

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶
C07D501/34
A61K 31/545

[12]发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 89100825.X

[45]授权公告日 1999 年 4 月 21 日 [11]授权公告号 CN 1043042C

[22]申请日 89.2.16 [24]颁证日 99.2.13 [21]申请号 89100825.X [30]优先权 [32]88.2.17 [33]DE [31]3804841.8 [73]专利权人 赫彻斯特股份公司 地址 联邦德国美因河畔法兰克福 [72]发明人 弗里德海姆·亚当 米尔吉·布卢巴赫 沃尔特·德科海默 格尔德·费希尔 伯格哈特·门肯 迪特尔·艾尔特 格哈特·塞伯特 审查员 E4 13	[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 唐 跃 权利要求书 1 页 说明书 42 页 附图页数 0 页
--	--

[54]发明名称 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-
-羟亚胺基-乙酰胺基]-3-(甲氧甲基)-
-3-头孢烯-4-羧酸- α -(2,2-二甲
基丙酰氧)乙酯拆分的方法

[57]摘要
本发明涉及 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2(Z)-
-羟亚氨基-乙酰胺基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯
-4-羧酸 α -(2-2-二甲基丙酰氧基)乙酯拆分的方法,该方法的详细描述请见本申请实施例 2a。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1.7 - [(2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 羟亚氨基 - 乙酰胺基] - 3 - (甲氧甲基) - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸 α - ((2 - 2 - 二甲基丙酰氧基) 乙酯拆分的方法, 其包括:

(a) 将 7 - [2 - (三苯甲基氨基 - 噻唑 - 4 - 基 - 2 - (Z) (1 - 甲基 - 1 - 甲氧基) - 乙氧亚氨基 - 乙酰胺基] - 3 - (甲氧甲基) - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸与 α - 2, 2 - 二甲基 - 丙酸碘乙酯反应, 得到 7 - [2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) (1 - 甲基 - 1 - 甲氧基) - 乙氧亚氨基 - 乙酰胺基] - 3 - (甲氧甲基) - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸 α - (2, 2 - 二甲基丙酰氧基) - 乙酯的非对映体混合物, 于 SiO_2 上用甲苯和乙酸乙酯的混合物作洗脱剂分离该非对映异构体,

(b) 通过用甲酸处理, 从上述低极性非对映体的一个中除去三苯甲基和 1 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 乙基。

说明书

7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 羧亚胺基 - 乙酰胺基] - 3 - (甲氧甲基) - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸 - α - (2, 2 - 二甲基丙酰氧) 乙酯拆分的方法

本发明涉及特别适于口服给药的新型头孢菌素类衍生物，以及它们的制备方法和含有此类化合物的药物配方。

尽管许多广谱的有临床效果的头孢菌素类抗菌素已得到发展，但是它们中的大多数仅适于非肠胃道途径给药，因为经口服给药，它们即使可被吸收也是非常不完全的。然而，在许多情况下，给病人服用高活性口服剂型的抗菌素是较理想的。

到目前为止，头孢菌素类抗菌素还未达到成为药物的全部要求，即具有高度的抗革兰氏阳性（特别是葡萄球菌）和革兰氏阴性致病菌的活性，同时在胃肠道有良好的吸收作用。

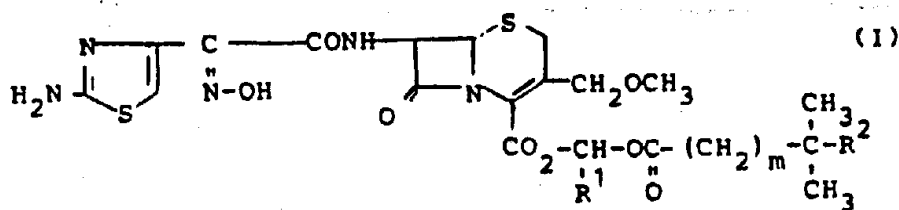
在某些情况下，通过酯化4-羧基来增加某种头孢菌素在胃肠道的吸收是可行的。由于一般情况下，头孢菌素酯类本身没有抗菌活性，因此酯的构成必须加以选择，以便在吸收后，该酯在内源性酶，如酯酶的作用下，能迅速地且完全地分解，回转到带游离羧基的头孢菌素。

头孢菌素类在肠道吸收作用明确地取决于头孢菌素和所选酯部分的化学结构，甚至在头孢菌素基本骨架或在该酯组成中结构上的微小改变，都可能影响其吸收。适宜的组成的发现纯属经验性的。因此，例如在氨基噻唑-头孢菌素类的7 β -侧链上引入一个酸性取代基，如在cefixime中，发现了一个可以在肠道吸收的化合物。而带中性侧链的化合物，如cefuroxime，只有酯化成前药形式时才在肠道被吸收。因此，量/效关系通常不是呈线性的，且其治疗血清水平达不到

满意的结果。从氨基噻唑- 头孢菌素系列衍生的其它酯类在欧洲专利，如29,557, 34,536, 49,119和134,420 中提到过。

通过在不同种动物的体内，系统地进行上述研究，我们现已发现了一小簇能口服给药的头孢-3- 烯-4- 羧酸酯，该酯类具有足够的化学稳定性，并且由于在油/ 水中溶解度的平衡，而使其在胃肠道中迅速地被吸收，并达到治疗所需的程度。

因此，本发明涉及具有通式 I 的头孢烯羧酸酯类及其生理学上可耐受的酸加成盐。



其中

m 表示0 或1，

R^1 表示氢或甲基，并且

R^2 表示 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_2 - C_6$ 链烯基， $C_2 - C_6$ 链炔基或基团- $(CH_2)_n - OR^3$ ；其中 n 为0 或1，且 R^3 表示 $C_1 - C_6$ 烷基，该烷基也可进一步被苯基取代，或表示 $C_3 - C_4$ 链烯基。

其中 OH^- 处于顺式，并且，如果 m 为0 且 R^1 为氢时， R^2 不能为甲基。

当 m 是0，且 R^1 为氢或甲基时， R^2 可能有下列含意：

$C_1 - C_6$ 烷基，最好为 $C_1 - C_4$ 烷基，甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基或仲丁基，最好为甲基或乙基，特别是乙基，并且当 R^1 为氢时， R^2 不能是甲基。 $C_2 - C_6$ 链烯基，最好为 $C_2 - C_4$ 链烯基，如乙烯基，丙烯基或2-丁烯基，最好为乙烯基。 $C_2 - C_6$ - 链炔基，最好为 $C_3 - C_4$ 链炔基，特别是丙炔基。或基团 $-(CH_2)_n - OR^3$

其中 n 可以是0 或1，且 R^3 表示

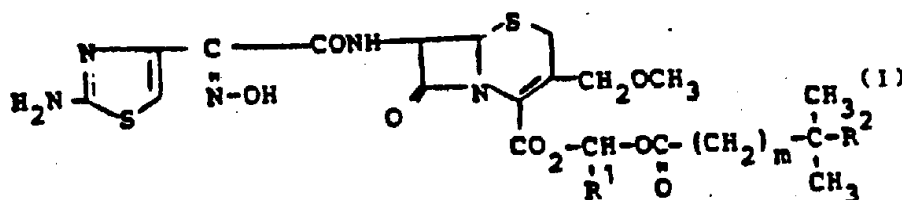
$C_1 - C_6$ - 烷基，最好为 $C_1 - C_4$ - 烷基，如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基或仲丁基，最好为甲基或乙基。它也可能为被苯基取代的烷基，或者为 $C_3 - C_4$ 链烯基，如烯丙基或甲代烯丙基，最好为烯丙基。如果 m 表示0，则通式 I 化合物特别具有兴趣，其中 R^1 是氢，且 R^2 是乙基或乙烯基，最好为乙基，或者 R^1 表示甲基，且 R^2 表示甲基或乙基，最好为甲基。

如果 $m = 1$ ，则 R^1 ， R^2 和 n 可能的含意同上所述。然而，其中 R^1 为氢或甲基，最好为氢，且 R^2 为 $C_1 - C_4$ 烷基，如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基或仲丁基，最好为甲基的化合物是特别可取的。

可能的生理学上可耐受的酸加成盐为头孢菌素类抗菌素中已知的盐类，如盐酸盐，硫酸盐，顺丁烯二酸盐，柠檬酸盐，乙酸盐或甲酸盐。它们可用已知的方法制备，即在某种水或有机溶剂或某种适宜的混和溶剂中，将各组份本身混在一起。

如果 $R_1 = CH_3$ ，则该类通式 I 化合物在其酯的部分有一个手性中心。如果用消旋的，具通式 III 的化合物，则具有通式 I 的头孢烯羧酸酯类化合物以两个非对映异构体的混合物形式存在，该混合物可用已知的方法拆分为二个单独的组份。

