

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D501/08

//C07D205/08 A61K31/545



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97190714.5

[45] 授权公告日 2003 年 1 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1098268C

[22] 申请日 1997. 6. 9 [21] 申请号 97190714.5

[30] 优先权

[32] 1996. 6. 13 [33] JP [31] 175529/96

[86] 国际申请 PCT/JP97/01994 1997. 6. 9

[87] 国际公布 WO97/47627 日 1997. 12. 18

[85] 进入国家阶段日期 1998. 2. 13

[73] 专利权人 大塚化学株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 笹冈三千雄 菊池亮 龟山丰 鸟居滋  
田中秀雄

[56] 参考文献

JP - 52 - 59186 1977. 5. 16 C07D501/08

JP - 58 - 213785 1983. 12. 12 C07D501/08

US4634697 1987. 1. 6 C07D501/08

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

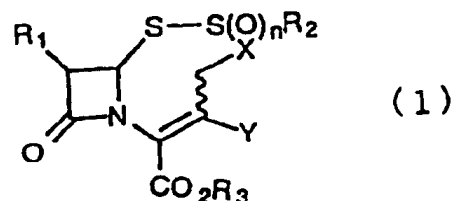
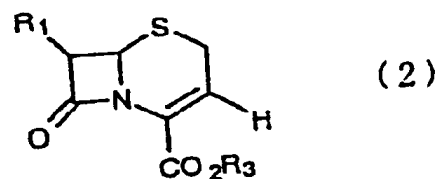
代理人 杨宏军

权利要求书 1 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 3 - 头孢化化合物的制备方法

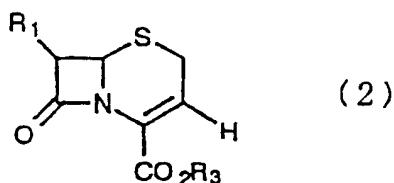
[57] 摘要

通式(2)表示的 3 - 头孢烯化化合物的制备方法, 式中 R<sub>1</sub> 表示氢原子、氨基或被保护的氨基, R<sub>3</sub> 表示氢原子或羧酸保护基, 其特征在于, 使通式(1)表示的卤代 β - 内酰胺化合物在 1 价铜化合物的存在下与氢化物试剂反应, 式中, R<sub>1</sub> 表示氢原子、氨基或被保护的氨基, R<sub>2</sub> 表示带有取代基的芳基, n 为 0 ~ 2, R<sub>3</sub> 表示氢原子或羧酸保护基, X 表示卤原子, Y 表示卤原子或离去基。



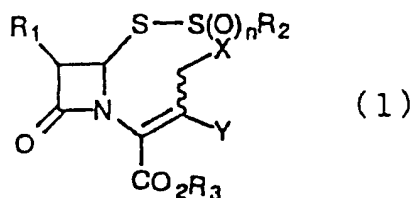
ISSN 1008-4274

1.通式(2)表示的3-头孢烯化物的制备方法,



式中  $R_1$  表示氢原子、氨基或被保护的氨基,  $R_3$  表示氢原子或羧酸保护基,

其特征在于,使通式(1)表示的卤代 $\beta$ -内酰胺化合物在作为1价铜化合物的卤化铜或铜氧化物的存在下与作为氢化物试剂的有机锡氢化物、氯化铝、氯化硼、氯化甲硅烷、碱金属氢化物或碱土金属氢化物反应,



式中,  $R_1$  表示氢原子、氨基或被保护的氨基,  $R_2$  表示带有取代基的芳基,  $n$  为 0~2,  $R_3$  表示氢原子或羧酸保护基,  $X$  表示卤原子,  $Y$  表示卤原子或离去基。

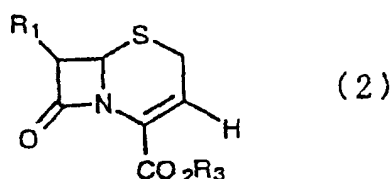
## 3-头孢烯化合物的制备方法

## 技术领域

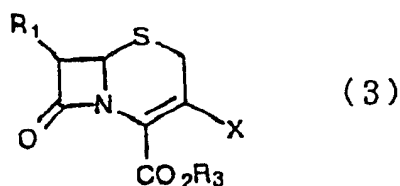
本发明涉及3-头孢烯(3-norcephem)化合物的制备方法。本发明的3-头孢烯化合物可以用作头孢唑肟(用作注射剂)(最新抗生素要览第9版、药事时报社、第72~73页)或ceftibuten(用作口服制剂)(最新抗生素要览第9版、药事时报社、第85页)的原料,在工业上被广泛应用。

