

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D499/86

C07D519/00

A01N 47/10

/(C07D499/86, 20

5:00, 277:00)

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92112821.5

[45]授权公告日 1999 年 11 月 17 日

[11]授权公告号 CN 1046523C

[22]申请日 92.9.30 [24]颁证日 99.8.21

[21]申请号 92112821.5

[30]优先权

[32]91.10.1 [33]US [31]769,615

[73]专利权人 普罗格特甘布尔药品有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 R·E·怀特 小·T·P·狄穆思

审查员 田 欣

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

权利要求书 9 页 说明书 56 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备抗菌剂喹诺酮内酰胺的方法

[57]摘要

本发明提供了制备具有结构 $[Q-L^1]-L-[L^2-B]$ 的化合物的方法;

其中:

(I) Q 表示喹诺酮部分;

(II) B 表示 β -内酰胺部分;

(III) L, L^1 , 和 L^2 一同构成含有氨基甲酸酯的连结部分

该方法包括步骤:

(1) 使式 $B-L^4-H$ 的内酰胺化合物与光气反应生成式 $B-L^4-C(=O)-Cl$ 的中间化合物, 其中 L^4 代表氧; 和

(2) 将上述中间化合物与式 $Q-L^3-R^{44}$ 的喹诺酮化合物偶合, 其中 L^3 代表氮; R^{44} 代表氢, $S_A(R^{45})_3$, 或 $S_n(R^{45})_3$; 以及 R^{45} 代表低级烷基。

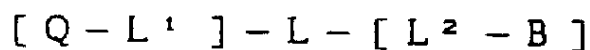
所述方法最好还包括在反应和偶合步骤之前的内酰胺和喹诺酮化合物的酯的制备步骤。偶合步骤最好是将喹诺酮化合物溶液滴加到中间化合物溶液中。本方法的各步最好在约 -80°C 至 0°C 的温度下进行。优选的

上述方法所制备的抗菌化合物是其中 β -内酰胺部分为青霉烯的化合物。

ISSN 1000-8427 4

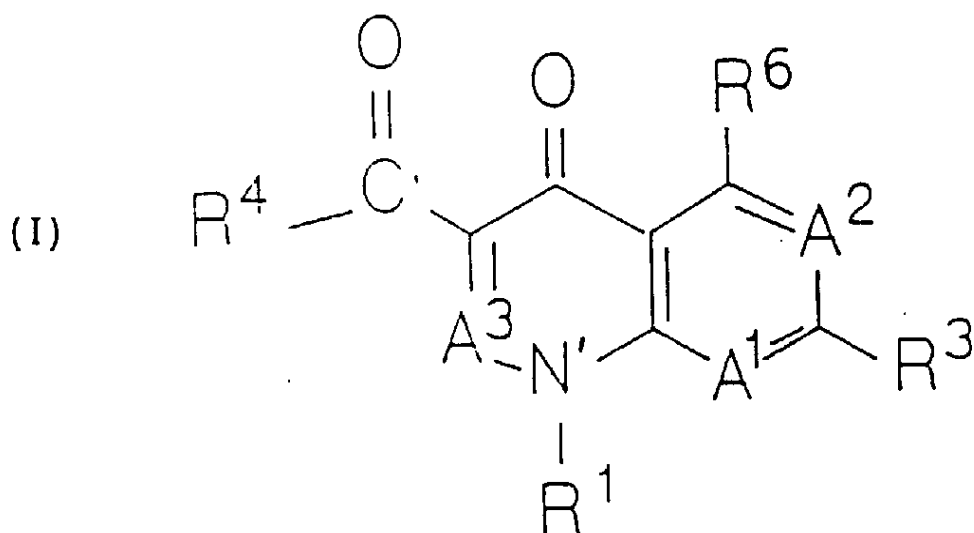
权利要求书

1. 制备具有下式结构的化合物和其药学上可接受的盐及其生物可水解的酯和其水合物的方法：



其中：

(I) 及具有式 (I) 结构：



其中：

(A) (1) A¹ 代表 N 或 C (R⁷)；其中

(i) R⁷ 代表氢，羟基，烃氧基，硝基，氰基，卤素，烷基或 N (R⁸) (R⁹)，以及

(ii) R⁸ 和 R⁹ 独立地代表 R^{8,9}，其中 R^{8,9} 为氢，烷基，链烯基，碳环或杂环；或者 R⁸ 和 R⁹ 一同构成包含与之键合的氮在内的杂环；

- (2) A^2 代表 N 或 $C(R^2)$; 其中 R^2 为氢或卤素 ;
- (3) A^3 代表 N 或 $C(R^3)$; 其中 R^3 为氢 ;
- (4) R^1 代表氢, 烷基, 碳环, 烃氧基, 羟基, 链烯基, 芳烷基或 $N(R^8)(R^9)$;
- (5) R^3 代表氢, 卤素, 烷基, 碳环或杂环 ;
- (6) R^4 代表羟基 ; 以及
- (7) R^6 代表氢, 卤素, 硝基或 $N(R^8)(R^9)$;

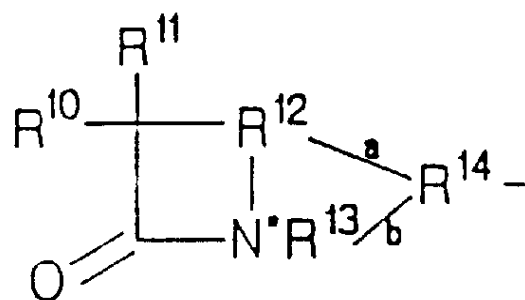
(B) 其条件是 :

- (1) 当 A^1 代表 $C(R^7)$ 时, R^1 和 R^7 可一同构成包含 N^1 和 A^1 在内的杂环 ;
- (2) 当 A^2 代表 $C(R^2)$ 时, R^2 和 R^3 可以构成 $-O-(CH_2)_n-O-$, 其中 n 为 1 至 4 的整数 ;
- (3) 当 A^3 代表 $C(R^5)$ 时, R^4 和 R^5 可一同构成包含与 R^4 和 R^5 键合的碳原子与与所述碳原子键合的式 (I) 中碳原子在内的杂环 ; 以及
- (4) 当 A^3 代表 $C(R^5)$ 时, R^1 和 R^5 可一同构成包含 N^1 和 R^5 键合的邻近碳在内的杂环 ;

(C) 另一条件是 R^1 , R^6 或 R^7 中任何一个必须不存在 ;

(II) B 具有式 (II) 结构

(II)



其中：

(A) R¹⁰代表氢，卤素，烷基，链烯基，杂烷基，碳环，杂环，
 R⁸ = -O-，R⁸ = CH=N-，(R⁸)(R⁹)N-，
 R¹⁷-C(=CHR²⁰)-C(=O)NH-，
 R¹⁷-C(=NO-R¹⁹)-C(=O)NH-，或
 R¹⁸-(CH₂)_m-C(=O)NH-；其中：

(1) m为0至9整数；

(2) R¹⁷代表氢，烷基，链烯基，杂烷基，杂链烯基，
 碳环或杂环；

(3) R¹⁸代表R¹⁷，-Y¹，或-CH(Y²)(R¹⁷)；

(4) R¹⁹代表R¹⁷，芳烷基，杂芳烷基，

-C(R²²)(R²³)COOH，-C(=O)-R¹⁷，或-C(=O)NH-R¹⁷，

其中R²²和R²³独立代表R¹⁷或一同构成包含与

R²²和R²³键合的碳原子在内的碳环或杂环；

(5) R²⁰代表R¹⁹，卤素，-Y¹或-CH(Y²)(R¹⁷)；

(6) Y¹代表-C(=O)OR²¹，-C(=O)R²¹，-N(R²⁴)R²¹，

-S(O)_pR²⁹或-OR²⁹；且Y²为Y¹或

$-\text{OH}$, $-\text{SH}$ 或 $-\text{SO}_3\text{H}$;

(a) P 为 0 至 2 的整数;

(b) R^{24} 代表氢; 烷基; 链烯基; 杂烷基; 杂链烯基;
碳环; 杂环; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{C}(=\text{O})R^{25}$;
或者, 当 R^{18} 为 $-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{24})\text{R}^{21})(\text{R}^{17})$ 时, R^{24} 可
以代表与 R^{21} 键合的用以形成杂环的部分; 以及

(c) R^{25} 代表 R^{17} , $\text{NH}(\text{R}^{17})\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{26})$,
 $\text{O}(\text{R}^{26})$, 或 $\text{S}(\text{R}^{26})$; 其中 R^{26} 为烷基,
链烯基, 碳环, 杂环, 或者当 R^{25} 是
 $\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{26})$ 时, R^{26} 为与 R^{17} 键合的用以
形成杂环的部分; 以及

(7) R^{21} 代表 R^{29} 或氢; 其中 R^{29} 为烷基, 链烯基; 芳
烷基; 杂烷基; 杂链烯基; 杂芳烷基; 碳环; 杂环;
或者当 Y 为 $\text{N}(\text{R}^{24})\text{R}^{21}$ 和 R^{21} 为 R^{29} 时, R^{21}
和 R^{24} 可一同构成包含与 R^{24} 键合的氮原子在内的
杂环;

(B) R^{11} 代表氢, 卤素, 羟氨基, 或 $\text{R}^{27}\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,
其中 R^{27} 为氢或烷基;

(C) 键 “a” 代表单键或者不存在; 键 “b” 代表单键, 双键,
或者不存在; 只是键 “a” 和键 “b” 不是同时都不存在;

(D) R^{12} 代表 $-\text{C}(\text{R}^{\text{a} \cdot \text{a}})-$, 或 $-\text{CH}_2-\text{R}^{28}-$; 其中
 R^{28} 为 $-\text{C}(\text{R}^{\text{a} \cdot \text{a}})$, 或者 $-\text{CH}_2-\text{R}^{28}-$; 其中 R^{28}
为 $-\text{C}(\text{R}^{\text{a} \cdot \text{a}})$, $-\text{O}-$ 或者 $-\text{N}-$, 且 R^{28} 直接与式 (II)
中 N'' 键合形成 5-员环; 只是如果键 “a” 不存在, 则

R^{12} 代表：

(1) $-C(R^{8a})(X^1)-$ ，其中

(i) X^1 代表 $-R^{21}$ ； $-OR^{30}$ ； $-S(O)_rR^{30}$ ，
其中 r 为 0 至 2 的整数； $-OC(=O)R^{30}$ ；或
 $N(R^{30})R^{31}$ ；以及

(ii) R^{30} 和 R^{31} 独立代表烷基，链烯基，碳环或杂环
取代基；或者 R^{30} 和 R^{31} 一同构成包含与 R^{30} 和
 R^{31} 键合的氮原子在内的杂环；或者

(2) $-CH_2-R^{32}-$ ；其中 R^{32} 为 $-C(R^{8a})(R^{21})$ ， $-O-$ ，
或 $-NR^{8a}$ ，且 R^{32} 直接与式 (II) 中 N'' 键合形成
5-员环；

(E) (1) 当键“b”为单键时， R^{13} 代表 $-CH(R^{33})-$ ；
或者 $-C(O)NH SO_2-$ （当键“a”不存在
在时）；或者 $-C^*(R^{33})-$ （当 R^{14} 含有
 R^{35} 部分时）；其中 R^{33} 为氢或 $COOH$ ，以及 C^*
与 R^{35} 连接形成 3-员环；

(2) 当键“b”为双键时， R^{13} 代表 $-C(R^{33})=$ ；
或

(3) 当键“b”不存在时， R^{13} 代表氢， $-SO_3H$ ，
 $-PO(OR^{34})OH$ ， $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ ，
 $-OSO_3H$ ， $-CH(R^{35})COOH$ ，或
 $-OCH(R^{34})COOH$ ；其中 R^{34} 代表氢，烷
基，链烯基，碳环，或杂环；以及 R^{35} 代表氢，烷
基，链烯基，或 $-NHR^{8a}$ ；或者当 R^{13} 代表

—C(O)NH₂ N(R³⁴)(R³⁵)时,
R³⁴和R³⁵可一同构成包含与R³⁴和R³⁵键合的氮
在内的杂环; 以及

(F)(1) 如果键“a”或键“b”不存在, 则R¹⁴也不存在;

(2) 如果键“a”和键“b”为单键, 则R¹⁴代表

—W—C''' = C(R³⁶)(R³⁷)—R³⁷—, 或

—W—C'''(R³⁸)—R³⁷—; 或者

(3) 如果键“a”为单键和键“b”为双键, 则R¹⁴代

表—C(R³⁶)(R³⁸)—W—C'''—R³⁷—;

—W'—C(R³⁶)(R³⁸)—C'''—R³⁷—;

或—W—C'''—R³⁷—; 其中

(a) W代表O; S(O)_s, 其中S为0至2的整数;

或者C(R³⁸), 其中R³⁸为氢, 烷基或烃氧基;

(b) W'代表O; 或C(R³⁸);

(c) R³⁶代表氢; 烷基; 链烯基; —COOH; 或者

当R¹³为—C*(R³³)时, R³⁶可以与C*连接形成3-员碳环;

(d) R³⁷代表不存在, 烷基, 链烯基, 碳环, 或杂环;
以及

(e) C'''直接与R¹³键合形成5-或6-员环; 以及

(III)(A) L代表—C(=O)—, 并与L³和L⁴键合

(B) L¹代表L³或R¹⁵L³; 其中

(1) L³代表氮;

(2) R¹⁵代表烷基, 链烯基, 杂烷基, 杂环, 碳环,

或者 R^{15} 与 L^3 一同代表杂烷基或杂环；以及
 (3) L^1 在 R^1 ， R^6 或 R^7 (无论那个不存在) 的
 连结位置处与 Q 键合；

(C) L^2 代表 L^4 ， $-X^2-t-R^{39}-L^4$ ，或
 $-X^2-t-R^{39}-L^4$ ；其中

(1) L^4 代表氧；

(2) X^2 代表氧，或 $S(O)_v$ ，其中 v 为 0，1 或
 2；

(3) X^3 代表氮， $N(R^{40})$ ； $N^+(R^{41})(R^{42})$ ；
 $R^{43}-N(R^{41})$ ；以及通过单键或双键与 R^{14}
 连接；或者当 R^{14} 不存在时， X^3 通过单或双键
 与 B 连接；其中

(a) R^{40} 代表 R^8 ； $-OR^8$ ；或 $-C(=O)R^8$ ；

(b) R^{41} 和 R^{42} 独立代表氢；烷基；链烯基；碳环；
 杂环；或者当 R^8 代表 $R^{16}X$ 时，则 R^{41} 和
 R^{42} 与 Q 一同构成如 R^{16} 的杂环基；

(c) R^{43} 代表 $N(R^{41})$ ，氧或硫；

(4) t 为 0 或 1；

(5) R^{39} 代表烷基，链烯基，杂烷基，杂链烯基，碳
 环，或杂环；以及

(6) (a) 当键“a”或键“b”不存在时，则 L^2 直
 接与 R^{12} 或 R^{13} 键合；或者

(b) 当键“a”和键“b”存在时，则 L^2 与 R^{14}
 键合。

该方法包括步骤：

(1) 使式 $B-L^4-H$ 的内酰胺化合物与光气反应生成式 $B-L^4-C(=O)-Cl$ 的中间化合物；和

(2) 将上述中间化合物与式 $Q-L^3-R^{44}$ 的噻诺酮化合物偶合，其中 R^{44} 代表氢， $Si(R^{45})_3$ 或 $Sn(R^{45})_3$ ， R^{45} 代表低级烷基。

2. 根据权利要求1的方法，其中所述方法还包括：

(a) 上述反应步骤之前，所述内酰胺化合物的成酯步骤；

(b) 上述偶合步骤之前，所述噻诺酮化合物的成酯步骤；以及

(c) 上述偶合步骤之后的脱酯去保护步骤。

3. 根据权利要求1的方法，其中所述偶合步骤包括滴加噻诺酮化合物溶液到所述中间体化合物溶液中。

4. 根据权利要求3的方法，其中所述溶液是以卤化烃为溶剂。

5. 根据权利要求4的方法，其中所述的卤化烃溶剂选自二氯甲烷，氯仿，二氯乙烷，及其混合物。

6. 根据权利要求3的方法，其中所述的反应和偶合步骤在约 $-80^{\circ}C$ 至 $0^{\circ}C$ 温度下进行。

7. 根据权利要求6的方法，其中所述温度为约 $-80^{\circ}C$ 至 $-40^{\circ}C$ 。

8. 根据权利要求6的方法，其中 R^{44} 代表 $Si(R^{45})_3$ 。

9. 根据权利要求3的方法，其中 R^{14} 代表 $-W-C'''-R^{37}-$ 。

10. 根据权利要求3的方法，其中 W 为 $S(O)_s$ 。

11. 根据权利要求10的方法，其中 A^1 代表 $C(R^7)$ ， A^2

代表 $C(R^2)$ ，以及 A^3 代表 $C(R^5)$ ；或者 A^1 代表氮； A^2 代表 $C(R^2)$ ，以及 A^3 代表 $C(R^5)$ 。

1 2. 根据权利要求 1 1 的方法，其中 A^1 代表 $C(R^7)$ ， A^2 代表 $C(R^2)$ ，以及 A^3 代表 $C(R^5)$ 。

1 3. 根据权利要求 1 1 的方法，其中 R^3 不存在且是与 L^1 相连的键。

1 4. 根据权利要求 1 1 的方法，其中 R^6 为不存在且是与 L^1 相连的键。

1 5. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的抗菌化合物为：

$[5R - [5a, 6a]] - 3 - [[[4 - (3 - 羧基 - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧 - 7 - 噻啉基) - 1 - 嘧啶基] 糠氧基] 甲基] - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 7 - 氧 - 4 - 硫杂 - 1 - 氮杂双环 [3. 2. 0] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸二钠盐；$

$[5R - [5a, 6a]] - [3 - [[[1 - (3 - 羧基 - 1 - (3, 4 - 二氟苯基) - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧 - 1, 8 - 二氮杂萘 - 7 - 基) - 吡咯烷 - 3 - 基] 氨基] 糠基氧] 甲基] - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 7 - 氧 - 4 - 硫杂 - 1 - 氮杂双环 [3. 2. 0] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸二钠盐；和$

$[5R - [4b, 5a, 6a]] - 3 - [[[4 - (3 - 羧基 - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 7 - 噻啉基) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 1 - 嘧啶基] 糠基氧] 甲基] - 4 - 甲基 - 7 - 氧代 - 1 - 氮杂双环 [3. 2. 0] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸二钠盐。$

说明书

制备抗菌剂噻诺酮内酰胺的方法

本发明是关于抗菌化合物的制备方法。本发明制备的化合物中含有作为必不可少的取代基的噻诺酮部分和内酰胺的部分。

化学和医学文献已叙述了大量能够抗菌的，即具有破坏或抑制微生物（如细菌）的生长和繁殖能力的化合物。更具体地讲，抗菌剂包括种类繁多的天然存在的（抗菌素）及合成的或半合成的化合物，其可分为（例如）氨基苷，大环内酯化合物（ansamcrolides）， β -内酰胺（包括青霉素和头孢菌素），lincosaminides，大环内酯，硝基呋喃，核苷，低聚糖，肽和多肽，吩噻，多烯，多醚，噻诺酮，四环素以及磺胺等类。这些抗菌剂和其它抗菌物见 Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease Control (M. Grayson, editor, 1982)，和 E. Gale 等人的 The Molecular Basis of Antibiotic Action (第二版, 1981) 所述，并都列入本文作为参考。