而且，本发明还涉及具有通式 I 的头孢烯羧酸酯的制备方法，以及它们的生理学上可耐受的酸加成盐的制备方法。



其中

m 表示 0 或 1，

R^1 表示氢或甲基，且

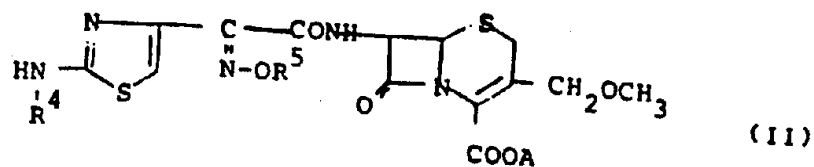
R^2 表示 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_2 - C_6$ 链烯基， $C_2 - C_6$ 链炔基或基团 $-(CH_2)_n-OR^3$

其中 n 表示 0 或 1，且 R^3 表示 $C_1 - C_6$ 烷基，该烷基也可进一步被苯基取代，或表示 $C_3 - C_4$ 链烯基，

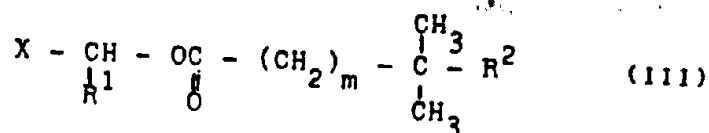
其中 OH^- 处于顺式，并且，如果 m 为 0 且 R^1 为氢时， R^2 不能为甲基。

该制备方法包括：

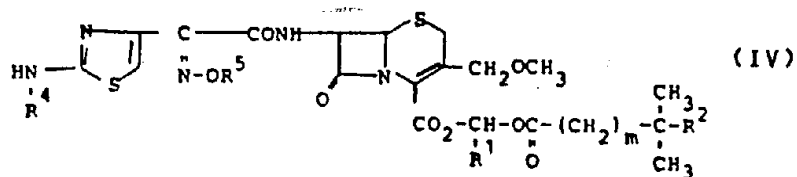
(a) 用已知的方法，将通式 II 化合物



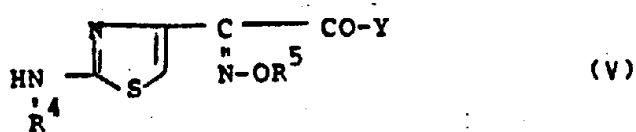
其中 R^4 为一个氨基保护基团， R^5 为易解离基团且 A 表示一个阳离子，与通式 III 化合物反应，



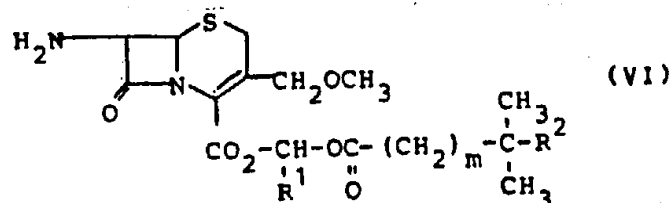
其中 R^1 ， R^2 及 m 的含意同上所述，且 X 表示一个离去基团，生成通式 IV 的酯，并且用已知方法除去基团 R^4 和 R^5 或者



(b) 用已知的方法，将通式 V 的化合物



其中 R^4 和 R^5 含意同上，且 Y 表示活泼基团，与通式 VI 化合物或其盐反应，



其中 R^1 ， R^2 和 m 的含意同上，生成通式 IV 化合物，并用已知方法裂解基团 R^4 和 R^5 。或者

(c) 将通式 VII 化合物



0] 壬-5- 烯 (D B N) , 1,8-二氮杂双环[5,4,0] 十一碳-7- 烯 (D B U) , 吡啶, 甲基吡啶或2,6-二甲基吡啶。最好为碳酸氢钠或碳酸氢钾, 碳酸钠或碳酸钾, 三乙胺, N, N- 二甲基苯胺, D B N 或 D B u 。

游离羧酸与这些碱进行反应, 生成具通式Ⅱ的盐类, 其中 A 代表阳离子, 如钠离子或钾离子, 镁离子或钙离子, 或者任意取代的烷基化的铵离子, 如铵离子, 三甲基铵离子, 三乙基铵离子, 叔丁基铵离子, 二异丙基铵离子, 乙基二异丙基铵离子, 二氮杂双环[0,3,4] 壬烯鎓或二氮杂双环[0,4,5] 十一碳烯鎓。A 最好为钠离子, 钾离子, 三乙基铵离子, N, N- 二甲基苯铵离子和 D B N, D B U 离子。

在通式Ⅶ化合物中, Z 代表卤原子, 最好是氯或溴。

通式Ⅱ化合物与通式Ⅲ化合物的反应可在有机溶剂中进行, 反应温度约在-20 °C 至+50 °C 间, 最好约在0 °C 至室温间。可选用的溶剂为酮类, 例如, 丙酮或甲基乙基酮, N, N- 二甲基甲酰胺 (D M F) , N, N- 二甲基乙酰胺 (D M A) , N- 甲基吡啶烷酮或二甲基亚砷 (D M S O) 。最好选用 D M F, D M A, N- 甲基吡咯烷酮和 D M S O, 特别是 D M F。

用多肽及头孢烯菌素化学本身已知的方法将基团 R^4 和 R^5 从生成的通式Ⅳ化合物中脱去, 该方法实例为, 用三氟乙酸, 稀盐酸或最好用甲酸, 再加上少许水。

如使通式Ⅴ化合物与通式Ⅵ化合物反应, 则 Y 代表一个羧基活化基团, 该基团为多肽及头孢菌素化学相应反应里已知的, 例如, 卤素, 最好是氯; 活化的酯基, 如1-羟基苯并三唑; 或混合酸酐, 如与苯磺酸或甲苯磺酸。也可以用文献中已知的方法, 通过有关缩合剂加成将

羧基活化，比如象碳化二亚胺。

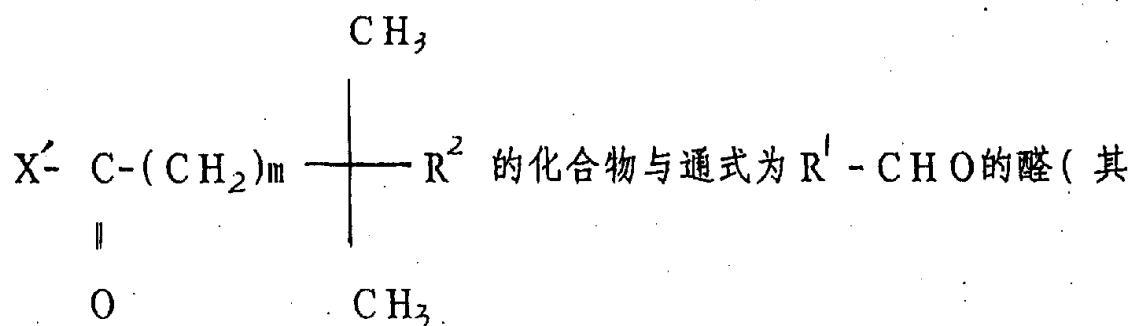
通式 VI 化合物可选用其原型，也可用其盐，如甲苯磺酸盐，盐酸盐，氢碘酸盐，而且用结晶状盐类在纯化产物方面具有优点。

通式 V 化合物与通式 VI 化合物的反应可在有机溶剂中进行，如在二氯甲烷，氯仿，丙酮，甲乙酮，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺或水中，或在这些溶剂的混合液中。

乙酰化反应在约 -50°C 至约 $+50^{\circ}\text{C}$ 间进行是有利的，最好在 -40°C 至 $+30^{\circ}\text{C}$ 间，如果需要可在有碱存在下进行，如三乙胺或吡啶。加入的碱用来结合缩合反应中释放出来的酸性成份。

例如欧洲专利 134,420 中所述已知方法，可用于进行通式 VII 化合物与硫脲的环合反应。例如，该反应可在约 0°C 至 30°C 间和缓的进行，最好为大约 5°C ，在有机溶剂中，最好为非质子性极性溶剂，如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，乙腈或丙酮。

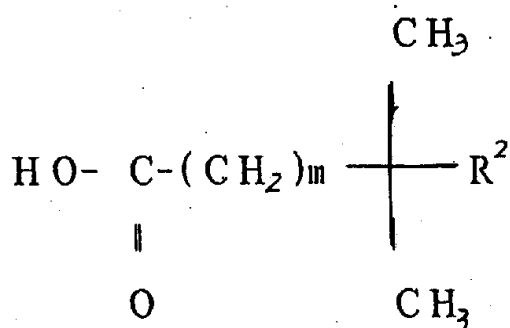
具通式 III 起始化合物可用已知的方法制备，即将通式为



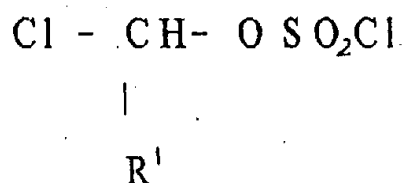
中 R^1 含义如上所述) 进行反应，其中， m 和 R^2 具有上面所述含义，且 X' 表示一个离去基团。 X' 最好是溴或氯。在某种有机溶剂中 (如卤代烃，例如二氯甲烷或氯仿) 及催化剂的存在下 (如氯化锌或氯化铝) 进行该反应是有利的。有利的反应温度为 -10°C 至 $+10^{\circ}\text{C}$ 。