## 背景技术

过去,作为通式(2)表示的3-头孢烯化合物的制备方法,例如有使通式(3)表示的3-卤代头孢化合物或3-磺酰氧基头孢化合物与铅粉等还原剂反应的方法(特开昭52-59186号公报、Recent Advances in the chemistry of  $\beta$ -Lactam Antibiotics, P.170, 1977、Pure & Appl. chem., 1987, 59, 1041等)。



式中  $R_1$  表示氢原子、氨基或被保护的氨基,  $R_3$  表示氢原子或羧酸保护基。

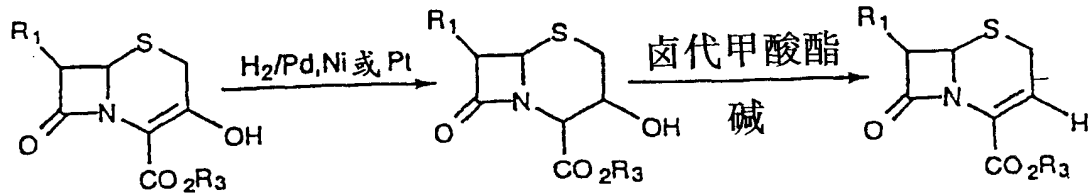


式中  $R_1$  和  $R_3$  定义同上, X 表示卤原子、 $C_1 \sim C_3$  的链烷磺酰氧基或甲苯磺酰氧基。

但是,在上述方法中必须使用难以制备的3-卤代头孢化合物或3-磺酰氧基头孢化合物作为起始原料,因此很难付诸实用。

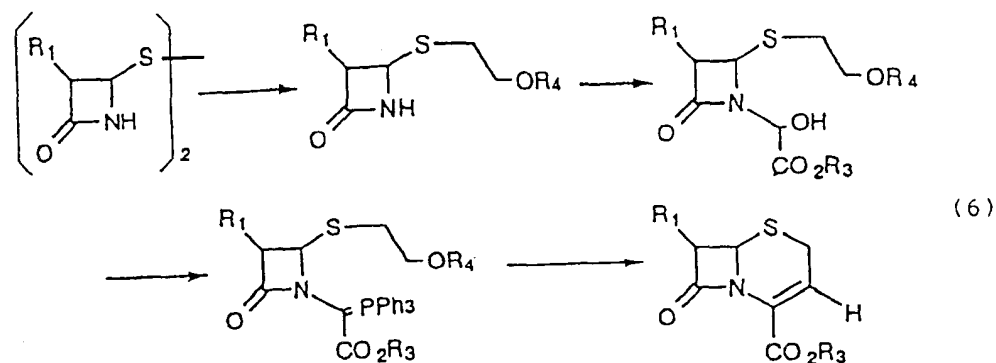
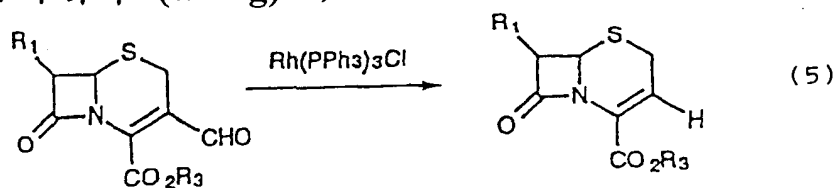
另外还有报告将3-羟基头孢化合物催化加氢得到3-羟基头孢烷(cepham),再将其用卤代甲酸酯/碱进行1,2-脱离从而得到3-头孢烯

的方法(特开昭 58-213785 号公报、特开昭 58-34714 号公报、Pure & Appl. Chem., 1987, 59, 1041 等)。



本方法中也是用难以合成的 3-羟基头孢作为起始原料,而且必须要进行催化加氢和 1, 2-脱离 2 个步骤,因此很难说是实用的方法。

另外,在 Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics Penicilins and Cephalosporins Volume1, P. 170 中记载了下述反应式(5)的方法,该方法使用 3-甲酰基头孢作为起始原料;以及下述反应式(6)的方法,该方法利用了维悌希(wittig)反应。