最近，一类新的包含有 β -内酰胺部分和噻诺酮部分的高效，广谱抗菌剂已被发现。这些化合物被称作“噻诺酮内酰胺抗菌剂”（这里称作“QLAs”）。这类化合物见欧洲专利公开说明书366,189（White 和 Demuth，1990年5月2日公开）；欧洲专利公开说明书366,193（Demuth 和 White，1990年5月2日公开）；欧洲专利公开说明书366,640（Demuth 和

White , 1990年5月2日公开) ; 以及欧洲专利公开说明书 366,641 (White 和Demuth , 1990年5月2日公开) 所述。其它这类化合物见澳大利亚专利公开说明书 87/75009 (Albrecht 等, 1988年1月7日公开) ; 澳大利亚专利公开说明书 88/27554 (1989年6月6日公开) ; 欧洲专利公开说明书 335,297 (Albrecht 等, 1989年10月4日公开) ; 以及Albrecht 等人的“Dual-Action Cephalosporins : Cephalosporin 3' -Quinolone Carbamates”, (34, J. Medicinal Chemistry 2857, 1991) 所述。

QLAs 的制备通常包括合成适当的被护取代基 β -内酰胺和噻诺酮部分, 连接方法, 以及脱保护步骤。具体的连接方法自然依赖于所用的具体内酰胺和噻诺酮部分, 以及所要求的连接形式。文献中已叙述过几种这样连接方法。然而, 这些方法的产率通常较低, 特别在制备具有青霉烯取代基部分的QLAs 时。

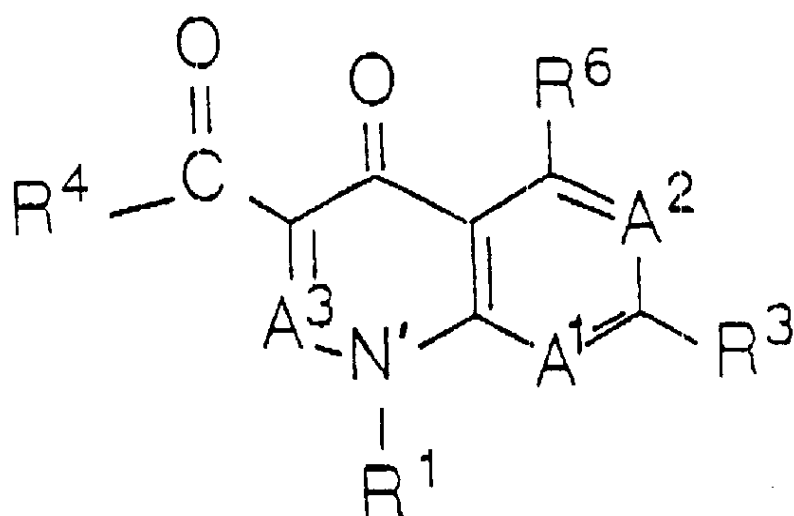
已经发现一些利用光气的连接方法可用于制备QLAs, 特别是那些具有青霉烯取代基部分的QLAs。这类方法能够有效地合成QLAs, 且产率较高。

本发明提供了制备具有下式结构的化合物和其药学上可接受的盐及其生物可水解的酯及其水合物的方法:



其中:

(I) Q及具有式(I)结构:



其中：

(A) (1) A^1 代表 N 或 $C(R^7)$ ；其中

(i) R^7 代表氢，羟基，炔氧基，硝基，氰基，

卤素，烷基，或 $N(R^8)(R^9)$ ，以及

(ii) R^8 和 R^9 独立地代表 R^{10} ，其中 R^{10} 为氢，

烷基，链烯基，碳环，或杂环；或者 R^8 和

R^9 一同构成包含与之键合的氮在内的杂环；

(2) A^2 代表 N 或 $C(R^2)$ ，其中 R^2 为氢或卤素；

(3) A^3 代表 N 或 $C(R^3)$ ，其中 R^3 为氢；

(4) R^1 代表氢，烷基，碳环，杂环，炔氧基，羟基，

链烯基，芳烷基，或 $N(R^4)(R^5)$ ；

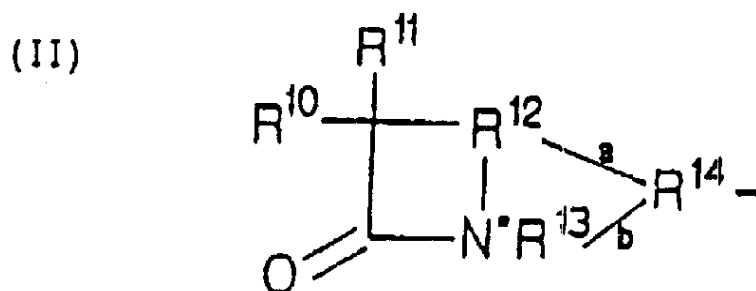
(5) R^3 代表氢，卤素，烷基，碳环，或杂环；

(6) R^4 代表羟基；以及

(7) R^5 代表氢，卤素，硝基或 $N(R^6)(R^7)$ ；

(B) 其条件是：

- (1) 当 A^1 代表 $C(R^7)$ 时, R^1 和 R^7 可一同构成包含 N^1 和 A^1 在内的杂环;
- (2) 当 A^2 代表 $C(R^2)$ 时, R^2 和 R^3 可以构成 $-O-(CH_2)_n-O-$, 其中 n 为 1 至 4 的整数;
- (3) 当 A^3 代表 $C(R^5)$ 时, R^4 和 R^5 可一同构成包含与 R^4 和 R^5 键合的碳原子和与上述碳原子键合的式 (I) 中的碳原子在内的杂环; 以及
- (4) 当 A^3 代表 $C(R^5)$ 时, R^1 和 R^5 可一同构成包含 N^1 和与 R^5 键合的邻近碳原子在内的杂环;
- (C) 另一条件是 R^1 , R^5 或 R^7 中的任一个必须不存在;
- (II) B 具有式 (II) 结构:



其中:

- (A) R^{10} 代表氢, 卤素, 烷基, 链烯基, 杂烷基, 碳环, 杂环,
 $R^8 = -O-$, $R^8 = CH=N-$, $(R^8)(R^9)N-$,
 $R^{17}-C(=CHR^{20})-C(=O)NH-$,
 $R^{17}-C(=NO-R^{19})-C(=O)NH$, 或

$R^{18} - (CH_2)_m - C(=O)NH$; 其中

(1) m 为 0 至 9 的整数;

(2) R^{17} 代表氢, 烷基, 链烯基, 杂烷基, 杂链烯基, 碳环, 或杂环;

(3) R^{18} 代表 R^{17} , $-Y^1$, 或 $-CH(Y^2)(R^{17})$;

(4) R^{19} 代表 R^{17} , 芳烷基, 杂芳烷基, $-C(R^{22})(R^{23})COOH$, $-C(=O)-R^{17}$, 或 $-C(=O)NH-R^{17}$, 其中 R^{22} 和 R^{23} 独立代表 R^{17} 或一同构成包含与 R^{22} 和 R^{23} 键合的碳原子在内的碳环或杂环;

(5) R^{20} 代表 R^{19} , 卤素, $-Y^1$, 或 $-CH(Y^2)(R^{17})$;

(6) Y^1 代表 $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-N(R^{24})R^{21}$, $-S(O)_pR^{29}$ 或 $-OR^{29}$; 且 Y^2 为 Y^1 或 $-OH$, $-SH$ 或 SO_3H ;

(a) p 为 0 至 2 的整数;

(b) R^{24} 代表氢; 烷基; 链烯基; 杂烷基; 杂链烯基; 碳环; 杂环; $-SO_3H$; $-C(=O)R^{25}$; 或者, 当 R^{18} 为 $-CH(N(R^{24})R^{21})(R^{17})$ 时, R^{24} 可以是与 R^{21} 键合并形成一杂环的部分; 以及

(c) R^{25} 代表 R^{17} , $NH(R^{17})$, $N(R^{17})(R^{26})$, $O(R^{26})$ 或 $S(R^{26})$; 其中 R^{26} 为烷基, 链烯基, 碳环, 杂环或者当 R^{25} 为 $N(R^{17})(R^{26})$ 时, R^{26} 可以是与 R^{17} 键合用以形成杂环的部分; 以

及

(7) R^{21} 代表 R^{20} 或氢；其中 R^{20} 为烷基；链烯基；芳烷基；杂烷基；杂链烯基；杂芳烷基；碳环；或者当 Y 为 $N(R^{24})$ R^{21} 及 R^{21} 为 R^{20} 时， R^{21} 和 R^{24} 可。一同构成包含与 R^{24} 键合的氮原子在内的杂环；

(B) R^{11} 代表氢，卤素，烃氧基或 $R^{27}C(=O)NH-$ ，其中 R^{27} 为氢或烷基；

(C) 键“a”代表单键或者不存在；键“b”代表单键，双键或者不存在；只是键“a”和键“b”不是同时都不存在；

(D) R^{12} 代表 $-C(R^{28})-$ ，或 $-CH_2-R^{28}-$ ；其中 R^{28} 为 $-C(R^{28})$ ， $-O-$ 或者 $-N-$ ，且 R^{28} 直接与式 (II) 中 N'' 键合形成 5-员环；只是，如果键“a”不存在，则 R^{12} 代表

(1) $-C(R^{28})(X^1)-$ 其中：

(i) X^1 代表 $-R^{21}$ ； $-OR^{30}$ ； $-S(O)_rR^{30}$ ，其中 r 为 0 至 2 的整数； $-OC(=O)R^{30}$ ；或 $N(R^{30})R^{31}$ ；以及

(ii) R^{30} 和 R^{31} 独立代表烷基，链烯基，碳环或杂环取代基；或者 R^{30} 和 R^{31} 一同构成包含与 R^{30} 和 R^{31} 键合的氮原子的杂环；或者

(2) $-CH_2-R^{32}-$ ；且 R^{32} 为 $-C(R^{28})(R^{21})$ ， $-O-$ 或 $-NR^{28}$ ，且 R^{32} 直接与式 (II) 中“N”键合形成 5-员环；

- (E) (1) 当键“b”为单键时, R^{13} 代表 $-CH(R^{33})-$;
或者 $-C(O)NHSO_2$ (当键“a”不存在时);
或者 $-C^*(R^{33})-$ (当 R^{14} 含有 R^{38} 部分时);
其中 R^{33} 为氢或 $COOH$, 以及 C^* 与 R^{38} 连接形成 3-员环;
- (2) 当键“b”为双键时, R^{13} 代表 $-C(R^{33})=$;
或
- (3) 当键“b”不存在时, R^{13} 代表氢, $-SO_3H$,
 $-PO(OR^{34})OH$, $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$, $-OSO_3H$,
 $-CH(R^{35})COOH$ 或 $-OCH(R^{34})COOH$; 其中 R^{34} 代表
氢, 烷基, 链烯基, 碳环或杂环; 以及 R^{35} 代表氢,
烷基, 链烯基或 $-NHR^{36}$; 或者, 当 R^{13} 代表
 $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ 时, R^{34}
和 R^{35} 可一同构成包含与 R^{34} 和 R^{35} 键合的氮在内的
杂环; 以及
- (F) (1) 如果键“a”或键“b”不存在, 则 R^{14} 也不存在;
- (2) 如果键“a”和键“b”为单键, 则 R^{14} 代表 $-W$
 $-C'''=C(R^{38})-R^{37}-$ 或 $-W-$
 $C'''(R^{38})-R^{37}-$; 或者
- (3) 如果键“a”为单键并且键“b”为双键, 则 R^{14}
代表 $-C(R^{38})(R^{38})-W-C'''-R^{37}-$;
 $-W-C(R^{38})(R^{38})-C'''-R^{37}-$; 或
 $-W-C'''-R^{37}-$; 其中
- (a) W 代表 O ; $S(O)_s$, 其中 S 为 0 至 2 的整数;

或者 $C(R^{38})$ ，其中 R^{38} 为氢，烷基或烃氧基；

(b) W^1 代表 O ；或 $C(R^{38})$ ；

(c) R^{38} 代表氢；烷基；链烯基； $-COOH$ ；或者，当 R^{13} 为 $-C^*(R^{33})$ 时， R^{38} 可以与 C^* 连结形成 3-员碳环；

(d) R^{37} 代表不存在，烷基，链烯基，碳环，或杂环，以及

(e) C''' 直键与 R^{13} 键合形成 5-或 6-员环；以及

(III) (A) L 代表 $-C(=O)-$ ，并与 L^3 和 L^4 键合；

(B) L^1 代表 L^3 或 $R^{15}L^3$ ；其中

(1) L^3 代表氮；

(2) R^{15} 代表烷基，链烯基，杂烷基，杂环，碳环，或者 R^{15} 与 L^3 一同代表杂烷基或杂环；以及

(3) L^1 在 R^1 ， R^6 或 R^7 （无论哪个不存在）的连结位置与 Q 键合；

(C) L^2 代表 L^4 ， $-X^2t-R^{39}-L^4$ ，或 $-X^3t-R^{39}-L^4$ ；其中

(1) L^4 代表氧；

(2) X^2 代表氧，或 $S(O)_v$ ，其中 v 为 0，1 或 2；

(3) X^3 代表氮； $N(R^{40})$ ； $N^+(R^{41})(R^{42})$ ；或 $R^{43}-N(R^{41})$ ；以及通过单键或双键与 R^{14} 连接；或者，当 R^{14} 不存在时， X^3 通过单或双

键与 B 连接；其中

- (a) R^{40} 代表 R^{38} ； $-OR^{38}$ ；或
 $-C(=O)R^{38}$ ；
 - (b) R^{41} 和 R^{42} 独立代表氢；烷基；链烯基；碳环；杂环；或者，当 R^{38} 代表 R^{18x} 时，则 R^{41} 和 R^{42} 与 Q'' 一同构成如 R^{18} 的杂环基；
 - (c) R^{43} 代表 $N(R^{41})$ ，氧或硫；
- (4) t 为 0 或 1；
- (5) R^{39} 代表烷基，链烯基，杂烷基，杂链烯基，碳环或杂环，以及
- (6) (a) 当键“a”或键“b”不存在时，则 L^2 直接与 R^{12} 或 R^{13} 键合；或者
- (b) 当键“a”和键“b”存在时，则 L^2 与 R^{14} 键合。

该方法包括下述步骤：

- (1) 使式 $B-L^4-H$ 内酰胺化合物与光气反应生成式 $B-L^4-C(=O)-Cl$ 的中间化合物；和
- (2) 将所述中间化合物与式 $Q-L^3-R^{44}$ 的噻诺酮化合物偶合，其中 R^{44} 代表氢， $Si(R^{45})_3$ ，或 $Sn(R^{45})_3$ ；以及 R^{45} 代表低级烷基。

作为优选，方法还包括在反应和偶合步骤之前制备内酰胺和噻诺酮化合物的酯的步骤。偶合步骤包含将含有噻诺酮化合物的溶液滴加到含有中间化合物的溶液中也是优选的。所述方法的各步优选在 $-80^{\circ}C$ 至 $0^{\circ}C$ 温度下进行。这些方法所制备的优选的抗菌化合物是那些其中

R^{12} 代表 $-W-C'''-R^{37}-$ 的化合物，更优选的是其中 W 代表 $S(O)_s$ 的化合物。

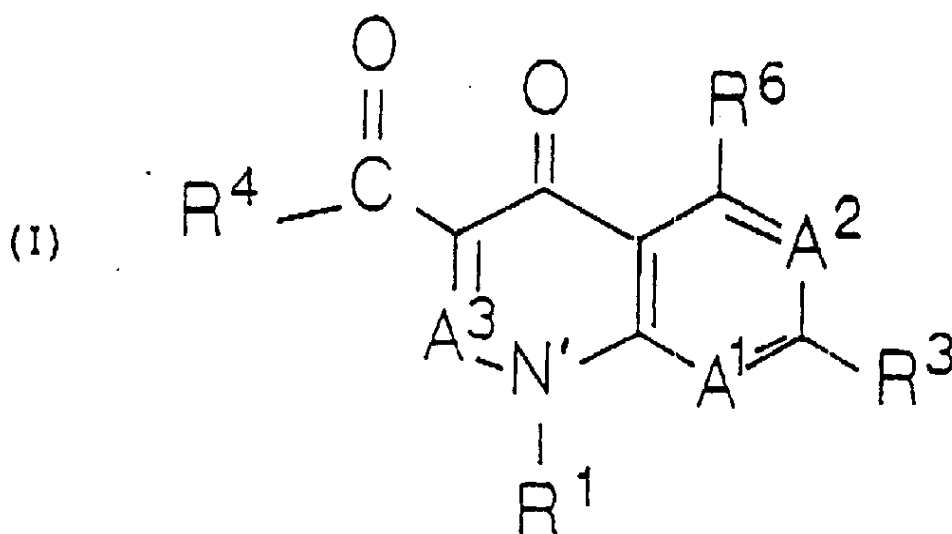
本发明包括制备一些 $QLAs$ 的方法。这些化合物可用于治疗人体或其它动物的传染疾病。因而本发明所制备的化合物必须是药学上可接受的。正如这里所使用的，这种“药学上可接受的”组份是指适于人体和/或动物体使用，而不产生与合理的利/害比相应的不适当的付作用（如中毒，刺激，及过敏反应）。

本发明方法所制备的化合物（“ $QLAs$ ”）包括通过连接部分使各种内酰胺部分与喹诺酮部分在喹诺酮的 1-，5-或 7-位连接的化合物。这些化合物包括具有通式



的化合物及其药学上可接受的盐和生物可水解的酯和其水合物：

其中：(I) Q 具有式 (I) 结构



其中：

(A) (1) A^1 代表 N 或 C (R^7)；其中

(i) R^7 代表氢，羟基，羟氨基，硝基，氰基，卤素，烷基或 N (R^8) (R^9) (优选氢或卤素)，以及

(ii) R^8 和 R^9 独立地为 $R^{8,9}$ ，其中 $R^{8,9}$ 代表氢，烷基，链烯基，碳环，或杂环；或者 R^8 和 R^9 一同构成包含其与之键合的氮在内的杂环；

(2) A^2 代表 N 或 (优选) C (R^2)；其中 R^2 代表氢或卤素；

(3) A^3 代表 N 或者 (优选) C (R^5)；其中 R^5 为氢；

(4) R^1 代表氢，烷基，碳环，杂环，羟氨基，羟基，链烯基，芳烷基，或者 N (R^8) (R^9) (优选烷基或碳环)；

(5) R^3 代表氢，卤素，烷基，碳环，或杂环 (优选杂环)；

(6) R^4 为羟基；和

(7) R^6 代表氢，卤素，硝基或 N (R^8) (R^9)；

(B) 其条件是：

(1) 当 A^1 代表 C (R^7) 时， R^1 和 R^7 可一同构成包含 N¹ 和 A^1 的杂环；

(2) 当 A^2 代表 C (R^2) 时， R^2 和 R^3 可一同构成 $-O-(CH_2)_n-O-$ ，其中 n 为 1 至 4 的整数；

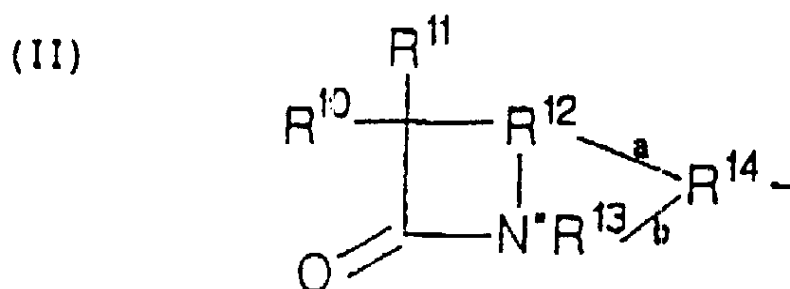
(3) 当 A^3 代表 C (R^5) 时， R^4 和 R^5 可一同构成包含 R^4 和 R^5 与之键合的碳原子以及与所述碳原子键合的式 (I) 中的碳原子在内的杂环；和

