

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/43
A61P 31/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01807154.6

[43] 公开日 2003 年 5 月 21 日

[11] 公开号 CN 1419450A

[22] 申请日 2001.1.16 [21] 申请号 01807154.6
[30] 优先权
[32] 2000.1.26 [33] IT [31] MI2000A000092
[86] 国际申请 PCT/EP01/00430 2001.1.16
[87] 国际公布 WO01/54691 英 2001.8.2
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.24
[71] 申请人 尼科克斯公司
地址 法国瓦尔邦尼
[72] 发明人 P·德尔索尔达托 F·贝内迪尼
P·安托纳扎

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 钟守期 刘 冬

权利要求书 41 页 说明书 67 页

[54] 发明名称 抗微生物药物的硝酸盐
[57] 摘要

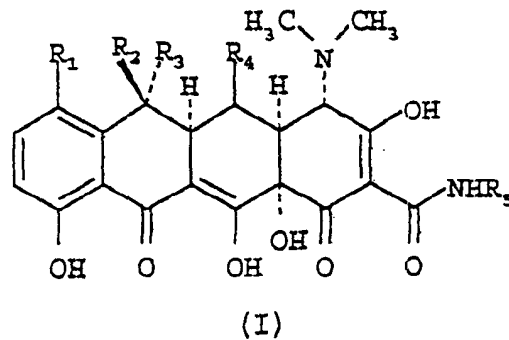
抗微生物药物的硝酸盐用于制备抗微生物药物，具体为抗病毒、抗真菌和抗细菌药物。

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

1. 用作药物的抗微生物化合物的硝酸盐或它们的药用组合物, 所述硝酸盐不包括红霉素、异烟肼、吡嗪酰胺、甲硝唑、阿昔洛韦的硝酸盐。

2. 权利要求 1 的硝酸盐, 其中所述抗微生物化合物选自以下类型:

类型 I)



10 其中:

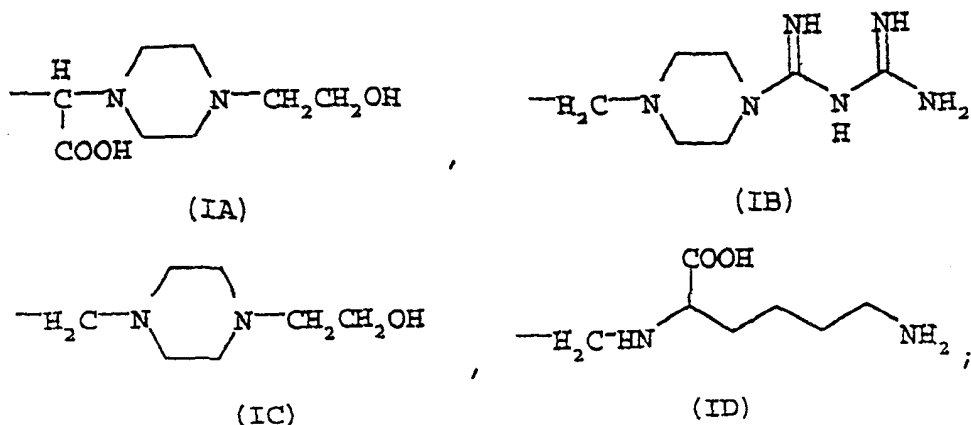
$R_1 = \text{H}$ 、Cl 或二甲基氨基,

$R_2 = \text{H}$ 、OH 或自由价,

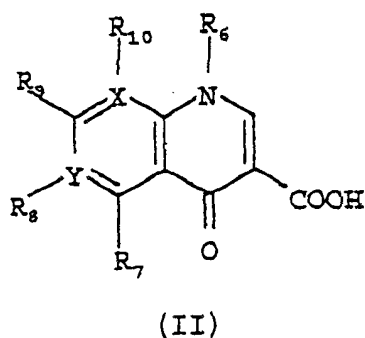
$R_3 = \text{H}$ 、 CH_3 , 当 R_2 为具有 C- R_3 键的电子对的自由价时, 它形成双键且 R_3 为亚甲基,

15 $R_4 = \text{H}$ 、OH,

$R_5 = \text{H}$ 、 CH_2OH 或以下取代基中的一个:



类型 II)



其中:

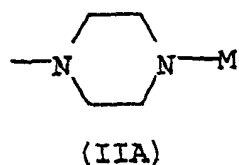
5 X和Y彼此不同, 为C或N,

R_6 = 环丙基、 C_2H_5 、4-氟代苯基、2,4-二氟代苯基、2-氟代乙基,

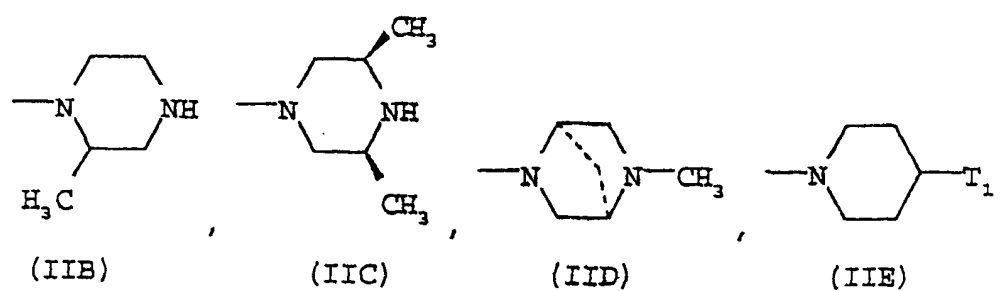
R_7 = H、氨基、 CH_3 ,

R_8 = H或F, 当Y=N时, R_8 为自由价且其为在氮原子上的自由电子对,

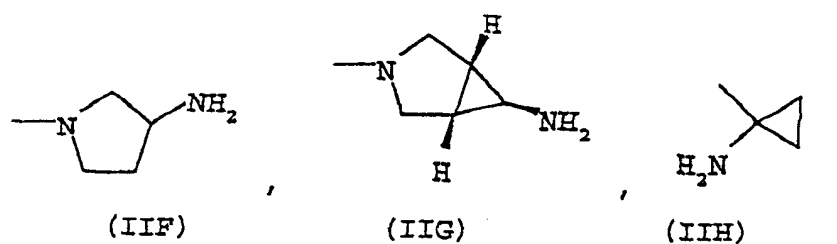
10 R_9 = H、 CH_3 或以下取代基中的一个:



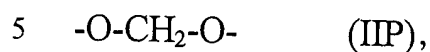
其中 M = H、 CH_3 、 C_2H_5 、OH,



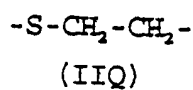
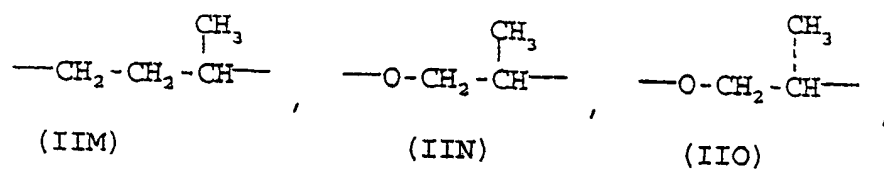
其中 T_1 为 H、OH,



R_8 和 R_9 一起形成具有下式的二价基团:

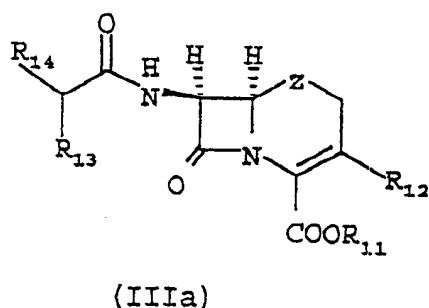


R_{10} = H、Cl、F, 当 $X = N$ 时, R_{10} 为自由价且其为在氮原子上的自由电子对, R_6 和 R_{10} 一起形成以下二价基团:



当式(II)中的 $X = N$ 时, R_{10} 为自由价且其与氮相邻的碳原子形成双键;

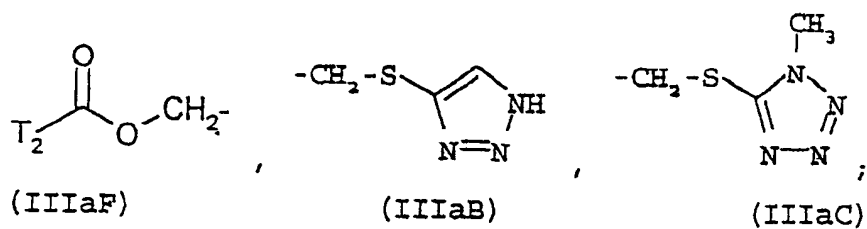
类型 IIIa):



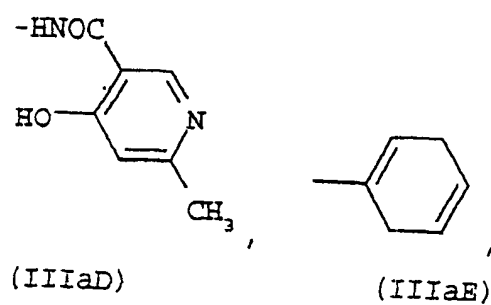
其中:

$Z = S, C,$

- 5 $R_{11} = H$ 、式(IIIaF)的新戊酰氧基亚甲基, 其中 T_2 为叔丁基,
 $R_{12} = Cl, CH_3$ 、式(IIIaF)的乙酰氧基亚甲基, 其中 T_2 为 CH_3 、2-丙烯
 基或以下取代基中的一个:



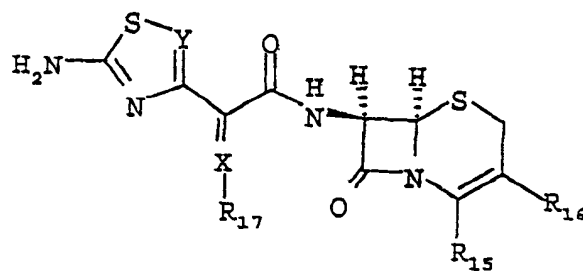
$R_{13} =$ 氨基、OH 或取代基(IIIaD):



10

R_{14} 为苯基、4-羟基苯基或基团(IIIaE);

类型 IIIb):



(IIIb)

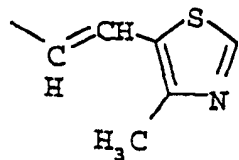
其中:

X = CH, N,

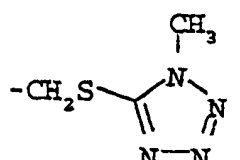
5 Y = C, N,

R₁₅ = COOH, COO⁻, (CH₃)₃CCOOCH₂OCO-或
(CH₃)₂CHOCOOCH(CH₃)OCO-,

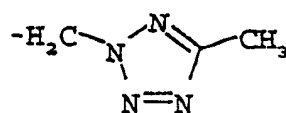
R₁₆ = H, CH₃, C₂H₅, -CH=CH₂, NH₂COOCH₂-, CH₃COOCH₂-, 或以下取代基中的一个:



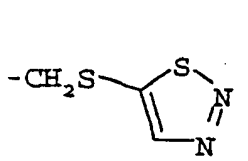
(IIIbA)



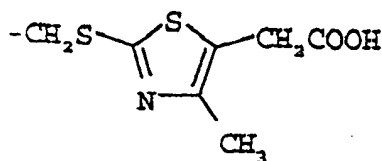
(IIIbC)



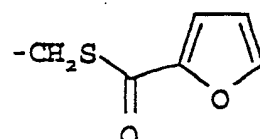
(IIIbD)



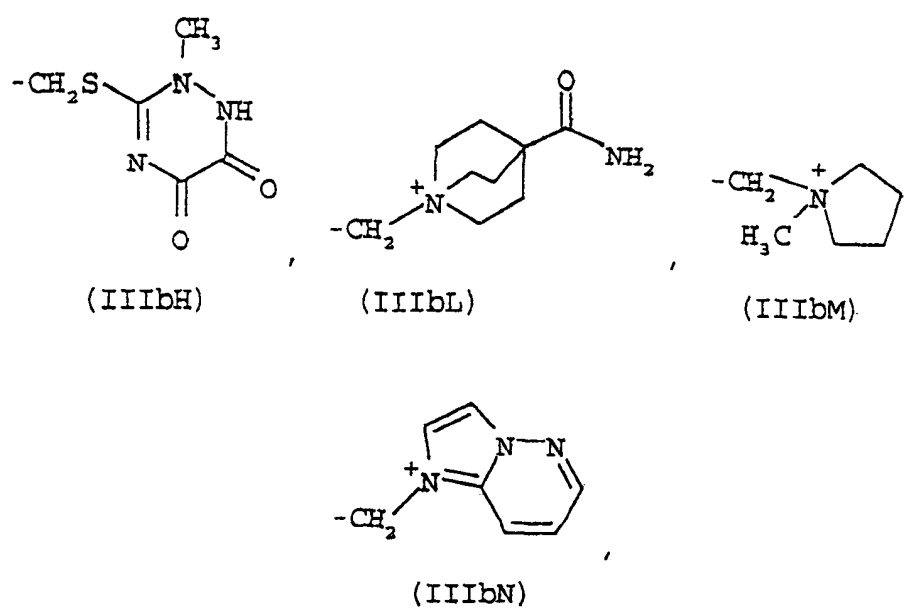
(IIIbE)



(IIIbF)



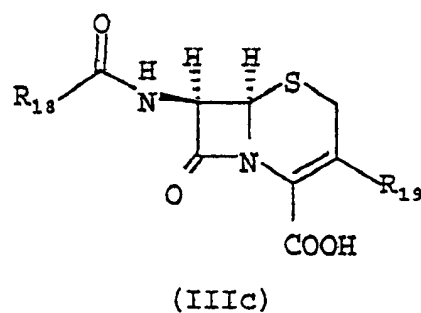
(IIIbG)



当 R_{15} 为羧酸根阴离子时, R_{16} 为选自以下的基团: (IIIbL)、(IIIbM)或 (IIIbN)

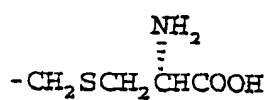
$R_{17} = \text{OH}$ 、 OCH_3 、 C_2H_5 、 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$;

5 类型 IIIc):

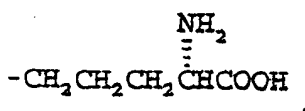


其中:

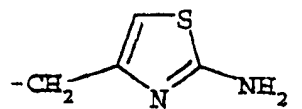
R₁₈ 为以下取代基中的一个:



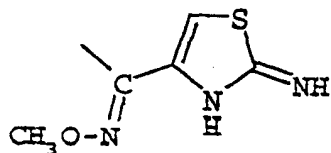
(IIIcA)



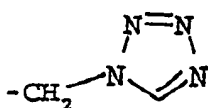
(IIIcB)



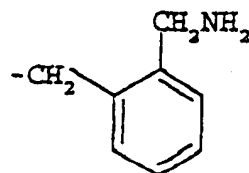
(IIIcD)



(IIIcE)

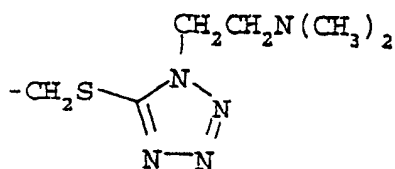


(IIIcF)

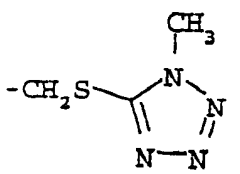


(IIIcG)

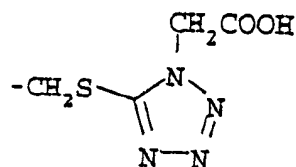
R₁₉ = H、CH₃COOCH₂-或以下基团中的一个:



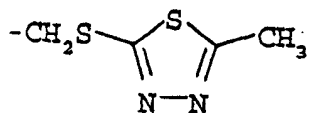
(IIIcH)



(IIIcL)

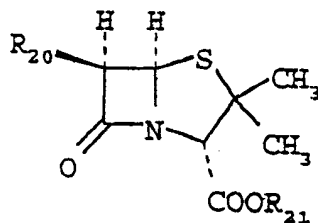


(IIIcM)



(IIIcN)

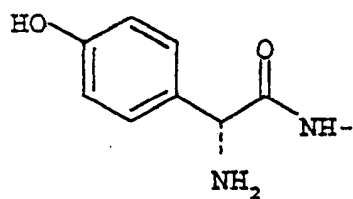
5 类型 IVa:



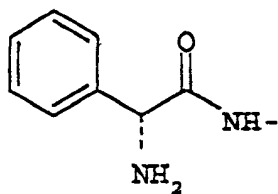
(IVa)

其中:

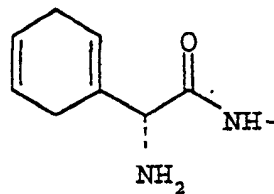
R₂₀ 为以下取代基中的一个:



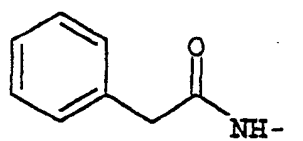
(IVaA)



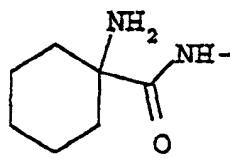
(IVaB)



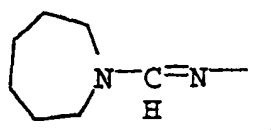
(IVaC)



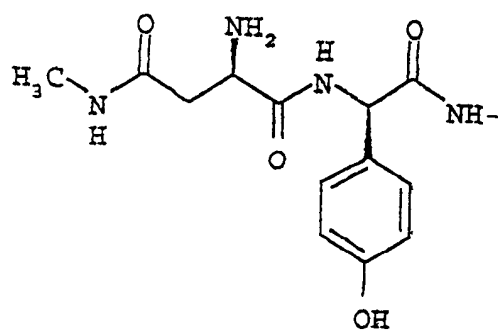
(IVaD)



