[19]中华人民共和国专利局

[11] 授权公告号 CN 1033455C

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91108869.5

[51]Int.Cl[6]
C07D477/00

[45]授权公告日 1996年12月4日

[24]颁证日 96.9.7

[21]申请号 91108869.5

[22]申请日 91.9.7

[30]优先权

[32]90.9.7 [33]JP[31]238420/90

[32]91.1.14 [33]JP[31]70285/91

[73]专利权人 田边制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72]发明人 岩崎为雄 近藤一彦 堀川裕志
山口东太郎 松下忠弘

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 全永留

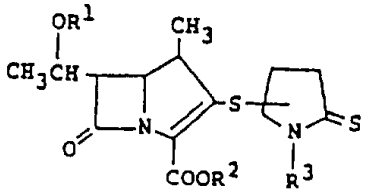
权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 1-甲基碳代青霉烯衍生物的制备方法

[57]摘要

下式的1-甲基碳代青霉烯衍生物或其盐的制备方法

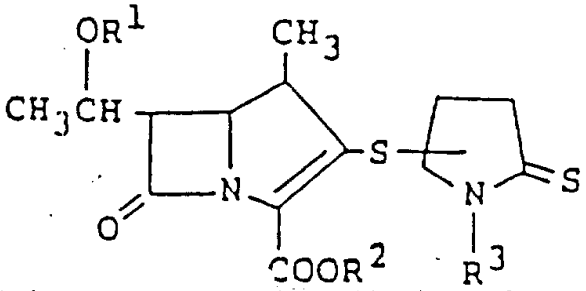
其中R^1是氢原子或羟基保护基，R^2是氢原子或酯残基，R^3是氢原子或低级烷基，它具有优良的抗菌活性，可用作抗菌药物。



[I]

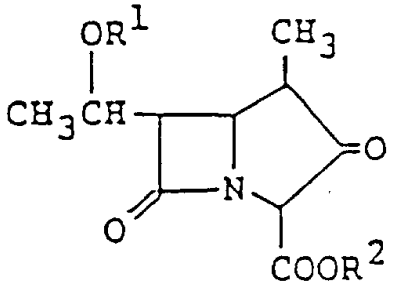
权 利 要 求 书

1. 一种制备式〔Ⅰ〕的1-甲基碳代青霉烯衍生物或其盐的方法：



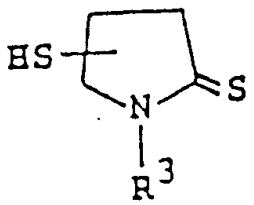
〔Ⅰ〕

其中 R^1 是氢原子或羟基保护基，R^2 是氢原子或酯残基，R^3 是氢原子或低级烷基，其特征在于该方法包括使式〔Ⅱ〕酮类化合物在2-位的活性衍生物



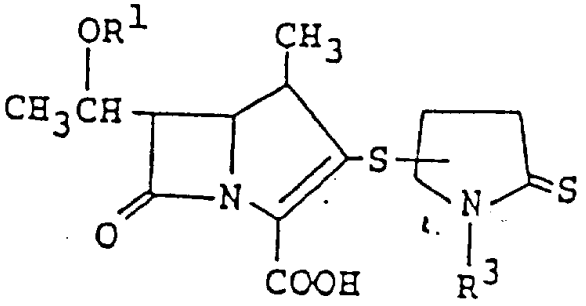
〔Ⅱ〕

其中 R^1 和 R^2 的定义同上，与式〔Ⅲ〕的硫醇化合物或其盐反应，然后可任意地将产物转化成盐（其中 R^3 如上述定义）



〔Ⅲ〕

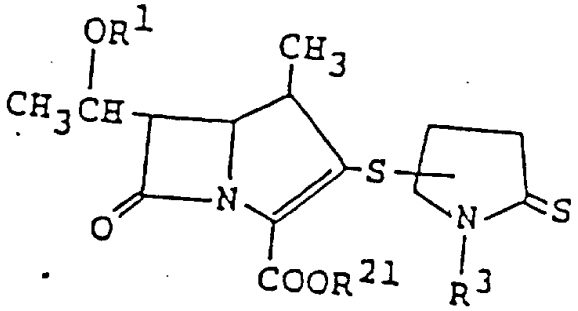
2. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于其中制得的化合物〔Ⅰ〕或其盐中 R^1 是羟基保护基和/或 R^2 是可以为羟基保护基的酯残基，它可被进一步除去保护基团和/或酯残基，然后可选择性地将产物转化成其盐，以得到式〔Ⅰ—a〕化合物或其盐：



〔I-a〕

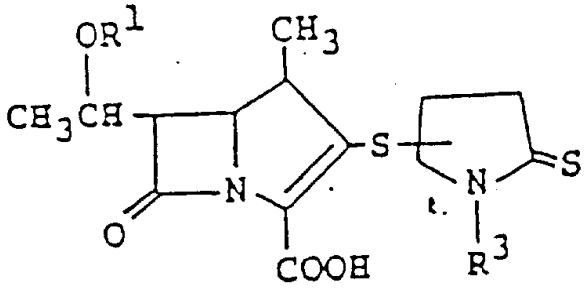
其中 R^1 和 R^3 的定义同上。

3. 一种制备式〔I—b〕的 1-甲基碳代青霉烯衍生物的方法



〔I-b〕

其中 R^1 是氢原子或羟基保护基，R^3 是氢原子或低级烷基，R^{21} 是酯基，其特征在于该方法包括使式〔I—a〕的化合物或其盐酯化：



〔I-a〕

其中 R^1 和 R^3 的定义同上。

说　明　书

1-甲基碳代青霉烯衍生物的制备方法

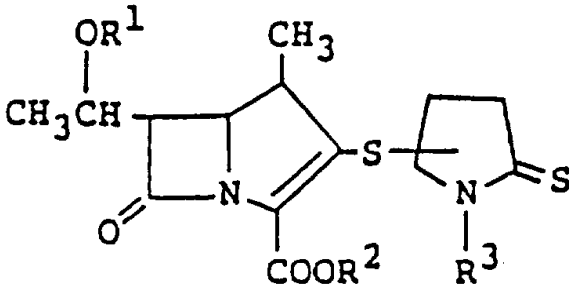
本发明涉及具有优良抗菌活性的1-甲基碳代青霉烯衍生物及其制备方法。

已知硫霉素(thienamycin)(碳代青霉烯衍生物中的一种)对包括革兰氏阳性菌和阴性菌的大范围病原微生物具有优良的抗菌活性。因为其对耐头孢菌素的细菌具有高活性，故人们对它极为关注。但是，硫霉素极易通过在人体内的脱氢肽酶I而失活，故口服无活性。鉴于此点许多研究者广泛地研究新的碳代青霉烯衍生物，使它能通过口服途径而对各种微生物具有优良的抗菌活性，且对脱氢肽酶I是稳定的。例如，日本专利第一次公开(kokai)第49783/1990号揭示了(2-位被2-氧代吡咯烷-4-基硫化基团取代的)6-(1-羟乙基)-1-甲基碳代青霉烯-2-烯3-羧酸。但是，1-甲基碳杂青霉烯环的2-位上被2-硫代吡咯烷-4-基取代的化合物是以前所未知的。