(4) 当 A^3 代表 $C(R^5)$ 时, R^1 和 R^5 可一同构成包含

N^1 和 R^5 键合的邻近碳在内的杂环;

(C) 另一条件是 R^1 , R^5 或 R^7 中任一个必须不存在;

(II) B 具有式 (II) 结构:



其中:

(A) R^{10} 代表氢, 卤素, 杂烷基, 碳环, 杂环, $R^8 - O -$,

$R^8 - CH=N -$, $(R^8)(R^9)N -$,

$R^{17} - C(=CHR^{20}) - C(=O)NH -$, 或者

(优选) 烷基, 链烯基, $R^{17} - C(=NO-R^{19}) - C(=O)NH -$, 或

$R^{18} - (CH_2)_m - C(=O)NH$; 其中

(1) m 为 0 至 9 的整数 (优选 0 至 3);

(2) R^{17} 代表氢, 烷基, 链烯基, 杂烷基, 杂链烯基, 碳环, 或杂环 (优选烷基, 碳环, 或杂环);

(3) R^{18} 代表 R^{17} , $-Y^1$, 或 $-CH(Y^2)(R^{17})$;

(4) R^{19} 代表 R^{17} , 芳烷基, 杂芳烷基,

$-C(R^{22})(R^{23})COOH$, $-C(=O)O-R^{17}$, 或 $-C(=O)NH-R^{17}$,

其中 R^{22} 和 R^{23} 独立地代表 R^{17} 或一同构成包含与 R^{22}

和 R^{23} 键合的碳原子在内的碳环或杂环 (优选 R^{17} 或

$-\text{C}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})\text{COOH}$);

(5) R^{20} 代表 R^{19} , 卤素, $-\text{Y}^1$ 或 $-\text{CH}(\text{Y}^2)(\text{R}^{17})$

(优选 R^{19} 或卤素);

(6) Y^1 代表 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$,

$-\text{N}(\text{R}^{24})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{29}$ 或 $-\text{OR}^{29}$;

且 Y^2 代表 Y^1 或 $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ 或 $-\text{SO}_3\text{H}$;

(a) p 为 0 至 2 的整数 (优选 0);

(b) R^{24} 代表氢; 烷基; 链烯基; 杂烷基; 杂链烯基;

碳环; 杂环; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$; 或

者, 当 R^{18} 为 $-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{24})\text{R}^{21})(\text{R}^{17})$

时, R^{24} 可以与 R^{21} 键合用以形成杂环的一部分;

和

(c) R^{25} 代表 R^{17} , $\text{NH}(\text{R}^{17})$, $\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{26})$,

$\text{O}(\text{R}^{26})$, 或者 $\text{S}(\text{R}^{26})$ (优选 R^{17} ,

$\text{NH}(\text{R}^{17})$, $\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{26})$); 其中 R^{26}

代表烷基, 链烯基, 碳环, 杂环, 或者 (优选) 当

R^{25} 代表 $\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{26})$ 时, R^{26} 可以与 R^{17}

键合, 用以形成杂环的一部分; 以及

(7) R^{21} 代表 R^{29} 或氢; 其中 R^{29} 代表烷基, 链烯基; 芳烷

基; 杂烷基; 杂链烯基; 杂芳烷基; 碳环; 杂环; 或者,

当 Y 为 $\text{N}(\text{R}^{24})\text{R}^{21}$ 以及 R^{21} 为 R^{29} 时, R^{21} 和 R^{24}

可构成包含与 R^{24} 键合的氮原子在内的杂环, (优选为

氢, 烷基, 碳环或杂环);

(B) R^{11} 代表氢, 卤素, 炔氧基, 或 $\text{R}^{27}\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$

- (优选氢或烃氧基)，其中 R^{27} 代表氢或烷基（优选氢）；
- (C) 键“a”表示单键或不存在；键“b”表示单键；双键或不存在；只是键“a”和键“b”不是同时都不存在；
- (D) R^{12} 代表 $-C(R^{28})-$ ，或 $-CH_2R^{28}-$ （优选 $-C(R^{28})-$ ）；其中 R^{28} 代表 $-C(R^{28})-$ ， $-O-$ 或 $-N-$ ，且 R^{28} 直接与式(II)中 N'' 键合形成 5-员环；只是当键“a”不存在时， R^{12} 则为
- (1) (优选) $-C(R^{28})(X^1)-$ ，其中
- (i) X^1 代表 R^{21} ； $-OR^{30}$ ； $-S(O)_rR^{30}$ ，其中 r 为 0 至 2 的整数（优选为 0）；
 $-O(C=O)R^{30}$ 或 $N(R^{30})R^{31}$ ；以及
- (ii) R^{30} 和 R^{31} 独立地代表烷基，链烯基，碳环或杂环取代基；或者 R^{30} 和 R^{31} 一同构成包含与 R^{30} 和 R^{31} 键合的氮原子的杂环；或
- (2) $-CH_2-R^{32}-$ ；其中 R^{32} 代表 $-C(R^{28})(R^{21})-$ ， $-O-$ 或 $-NR^{28}$ ，且 R^{32} 直接与式(II)中 N'' 键合形成 5-员环；
- (E) (1) 当键“b”代表单键时， R^{13} 代表 (优选) $-CH(R^{33})-$ ；或 $-C(O)NH SO_2-$ （当键“a”不存在时），或 $-C^*(R^{33})-$ 当 R^{14} 含有 R^{38} 部分时；其中 R^{33} 代表氢或 (优选) $COOH$ ，且 C^* 与 R^{38} 连接形成 3-员环；
- (2) 当键“b”代表双键时， R^{13} 代表 $-C(R^{33})=$ ；或

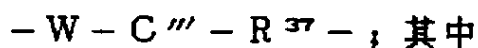
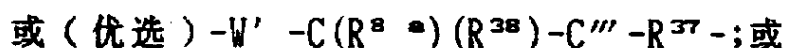
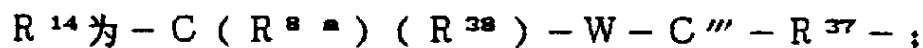
(3) 当键 “ b ” 不存在时, R^{13} 代表氢, $-SO_3H$, $-PO(OR^{34})OH$, $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$, $-OSO_3H$, $-CH(R^{35})COHH$ 或 $-OCH(R^{34})COOH$ (优选 $-SO_3H$ 或 $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$); 其中 R^{34} 代表氢, 烷基, 链烯基, 碳环, 或杂环; 以及 R^{35} 代表氢, 烷基, 链烯基, 或 $-NHR^{8a}$; 或者 (优选) 当 R^{13} 代表 $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ 时, R^{34} 和 R^{35} 可一同构成包含与 R^{34} 和 R^{35} 键合的氮在内的杂环; 以及

(F) (1) 当键 “ a ” 或键 “ b ” 不存在时, R^{14} 则也不存在;

(2) 当键 “ a ” 和 “ b ” 为单键时, R^{14} 为



(3) (优选) 当键 “ a ” 为单键及键 “ b ” 为双键时,



(a) W 为 O ; $S(O)_s$, 其中 s 为 0 至 2 的整数

(优选为 0); 或 $C(R^{38})$, 其中 R^{38} 代表氢, 烷基或羟氧基;

(b) W' 为 O ; 或 $C(R^{38})$;

(c) R^{38} 代表氢; 烷基; 链烯基; $-COOH$; 或者, 当 R^{13} 为 $-C^*(R^{33})$ 时, R^{38} 可以与 C^* 键合形成 3-员碳环;

(d) R^{37} 代表不存在, 烷基, 链烯基, 碳环或杂环;

以及

(e) C''' 直接与 R^{13} 键合形成 5-或 6-员环；和

(III) (A) L 代表 $-C(=O)$ ，并与 L^3 和 L^4 键合

(B) L^1 为 L^3 或 $R^{15}L^3$ ；其中

(1) L 为氮，

(2) R^{15} 代表烷基，链烯基，杂烷基，杂环，碳环，或者 R^{15} 与 L^3 一同代表杂烷基或杂环；

(3) L^1 与 Q 在 R^1 ， R^6 和 R^7 （无论哪个不存在）的连接位置处键合；

(C) L^2 代表 L^4 ， $-X^2-t-R^{39}-L^4$ 或 $-X^3-t-R^{39}-L^4$ ；其中

(1) L^4 为氧；

(2) X^2 为氧，或 $S(O)_v$ ，其中 v 为 0，1 或 2；

(3) X^3 代表氮； $N(R^{40})$ ； $N^+(R^{41})(R^{42})$ ；或 $R^{43}-N(R^{41})$ ；以及通过单键或双键与 R^{14} 连接；或者，当 R^{14} 不存在时， X^3 通过单键或双键与 B 连接（优选为 X^3 代表氮， $N(R^{40})$ 或 $N^+(R^{41})(R^{42})$ ）；其中

(a) R^{40} 代表 R^{8a} ； OR^{8a} ；或 $-C(=O)R^{8a}$ （优选 R^{8a} ）；

(b) R^{41} 和 R^{42} 独立地代表氢；烷基；链烯基；碳环；杂环；或者，当 R^6 代表 $R^{16}X$ 时， R^{41} 和 R^{42} 则与 Q'' 一同构成如 R^{16} 的杂环；

(c) R^{43} 代表 $N(R^{41})$ ，氧或硫；

(4) t 为 0 或 1 ;

(5) R^{30} 代表烷基, 链烯基, 杂烷基, 杂链烯基, 碳环, 或杂环;

(6) (a) 当键 “a” 或键 “b” 不存在时, L^2 则直接与 R^{12} 或 R^{13} 键合; 或者

(b) 当键 “a” 和键 “b” 存在时, L^2 则与 R^{14} 键合。

通过本发明方法所制备的优选的抗菌化合物包括那些其中 R^3 不存在并与 L^1 成键的化合物, 以及那些其中 R^6 不存在并与 L^1 成键的化合物。

下述内容是此处所用术语的定义。

“杂原子”指氮, 硫或氧原子。包含一个或多个杂原子的基团可以含有不同的杂原子。

“烷基”指未取代的或取代的具有 1 至 8 个碳原子, 优选为 1 至 4 个碳原子的饱和烃链残基。优选的烷基包括 (例如) 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 以及丁基。

“杂烷基”指未取代的或取代的由碳原子和一个或两个杂原子构成的具有 3 至 8 个原子数的饱和链残基。

“链烯基”指未取代的或取代的具有 2 至 8 个碳原子, 优选为 2 至 4 个碳原子, 且至少有一个烯类双键的烃链残基。

“碳环”指未取代的或取代的, 饱和的, 不饱和的或芳香的烃环残基。碳环可以是单环或耦合的, 桥或螺的多核体系。单环含 3 至 9 个原子, 优选为 3 至 6 个原子。多核环含 7 至 17 个原子, 优选为 7 至 13 个原子。

“环烷基”指饱和的碳环残基。优选的环烷基基团包括（例如）环丙基，环丁基和环己基。

“杂环”指未取代的或取代的，饱和的，不饱和的或芳香的由碳原子和一个或多个杂原子作为环原子的环状残基。杂环可为单环或稠合的，桥或螺的多核环体系。单环含有3至9个原子，优选为3至6个原子。多核环含有7至17个原子，优选为7至13个原子。

“芳基”指芳香性碳环基团。优选的芳基包括（例如）苯基，甲苯基，二甲苯基，枯烯基和萘基。

“杂芳基”指芳香性杂环基团。优选的杂芳基基团包括（例如）噻吩基，呋喃基，吡咯基，吡啶基，吡嗪基，噻唑基，喹啉基，嘧啶基和四唑基。

“烃氧基”指具有烃链取代基的氧残基，其中烃链指烷基或链烯基，（即 $-\text{O}-$ 烷基或 $-\text{O}-$ 链烯基）。优选的烃氧基包括（例如）甲氧基，乙氧基，丙氧基和烯丙氧基。

“烷氨基”指具有一个或两个烷基取代基的氨基（即 $-\text{N}-$ 烷基）。

“芳烷基”指被芳基取代的烷基基团，优选的芳烷基包括苄基和苯乙基。

“芳氨基”指被芳基取代的胺残基（即 $-\text{NH}-$ 芳基）。

“芳氧基”指被芳基取代的氧残基（即 $-\text{O}-$ 芳基）。

“酰基”或“羧基”指从羧酸中移去羟基所形成的残基（即 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-$ ）。优选的烷基酰基基团包括（例如）乙酰基，甲酰基，以及丙酰基。

“酰氧基”指具有酰基取代基的氧残基（即 $-\text{O}-$ 酰基）；例如， $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 烷基。

“酰氨基”指具有酰基取代基的氨基残基（即， $-N-$ 酰基）；例如， $-NH-C(=O)-$ 烷基。

“卤”，“卤素”或“卤化物”指氟，溴，氯或碘原子基。氯和氟为优选的卤化物。

同样，如这里所引用的，“低级”烃部分（例如，“低级烷基”）指具有1至6个，优选为1至4个碳原子的烃链。

“药学上可接受的盐”指在任何酸性基团（如羧基）上形成的阳离子盐，或在任何碱性基团（如氨基）上形成的阴离子盐。许多这类盐是本专业上已知的，如世界专利公开说明书87/05297，（Johnston 等，1987年9月11日公开）中所述（此处列出以备参考）。优选的阳离子盐包括碱金属盐（如钠和钾盐）以及碱土金属盐（如镁和钙盐）。优选的阴离子盐包括卤化物（如氯化物盐）。

“生物可水解的酯”指基本上不影响化合物抗菌活性的QLAs的酯，或指能够被人或低级动物迅速代谢产生抗菌活性的喹诺酮内酰胺的QLA酯。这些酯包括那些不影响喹诺酮抗菌剂或 β -内酰胺抗菌剂（如头孢烯）生物活性的酯。很多这类酯是本专业已知的，见Johnston 等人1987年9月11日公开的世界专利公开说明书87/05297中所介绍（此处指出作为参考）。这些酯包括低级烷基酯，低级酰氧基-烷基酯（如乙酰氧基甲基、乙酰氧基乙基、氧羧基氧甲基、新戊酰氧基甲基和新戊酰氧基乙基酯），内酯基酯（如2-苯并[c]呋喃酮基和硫代苯酞基酯），低级烷氧酰基氧烷基酯（如甲氧羧基氧甲基，乙氧羧基氧乙基以及异丙氧羧基氧乙基酯），烷氧基烷基酯，胆碱酯以及烷基酰氨基烷基酯（如乙酰氨基甲基酯）。

如上定义及如下所用，取代基本身可被取代。这样的取代可以具

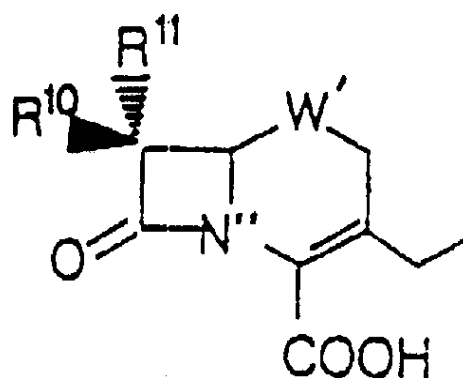
有一个或多个取代基。这些取代基包括（例如）在C. Hansch 和A. Leo 的 Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979) 中列出的取代基，（列入本文作为参考）。优选的取代基包括（例如）烷基，链烯基，炔氧基，羟基，氧代，硝基，氨基，氮烷基（例如氮乙基等），氰基，卤，羧基，烷氧基酰基，（如乙氧羰基等），巯基，芳基，环烷基，杂芳基，杂环烷基（如哌啶基，吗啉基，吡咯烷基等），亚氨基，硫代，羟烷基，芳氧基，芳烷基，及其结合。

并且，如在定义本发明化合物的结构时所用，特定的残基也可在多处被定义成取代基。例如， R^8 取代基被定义为潜在的 R^7 取代基，但也可掺合在其它取代基的定义中（如 R^1 ， R^6 和 R^{10} ）。如本文所使用的，这种残基每次使用时的定义相互独立（如，在定义所给定的本发明化合物中， R^8 在各种场合下不一定是烷基）。

内酰胺部分：

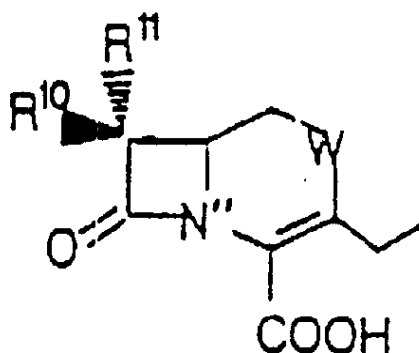
基团 R^{12} ， R^{13} 和 R^{14} 与式（I）中键“a”和“b”一同构成任何很多本专业公知的具有抗菌活性的内酰胺部分。其中或者键“a”或者键“b”不存在的这种内酰胺部分为单环；如果两个键都存在，则其结构为双环。最好键“a”为单键，键“b”为双键。

优选的内酰胺部分包括具有下述代表结构的氧杂头孢烯和碳代头孢烯：



其中（参照式（II））键“a”为单键；键“b”为双键； R^{12} 代表 $-C(R^{32})-$ ，其中 R^{32} 代表氢； R^{13} 代表 $-CH(R^{33})$ ，其中 R^{33} 为 $COOH$ ；以及 R^{34} 代表 $-W'-C(R^{35})(R^{36})-C'''-R^{37}$ ，其中 R^{35} 和 R^{36} 为氢， R^{37} 为亚甲基，以及 W' 为 O （对于氧杂头孢烯）或 $C(R^{38})$ （对于碳代头孢烯）。

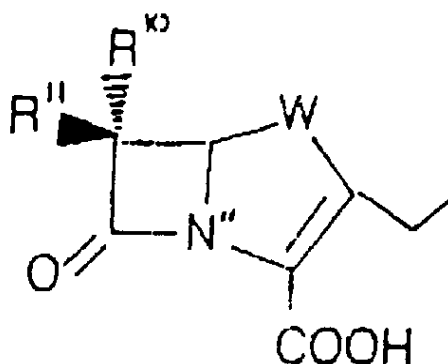
其它优选的内酰胺部分包括具有下述代表性通式的异头孢烯和异氧杂头孢烯：



其中，（参照式（II））键“a”为单键；键“b”为双键； R^{12} 代表 $-C(R^{32})-$ ，其中 R^{32} 代表氢； R^{13} 代表 $-C(R^{33})=$ ，其中