或者，可用下列方法制备通式 III 化合物，其中 X 表示氯。即用通

式为



的羧酸(其中 R^2 和 m 的含义同上, 该酸的制备见 J. Amer. Chem. Soc. 70, 1153页所述。)与通式为



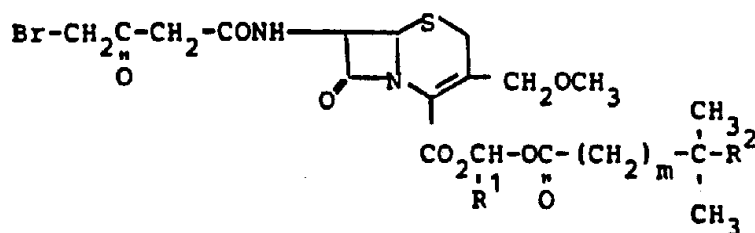
的化合物(其中 R^1 的含义同上, 且该化合物的制备见 Synthetic Communications 14 857页所述。)在碱的存在下进行反应, 碱为碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸氢钠或碳酸氢钾, 最好用碳酸氢钠。最好在 0°C 至室温, 于两相混合液中(最好为水和卤代烃, 如二氯甲烷或氯仿), 且在相转移催化剂(如硫酸氢四丁基铵)存在下进行该反应。

也可通过卤素置换来制备通式Ⅲ起始化合物。这样, 用相应的化合物Ⅲ(其中 X 表示氯或溴)与某种碘盐, 如碘化钠, 反应制得相应的通式Ⅲ化合物(其中 X 表示碘)。

欧洲专利34,536中叙述了通过Ⅱ起始化合物的制备方法。

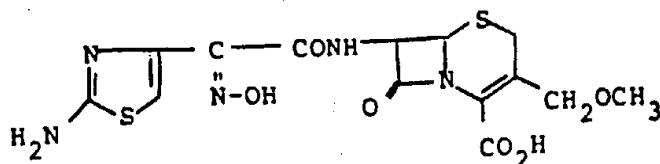
用文献中已知方法制备带有活泼羧基的通式 V 起始化合物, 且按

可用已知方法制备通式Ⅷ化合物，例如，（对照欧洲专利 134,420）。将双烯酮与溴反应，而后将该中间产物与通式Ⅵ化合物反应，得到通式为：



的初产品，随后经亚硝化（对照欧洲专利134,420），将其转化为通式Ⅶ化合物。

具有通式 I 的头孢-3-烯-4-羧酸酯有许多物理化学及生化性质，这些性质使之成为有用的，可供口服给药的头孢菌素类抗菌素。这些化合物是稳定的，无色的，它们易溶于常规有机溶剂，能在肠道被吸收；在血清中迅速解离，生成抗菌性头孢菌素衍生物，其通式为：



并且因此特别适用于细菌感染性疾病的治疗，如呼吸道感染或泌尿生殖道感染。

本发明所涉及的化合物可按常规药物剂型经口服给药，例如胶囊剂，片剂，粉剂，糖浆剂或悬浮剂。剂量取决于病人的年龄、症状及体重，还有治疗持续周期。然而，通常剂量在每天约0.2 g 至约5 g 之间，最好每天在0.5 g 至3 g 之间。该类化合物最好按分开剂量给药，如每日2 至4 次，且各个剂量可含有50—500 mg 活性化合物。

该口服配方可含有常规的赋形剂和/ 或稀释剂，例如，结合剂，如明胶，山梨醇，聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基纤维素；稀释剂，如乳糖，蔗糖，淀粉，磷酸钙或聚乙二醇；以及润滑剂，如滑石或硬脂酸镁。这些辅助剂能适用于胶囊或片剂，以及水性或油性悬浮剂，糖浆剂或已知类似剂型适用于液体剂型。

下列实例仅用于进一步说明本发明，并非将其限制于实例范围内。

A. 起始物质的制备

制备实例1

氯磺酸1-氯乙酯

在0 °C 下，15分钟内将18ml 氯磺酸滴加到36g 1-氯乙基氯甲酸酯中。剧烈搅拌该混合物直至不再有气体放出(约4 小时)。然后将其倾入500 ml 冰水与二氯甲烷的混合物中(1 : 1)，分出有机层，水层用二氯甲烷提取二次，每次150 ml。合并有机层并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次，每次300 ml，再用300 ml 氯化钠洗涤一次，经硫酸镁

干燥及浓缩后，在减压下蒸出产品。

沸点：49—50℃ / 10mm，产量20g。

制备实例2

a) 甲氧新戊酸

步骤1

将8.8 g 氢化钠悬浮液(浓度为60%)悬浮于200 ml干燥的二甲基甲酰胺中，向其中缓慢滴加29.2g 乙基羟氧基新戊酸酯。随后将混合物搅拌半小时，再向其中滴加28.4g 碘甲烷(于40ml二甲基甲酰胺中)。该混合物于室温下搅拌1 小时后，将其倾入1500ml冰水中并用乙醚提取。醚层用水洗涤几次，再用1 N的盐酸和水依次洗涤，经硫酸钠干燥和旋转蒸发器蒸发后，于减压下蒸馏得到所需酯。

沸点：53—55℃ / 10mm，产量53%。

步骤2

将23.2g 酯(由步骤1 制得)溶于50ml甲醇中，加入14.5ml 10 N的氢氧化钾溶液，混合物在回流温度下加热1 小时。冷却后，用50 ml水稀释并用2 N盐酸将其调至p H= 2。使用旋转蒸发器除去溶剂，用乙醚多次提出剩余物。醚层用硫酸钠干燥后用旋转蒸发器蒸除乙醚，减压蒸馏得到所生成的羧酸。

沸点：101 —105 °C / 10mm，产量64%。

列于表1 中的，分别具有下列通式的乙酯(步骤1)和羧酸(步骤2)，可用与制备实例2 a 相似的方法得到。

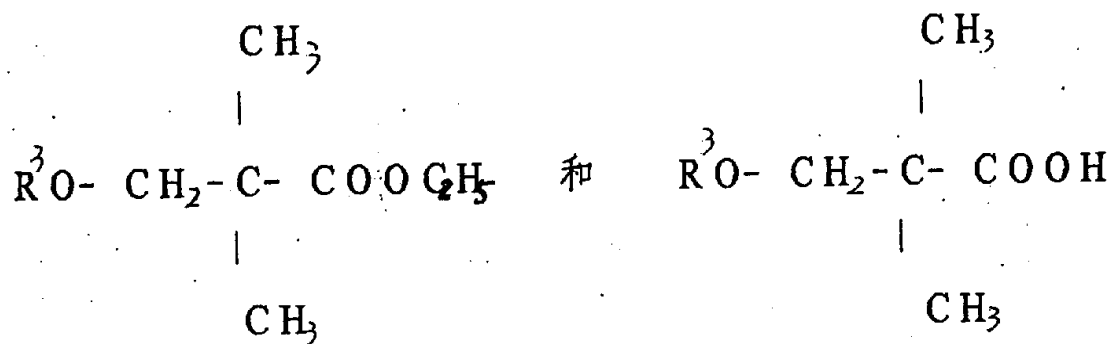


表 1

2	R^3	步骤1		步骤2	
		%	沸点 (mm Hg)	%	沸点 (mm Hg)
b	$-\text{C}_2\text{H}_5$	33	70 · (13)	68	110-6 · (10)
c	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	48	73-6 · (8)	71	124 · (10)
d	$-\text{C}_4\text{H}_9$	32	95-8 · (9)	74	82-7 · (0,4)
e	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	54	79-88 · (8)	84	138 · (10)
f	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	55	132-8 · (8)	98	71-2 · (华氏)

制备实例3

a) 2,2-二甲基-3- 苯基丙酸

步骤1

2,2-二甲基-3- 苯基丙酸乙酯

在-75 °至-70 °下，将25ml 1.6 M正丁基锂的正己烷溶液滴加到20ml溶有5.3 ml (7 g , 36mmol) 溴代异丁酸乙酯的四氢呋喃溶液中。将混合物加热至-20 °C，向其中滴加6.42ml (9.43g , 54mmol) 溴苄，然后在室温下搅拌3 小时。向该反应混合物中加入稀硫酸，并用乙醚提取两次。有机层用水洗涤后，用硫酸镁干燥并在减压下浓缩。粗品 (6.6 g) 通过蒸馏进行纯化。

产量：4 g (57%) (沸点= 115 —120 °C / 9 mm)

步骤2

2,2-二甲基-3- 苯基丙酸

将1 g (20mmol) 2,2-二甲基-3- 苯基丙酸乙酯 (由步骤1 制得) 和溶有3.5 g (61mmol) 氢氧化钾的15ml甲醇溶液一起在回流温度下加热2 小时。然后向其中加入50ml水，用乙醚提取二次。水层用浓盐酸酸化后，再用乙醚提取，有机层用硫酸镁干燥，于减压下蒸除溶剂。

产量：2.4g (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz , CDCl_3) : δ = (ppm)