本发明者集中研究了新的1-甲基碳代青霉烯衍生物，现已发现1-甲基碳代青霉烯环的2-位上具有2-硫代吡咯烷-4-基取代的1-甲基碳代青霉烯衍生物具有比已知的碳代青霉烯衍生物的抗菌活性优越并且口服吸收好，对脱氢肽酶I极其稳定。

本发明的一个目的是提供具有优良的抗菌活性，对脱氢肽酶I有优良的稳定性且有高度口服可吸收性的新颖的1-甲基碳代青霉烯衍生物。本发明的另一个目的是提供制备新颖的1-甲基碳代青霉烯衍生物的方法。熟悉该技术领域的人员从下面的阐述中可以实现本发明的这些目的和其它目的并熟悉本发明的优点。

本发明的1-甲基碳代青霉烯衍生物具有下式结构：



[I]

其中 R^1 是氢原子或羟基的保护基团，R^2 是氢原子或酯残基，R^3 是氢原子或低级烷基。

在本发明的式[I]化合物中，R^1 是氢原子，R^2 是氢原子或是在人体内通过代谢能水解的酯基的式[I]化合物或其盐具有优良的抗菌活性并可用作药物。此外，在式[I]的化合物中 R^1 是保持基团和/或 R^2 是保护羧基的酯残基的式[I]化合物可用作制备上述有优良抗菌活性的化合物中间产物。

化合物[I]中作为 R^1 的羟基保护基团包括：低级烷氧基羰基，卤代低级烷氧羰基，取代或非取代的苯基低级烷基(例如，任意地被选自硝基和低级烷氧基取代基所取代的苄基)，三(低级烷基) 甲硅烷基，取代或非取代的苯基-低级烷氧基羰基(例如，任意地被选自硝基和低级烷氧基所取代的苄氧基羰基) 之类。

作为 R^2 的酯残基包括能在人体内通过代谢而水解的酯残基以及可以是保护羧基的酯残基。在人体内能通过代谢而水解的酯残基包括，例如，-A-OCOR^4，-A-OCOOR^{4}或-A-O-R^4(其中 A 是低级亚烷基，R^4是低级烷基，环烷基，低级链亚烷酰基，低级烷氧基-低级烷基或低级链烷酰氧基-低级烷基)。这些酯残基的合适例子是低级链酰烷氧基-低级烷基，环烷基羰基氧基-低级烷基，低级链亚烷酰基-低级烷基，低级烷氧基-低级链烷酰氧基-低级烷基，低级链烷酰基-低级烷氧基-低级烷基，低级烷氧基-低级烷基，低级烷氧基-低级烷氧基

-低级烷基，低级烷氧基羰基氧基-低级烷基，低级烷氧基-低级烷氧基羰基氧基-低级烷基之类。

可以是保护羧基的酯残基包括，例如，低级烷基，低级亚烷基，卤代-低级烷基，酯基苯甲基及低级烷氧基二苯甲基。

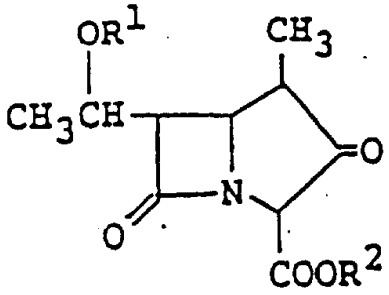
在本说明书的规定及权项中，低级烷基、低级亚烷基和低级烷氧基较好地有1—6个碳原子，较好为1—4个碳原子，低级链烷酰基和低级亚烷基较好有2—8个碳原子，最好有2—6个碳原子，低级亚烷酰基和环烷基较好有3—8个碳原子，较好有3—6个碳原子。

本发明的化合物[I]可以以游离形式或其药学上可接受的盐的形式用作药物。药学上可接受的盐包括，例如，诸如钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铝盐之类的无毒性金属盐，与诸如三烷基胺(例如，三乙胺等)、吡啶、乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺之类的无毒性胺类所成的盐与诸如赖氨酸、精氨酸之类的碱性氨基酸所成的加成盐。化合物[I]的盐也可以是与诸如有氨基或季铵基的聚苯乙烯树脂的树脂成盐。

化合物[I]或其药学上可接受的盐可被口服或非肠胃道给药(例如，静注、肌注或皮下注射)。这些化合物的每日剂量是在约0.002—0.04克/公斤体重的范围内，较好地为0.005—0.01克/公斤体重。它们可以与药学上可接受的载体或稀释剂混合而成的适合口服或非肠胃道给药的药剂形式，例如固体制剂(如片剂、颗粒剂、胶囊剂等)及液体制剂(如溶液剂、悬浮剂、乳剂等)形式而被使用。

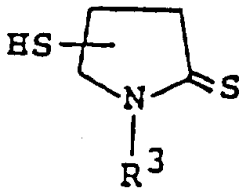
化合物[I]包括由于不对称碳原子而成的种种异构体，该发明也包括这些异构体及其混合物。但是，就用作药物而言，化合物[I]较好地为碳代青霉烯核的1-位、5-位和6-位依次为R,S和R构型，6-取代基的1-位是R构型，进一步地是在吡咯环中的取代基位置上是S构型或R构型。

通过使下式（Ⅱ）酮类化合物在2-位上的活性衍生物：



[II]

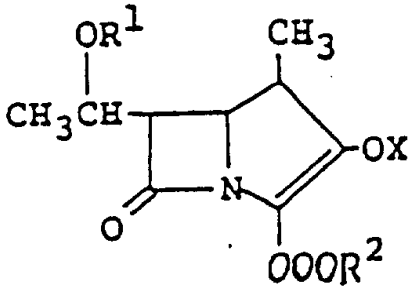
（其中 R^1 和 R^2 的定义同上）与下式（Ⅲ）的硫醇化合物或其盐反应：



[III]

（其中 R^3 的定义同上）而制得本发明的化合物[I]或它们的盐。

在酮类化合物[Ⅱ]在2-位的反应活性衍生物包括任何常规化合物，例如，式[Ⅱ-a]化合物：



[II-a]