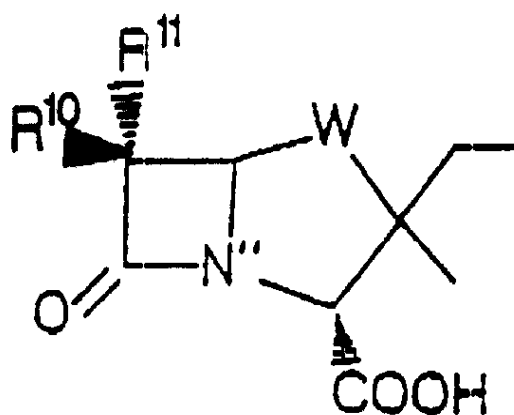
R^{33} 代表 COOH ；以及 R^{14} 代表 $-\text{C}(\text{R}^{34})(\text{R}^{35})-\text{W}-\text{C}'''-\text{R}^{37}$ ，其中 R^{34} 和 R^{35} 各自为氢， R^{37} 为亚甲基，以及 W 代表 S （对于异头孢烯）或 O （对于异氧杂头孢烯）。

其它优选内酰胺的部分包括具有下述代表性通式的青霉烯，碳代青霉烯和 Clavams



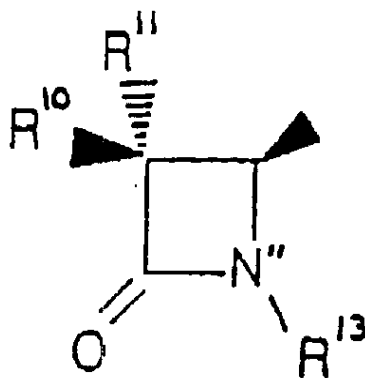
其中（参照式（II）），键“a”为单键；键“b”为双键； R^{13} 为 $-\text{C}(\text{R}^{34})$ ，其中 R^{34} 为氢； R^{13} 代表 $-\text{C}(\text{R}^{33})=$ ，其中 R^{33} 为 COOH ；以及 R^{14} 代表 $-\text{W}-\text{C}'''-\text{R}^{37}$ ，其中 R^{37} 代表亚甲基，以及 W 代表 S （对于青霉烯）， $\text{C}(\text{R}^{35})$ （对于碳代青霉烯），或 O （对于 Clavams）。这类内酰胺部分见下列文献所述，均列入本文作为参考：R. Wise, “In Vitro and Pharmacokinetic Properties of the Carbapenems”, 30 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 343 (1986)；和 S. McCombie 等, “Synthesis and In Vitro Activity of the Penem Antibiotics”, 8 Medicinal Research Reviews 393 (1988)。

其它优选的本发明的内酰胺部分包括具有下述代表结构的青霉素：



其中（参照式 II），键“a”代表单键，键“b”代表单键； R^{12} 代表 $-C(R^{12a})-$ ，其中 R^{12a} 为氢； R^{13} 代表 $-CH(R^{13a})-$ ，其中 R^{13a} 为 COOH；以及 R^{14} 表示 $-W-C'''-(R^{14a})-R^{14b}-$ ，其中 R^{14a} 表示甲基， R^{14b} 为亚甲基，以及 W 代表 S。

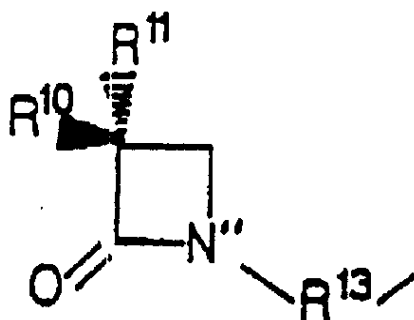
其它优选的内酰胺的部分包括具有下述代表结构的单环 β -内酰胺：



其中（参照式（II）），键“a”表示单键；键“b”不存在； R^{12} 表示 $-C(R^{12a})-$ ，其中 R^{12a} 为氢； R^{14} 不存在；以及 R^{13} 代表

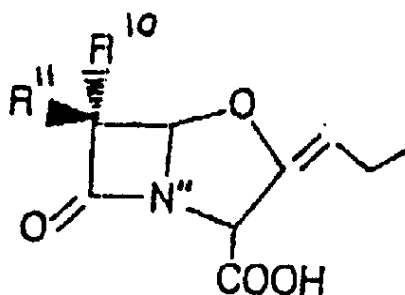
$-\text{SO}_3\text{H}$ (对于 monobactam), $-\text{PO}(\text{OR}^{34})\text{OH}$ (对于单磷酸); $-\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{34})(\text{R}^{35})$ (对于 monocarbam), $-\text{OSO}_3\text{H}$ (对于 monosulfactam), $-\text{CH}(\text{R}^{35})\text{COOH}$ (对于诺卡杀菌素) 或 $\text{OCH}(\text{R}^{34})\text{COOH}$ 。这类内酰胺部分见 C. Cimarusti 等人的 "Monocyclic β -lactam Antibiotics", 4 Medicinal Research Reviews 1 (1984) 中所述, 此处列为本文参考。

其它优选的内酰胺部分包括具有下述代表结构的单环 β -内酰胺:



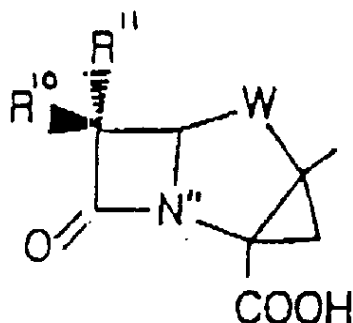
其中 (参照式 II), 键 "a" 不存在, 键 "b" 为单键; R^{12} 为 $-\text{C}(\text{R}^{21})(\text{R}^{22})-$, 其中 R^{21} 和 R^{22} 均为氢; 以及 R^{14} 不存在。

其它优选的内酰胺部分包括具有下述代表结构的 Clavams:



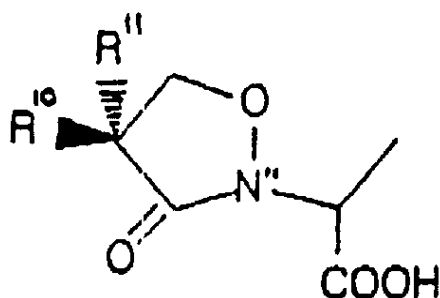
其中，（参照式（II）），键“a”为单键；键“b”为单键； R^{12} 为 $-(R^8)-$ ，其中 R^8 为氢； R^{13} 为 $-CH(R^{33})-$ ，其中 R^{33} 为 $COOH$ ；以及 R^{14} 表示 $W-C''' = (R^8)-R^{37}$ ，其中 R^8 代表氢， R^{37} 代表亚甲基，以及 W 表示 O 。

其它优选的内酰胺部分包括具有下述代表结构的 2, 3 - methyleno - penams 和 -Carbapenams



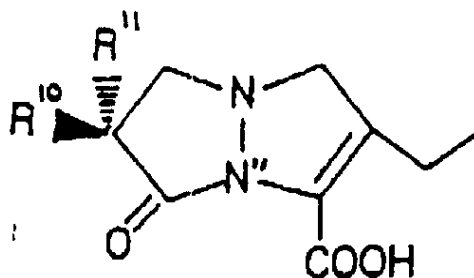
其中（参照式（II）），键“a”表示单键；键“b”表示单键； R^{12} 表示 $-C(R^8)-$ ，其中 R^8 表示氢； R^{13} 表示 $-C^*(R^{33})$ ，其中 R^{33} 为 $COOH$ ；以及 R^{14} 表示 $W-C'''(R^{38})-R^{37}$ ，其中 R^{37} 不存在， R^{38} 与 C^* 连结形成 3 - 员碳环，以及 W 表示 $C(R^{38})$ 或硫。

本发明内酰胺部分还包括下述代表结构的 Lactivicin 类似物：



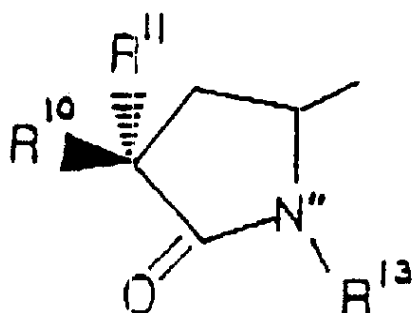
其中（参照式（II）），键“a”不存在；键“b”为单键； R^{12} 为 $-\text{CH}_2 - R^{32}$ ，其中 R^{32} 表示O； R^{13} 表示 $-\text{CH}(R^{33})$ 。其中 R^{33} 表示COOH；以及 R^{14} 不存在。

另一内酰胺部分是以下式为代表的吡唑烷酮：



其中（参照式（II）），键“a”是单键；键“b”是双键； R^{12} 是 $-\text{CH}_2 - R^{28} -$ ，其中 R^{28} 是 $-\text{N}-$ ； R^{13} 是 $-\text{C}(R^{33}) -$ ，其中 R^{33} 是COOH；以及 R^{14} 是 $\text{W}-\text{C}'' - R^{37}$ ，其中 R^{37} 是亚甲基，W是C(R^{38})。

另一内酰胺部分是以下式为代表的 γ -内酰胺：



其中（参照式（II）），键“a”是单键，键“b”不存在； R^{12} 是 $-\text{CH}_2 - \text{R}^{28} -$ ，其中 R^{28} 是 $-\text{C}(\text{R}^{29})_2-$ 且 R^{29} 是氢； R^{13} 是 $-\text{SO}_3\text{H}$ ， $-\text{PO}(\text{OR}^{34})\text{OH}$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{34})(\text{R}^{35})$ ， $-\text{OSO}_3\text{H}$ ， $-\text{CH}(\text{R}^{35})\text{COOH}$ ，或 $-\text{OCH}(\text{R}^{34})\text{COOH}$ ；及 R^{14} 不存在。

优选的含内酰胺的部分包括异头孢烯，异氧杂头孢烯，氧杂头孢烯，碳代头孢烯，青霉素，青霉烯，碳代青霉烯以及单环 β -内酰胺。更优选青霉烯，碳代青霉烯及单环 β -内酰胺。对本发明化合物来说，特别优选的载有内酰胺的部分是青霉烯。

在式（II）中， R^{10} 可以是取代在处于有抗菌活性的内酰胺羰基邻位、具有主体化学活性的碳原子上的任何基团（此处术语“抗菌活性的内酰胺”是指具有抗菌活性的含内酰胺的化合物，但它不连接有噻诺酮取代基）。例如对于氧杂头孢烯和碳代头孢烯来说，该活性位置为 β -位（即7- β 位），对于青霉烯，碳代青霉烯，（Clavams和clavams）该活性位置是 α -位。

对于本领域中的普通技术人员来说，合适的 R^{10} 是显而易见的。如下列文献中所述，很多这种 R^{10} 基团是本领域中公知的（此处列出所有文献作为参考）：Cephalosporins 和 Penicillins ; Chemistry

和 Biology (E .Flynn , editor , 1972) ; Chemistry 和 Biology of β - Lactam Antibiotics (R . Morin et al ., editors , 1987) ; " The Cephalosporin Antibiotics : Seminar - in - Print " , 34 Drugs (Supp . 2) I (J . Williams , editor , 1987) ; New β - Lactam Antibiotics : A Review from Chemistry of Clinical Efficacy of the New Cephalosporins (H . Neu , editor , 1982) ; M. Sassiver et al ., in Structure Activity Relationships among the Semi - synthetic Antibiotics (D. Perlman , editor , 1977), W . Durckheimer et al ., " Recent Developments in the Field of β - Lactam Antibiotics " , 24 Angew , Chem . Int . Ed . Engl , 180 (1985); G . Rolinson , " β - Lactam Antibiotics " , 17 J . Antimicrobial Chemotherapy 5 (1986) ; 欧洲专利公开说明书 1 8 7 , 4 5 6 , Jung , 1986 年 7 月 1 6 日公开 ; 和世界专利公开说明书 8 7 / 0 5 2 9 7 , Johnston et al . , 1 9 8 7 年 9 月 1 1 日公开。

对于青霉烯，碳代青霉烯，Clavams 和 Clavams , R^{10} 优选低级烷基，或羟基取代的低级烷基。特别优选的 R^{10} 基团包括氢，羟甲基，乙基，[1 (R) - 羟乙基]，[1 (R) - [(羟基磺酰基) 氧乙基]] 及 [1 - 甲基 - 1 - 羟乙基]。

除青霉烯，碳代青霉烯，Clavams 和 Clavams 之外，优选的 R^{10} 是酰氨基如乙酰氨基，优选被芳基，杂芳基，芳氧基，杂芳基硫代及低级烷硫基取代；芳基甘氨酸酰氨基，优选被杂芳基羰基及环杂烷基羰基取代；芳基羰基氨基；杂芳基羰基氨基及低级烷氧基亚氨基乙

酰氨基，优选被芳基和杂芳基取代。特别优选的 R^{10} 是通式 $R^{18} - (CH_2)_m - C(=O)NH -$ 的酰氨基，其中 R^{18} 是 R^{17} 。这些优选的 R 基团包括：

[(2 - 氨基 - 5 - 卤 - 4 - 噻唑基) 乙酰基] 氨基；

[(4 - 氨基吡啶 - 2 - 基) 乙酰] 氨基；

[[(3 , 5 - 二氯 - 4 - 氧 - 1 (4 H) - 吡啶基) 乙酰基] 氨基]；

[[[2 - (氨基甲基) 苯基] 乙酰基] 氨基]；

[[1 H - 四唑 - 1 - 基] 乙酰基] 氨基]；

[(氰乙酰基) 氨基]；

[(2 - 噻吩基乙酰基) 氨基]；

[[(2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) 乙酰基] 氨基]；和

3 - [- 2 - 氨基] - 2 - 氧乙基斯德酮；

当 R^{10} 是 $R^{18} - (CH_2)_m - C(=O)NH -$ 及 R^{18} 是 Y' 时，优选的 R^{10} 包括：

[氨基磺酰基苯基乙酰基] 氨基；

[[(4 - 吡啶基硫代) 乙酰基] 氨基

[[[(氰基甲基) 硫代] 乙酰基] 氨基]；

(S) - [[[(2 - 氨基 - 2 - 羧基乙基) 硫代] 乙酰基] 氨基]；

[[[(三氟甲基) 硫代] 乙酰基] 氨基]；及

(E) - [[[(2 - 氨基羧基 - 2 - 氟乙烯基) 硫代] 乙酰基] 氨基]。

当 R^{10} 是 $R^{18} - (CH_2)_m - C(=O)NH -$ 且 R^{18} 是 $-C$

H (Y²) (R¹⁷) 时, 优选的 R¹⁰ 包括:

[羧基苯基乙酰基] 氨基;

[(苯氧羰基) 苯基乙酰基] 氨基;

[4 - 甲基 - 2, 3 - 二氧代 - 1 - 哌嗪羰基 - D - 苯基甘氨酸基] 氨基;

[[[3 - (2 - 呋喃基亚甲基氨基) - 2 - 氧 - 1 - 咪唑烷基羰基] 氨基] 苯基] 乙酰基] 氨基;

(R) - [(氨基苯基乙酰基) 氨基];

(R) - [[氨基 (4 - 羟基苯基) 乙酰基] 氨基];

(R) - [(氨基 - 1, 4 - 环己二烯 - 1 - 基乙酰基) 氨基];

[(羟基苯基乙酰基) 氨基];

(R) - [[[[(4 - 乙基 - 2, 3 - 二氧代 - 1 - 哌嗪基) 羰基] 氨基 - (4 - 羟乙基) 乙酰基] 氨基];

(R) - [[[[(5 - 羧基 - 1 H - 咪唑 - 4 - 基) 羰基] 氨基] 苯基] 乙酰基] 氨基];

(R) - [[[[(4 - 羟基 - 6 - 甲基 - 3 - 吡啶基) 羰基] 氨基] (4 - 羟基苯基) 乙酰基] 氨基];

(R) - [(苯基磺基乙酰基) 氨基];

(2 R, 3 S) - [[2 - [[(4 - 乙基 - 2, 3 - 二氧 - 1 - 哌嗪基) 羰基] 氨基] - 3 - 羟基 - 1 - 氧丁基] 氨基];

[[羧基 (4 - 羟基苯基) 乙酰基] 氨基];

(R) - [[氨基 [3 - [(乙基磺酰基) 氨基] 苯基] 乙酰基] 氨基];

(R) - [[氨基 (苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) 乙酰基] 氨基];

(R) - [[氨基 (2 - 萘基) 乙酰基] 氨基] ;

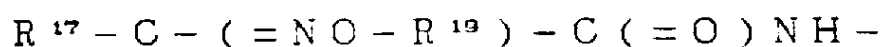
(R) - [[氨基 (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) 乙酰基] 氨基] ;

[[[[(6 , 7 - 二羟基 - 4 - 氧 - 4 H - 1 - 苯并吡喃 - 3 - 基) 羰基] 氨基] (4 - 羟基苯基) 乙酰基] 氨基] ;

(R, R -) [[2 - [4 - [2 - 氨基 - 2 - 羧乙基氧羰基] 氨基苯基] - 2 - 羟乙酰基] 氨基] ; 及

(S) - [[(5 - 羟基 - 4 - 氧 - 1 (4 H) - 吡啶 - 2 - 基) 羰基氨基 (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) 乙酰基] 氨基] 。

其它优选的 R^{10} 是 $R^{17} - C(=CH R^{20}) - C(=O)NH -$, 另一类优选的 R^{10} 基团 (除青霉烯, 羧代青霉烯, clavams 和 clavams 以外的含内酰胺部分) 如下式 :



这类优选的 R^{10} 基团的例子是 :

2 - 苯基 - 2 - 羟基亚氨基乙酰基 ;

2 - 噻吩基 - 2 - 甲氧基亚氨基乙酰基 ; 及

2 - [4 - (γ - D - 谷氨酰氧) 苯基] - 2 - 羟基亚氨基乙酰基 ;

(Z) [[(2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) (甲氧基亚氨基) 乙酰基] 氨基] ;

[[(2 - 呋喃基 (甲氧基亚氨基) 乙酰基] 氨基] ;

(Z) - [[(2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) [(1 - 羧基 - 1 - 甲基) 乙氧基亚氨基] 乙酰基] 氨基] ;

(Z) - [[(2-氨基-4-噻唑基) (1-羧基甲氧基亚氨基) 乙酰基] 氨基] ;

[[(2-氨基-4-噻唑基) [(1H-咪唑-4-基甲氧基) 亚氨基] 乙酰基] 氨基] ;

(Z) - [[(2-氨基-4-噻唑基-3-氧化物) (甲氧基亚氨基) 乙酰基] 氨基] ; 及

(S, Z) - [[(2-氨基-4-噻唑基) [羧基 (3, 4-二羟基苯基) 甲氧基亚氨基] 乙酰基] 氨基] 。

合适的 R¹¹ 基团是本技术领域中公知的, 如下述文献中所规定 (此处列出作为参考): W. Durckheimer et al., "Recent Developments in the Field of Beta - Lactam Antibiotics", 24 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 180 (1985); G. Rolinson, "Beta - Lactam Antibiotics", 17 J. Antimicrobial Chemotherapy 5 (1986) 及欧洲专利公开说明书 1 8 7, 4 5 6, Jung, 1 9 8 6 年 7 月 1 6 日公开。优选的 R¹¹ 包括氢, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 硫甲基, 卤素, 氰基, 甲酰基及甲酰氨基。特别优选的 R¹¹ 基团是氢, 甲氧基, 卤素及甲酰氨基。

式 (I) 中的基团 A¹, A², A³, R¹, R³, 和 R⁴ 构成了本文所述“喹诺酮”部分, 它们是具有抗菌活性的本技术领域公知的任何各种喹诺酮, 1, 5-二氮杂萘或相关的杂环化合物。如下述文献所述, 这些杂环部分是本技术领域公知的, 此处列出作为参考: J. Wolfson et al., "The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance and Spectra of Activity In Vitro", 28 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 581