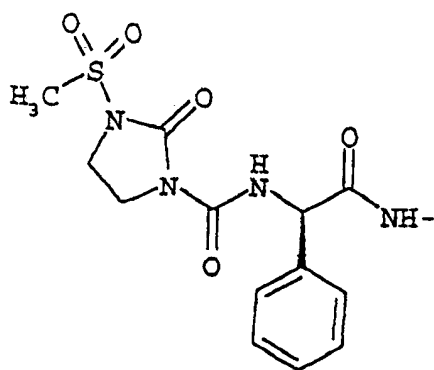
(IVaE)



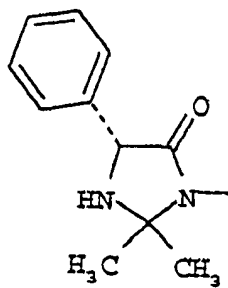
(IVaF)



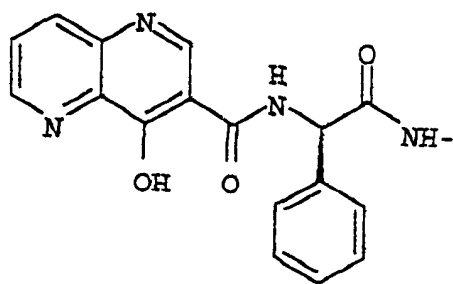
(IVaG)



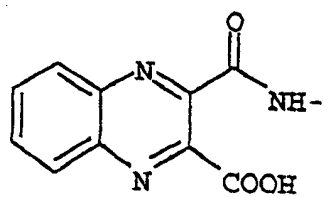
(IVaH)



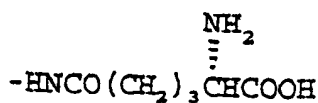
(IVaL)



(IVaM)

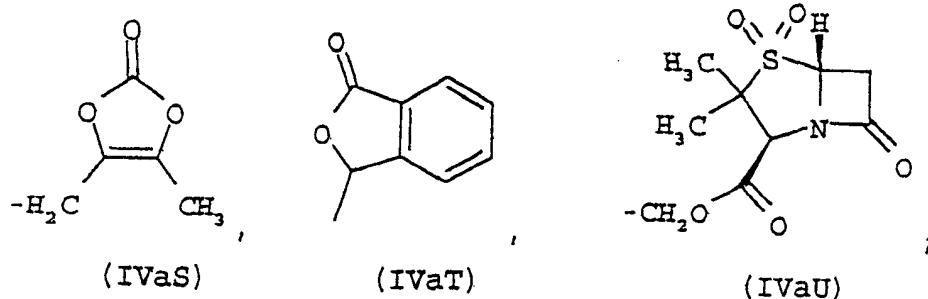


(IVaN)

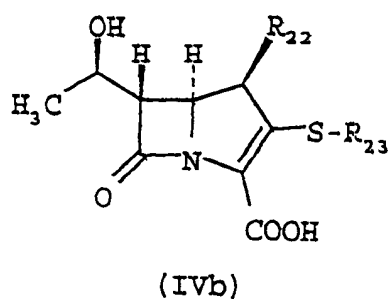


(IVaP)

$R_{21} = \text{H}$ 、具有 $T_2 =$ 叔丁基的基团(IIIaF)、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ 或以下取代基中的一个: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\cdot\text{HI}$ (IVaR),



类型 IVb)



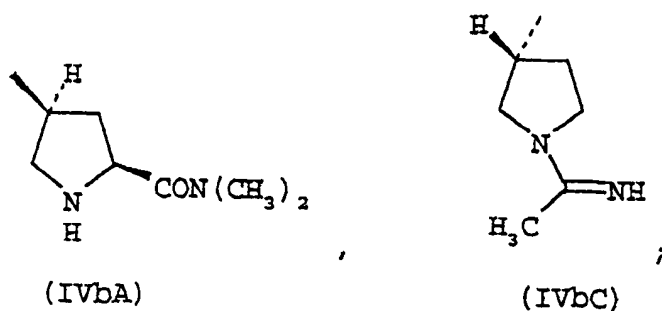
5

其中:

$R_{22} = \text{H}$ 、 CH_3 ,

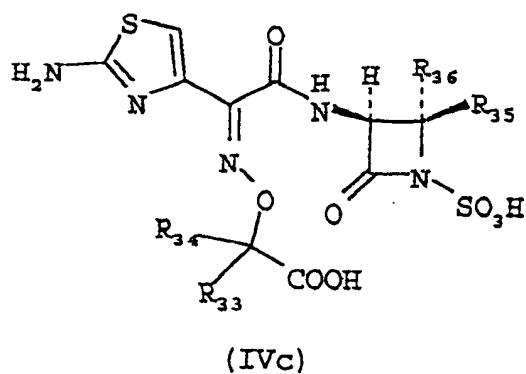
R_{23} 选自以下基团:

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}=\text{NH}$ (IVbD),



10

类型 IVc)

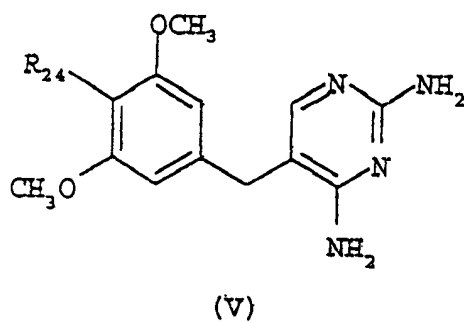


其中:

R_{33} 、 R_{34} 、 R_{36} , 彼此相同或不同, 为 H、 CH_3 ;

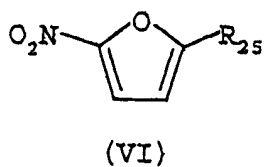
5 $R_{35} = \text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$,

类型 V)



其中 $R_{24} = \text{H}$ 、Br、 OCH_3 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$;

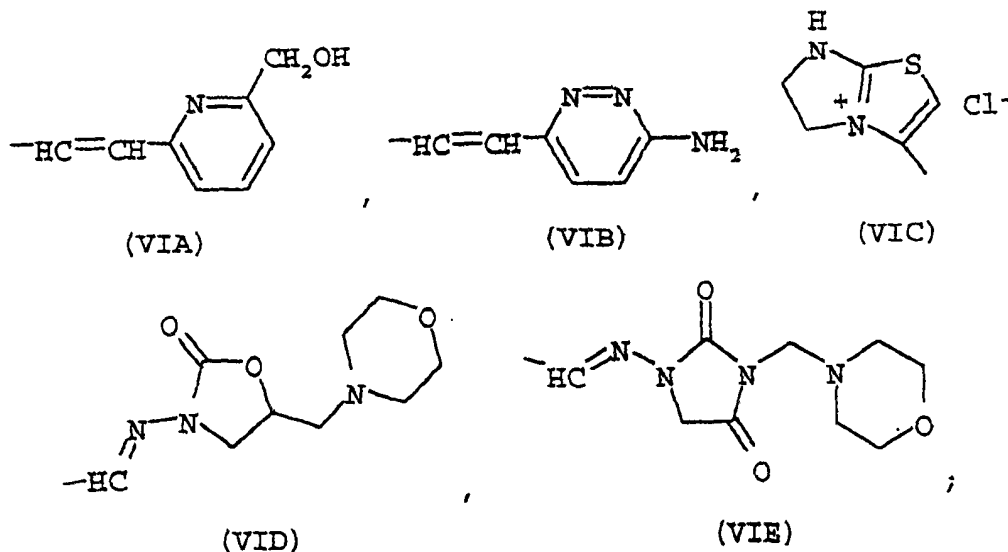
类型 VI)



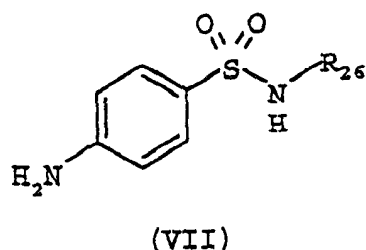
10

其中:

R₂₅ 为以下取代基中的一个:

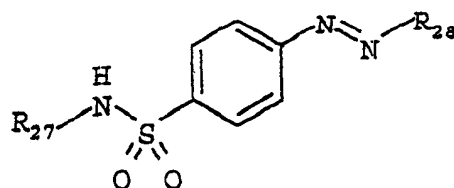


类型 VII)



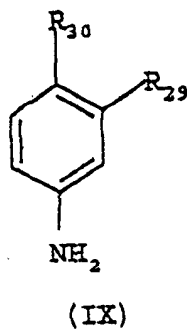
- 5 其中 R₂₆ = H、或以下取代基中的一个: 苯甲酰基、乙酰基、3-甲基-2-丁烯酰基、氨基甲酰基、氨基硫代 NH₂C(S)-、2-吡啶基、吡嗪基、2-嘧啶基、2-噻唑基、水杨酰-4-基、6-氯-哒嗪-3-基、1-乙基-1,2-二氢-2-氧代-嘧啶-4-基、5,6-二甲氧基-嘧啶-4-基、2,6-二甲氧基-嘧啶-4-基、4-甲基-嘧啶-2-基、5-甲氧基-嘧啶-2-基、4,6-二甲基-嘧啶-2-基、6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-基、5-甲基-嘧啶-2-基、2,6-二甲基-嘧啶-4-基、3-甲氧基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-哒嗪-3-基、4,6-二乙基-1,3,5-三嗪-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、4-甲氧基-1,2,5-噻二唑-3-基、4-甲基-噻唑-2-基、3-甲基-异噻唑-5-基、4,5-二甲基-噁唑-2-基、3,4-二甲基-异噁唑-5-基、4,5-二甲基-2-噁唑基氨基亚氨基甲基、
- 10
- 15 5-甲基-异噁唑-3-基、1-苯基-1H-吡唑-5-基、4-甲基氨基磺酰基苯基、

4-氨基磺酰基苯基、3,4-二甲基苯甲酰基、4-异丙氧基苯甲酰基；
类型 VIII)



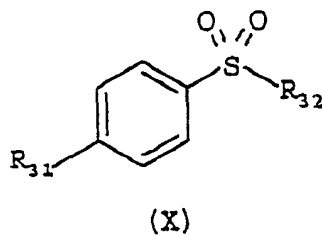
其中：

- 5 $R_{27} = \text{H}$ 、4,6-二甲基-嘧啶-2-基；
 $R_{28} = 2,4\text{-二氨基-6-羧基苯基}$ 、2,4-二氨基苯基、3-羧基-4-羟基苯基；
 类型 IX)



其中：

- 10 $R_{29} = \text{H}$ 、OH,
 $R_{30} = \text{COOH}$ 、苯氧基羰基、4-(氨基)苯基亚磺酰基、胼基羰基；
 类型 X)

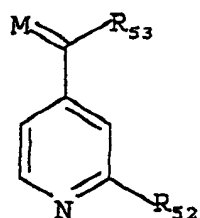


其中：

- 15 $R_{31} = \text{氨基}$ 、 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、苄基氨基，
 $R_{32} = \text{氨基}$ 、4-(羟基乙基氨基)苯基、 $\text{-N=C(NH}_2)_2$ 、4-(氨基)苯基、4-(氨

基甲基)苯基、4-(羧基甲基氨基)苯基、4-(羧基丙酰基氨基)苯基、2-氨基-噻唑-5-基;

类型 XI)



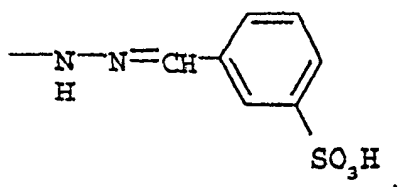
(XI)

5 其中:

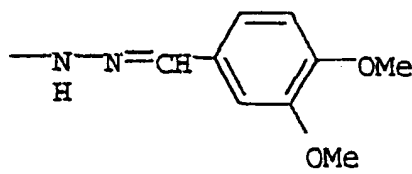
M = O、S,

R₅₂ = H、C₂H₅、C₃H₇,

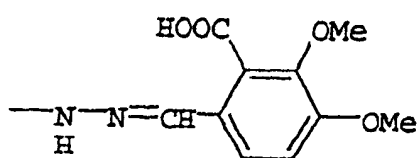
R₅₃ = 氨基、-NHNH₂、或以下取代基中的一个:



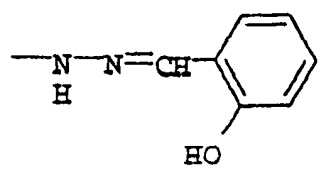
(XIA)



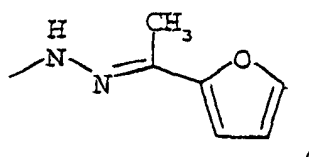
(XIB)



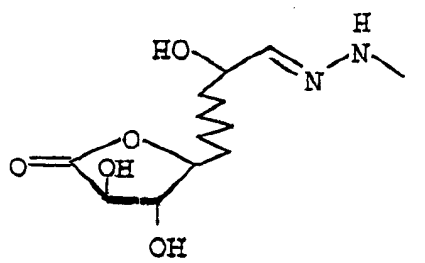
(XIC)



(XID)

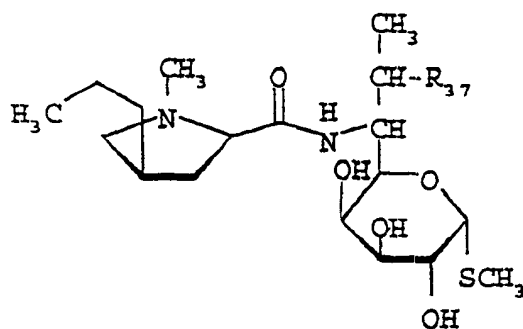


(XIE)



(XIF)

类型 XII)

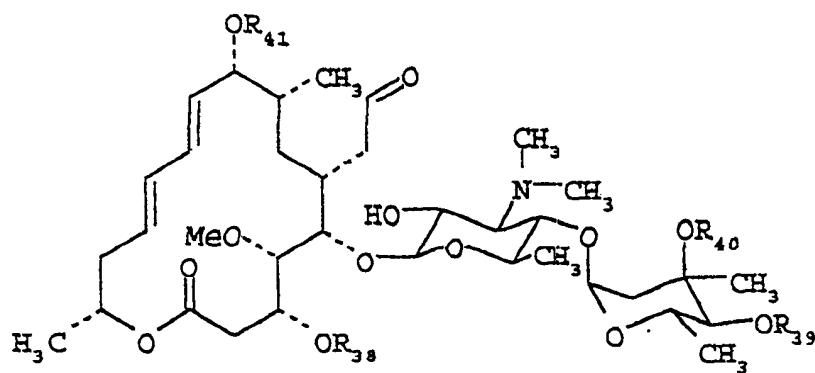


(XII)

其中:

$\text{R}_{37} = \text{Cl}, \text{OH};$

5 类型 XIIIa)



(XIIIa)

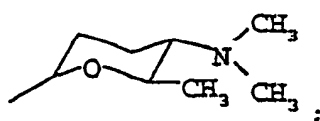
其中:

$\text{R}_{38} = \text{H}, \text{乙酰基}, \text{丙酰基},$

$\text{R}_{39} = \text{H}, \text{丙酰基}, \text{丁酰基}, \text{异戊酰基},$

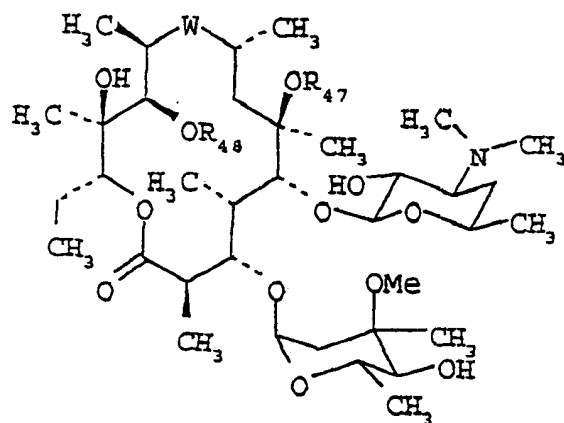
10 $\text{R}_{40} = \text{H}, \text{丙酰基},$

$\text{R}_{41} = \text{H}, \text{或:}$



(XIIIaB)

类型 XIIIb)



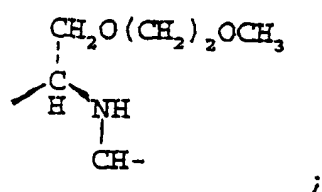
(XIIIb)

其中:

R₄₇ = H、CH₃,

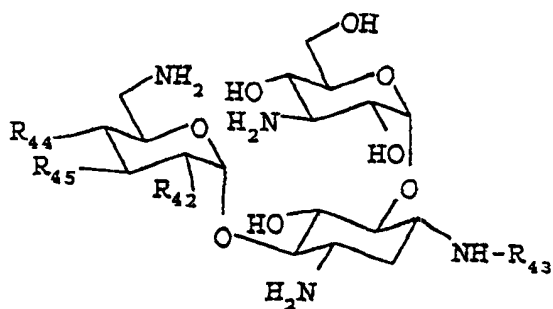
5 W = CO、-N(CH₃)CH₂-,

R₄₈ = H, 或 R₄₈ 与 W 一起形成二价基团:



(XIIIbA)

类型 XIVa)



(XIVa)

10 其中:

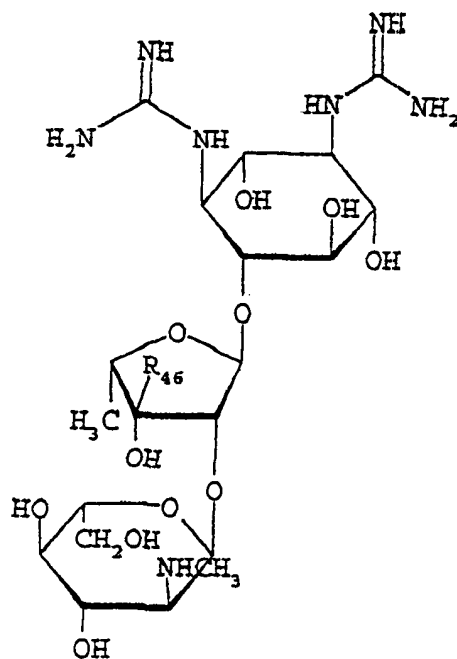
R₄₂ = OH、氨基,

$R_{43} = \text{H}$ 、(R)-4-氨基-2-羟基丁酰基、(S)-4-氨基-2-羟基丁酰基、

$R_{44} = \text{H}$ 、OH、

$R_{45} = \text{H}$ 、OH、

类型 XIVb)



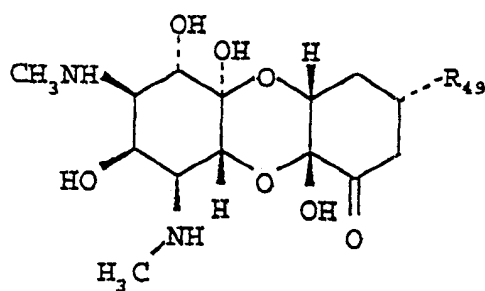
(XIVb)

5

其中:

$R_{46} = -\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CHO}$

类型 XIVc)

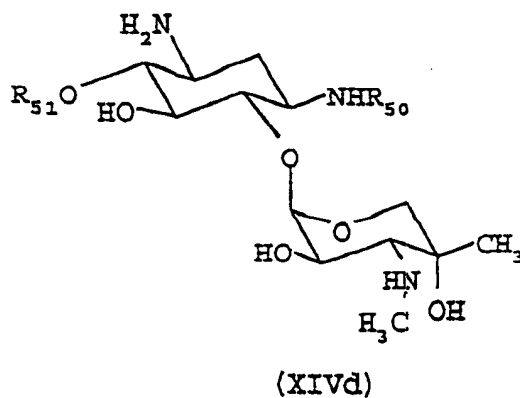


(XIVc)

10 其中:

$R_{49} = \text{CH}_3$ 、 C_4H_9 ;

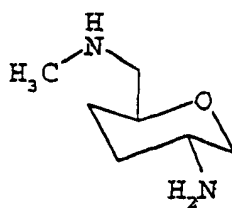
类型 XIVd)



其中:

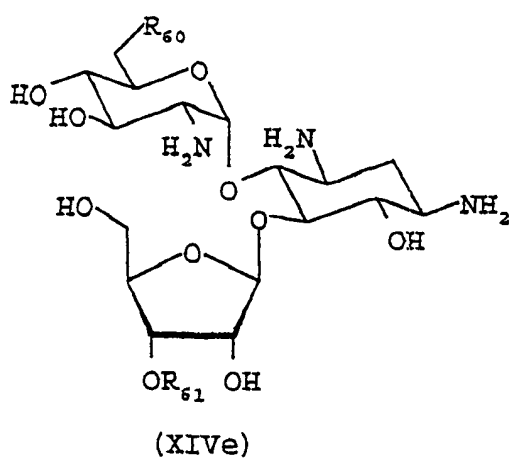
$R_{50} = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5,$

5 $R_{51} = 3\text{-氨基-6-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基:}$



(XIVdA)

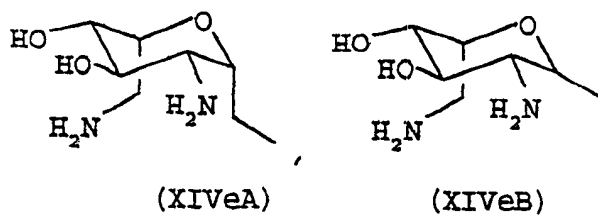
类型 XIVE)



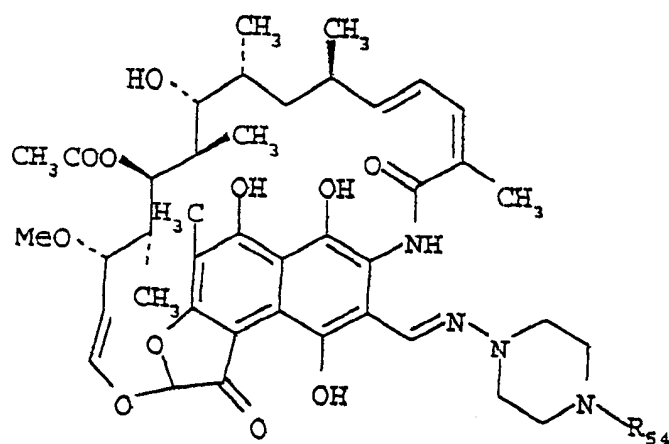
其中:

10 $R_{60} = \text{OH}, \text{氨基},$

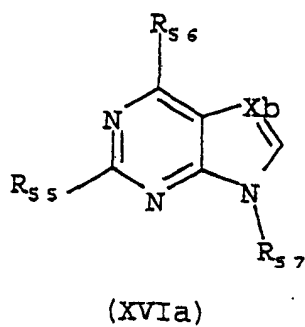
$R_{61} = \text{H}$ 或以下取代基中的一个:



类型 XV)



- 5 其中 $R_{54} = \text{CH}_3$ 、环戊基;
类型 XVIa)



其中:

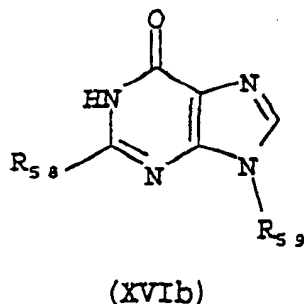
$X_b = \text{N}, \text{C}$,

- 10 $R_{55} = \text{H}$ 、氨基,

$R_{56} = \text{H}$ 、OH、氨基,

R_{57} 为 β -D-呋喃核糖基或 4-乙酰氧基-3-(乙酰氧基甲基)1-丁基;

类型 XVIb)



其中:

$R_{58} = \text{H}$ 、氨基,

- 5 $R_{59} = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 β -D-(2,3-二脱氧)呋喃核糖基; 类型 XVII):

以下化合物属于类型 XVII:

- O-2-氨基-2-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[3-脱氧-3-(甲基氨基)- α -D-吡喃木糖基-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-脱氧-D-链霉素(庆大霉素 A)、1-(2-羟基乙基)-2-甲基-5-硝基咪唑(甲硝唑)、(S)-2-氨基-5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]戊酸(精氨酸)、(+)-2,2'-(亚乙基二亚氨基)二-1-丁醇(乙胺丁醇)、1-氨基金刚烷(金刚烷胺)、2',3'-二脱氧胞嘧啶核苷(扎西他滨)、吡嗪酰胺、吗甲吡嗪酰胺、磺胺乙酰甲氧吡嗪、氯法齐明、环丝氨酸、链异烟肼、脱氧二氢链霉素、米卡霉素、罗沙米星、卡波霉素、阿来西定、安巴肟、氯羟喹、负霉素、硝羟喹啉、泊非霉素、牛黄罗定、替贝碘铵、安普霉素、替考拉宁、万古霉素、噻苯达唑、甲苯达唑、阿苯达唑、氯甲氧吡啶胺、茴香霉素、地美硝唑、二脒那秦、醋甘氨酸盐、依氟鸟氨酸、卤夫酮、胡米铵、羟苄巴脒、咪多卡、异丙硝唑、月桂脒、尼莫唑、氧芬肟、喷他脒、氧二苯脒、普罗帕脒、嘌罗霉素、乙胺嘧啶、米帕林、喹匹拉明、Quintine、塞克硝唑、司替巴脒、替硝唑。
- 15
- 20

3. 权利要求 2 的硝酸盐, 该硝酸盐选自:

在类型 I 中:

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = (IA)$ 时, 化合物称作阿哌环素,

当 $R_1 = Cl$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作金霉素,

5 当 $R_1 = Cl$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = CH_2OH$ 时, 化合物称作氯莫环素,

当 $R_1 = Cl$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作地美环素,

10 当 $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作多西环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = (IB)$ 时, 化合物称作胍甲环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = (ID)$ 时, 化合物称作赖甲环素,

15 当 $R_1 = Cl$, $R_2 =$ 自由价并具有形成双键的 $C-R_3$ 键的电子对, 且 R_3 为亚甲基, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作甲氯环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 =$ 自由价并具有形成双键的 $C-R_3$ 键的电子对, 且 R_3 为亚甲基, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作美他环素,

20 当 $R_1 =$ 二甲基氨基, $R_2 = H$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作米诺环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作土霉素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = (IC)$ 时, 化合物称作匹哌环素,

25 当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作四环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作山环素,

在类型 II 中:

当 $R_6 = \text{环丙基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{H}$, $R_{10} = \text{H}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作环丙沙星,

5 当 $R_6 = \text{环丙基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIF})$, $R_{10} = \text{Cl}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作克林沙星,

当 $R_6 = 4\text{-氟苯基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IID})$, $R_{10} = \text{H}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作二氟沙星,

当 $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{H}$, $R_{10} = \text{自由价}$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时, 化合物称作依诺沙星,

10 当 $R_6 = \text{环丙基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_{10} = \text{H}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作恩氟沙星,

当 $R_6 = \text{氟代乙基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{CH}_3$, $R_{10} = \text{F}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作氟罗沙星,

15 当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIM), $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = \text{H}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作氟甲喹,

当 $R_6 = \text{环丙基}$, $R_7 = \text{CH}_3$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIB})$, $R_{10} = \text{H}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作格帕沙星,

当 $R_6 = \text{乙基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIB})$, $R_{10} = \text{F}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作洛美沙星,

20 当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIM), $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIE})$, 伴随 $T_1 = \text{OH}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作那氟沙星,

当 $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{H}$, $R_9 = \text{CH}_3$, $R_{10} = \text{自由价}$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时, 化合物称作萘啶酸,

25 当 $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{H}$, $R_{10} = \text{H}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作诺氟沙星,

当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIN), $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{CH}_3$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作氧氟沙星,

当 $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{H}$, R_8 与 R_9 形成二价基团(IIP), $R_{10} = \text{H}$, $X =$

Y = C 时, 化合物称作奥索利酸,

当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIO), $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIH)$, $X =$

Y = C 时, 化合物称作 Pazufloxacin,

当 $R_6 =$ 乙基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = CH_3$, $R_{10} =$
5 H, $X = Y = C$ 时, 化合物称作培氟沙星,

当 $R_6 = C_2H_5$, $R_7 = H$, $R_8 =$ 自由价, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = H$,
 $R_{10} =$ 自由价, $X = Y = N$ 时, 化合物称作吡哌酸,

当 $R_6 = C_2H_5$, $R_7 = H$, $R_8 =$ 自由价, $R_9 = (IIE)$, 伴随 $T_1 = H$,
 $R_{10} =$ 自由价, $X = Y = N$ 时, 化合物称作吡咯米酸,

10 当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIQ), $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴
随 $M = CH_3$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作芦氟沙星,

当 $R_6 =$ 环丙基, $R_7 =$ 氨基, $R_8 = F$, $R_9 = (IIC)$, $R_{10} = F$, $X = Y =$
C 时, 化合物称作司氟沙星,

当 $R_6 = 2,4$ -二氟苯基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIF)$, $R_{10} =$ 自由价,
15 $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作托氟沙星,

当 $R_6 = 2,4$ -二氟苯基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIG)$, $R_{10} =$ 自由价,
 $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作曲沃沙星,

当 $R_6 =$ 环丙基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IID)$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$
时, 化合物称作达氟沙星,

20 当 $R_6 = 4$ -氟苯基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = H$, $R_{10} =$
H, $X = Y = C$ 时, 化合物称作沙氟沙星,

在类型 IIIa 中:

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = Cl$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合
物称作头孢克洛,

25 当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} = 4$ -羟基苯基, $Z = S$
时, 化合物称作 Cefafroxil,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = (IIIaB)$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} = 4$ -羟基苯基, $Z = S$
时, 化合物称作头孢曲秦,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = (IIIaC)$, $R_{13} = (IIIaD)$, $R_{14} = 4\text{-羟基苯基}$, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢匹胺,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = 2\text{-丙烯基}$, $R_{13} = \text{氨基}$, $R_{14} = 4\text{-羟基苯基}$, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢丙烯,

5 当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} = \text{氨基}$, $R_{14} = (IIIaE)$, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢沙定,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} = \text{氨基}$, $R_{14} = \text{苯基}$, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢氨苄,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} = (IIIaF)$, 伴随 $T_2 = CH_3$, $R_{14} = \text{苯基}$,
10 $Z = S$ 时, 化合物称作头孢来星,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} = \text{氨基}$, $R_{14} = (IIIaE)$, $Z = S$ 时, 化合物称作 Cephadrine,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = Cl$, $R_{13} = \text{氨基}$, $R_{14} = \text{苯基}$, $Z = C$ 时, 化合物称作氯碳头孢,

15 当 $R_{11} = (IIIaF)$, 伴随 $T_2 = \text{叔丁基}$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} = \text{氨基}$, $R_{14} = \text{苯基}$, $Z = S$ 时, 化合物称作 Pivcefalexin,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = (IIIaC)$, $R_{13} = OH$, $R_{14} = \text{苯基}$, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢孟多,

在类型 IIIb 中:

20 当 $R_{15} = (CH_3)_3CCOOCH_2OCO-$, $R_{16} = NH_2COOCH_2-$, $R_{17} = C_2H_5$, $X = CH$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢卡品 pivoxil,

当 $R_{15} = COO^-$, $R_{16} = (IIIbL)$, $R_{17} = \text{甲氧基}$, $X = Y = N$ 时, 化合物称作头孢克定,

当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = -CH=CH_2$, $R_{17} = OH$, $X = N$, $Y = C$ 时,
25 化合物称作头孢地尼,

当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = (IIIbA)$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢托仑,

当 $R_{15} = COO^-$, $R_{16} = (IIIbM)$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化

合物称作头孢吡肟,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = \text{CH}_3$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时, 化合物称作头孢他美,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = -\text{CH}=\text{CH}_2$, $R_{17} = -\text{OCH}_2\text{OCOOH}$, $X = \text{N}$,
5 $Y = \text{C}$ 时, 化合物称作头孢克肟,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbC})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时,
化合物称作头孢甲肟,

当 $R_{15} = \text{COO}^-$, $R_{16} = (\text{IIIbN})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = Y = \text{N}$ 时, 化合物称作头孢唑兰,

10 当 $R_{15} = (\text{CH}_3)_2\text{CHOCOOCH}(\text{CH}_3)\text{OCO}-$, $R_{16} = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_{17} = \text{OCH}_3$,
 $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时, 化合物称作头孢泊肟丙酯,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbD})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时,
化合物称作头孢特仑,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = \text{H}$, $R_{17} = -\text{CH}_2\text{COOH}$, $X = \text{CH}$, $Y = \text{C}$ 时,
15 化合物称作头孢布烯,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbH})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时,
化合物称作头孢曲松,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbE})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时,
化合物称作头孢唑南,

20 当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbF})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时,
化合物称作头孢地秦,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = \text{CH}_3\text{COOCH}_2-$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$
时, 化合物称作头孢噻肟,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbG})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时,
25 化合物称作头孢噻呋,

在类型 IIIc 中:

当 $R_{18} = (\text{IIIcD})$, $R_{19} = (\text{IIIcH})$ 时, 化合物称作头孢替安,

当 $R_{18} = (\text{IIIcE})$, $R_{19} = \text{H}$ 时, 化合物称作头孢唑肟,

- 当 $R_{18} = (\text{IIIcF})$, $R_{19} = (\text{IIIcN})$ 时, 化合物称作头孢唑林,
当 $R_{18} = (\text{IIIcG})$, $R_{19} = (\text{IIIcM})$ 时, 化合物称作头孢雷特,
当 $R_{18} = (\text{IIIcA})$, $R_{19} = (\text{IIIcL})$ 时, 化合物称作头孢米诺,
当 $R_{18} = (\text{IIIcB})$, $R_{19} = \text{CH}_3\text{COOCH}_2$ - 时, 化合物称作头孢菌素 C,
5 在类型 IVa 中:
当 $R_{20} = (\text{IVaF})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作美西林,
当 $R_{20} = (\text{IVaF})$ 和 $R_{21} = (\text{IIIaF})$, 伴随 $T_2 =$ 叔丁基时, 化合物称作
美西林 pivoxil,
当 $R_{20} = (\text{IVaA})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作阿莫西林,
10 当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作氨苄西林,
当 $R_{20} = (\text{IVaM})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作阿帕西林,
当 $R_{20} = (\text{IVaG})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作阿扑西林,
当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ 时, 化合物称作巴氨
西林,
15 当 $R_{20} = (\text{IVaE})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作氨环己青霉素,
当 $R_{20} = (\text{IVaC})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作依匹西林,
当 $R_{20} = (\text{IVaC})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作海他西林,
当 $R_{20} = (\text{IVaC})$ 和 $R_{21} = (\text{IVaS})$ 时, 化合物称作仑氨西林,
当 $R_{20} = (\text{IVa})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作美洛西林,
20 当 $R_{20} = (\text{IVaD})$ 和 $R_{21} = (\text{IVaR})$ 时, 化合物称作喷沙西林氢碘酸
盐,
当 $R_{20} = (\text{IVaP})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作青霉素 N,
当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = (\text{IIIaF})$, 伴随 $T_2 =$ 叔丁基时, 化合物称作
匹氨西林,
25 当 $R_{20} = (\text{IVaN})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作喹那西林,
当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = (\text{IVaU})$ 时, 化合物称作舒他西林,
当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = (\text{IVaT})$ 时, 化合物称作酞氨西林,
在类型 IVb 中:

当 $R_{22} = \text{CH}_3$, $R_{23} = (\text{IVbA})$ 时, 化合物称作美罗培南,

当 $R_{22} = \text{H}$, $R_{23} = (\text{IVbC})$ 时, 化合物称作帕尼培南,

当 $R_{22} = \text{H}$, $R_{23} = (\text{IVbD})$ 时, 化合物称作亚胺培南,

在类型 IVc 中:

- 5 当 $R_{33} = \text{CH}_3$, $R_{34} = \text{CH}_3$, $R_{35} = \text{H}$, $R_{36} = \text{CH}_3$ 时, 化合物称作氨曲南,

当 $R_{33} = \text{H}$, $R_{34} = \text{H}$, $R_{35} = -\text{CH}_2\text{OCONH}_2$, $R_{36} = \text{H}$ 时, 化合物称作卡芦莫南,

在类型 V 中:

- 10 当 $R_{24} = \text{Br}$ 时, 化合物称作溴莫普林,
当 $R_{24} = \text{OCH}_3$ 时, 化合物称作甲氧苄啶,
当 $R_{24} = \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 时, 化合物称作四氧普林,
在类型 VI 中:

当 $R_{25} = (\text{VID})$ 时, 化合物称作呋喃他酮,

- 15 当 $R_{25} = (\text{VIC})$ 时, 化合物称作呋唑氯铵,

当 $R_{25} = (\text{VIE})$ 时, 化合物称作硝呋复林,

当 $R_{25} = (\text{VIA})$ 时, 化合物称作硝呋吡醇,

当 $R_{25} = (\text{VIB})$ 时, 化合物称作硝呋拉嗪,

在类型 VII 中:

- 20 当 $R_{26} = \text{H}$ 时, 化合物称作磺胺,
当 $R_{26} =$ 苯甲酰基时, 化合物称作磺胺苯酰,
当 $R_{26} =$ 乙酰基时, 化合物称作磺胺醋酰,
当 $R_{26} = 3\text{-甲基-2-丁烯酰基}$ 时, 化合物称作磺胺戊烯,
当 $R_{26} =$ 氨基甲酰基时, 化合物称作磺胺酰脲,
25 当 $R_{26} = \text{NH}_2\text{C}(\text{S})-$ 时, 化合物称作磺胺硫脲,
当 $R_{26} = 2\text{-吡啶基}$ 时, 化合物称作磺胺吡啶,
当 $R_{26} =$ 吡嗪基时, 化合物称作磺胺吡嗪,
当 $R_{26} = 2\text{-嘧啶基}$ 时, 化合物称作磺胺嘧啶,

当 R_{26} = 2-噻唑基时, 化合物称作磺胺噻唑,

当 R_{26} = 水杨酰-4-基时, 化合物称作磺胺水杨酸,

当 R_{26} = 6-氯-哒嗪-3-基时, 化合物称作磺胺氯达嗪,

当 R_{26} = 1-乙基-1,2-二氢-2-氧代-嘧啶-4-基时, 化合物称作磺胺西

5 汀,

当 R_{26} = 5,6-二甲氧基-嘧啶-4-基时, 化合物称作磺胺多辛,

当 R_{26} = 2,6-二甲氧基-嘧啶-4-基时, 化合物称作磺胺地索辛,

当 R_{26} = 4-甲基-嘧啶-2-基时, 化合物称作磺胺甲嘧啶,

当 R_{26} = 5-甲氧基-嘧啶-2-基时, 化合物称作磺胺对甲氧嘧啶,

10 当 R_{26} = 4,6-二甲基-嘧啶-2-基时, 化合物称作磺胺二甲嘧啶,

当 R_{26} = 6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-基时, 化合物称作磺胺甲氧甲嘧啶,

当 R_{26} = 5-甲基-嘧啶-2-基时, 化合物称作磺胺培林,

当 R_{26} = 2,6-二甲基嘧啶-4-基时, 化合物称作磺胺索嘧啶,

15 当 R_{26} = 3-甲氧基-吡嗪-2-基时, 化合物称作磺胺林,

当 R_{26} = 6-甲氧基-哒嗪-3-基时, 化合物称作磺胺甲氧嗪,

当 R_{26} = 4,6-二乙基-1,3,5-三嗪-2-基时, 化合物称作磺胺均三嗪,

当 R_{26} = 5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基时, 化合物称作磺胺乙二唑,

当 R_{26} = 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基时, 化合物称作磺胺甲二唑,

20 当 R_{26} = 4-甲氧基-1,2,5-噻二唑-3-基时, 化合物称作磺胺美曲,

当 R_{26} = 4-甲基-噻唑-2-基时, 化合物称作磺胺甲噻唑,

当 R_{26} = 3-甲基-异噻唑-5-基时, 化合物称作磺胺异噻唑,

当 R_{26} = 4,5-二甲基-噁唑-2-基时, 化合物称作磺胺噁唑,

当 R_{26} = 3,4-二甲基-异噁唑-5-基时, 化合物称作磺胺异噁唑,

25 当 R_{26} = 4,5-二甲基-2-噁唑基氨基亚氨基甲基时, 化合物称作磺胺
胍诺,

当 R_{26} = 5-甲基-异噁唑-3-基时, 化合物称作磺胺甲噁唑,

当 R_{26} = 1-苯基-1H-吡唑-5-基时, 化合物称作磺胺苯吡唑,

当 R_{26} = 4-甲基氨基磺酰基苯基时, 化合物称作 4'-(甲基氨基磺酰基)对氨基苯磺酰基苯胺,

当 R_{26} = 4-氨基磺酰基苯基时, 化合物称作 N^4 磺胺磺胺,

当 R_{26} = 3,4-二甲基苯甲酰基时, 化合物称作 N-对氨基苯磺酰基-
5 3,4-二甲基苯甲酰胺,

当 R_{26} = 4-异丙氧基苯甲酰基时, 化合物称作磺胺普罗林,

在类型 VIII 中:

当 R_{27} = H, R_{28} = 2,4-二氨基-6-羧基苯基时, 化合物称作磺胺柯定,

10 当 R_{27} = H, R_{28} = 2,4-二氨基苯基时, 化合物称作磺胺米柯定,

当 R_{27} = 4,6-二甲基-嘧啶-2-基, R_{28} = 3-羧基-4-羟基苯基时, 化合物称作柳氮磺嘧啶,

在类型 IX 中:

当 R_{29} = OH, R_{30} = COOH 时, 化合物称作对氨基水杨酸,

15 当 R_{29} = OH, R_{30} = 胍基羧基时, 化合物称作对氨基水杨酰胍,

当 R_{29} = OH, R_{30} = 苯氧基羧基时, 化合物称作氨基水杨酸苯酯,

当 R_{29} = H, R_{30} = 4-(氨基)苯基亚硫酰基时, 化合物称作 4,4'-亚硫酰基二苯胺,

在类型 X 中:

20 当 R_{31} = 氨基, R_{32} = 4-(羟基乙基氨基)苯基时, 化合物称作 2-对磺胺酰苯胺基乙醇,

当 R_{31} = 氨基, R_{32} = $-N=C(NH_2)_2$ 时, 化合物称作磺胺脒,

当 R_{31} = NH_2-CH_2- , R_{32} = 氨基时, 化合物称作磺胺米隆,

当 R_{31} = 苄基氨基, R_{32} = 氨基时, 化合物称作苄磺胺,

25 当 R_{31} = 氨基, R_{32} = 4-(羧基甲基氨基)苯基时, 化合物称作醋地砒,

当 R_{31} = 氨基, R_{32} = 4-(氨基)苯基时, 化合物称作氨苯砒,

当 R_{31} = 氨基, R_{32} = 4-(羧基丙酰基氨基)苯基时, 化合物称作琥

珀氨苯砜,

当 R_{31} = 氨基, R_{32} = 4-(氨基甲基)苯基时, 化合物称作对-磺胺酰
苄胺,

5 当 R_{31} = 氨基, R_{32} = 2-氨基-噻唑-5-基时, 化合物称作噻唑砜,
在类型 XI 中:

当 R_{52} = C_2H_5 , R_{53} = 氨基, M = S 时, 化合物称作乙硫异烟胺,

当 R_{52} = H, R_{53} = $-NHNH_2$, M = O 时, 化合物称作异烟肼,

当 R_{52} = C_3H_7 , R_{53} = 氨基, M = S 时, 化合物称作丙硫异烟胺,

当 R_{52} = H, R_{53} = (XIA), M = O 时, 化合物称作苯磺烟肼,

10 当 R_{52} = H, R_{53} = (XIB), M = O 时, 化合物称作维拉烟肼,

当 R_{52} = H, R_{53} = (XIC), M = O 时, 化合物称作奥匹烟肼,

当 R_{52} = H, R_{53} = (XID), M = O 时, 化合物称作水杨烟肼,

当 R_{52} = H, R_{53} = (XIE), M = O 时, 化合物称作 furonazide,

当 R_{52} = H, R_{53} = (XIF), M = O 时, 化合物称作葡烟脒,

15 在类型 XII 中:

当 R_{37} = Cl 时, 化合物称作克林霉素,

当 R_{37} = OH 时, 化合物称作林可霉素,

在类型 XIIIa 中:

20 当 R_{38} = 乙酰基, R_{39} = 异戊酰基, R_{40} = H, R_{41} = H 时, 化合物
称作交沙霉素,

当 R_{38} = 丙酰基, R_{39} = 丙酰基, R_{40} = H, R_{41} = H 时, 化合物称
作麦迪霉素 A₁,

当 R_{38} = H, R_{39} = 丁酰基, R_{40} = 丙酰基, R_{41} = H 时, 化合物称
作罗他霉素,

25 当 R_{38} = H, R_{39} = H, R_{40} = H, R_{41} = (XIIIaB) 时, 化合物称作螺旋
霉素 I,

当 R_{38} = 乙酰基, R_{39} = H, R_{40} = H, R_{41} = (XIIIaB) 时, 化合物称
作螺旋霉素 II,

当 $R_{38} =$ 丙酰基, $R_{39} = H$, $R_{40} = H$, $R_{41} = (XIIIaB)$ 时, 化合物称作螺旋霉素 III,

当 $R_{38} = H$, $R_{39} =$ 异戊酰基, $R_{40} = H$, $R_{41} = H$ 时, 化合物称作柱晶白霉素,

5 在类型 XIIIb 中:

当 $R_{47} = H$, $R_{48} = H$, $W = -N(CH_3)CH_2-$ 时, 化合物称作阿奇霉素,

当 $R_{47} = CH_3$, $R_{48} = H$, $W =$ 羰基时, 化合物称作克拉霉素,

当 $R_{47} = H$, $R_{48} = H$, $W =$ 羰基时, 化合物称作红霉素,

当 $R_{47} = H$, R_{48} 和 W 一起形成(XIIIbA)时, 化合物称作地红霉素,

10 在类型 XIVa 中:

当 $R_{42} = OH$, $R_{43} = (S)$ -4-氨基-2-羟基丁酰基, $R_{44} = OH$, $R_{45} = OH$ 时, 化合物称作阿米卡星,

当 $R_{42} =$ 氨基, $R_{43} = (R)$ -4-氨基-2-羟基丁酰基, $R_{44} = H$, $R_{45} = H$ 时, 化合物称作阿贝卡星,

15 当 $R_{42} =$ 氨基, $R_{43} = H$, $R_{44} = H$, $R_{45} = H$ 时, 化合物称作地贝卡星,

当 $R_{42} =$ 氨基, $R_{43} = H$, $R_{44} = OH$, $R_{45} = H$ 时, 化合物称作妥布霉素,

在类型 XIVb 中:

20 当 $R_{46} = -CH_2OH$ 时, 化合物称作双氢链霉素,

当 $R_{46} = -CHO$ 时, 化合物称作链霉素,

在类型 XIVc 中:

当 $R_{49} = CH_3$ 时, 化合物称作大观霉素,

当 $R_{49} = C_4H_9$ 时, 化合物称作丙大观霉素,

25 在类型 XIVd 中:

当 $R_{50} = H$, $R_{51} = (XIVdA)$ 时, 化合物称作小诺米星,

当 $R_{50} = C_2H_5$, $R_{51} = 3$ -氨基-6-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基 时, 化合物称作奈替米星,

当 $R_{50} = H$, $R_{51} = 3\text{-氨基-6-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基}$ 时,
化合物称作西索米星,

在类型 XIVe 中:

当 $R_{60} = \text{氨基}$, $R_{61} = (\text{XIVeA})$ 时, 化合物称作新霉素,

5 当 $R_{60} = OH$, $R_{61} = (\text{XIVeB})$ 时, 化合物称作巴龙霉素,

当 $R_{60} = \text{氨基}$, $R_{61} = H$ 时, 化合物称作核糖霉素,

在类型 XV 中:

当 $R_{54} = CH_3$ 时, 化合物称作利福平,

当 $R_{54} = \text{环戊基}$ 时, 化合物称作利福喷汀,

10 在类型 XVIa 中:

当 $X_b = N$, $R_{55} = H$, $R_{56} = OH$, $R_{57} = \beta\text{-D-呋喃核糖基}$ 时, 化合物称作肌苷,

当 $X_b = N$, $R_{55} = \text{氨基}$, $R_{56} = H$, $R_{57} = 4\text{-乙酰氧基-3-(乙酰氧基甲基)1-丁基}$ 时, 化合物称作泛昔洛韦,

15 当 $X_b = C$, $R_{55} = H$, $R_{56} = \text{氨基}$, $R_{57} = \beta\text{-D-呋喃核糖基}$ 时, 化合物称作杀结核菌素,

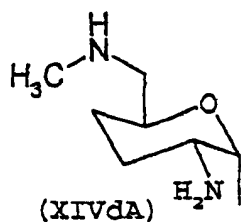
在类型 XVIb 中:

当 $R_{58} = H$, $R_{59} = \beta\text{-D-(2,3-二脱氧)呋喃核糖基}$ 时, 化合物称作去羟肌苷,

20 当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = CH_2OCH_2CH_2OH$ 时, 化合物称作阿昔洛韦,

当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 时, 化合物称作伐昔洛韦,

当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = CH_2OCH(CH_2OH)CH_2OH$ 时, 化合物称作更



昔洛韦。

4. 权利要求3的化合物, 该化合物选自:

在类型 I 中:

当 $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作多西环素,

5 当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作土霉素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作四环素,

在类型 II 中:

10 当 $R_6 =$ 环丙基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = H$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作环丙沙星,

当 $R_6 = C_2H_5$, $R_7 = H$, $R_8 = H$, $R_9 = CH_3$, $R_{10} =$ 自由价, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作萘啶酸,

15 当 $R_6 = C_2H_5$, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = H$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作诺氟沙星,

当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIN), $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = CH_3$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作氧氟沙星,

在类型 IIIa 中:

20 当 $R_{11} = H$, $R_{12} = Cl$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢克洛,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢氨苄,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = (IIIaC)$, $R_{13} = OH$, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢孟多,

25 在类型 IIIb 中:

当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} =$ 乙烯基, $R_{17} = -OCH_2OCOOH$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢克肟,

当 $R_{15} = (CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO-$, $R_{16} = C_2H_5$, $R_{17} = OCH_3$,

X = N, Y = C 时, 化合物称作头孢泊肟丙酯,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbF})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, X = N, Y = C 时,
化合物称作头孢地秦,

在类型 IIIc 中:

5 当 $R_{18} = (\text{IIIcF})$, $R_{19} = (\text{IIIcN})$ 时, 化合物称作头孢唑林,

在类型 IVa 中:

当 $R_{20} = (\text{IVaA})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作阿莫西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作氨苄西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaM})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作阿帕西林,

10 在类型 IVb 中:

当 $R_{22} = \text{H}$, $R_{23} = (\text{IVbD})$ 时, 化合物称作亚胺培南,

在类型 IVc 中:

当 $R_{33} = \text{CH}_3$, $R_{34} = \text{CH}_3$, $R_{35} = \text{H}$, $R_{36} = \text{CH}_3$ 时, 化合物称作氨
曲南,

15 在类型 V 中:

当 $R_{24} = \text{OCH}_3$ 时, 化合物称作甲氧苄啶,

在类型 VI 中:

当 $R_{25} = (\text{VIE})$ 时, 化合物称作硝呋复林,

在类型 VII 中:

20 当 $R_{26} = 5\text{-甲基-异噻唑-3-基}$ 时, 化合物称作磺胺甲噻唑,

在类型 X 中:

当 $R_{31} = \text{氨基}$, $R_{32} = 4\text{-(氨基)苯基}$ 时, 化合物称作氨苯砒,

在类型 XI 中:

当 $R_{52} = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_{53} = \text{氨基}$, $M = \text{S}$ 时, 化合物称作乙硫异烟胺,

25 当 $R_{52} = \text{H}$, $R_{53} = \text{-NHNH}_2$, $M = \text{O}$ 时, 化合物称作异烟肼,

在类型 XIIIb 中:

当 $R_{47} = \text{H}$, $R_{48} = \text{H}$, $W = \text{-N(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$ 时, 化合物称作阿奇霉素,

当 $R_{47} = \text{CH}_3$, $R_{48} = \text{H}$, $W = \text{羰基}$ 时, 化合物称作克拉霉素,

当 $R_{47} = H$, $R_{48} = H$, $W =$ 羰基时, 化合物称作红霉素,

在类型 XIVa 中:

当 $R_{42} = OH$, $R_{43} = (S)$ -4-氨基-2-羟基丁酰基, $R_{44} = OH$, $R_{45} = OH$ 时, 化合物称作阿米卡星,

