三苯基甲基; R^2 表示氢, 甲基, 乙基或叔丁氧基羰基异丙基; R^3 表示甲基, 乙基或苯基.

3. 按照权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中化合物选自下列一组化合物:

- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) 甲氧基亚氨基乙酸酯,

- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 三苯基甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 甲氧基亚氨基乙酸酯,

- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (叔丁氧基羰基) 异丙氧基亚氨基乙酸酯,

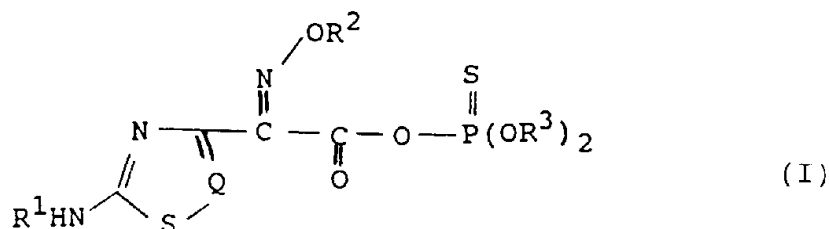
- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) 乙氧基亚氨基乙酸酯,

- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 三苯基甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙氧基亚氨基乙酸酯,

- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 三苯基甲基氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (叔丁氧基羰基) 异丙氧基亚氨基乙酸酯, 和

- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (3 - 氨基 - 1, 2, 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 乙氧基亚氨基乙酸酯。

4. 制备具有下面通式 (I) 的噻(二)唑乙酸的硫代磷酸酯衍生物的方法:



其中

R^1 代表氢或氨基保护基;

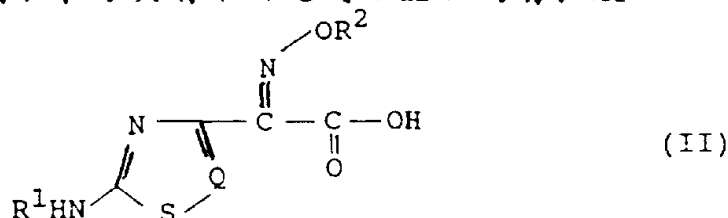
R^2 代表氢, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或 $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{CO}_2\text{R}^c$, 其中 CFR^2 来说基团 $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{CO}_2\text{R}^c$ 中的 R^a 和 R^b 彼此相同或不同且表示氢或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或 R^a 和 R^b 与把它们连在一起的碳原子一起可形成 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ 环烷基且 R^c 是氢或羧基保护基;

R^3 表示 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或苯基或 R^3 和一个氧原子一起及连接它

的一个磷原子可形成 5 - 或 6 - 员杂环;

Q 表示 N 或 CH,

其特征在于具有下面通式 (II) 的有机酸:



其中 R^1 , R^2 和 Q 如前述定义, 在溶剂中在碱和催化剂存在下与具有下面通式 (III) 的氯代硫代磷酸酯衍生物反应:



其中 R^3 表示 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或苯基或 R^3 和一个氧原子一起及连接它的一个磷原子可形成 5 或 6 - 元杂环.

5.按照权利要求 4 的方法, 其中溶剂是选自二氯甲烷, 二氯乙烷, 氯仿, 四氯化碳, 甲苯, 二甲苯, 乙腈, 乙酸乙酯, 二噁烷, 四氢呋喃, 丙酮, N, N - 二甲基甲酰胺和 N, N - 二甲基乙酰胺的单 - 溶剂或由两种或多种选自其中的溶剂组成的混合物.

6.按照权利要求 4 的方法, 其中碱选自碱土金属的碳酸盐和碳酸氢盐及叔胺.

7.按照权利要求 6 的方法, 其中叔胺是三乙胺, 三 (正丁基) 胺或二异丙基乙基胺.

8.按照权利要求 4 的方法, 其中催化剂是叔胺, 季铵或磷鎓化合物.

9.按照权利要求 8 的方法, 催化剂是 1, 4 - 二氮杂双环 [2, 2, 2] 辛烷, 氯化四 - 正丁基铵或溴化四 - 正丁基磷鎓.