(1985) ; 和 T .Rosen et al ., 31 J. Med Chem , 1586(1988)
T . Rosen et al ., 31 J. Med . Chem . 1598 (1988) ; G .
Klopman et al., 31 Antimicrob . Agents Chemother , 1831
(1987) ; 31 : 1831 - 1840 ; J . P .Sanchez et al ., 31 J .
Med . Chem . 983 (1988) ; J . M . Domagala et al ., 31 J .
Med . Chem .991 (1988) ; M . P . Wentland et al ., in 20
Ann . Rep . Med . Chem . 145 (D . M . Baily , editor ,1986) ;
J . B. Cornett et al ., in 21 Ann . Rep . Med . Chem . 139
(D .M .Bailey , editor , 1986) ; P . B .Fernandes et al.,
in 22 Ann . Rep . Med . Chem . 117 (D.M. Bailey ,editor ,
1987) ; R. Albrecht , 21 Proq . Drug Research 9 (1977) ;
和 P.B . Fetnandes et al., in 23 Ann , Rep . Med . Chem .
(R . C . Allen , editor , 1987) 。

优选的噻诺酮部分是其中的 A^1 为 $C(R^7)$, A^2 为 $C(R^2)$)
及 A^3 为 $C(R^5)$) (即噻诺酮) ; 其中的 A^1 为氮, A^2 为
 $C(R^2)$) 及 A^3 为 $C(R^5)$) (即 1, 5 - 二氮杂萘) ; 其中的 A^1
为 $C(R^7)$, A^2 为 $C(R^2)$) 及 A^3 为氮 (即噻啉酸衍生物) 以
及其中的 A^1 为氮, A^2 为氮及 A^3 为 $C(R^5)$) (即吡啶并嘧啶衍
生物) 。更优选的噻诺酮部分是其中的 A^1 为 $C(R^7)$, A^2 为
 $C(R^2)$) 及 A^3 为 $C(R^5)$) (即噻诺酮) ; 其中的 A^1 为氮, A^2
为 $C(R^2)$) 及 A^3 为 $C(R^5)$) (即 1, 5 - 二氮杂萘) 。特别优
选的噻诺酮部分为其中的 A^1 为 $C(R^7)$, A^2 为 $C(R^2)$) 及 A^3
为 $C(R^5)$) (即噻诺酮) 。

R^1 优选烷基, 芳基, 环烷基及烷氨基。更优选的 R^1 是乙基,

2-氟乙基, 2-羟基乙基, 叔丁基, 4-氟苯基, 2, 4-二氟苯基, 甲氨基及环丙基; 环丙基是最优选的 R^1 基团。优选的喹诺酮部分也包括其中的 A^1 是 $C(R^7)$ 以及 R^1 和 R^7 一起构成含有氧或硫原子的 6 元杂环的那些喹诺酮。

R^2 优选氢和卤素; 更优选的 R^2 是氯和氟; 氟是特别优选的 R^2 基团。

优选的 R^3 是含氮的杂环, 特别优选 5-8 员含氮杂环。杂环还可含其它杂原子, 如氧, 硫或另一个氮, 最好是氮。U. S. 4, 599, 334 (Petersen et al., 1986. 7. 8) 及 U. S. 4, 670, 444 (Grohe et al., 1987. 6. 2) 披露了这种杂环基, (此处两篇专利作为参考) 优选的 R^3 基团包括未取代或取代的吡啶, 哌啶, 吗啉, 二氮杂双环 [3. 1. 1] 庚烷, 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷, 二氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷, 二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷, 噻唑烷, 咪唑烷, 吡咯, 硫杂吗啉; 以及特别优选的 R^3 基团如下述: 哌嗪, 3-甲基哌嗪, 3-氨基吡咯烷, 3-氨基乙基吡咯烷, N, N-二甲氨基吡咯烷, N-甲氨基甲基吡咯烷, N-乙氨基甲基吡咯烷, 吡啶, N-甲基哌嗪及 3, 5-二甲基哌嗪。

本发明的喹诺酮基内酰胺的特殊物理, 化学及药理学性质可能依赖于构成本化合物的必不可少的内酰胺部分, 喹诺酮部分及联接部分的特殊的结合。例如, 选择特定的必不可少部分可能影响该喹诺酮基内酰胺对于抗菌机理有关的敏感性 (例如青霉素酶活性)。

优选的内酰胺部分, 喹诺酮部分及 QLAs 如下述文献所述 (此处列出作为参考): EP 3 661 89 (White 和 Demuth, 1990

5. 2) ; EP 3 3 5, 2 9 7 (Albrecht et . al. , 1 9 8 9 , 1 0 . 4) 以及 U . S . P . 申请号 NO 0 7 / 5 1 1 , 4 8 3 (Demuth 和 White , 1 9 9 0 . 4 . 1 8 提交)。

本发明的方法包括以下步骤：

- (1) 使式 $B - L^4 - H$ 的内酰胺化合物和光气反应，生成式 $B - L^4 - C(=O) - Cl$ 的中间体；
- (2) 使上述中间体化合物和式 $Q - L^3 - R^{44}$ 的喹诺酮偶联，其中 R^{44} 是氢， $Si(R^{45})_3$ 或 $Sn(R^{45})_3$ 及 R^{45} 是低级烷基。

此外，在反应和偶联前，上述方法最好还包括保护内酰胺和喹诺酮的步骤。特别是 R^4 和 R^{13} 上的羧酸盐基用酯基保护。然后使偶联后形成的化合物除去酯基而脱保护，得到游离酸。

因之，本发明的优选方法还包括：

- (a) 在上述反应前，形成上述内酰胺的酯的步骤；
- (b) 在上述偶联反应前，形成上述喹诺酮的酯的反应步骤；
- (c) 偶联反应后，上述基团被除去的脱保护步骤。

用于上述保护步骤的合适的易水解的酯是本技术领域公知的。例如，它们包括，烯丙基，苄基，对甲氧苄基，对硝基苄基，二苯甲基，甲基，乙基，2，2，2-三氯乙基，2-三甲基甲硅烷基乙基，2-甲硫基乙基，三甲基甲硅烷基，叔丁基二苯基甲硅烷基，叔丁基及三丁基甲锡烷基的酯。有关羧酸盐及其它官能团适用的这些酯，保护及脱保护化学见“Protective Groups in Organic Synthesis”(T . W .Greene ; J . Wiley and Sons (1981)) 中所述。此处指出作为参考。

另外，根据所用的特殊的内酰胺及喹诺酮化合物，还可能需要保

护或封闭其它官能基（例如 R^{10} 取代基或内酰胺化合物），以便在偶联步骤中防止不需要的竞争性付反应出现。羟基取代基的保护基包括醚，酯及碳酸酯；氨基取代基的保护基包括氨基甲酸酯和酰胺。假如使用了各种保护基，那么就需要不使偶联产物分解的适当的脱保护步骤，以便得到有抗菌活性的产物。保护和脱保护反应的化学被公开在各类化学文献中。

在一优选的方法中，在偶联步骤中使用甲硅烷化的喹诺酮化合物，其中喹诺酮化合物的 R^{44} 是 $Si(R^{45})_3$ 及 R^{45} 是低级烷基。优选的 R^{45} 是甲基或乙基。另外， R^{45} 基可以独立地被选择，以使 $Si(R^{45})_3$ 不必含三个相同的 R^{45} 取代基。

可以使用本领域中公知的任何甲硅烷基化试剂，以便通过甲硅烷基化试剂和 R^{44} 是氢的喹诺酮化合物之间的反应形成甲硅烷基喹诺酮化合物。例如，这些甲硅烷基化试剂包括氯三甲基硅烷，N-甲基-N-三甲基甲硅烷基-三氟乙酰胺、N，N-双（三甲基甲硅烷基）脲，1-三甲基甲硅烷基咪唑，双（三甲基甲硅烷基）三氟乙酰胺及N，O-双（三甲基甲硅烷基）乙酰胺。而且，使用甲硅烷基化试剂形成甲硅烷基化的喹诺酮化合物也可以得到作为保护基的喹诺酮的 R^4 羧酸盐的甲硅烷基酯，使用众所周知的脱保护化学技术，可以除去这些酯。

反应步骤和偶联在使用任何各种适当溶剂的溶液中进行。这些溶剂包括，例如卤代烃如二氯甲烷，氯仿和二氯乙烷，醚如乙醚和四氢呋喃（THF），芳香族溶剂如苯和甲苯及其它们的混合物。优选卤代烃作溶剂。优选的偶联步骤是把一含喹诺酮化合物的溶液加到含中间体化合物的溶液中。

反应步骤和偶联步骤优选在 -92°C —约 22°C 下的低温中进行。优选的温度是约 -80°C — 0°C ，更优选约 -80°C — -40°C 。最好在反应步骤和偶联步骤中将试剂混合，以便能够将温度控制在上述范围内。

制备各种内酰胺及噻诺酮原料的方法是本技术领域公知的。例如，制备内酰胺部分的方法记载于下述参考文献中，此处全都列出作为参考（包括在这些参考文献中所引述的文章）：Cephalosporins 和 Penicillins : Chemistry 和 Biology (E. H. Flynn , ed , 1972) Chapters 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15 和 Appendix I ; Recent Advances in the Chemistry of β - Lactam Antibiotics (A. G. Brown 和 S. M .Roberts, ed., 1985) ; Topics in Antibiotic Chemistry , Vol . 3, (Part B) 和 Vol . 4, (P . Sommes , ed., 1980) ; Recent Advances in the Chemistry of β - Lactam Antibiotics (J . Elks , ed ., 1976) ; Structure - Activity Relationships Among the Semisynthetic Antibiotics (D . Perlman , ed , 1977) ; Chapt s . 1, 2, 3, 4 ; Antibiotics . Chemotherapeutics 和 Antibac-terial Agents for Disease Control (M. Grayson , ed , 1982) ; Chemistry 和 Biology of β - Lactam Antibiotics , Vols 1-3 (K . B. Morin 和 M. Gorman , eds , 1982) ; 4 Medicinal Research Reviews 1-24 (1984) ; 8 Medicinal Research Review 393 - 440 (1988) ; 24 Angew . Chem . Int . Ed . Engl , 180 - 202 (1985) ; 40 J . Antibiotics 182 - 189 (1987) ; 欧洲专利公开说明书 266 , 060 ; 42 J . Antibiotics 993 (1989) ; 美国专利

4 , 742 , 053 ; 35 Chem . Pharm . Bull . 1903 - 1909 (1987) ;
 32 J. Med . Chem . , 601 - 604 (1989) ; 美国专利 4, 791,106 ;
 日本专利公开说明书 62/158291 ; 31 J. Med . Chem . 1987 -
 1993 (1988) ; 30 J. Med . Chem . , 514 - 522 (1987) ; 28
Tet . Let . 285 - 288 (1987) ; 28 Tet . Let . 289 - 292
 (1987) ; 52 J. Org . Chem . , 4007 - 4013 (1987) ; 40 J.
Antibiotics , 370 - 384 (1987) ; 40 J. Antibiotics ,
 1636 - 1639 (1987) ; 37 J. Antibiotics , 685 - 688 (1984) ;
 23 Heterocycles , 2255 - 2270 ; 27 Heterocycles , 49 - 55 ;
 33 Chem , Pharm . Bull . 4371 - 4381 (1985) ; 28 Tet .
Let , 5103 - 5106 (1987) ; 53 J. Org . Chem . , 4154 - 4156
 (1988) ; 39 J . Antibiotics , 1351 - 1355 (1986) ; 59
Pure and Appl . Chem . , 467 - 474 (1987) ; 1987 J. C.
S. Chem. Comm . , 44 Tetrahedron , 3231 - 3240 (1988) ;
 28 Tet . Let . , 2883 - 2886 , (1987) ; 40 J. Antibiotics ,
 1563 - 1571 (1987) ; 33 Chem , Pharm . Bull . , 4382 -
 4394 (1985) ; 37 J. Antibiotics , 57 - 62 (1984) ; 美国专
 利 4, 631, 150 ; 34 Chem . Pharm . Bull . , 999 - 1014
 (1986) ; 52 J . Org . Chem . , 4401 - 4403 (1987) ; 39
Tetrahedron , 2505 - 2513 (1983) ; 38 J . Antibiotics ,
 1382 - 1400 (1985) ; European Patent Application
 053 , 815 ; 40 J . Antibiotics , 1563 - 1571 (1987) ;
 40 J. Antibiotics , 1716 - 1732 (1987) ; 47 J. Org .
Chem . , 5160 - 5167 (1981) ; 美国专利 4,777,252 ; 美国专

利 4,762,922 ; 欧洲专利公开说明书 287,734 ; 美国专利 4,762,827 ; 欧洲专利公开说明书 282,895 ; 欧洲专利公开说明书 282,365 ; 和美国专利4,777,673 。

制备在本发明方法中使用的噻诺酮化合物和一般方法记载于下述参考文献, 此处全都列出作为参考 (包括在这些文献引证的文章) :

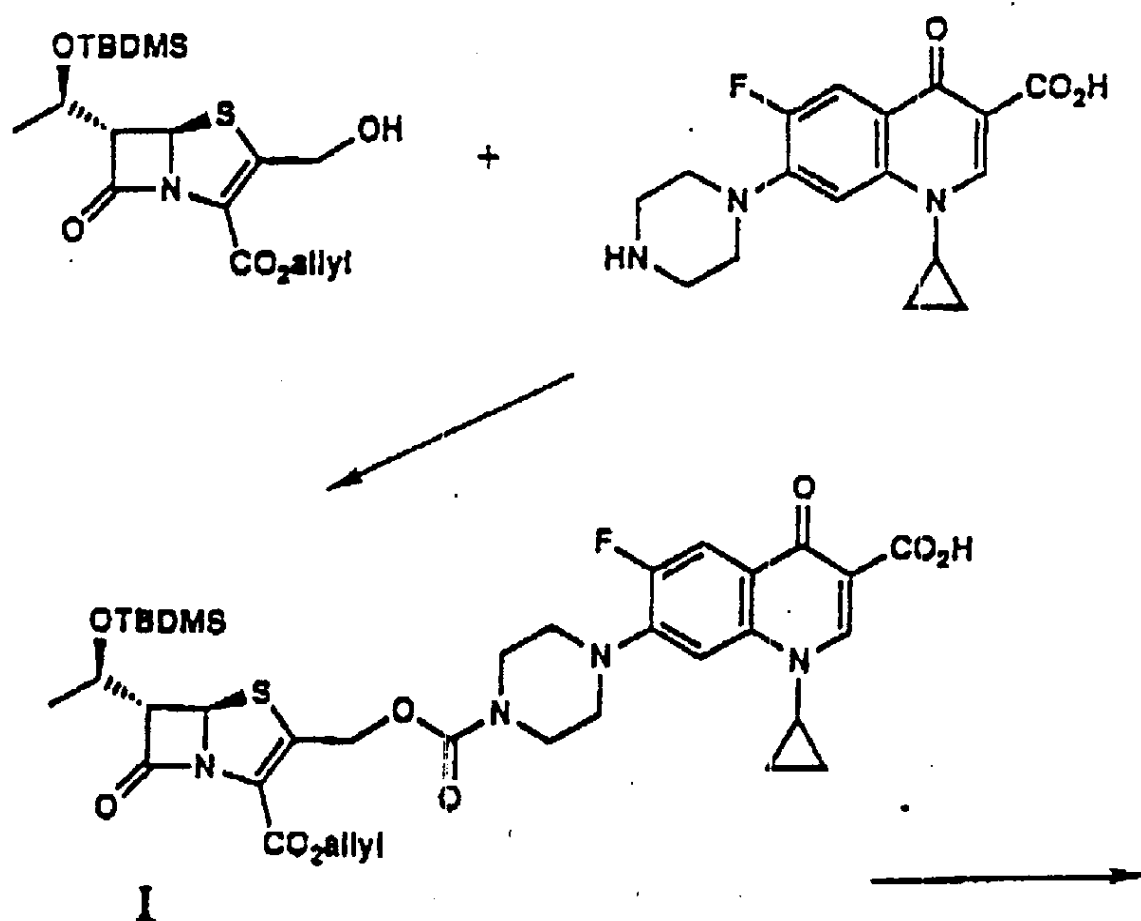
21 Progress in Drug Research , 9 - 104 (1977) ; 31 J . Med . Chem . , 503 - 506 (1988) ; 32 J . Med . Chem . , 1313-1318(1989); 1987 Liebigs Ann . Chem . , 871 - 879 (1987) ; 14 Drugs Exptl . Clin . Res . , 379 - 383 (1988) ; 31 J . Med . Chem . , 983 - 991 (1988) ; 32 J . Med . Chem . , 537 - 542 (1989) ; 78 J . Pharm . Sci . , 585 - 588 (1989) ; 26 J . Het . Chem . , (1989) ; 24 J . Het . Chem . , 181 - 185 (1987) ; U . S . Patent 4,599,334 , 35 Chem . Pharm . Bull . , 2281 - 2285 (1987); 29 J . Med . Chem . , 2363 - 2369 (1986) ; 31 J . Med . Chem . , 991 - 1001 (1988) ; 25 J . Het . Chem . , 479 - 485 (1988) ; 欧洲专利公开说明书 266,576 ; 欧洲公开专利说明书 251,308 ; 36 Chem . Pharm . Bull . , 1223 - 1228 (1988) ; 欧洲专利公开说明书 227,088 ; 欧洲专利公开说明书 227,039 ; 欧洲专利公开说明书 228,661 ; 31 J . Med . Chem . , 1586 - 1590 (1988) ; 31 J . Med . Chem . , 1598 - 1611 (1988) ; 和 23 J . Med . Chem . , 1358 - 1363 (1980) 。本文所用的噻诺酮化合物的制备也记载于: EP 366,189 (White 和 Demuth, 1990. 5. 2 公开) ; EP 335,297 (Albrecht et al 1989. 5. 2 公开) ;