5 当 $R_{42} =$ 氨基, $R_{43} = H$, $R_{44} = OH$, $R_{45} = H$ 时, 化合物称作妥布霉素,

在类型 XIVb 中:

当 $R_{46} = -CHO$ 时, 化合物称作链霉素,

在类型 XIVc 中:

10 当 $R_{49} = CH_3$ 时, 化合物称作大观霉素,

在类型 XIVd 中:

当 $R_{50} = C_2H_5$, $R_{51} = 3$ -氨基-6-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基 时, 化合物称作奈替米星,

在类型 XIVE 中:

15 当 $R_{60} =$ 氨基, $R_{61} = (XIVEA)$ 时, 化合物称作新霉素,

在类型 XV 中:

当 $R_{54} = CH_3$ 时, 化合物称作利福平,

在类型 XVIa 中:

20 当 $X_b = N$, $R_{55} = H$, $R_{56} = OH$, $R_{57} = \beta$ -D-呋喃核糖基时, 化合物称作肌苷,

当 $X_b = N$, $R_{55} =$ 氨基, $R_{56} = H$, $R_{57} = 4$ -乙酰氧基-3-(乙酰氧基甲基)1-丁基时, 化合物称作泛昔洛韦,

在类型 XVIIb 中:

25 当 $R_{58} = H$, $R_{59} = \beta$ -D-(2,3-二脱氧)呋喃核糖基时, 化合物称作去羟肌苷,

当 $R_{58} =$ 氨基, $R_{59} = CH_2OCH_2CH_2OH$ 时, 化合物称作阿昔洛韦,

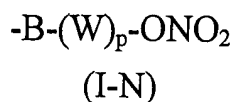
当 $R_{58} =$ 氨基, $R_{59} = CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 时, 化合物称作伐昔洛韦,

当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = \text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 时, 化合物称作更昔洛韦,

在类型 XVII 中:

O-2-氨基-2-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[3-脱氧-3-(甲基氨基)- α -D-吡喃木糖基-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-脱氧-D-链霉素(庆大霉素 A), (S)-2-氨基-5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]戊酸(精氨酸), (+)-2,2'-(亚乙基二亚氨基)二-1-丁醇(乙胺丁醇), 1-氨基金刚烷(金刚烷胺), 2',3'-二脱氧胞嘧啶核苷(扎西他滨), 吡嗪酰胺、吗甲吡嗪酰胺、替考拉宁、万古霉素。

5. 权利要求 1-4 的包含硝基氧基的抗微生物药物的硝酸盐, 其特征在于在它们的分子中存在一个或更多个, 优选一个具有以下通式(I-N)的取代基,



其中:

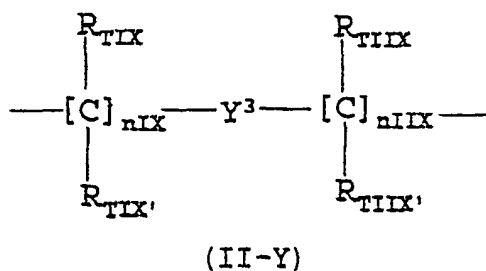
15 p 为 1 或 0;

$B = \text{-T}_B\text{-Y-T}_{BI}\text{-}$, 其中 T_B 和 T_{BI} 为相同或不同;

T_B 为共价连接于药物分子的化学或活性官能团的化学官能团并且为 (CO) 或 X, 其中 $X = \text{O}$ 、S、NH, 条件是当药物的活性官能团为 OH 或 NH_2 或 SH 时, $X = (\text{CO})$; 当药物的活性官能团为羧基时, T_B 为 X;

20 $T_{BI} = (\text{CO})_{tx}$ 或 $(X)_{txx}$, 其中 tx 和 txx 为 0 或 1; 条件是当 $txx = 0$ 时, $tx = 1$, 当 $txx = 1$ 时, $tx = 0$; X 如上定义;

Y 为选自以下结构的二价连接桥:



其中:

n_{IX} 为 0-3 的整数, 优选为 1;

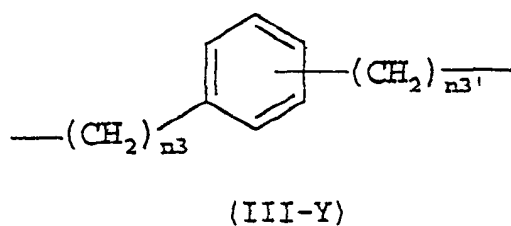
n_{IIX} 为 0-3 的整数, 优选为 1;

5 R_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 、 R_{TIIIX} 、 $R_{TIIIX'}$ 彼此之间相同或不同, 为 H 或线性或分支的 C_1 - C_4 烷基, R_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 、 R_{TIIIX} 、 $R_{TIIIX'}$ 优选为 H;

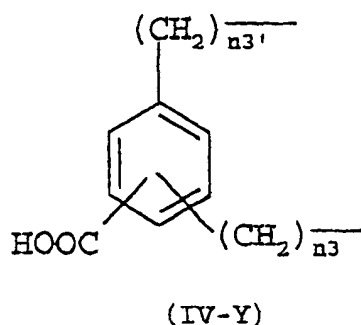
Y^3 为包含至少一个能变成盐的氮原子的环; Y 优选为包含一或两个氮原子的杂环, 该环为饱和的、不饱和的或芳族的, 优选具有 5 或 6 个原子;

10 亚烷基 R' , 其中 R' 为线性或分支的 C_1 - C_{20} 烷基, 优选为 C_2 - C_6 烷基, 由一个或更多个以下的基团任选取代, 包括: $-NHCOR_{3Y}$, 其中 R_{3Y} 为线性或分支的 C_1 - C_5 烷基, $-NH_2$ 、 $-OH$;

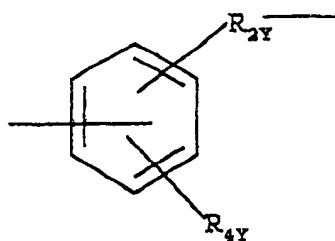
C_5 - C_7 亚环烷基环, 由 R' 任选取代, R' 如上定义, 其中亚环烷基的一个或更多个 C 原子能够由杂原子任选取代;



15 其中 n_3 为 0-3 的整数且 $n_{3'}$ 为 1-3 的整数;



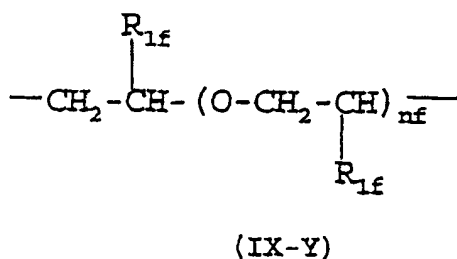
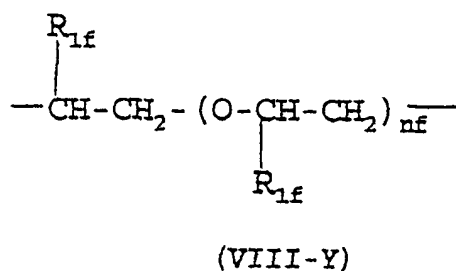
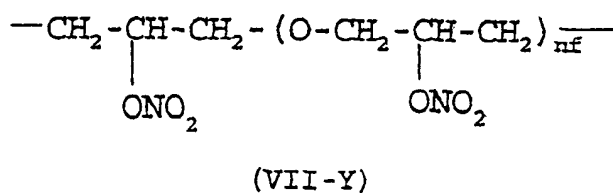
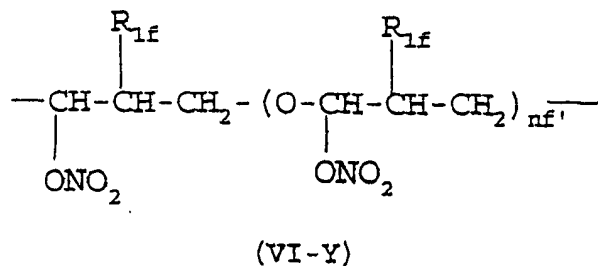
其中 n_3 和 n_3' 具有以上指明的含义;



(V-Y)

其中:

- 5 R_{4Y} 为 OH、H、烃氧基 $R_{5Y}O-$, 其中 R_{5Y} 为线性或分支或环状的 C_1-C_{10} 烷基, R_{5Y} 优选为甲基;
- R_{2Y} 为包含一个或更多个双键的线性或分支的 C_2-C_{10} 亚链烯基, R_{2Y} 优选为亚乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-$);



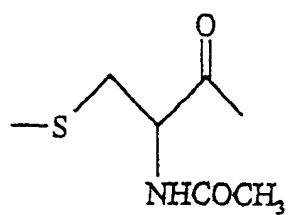
其中 $\text{R}_{1f} = \text{H}, \text{CH}_3$ 且 nf 为 0-6 的整数; 优选 0-4;

式(I-N)的 W 为二价基团 $-\text{T}_c-\text{Y}_T-$, 其中:

当 $t_x = 0$ 时, $\text{T}_c = (\text{CO})$, 当 $t_{xx} = 0$ 时, $\text{T}_c = \text{X}$;

5 条件是在式(I-N)中, 当 $p=1$ 时, Y_T 不同于 Y 并且处于二价基团 B 中:

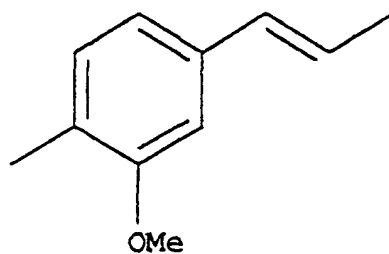
- Y 为以上定义的具有取代基 NHCOR_{3Y} 的 R' , R' 优选为 C_2 饱和的烷基且 R_{3Y} 为 CH_3 ; $\text{T}_B = \text{S}$; T_{B1} 为 $-\text{CO}-$; Y 优选为 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHCOCH}_3)-$ 且式(I-N)中的 B 优选具有以下结构:



(X-Y)

或

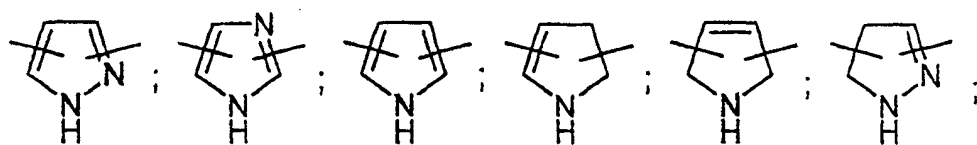
Y 为式(V-Y)的二价基团, 其中 R_{4Y} 为 OR_{5Y} 且 R_{5Y} 优选为 CH_3 ,
 R_{2Y} 为基团 $-CH=CH-$; Y 优选具有下式



(XI-Y)

5

6. 权利要求 5 的硝酸盐, 其中式(II-Y)中的 Y^3 选自以下二价基团:



(Y1)

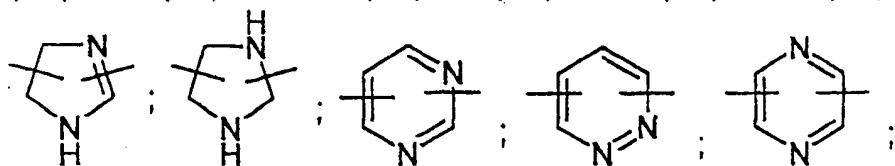
(Y2)

(Y3)

(Y4)

(Y5)

(Y6)



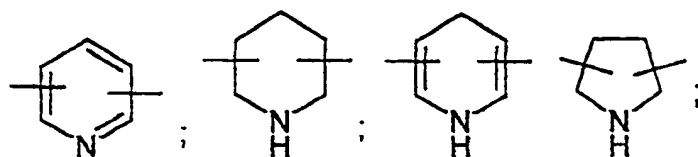
(Y7)

(Y8)

(Y9)

(Y10)

(Y11)



(Y12)

(Y13)

(Y14)

(Y15)

7. 权利要求6的硝酸盐, 其中 Y^3 为包含一个氮原子的 6-元芳族环, 所述环在以下位置: 2,6; 2,3; 2,5 中具有两个自由价。

8. 权利要求7的硝酸盐, 其中 Y^3 为在位置 2 和 6 上取代的 Y12 (pyridil)。

5 9. 权利要求1-8的硝酸盐, 其中使用在权利要求1-4中描述的化合物的一种或更多种异构体, 包括光学异构体。

10. 权利要求1-9的硝酸盐, 该硝酸盐包含一个摩尔的硝酸根离子/一个摩尔的化合物。

10 11. 权利要求1-10的抗微生物药物的硝酸盐化合物, 该硝酸盐化合物不包括红霉素、异烟肼、吡嗪酰胺、甲硝唑、阿昔洛韦的硝酸盐。

12. 权利要求1-10的硝酸盐在制备作为抗微生物剂的药物中的用途。

13. 权利要求12的硝酸盐的用途, 用于制备抗病毒、抗真菌和抗细菌药物。

抗微生物药物的硝酸盐

5 本发明涉及在抗微生物疗法中全身性使用和非全身性使用的化合物或它们的药用组合物。

 已知在感染治疗中抗微生物药物的广泛使用已引起对这些药物，例如抗病毒药、抗真菌药和抗细菌药具有抗性的毒株的产生。

 当微生物形成抗微生物疗法对其无效的生长和繁殖机制时，或者当微生物产生能够中和药物的酶时，通常出现这种抗性。然后，
10 抗性微生物株能够繁殖，引起疾病延长和恶化，伴随感染可能在公众中扩散。这个事实，正如所知道的，在社会-经济和环境卫生水平下能够决定值得注意的后果。

 解决该问题的一种方法是增加抗微生物药物的剂量。在这方面，
15 存在增加的局部和全身性副作用发生率的缺陷。除此以外，由于病原与非病原微生物菌群之间失去平衡，衍生于抗微生物药物本身的微生物重复感染的事件经常发生。人们熟知抗微生物药物必须作用于引起疾病过程的病原体，而不改变对有机体有用的非病原微生物。

 一种广泛用于解决微生物抗性和/或药物-抗性株扩散的问题的方法已经引入到用作抗微生物药物的治疗新分子中。迄今所得结果并不令人满意。
20

 因此，需要不仅对微生物有活性而且预防和/或减少微生物抗性的药物，从而使之成为完全和有效抗微生物的疗法，所述药物在避免毒副作用的常规最小剂量下是有效的。所述毒副作用包括例如皮
25 疹和对胃、肝和肾的副作用。

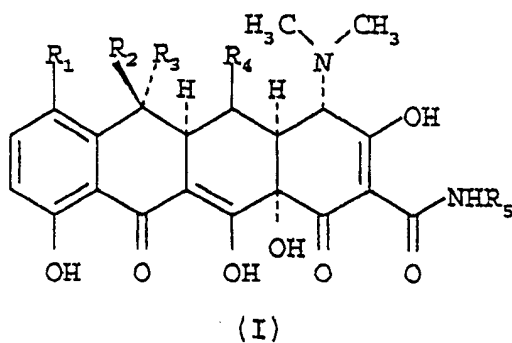
 申请人令人惊奇和意外地发现：通过使用显示能够有效与微生物相互作用并能够预防或降低微生物抗性的化合物可以解决以上技术问题。

本发明的一个目的是抗微生物药物的硝酸盐或它们的药用组合物在制备用于治疗感染性疾病的药物中的用途。本发明优先涉及抗病毒、抗真菌和抗细菌药物的硝酸盐或它们的药用组合物的用途；用于制备本发明的硝酸盐的抗微生物药物必须满足以下试验：在造成单一病理变化的具体病原微生物的培养基中，在抗微生物药物有效且在哺乳动物细胞内不产生细胞毒性的浓度下接种抗微生物药物。

参见例如在抗菌药的实施例中报道的培养基中的体外稀释试验。

10 更具体地说，本发明涉及化合物的硝酸盐或它们的药用组合物在制备作为抗微生物药物用来治疗感染性疾病的药物中的用途，所述化合物优先选自以下类型：

类型 I)



15 其中:

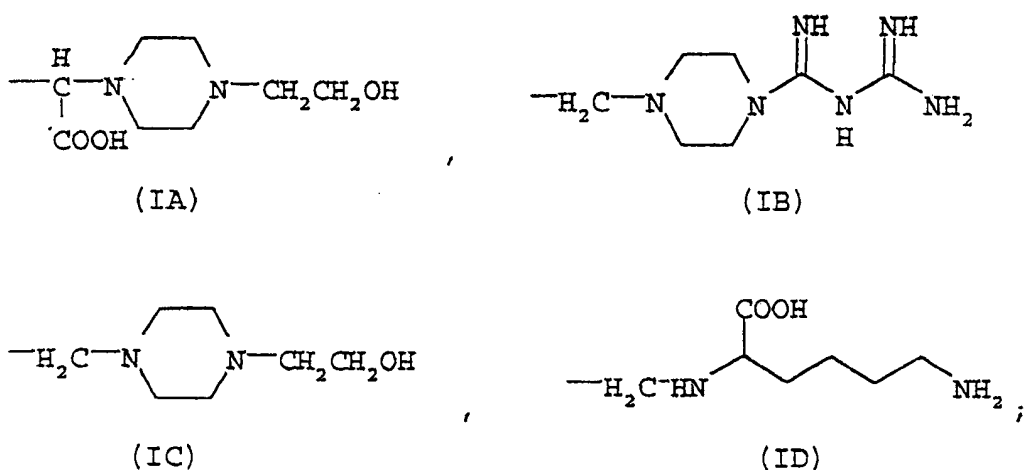
$R_1 = \text{H}$ 、Cl 或二甲基氨基,

$R_2 = H, OH$ 或自由价,

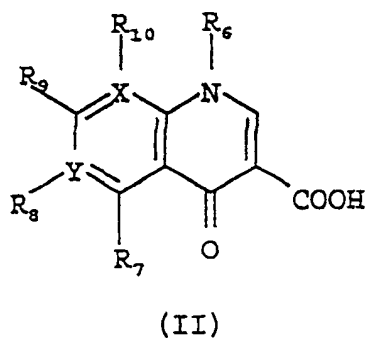
$R_3 = H, CH_3$, 当 R_2 为具有 $C-R_3$ 键的电子对的自由价时, 它形成双键且 R_3 为亚甲基,