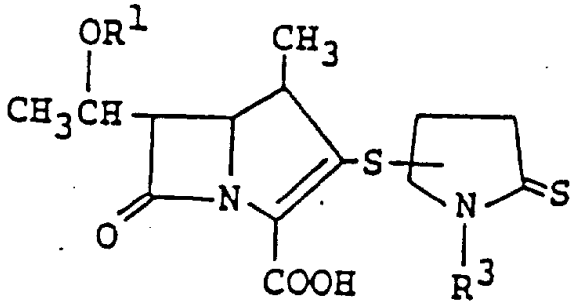
其中 R^1 和 R^2 的定义同上，X是二苯基磷酰基，二（低级烷基）取代的苯基磷酰基，二（低级烷基）磷酰基，低级烷磺酰基，苯磺酰基或低级烷基取代的苯磺酰基，通过使酮类化合物[Ⅱ]与相应的磷酰卤或磺酸化合物在碱性物质（如三（低级烷基）胺、4-二（低级烷基）氨基吡啶等）存在下或没有碱存在下反应而制得式[Ⅱ-a]化合物。

硫醇化合物[Ⅲ]的盐包括，例如碱金属盐、三（低级烷基）铵盐

之类。

在碱存在下或无碱存在下使酮类化合物[Ⅱ]的活性衍生物与硫醇化合物[Ⅲ]进行反应。碱包括任何常规的碱，较好的是三(低级烷基)胺，4-二(低级烷基)氨基吡啶等等。反应通常在适当的溶剂中或无溶剂时于冷却下(例如－5—0 ℃)进行。溶剂包括任何常规的惰性溶剂，例如，无水乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷等等。

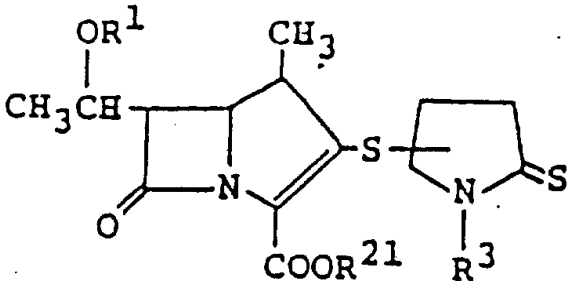
这样制得的化合物[I](其中 R^1 的被保护羟基和/或 R^2 是可为被保护羧基的酯残基)可除去保护基团和/或酯残基以得到式[I-a]化合物或其盐



[I-a]

其中 R^1 和 R^2 的定义同上。可用一般方法除去保护基团或酯残基。

用常规方法使这样制得的化合物[I-a]酯化得到式[I-b]化合物



[I-b]

其中 R^1 和 R^3 的同义同上，R^{21} 是酯残基。

在起始化合物中，用"杂环(HGTEROCYCLES)，第 21 卷，29 页 1984"中所述的相似方法可制得酮类化合物[Ⅱ]，在三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯存在下使 N-取代或非取代的羟基-2-吡咯烷酮和硫代乙酸反应，然后用 Lawesson's 试剂[= 2,4-二(4-甲氧基苯基)-

1,3-二硫杂-2,4-二膦杂环丁烷-2,4-二硫化物]处理，然后进行脱酰反应而制得硫醇化合物[Ⅲ]。

下列实施例和参比实施例阐述了本发明的化合物，但本发明化合物并不只限于此。

实施例 1

(1) 将(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基-2-氧代碳代青霉烷-3-羧酸 4-硝基苯甲酯(7.6 克) 溶于无水乙腈(53 ml) 中，在氮气下及低于 0 ℃向内依次滴加入二异丙乙胺(2.9 克) 及二苯基磷酰氯(6.1 克)。在相同的温度下将混合物搅拌 30 分钟，在低于-15 ℃下将(4S)-4-巯基吡咯烷-2-硫酮(2.5 克) 和二异丙基乙胺(2.9 克) 在无水乙腈(53 ml) 中的溶液滴加入反应混合物中[它包含(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基-2-二苯基磷酰) 基氧代碳代青霉-2-烯 3-羧酸 4-硝基苯甲基]。将混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时，向反应混合物中加水(53 ml)。减压浓缩混合物以除去乙腈。残留物用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，干燥并减压蒸发。残留物用硅胶柱色谱层析纯化(洗脱剂，氯仿：乙醇＝20：1)得到(1R,5S,6S)-2-[(4S)-吡咯烷-2-硫羰基-4-基硫代]-6[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸 4-硝基苯甲酯(4.7 克) 的无定形粉末。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.29 (3H,d), 1.36 (3H,d), 2.90 (1H,dd), 3.23—3.34 (2H,m), 3.61 —3.71 (2H,m), 4.00 —4.32 (5H,m), 5.23, 5.49 (2H,d), 7.65, 8.23 (4H,d), 7.83 (1H,br,s)

(2) 使上述所得的产物混合物(0.5 克)、碳酸氢钾(0.105 克)、四氢呋喃(10 ml)、乙醇(10 ml) 和 10% 钯-碳(1 克) 在大气压和室温下氢化 1 小时。过滤除去催化剂后，减压蒸去有机溶剂。水层用乙酸乙酯洗涤，并减压蒸发至干燥。残留物用非离子吸附树脂 Mitsubishi Kasei 公司制备的 CHP —20P)装柱(洗脱剂，水) 纯化得到

(1R,5S,6S)-2-[(4S)-吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钾盐(0.11 克) 的无定形粉末。

NMR (D_2O) δ ppm：1.20 (3H,d)，1.28 (3H,d)，2.84 (1H,dd)，3.24—3.47 (3H,m)，3.62 —3.72 (1H,m)，4.08 —4.27 (4H,m)

实施例 2

(1) 除了用(4R)-4-巯基吡咯烷-2-硫酮(1.1 克) 代替(4S)-4-巯基吡咯烷-2-硫酮，用与实施例 1 —(1) 相似的方法得到(1R,5S,6S)-2-[(4R)-吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸 4-硝基苯甲酯(1.8 克) 的无色针状晶体。

熔点：168 —170 ℃

NMR (DMSO)δ ppm：1.15 (6H,d)，2.74 (1H,dd)，3.30—3.51 (4H,m)，3.97 —4.31 (4H,m)，5.08 (1H,d)，5.29，5.47 (2H,d) 7.70,8.24 (4H,d)，10.39 (1H,br.s)

(2) 上述所得的产物(0.5 克) 用实施例 1 —(2) 所述的相似方法处理得到(1R,5S,6S)-2-[(4R)-吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钾盐(0.12 克) 的无定形粉末。