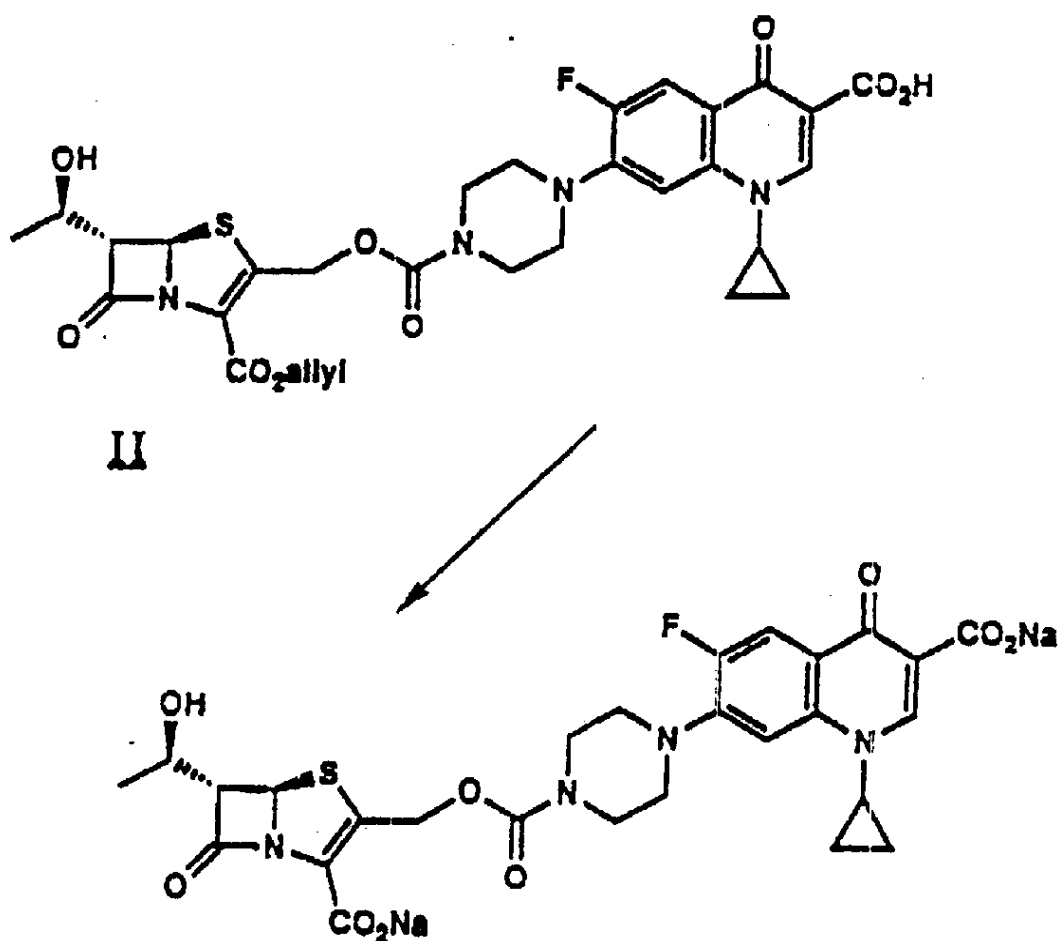
10.4公开); U.S.P. 申请号 07/511483 (Demuth 和 White, 1990.4.18 提交), 在此列出作为参考。

下述的非限制性实施例阐明本发明的方法。

实施例 1

[5R-[5a, 6a]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-7-噻啉基)-1-嘧啶基]羧氧基]甲基]-6-[(R)-1-羟乙基]-7-氧-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸二钠盐的制备





1 l 的三颈烧瓶装好低温温度计，架空的搅拌器及 500 ml 的滴液漏斗。于氮气氛下将该烧瓶干燥并在干冰/丙酮浴中冷至约 -78°C 。用注射器通过滴液漏斗加入光气 (60 ml, 20% 的甲苯溶液)，然后用二氯甲烷淋洗滴液漏斗并加入到烧瓶中，再将 [5R-[5a, 6a]]-6-[(R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧)乙基]-3-羟甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯 (40 g) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (20 ml) 的二氯甲烷 (150 ml) 溶液通过套管转移到 1 l 烧瓶上的滴液漏斗中，将此溶液滴加到光气溶液中，其加入速度应使溶液

的温度维持在 -75°C — -70°C 之间(约2.5小时)。另外于室温下,将N-甲基-N-三甲基甲硅烷基-三氟乙酰胺(56 ml)加入到1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-嘧啶基)-3-喹啉羧酸(33.2 g)于250 ml二氯甲烷中的悬浮液中。将所得溶液通过套管转移到1 l 烧瓶上的滴液漏斗中,并加入到反应混合物中,其加入速度应在约1.5小时内,使反应温度维持在 -75°C 至 -70°C 之间。将反应混合物搅拌约15分钟,移去冷浴加50 ml水,随后使溶液温热至约 -10°C ,再加一份水(50 ml),并使混合物继续温热至 10°C 。

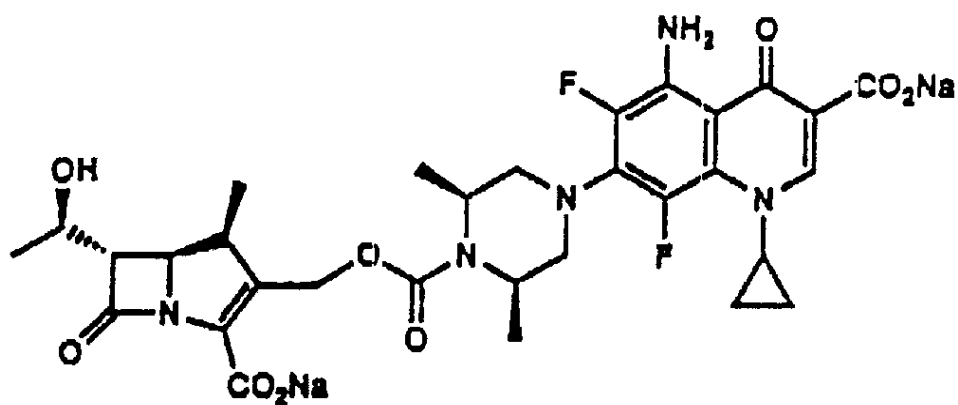
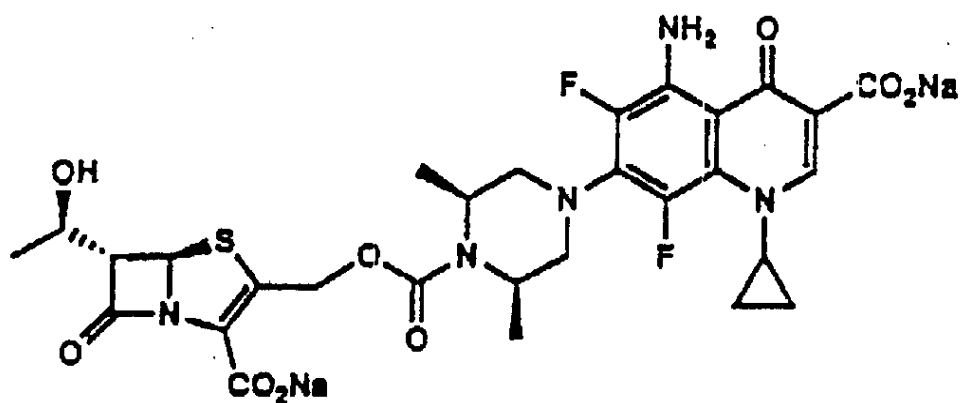
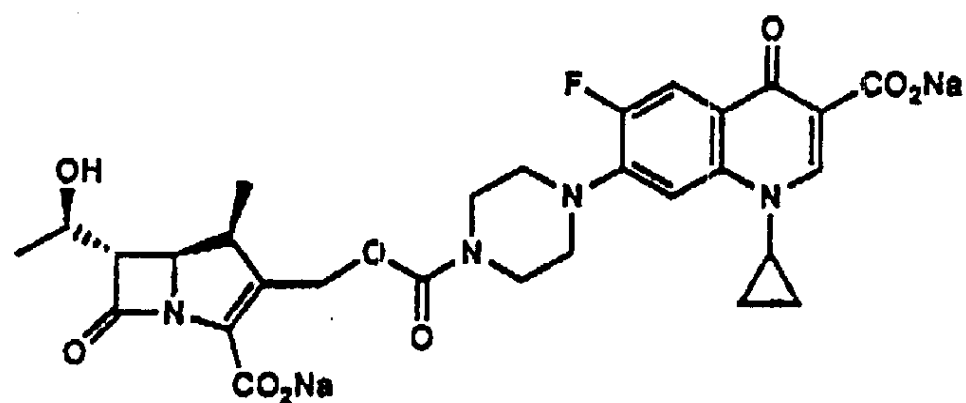
将溶液过滤,用水萃取,盐水洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩至约200 ml。在搅拌下,往所得溶液中加入甲醇(约400 ml),立即出现灰白色固体沉淀。搅拌15分钟后,过滤出固体,用甲醇洗涤,再用乙醚洗,在高真空下干燥,得到约57 g 产品 I。

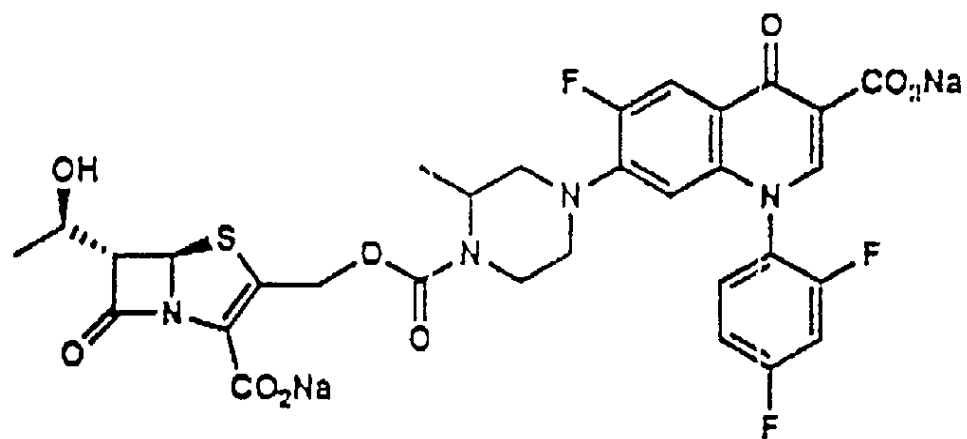
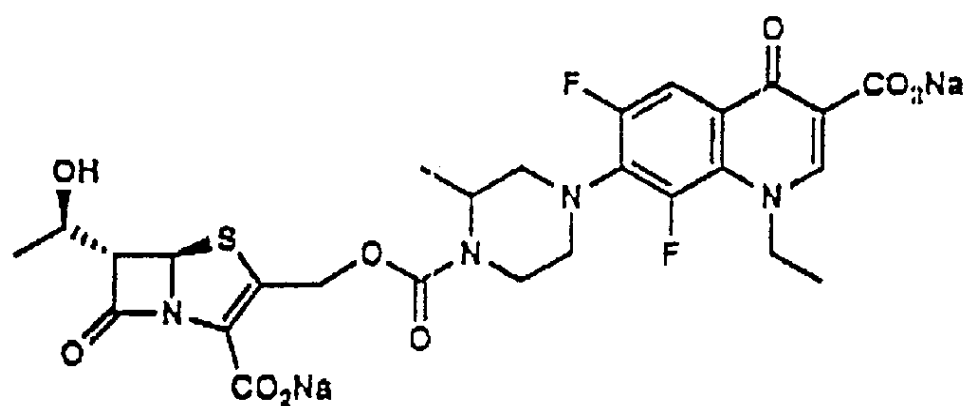
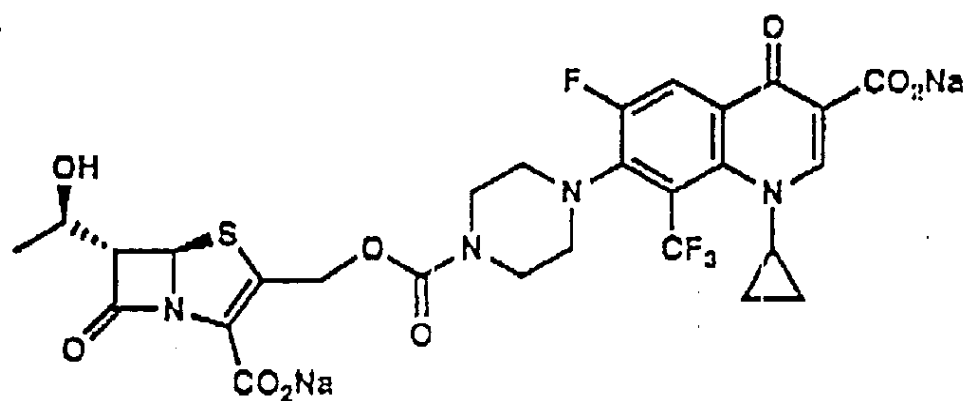
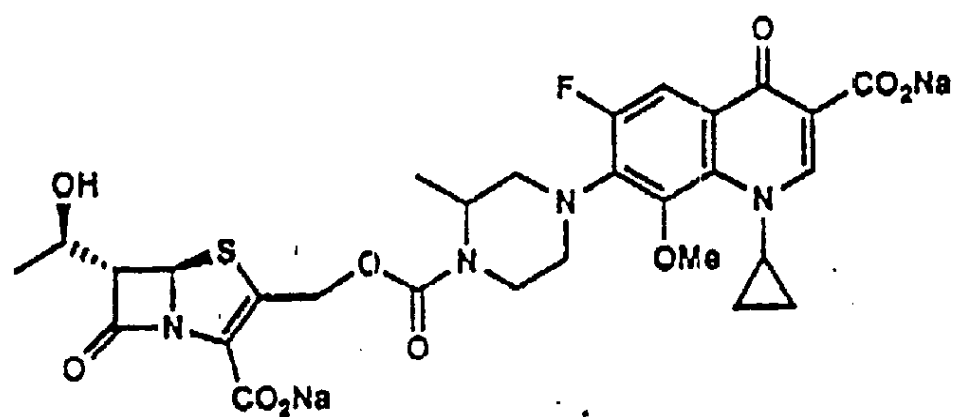
于室温下往产品 I (26 g) 的含19 ml乙酸的360 ml THF的混合物中迅速加入四丁基氟化铵(32 g) 的THF(640 ml)溶液,将反应物搅拌24小时,真空浓缩至干,残留物溶在二氯甲烷(400 ml)中,用水萃取两次,用盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤,浓缩至约250 ml。用等体积的乙醚稀释上述溶液,过滤收集沉淀出的产品,风干后得到约18 g 产品 II。

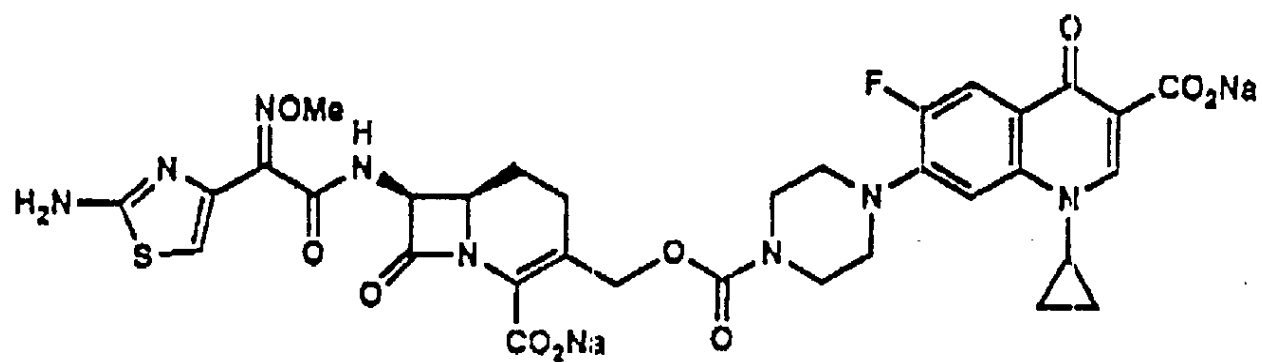
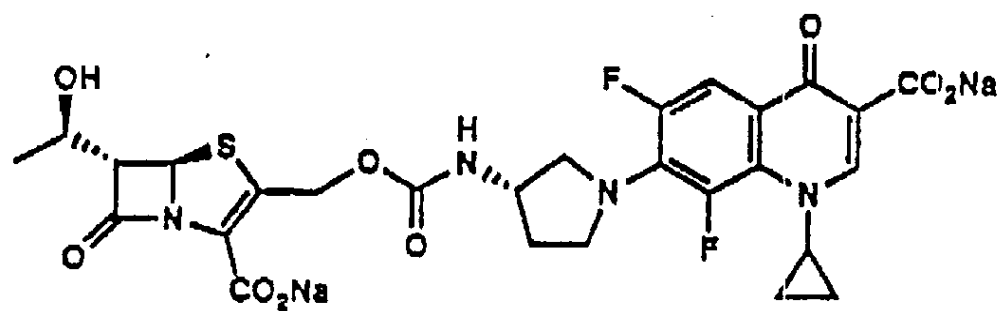
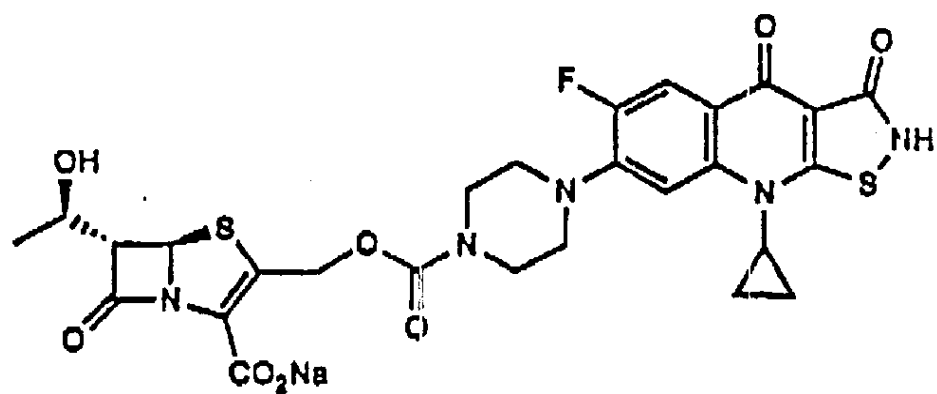
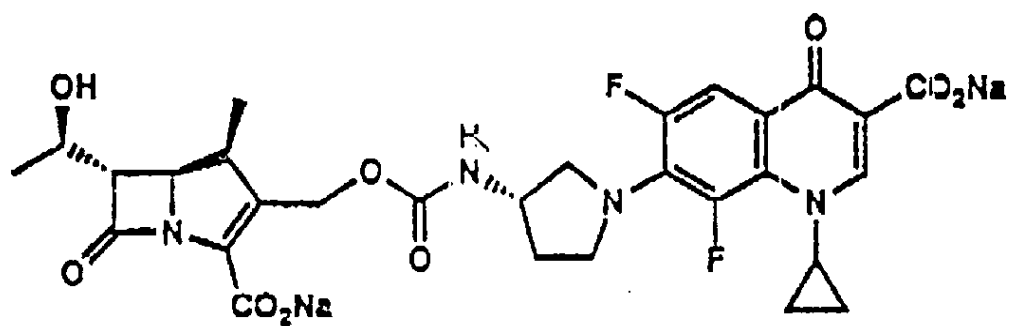
于 0°C 下往产品 II (5.2 g) 的二氯甲烷(500 ml)溶液中加入0.76 ml水和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.13 g),随后再迅速加入三丁基锡水合物(2.8 ml),于 0°C 将该溶液搅拌35分钟,然后冷却到 -7°C — -10°C 。于约30分钟内滴入于250 ml THF中的2-乙基己酸钠(2.6 g)。再将混合物