20 $R_4 = H, OH,$

$R_5 = H$ 、 CH_2OH 或以下取代基中的一个:



类型 II)



5 其中:

X 和 Y 彼此不同, 为 C 或 N,

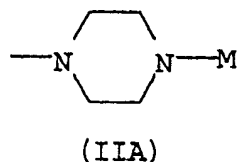
R_6 = 环丙基、 C_2H_5 、4-氟代苯基、2,4-二氟代苯基、2-氟代乙基,

R_7 = H、氨基、 CH_3 ,

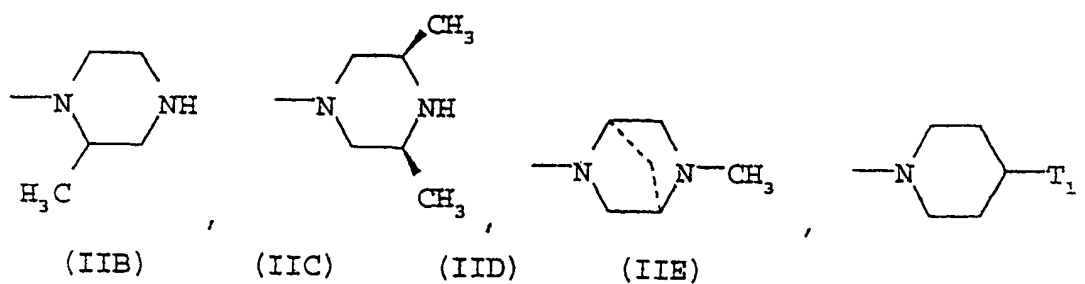
R_8 = H 或 F, 当 $Y = N$ 时, R_8 为自由价且其为在氮原子上的自由电子对,

10

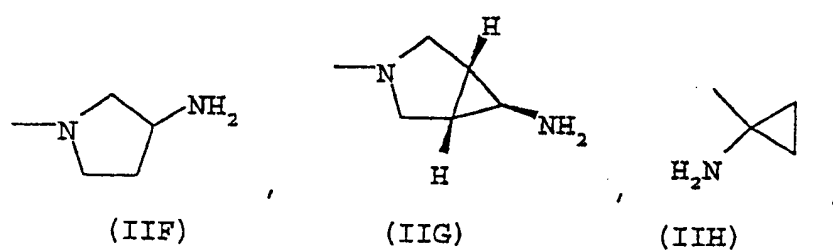
R_9 = H、 CH_3 或以下取代基中的一个:



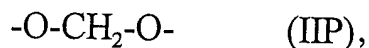
其中 M = H、 CH_3 、 C_2H_5 、OH,



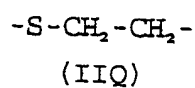
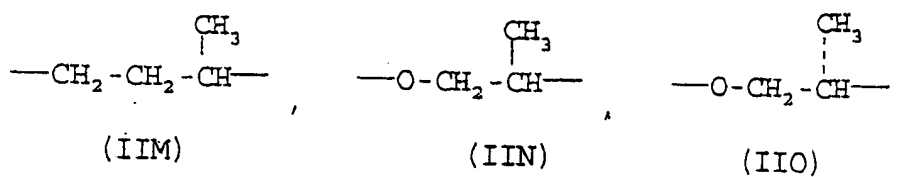
其中 T_1 为 H、OH,



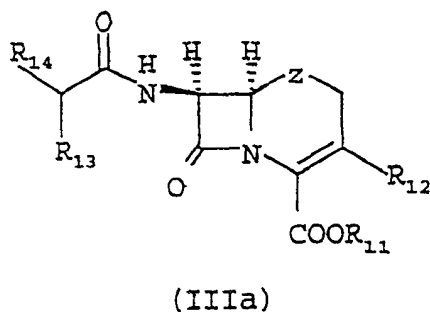
5 R_8 和 R_9 一起形成具有下式的二价基团:



$R_{10} = H, Cl, F$, 当 $X = N$ 时, R_{10} 为自由价且其为在氮原子上的自由电子对, R_6 和 R_{10} 一起形成以下二价基团:



当式(II)中的 $X = N$ 时, R_{10} 为自由价且其与氮相邻的碳原子形成双键;
类型 IIIa):

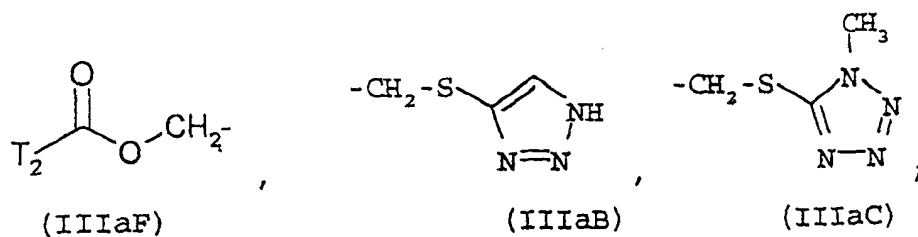


5 其中:

$Z = S, C,$

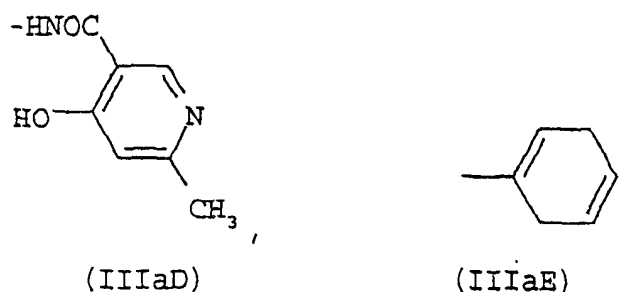
$R_{11} = H$ 、式(IIIaF)的新戊酰氧基亚甲基, 其中 T_2 为叔丁基,

$R_{12} = Cl, CH_3$ 、式(IIIaF)的乙酰氧基亚甲基, 其中 T_2 为 CH_3 、2-丙烯基或以下取代基中的一个:



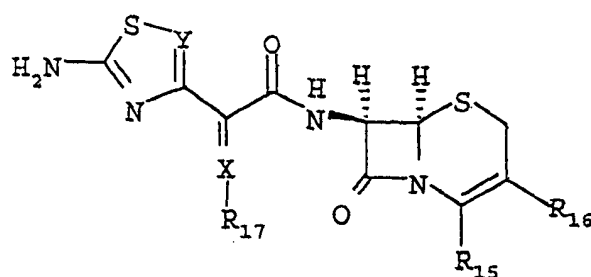
10

$R_{13} =$ 氨基、OH 或取代基(IIIaD):



R_{14} 为苯基、4-羟基苯基或基团(IIIaE);

类型 IIIb):



(IIIb)

其中:

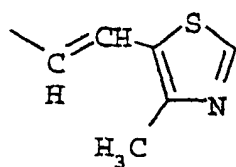
X = CH、N,

5 Y = C、N,

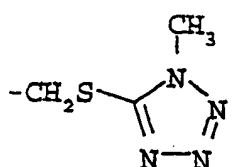
R₁₅ = COOH、COO⁻、(CH₃)₃CCOOCH₂OCO-或

(CH₃)₂CHOCOOCH(CH₃)OCO-,

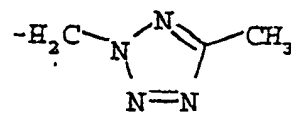
R₁₆ = H、CH₃、C₂H₅、-CH=CH₂、NH₂COOCH₂-, CH₃COOCH₂-, 或
以下取代基中的一个:



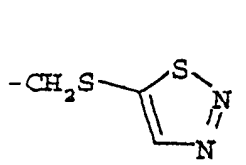
(IIIbA)



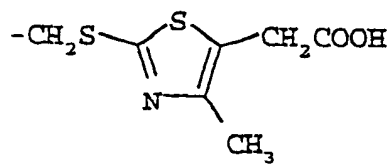
(IIIbC)



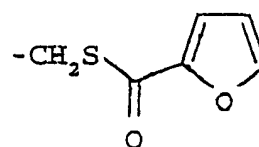
(IIIbD)



(IIIbE)

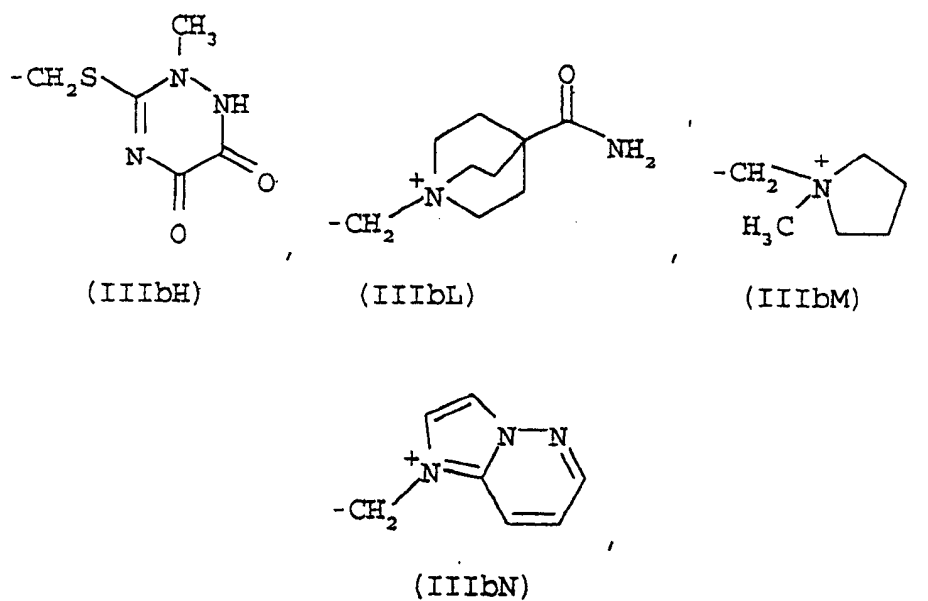


(IIIbF)



(IIIbG)

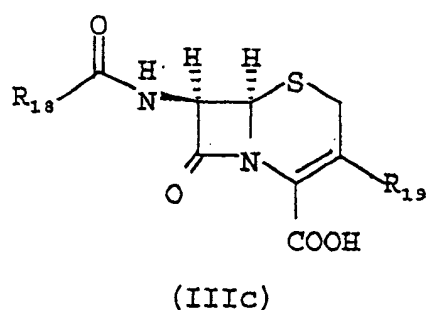
10



当 R_{15} 为羧酸根阴离子时, R_{16} 为选自以下的基团: (IIIbL)、(IIIbM)或 (IIIbN)

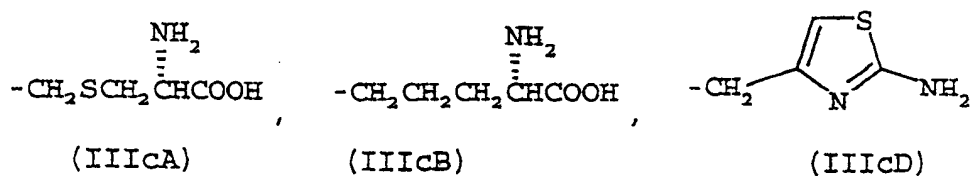
$R_{17} = \text{OH}$ 、 OCH_3 、 C_2H_5 、 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$;

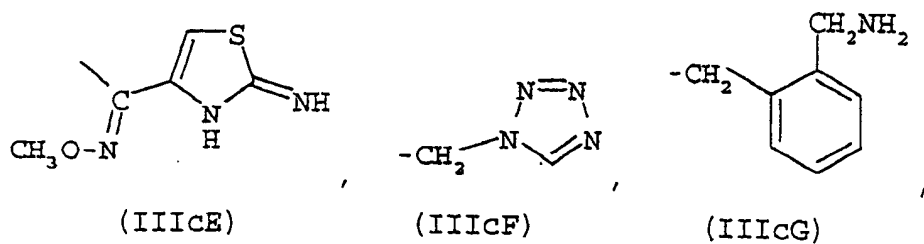
5 类型 IIIc):



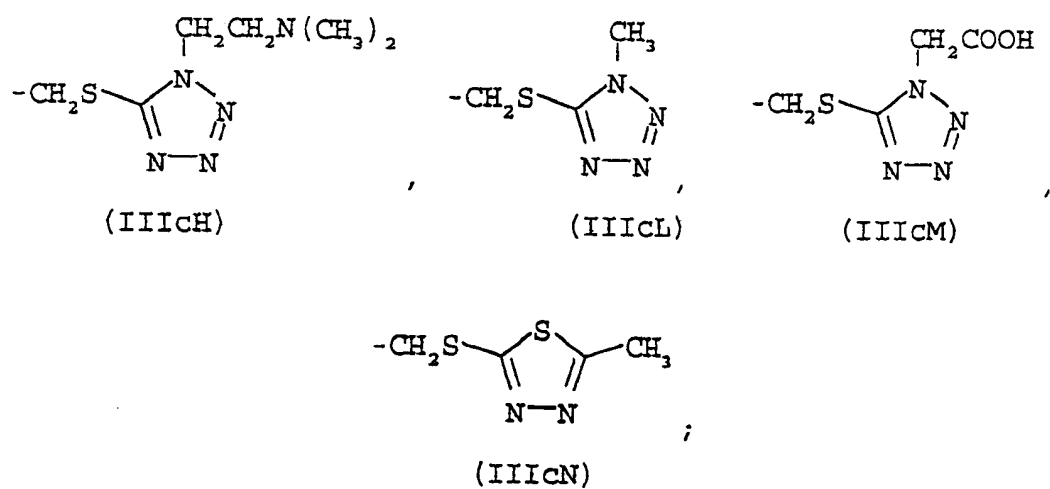
其中:

R_{18} 为以下取代基中的一个:

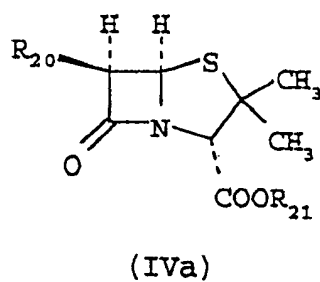




$R_{19} = \text{H}$ 、 $\text{CH}_3\text{COOCH}_2$ -或以下基团中的一个:

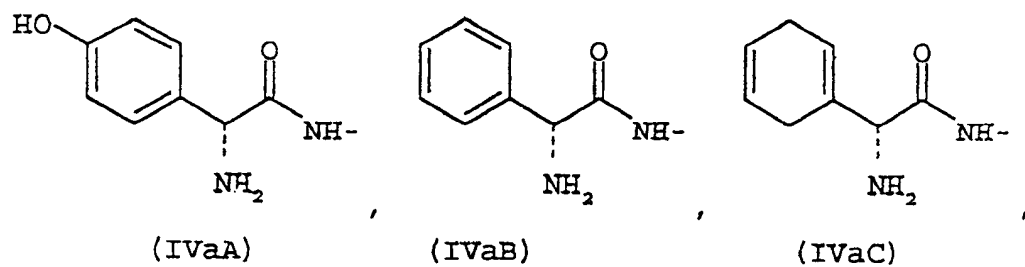


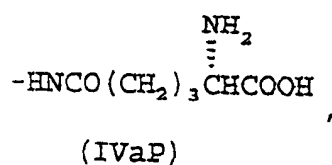
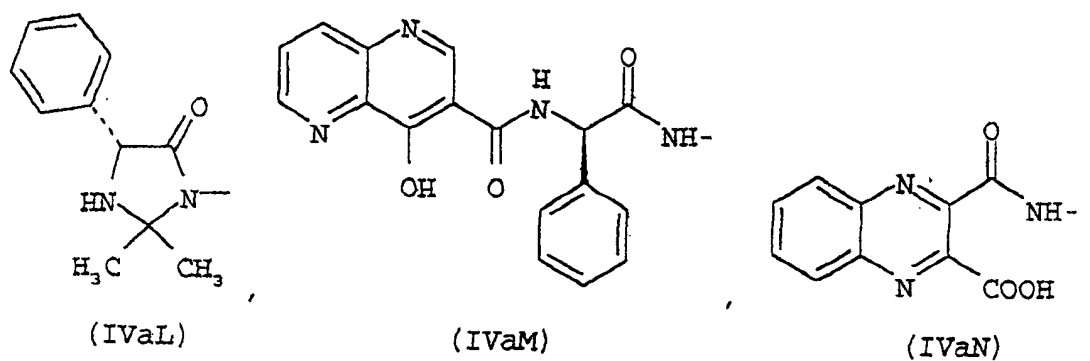
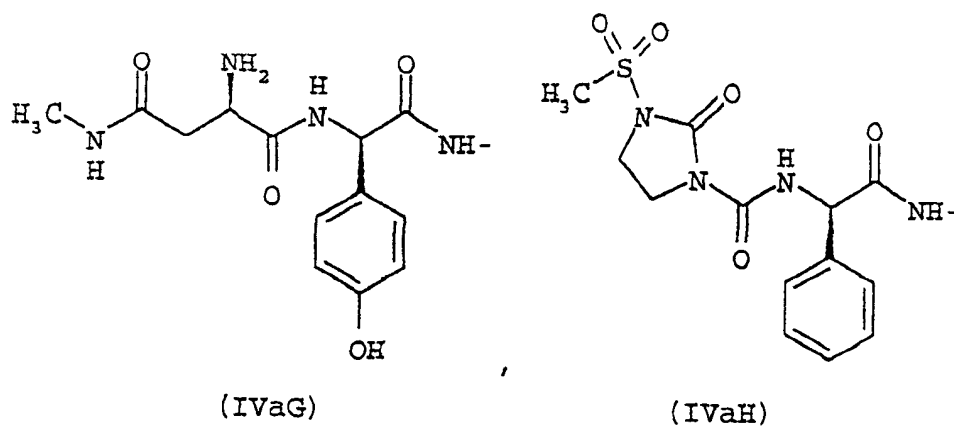
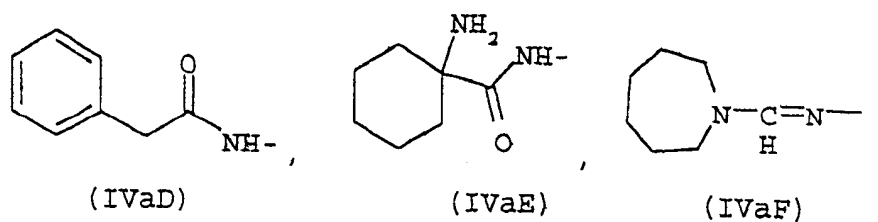
5 类型 IVa):