NMR (D_2O) δ ppm：1.20 (3H,d)，1.29 (3H,d,)，2.94(1H,dd)，3.28 —3.67 (4H,m)，4.06 —4.27 (4H,m)

实施例 3

在冰冷却下，向(1R,5S,6S)-2-[(4R-吡咯-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钾盐(0.34 克、N,N-二甲基酰胺(3 ml)和碳酸钾(0.12 克) 混合物中滴加入异丁酰基氧代甲基碘(0.27 克)。在相同的温度下使混合物搅拌 30 分钟，将乙酸乙酯(10 ml) 加至反应混合物中，混合物用水洗涤，对有机层进行减压蒸发以除去溶剂。残留物用硅胶柱快速层析纯化(洗脱液，

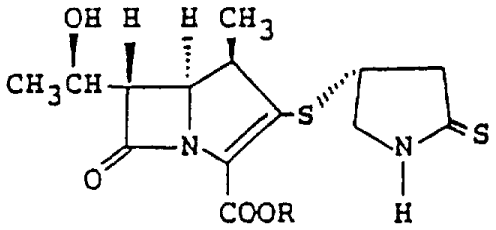
氯仿：乙醇＝20:1)，然后用异丙醚和乙酸乙酯重结晶得到(1R,5S,6S)-2-[(4R)-吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1 羟乙基]1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸异丁酰氧甲酯(0.12 克) 的无色针状晶体。

熔点：158 —159 ℃

实施例 4 —8

用实施例 3 所述的相似方法，用种种链烷酰氧代甲基碘处理(1R,5S,6S)-2-[(4R)-吡咯烷酮-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钾盐而制得如下表 1 所示的种种化合物

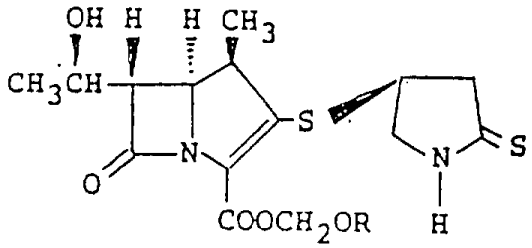
表1

实施例序号		
	R	物理性质等
4	$-CH_2OCOCH_2CH_2CH_3$	熔 点 115 - 117°C
5	$-CH_2OCOCH_2CH_2CH_2CH_3$	熔 点 75 - 77°C
6	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	熔 点 140 - 142°C
7	$-CH_2OCOCH_2CH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.16 (3H, t), 1.28 (3H, d), 1.35 (3H, d), 1.68 (1H, s), 2.41 (2H, q), 2.97 (1H, dd), 3.23-3.44 (3H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 4.21-4.30 (2H, m), 5.85, 5.94 (2H, d), 7.79 (1H, s)
8	$-CH_2OCOCH_2CH(CH_3)_2$	熔 点 122 - 125°C

实施例 9 —28

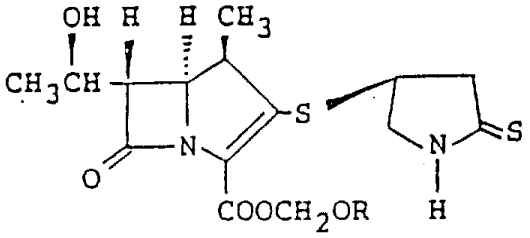
用实施例 3 所述的相似方法，用各种不同取代的甲基碘或 1-取代的乙基碘处理(1R,5S,6S)-2-[(4S)-吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钾盐而制得如下表 2 所示的种种酯化合物。

表2

实施例序号		
	R	物理性质等
9	$-COCH_2CH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.16 (3H, t), 1.28 (3H, d), 1.34 (3H, d), 2.14 (1H, s), 2.41 (2H, q), 2.90 (1H, dd), 3.23-3.43 (3H, m), 3.59-3.68 (1H, m), 4.00-4.11 (2H, d), 4.22-4.30 (2H, m), 5.84, 5.94 (2H, d), 7.90 (1H, s)
10	$-COCH(CH_3)_2$	熔点 143 - 144°C (分解)
11	$-COC(CH_3)_3$	熔点 152 - 153°C (分解)
12	$-COCH(CH_3)CH_2CH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 0.90 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.27 (3H, d), 1.32 (3H, d), 1.40-1.85 (2H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.50-3.75 (1H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 5.80-5.95 (2H, m)
13		MNR ($CDCl_3$) δppm: 0.85-1.05 (2H, m), 1.05-1.15 (2H, m), 1.27 (3H, d), 1.34 (3H, d), 1.60-1.80 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 5.83, 5.92 (2H, ABq)
14	$-COCH_2CH=CH_2$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.20-1.40 (6H, m), 2.80-3.10 (1H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.80-4.20 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 5.10-5.30 (2H, m), 5.75-6.05 (3H, m)

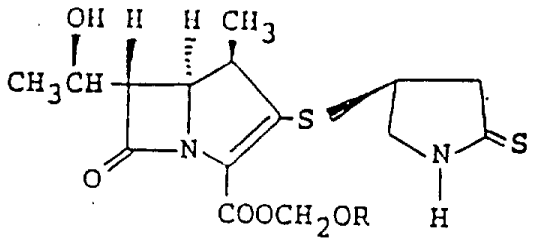
待续

表2（续）

实施例序号	R	物理性质等
		
15	$-COCH_2OCH_3$	MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.25 (3H, d), 1.33 (3H, d), 2.85-3.00 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.30-3.50 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 4.10 (3H, s), 5.80-6.10 (2H, m)
16	$-COCH_2CH(CH_3)_2$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 0.96 (6H, d), 1.27 (3H, d), 1.34 (3H, d), 2.00-2.20 (1H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.35-3.55 (1H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 5.85, 5.93 (2H, ABq)
17	$-COCH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.27 (3H, d), 1.33 (3H, d), 2.13 (3H, s), 2.80-3.00 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.30-3.45 (1H, m)
18	$-COCH_2CH_2CH_2CH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 0.91 (3H, t, J=7.2Hz), 1.28 (3H, d, J=7.3Hz), 1.33 (3H, d, J=6.2Hz), 1.54-1.70 (4H, m), 2.39 (2H, t, J=7.7Hz), 2.83-2.96 (1H, m), 3.25-3.42 (3H, m), 3.59-3.71 (1H, m), 4.03-4.10 (2H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 5.83, 5.93 (2H, ABq, J=5.6Hz), 8.10 (1H, br)