1.2 , s , 6 H

3.85 , s , 2 H

7.1 , s , 5 H

下列化合物可用与制备实例3a相同的方法制得。

b) 2,2-二甲基-4- 戊炔酸

步骤1

2,2-二甲基-4- 戊炔酸乙酯

用料量: 14.7ml (0.1 m , 19.5g) 溴代异丁酸, 75ml 1.6 M 正丁基锂的正己烷溶液, 40ml 四氢呋喃和 17.85 g 炔丙基溴。

产量: 11g (72%)

步骤2

2,2-二甲基-4- 戊炔酸

用料量: 粗品 (由步骤1 制得) , 30ml 甲醇和 16.8g (0.3 m) 氢氧化钾组成的溶液。

产量: 7.3 g (58%) (沸点 = 117 °C / 33mm)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) =

10.1, br. s , 1 H

2.46, d , 2 H

2.03, t , 1 H

1.32, s , 6 H

制备实例4

a) α -(2,2-二甲基- 丙酸碘代乙酯)

0 °C 下, 将 10ml 溶有 2.8 ml (50mmol) 乙醛的无水乙腈溶液滴加到 50ml 含 7.5 g (50mmol) 碘化钠的无水乙腈溶液中。向其中加入 10 ml 含有 6.2 ml (50mmol) 2,2-二甲基- 丙基氯的乙腈溶液, 该混合物

于0 °C下搅拌2 小时。将所得的浅黄色的溶液倾入200 ml冰水中，用250 ml戊烷提取。有机层依次用水，10% 的亚硫酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤一次，再用硫酸镁干燥。在减压下蒸除溶剂后（浴温20 °C），得到一个浅黄色的油状物，产量7.9 g。

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.25 (9 H, s, tert. 丁基), 2.15 (3 H, q, CH-CH_3), 6.8 (1 H, q, CH-CH_3)。

b) 2,2-二甲基丁酸碘代甲酯

依次将30g (354 mmol) 碳酸氢钠和3.1 g 四丁基硫酸氢铵缓慢滴加到900 ml含有10.5g (90mmol) 2,2-二甲基丁酸的二氯甲烷/水 (1 : 1) 混合溶液中。再向其中滴加100 ml含有18g 氯磺酸氯代甲酯的二氯甲烷溶液，该两相混合物于40 °C下剧烈搅拌。当不再有气泡放出时（约4.5 小时），分离两相，水相用二氯甲烷提取二次，用硫酸镁干燥，除去溶剂，得11.8g (72%) 氯代甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.85 (3 H, t, CH_3CH_2), 1.2 (6 H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.5 (2 H, q, CH_2CH_3), 5.7 (2 H, s, $\text{CH}_2\text{-Cl}$)。

将11.6 g (71mmol) 2,2-二甲基丁酸氯代甲酯溶于150 ml丙酮中，加入12g (80mmol) 碘化钠，该混合物在回流温度下加热1 小时。过滤，浓缩滤液，剩余物用乙酸乙酯溶解。有机层依次用5 % 亚硫酸氢钠溶液和水洗涤，硫酸镁干燥。当除去溶剂后，得12.4g (68%) 柠檬黄油样的碘化甲酯，该产品无需纯化，即可直接进行下一步反应。

总结于表2 的，具有下列通式（其中：m 为0）的酯可用与制备

实例4 a)及4 b)同样的方法得到。

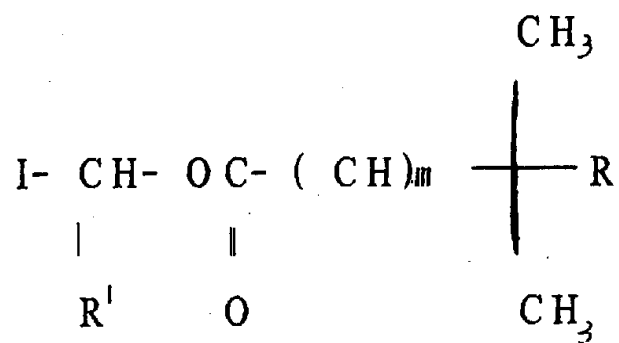


表 2

4	R ¹	R ²	具体实例	
			%	的前体
c	H	CH ₃	60	3
d	H	-CH=CH ₂	65	4
e	H	-CH ₂ -C≡CH	60	14
f	CH ₃	C ₂ H ₅	63	5
g	H	OC ₂ H ₅	85	7
h	CH ₃	OC ₂ H ₅	20	9
i	H	OC ₄ H ₉	76	18
k	CH ₃	OC ₄ H ₉	71	20
l	H	O-CH ₂ -CH=CH ₂	60	15
m	H	CH ₂ OCH ₃	65	6
n	H	CH ₂ OC ₂ H ₅	75	12
o	CH ₃	CH ₂ OC ₂ H ₅	33	8
p	H	CH ₂ OC ₄ H ₉	35	13
q	CH ₃	CH ₂ OC ₄ H ₉	41	19
r	H	CH ₂ OCH ₂ -CH=CH ₂	85	10
s	CH ₃	CH ₂ OCH ₂ -CH=CH ₂	30	11
t	H	CH ₂ OCH ₂ -C=CH ₂	61	17
u	H	CH ₂ OCH ₂ C ^{CH₃} ₆ H ₅	63	16

* m = 1

由于这些化合物的活泼性，它们无需分离即可供进一步反应。

制备实例5

7-[2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-三苯甲基- 肼基- 乙酰胺基] -3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4- 羧酸

步骤1

氯化2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基) -2-(Z)-三苯甲基肼基- 乙缩醛

将46.5g (60mmol) 2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-三苯甲基肼基- 乙缩三乙基铵溶于400 ml无水二氯甲烷中，将溶液冷却至-70 °C。向其中滴加200 ml含有12.3g (60mmol) 五氯化磷的无水二氯甲烷溶液以使温度不超过-60 °C，将该混合物在此温度下搅拌1 小时后，在减压下直接浓缩，分两次加入二氯甲烷，每次100 ml，混合物用旋转蒸发器进行蒸发。

步骤2

7-[2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-三苯甲基- 肼基- 乙酰胺基] -3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4- 羧酸

将50ml溶有步骤1 所得产品的二氯甲烷和400 ml丙酮组成的溶液，滴加到已被冷却到0 °C的，含18g 7-氨基-3- 甲氧甲基- 头孢-3- 烯-4- 羧酸于400 ml丙酮/ 水(1 : 1) 的溶液中，后者已预先加有5.6 g (66mmol) 碳酸氢钠和18ml (132 mmol) 三乙基胺。混合物在0 °C下搅拌2 小时后，用1 N盐酸调节p H至4，并用二倍量的乙酸乙酯提取。分出有机相，再用5 % 的硫酸氢钾洗涤，用硫酸镁干燥有机相后，浓缩该溶液，剩余物溶于150 ml二氯甲烷中，在剧烈搅拌下，将其滴加到1.8 L二异丙基醚中。抽滤后，得45.7g (85%) 标

题化合物。

B. 具体例子

实例1

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-肟基-乙酰氨基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸2,2-二甲基-丁酰氧基-甲酯

方法变动a)

步骤1

7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-三苯甲基-肟基乙酰氨基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸2,2-二甲基-丁酰氧基-甲酯

将1.07g (7.7 mmol) 碳酸钾加到300 ml含有14g (15.6mmol) 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-三苯甲基-肟基乙酰氨基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸的无水二甲基甲酰胺中, 在室温下搅拌混合物直至盐全部溶解。将其用冰浴冷却, 向其中加入4.9 g 2,2-二甲基丁酸碘代甲酯。该混合物于0 °C下继续搅拌2 小时, 在减压下蒸除溶剂, 残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。有机层用硫酸镁干燥, 将溶液浓缩, 固体残余物用色谱分离(SiO_2 ; 甲苯/乙酸乙酯= 10+1), 得4.6 g 纯的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 0.75 (3H, t, CH_2CH_3)
1.15 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 1.53 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.22 (3H, s, OCH_3), 3.57 (2H, AB, $I = 16$ Hz, SCH_2), 4.18 (2H, s, CH_2OCH_3), 5.23 (1H, d, $I = 8$ Hz, 6-H), 5.8 - 5.95 (3H, m, 7-H 和 OCH_2O), 6.58 (1H, s, 噻唑 -H), 7.15 - 7.35 (30H, m, 芳香 -H), 7.73 and 9.87 (2H, 宽 s and d, 2 x NH).

步骤2

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-肟基-乙酰氨基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸2,2-二甲基丁酰氧基甲酯

在室温下, 将4.5 g 由步骤1 得到的化合物溶于60ml 甲酸中, 加入15ml 水, 于室温下搅拌30分钟。反应终止后, 抽滤反应产物, 浓缩该滤液, 剩余物中加入甲苯, 蒸除溶剂, 得到一树脂样的残余物在二异丙基醚和乙醚的混合物中搅拌, 得到2.0 g 所需的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 0.77 (3H, t, CH_2CH_3), 1.12 (6H, s, CH_3), 1.53 (2H, q, CH_2CH_3), 3.22 (3H, s, OCH_3), 3.56 (2H, AB, $J = 18$ Hz, SCH_2), 4.14 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 5.18 (1H, d, $J = 6$ Hz, 6-H), 5.82 (3H, m, 7-H and $-\text{OCH}_2\text{-OCO-}$), 6.66 (1H, s, 噻唑-H), 7.10 (2H, 宽 s, $-\text{NH}_2$), 8.15 (1H, s, HCO_2^-), 9.45 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH), 11.28 (1H, 宽 s, 肟-H).