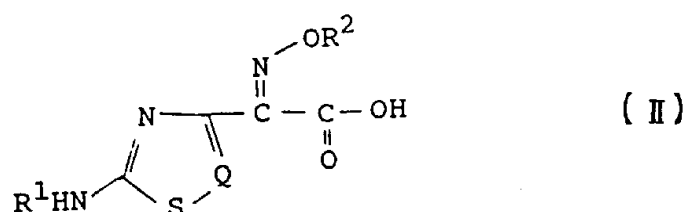
10.按照权利要求 4， 8 或 9 的方法， 其中催化剂相对于式
(II) 有机酸用量为 0.1 到 50mole %。

11.按照权利要求 10 的方法， 其中催化剂相对于式 (II) 的
有机酸用量为 0.5 到 5mole %。

12.按照权利要求 4 的方法， 其中的反应温度为 - 40 到 60 ℃。

13.按照权利要求 12 的方法， 其中反应温度为 0 到 20 ℃。

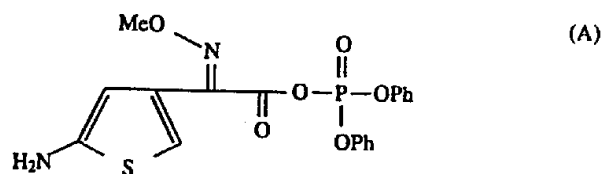
本发明也涉及制备如上定义式(I)活性衍生物的方法。



在上式 (II) 中, R^1 , R^2 和 Q 如前述定义.

过去一直用于上述已有方法中的式 (II) 化合物的活性衍生物包括酰氯, 活性酯, 活性酰胺, 混合酸酐等等。然而, 这种活性衍生物有下述一些缺点。具体地说, 以酰氯或混合酸酐形式的活性衍生物应该在严格的反应条件下制备且是不稳定的, 以便它可能不经分离而原位地用于酰化反应。这可能是形成副产品的主要原因。而且, 当式 (II) 化合物的活性衍生物呈活性酯和活性酰胺形式时, 它也有缺点, 因为产率和这种活性衍生物的反应速度都非常低, 由于低反应速度酰化反应要求很长的反应时间, 而且几乎不可能除去反应的副产品, 例如, 羟基衍生物如 1 - 羟基苯并三唑和硫醇衍生物如 2 - 巯基苯并噻唑。

另外，日本专利公开报号（昭和）57-175196的891-892页公开了式（A）化合物（Z）-（2-氨基噻唑-4-基）甲氧基亚氨基乙酸的二苯氧基磷酰基酯，其可从（Z）-（2-氨基噻唑-4-基）甲氧基亚氨基乙酸和二苯基氯代磷酸酯衍生物制备。



然而，式（A）的化合物是不稳定的活性混合酸酐，它不能被分离，因此可能在下一步骤中相反地影响反应。

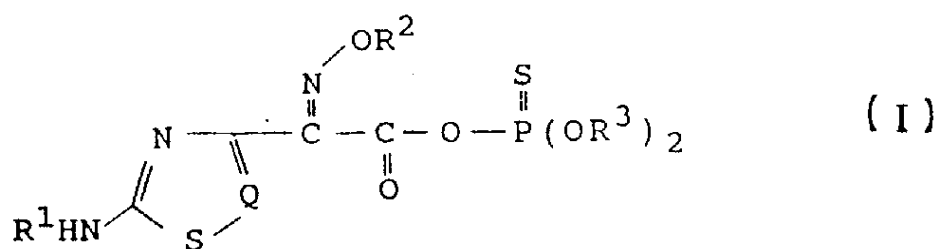
因此，本发明持续研究发现了能解决包含如前述已知活性衍生物问题的方法。结果，我们证实具有适当反应性和稳定性的新活性衍生物可从上面式（II）的有机酸和氯代硫代磷酸酯衍生物基本上以常用方法和高产率来制备，然后完成本发明。

因此，本发明的一个目的是提供如上定义式（I）噻（二）唑乙酸的新活性硫代磷酸酯衍生物，它能非常有效地用于制备β-内酰胺抗菌素化合物。

本发明的另一目的是提供制备式（I）新活性衍生物的方法。

前述部分已概括了一些本发明的较相关的目的。这些目的应该理解成仅举例说明本发明的一些较相关特征和应用。其它许多有益的结果可通过以不同方式应用公开的发明或在公开说明书范围内修改本发明来获得。因此，通过参考本发明的公开说明书和权利要求定义的本发明的范围可更完全地理解本发明和其它目的。