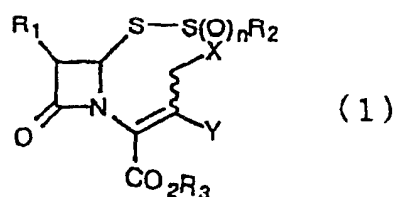
但是这些方法中都存在着这样或那样的问题,如起始原料难以得到,而且在前一种方法中必须使用高价的铑络合物,而后一种方法中由于采用了维悌希反应所以副生出大量的含磷废物。

本发明的目的在于提供一种可以克服上述现有制备方法中存在的缺点、可以高收率和高纯度地容易地制备 3-头孢烯化合物的方法。

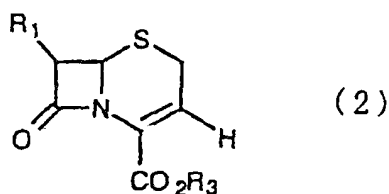
#### 发明的公开

本发明的以通式(2)表示的 3-头孢烯化合物的制备方法的特征在于,使以通式(1)表示的卤代 $\beta$ -内酰胺化合物在 1 价铜化合物的存在下与氢

化物试剂反应。



式中  $R_1$  表示氢原子、氨基或被保护的氨基,  $R_2$  表示具有取代基的芳基,  $n$  为 0~2,  $R_3$  表示氢原子或羧酸保护基,  $X$  表示卤原子,  $Y$  表示卤原子或离去基。



式中  $R_1$  和  $R_3$  与上述定义相同。

本发明人等经深入研究发现, 不必象上述公知的制备方法那样使用难以合成的头孢化合物作为起始原料, 而是使用可以由青霉素容易地衍生得到的卤化 $\beta$ -内酰胺化合物作为起始原料, 使其在特定的金属化合物的存在下与特定的试剂反应, 同时进行还原与环化反应, 只需一步反应即可制得目的产物 3-头孢烯化合物, 从而完成了本发明。

利用本发明可以通过简单的操作且只需一步反应即可稳定地制备目的产物 3-头孢烯化合物。另外还可以高收率且高纯度地制备目的产物 3-头孢烯化合物。

本说明书中所说的各基团的具体定义如下。作为  $R_1$  表示的被保护的氨基, 例如可以举出在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (Theodora W. Greene 著、1981 年, 以下简称为“文献”) 的第 7 章 (第 218~287 页) 中记载的各种基团, 除此之外还可以举出苯氧基乙酰胺基、对甲基苯氧基乙酰胺基、对甲氧基苯氧基乙酰胺基、对氯苯氧基乙酰胺基、对溴苯氧基乙酰胺基、苯基乙酰胺基、对甲基苯基乙酰胺基、对甲氧基苯基乙酰胺基、对氯苯基乙酰胺基、对溴苯基乙酰胺基、苯基一氯乙酰胺基、苯基二氯乙酰胺基、苯基羟基乙酰胺基、噻唑基乙酰胺基、苯基乙酰氧基乙酰胺基、 $\alpha$

- 氧代苯基乙酰胺基、苯甲酰胺基、对甲基苯甲酰胺基、对甲氧基苯甲酰胺基、对氯苯甲酰胺基、对溴苯甲酰胺基、苯基氨基乙酰胺基或被氨基保护的苯基氨基乙酰胺基、对羟基苯基氨基乙酰胺基或氨基和羟基之一或二者都被保护的对羟基苯基氨基乙酰胺基等酰胺基类、邻苯二甲酰亚胺基、硝基邻苯二甲酰亚胺基等酰亚胺基类。作为苯基氨基乙酰胺基和对羟基苯基氨基乙酰胺基的氨基的保护基，可以举出上述文献第7章（第218~287页）中记载的各种基团。作为对羟基苯基氨基乙酰胺基的羟基的保护基，可以举出上述文献第2章（第10~72页）中记载的各种基团。