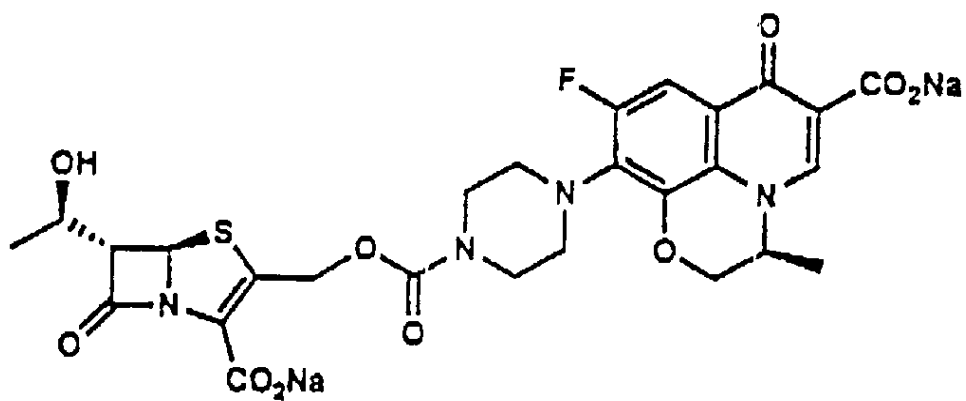
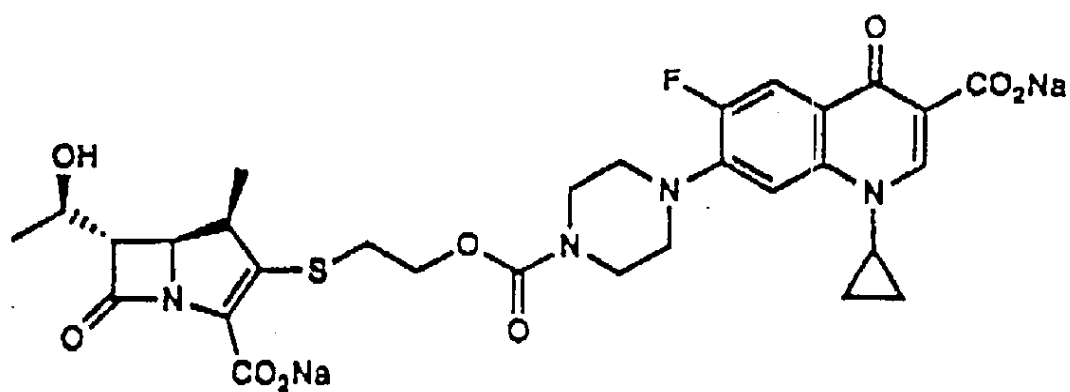
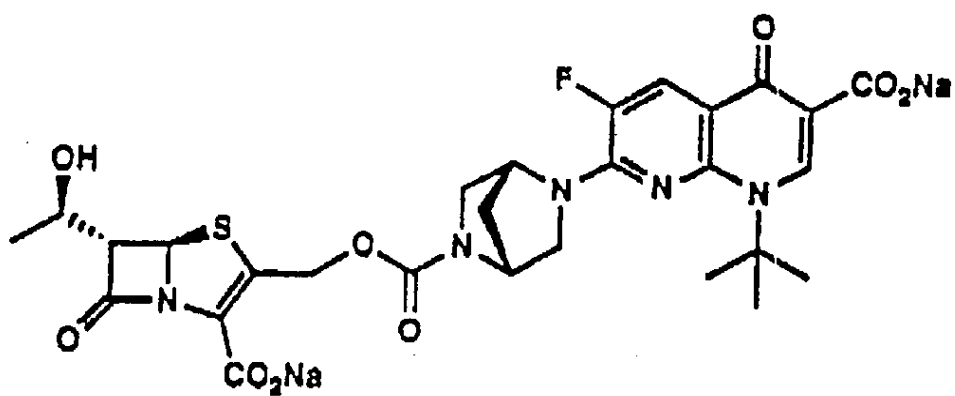
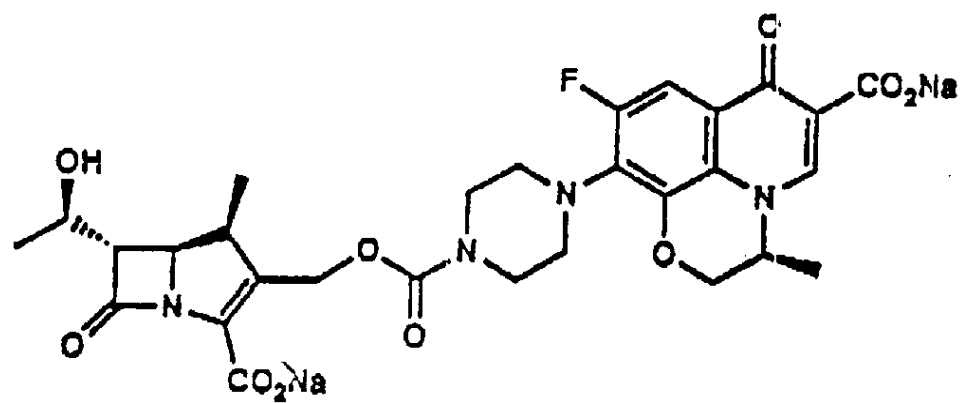
搅拌 15 分钟，过滤收集沉淀出的产品，粗产品固体在 60 ml 丙酮中搅拌 1 小时，离心收集，真空干燥，得 5 g 标题化合物。

依上述实施例的方法也可制备以下具有基本类似结构的 Q L A s 。



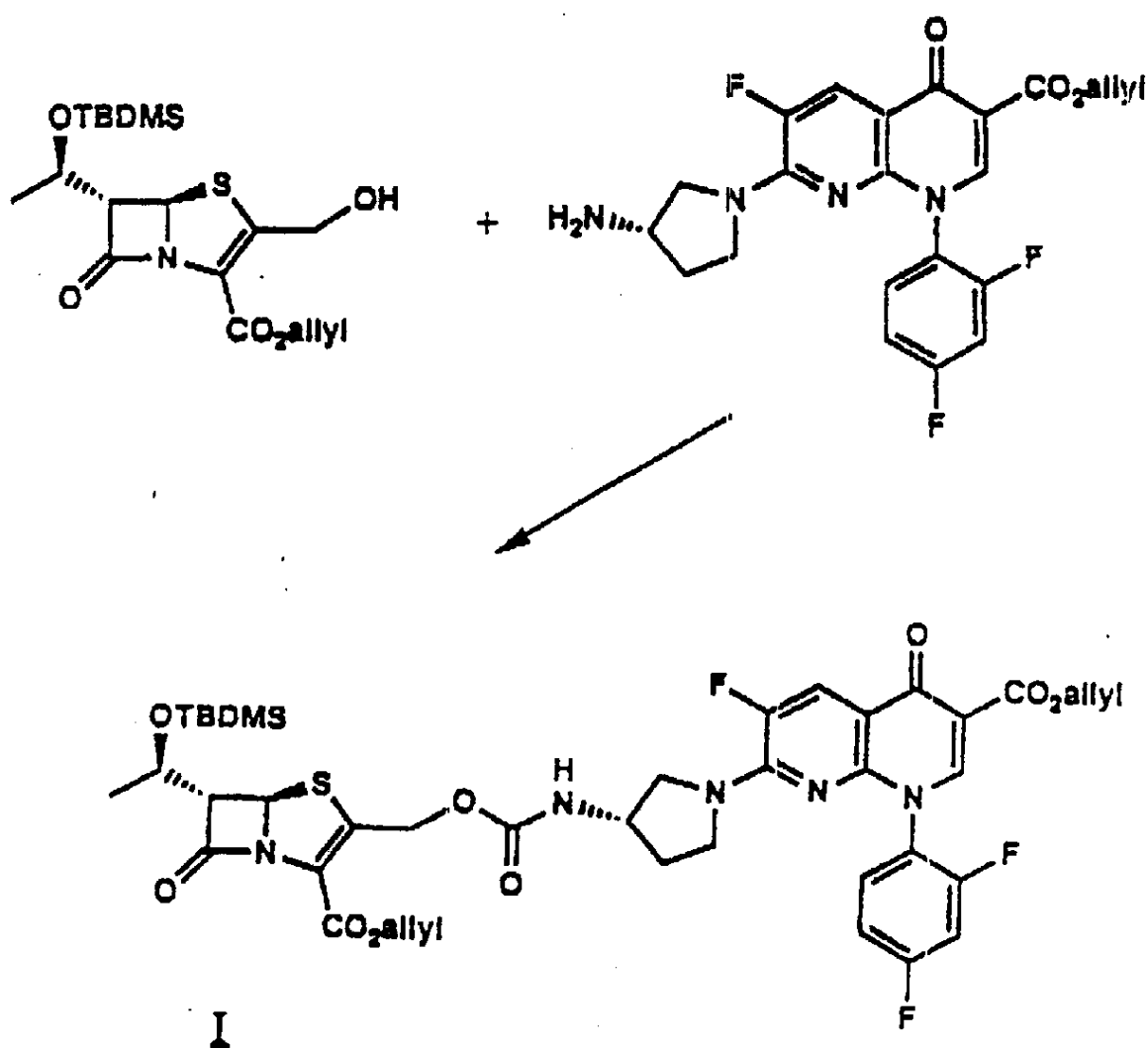


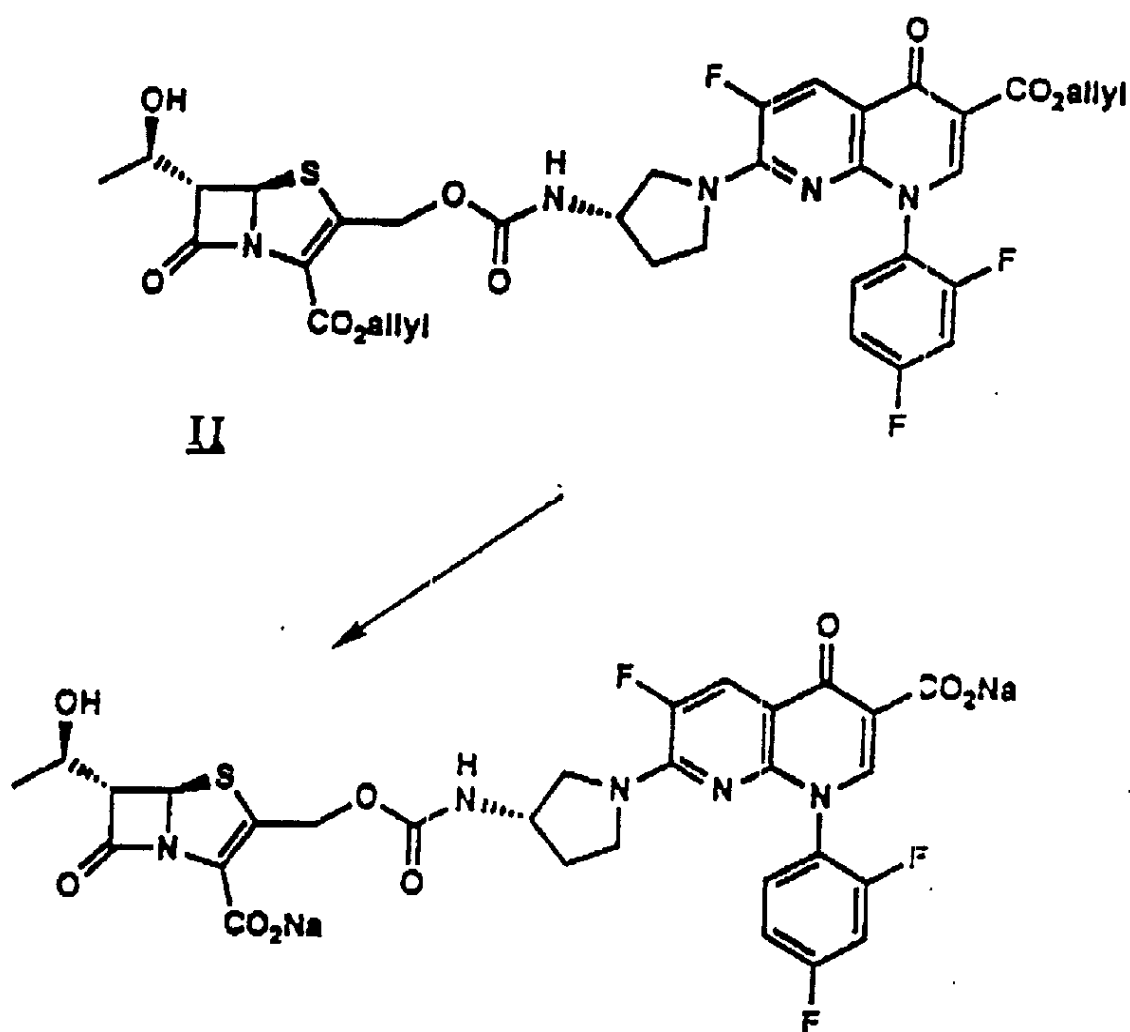




实施例 2

[5R-[5a,6a]]-[3-[[[1-(3-羧基-1-(3,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂萘-7-基)-吡咯烷-3-基]氨基]羧基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟乙基]-7-氧-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸二钠盐的制备





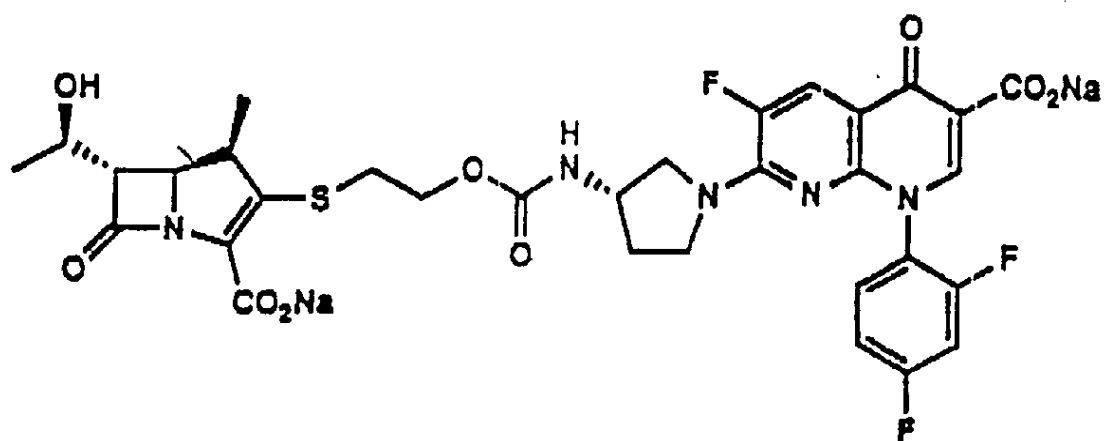
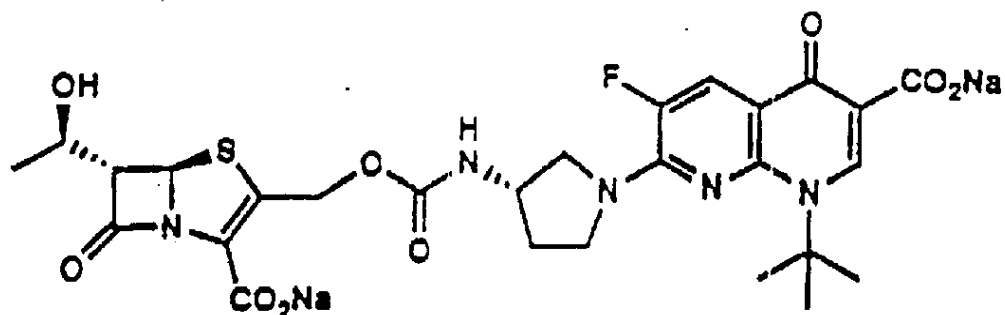
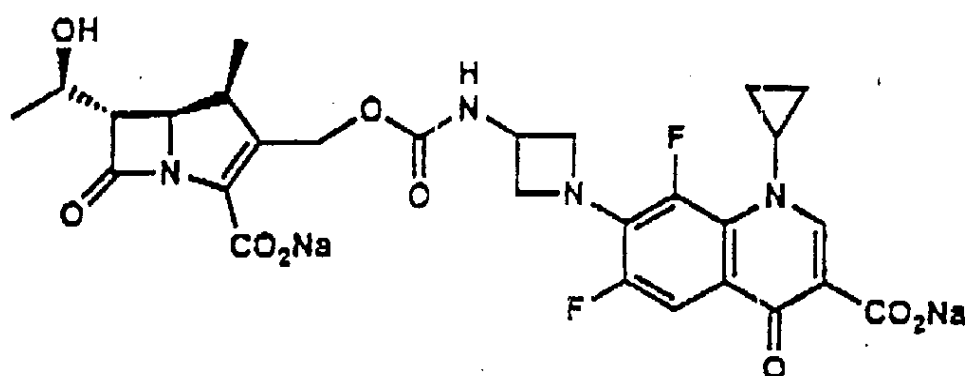
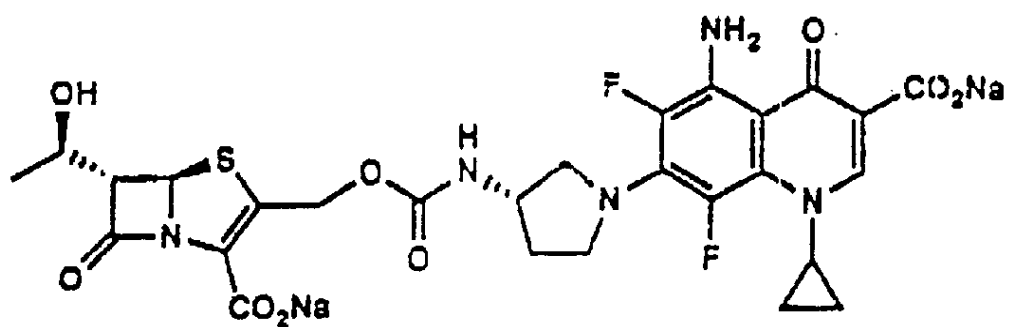
于氮气氛及 -35°C — -45°C 下，往20%光气的甲苯
 (1.3 ml)的含有二异丙基乙基胺(0.48 ml)的二氯甲烷
 (11 ml)溶液中滴加[5R-[4b, 5a, 6a]]-6-
 [(R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基-氧)乙基]-3-羟甲基]
 -4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-
 2-羧酸烯丙基酯(1.0 g)的二氯甲烷(11 ml)溶液。于
 -35°C — -45°C 搅拌反应1小时，冷却至 -78°C 。通过套管加