方法变动b)

前体

2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-(1-甲基-1- 甲氧基) - 乙氧基- 亚氨基- 乙酸- 对- 甲苯磺酸酐

将2.1 g (11mmol) 对- 甲苯磺酰氯加到30ml溶有6 g (10mmol) 2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-(1-甲基-1- 甲氧基) - 乙氧基亚氨基乙酸三乙基铵的丙酮溶液中，混合物室温下搅拌1.5 小时。向其中加入40ml 乙醚，将混合物冷却至-10 °C 抽滤。产品用乙醚洗涤三次以上，每次20ml，并干燥。得10g 产品，该产品含有标题化合物及三乙基胺盐酸盐，并且无需纯化即可继续反应。

步骤1

7-[2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-(1-甲基-1- 甲氧基) - 乙氧基亚氨基乙酰胺基] -3- (甲氧甲基) -3- 头孢烯-4- 羧酸2,2-二甲基- 丁酰氧基甲酯

将0.73g (3 mmol) 7-氨基-3- 甲氧甲基- 头孢-3- 烯-4- 羧酸，悬浮于30ml二氯甲烷中，于0 °C 下，向其中加入0.37ml (2.4 mmol) 1.8 - 二氮杂双环-(5,4,0) - 十一碳-7- 烯(DBU)。所形成的溶液继续搅拌30分钟，滴加0.84g (3.3 mmol) 2,2-二甲基丁酸碘代甲酯(由实例4 制得)，该混合物于此温度下继续搅拌2 小时。将前一步所得的1.75g (2.2 mmol) 混合酸酐加到该溶液中，于0 °C 保持1.5 小时。

当反应终止后，减压蒸除溶剂，剩余物经层析分离(Si O₂ ; 甲苯/ 乙酸乙酯= 1 : 1)，得1.17g (62%) 所需化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 0.78 (3H, t, CH_2CH_3), 1.12 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (6H, s, $\text{O-C}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (2H, q, CH_2CH_3), 3.10 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OCH}_3$), 3.20 (3H, s, OCH_3), 3.57 (2H, AB, $J = 16$ Hz, SCH_2-), 4.14 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 5.18 (1H, d, $J = 8$ Hz, 6-H), 5.71 (1H, dd, 7-H), 5.85 (2H, AB, $-\text{OCH}_2\text{-O}$), 6.72 (1H, s, 噻唑-H), 7.30 (15H, m, 三苯甲基-H), 8.84 (1H, s, $-\text{NH}$), 9.50 (1H, d, $-\text{NHCO}$).

步骤2

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-苄基-乙酰氨基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸2,2-二甲基-丁酰氧基甲酯

将1 g (1.2 mmol) 由步骤1 制得的化合物溶于15ml甲酸中, 加入3 ml水。在0 °C下保持1 小时后, 抽滤所得的三苯甲醇, 滤液减压浓缩。残余物中加入甲苯, 该混合物再此于旋转蒸发器上进行蒸发, 该步骤重复数次。所得粗品溶解于乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠提取, 有机相用硫酸镁干燥后, 于旋转蒸发器上浓缩。残余物用乙醚研磨。得360 mg (60%) 标题化合物, 该化合物的性质与方法a)中所得的产品性质完全相同。

头孢烯羧酸酯甲苯磺酸盐可代替头孢烯羧酸酯用于步骤1, 可按下述方法制备。

将1.5 ml (10mmol) 的1,8-二氮杂双环-(5,4,0) 十一碳-7-烯 (DBU) 加到悬浮有2.44g (10mmol) 7-氨基-3-甲氧甲基-3-头

孢烯-4-羧酸于100 ml无水二氯甲烷的溶液中，所得的溶液在室温下搅拌30分钟。于0 °C下向其中滴加2.6 g (10mmol) 2,2-二甲基丁酸碘代甲酯，该混合物于室温下搅拌1 小时。浓缩反应混合物，将残余物溶解于乙酸乙酯中，用碳酸氢钠水溶液进行提取。有机相用硫酸镁干燥后，减压蒸除溶剂。将所得的3.0 g 粗品溶于13ml乙酸乙酯中，于搅拌下，向其中加入13ml含有1.8 g 对甲苯磺酸的乙酸乙酯溶液。放置一会儿，即可出现结晶。该混合物继续搅拌10分钟后，加入10ml 乙醚，抽滤混合物，残余物用少量乙酸乙酯和乙醚洗涤，得1.3 g 甲苯磺酸盐。熔点= 180 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 0.89 (3H, t, CH_2CH_3), 1.13 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 1.53 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.29 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_3$), 3.23 (2H, s, OCH_3), 3.7 (2H, J = 20 Hz, s- CH_2), 4.21 (2H, s, CH_2OCH_3), 5.25 (2H, AB, J = 10 Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.83 and 5.9 (2H, 2 x d, J = 6 Hz, 6-H and 7-H), 7.13 and 7.47 (4H, 2 x d, 芳香-H).

方法变动c)

前体

7-氨基-3-甲氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸2,2-二甲基-丁酰氧基甲酯

将1.46g (6 mmol) 7-氨基-3-甲氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸悬浮于30ml二氯甲烷中，于0 °C下加入0.92ml (6 mmol) 1,8-二氮杂双环-(5,4,0)-十一碳-7-烯 (DBU)。30分钟后，再加入1.66g

(6.5 mmol) 2,2-二甲基-丁酸碘代甲酯(与制备实例4比较), 此过程用冰冷却, 混合物于室温下搅拌2小时。抽滤分出的沉淀物, 粗品经层析分离(SiO_2 , 甲苯/乙酸乙酯1:1), 得1.2 g (53%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 0.8 (3H, t, CH_2CH_3), 1.1 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (2H, q, CH_2CH_3), 3.2 (3H, s, OCH_3), 3.51 (2H, q, S-CH_2), 4.12 (2H, s, CH_2OCH_3), 4.8 (1H, m, 6-H), 5.0 (1H, d, 7-H), 5.85 (2H, q, OCH_2O).

前体2

7-(溴代乙酰基-乙酰胺基)-3-甲氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸2, 2-二甲基-丁酰氧基甲酯

-40 °C下, 将0.16 ml (3.2 mmol) 溴滴加到20 ml含有0.24 ml (3.2 mmol) 双烯酮的二氯甲烷溶液中, 混合物搅拌30分钟。然后将1.2 g得自前体1化合物于10 ml二氯甲烷的溶液, 滴加到前述溶液中。30分钟后, 浓缩该溶液, 粗品经层析分离(SiO_2 , 甲苯/乙酸乙酯= 1+1), 得1.4 g 产品。

前体3

7-(2-溴代乙酰基-2-肟基-乙酰胺基)-3-甲氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸2, 2-二甲基-丁酰氧基甲酯

将1.4 g (2.6 mmol) 由前体2制得的化合物于15 ml二氯甲烷与8 ml醋酸组成的溶液冷却至-10 °C, 向其中加入284 mg (4.1 mmol) 亚硝酸钠于2 ml水的溶液。室温保持30分钟后, 再加入252 mg (4.2

mmol) 尿素, 继续放置30分钟后, 加入15ml水。分出有机相, 用水和饱和氯化钠溶液洗几次, 干燥, 蒸除溶剂, 得795 mg (54%) 所需的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 0.78 (3H, t, CH_2CH_3), 1.12 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 1.53 (2H, q, CH_2CH_3), 3.20 (3H, s, OCH_3), 3.58 (2H, AB, $J = 15$ Hz, S-CH_2), 4.14 (2H, s, CH_2OCH_3), 4.62 (2H, s, BrCH_2), 5.20 (1H, d, $J = 8$ Hz, 6-H), 5.84 (3H, m, 7-H and $-\text{OCH}_2-$), 9.36 (1H, d, NH), 11.15 (1H, s, 脲基-H)。

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-脲基-乙酰氨基]-3-甲氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸2,2-二甲基丁酰氧基甲酯

在5 °C下, 将0.14g 硫脲加到0.79g (1.4 mmol) 由前体3 制得的化合物于5 ml二甲基乙酰胺的溶液中, 混合物于室温下搅拌1 小时。依次向其中加入50ml 3% 的碳酸氢钠和4 g 氯化钠, 抽滤形成的沉淀, 再将其溶解于15ml 乙酸乙酯和5ml 丙酮组成的溶液中。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥后, 蒸除溶剂, 残余物用乙醚研磨, 得360 mg (47%) 标题化合物, 其性质与由方法变动a), b) 所得的化合物性质完全相同。

实例2

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-脲基-乙酰氨基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸 α -(2,2-二甲基丙酰氧基)-乙酯