作为  $R_2$  表示的带有取代基的芳基，例如可以举出苯基、萘基、含氮杂环等。作为含氮杂环的种类，例如可以举出苯并噻唑基、三唑基、噻唑基、四唑基等。作为在芳基上取代的取代基的种类，例如可以举出卤原子（如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等）、 $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷氧基（如甲氧基、乙氧基等）、 $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷硫基（如甲硫基、乙硫基等）、 $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷基磺酰氧基（如甲烷磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基等）、可以带有取代基的芳族磺酰氧基（如苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基等）、 $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷基（如甲基、乙基等）、氨基、具有1个或2个  $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷基作为取代基的氨基（如甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基等）、羟基、 $RCOO-$ （R为苯基、甲苯基或  $C_1 \sim C_4$  的直链或支链烷基）表示的酰氧基（如苯基羧基氧基、乙酰氧基等）、 $RCO-$ （R与上述定义相同）表示的“酰基（如苯基羧基、乙酰基等）、硝基、氰基、苯基等。当  $R_2$  表示的芳基为苯基的情况下，取代基的个数为1~5个，优选2或3个，当  $R_2$  表示的芳基为萘基的情况下，取代基的个数为1~7个，优选1、2或3个，取代基的种类可以相同或不同。

作为  $R_3$  表示的羧酸的保护基，例如可以举出上述文献第5章（第152~192页）中记载的各种基团，除此之外还可以举出烯丙基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、二苯基甲基、三氯甲基、叔丁基等。

作为 X、Y 表示的卤原子例如可以举出氟、氯、溴、碘。

作为 Y 表示的离去基，例如可以举出可以带有取代基的低级烷基磺酰氧基（如甲烷磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基、三氯甲烷磺酰氧基等）、芳

族磺酰氧基（如苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基等）、卤代磺酰氧基（如氟甲烷磺酰氧基等）、低级烷基膦酰氧基（如三甲基氧基、三乙基氧基、三丁基膦酰氧基等）、芳族膦酰氧基（如三苯基膦酰氧基、三甲苯基膦酰氧基等）。

根据本发明的方法，在1价铜化合物的存在下，使上述通式（1）的卤代 $\beta$ -内酰胺化合物（以下称为“卤代 $\beta$ -内酰胺化合物（1）”）与氢化物试剂反应，可以制备通式（2）的3-头孢烯化合物（以下称为“3-头孢烯化合物（2）”）。

作为1价铜化合物，可以使用公知的1价铜盐，例如氯化铜（I）、溴化铜（I）、碘化铜（I）、氟化铜（I）等卤化铜，氧化铜（I）等铜氧化物等，其中优选卤化铜，特别优选氯化铜（I）、溴化铜（I）等。另外，1价铜盐即可以是无水物也可以含有结晶水。1价铜盐可以单独使用1种，或使用2种以上的混合物。1价铜盐的使用量无特别限制，可以在很宽的范围内适当选择，但通常使用1~30当量左右，优选1~5当量。

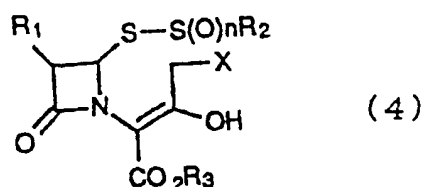
作为氢化物试剂，例如可以举出有机锡氢化物（如三丁基锡氢化物等三烷基锡氢化物、苯基二丁基锡氢化物等芳族锡氢化物、乙烯基二丁基锡氢化物等链烯基锡氢化物等）、氢化铝（氢化铝锂等）、氢化硼（甲硼烷、甲硼烷-氨络合物、硼氢化钠等）、氢化甲硅烷化合物（三甲基氢化甲硅烷等三烷基氢化甲硅烷、三苯基氢化甲硅烷等三芳基氢化甲硅烷、乙烯基二甲基氢化甲硅烷等链烯基氢化甲硅烷）、氢化锂、氢化钠等碱金属氢化物、氢化钙等碱土金属氢化物等。氢化物试剂可以单独使用1种或2种以上混合使用。氢化物试剂的用量通常为相对于卤代 $\beta$ -内酰胺化合物（1）的1~30倍摩尔量，优选1~10倍摩尔量左右。

本反应根据需要一边进行搅拌一边在无溶剂条件下或在溶剂中进行，优选在溶剂中进行。溶剂只要是对反应不产生影响的即可，无特殊限制，如甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯、甲酸丁酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯等低级羧酸的低级烷基酯类，丙酮、丁酮、甲基丙基酮、甲基丁基酮、甲基异丁基酮、二乙基酮等酮类，二乙醚、乙基丙基醚、乙基丁基醚、二丙基醚、二异丙基醚、二丁基醚、