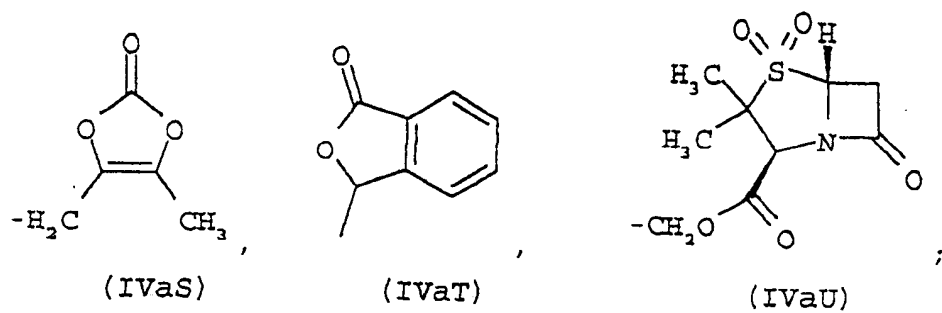
其中:

R₂₀ 为以下取代基中的一个:

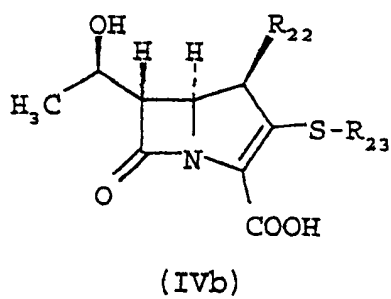




$R_{21} = H$ 、具有 $T_2 =$ 叔丁基的基团(IIIaF)、 $CH(CH_3)OCOOC_2H_5$ 或以下取代基中的一个: $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2 \cdot HI$ (IVaR),



类型 IVb)

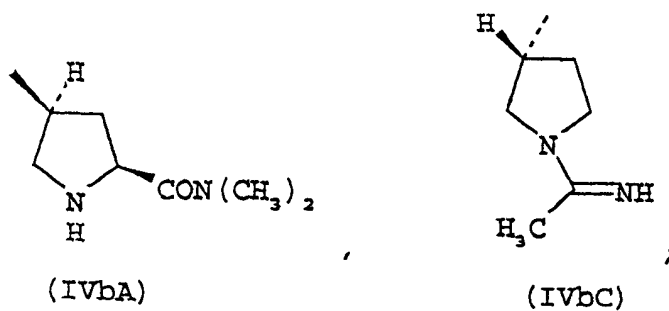


5 其中:

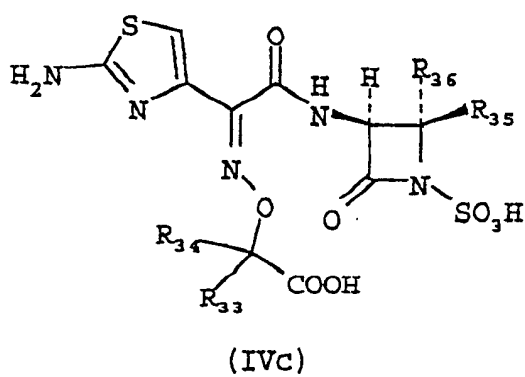
$R_{22} = \text{H}, \text{CH}_3,$

R_{23} 选自以下基团:

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}=\text{NH}$ (IVbD),



类型 IVc)

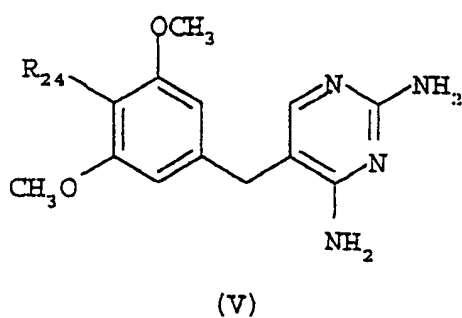


其中:

R_{33} 、 R_{34} 、 R_{36} , 彼此相同或不同, 为 H、 CH_3 ;

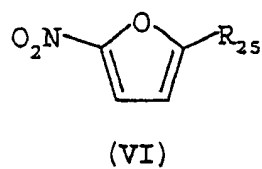
5 $R_{35} = \text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$,

类型 V)



其中 $R_{24} = \text{H}$ 、Br、 OCH_3 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$;

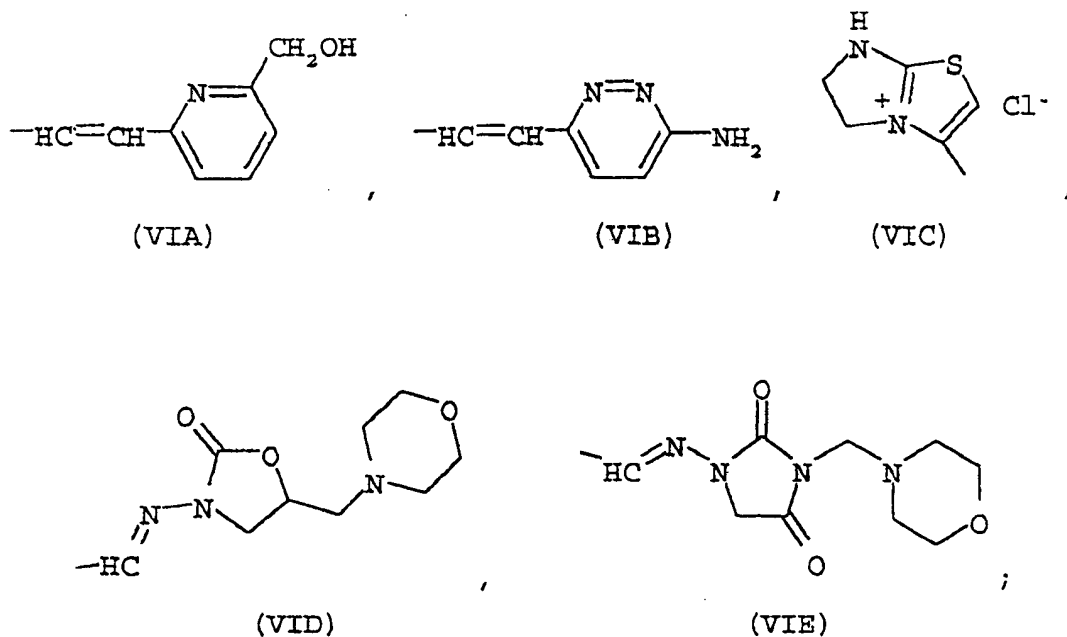
类型 VI)



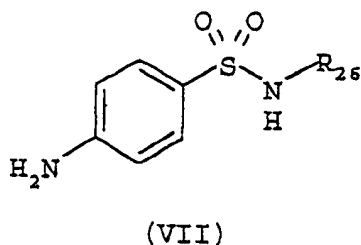
10

其中:

R_{25} 为以下取代基中的一个:



类型 VII)

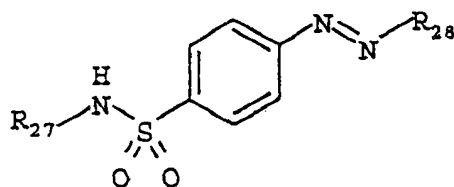


5

10

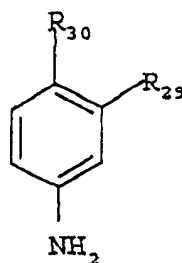
其中 $R_{26} = H$ 、或以下取代基中的一个: 苯甲酰基、乙酰基、3-甲基-2-丁烯酰基、氨基甲酰基、氨基硫代 $NH_2C(S)-$ 、2-吡啶基、吡嗪基、2-嘧啶基、2-噻唑基、水杨酰-4-基、6-氯-哒嗪-3-基、1-乙基-1,2-二氢-2-氧代-嘧啶-4-基、5,6-二甲氧基-嘧啶-4-基、2,6-二甲氧基-嘧啶-4-基、4-甲基-嘧啶-2-基、5-甲氧基-嘧啶-2-基、4,6-二甲基-嘧啶-2-基、6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-基、5-甲基-嘧啶-2-基、2,6-二甲基-嘧啶-4-基、3-甲氧基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-哒嗪-3-基、4,6-二乙基-1,3,5-三嗪-2-基、5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、4-甲氧基-1,2,5-

- 噻二唑-3-基、4-甲基-噻唑-2-基、3-甲基-异噻唑-5-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、3,4-二甲基-异噻唑-5-基、4,5-二甲基-2-噻唑基氨基亚氨基甲基、5-甲基-异噻唑-3-基、1-苯基-1H-吡唑-5-基、4-甲基氨基磺酰基苯基、4-氨基磺酰基苯基、3,4-二甲基苯甲酰基、4-异丙氧基苯甲酰基；
- 5 类型 VIII)



其中：

- $R_{27} = \text{H}$ 、4,6-二甲基-嘧啶-2-基；
- 10 $R_{28} = 2,4\text{-二氨基-6-羧基苯基}$ 、2,4-二氨基苯基、3-羧基-4-羟基苯基；
- 类型 IX)

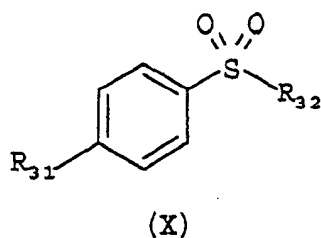


(IX)

其中：

- $R_{29} = \text{H}$ 、OH，
- 15 $R_{30} = \text{COOH}$ 、苯氧基羰基、4-(氨基)苯基亚磺酰基、胍基羰基；

类型 X)

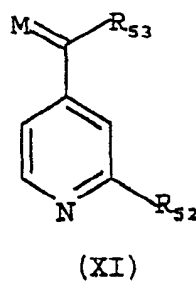


其中:

R_{31} = 氨基、 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、苄基氨基,

5 R_{32} = 氨基、4-(羟基乙基氨基)苯基、 $\text{-N=C(NH}_2)_2$ 、4-(氨基)苯基、4-(氨基甲基)苯基、4-(羧基甲基氨基)苯基、4-(羧基丙酰基氨基)苯基、2-氨基-噻唑-5-基;

类型 XI)



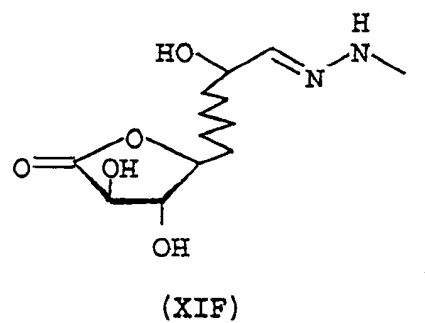
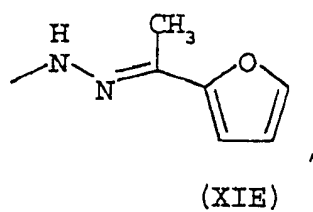
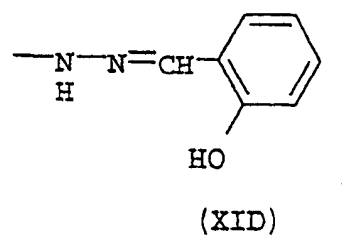
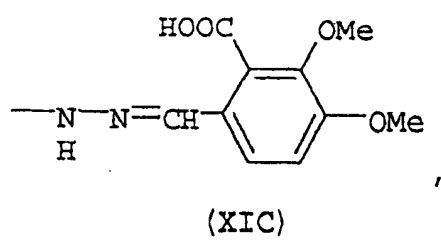
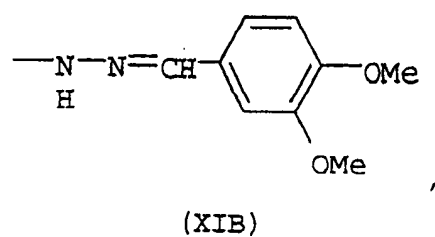
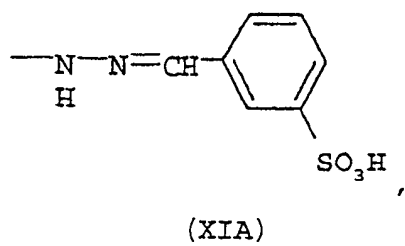
10

其中:

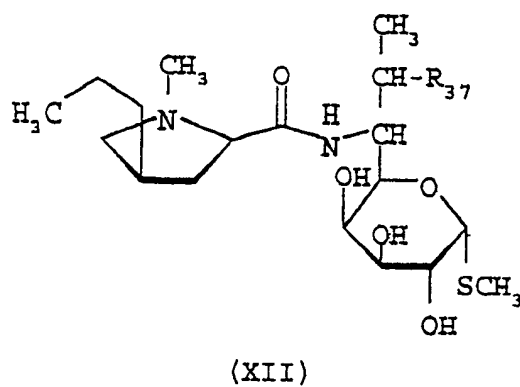
$M = \text{O, S,}$

$R_{52} = \text{H, C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7,$

$R_{53} = \text{氨基、-NHNH}_2$ 、或以下取代基中的一个:



类型 XII)

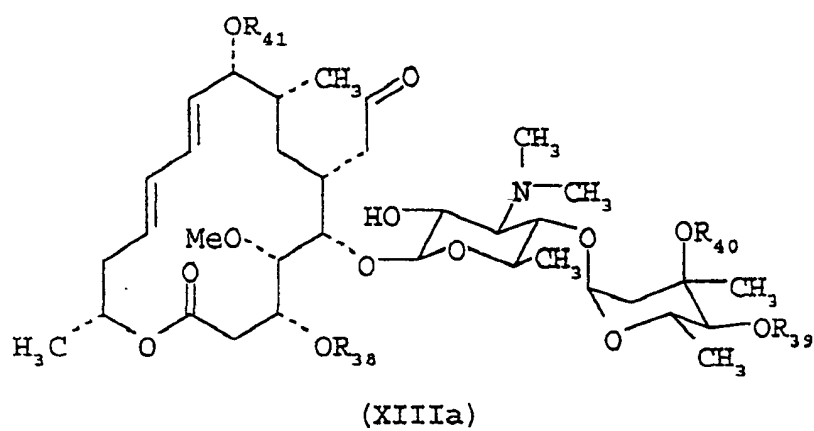


5

其中:

$R_{37} = \text{Cl}, \text{OH};$

类型 XIIIa)



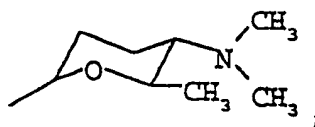
其中:

$R_{38} = \text{H}$ 、乙酰基、 COC_2H_5 (丙酰基),

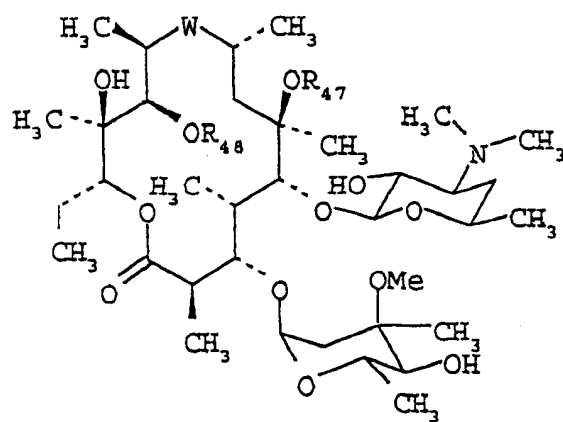
5 $R_{39} = \text{H}$ 、丙酰基、 COC_3H_7 (丁酰基)、 $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (异戊酰基),

$R_{40} = \text{H}$ 、丙酰基,

$R_{41} = \text{H}$, 或:



类型 XIIIb)



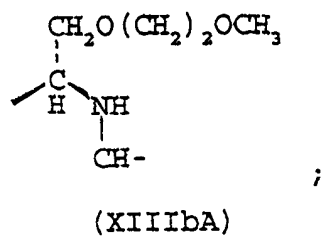
(XIIIb)

其中:

$R_{47} = \text{H}, \text{CH}_3,$

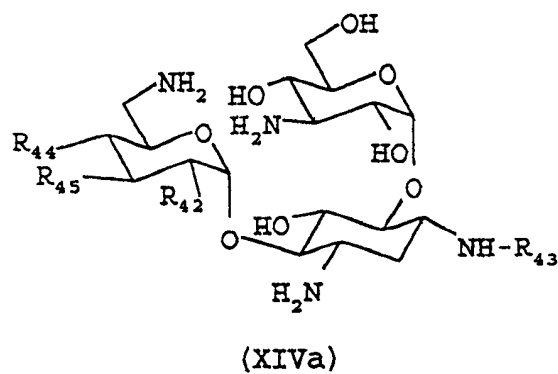
5 $W = \text{CO(羰基)}, -\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-,$