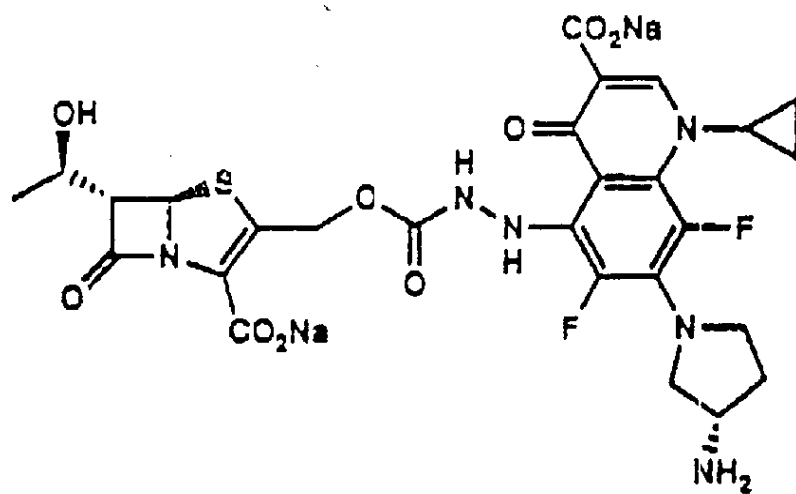
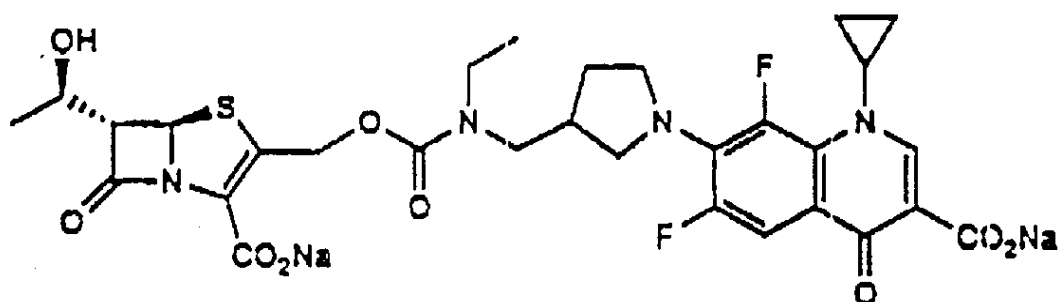
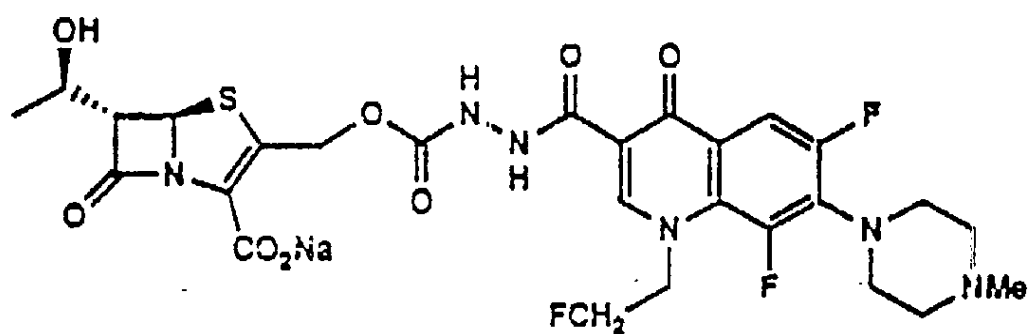
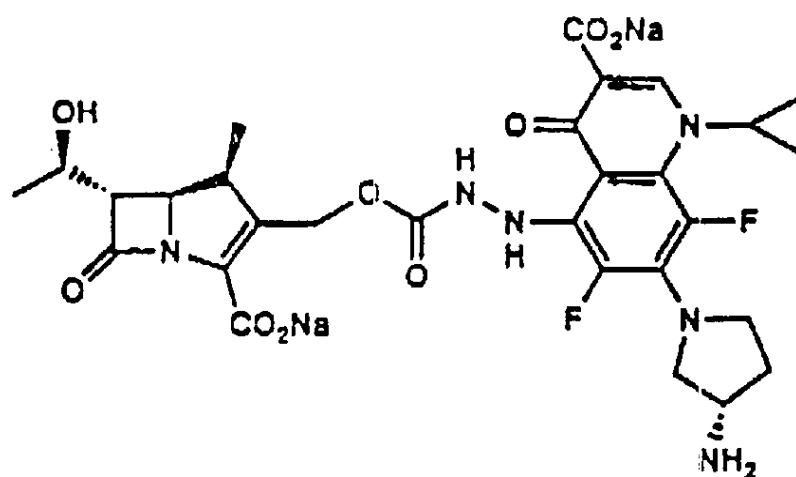
入冷却的 (-40°C) 7-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-3-羧酸烯丙基酯 (1.1 g) 及二异丙基乙基胺 (0.48 ml) 的二氯甲烷 (23 ml) 溶液, 并维持溶液温度低于 -70°C 。30 分钟以后, 用冷的 0.1 N HCl 及水萃取反应混合物。用硫酸钠干燥二氯甲烷层, 真空下蒸发溶剂, 残留物用己烷研制, 得约 1.8 g 的产品 I。

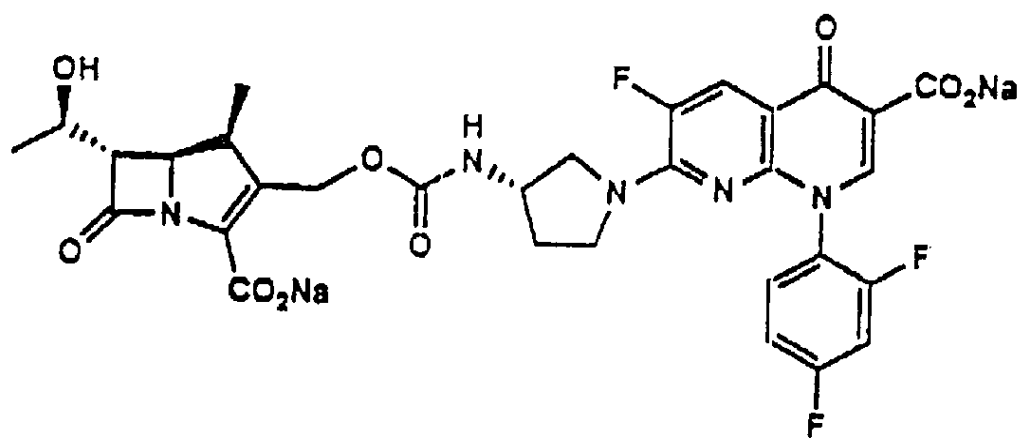
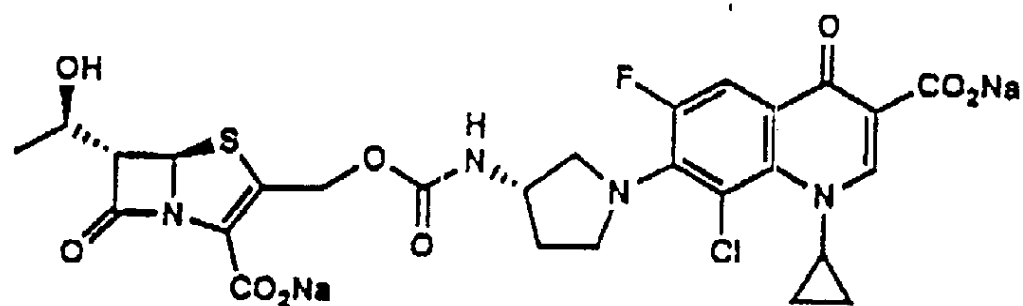
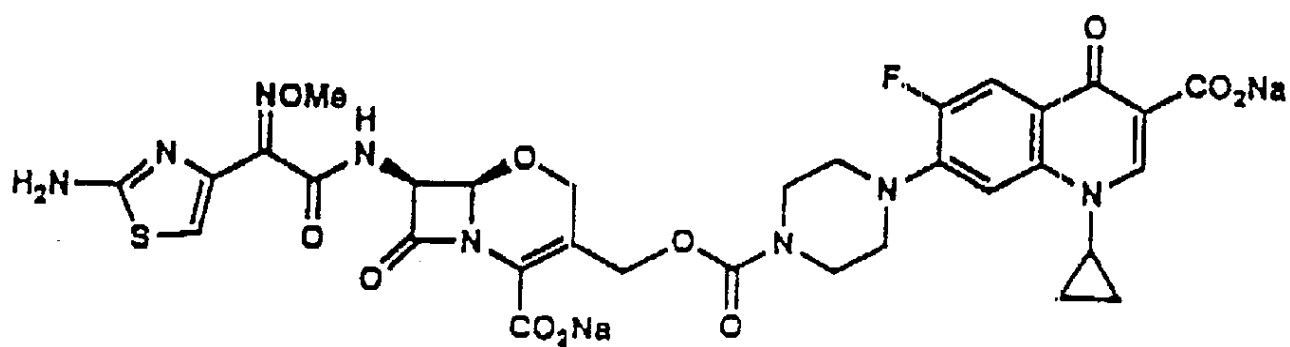
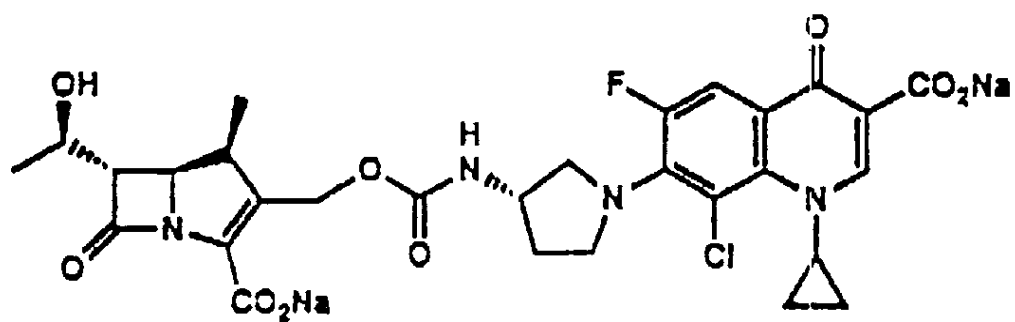
于室温下往产品 I (2.2 g) 及 1.4 ml 乙酸的 THF (40 ml) 溶液中滴加溶于 THF (17 ml) 中的四丁基氟化铵水合物 (2.3 g), 于室温及氟气氛下将该混合物搅拌 24 小时, 真空下蒸去溶剂, 残留物溶于 50 ml 二氯甲烷中并用水及盐水洗涤, 用硫酸钠干燥二氯甲烷层并真空蒸发, 残留物用己烷研制, 过滤固体, 用研钵及研杵在乙醚中研磨, 再一步用乙醚研制, 过滤固体, 得到 0.80 g 产品 II。

于 0°C 及氟气氛下, 往产品 II (0.5 g) 及双(三苯基膦)氯化钯 (II) (0.019 g) 及 0.060 ml 水的二氯甲烷 (40 ml) 溶液中加三丁基锡水合物 (0.46 ml), 将混合物搅拌 30 分钟, 于 0°C 下在 20 分钟内将 9.5 ml THF 中的 2-乙基己酸钠 (0.22 g) 慢慢加入到上述混合物中, 加完后再搅拌 15 分钟。过滤沉淀, 用乙醚和丙酮洗涤, 固体用研钵及研杵和丙酮一起研磨并进一步用丙酮研制, 过滤固体, 用 1:1.2 的水-异丙醇混合物研制, 过滤固体得 0.22 g 标题化合物。

依上述实施例方法, 也可制备具有基本类似结构的下述 Q L A s。

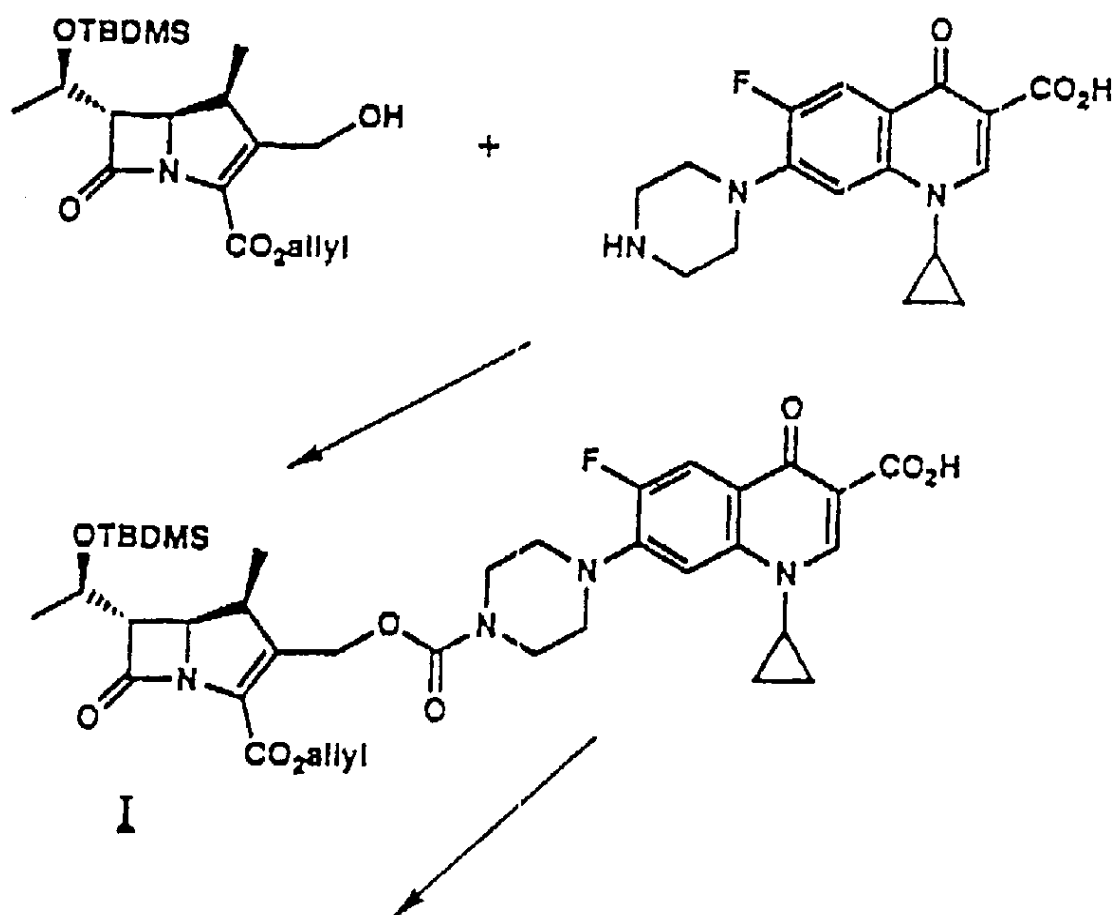


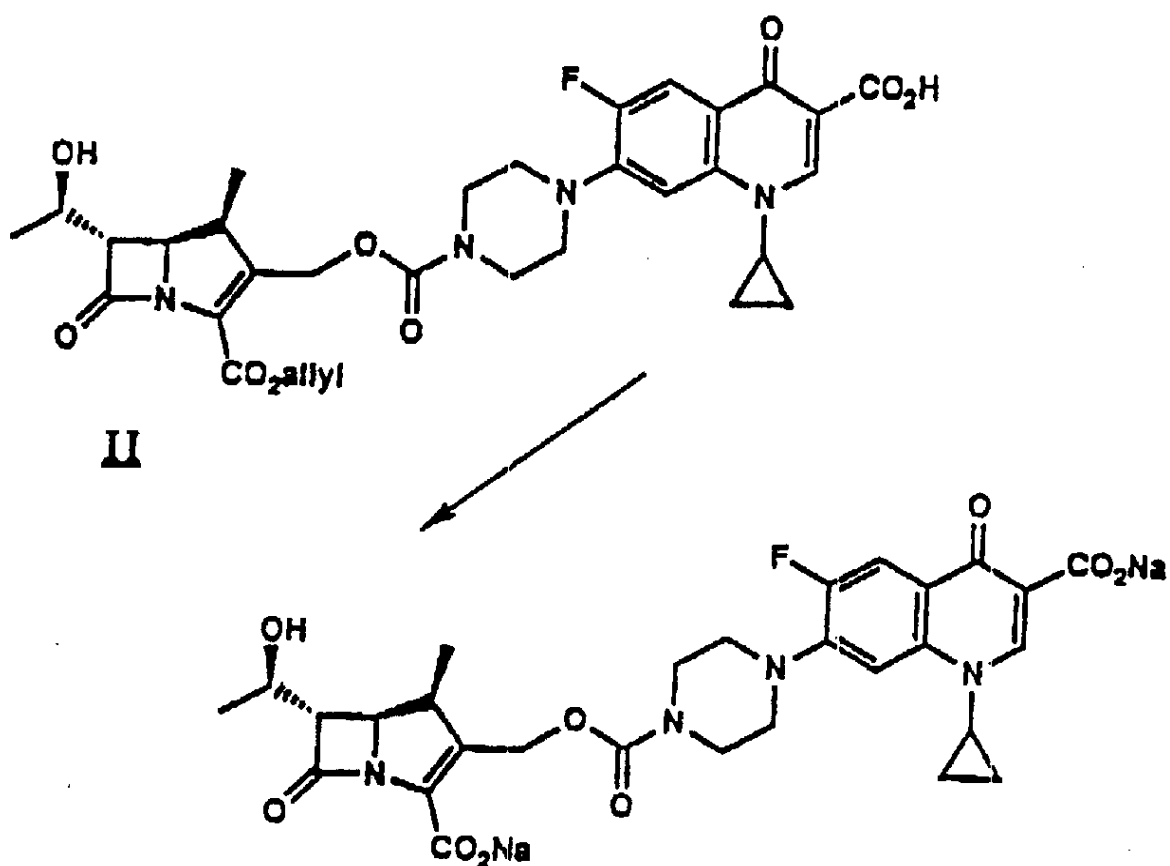




实施例 3

[5 R - [4 b , 5 a , 6 a]] - 3 - [[[4 - (3 - 羧基 - 1 - 环丙基 - 6 - 氟 - 1 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 7 - 喹啉基) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 1 - 哌嗪基] 羧基氧] 甲基] - 4 - 甲基 - 7 - 氧代 - 1 - 氮杂双环 [3 . 2 . 0] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸二钠盐的制备





往装有低温温度计和架空搅拌器的 30 l 反应器中加入二氯甲烷 (6 l) 和甲苯 (1.8 l) 并冷却至 -7.8°C (内温)。导入光气并使温度保持在约 -6.0°C 以下。将该混合物再冷至 -7.8°C 以后，用一计量泵往反应中加入 [5R-[4b, 5a, 6a]]-6-[(R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧)乙基]-3-羟甲基-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯 (1.2 Kg) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (580 ml) 的二氯甲烷 (4.5 l) 溶液，其加入速度应使该溶液温度保

持在 -75°C — -70°C 之间。把预先混合好的N—甲基—N—三甲基硅烷基—三氟乙酰胺(1.7l)和1—环丙基—6—氟—1,4—二氢—4—氧代—7—(1—哌嗪基)—3—喹啉羧酸(1Kg)的二氯甲烷(7.5l)溶液加入到该反应混合物中,其加入速度应使反应温度保持在 -75°C — -70°C 之间。把反应混合物搅拌约15分钟,加1.5l水,随后把该溶液温热到约 -10°C 。再加1.5l水,并将混合物温热至 10°C ,过滤溶液,用水萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩至约6l体积。搅拌下,往所得溶液中加入甲醇(3.2l),立即产生灰白色沉淀。搅拌15分钟后,过滤固体,用甲醇洗,再用乙醚洗涤,干燥后得约2.1Kg产品I。

在30l的反应器中加入THF(5.3l),四丁基氟化铵(3.22l,1M的THF溶液)和乙酸(790ml)。在搅拌下于室温加入固体产品I(870g),所得悬浮液在氮气氛下搅拌20—24小时。过夜,反应混合物变均匀。往反应器中加入水(20l)将所得悬浮液搅拌1小时,然后过滤产品。粗产品放入30l的反应器中,加入更多的水(20l),将悬浮液搅拌1小时。再过滤产品,用THF(5l)洗涤,干燥,得到约550g产品II。

往装备有架空搅拌器的30l反应瓶中加入产品II(200g)和二氯甲烷(12l)。用氮气清洗反应瓶并加入四(三苯基—磷)钯(O)(18g)。将反应混合物冷至 -5°C ,用计量泵将2—乙基己酸钠(103g)的THF(6l)溶液缓缓加入到反应瓶中,其加入速度应使内温保持在 -5°C — 0°C 。加完后继续于 -5°C 搅拌反应混合物1.5小时。离心反应混合物,离心上清液,产品用二氯甲烷(6l)洗涤。随后离心离心,然后产品再用二氯甲烷(6l)

洗涤。洗涤，离心，透析过程再重复两次。最后一次透析后，将产品干燥，得到 180 g 标题化合物。