甲基溶纤维素、二甲氧基乙烷等醚类，乙腈、丙腈、丁腈、异丁腈、戊腈等腈类，苯、甲苯、二甲苯、氯苯、茴香醚等取代或非取代的芳香族烃类，二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、三氯乙烷、二溴乙烷、二氯乙烯、四氯化碳、氟隆(flon)类等卤代烃类，戊烷、己烷、庚烷、辛烷等脂族烃类，环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷等环烷烃类，二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺、二甲基乙酰胺等酰胺类，N-甲基吡咯烷酮等环状酰胺类，二甲亚砷等。可单独使用其中1种或2种以上混合使用。在这些有机溶剂中也可以根据需要含有水。相对于每1 kg的卤代 $\beta$ -内酰胺化合物(1)，溶剂的量通常为10~200升左右，优选使用20~100升左右。

本反应通常在 $-10\sim 80^{\circ}\text{C}$ 左右，更优选在 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ 左右的温度下进行。也可以根据需要在密闭容器中或惰性气体如氮气中进行。制得的3-头孢烯化合物(I)可利用常用的纯化操作进行分离。

作为起始原料使用的 $\beta$ -内酰胺化合物(1)，例如可以通过使以通式(4)表示的 $\beta$ -内酰胺化合物(以下称为“ $\beta$ -内酰胺化合物(4)”)的羟基与卤化试剂或离去基生成试剂进行反应而制备。



式中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和X的定义同上，n为0~2。

作为卤化试剂，可以使用作为羟基的卤化试剂常用的物质，无特殊限制，例如可以举出氯氧化磷、五氯化磷等磷(V)的氯化物，三氯化磷、三溴化磷等磷(III)的氯化物和溴化物，可以带有取代基的三芳基磷二氯络合物、三芳基磷二溴络合物等三芳基磷卤素络合物，可以带有取代基的三芳基磷或三烷基磷与卤素分子的混合物，亚硫酸氯、亚硫酸溴等亚硫酸卤，磺酰氯、磺酰溴等磺酰卤等。卤化试剂可以单独使用1种或2种以上混合使用。卤化试剂的用量无特殊限制，通常为相对于 $\beta$ -内酰胺化合物(4)的1~50倍摩尔量，优选1~10倍摩尔量左右。另外，为更利于反应的进行，也可以与卤化试剂一起并用碳酸氢钠、碳酸钠等无机碱，三乙胺、乙

基二异丙胺、N, N-二甲基苯胺等有机碱、Amberlite XE-583 等碱性树脂。

作为离去基生成试剂, 例如可以举出甲烷磺酰氯、三氟甲烷磺酰氯等可以带有取代基的低级烷基磺酰氯, 苯磺酰氯、甲苯磺酰氯等可以带有取代基的芳族磺酰氯, 甲烷磺酸酐、三氟甲烷磺酸酐等可以带有取代基的低级烷基磺酸酐, 苯磺酸酐、甲苯磺酸酐等可以带有取代基的芳族磺酸酐, 二乙基膦酰氯等可以带有取代基的低级烷基膦酰氯、二苯基膦酰氯等可以带有取代基的芳族膦酰氯等。作为可以在这些离去基生成试剂上取代的取代基的种类, 例如可以举出卤原子(如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、 $C_1 \sim C_4$  的直链或支链烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)、 $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷基硫基(如甲硫基、乙硫基等)、 $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷基磺酰氧基(如甲烷磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基等)、 $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷基(如甲基、乙基等)、氨基、具有 1 个或 2 个  $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷基作为取代基的氨基(如甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基等)、 $RCOO-$  (R 为苯基、甲苯基或  $C_1 \sim C_4$  直链或支链烷基) 表示的酰氧基(如苯基羧基氧基、乙酰氧基等)、 $RCO-$  (R 与上述定义相同) 表示的酰基(如苯基羧基、乙酰基等)、硝基、氰基、苯基等。在低级烷基磺酰氯、低级烷基磺酸酐、低级烷基膦酰氯上取代的取代基的个数通常为 1~5 个, 优选 1、2 或 3 个, 取代基的种类可以相同或不同。另外, 在芳族磺酰氯、芳族磺酸酐、芳族膦酰氯等中, 在芳族基为苯基的情况下, 取代基为 1~5 个左右, 优选 1、2 或 3 个, 在芳族基为萘基的情况下, 取代基为 1~7 个左右, 优选 1、2 或 3 个, 取代基的种类可以相同或不同。离去基生成试剂的使用量相对于  $\beta$ -内酰胺化合物(4) 通常为 1~50 倍摩尔量左右, 优选 1~10 倍摩尔量左右。也可以与离去基生成试剂一起并用例如碳酸氢钠、碳酸钠等无机碱, 三乙胺、乙基二异丙胺、N, N-二甲基苯胺等有机碱, Amberlite XE-583 等碱性树脂。