方法变动a)

步骤1

7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-三苯甲基-肼基乙酰胺基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸 α -(2,2-二甲基丙酰氧基)-乙酯

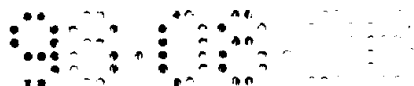
将1.07g (7.7 mmol) 碳酸钾加到300 ml含有14g (15.6mmol) 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-三苯甲基-肼基乙酰胺基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸的二甲基甲酰胺中，混合物于室温下搅拌直至盐全部溶解。将其用冰浴冷却，向其中加入5.1 g α -2,2-二甲基-丙酸碘代乙酯。混合物于0 °C下继续搅拌2 小时，减压蒸除溶剂，残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。有机相经硫酸镁干燥，浓缩，固体残余物经层析分离(Si O₂；甲苯/乙酸乙酯 = 10+1)。得到4.0 g 纯的标题化合物，它为两个非对映异构体的混合物。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.22 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.55 (3H, d, CH₃), 3.3 (3H, s, OCH₃), 3.4 (2H, AB, J = 16 Hz, SCH₂), 4.30 (2H, s, CH₂OCH₃), 5.05 (1H, d, 6-H), 6.08 (1H, m, 7-H), 6.4 (1H, 宽 s, 噻唑-H), 6.9 (1H, q, OCH-CH₃), 7.1-7.4 (32H, 芳香, H, 2 x NH)

步骤2

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-肼基-乙酰胺基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸 α -(2,2-二甲基丙酰氧基)-乙酯

在室温下将4.0 g 由步骤1 制得的化合物溶于60ml甲酸中，加入15ml水，混合物于室温下搅拌30分钟，反应终止后，抽滤反应混合物，滤液浓缩后，向残余物中加入甲苯。蒸除溶剂。该树脂样的残余物于二异丙醚和乙醚的混合溶剂中搅拌，得2.2 g 所需的标题化合物，它



为两个非对映异构体的混合物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 1.15 (9H, 2 x s, tert.-butyl), 1.5 (3H, dd, CH-CH₃), 3.2 (3H, 2 x s, OCH₃), 3.55 (2H, m, S-CH₂-), 4.15 (2H, d, CH₂-OCH₃), 5.2 (1H, dd, J = 6 Hz, H-6), 5.85 (1H, m, H-7), 6.65 (1H, s, 噻唑-H), 6.9 (1H, m, -O-CH-O), 7.1 (2H, broad s, NH₂), 9.45 (1H, d, J = 8 Hz, -NH), 11.3 (1H, s, 脒-H)

方法变动b)

前体

2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-(1- 甲基-1- 甲氧基)-乙氧基- 亚氨基- 乙酸- 对- 甲苯磺酸酐

将2.1 g (11mmol) 对甲苯磺酰氯加到30ml悬浮有6 g (10mmol) 2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-(1- 甲基-1- 甲氧基)-乙氧基- 亚氨基- 乙酸三乙胺的丙酮溶液中, 混合物于室温下搅拌1.5 小时。向其中加入40ml 乙醚, 混合物冷却至-10 °C, 抽滤, 所得产品用乙醚洗三次以上, 每次20ml, 并干燥, 得10g 产品, 该产品含有标题化合物及三乙胺盐酸盐, 并且无需纯化即可继续反应。

步骤1

7-[2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-(1- 甲基-1- 甲氧基)-乙氧基亚氨基乙酰胺基] -3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4- 羧酸 α -(2,2-二甲基丙酰氧基) 乙酯

将0.73g (3 mmol) 7-氨基-3- 甲氧甲基- 头孢-3- 烯-4- 羧酸悬浮于30ml 二氯甲烷中, 于0 °C下, 向其中加入0.37ml (2.4 mmol)

1,8-二氮杂双环-(5,4,0) - 十一碳-7- 烯(DBU)。形成的溶液继续搅拌30分钟,再向其中滴加入0.79g (3.3 mmol) α -2,2- 二甲基丙酸碘代乙酯(由实例4 制得), 该溶液于此温度下搅拌2 小时。然后, 加入1.9 g (2.4 mmol) 由前体步骤制得的混合酸酐, 并于0 °C下保持1.5 小时。当反应结束后, 减压蒸除溶剂, 残余物经层析分离(Si O₂; 甲苯/ 乙酸乙酯= 1.1), 得1.1 g (62%) 所需化合物, 该物为两种非对映异构体的混合物。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.15 (9H, 2 x s, tert.-butyl), 1.36 (6H, s, O-C(CH₃)₂), 1.51 (3H, dd, CH-CH₃) 3.1 (3H, s, C(CH₃)₂-OCH₃), 3.20 (3H, s, OCH₃), 3.58 (2H, AB, J = 16 Hz, SCH₂-), 4-12 (2H, d, CH₂OCH₃), 5.18 (1H, AB, J = 8 Hz, 6-H), 5.85 (1H, m, 7-H), 6.70 (1H, s, 噻唑-H), 6.9 (1H, m, -OCO-O), 7.15 - 7.4 (16 H, m, 芳香 H and NH), 9.5 (1H, d, -NHCO)

步骤2

7-[2-(2- 氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-肟基- 乙酰胺基] -3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4- 羧酸 α -(2,2-二甲基丙酰氧基) 乙酯

将1 g (1.2 mmol) 步骤1 所得化合物溶于15ml甲酸中, 加入3 ml水, 1 小时后, 于0 °C下抽滤除去生成的三苯甲醇, 减压浓缩滤液。向残余物中加入甲苯, 用旋转蒸发器蒸发此混合物, 此步骤重复数次。粗品溶于乙酸乙酯中, 并用饱和碳酸氢钠溶液提取, 有机相用硫酸镁干燥后, 用旋转蒸发器蒸发。残余物在乙醚中研磨。得340 mg (57%) 标题化合物, 该化合物与方法变动a)中所得的产品具有完全相同的性质。

DECEMBER

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.15 (9H, s, tert.-butyl), 1.52 (3H, dd, CH-CH₃), 2.3 (3H, s, C₆H₅-CH₃), 3.25 (2H, s, OCH₃), 3.7 (2H, J = 20 Hz, SCH₂-), 4.2 (2H, s, CH₂OCH₃), 5.75 (2H, 2 x dd, 6-H and 7-H), 6.85 (1H, q, OCH-CH₃), 7.15 and 7.43 (4H, 2 x d, 芳香 H).

前体1

将1.46g (6 mmol) 7-氨基-3-甲氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸悬浮于30ml无水二氯甲烷中，在冰浴冷却下加入0.9 ml (6 mmol) 1,8-

二氮杂双环-(5,4,0) - 十一碳-7- 烯(DBU)。30分钟后向其中滴加1.66g (6.5 mmol) α - 2,2-二甲基丙酸碘代乙酯, 混合物于室温搅拌2 小时, 抽滤除去沉淀出的残渣, 粗品经层析分离(Si O₂, 甲苯/ 乙酸乙酯= 1 : 1), 得1.3 g (58%) 标题化合物。

前体2

7-溴代乙酰基- 乙酰胺基 -3-甲氧甲基-3- 头孢烯-4- 羧酸 α - (2,2-二甲基- 丙酰氧基) - 乙酯

于-40 °C下, 将0.17ml (3.5 mmol) 溴滴加到20ml含有0.26ml (3.5 mmol) 双烯酮的无水二氯甲烷溶液中, 混合物搅拌30分钟。向其中滴加1.3g由前体1 制得的化合物及460 mg (3.5 mmol) N-(三甲基甲硅烷基) - 乙酰胺于10ml二氯甲烷的溶液, 搅拌30分钟后, 浓缩该溶液, 粗品经层析分离(Si O₂ , 甲苯/ 乙酸乙酯= 1 : 1), 得0.9 g 产品。

前体3

7-(2-溴代乙酰基-2- 肟基- 乙酰胺基)-3-甲氧甲基-3- 头孢烯-4- 羧酸 α - (2,2-二甲基- 丙酰氧基) 乙酯

将0.9 g (1.7 mmol) 得自前体2 的化合物于10ml二氯甲烷与5 ml乙酸组成的溶液冷却至-10 °C, 加入182 mg (2.6 mmol) 亚硝酸钠于1.5 ml水的溶液。混合物于-5°C下搅拌30分钟, 加入162 mg (2.7 mmol) 尿素, 继续搅拌30分钟后, 加入10ml水后, 分出有机相, 用水和饱和氯化钠溶液洗涤多次后, 干燥, 蒸除溶剂, 得580 mg (63%) 标题化合物。

7-[2-(2-氨基噻唑-4- 基) -2-(Z)-肟基- 乙酰胺基]-3-甲氧



甲基-3- 头孢烯-4- 羧酸 α - (2,2-二甲基- 丙酰氧基) - 乙酯

在5 °C下, 将92mg (1.2 mmol) 硫脲加入到0.57g (1 mmol) 由前体3 制得的化合物于5 ml二甲基乙酰胺的溶液中, 混合物于室温下搅拌1 小时。然后依次加入50ml 3% 的碳酸氢钠溶液和3.8 g 氯化钠, 抽滤形成的沉淀, 并将其溶解于15ml 乙酸乙酯及5ml 丙酮组成的溶液中。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸除溶剂后, 残余物用乙醚研磨, 得135 mg (24%) 所需化合物, 该化合物与由方法变动a)或b)制得的化合物具有完全相同的性质。