一方面，本发明涉及下面通式（I）表示的噻（二）唑乙酸的新活性硫代磷酸酯衍生物：



其中

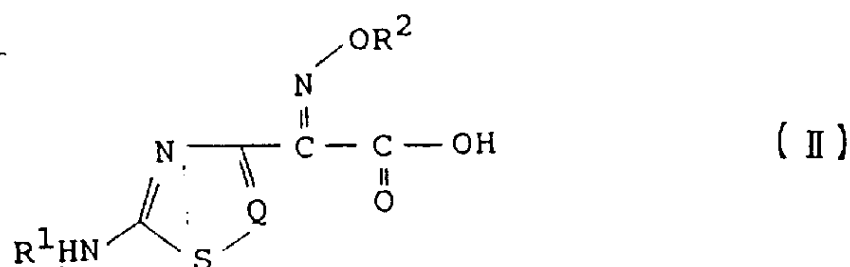
R^1 代表氢或氨基保护基;

R^2 代表氢, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或 $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{CO}_2\text{R}^c$, 其中对 R^2 来说基团 $-\text{C}(\text{R}^a)(\text{R}^b)\text{CO}_2\text{R}^c$ 中的 R^a 和 R^b 彼此相同或不同且表示氢或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或 R^a 和 R^b 与把它们连在一起的碳原子一起可形成 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ 环烷基且 R^c 是氢或羧基保护基;

R^3 表示 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基或苯基或 R^3 和一个氧原子一起及连接它的一个磷原子可形成 5 - 或 6 - 员杂环;

Q 表示 N 或 CH。

另一方面, 本发明涉及制备如上定义式 (I) 活性有机酸衍生物的方法, 其特征在于具有下面通式 (II) 的有机酸:



其中 R^1 , R^2 和 Q 如前述定义, 在溶剂中在碱和催化剂存在下与具有下面通式 (III) 的氯代硫代磷酸酯衍生物反应:



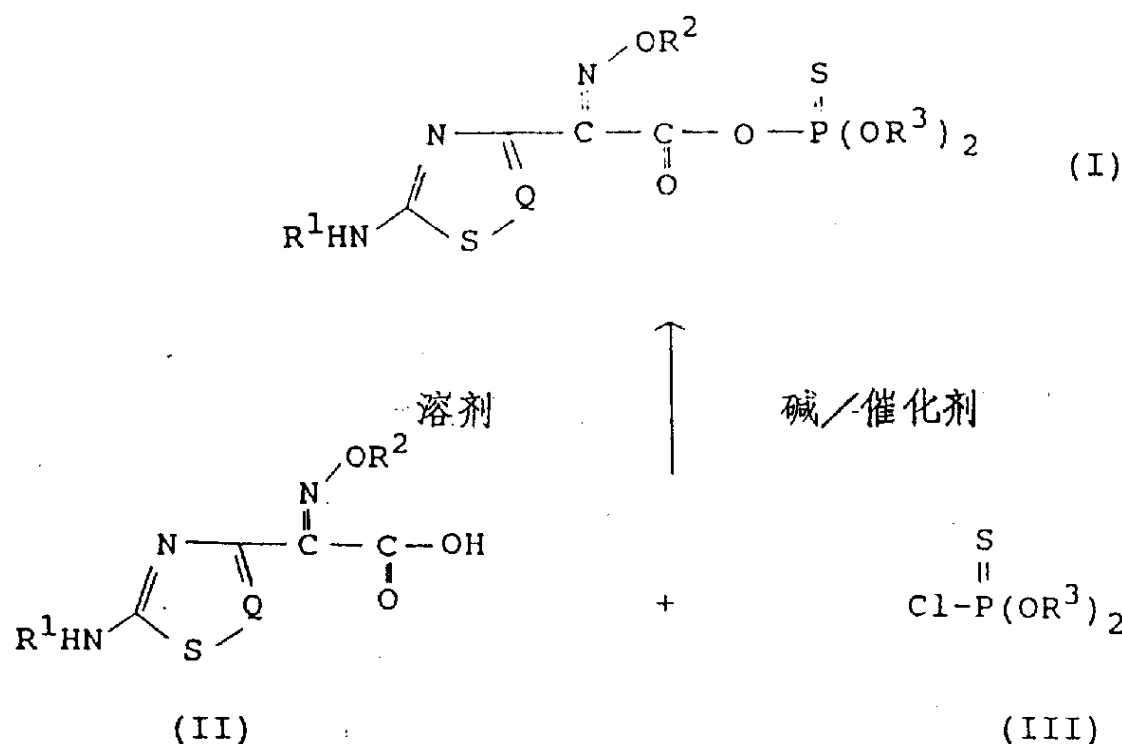
其中 R^3 如前述定义。

在本发明式 (I) 化合物中优选的是, R^1 表示氢或三苯基甲基, R^2 表示氢, 甲基, 乙基或叔丁氧基羰基异丙基, R^3 表示甲基, 乙基或苯基。

按照本发明更优选的式 (I) 化合物如下:

- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) 甲氧基亚氨基乙酸酯,
- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 三苯基甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 甲氧基亚氨基乙酸酯,
- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (叔丁氧基羰基) 异丙氧基亚氨基乙酸酯,
- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) 乙氧基亚氨基乙酸酯,
- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 三苯基甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙氧基亚氨基乙酸酯,
- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (2 - 三苯基甲基氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (叔丁氧基羰基) 异丙氧基亚氨基乙酸酯, 或
- 二乙基硫代磷酰基 (Z) - (3 - 氨基 - 1, 2, 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 乙氧基亚氨基乙酸酯。

制备本发明式 (I) 活性衍生物的方法可由下面反应图表示:



其中 R^1 ， R^2 ， R^3 和 Q 如前述定义。

在上面反应图中，氨基保护基 R^1 表示常用的氨基保护基如酰基，取代的或未取代的芳基（低级）烷基（如苄基，二苄基甲基，三苄基甲基，4-甲氧基苄基，等），卤代（低级）烷基（如三氯甲基，三氯乙基等），四氢吡喃基，取代的苯基硫代，取代的亚烷基，取代的芳基亚烷基，取代的环亚烷基，及类似物。作为氨基保护基的合适酰基可以是脂肪酰基或具有芳香或杂环部分的酰基。例如，这种酰基包括含 1 到 6 个碳原子的低级烷酰基（如甲酰基，乙酰基等），含 2 到 6 个碳原子的烷氧基羰基（如甲氧基羰基，乙氧基羰基等），低级烷磺酰基（如甲磺酰基，乙磺酰基等）或芳基（低级）烷氧基羰基（如苄氧基羰基等）及类似物。上述酰基可含 1 到 3 个选自卤素，羟基，氰基，硝基及类似物的适当取代基。另外，氨基与硅烷，硼，磷化合物及类似物的反应产品也可以作为氨基保护基。

当对 R^2 来说基团 $-C(R^a)(R^b)CO_2(R^c)$ 中的 R^c 为羧基保护基时，羧基保护基的适当例子包括（低级）烷基酯（如甲基酯，叔丁基酯等），（低级）链烯基酯（如乙烯酯，烯丙基酯等），（低级）烷氧基（低级）烷基酯（如甲氧基甲基酯等），（低级）烷基硫代（低级）烷基酯（如甲基硫代甲基酯等），卤代（低级）烷基酯（如 2, 2, 2-三氯乙基酯等），取代的或未取代的芳基烷基酯（如苄基酯，对-硝基苄酯等）或硅烷基酯等等。

在按照本发明的方法制备式（I）的活性混合酸酐过程中，对于式（II）的有机酸，式（III）化合物的用量一般为 0.5 到 2.0 个当量，优选 1.0 到 1.3 个当量。另外，可以在无任何催化剂的情况下进行该反应。然而，无催化剂的反应要求长的反应时间且可能产生一些副产品。相反，当适当催化剂存在下进行反应时，可在温和的条件下在短时间内完成此反应且不形成副产品。

虽然可用于本发明的适当催化剂包括叔胺，季胺或磷鎓化合物等等，但是由于反应速率可能随着所用的式（II）有机酸，催化剂的种类和量等因素而变化，所以在任何情况下都应该选择具有最佳性能的催化剂。叔胺催化剂的实例可包括 2, 4-二甲基-2, 4-二氮杂戊烷，2, 5-二甲基-2, 5-二氮杂己烷，N, N, N', N'-四甲基-1, 2-二氨基环己烷，1, 4-二甲基-1, 4-二氮杂环己基，2, 7-二甲基-2, 7-二氮杂-4-辛烷，1, 4-二氮杂双环〔2, 2, 2〕辛烷，2, 6-二甲基-2, 6-二氮杂庚烷，2, 9-二甲基-2, 9-二氮杂癸烷，2, 5, 8, 11-四甲基-2, 5, 8, 11-四氮杂十二烷，及类似物。季铵化合物的适当例子可以包括溴化四-正丁基铵，氯化四-正丁基铵，溴化十六