本反应也可以根据需要一边搅拌一边在无溶剂下或在溶剂中进行, 优选在溶剂中进行。溶剂可以使用与制造 3-头孢烯化合物(2) 时同样的溶剂。相对于  $\beta$ -内酰胺化合物(4) 1kg, 溶剂的量通常为 10~200 升左右, 优选 20~100 升左右。本反应通常在  $-78 \sim 60^\circ\text{C}$  左右, 优选在  $-40 \sim 30^\circ\text{C}$

温度下进行。

另外，使 $\beta$ -内酰胺化合物(4)与离去基生成试剂反应，然后再与卤化试剂反应，即可制得卤代 $\beta$ -内酰胺化合物(1)。

此时，作为离去基生成试剂可以使用与上述同样的物质。作为卤化试剂也可以使用与上述同样的物质，但也可以使用氯化锂、溴化锂等卤化碱金属盐，氯化钙、溴化钙等卤化碱土金属盐，氯化铝、溴化铝等卤化铝盐等。其他各种条件与上述反应相同。

由上述方法得到的卤代 $\beta$ -内酰胺化合物(1)可以利用通常的纯化方法分离，但也可以直接用于之后的反应。

### 实施发明的最佳方案

#### 实施例 1

在10ml的茄形烧瓶中称取100mg的化合物(Ia) ( $R_1 = \text{PhCH}_2\text{CONH}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $R_3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 - p$ ,  $X = \text{Cl}$ ,  $Y = \text{Cl}$ ,  $n = 2$ )和30mg(2当量)的氯化亚铜，以氩气置换体系内。向其中加入3mlN-甲基吡咯烷酮，之后在30分钟内分4次滴加175ml(4当量)的氢化三丁基锡，再搅拌30分钟。反应结束后，用乙酸乙酯稀释反应液，依次用5%盐酸、水、饱和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥得到的有机层，之后减压蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱法(甲苯/乙酸乙酯=2/1)纯化，得到化合物(2a)7-苯基乙酰胺基-3-头孢烯-4-甲酸对甲氧基苄基酯59mg(90%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.33 (dd,  $J=6.3, 19.2\text{Hz}$ , 1H), 3.53 (dd,  $J=2.7, 19.2\text{Hz}$ , 1H), 3.59, 3.71 (Abq,  $J=16.1\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (s, 3H), 4.90 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 5.15, 5.22 (Abq,  $J=11.8\text{Hz}$ , 2H), 5.86 (dd,  $J=5.1, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.15 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (dd,  $J=2.7, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 6.86~7.35 (m, 9H)。

#### 实施例 2

使用2当量溴化亚铜，不改变其他条件，与实施例1同样进行反应，

结果 3 小时后原料几乎完全消失，得到化合物 (2a) 58mg (88%)。得到的化合物 (2a) 的光谱数据与实施例 1 的完全一致。

### 实施例 3

使用 2 当量的氢化三丁基锡，不改变其他条件，与实施例 1 同样进行反应，结果 3 小时后原料几乎完全消失，得到化合物 (2a) 58mg (88%)。得到的化合物 (2a) 的光谱数据与实施例 1 完全一致。

### 实施例 4

将反应温度设定为 45℃，不改变其他条件，与实施例 1 同样进行反应，反应 2 小时后原料几乎完全消失，得到化合物 (2a) 56mg (85%)。得到的化合物 (2a) 的光谱数据与实施例 1 的完全一致。

### 实施例 5

使反应温度为 3℃，不改变其他条件，与实施例 1 同样进行反应，反应 2 小时后原料几乎完全消失，得到化合物 (2a) 59mg (90%)。得到的化合物 (2a) 的光谱数据与实施例 1 的完全一致。