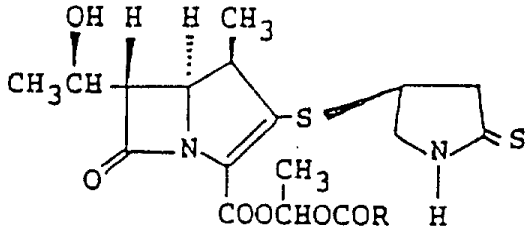
待续

表2（续）

实施例序号		
	R	物理性质等
19	$-COCH_2CH_2CH_3$	amorphous powder MNR ($CDCl_3$) δppm: 0.96 (3H, t, J=7.4Hz), 1.28 (3H, d, J=7.3Hz), 1.33 (3H, d, J=6.2Hz), 1.54-1.76 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7.5Hz), 2.89 (1H, dd, J=4.9, 18.4Hz), 3.25-3.52 (3H, m), 3.64-3.67 (1H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 4.23-4.29 (2H, m), 5.83, 5.93 (2H, ABq, J=5.6Hz), 7.99 (1H, br)
20	$-COCH_2OCH_2CH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.21-1.35 (9H, m), 2.87 (1H, dd, J=5.0, 18.0Hz), 3.26-3.41 (3H, m), 3.57-3.71 (3H, m), 4.02-4.30 (6H, m), 5.86, 6.02 (2H, ABq, J=5.6Hz), 8.11 (1H, br)
21	$-CH_2CH_2OCOCH_2CH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.15 (3H, m), 1.27 (3H, d), 1.33 (3H, d), 2.35 (2H, q), 2.80-3.00 (1H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.80-4.15 (4H, m), 4.15-4.35 (4H, m), 5.30, 5.61 (2H, ABq)
22	$-CH_3$	m.p. 166 - 168°C
23	$-CH_2CH_2OCH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.27 (3H, d), 1.33 (3H, d), 2.80-3.00 (1H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.50-3.70 (4H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.31, 5.61 (2H, ABq)

待续

表2（续）

实施例序号		
	R	物理性质等
24	$-CH_3$	amorphous powder MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.24-1.34 (6H, m), 1.54-1.58 (3H, m), 2.08, 2.11 (3H, s), 2.83-2.96 (1H, m), 3.28-3.41 (3H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 4.06 (2H, m), 4.25 (2H, m), 6.92-7.08 (1H, m), 8.15 (1H, br)
25	$-CH(CH_3)_2$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.14-1.36 (12H, m), 1.54-1.58 (3H, m), 2.49-2.66 (1H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 3.25-3.42 (3H, m), 3.59-3.67 (1H, m), 4.03-4.10 (2H, m), 4.22-4.28 (2H, m), 6.91-7.01 (1H, m) 8.20 (1H, br)
26	$-OCH(CH_3)_2$	无定形粉末 NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.25-1.35 (12H, m) 1.60 (3H, t, J=4.9Hz), 2.88 (1H, dd, J=4.6, 18.2Hz), 3.25-3.42 (3H, m), 1.65 (1H, m), 4.06-4.10 (2H, m), 4.24-4.28 (2H, m), 4.83-4.98 (1H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 8.19 (1H, br)
27	$-OCH_2CH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.22-1.37 (9H, m), 1.60 (3H, t, J=4.4Hz), 2.87 (1H, dd, J=4.7, 18.2Hz), 3.25-3.42 (3H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.06-4.30 (6H, m), 6.84-6.88 (1H, m), 8.13 (1H, br)
28	$-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$	无定形粉末 MNR ($CDCl_3$) δppm: 1.17-1.35 (9H, m), 1.58-1.62 (3H, m), 2.86 (1H, dd, J=4.6, 18.3Hz), 3.26-3.42 (3H, m), 3.49-3.71 (5H, m), 4.07-4.11 (2H, m), 4.24-4.34 (4H, m), 6.61-6.91 (1H, m), 8.13 (1H, br)

实施例 29

(1) 将(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基-2-氧代碳代青霉烷-3-羧酸 4-硝基苯甲醇(25.2 克) 溶于无水乙腈(173 ml)中，在氮气下和低于 0℃下向内依次滴加入二异丙基乙胺(13 ml) 和二苯基磷酰氯(15.5 ml) 。在相同温度下搅拌混合物 30 分钟，在低于-5℃下将(4R)-N-甲基-4-巯基吡咯烷-2 硫酮(13 克) 和二异丙基乙胺(11.5 克) 在无水乙腈(173 ml)中的溶液滴加至反应混合物中。在 0 ℃下搅拌 1.5 小时后，将反应混合物倒入磷酸盐缓冲液(pH7.0，1 升) 中。过滤分离出沉淀出来的结晶并溶于氯仿(2 升) 和四氢呋喃(1 升) 的混合液中，用水洗涤溶液，干燥并减压蒸干。残留物用二乙醚重结晶得到(1R,5S,6S)-2-[(4R)-N-甲基吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基] -1-甲基碳杂青霉-2-烯-3-羧酸-4-硝基苯甲酯(23.5 克) 的无色针状晶体。

熔点：157 —158 ℃

(2) 在室温和大气压下，将上述所得产物(6 克) 、四氢呋喃(250 ml)、乙醇(250 ml)、碳酸氢钠(1.03 克) 、水(250 ml)和 10% 钯-碳(含水量 52%，22.8 克) 的混合物氢化。1.5 小时过滤除去催化剂后，减压蒸去有机溶剂。水层用乙酸乙酯洗涤，用活性碳处理并过滤。减压浓缩滤液，残留物用乙醇重结晶得到(1R,5S,6S)-2-[(4R)-N-甲基吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠盐(3.2 克) 的无色针状晶体。

熔点:170—180 ℃ (分解)

实施例 30

将(1R,5S,6S)-2-[(4H)-N-甲基吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠盐(400 mg)悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺(5 ml)中，并向内加入碳酸钾(146 mg)。在 5—7 ℃下向混合物中加入乙酰氧基甲基碘(275 mg)，让混合物在相

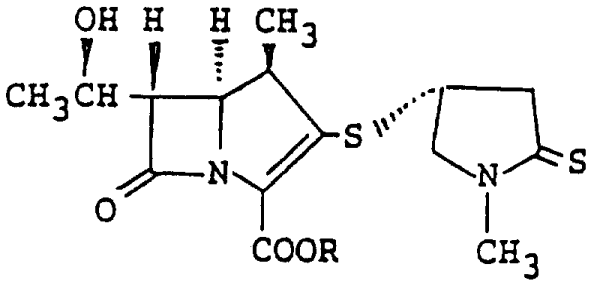
同的温度下，搅拌1小时。将反应混合物倒入磷酸缓冲液(pH7.0)中，并用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤，干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱液，氯仿：乙醇＝98:2)，然后四氢呋喃和二乙醚结晶得到(1R,5S,6S)-2-[(4R)-N-甲基吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳杂青霉-2-烯-3-羧酸乙酰氧基甲酯(250 mg)的无色针状晶体。