烷基三甲基铵，碘化四-正丁基铵，氯化甲基三(C₈-C₁₀)烷基铵，氯化甲基三-2-甲基苯基铵，及类似物。另外，优选使用溴化四-正丁基磷鎓作为磷鎓化合物。相对于式(II)的有机酸，基于摩尔量，所有催化剂的比率一般为0.1到50%，优选0.5到5%。

在本发明的反应中可以使用极性或非极性有机溶剂作为溶剂，如二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，四氯化碳，甲苯，二甲苯，乙腈，乙酸乙酯，二噁烷，四氢呋喃，丙酮，N，N-二甲基甲酰胺，N，N-二甲基乙酰胺及类似物。然而，为了达到最佳反应性和最高反应产品产率，也可以使用两种或多种选自上述溶剂的混合溶剂。

可以用于本发明的适当的碱包括无机碱，例如，碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐如碳酸氢钠，碳酸钠，碳酸氢钾，碳酸钾等等；和有机碱，例如，叔胺如三乙烯二胺，三-(正丁基)胺，二异丙基乙基胺，吡啶，N，N-二甲基苯胺等等，最优选使用二异丙基乙基胺或三-正丁基胺。

在本发明的反应中，反应温度可以在-40℃到60℃，优选-15℃到25℃之间的范围内变化。尤其是，当反应温度调到0℃到20℃时，在1到4小时内可完成反应，在温和的条件下容易得到所需的化合物。

按本发明方法制备的式(I)的活性有机酸衍生物具有独特的物理化学特性。具体地说，式(I)的活性有机酸衍生物在极性或非极性有机溶剂中具有好的溶解性且也有好的稳定性，所以即使当用酸性、碱性或中性水洗溶在这种溶剂中的活性有机酸衍生物时它也不能被分解成有机酸(II)。另外，当式(I)的活性有机酸衍生物用于与β-内酰胺核发生酰化反应时，即使在温和条件下此反应也可容易地进

行，且作为副产品产生的磷酸衍生物以溶解态存在于水层中，因此容易地将其除去。因此，通过利用本发明式（I）的活性有机酸衍生物可以高产率和高纯度制备最终所需的 β -内酰胺抗菌素。如果必要，可以使用其中氨基保护基被引入 R^1 的式（II）化合物来制备本发明的式（I）化合物。然而，也可从无保护基的式（II）化合物无任何限制地制备式（I）化合物，也可进一步在无任何保护基的酰化反应中使用式（I）的化合物。

下面实施例将更具体地说明本发明。然而，应理解为本发明的范围无论如何不受这些实施例的限制。

实施例 1

二乙基硫代磷酰基（Z）-（2-氨基噻唑-4-基）甲氧基亚氨基乙酸酯的合成

把（Z）-（2-氨基噻唑-4-基）甲氧基亚氨基乙酸（20.1 g），三-正丁基胺（24.10 g）和1,4-二氮杂双环〔2,2,2〕辛烷（0.11 g）悬浮在干燥的二氯甲烷（200 ml）中，然后在氮气气氛下在冷浴中保持反应温度在0℃到5℃的同时持续20分钟逐滴向悬浮液中加入二乙基氯代硫代磷酸酯（24.52 g）。再将反应混合物搅拌2小时。反应完成后，向反应溶液中加入蒸馏水（300 ml），然后再把此混合物搅5分钟。分离有机层，顺序用5%碳酸氢钠水溶液（300 ml）和饱和盐水（300 ml）洗，用硫酸镁干燥，过滤，然后减压浓缩。向此浓缩液中加入正己烷（400 ml）以固化产品，然后过滤，用正己烷（100 ml）洗，干燥，得到33.2 g（产率94.0%）标题化合物，其为浅黄色固体。

熔点: 87 到 88 °C

NMR (δ , CDCl_3) : 1.38(t, 6H), 4.05(s, 3H), 4.31(m, 4H),
5.49(bs, 2H), 6.87(s, 1H)