### 实施例 6~10

反应条件与实施例 1 相同，改变溶剂进行反应，结果如下表 1 所示。

表 1

实施例	溶剂	收率 (%)
6	DMF	87
7	DMA	85
8	DMI	85
9	THF	82
10	二噁烷	80

### 实施例 11

在 10ml 的茄型烧瓶中量取 100mg 化合物 (1a) ( $R_1 = \text{PhCH}_2\text{CONH}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $R_3 = \text{CHPh}_2$ ,  $X = \text{Cl}$ ,  $Y = \text{Cl}$ ,  $n = 2$ ) 和 29mg (2 当量) 氯化亚铜，用氩气置换体系内。向其中加入 3ml N-甲基吡咯烷酮，之后在 30 分钟内分 4 次滴加 155ml 氢化三丁基锡 (4 当量)，再搅拌 30 分钟。反应结束后，用乙酸乙酯稀释反应液，依次用 5% 盐酸、水、饱和食盐水洗涤。用

硫酸钠干燥得到的有机层，之后减压蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱法（甲苯/乙酸乙酯 = 2/1）纯化，得到化合物（2b）7-苯基乙酰胺基-3-头孢烯-4-甲酸二苯基甲基酯 64mg（92%）。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.46 (dd,  $J=6.2, 19.0$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J=2.2, 19.0$  Hz, 1H), 3.71, 3.79 (Abq,  $J=15.8$  Hz, 2H), 5.04 (d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 6.00 (dd,  $J=4.3, 9.0$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J=2.2, 6.2$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.35~7.58 (m, 15H)。

#### 实施例 12

使用 2 当量溴化亚铜，不改变其他条件，与实施例 2 同样进行反应，结果 3 小时后原料几乎完全消失，得到化合物（2b）62mg（89%）。得到的化合物（2b）的光谱数据与实施例 11 的完全一致。

#### 实施例 13

使用 2 当量氢化三丁基锡，不改变其他条件，与实施例 11 同样进行反应，结果反应 3 小时后原料几乎完全消失，得到化合物（2b）62mg（89%）。得到的化合物（2b）的光谱数据与实施例 11 的完全一致。

#### 实施例 14

将起始物质改为化合物（1d）（ $\text{R}_1 = \text{PhCH}_2\text{CONH}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 - p$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$ ,  $\text{Y} = \text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $n = 2$ ），与实施例 1 同样进行反应，结果得到化合物（2a）54mg（94%）。得到的化合物（2a）的光谱数据与实施例 1 的完全一致。

#### 实施例 15

将起始物质改为化合物（1e）（ $\text{R}_1 = \text{PhCH}_2\text{CONH}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}_3 = \text{CHPh}_2$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$ ,  $\text{Y} = \text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $n = 2$ ），与实施例 11 同样进行反应，结果得到化合物（2b）55mg（91%）。得到的化合物（2b）的光谱数据与实施例 11 的完全一致。

#### 实施例 16

将起始物质改为化合物 (1f) ( $R_1 = \text{PhCH}_2\text{CONH}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $R_3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 - p$ ,  $X = \text{Cl}$ ,  $Y = \text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3 - p$ ,  $n = 2$ ), 与实施例 1 同样进行反应, 结果得到化合物 (2a) 50mg (89%)。得到的化合物 (2a) 的光谱数据与实施例 1 的完全一致。

#### 实施例 17

将起始物质改为化合物 (1g) ( $R_1 = \text{PhCH}_2\text{CONH}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $R_3 = \text{CHPh}_2$ ,  $X = \text{Cl}$ ,  $Y = \text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3 - p$ ,  $n = 2$ ), 与实施例 11 同样进行反应, 结果得到化合物 (2b) 52mg (90%)。得到的化合物 (2b) 的光谱数据与实施例 11 的完全一致。