实例2a

7-[2-(2- 氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)-肟基- 乙酰胺基] -3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4- 羧酸 α -(2,2-二甲基丙酰氧基) - 乙酯非对映异构体的拆分

步骤1

7-[2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)- (1-甲基-1- 甲氧基)-乙氧基氨基乙酰胺基] -3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4- 羧酸 α -(2,2-二甲基丙酰氧基) - 乙酯的纯 非对映异构体

将3 ml (20.3mmol) 1,8-二氮杂双环-(5,4,0) - 十一碳-7- 烯 (DBU) 滴加到14.8g (20.3mmol) 7-[2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-(Z)- (1-甲基-1- 甲氧基)-乙氧基亚氨基乙酰胺基] -3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4- 羧酸于100 ml无水二氯甲烷的溶液中。溶液冷却至0 °C, 再加入6.7 g (26.4mmol) α - 2,2-二甲基- 丙酸碘代乙酯。混合物于0 °C继续搅拌2 小时, 减压蒸除溶剂, 残余物在乙酸乙酯和水中进行分配。用硫酸镁干燥有机相后, 浓缩溶液, 得19.1g 固体残余物, 它为含有两种非对映异构体的混合物, 用层析分

离 (900 g SiO₂ ; 甲苯/乙酸乙酯 = 5+1, 其中第一种非对映异构体用甲苯/乙酸乙酯 = 4+1 进行洗脱)。由此种方法得到单一形式的 2.8 g 第一种非对映异构体 (R_F 值为 0.75) ; 甲苯/乙酸乙酯 = 1+1 和 3.2 g 另一种非对映异构体 (R_F 值为 0.7) 。

步骤2

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-肟基-乙酰氨基]-3-(甲氧甲基)-3-头孢烯-4-羧酸 α -(2,2-二甲基-丙酰氧基)-乙酯的纯非对映异构体

将由步骤1 制得的两种非对映异构体分别溶于10ml 甲酸中, 加入 2.5 ml 水, 混合物于室温下搅拌1 小时。抽滤除去形成的三苯甲醇, 减压下浓缩滤液。残余物溶解于100 ml 乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠溶液提取, 有机层经硫酸镁干燥后于减压下蒸除溶剂。残余物于二异丙基醚中进行研磨。在进一步的纯化过程中, 产品可从乙酸正丁酯/二异丙基胺中结晶出来。

非对映异构体 I: 1.2 g (得自步骤1 中的 2.8 g) ,

熔点 = 从 166 °C 开始 (分解)

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.15 (9H, s, 叔丁基), 1.46 (3H, d, CH-CH₃), 3.19 (3H, s, OCH₃), 3.56 (2H, AB 系统, J = 6 Hz, S-CH₂-), 4.15 (2H, d, CH₂OCH₃), 5.21 (1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5.83 (1H, m, H-7), 6.64 (1H, s, 噻唑-H), 6.87 (1H, q, -O-CH-O), 7.1 (2H, 宽 s, NH₂), 9.5 (1H, d, J = 8 Hz, -NH), 11.3 (1H, s, 肟-H)。

非对映异构体 II: 1 g (得自步骤1 中的3.2 g) ,

熔点= 从138 °C 开始(分解)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 1.15 (9H, s, 叔丁基), 1.47 (3H, d, CH-CH_3), 3.2 (3H, s, OCH_3), 3.54 (2H, ABsystem, $J = 6$ Hz, S-CH_2 -), 4.13 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 5.19 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-6), 5.82 (1H, m, H-7), 6.64 (1H, s, 噻唑 -H), 6.93 (1H, q, $-\text{O-CH-O}$), 7.1 (2H, broad s, NH_2), 9.45 (1H, d, $J = 8$ Hz, $-\text{NH}$), 11.3 (1H, s, 脒 -H).

列于表3 中的, 具通式 I 的化合物, 可用与实例1 和2 , 方法变动a), b)或c)相同的方法制得, 该类化合物为无定形固体。

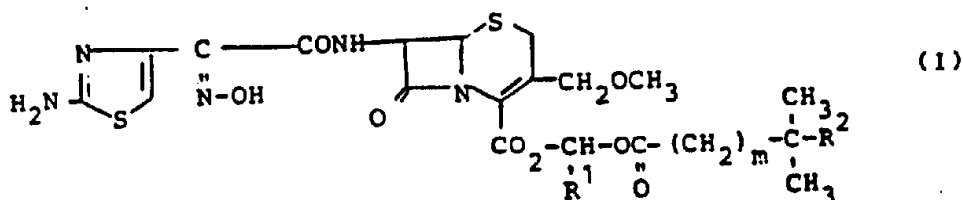


表 3

实例号 m R¹ R² ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm)=

3	1	H	CH ₃	1.05 (9H, s, (CH ₃) ₃), 2.25 (2H, s, <u>CH₂</u> -叔理), 3.2 (3H, s, OCH ₃), 3.55 (2H, AB, J = 16 Hz, SCH ₂), 4.15 (2H, s, <u>CH₂</u> OCH ₃), 5.20 (1H, d, J = 6 Hz, 6-H), 5.85 (3H, m, 7-H 和 <u>OCH₂O</u>), 6.15 (1H, s, 噁唑 -H), 7.1 (2H, 宽 s, NH ₂), 9.45 (1H, d, NH), 11.25 (1H, 宽 s, 脒 -H)
4	0	H	-CH=CH ₂	1.27 (6H, s CH ₃), 3.20 (3H, s, OCH ₃), 3.60 (2H, AB, J = 16 Hz, S-CH ₂), 4.15 (2H, s, <u>CH₂</u> -OCH ₃), 5.1 - 5.2 (2H, m, 6-H, <u>CH=CH₂</u>), 6.65 (1H, s, 噁唑 -H), 7.10 (2H, 宽 s, NH ₂), 9.47 (1H, 宽 s, NH), 11.25 (1H, s, 脒 -H)

表 3 (续)

实例号 m R¹ R² ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm)=

5	0	CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	0.78 (3H, t, CH ₂ -CH ₃), 1.10 (6H, s, CH ₃), 1.50 (5H, m), 3.21 (3H, s, OCH ₃), 3.50 (2H, AB, J = 16 Hz, S-CH ₂), 4.12 (2H, s, CH ₂ -OCH ₃), 5.18 (1H, d, J = 8 Hz, 6-H), 5.83 (1H, dd, J = 8 Hz, 7-H), 6.65 (1H, s, 噻唑-H), 6.90 (1H, m, -OCH-O), 7.10 (2H, 宽 s, NH ₂), 9.45 (1H, 宽 s, NH), 11.28 (1H, 宽 s, 胍-H)
6	0	H	-CH ₂ OCH ₃	1.1 (6H, s, 2 x CH ₃), 3.2 (6H, s, OCH ₃), 4.15 (2H, s, CH ₂ -OCH ₃), 5.20 (1H, d, J = 6 Hz, 6-H), 5.75 (1H, dd, 7-H), 5.85 (2H, AB, -OCH ₂ -O-), 6.7 (1H, 宽 s, 噻唑-H), 9.5 (1H, d, NH), 11.5 (1H, s, 胍-H)

表 3 (续)

实例号 m R¹ R² ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm)=

7	0	H	-OC ₂ H ₅	1.1 (3H, t, OCH ₂ CH ₃), 1.35 (6H, s, CH ₃), 3.2 (3H, s, OCH ₃), 3.85 (2H, q, OCH ₂ CH ₃), 4.15 (2H, s, CH ₂ -OCH ₃), 5.2 (1H, d, J = 6 Hz, 6-H), 5.8 (1H, dd, 7-H), 5.9 (2H, AB, -OCH ₂ O-), 6.65 (1H, s, 噻唑-H), 7.10 (2H, 宽 s, NH ₂), 9.45 (1H, d, NH), 11.3 (1H, s, 胍-H)
8	0	CH ₃	-CH ₂ OC ₂ H ₅	1.1 (3H, 2 x t, OCH ₂ CH ₃), 1.15 (6H, 2 x s, CH ₃), 1.45 (3H, 2 x d, CHCH ₃), 3.2 (3H, 2 x s, OCH ₃), 4.1 (2H, d, CH ₂ OCH ₃), 5.2 (1H, 2 x d, 6-H), 5.85 (1H, dd, 7-H), 6.7 (1H, s, 噻唑-H), 6.9 (1H, 2 x q, OCH-O), 7.10 (2H, s, NH ₂), 9.5 (1H, 2 x d, NH), 11.4 (1H, 宽 s, 胍-H)
9	0	CH ₃	-OC ₂ H ₅	1.5 (3H, 2 x d, CH-CH ₃), 3.25 (3H, 2 x s, CH ₂ OCH ₃), 4.1 (2H, s, CH ₂ OCH ₃), 5.2 (1H, 2 x d, H-6), 5.7 (1H, 2 x dd, H-7), 6.7 (1H, 2 x s, 噻唑-H), 6.9 (1H, 2 x q, O-CH-O), 7.25 (2H, 宽 s, NH ₂), 9.5 (1H, d, NH), 11.4 (1H, s, 胍-H)