熔点：124 —126 ℃

实施例31—37

在实施例30所述的相同方法中，用各种不同取代的甲基碘来处理(1R,5S,6S)-2-[(4R)-N-甲基碳代青霉-2-烯]-3-羧酸钠盐以制得下表3所述的种种酯化合物。

表3

实施例序号		
	R	物理性质等
31	$-CH_2OCOCH_2CH_3$	熔点 93 - 97°C
32	$-CH_2OCOCH_2CH_2CH_3$	熔点 148 - 149°C
33	$-CH_2OCOCH(CH_3)_2$	熔点 138 - 141°C
34	$-CH_2OCO-$	熔点 133 - 135°C
35	$-CH_2OCO(CH_2)_3CH_3$	熔点 122 - 123°C
36	$-CH_2OCOCH_2CH(CH_3)_2$	熔点 130 - 132°C
37	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	熔点 159 - 160°C

实施例 38

(1) 在实施例 29—(1) 所述的的相同方法中，用(4S)-N-甲基-4-巯基吡咯烷-2-硫酮来处理(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基-2-氧基碳代青霉烷-3-羧酸 4-硝基苄酯以得到(1R,5S,6S)-2-[(4S)-N-甲基吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸 4-硝基苯甲酯的无定形粉末。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.29 (3H,d)，1.36 (3H,d)，3.00—3.15 (1H,m)，3.25 (3H,s)，3.15—3.35 (2H,m)，3.40 —3.60 (1H，m)，3.65—3.80 (1H，m)，3.85—4.00 (1H，m)，4.05—4.20 (1H，m)，4.20—4.35 (2H，m)，5.22，5.22 (2H，ABq)，7.64，8.23 (4H，A_2B_2q)

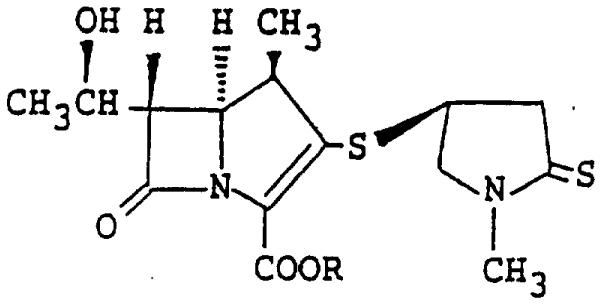
(2) 上述所得的产物用实施例 29—(2) 所述的相同方法处理得到(1R,5S,6S)-2-[(4S)-N-甲基吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉 -2-烯-3-羧酸钠盐的无色针状晶体。

烷点：185 —190 ℃ (分解)

实施例 39—46

在实施例 30 所述的相似方法中，用各种不同取代的甲基碘处理 (1R，5S，6S)-2-[(4S)-N-甲基吡咯烷-2-硫羰-4-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠盐以制得如下表 4 所示的各种酯化合物。

表4

实施例序号		
	R	物理性质等
39	$-CH_2OCOCH_3$	熔 点 165 - 167°C
40	$-CH_2OCOCH_2CH_3$	熔 点 138 - 139°C
41	$-CH_2OCOCH_2CH_2CH_3$	熔 点 127 - 128°C
42	$-CH_2OCOCH(CH_3)_2$	熔 点 163 - 164°C
43	$-CH_2OCO-$	熔 点 130 - 133°C
44	$-CH_2OCO(CH_2)_3CH_3$	熔 点 119 - 121°C
45	$-CH_2OCOCH_2CH(CH_3)_2$	熔 点 133 - 136°C
46	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	熔 点 167 - 169°C

实施例 47

(1) 将(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基-2-氧代碳代青霉烷-3-羧酸 4-硝基苯甲酯(8.3 克) 溶于无水乙腈(50 ml) 中，在氮气下和低于 0 ℃下向内依次滴加入二异丙基乙胺(4 ml)和二苯基磷酰氯(4.8 ml)。在相同温度下使混合物搅拌 30 分钟后，在低于(15 ℃下向反应混合物中滴加入(3R)-3-巯基吡咯烷-2-硫酮(4 克) 和二异丙基乙胺(4 ml)在无水乙腈(50 ml) 中的溶液。将混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时并加入水(50 ml) 。减压浓缩混合物以除去乙腈。残留物用乙酸乙酯萃取，萃取物用水洗涤，再经减压蒸干得到

的残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂，氯仿：甲醇＝ 99:1) 得到(1R,5S,6S)-2-[(3R)-吡咯烷-2-硫羰-3-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸 4-硝基苯甲酯(4.3 g) 的无定形粉末。

NMR ($CDCl_3$) δ ppm：1.20—1.40 (6H, m)，1.68 (1H, br.s)，2.20 —2.40 (1H,m)，2.60 —2.80 (1H,m)，3.30 —3.50 (1H,m)，3.30—3.40 (1H,m)，3.60 —3.90 (2H,m)，4.20 —4.40 (2H,m)，4.40 —4.50 (1H,m)，5.22 (1H,d)，5.50 (1H,d)，7.62 (2H,d)，8.12 (1H,br.s)，8.22 (2H,d)

(2) 在室温和大气压下使上述所得产物(2 克)、水(78 ml)、四氢呋喃(39 ml)、乙醇(39 ml)、碳酸氢钾(0.42 克) 和 10 %钯-碳(4 克) 的混合物氢化 2 小时。过滤除去催化剂后，减压蒸去有机溶剂。水层用乙酸乙酯洗涤，减压浓缩至干燥。残留物用非离子吸附树脂(Mitsubishi Kasei 公司制得的 CHP —20P)装柱(洗脱液水) 的柱纯化得到(1R,5S,6S)-2-[(3R)-吡咯烷-2-硫羰-3-基硫代]-6-[(1R)-1-羟乙基]-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钾盐(0.9 克) 的无定形粉末。

NMR (D_2O) δ ppm：1.20—1.40 (6H,m)，2.20 —2.40 (1H, m)，2.60 —2.80 (1H, m)，3.30—3.50 (2H, m)，3.70—3.90 (2H,m)，4.20 —4.40(2H, m)，4.50 —4.60 (1H,m)。

实施例 48

将(1R,5S,6S)-2-〔(3R)-吡咯烷-2-硫羰-3-基硫代〕-6-〔(1R)-1-羟乙基〕-1-甲基碳代青霉-2-烯-3- 羧酸钾盐(0.5 克) 悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺(5ml) 中。在冰冷却下向悬浮液中加入异丁酰氧基甲基碘(338mg)，在同样温度下将混合物搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯，混合物用水洗涤并减压浓缩至干燥。残留物用硅胶快速柱层析纯化(洗脱剂，氯仿：甲醇＝20：1)得到(1R,5S,