#### 实施例 18

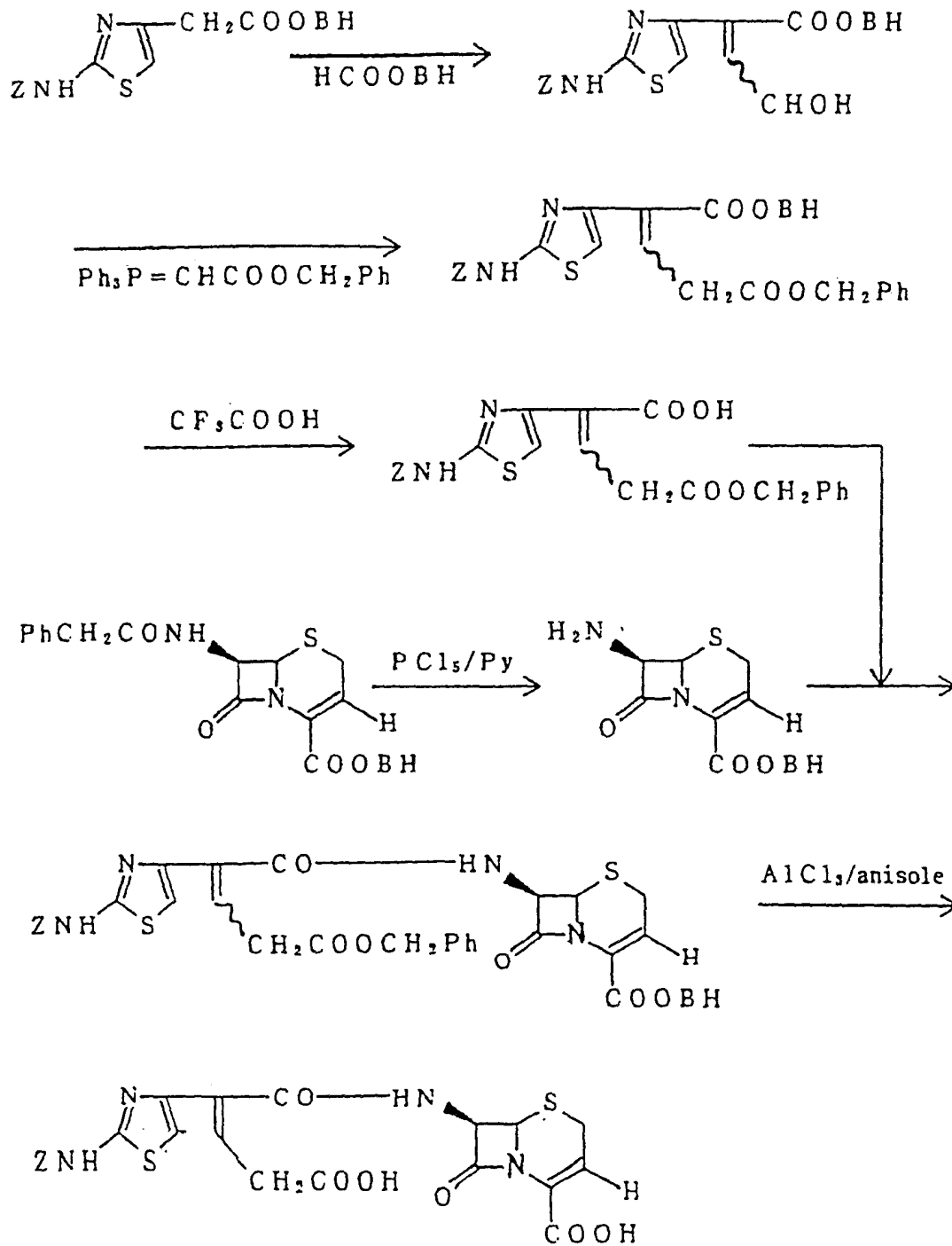
将起始物质改为化合物 (1f) ( $R_1 = \text{PhCH}_2\text{CONH}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $R_3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 - p$ ,  $X = \text{Cl}$ ,  $Y = \text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $n = 2$ ), 与实施例 1 同样进行反应, 结果得到化合物 (2a) 53mg (86%)。得到的化合物 (2a) 的光谱数据与实施例 1 的完全一致。

#### 实施例 19

将起始物质改为化合物 (1g) ( $R_1 = \text{PhCH}_2\text{CONH}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $R_3 = \text{CHPh}_2$ ,  $X = \text{Cl}$ ,  $Y = \text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $n = 2$ ), 与实施例 11 同样进行反应, 结果得到化合物 (2b) 56mg (88%)。得到的化合物 (2b) 的光谱数据与实施例 11 的完全一致。

#### 参考例 1 (ceftibuten 的合成例)

根据 J.Antibiotics, 1987, XL, 1468 记载的方法。ZNH =  $\text{PhCH}_2\text{CONH}$ 、BH =  $\text{CHPh}_2$ 。



ceftibuten

## 工业上的可利用性

本发明的方法可以克服以前的制备方法中存在的缺点，可以高收率、高纯度、容易地制备目的产物3-头孢烯化合物。