实施例 2

二乙基硫代磷酰基(z)-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基)异丙氧基亚氨基乙酸酯的合成

把(z)-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基)异丙氧基亚氨基乙酸(32.9 g), 三-正丁基胺(22.25 g)和1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(0.11 g)溶解在干燥的N,N-二甲基乙酰胺(100 ml)中, 然后持续20分钟内在冷浴中保持反应溶液在0 °C到5 °C的同时逐滴加入二乙基氯代硫代磷酸酯(22.63 g)。再将反应混合物搅拌2小时。向反应溶液中加入乙酸乙酯(300 ml)和蒸馏水(300 ml), 然后再把此混合物搅5分钟。分离有机层, 顺序用5%碳酸氢钠水溶液(300 ml)和饱和盐水(300 ml)洗, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。向此浓缩液中加入环己烷(100 ml)以固化产品, 然后过滤, 用环己烷(50 ml)洗, 干燥, 得到44.26 g(产率92%)标题化合物, 其为浅白色固体。

熔点: 114 到 115 °C

NMR (δ , CDCl_3) : 1.39(t, 6H), 1.46(s, 9H), 1.50(s, 6H),
4.32(m, 4H), 6.74(s, 1H), 6.79(bs, 2H)

实施例 3

二乙基硫代磷酰基(z)-(2-氨基噻唑-4-基)乙氧基亚氨基乙酸酯的合成

按照类似于实施例2的方法从(Z)-(2-氨基噻唑-4-基)乙氧基亚氨基乙酸(21.5 g)开始制备33.04 g(产率90%)的标题化合物。

熔点: 118 到 119 °C

NMR (δ , CDCl_3) : 1.35(m, 9H), 4.32(m, 6H), 5.67(bs, 2H),
6.82(s, 1H)

实施例 4

二乙基硫代磷酰基(Z)-(2-三苯基甲基氨基噻唑-4-基)乙氧基亚氨基乙酸酯的合成

按照类似于实施例1的方法从(Z)-(2-三苯基甲基氨基噻唑-4-基)乙氧基亚氨基乙酸(45.7 g)起始制备57.2 g标题化合物。

熔点: 98 到 99 °C

NMR (δ , CDCl_3) : 1.35(m, 9H), 4.32(m, 6H), 6.62(s, 1H),
7.02(bs, 2H), 7.32(m, 15H)

实施例 5

二乙基硫代磷酰基(Z)-(2-三苯基甲基氨基噻唑-4-基)甲氧基亚氨基乙酸酯的合成

按照类似于实施例1的方法从(Z)-(2-三苯基甲基氨基噻唑-4-基)甲氧基亚氨基乙酸(44.3 g)起始制备57.4 g标题化合物。

熔点: 101 到 103 °C

NMR (δ , CDCl_3) : 1.32(m, 6H), 4.02(s, 3H), 4.28(m, 4H),
6.62(s, 1H), 7.00(bs, 1H), 7.28(m, 15H)

实施例 6

二乙基硫代磷酰基 (*z*) - (2 - 三苯基甲基氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (叔丁氧基羰基) 异丙氧基亚氨基乙酸酯的合成

按照类似于实施例 1 的方法从 (*z*) - (2 - 三苯基甲基氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (叔丁氧基羰基) 异丙氧基亚氨基乙酸 (57.1 g) 起始制备 68.46 g 标题化合物。

熔点: 101 到 103 °C

NMR (δ , CDCl_3) : 1.33 (t, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.52 (s, 6H),
4.30 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.80 (bs, 1H),
7.25 (m, 15H)

实施例 7

二乙基硫代磷酰基 (*z*) - (3 - 氨基 - 1, 2, 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 乙氧基亚氨基乙酸酯的合成

按照类似于实施例 1 的方法从 (*z*) - (3 - 氨基 - 1, 2, 4 - 噻二唑 - 5 - 基) 乙氧基亚氨基乙酸 (21.6 g) 起始制备 33 g 标题化合物。

熔点: 132 到 133 °C

NMR (δ , CDCl_3) : 1.37 (m, 9H), 4.36 (m, 6H), 6.49 (bs, 2H)

虽然本发明以其优选的形式带有某种程度特殊性地得到描述, 但是本技术领域内熟练人员认识到仅通过实施例公开此优选形式且不脱离本发明精神实质和范围的情况下可以在各部分构成、组合和排布细节内发生大量变化。