6S)-2-〔(3R)-吡咯烷-2- 硫羰-3-基硫代〕-6-〔(1R)-1-羟乙基〕-1- 甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸异丁酰氧基甲酯(0.14 克)的无定形粉末。

NMR($CDCl_3$) δppm:1.20—1.40(12H,m),2.20—2.40(2H,m),2.60 —2.90(2H,m),3.30 —3.40(2H,m),3.60 —3.90(2H,m),4.20 —4.30(2H,m),4.40 —4.50(1H,dd),5.87(1H,d),5.98(1H,d),8.15(1H,br.s)

实施例 49

在实施例 47 所述的相同方法中，用(3S)-3-巯基吡咯烷-2-硫酮处理(1R,5S,6S)-6-〔(1R)-1-羟乙基〕-1-甲基-2-氧代碳代青霉烷-3-羧酸 4-硝基苯甲酯得到(1R,5S,6S)-2-〔(3S)-吡咯烷-2-硫羰-3-基硫代〕-6-〔(1R)-1-羟乙基〕-1-甲基碳代青霉-2-烯-3- 羧酸钾盐。

NMR (D_2O) δppm:1.20—1.40(6H,m),2.20 —2.40(1H,m),2.70 —2.90(1H,m),3.40 —3.50(1H,m),3.60 —3.90(3H,m),4.20 —4.40(3H,m)

实施例 50

在本实施例 48 所述的相同方法中，用异丁酰基氧基甲基碘处理(1R,5S,6S)-2-〔(3S)-吡咯烷-2-硫羰-3-基硫代〕-6 -〔(1R)-1-羟乙基〕-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸钾盐得到(1R,5S,6S)-2-〔(3S)-吡咯烷-2-硫碳-3-基硫代〕-6-〔(1R)-1-羟乙基〕-1- 甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸异丁酰氧基甲酯。

NMR($CDCl_3$) δppm:1.10—1.40(12H,m),2.10—2.40(2H,m),2.50 —2.80(2H,m),3.20 —3.30(1H,m),3.60 —3.90(3H,m),4.20 —4.40(3H,m),5.84(1H,d),5.94(1H,

d),7.82(1H,br.s)

参比实施例 1

(1) 将(4R)-4- 羟基-2- 吡咯烷酮(4.5 克) 悬浮于四氢呋喃(300ml) 中，向内加入三苯磷(23.4 克)。在室温下搅拌 10 分钟后，在低于－10 ℃温度下向混合物中滴加入偶氮羧酸二乙酯(14ml)，在相同温度下使混合物搅拌 10 分钟，在低于－10℃下向反应混合物中滴加入硫代乙酸(6.3ml)，在相同的温度下使混合物搅拌 2 小时，减压蒸去溶剂。残留物用二异丙醚结晶，过滤除去沉淀。减压浓缩滤液，残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂，氯仿：乙醇＝98：2) 得到(4S)-4- 乙酰基硫代-2- 吡咯烷酮(3.8 克) 的油状物。

NMR($CDCl_3$) δppm:2.29(1H,dd),2.35(3H,s),2.81(1H,dd),3.31(1H,dd),3.88(1H,dd),4.10—4.23(1H,m),7.02 —7.17(1H,b)

(2) 使上述所得产物(4.8 克)、甲苯(100ml) 和 Lawesson's 试剂〔＝2,4- 二(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4- 二膦杂环丁烷-2,4-二硫化物〕(6.1 克) 的混合物回流 15 分钟，然后减压蒸去溶剂至干燥。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂，氯仿：乙酸乙酯＝95：5)得到(4S)-4-乙酰硫代吡咯烷-2-硫酮(3.6 克) 的无色针状晶体。

熔点:91 —92℃

$[\alpha]_D^{23}$— 57.5°(C＝1，甲醇)

(3) 在冰冷却下使上述所得产物(3.6 克) 和 16% 氨-甲醇溶液(36ml)的混合物搅拌 30 分钟。蒸去溶剂后，残留物与甲苯(36ml)共蒸发得到(4S)-4-巯基吡咯烷-2-硫酮(2.7 克)。所得的粗产物可用于下面步骤而无需进一步纯化。

参比实施例 2

(1) 用参比实施例 1 —(1) 所述的相同方法处理(4S)-4-羟基-2-吡咯烷酮(1.7 克) 得到(4R)-4-乙酰硫代-2-吡咯烷酮(2 克) 的油

状物。

NMR($CDCl_3$) δppm：2.29(1H,dd),2.35(3H,s),2.80(1H,dd),3.31(1H,dd),3.89(1H,dd),4.10—4.23(1H,m)

(2) 用参比实施例 1 —(2) 所述的相似方法处理上述所得的产物(1.9 克) 得到(4R)-4-乙酰硫代吡咯烷-2-硫酮(1.8 克)的无色针状晶体。

熔点：91 —93℃

$[\alpha]_D^{25}$ +57.7 °(C=1，甲醇)

(3) 上述所得的产物(1.7 克) 用参比实施例 1 —(3) 的相同方法处理得到(4R)-4-巯基吡咯烷-2-硫酮(1.3 克)。所得的粗产物被用于下面的步骤而无需进一步纯化。

参比实施例 3

(1) 将(4S)-N- 苄氧基羰基-4- 羟基-2- 吡咯烷酮(116 克)、叔丁基二甲基甲硅烷氯(81.4 克)、咪唑(67.4 克) 和二甲基甲酰胺(350ml) 的混合物在室温下搅拌 17 小时，真空蒸去溶剂。向残留物中加入乙酸乙酯，混合物用水洗涤，干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂，正己烷：乙酸乙酯=4：1—2：1)得到(4S)-N- 苄氧基羰基-4- 叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-2- 吡咯烷酮(160 克) 的无色针状晶体。

熔点：59 —60℃

(2) 将上述所得的产物(160 克) 溶于甲醇(1 升) 中，向内加入钯黑(5 克)。使混合物进行催化氢化(氢气压力：3.5Kg/cm²，室温，反应 1 小时)。滤去催化剂后，减压浓缩滤液，残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱液，正己烷：乙酸乙酯=2：1—1：2)得到(4S)-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2- 吡咯烷酮(51 克) 的无色针状晶体。

熔点：90 —93℃

（3）在－40 ℃下将上述所得产物(51 克）加至氢化钠(62%，10.1 克）在二甲基甲酰胺(510ml）中有悬浮液中，10 分钟后，在搅拌下向内加入甲基碘(37 克），使混合加热经历 1.5 小时至 40℃，向内加入乙酸。将反应混合物倒入冰水(1.5 升）中，并用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤，干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱层极析化得到(4S)-N-甲基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-吡咯烷酮(41 克）的无色油。