表 3 (续)

实例号	m	R ¹	R ²	¹ H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆), δ (ppm)=
10	0	H	-CH ₂ O-CH ₂ -CH=CH ₂	1.15 (6H, s, CH ₃), 3.4 (2H, s, 烷基-CH ₂ -O), 4.15 (2H, s, CH ₂ -OCH ₃), 5.15 (2H, m, 烯H), 5.25 (2H, d, H-6), 5.8 (1H, dd, 7-H), 5.85 (3H, m, 烯H and OCH ₂ O), 6.65 (1H, 宽 s, 噁唑-H), 7.25 (2H, 宽 s, NH ₂), 9.45 (1H, d, NH), 11.3 (1H, 宽 s, 噁唑-H)
11	0	CH ₃	-CH ₂ O-CH ₂ -CH=CH ₂	1.45 (3H, 2 x d, CH-CH ₃), 3.2 (3H, 2 x s, OCH ₃), 3.4 (2H, s, CH ₂ O), 3.5 (2H, AB, J = 16 Hz, S-CH ₂), 4.15 (2H, 2 x s, CH ₂ OCH ₃), 5.15 (2H, m, CH-CH ₂), 5.25 (1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5.8 (1H, dd, J = 6 Hz, 7-H), 5.85 (1H, m, 烯H 和 OCH ₂ O), 6.65 (1H, s, 噁唑-H), 6.9 (1H, 2 x q, OCH-O), 7.20 (2H, 宽 s, NH ₂), 9.45 (1H, 2 x d, NH), 11.3 (1H, s, 噁唑-H)
12	0	H	-CH ₂ OC ₂ H ₅	1.05 (3H, t, CH ₂ CH ₃), 1.15 (6H, s, CH ₃), 3.2 (3H, s, OCH ₃), 3.35 (2H, 宽 s, C-CH ₂ -O-), 3.4 (2H, q, -O-CH ₂ -CH ₃), 3.55 (2H, AB, J = 16 Hz, S-CH ₂), 4.15 (2H, 宽 s, CH ₂ -OCH ₃), 5.2 (1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5.85 (3H, m, H-7 和 -CH ₂ -OCO), 6.65 (1H, s, 噁唑-H), 7.1 (2H, s, NH ₂), 9.45 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 11.3 (1H, s, 噁唑-H)

表 3 (续)

实例号 m R¹ R² ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm)=

13	O H	-CH ₂ OC ₄ H ₉	0.85 (3H, t, J = 7 Hz, -CH ₂ -CH ₃), 1.15 (6H, s, C(CH ₃) ₂), 1.25 和 1.45 (一起 4H, m, -CH ₂ -CH ₂ -), 3.2 (3H, s, OCH ₃), 3.35 (4H, -C- CH ₂ -O- 和 -O-CH ₂ CH ₃ -), 3.55 (2H, AB, J = 16 Hz, S-CH ₂ -), 4.15 (2H, s, CH ₂ OCH ₃), 5.2 (1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5.85 (3H, m, H-7 and - CH ₂ OCO-), 6.65 (1H, s, 噁唑 - H), 7.1 (2H, s, NH ₂), 9.45 (1H, d, J = 8 Hz, -NH), 11.3 (1H, s, 脒 -H)
14	O H	-CH ₂ -C≡CH	1.22 (6H, s, 2 x CH ₃), 2.43 (2H, d, -CH ₂ -C≡CH, 2.87 (1H, t, -CH ₂ -C≡CH), 3.22 (3H, s, OCH ₃), 3.56 (2H, AB, J = 16 Hz, -S-CH ₂), 4.15 (2H, s, CH ₂ -OCH ₃), 5.2 (1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5.85 (3H, H-7 and -CH ₂ -OCO), 6.65 (1H, s, 噁唑), 7.1 (2H, s, NH ₂), 9.45 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 11.3 (1H, s, 脒 -H)
15	O H	-O-CH ₂ CH=CH ₂	1.4 (6H, s, 2 x CH ₃), 3.2 (3H, s, OCH ₃), 3.55 (2H, AB, J = 16 Hz, -S-CH ₂), 3.9 (2H, m, OCH ₂ CH-, 4.15 (2H, s, CH ₂ -OCH ₃), 5.15 (2H, m, =CH ₂), 5.2 (1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5.85 (4H, m, -CH=, H-7 and -CH ₂ OCO), 6.65 (1H, s, 噁唑), 7.1 (2H, s, NH ₂), 9.45 (1H, d, NH), 11.3 (1H, s, 脒 -H)

表 3 (续)

实例号	m	R ¹	R ²	¹ H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆), δ (ppm)=
16	0	H	-CH ₂ -OCH ₂ C ₆ H ₅	1.15 (6H, s, 2 x CH ₃), 3.2 (3H, s, OCH ₃), 3.45 (2H, s, -CH ₂ O-), 3.55 (2H, AB, J = 16 Hz, -SCH ₂ -), 4.1 (2H, AB, CH ₂ OCH ₃), 4.45 (2H, s, CH ₂ O-苯基), 5.15 (1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5.85 (3H, m, H-7 and -OCH ₂ O-), 6.65 (1H, s, 噻唑), 7.1 (2H, s, NH ₂), 7.35 (5H, m, 原子 H), 9.45 (1H, d, NH), 11.3 (1H, s, 脒基-H)
17	0	H	-CH ₂ -OCH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂	1.15 (6H, s, 2 x CH ₃), 1.65 (3H, s, CH ₃), 3.2 (3H, s, OCH ₃), 3.35 (2H, s, CH ₂ -O-), 3.55 (2H, AB, J = 16 Hz, -S-CH ₂), 3.8 (2H, s, -OCH ₂ -CH-), 4.15 (2H, s, CH ₂ OCH ₃), 4.85 (2H, d, J = 12 Hz, =CH ₂), 5.2 (1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5.85 (3H, m, H-7 and -CH ₂ OCO), 6.65 (1H, s, 噻唑), 7.1 (2H, s, NH ₂), 9.45 (1H, d, NH), 11.3 (1H, s, 脒基-H)
18	0	H	-OC ₄ H ₉	0.85 (3H, t, J = 7 Hz, -CH ₂ CH ₃), 1.3 and 1.45 (4H, 7 Hz, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.35 (6H, s, 2 x CH ₃), 3.2 (3H, s, OCH ₃), 3.35 (2H, q, J = 7 Hz, CH ₂), 3.55 (2H, AB, J = 16 Hz, -S-CH ₂), 4.15 (2H, s, CH ₂ OCH ₃), 5.2 (1H, d, J = 6 Hz,

表 3 (续)

实例号	m	R ¹	R ²	¹ H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆), δ (ppm)=
				H-6), 5.85 and 5.9 (3H, q and AB, J = 6 Hz, H-7 and CH ₂ OCO), 6.65 (1H, s, 噻唑), 7.1 (2H, s, NH ₂), 9.45 (1H, d, J = 8Hz, NH), 11.3 (1H, s, 胍-H)
19	0	CH ₃	-CH ₂ OC ₄ H ₉	0.85 (3H, t, J = 7 Hz, CH ₂ -CH ₃), 1.1 (6H, s, 2 x CH ₃), 1.3 (2H, q, J = 7 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.45 (5H, 2 x d and q, J = 6 Hz, CHCH ₃ 和 CH ₂), 3.2 (3H, 2 x s, OCH ₃), 3.35 (4H, CH ₂ -OCH ₂), 3.5 (2H, 2 x AB, -SCH ₂), 4.15 (2H, 2 x s, CH ₂ -OCH ₃), 5.2 (1H, 2 x d, H-6), 5.85 (1H, 2 x q, J = 5 Hz, H-7), 6.9 (1H, 2 x q, J = 6 Hz, CHCH ₃), 7.1 (2H, s, NH ₂), 9.45 (1H, 2 x d, J = 8 Hz, NH), 11.3 (1H, s, 胍-H)
20	0	CH ₃	-OC ₄ H ₉	0.85 (3H, t, J = 7 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.35 (6H, s, 2 x CH), 1.45 和 1.5 (7H, m, CHCH ₃ , 2 x CH ₂), 3.2 (3H, s, OCH ₃), 3.3 (2H, m, OCH ₂ CH ₂ -), 3.55 (2H, m, -SCH ₂), 4.15 (2H, 2 x s, CH ₂ OCH ₃), 5.2 (1H, 假-t, J = 7 Hz, H-6), 5.85 (1H, 2 x q, J = 5 Hz, H-7), 6.7 (1H, s, 噻唑), 6.9 (1H, 2 x q, CH-CH ₂), 7.35 (2H, s, NH ₂), 9.5 (1H, 2 x d, NH), 11.5 (1H, s, 胍-H)