NMR($CDCl_3$) δppm：0.00(6H,s)，0.81(9H,s)，2.20—2.32(1H,m)，2.45 —2.60(1H,m)，2.78(3H,s)，3.12—3.20(1H,m)，3.45 —3.50(1H,m)，4.30 —4.42(1H,m)

（4）将上述所得的产物(41 克）溶于甲醇(250ml）中，在冰冷却下向内加入 6N 盐酸(40ml)在室温下使混合物搅拌 10 分钟。反应完成后，用碳酸氢钠(30 克）中和反应混合物，减压蒸发。用乙酸乙酯洗涤残留物，减压蒸发至干燥。将丙酮加至残留物中，过滤除去不溶部分。减压浓缩滤液，残留物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂氯仿：乙醇＝10：1)得到(4S)-N-甲基-4-羟基-2-吡咯烷酮(21 克）的无色油状物。

NMR($CDCl_3$) δppm：2.30—2.40(1H,m)，2.60 —2.75(1H,m)，2.65(3H,s)，3.25—3.35(1H,m)，3.60 —3.70 (1H, m)，4.40 —4.50(1H,m)，4.64(1H,d)

（5）上述所得产物(21.3 克）用参比实施例 1 —(1）所述的相同方法处理得到(4R)-N- 甲基-4- 乙酰基硫代吡咯烷-2- 硫酮(26 克）的黄色油。

MNR($CDCl_3$) δppm：2.35(3H,s)，2.90 —3.05(1H,m)，3.26(3H,s)，3.40—3.55(1H,m)，3.60 —

3.70(1H, m), 4.05 —4.15(1H, m),
4.15 —4.30(1H, m)

(6) 在室温下将上述所得产物(16.9 克) 和 16% 氨-甲醇溶液(100ml) 的混合物搅拌 20 分钟，减压蒸去溶剂后向残留物中加入乙腈(50ml)，浓缩混合物得到(4R)-N-甲基-4-巯基吡咯烷-2-硫酮(13 克)。所得的粗产物被用于接下去的步骤而无需进一步纯化。

参比实施例 4

(1) 用参比实施例 1 —(2) 所述的方法处理(3R)-3-乙酰硫代吡咯烷-2-酮(9 克) 得到(3R)-3-乙酰硫代吡咯烷-2-硫酮)。

熔点:98 —100 ℃

$[\alpha]_D^{23}$ —123.1°(C=0.72 甲醇)

(2) 让上述所得的产物(4 克) 和 16% 氨-甲醇溶液(100ml) 的混合物在室温下静置 40 分钟。减压蒸去溶剂后，用二异丙醚洗涤残留物得到(3R)-4-巯基吡咯烷-2-硫酮(4 克)。所得的粗产物被用于接下去的步骤中而无需进一步纯化。

参比实施例 5

用参比实施例 1 —(2) 所述的相同方法处理(3S)-3-乙酰硫代吡咯烷-2-酮得到(3S)-3-乙酰硫代吡咯烷-2-硫酮。

熔点:97 —100 ℃

$[\alpha]_D^{23}$ —126.6°(C=0.56, 甲醇)

参比实施例 6

将异丙氧基羰基氧基乙基氯(=2- 氯乙基异丙基羧酸酯)(1.67 克)、四氯化碳(10ml)、碘化钠(2.10 克) 和无水氯化锌(0.08 克) 的混合物在室温下搅拌 2 小时，然后将冰水加至混合物中，分离出有机层，水层用四氯化碳萃取两次，洗涤合并的有机层，干燥，减压蒸发得到异丙氧基羰基氧基乙基碘(=2-碘乙基异丙基碳酸酯(1.48 克) 的油状物。

NMR($CDCl_3$) δppm:1.31(6H,d,J=6Hz),2.20(3H,d,J=6Hz),5.00(1H,m),6.82(1H,q,J=6Hz)

在1-甲基碳代青霉烯素环的2-位上有2-硫代吡咯烷-4-基硫代基的本发明化合物〔I〕及其药学上可接受的盐对包括革兰氏阳性菌和阴性菌，诸如Escherichia,,Salmonella ,Shigella , Klebsiella , Proteus , Morganella , Providencia , Citrobacter , Bacteroides , Streptococcus , Staphylococcus , Enterobacter , Serratia , Pseudomonas,等等族的各种微生物的广谱微生物具有优良的抗菌活性，它们进一步对临床分离的病原菌株具有高的抗菌活性，因此，它们可用来治疗由微生物引起的感疾病。

例如，与日本专利第一次公开(KoKai) 第49783/1990所揭示的在2-位有2-氧基吡咯烷-4-基硫代基的化合物相比较，本发明化合物对Staphylococcus aureus , Staphylococcus epidermidis , Escherichia coli , Proteus vuljaris 和 Pseudomonas aeruginosa 的抗菌活性强2—4倍。

此外，由于化合物〔I〕及其药学上可接受的盐在-甲基碳杂青霉烯核的2-位上引入了2-硫代吡咯烷-4-基硫代基，故它们对脱氢肽酶I具有极高的稳定性，例如与上述日本专利第一次公开第49783/1990号所揭示的化合物相比，本发明化合物〔I〕对脱氢肽酶I的稳定性高2倍或更高。

进一步地说，本发明的化合物〔I〕及其药学上可接受的盐特征在于它们对于治疗胆道的感染疾病是有效的，因为它们在胆汁中的分布浓度高。

此外，由于本发明的化合物〔I〕及其药学上可接受的盐口服吸收好，故它们的疗效高，例如，给被Staphvlococcus aureus 金黄色葡萄球菌侵染的鼠口服本发明的化合物〔I〕，与日本专利第一次公

开(KoKai) 第 49783/1990 号所揭示的化合物相比，其疗效要好 2—8 倍。

而且，本发明化合物〔I〕及其药学上可接受的盐也是低毒的，因此具有安全性。例如，给鼠以 4,000mg /kg 的剂量口服(1R,5S,6S)-2-〔(4R)-吡咯烷-2-硫碳-4-基硫代〕-6-〔(1R)-1-羟乙基〕-1-甲基碳代青霉-2-烯-3-羧酸异丁酰氨基甲酯。7 天后无小鼠死亡。

因此，本发明的化合物〔I〕及其药学上可接受的盐是有用的抗菌药物，例如，作为包括人的哺乳动物的化疗药物及动物饲料的添加剂可用来预防和治疗由种种微生物引起的感染疾病。