$R_{48} = \text{H},$ 或 R_{48} 与 W 一起形成二价基团:



(XIIIbA)

类型 XIVa)



其中:

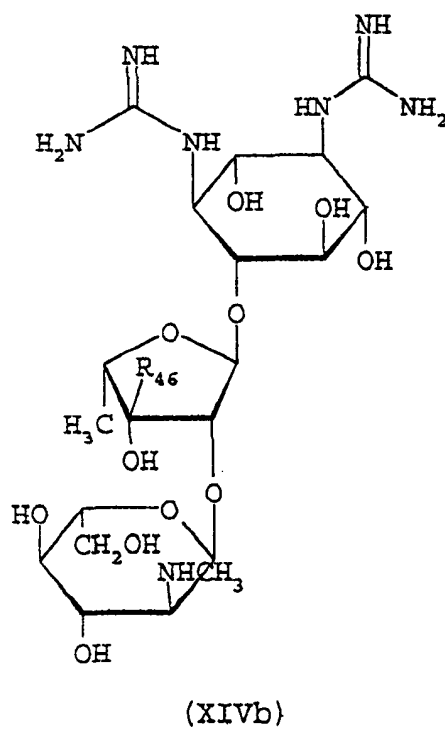
R_{42} = OH、氨基,

5 R_{43} = H、(R)-4-氨基-2-羟基丁酰基、(S)-4-氨基-2-羟基丁酰基,

R_{44} = H、OH,

R_{45} = H、OH,

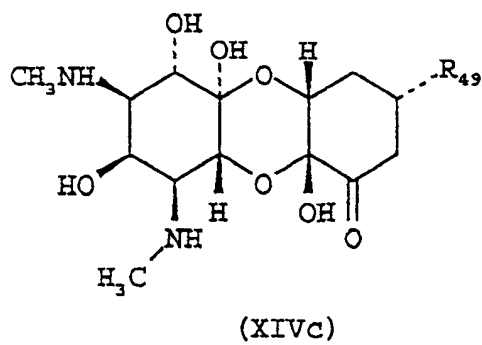
类型 XIVb)



其中:

$R_{46} = -CH_2OH; -CHO$

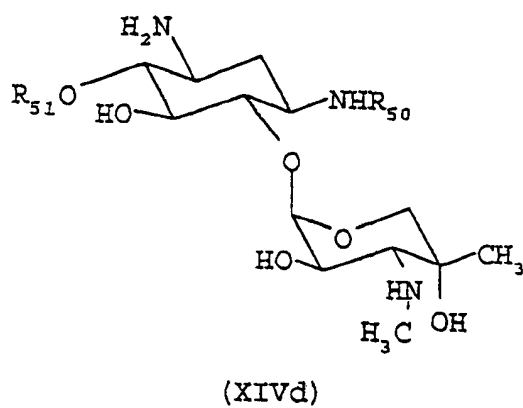
类型 XIVc)



5 其中:

$R_{49} = CH_3, C_4H_9;$

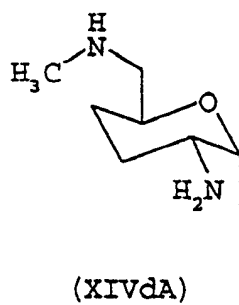
类型 XIVd)



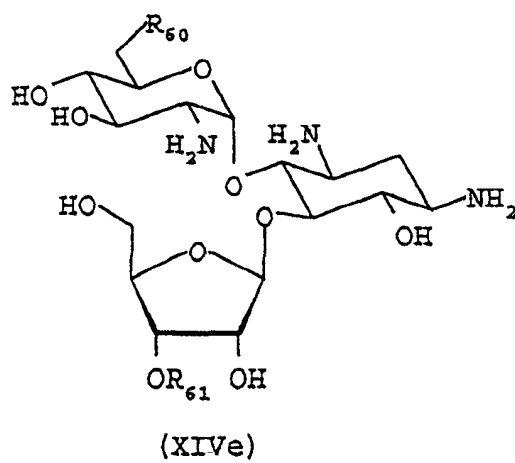
其中:

10 $R_{50} = H, C_2H_5,$

$R_{51} = 3\text{-氨基-6-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基:}$



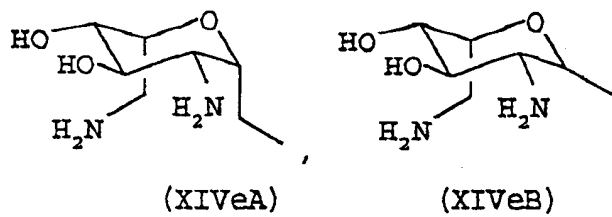
类型 XIVE)



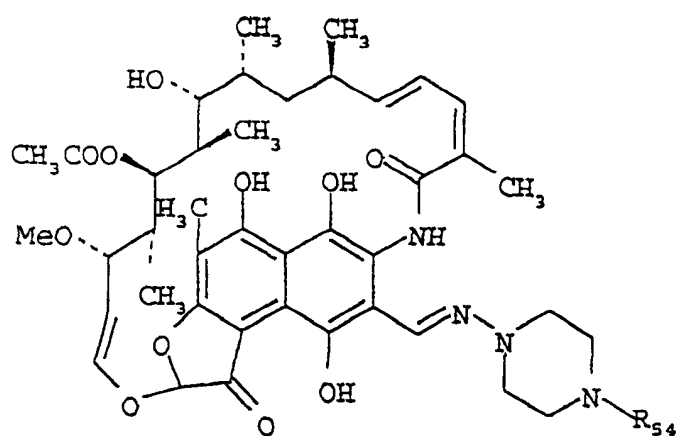
其中:

$R_{60} = \text{OH}$ 、氨基,

5 $R_{61} = \text{H}$ 或以下取代基中的一个:

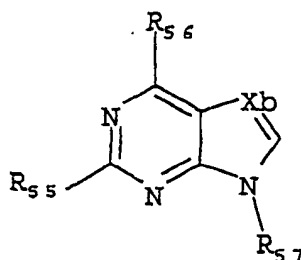


类型 XV)



10 其中 $R_{54} = \text{CH}_3$ 、环戊基;

类型 XVIa)



(XVIa)

其中:

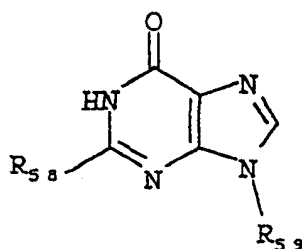
$X_b = N, C,$

5 $R_{55} = H, \text{氨基},$

$R_{56} = H, OH, \text{氨基},$

R_{57} 为 β -D-呋喃核糖基或 4-乙酰氧基-3-(乙酰氧基甲基)1-丁基

类型 XVIb)



(XVIb)

10

其中:

$R_{58} = H, \text{氨基},$

$R_{59} = CH_2OCH_2CH_2OH, CH_2OCH(CH_2OH)CH_2OH,$

$CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2, \beta$ -D-(2,3-二脱氧)呋喃核糖基;

15 类型 XVII): 以下化合物:

O-2-氨基-2-脱氧- α -D-吡喃型葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[3-脱氧-3-(甲基氨基)- α -D-吡喃木糖基-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-脱氧-D-链霉胺(庆大霉素 A), 1-(2-羟基乙基)-2-甲基-5-硝基咪唑(甲硝唑), (S)-2-氨基-5-[(氨基亚氨基甲基)

氨基]戊酸(精氨酸), (+)-2,2'-(亚乙基二亚氨基)二-1-丁醇(乙胺丁醇),
1-氨基金刚烷(金刚烷胺), 2',3'-二脱氧胞嘧啶核苷(扎西他滨), 吡嗪
酰胺、吗甲吡嗪酰胺、磺胺乙酰甲氧吡嗪、氯法齐明、环丝氨酸、
链异烟肼、脱氧二氢链霉素、米卡霉素、罗沙米星、卡波霉素、阿
5 来西定、安巴肟、氯羟喹、负霉素、硝羟喹啉、泊非霉素、牛黄罗
定、替贝碘铵、安普霉素、替考拉宁、万古霉素、噻苯达唑、甲苯
达唑、阿苯达唑、氯甲氧吡啶胺、茴香霉素、地美硝唑、二脒那秦、
醋甘氨酸盐、依氟鸟氨酸、卤夫酮、胡米铵、羟苄巴脒、咪多卡、
异丙硝唑、月桂脒、尼莫唑、氧芬肟、喷他脒、氧二苯脒、普罗帕
10 脒、嘌罗霉素、乙胺嘧啶、米帕林、喹匹拉明、Quintine、塞克硝唑、
司替巴脒(stilbamidine)、替硝唑。

在类型 I 中:

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = (IA)$ 时, 化合物称
作阿哌环素,

15 当 $R_1 = Cl$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称
作金霉素,

当 $R_1 = Cl$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = CH_2OH$ 时, 化合
物称作氯莫环素,

20 当 $R_1 = Cl$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作
地美环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称
作多西环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = (IB)$ 时, 化合物称
作胍甲环素,

25 当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = (ID)$ 时, 化合物称
作赖甲环素,

当 $R_1 = Cl$, $R_2 =$ 自由价并具有形成双键的 $C-R_3$ 键的电子对, 且
 R_3 为亚甲基, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作甲氯环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 =$ 自由价并具有形成双键的 $C-R_3$ 键的电子对, 且 R_3 为亚甲基, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作美他环素,

当 $R_1 =$ 二甲基氨基, $R_2 = H$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作米诺环素,

5 当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作土霉素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = (IC)$ 时, 化合物称作匹哌环素,

10 当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作四环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作山环素。

在类型 II 中:

15 当 $R_6 =$ 环丙基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = H$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作环丙沙星,

当 $R_6 =$ 环丙基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIF)$, $R_{10} = Cl$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作克林沙星,

当 $R_6 = 4$ -氟苯基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IID)$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作二氟沙星,

20 当 $R_6 = C_2H_5$, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = H$, $R_{10} =$ 自由价, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作依诺沙星,

当 $R_6 =$ 环丙基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = C_2H_5$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作恩氟沙星,

25 当 $R_6 =$ 氟代乙基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = CH_3$, $R_{10} = F$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作氟罗沙星,

当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIM), $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作氟甲喹,

当 $R_6 =$ 环丙基, $R_7 = CH_3$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIB)$, $R_{10} = H$, $X = Y =$

C 时, 化合物称作格帕沙星,

当 $R_6 = \text{乙基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIB})$, $R_{10} = \text{F}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作洛美沙星,

5 当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIM), $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIE})$, 伴随 $T_1 = \text{OH}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作那氟沙星,

当 $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{H}$, $R_9 = \text{CH}_3$, $R_{10} = \text{自由价}$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时, 化合物称作萘啶酸,

当 $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{H}$, $R_{10} = \text{H}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作诺氟沙星,

10 当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIN), $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{CH}_3$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作氧氟沙星,

当 $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{H}$, R_8 与 R_9 形成二价基团(IIP), $R_{10} = \text{H}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作奥索利酸,

15 当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIO), $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIH})$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作 Pazufloxacin,

当 $R_6 = \text{乙基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{CH}_3$, $R_{10} = \text{H}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作培氟沙星,

当 $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{自由价}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{H}$, $R_{10} = \text{自由价}$, $X = Y = \text{N}$ 时, 化合物称作吡哌酸,

20 当 $R_6 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{自由价}$, $R_9 = (\text{IIE})$, 伴随 $T_1 = \text{H}$, $R_{10} = \text{自由价}$, $X = Y = \text{N}$ 时, 化合物称作吡咯米酸,

当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIQ), $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIA})$, 伴随 $M = \text{CH}_3$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作芦氟沙星,

25 当 $R_6 = \text{环丙基}$, $R_7 = \text{氨基}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIC})$, $R_{10} = \text{F}$, $X = Y = \text{C}$ 时, 化合物称作司氟沙星,

当 $R_6 = 2,4\text{-二氟苯基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIF})$, $R_{10} = \text{自由价}$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时, 化合物称作托氟沙星,

当 $R_6 = 2,4\text{-二氟苯基}$, $R_7 = \text{H}$, $R_8 = \text{F}$, $R_9 = (\text{IIG})$, $R_{10} = \text{自由价}$,

X = N, Y = C 时, 化合物称作曲沃沙星(Trovafloxacin),

当 $R_6 =$ 环丙基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IID)$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作达氟沙星,

5 当 $R_6 = 4$ -氟苯基, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = H$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作沙氟沙星。

在类型 IIIa 中:

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = Cl$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢克洛,

10 当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} = 4$ -羟基苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作 Cefafroxil,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = (IIIaB)$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} = 4$ -羟基苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢曲秦,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = (IIIaC)$, $R_{13} = (IIIaD)$, $R_{14} = 4$ -羟基苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢匹胺,

15 当 $R_{11} = H$, $R_{12} = 2$ -丙烯基, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} = 4$ -羟基苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢丙烯,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} = (IIIaE)$, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢沙定,

20 当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢氨苄,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} = (IIIaF)$, 伴随 $T_2 = CH_3$, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢来星,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} = (IIIaE)$, $Z = S$ 时, 化合物称作 Cephadrine,

25 当 $R_{11} = H$, $R_{12} = Cl$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} =$ 苯基, $Z = C$ 时, 化合物称作氯碳头孢,

当 $R_{11} = (IIIaF)$, 伴随 $T_2 =$ 叔丁基, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作 Pivcefalexin,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = (IIIaC)$, $R_{13} = OH$, $R_{14} = \text{苯基}$, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢孟多。

在类型 IIIb 中:

5 当 $R_{15} = (CH_3)_3CCOOCH_2OCO-$, $R_{16} = NH_2COOCH_2-$, $R_{17} = C_2H_5$, $X = CH$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢卡品 pivoxil,

当 $R_{15} = COO^-$, $R_{16} = (IIIbL)$, $R_{17} = \text{甲氧基}$, $X = Y = N$ 时, 化合物称作头孢克定,

当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = -CH=CH_2$, $R_{17} = OH$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢地尼,

10 当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = (IIIbA)$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢托仑,

当 $R_{15} = COO^-$, $R_{16} = (IIIbM)$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢吡肟,

15 当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = CH_3$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢他美,

当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = -CH=CH_2$, $R_{17} = -OCH_2OCOOH$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢克肟,

当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = (IIIbC)$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢甲肟,

20 当 $R_{15} = COO^-$, $R_{16} = (IIIbN)$, $R_{17} = OCH_3$, $X = Y = N$ 时, 化合物称作头孢唑兰,

当 $R_{15} = (CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO-$, $R_{16} = C_2H_5$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢泊肟丙酯,

25 当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = (IIIbD)$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢特仑,

当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = H$, $R_{17} = -CH_2COOH$, $X = CH$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢布烯,

当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = (IIIbH)$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时,

化合物称作头孢曲松,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbE})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时,
化合物称作头孢唑南,

5 当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbF})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时,
化合物称作头孢地秦,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = \text{CH}_3\text{COOCH}_2^-$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$
时, 化合物称作头孢噻肟,

当 $R_{15} = \text{COOH}$, $R_{16} = (\text{IIIbG})$, $R_{17} = \text{OCH}_3$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C}$ 时,
化合物称作头孢噻呋。

10 在类型 IIIc 中:

当 $R_{18} = (\text{IIIcD})$, $R_{19} = (\text{IIIcH})$ 时, 化合物称作头孢替安,

当 $R_{18} = (\text{IIIcE})$, $R_{19} = \text{H}$ 时, 化合物称作头孢唑肟,

当 $R_{18} = (\text{IIIcF})$, $R_{19} = (\text{IIIcN})$ 时, 化合物称作头孢唑林,

当 $R_{18} = (\text{IIIcG})$, $R_{19} = (\text{IIIcM})$ 时, 化合物称作头孢雷特,

15 当 $R_{18} = (\text{IIIcA})$, $R_{19} = (\text{IIIcL})$ 时, 化合物称作头孢米诺,

当 $R_{18} = (\text{IIIcB})$, $R_{19} = \text{CH}_3\text{COOCH}_2^-$ 时, 化合物称作头孢菌素 C。

在类型 IVa 中:

当 $R_{20} = (\text{IVaF})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作美西林,

20 当 $R_{20} = (\text{IVaF})$ 和 $R_{21} = (\text{IIIaF})$, 伴随 $T_2 = \text{叔丁基}$ 时, 化合物称
作美西林 pivoxil,

当 $R_{20} = (\text{IVaA})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作阿莫西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作氨苄西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaM})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作阿帕西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaG})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作阿扑西林,

25 当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ 时, 化合物称作巴
氨西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaE})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作氨环己青霉素,

当 $R_{20} = (\text{IVaC})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作依匹西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaC})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作海他西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaC})$ 和 $R_{21} = (\text{IVaS})$ 时, 化合物称作仑氨西林,

当 $R_{20} = (\text{IVa})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作美洛西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaD})$ 和 $R_{21} = (\text{IVaR})$ 时, 化合物称作喷沙西林氢碘酸

5 盐,

当 $R_{20} = (\text{IVaP})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作青霉素 N,

当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = (\text{IIIaF})$, 伴随 $T_2 = \text{叔丁基}$ 时, 化合物称作匹氨西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaN})$ 和 $R_{21} = \text{H}$ 时, 化合物称作喹那西林,

10 当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = (\text{IVaU})$ 时, 化合物称作舒他西林,

当 $R_{20} = (\text{IVaB})$ 和 $R_{21} = (\text{IVaT})$ 时, 化合物称作酞氨西林。

在类型 IVb 中:

当 $R_{22} = \text{CH}_3$, $R_{23} = (\text{IVbA})$ 时, 化合物称作美罗培南,

当 $R_{22} = \text{H}$, $R_{23} = (\text{IVbC})$ 时, 化合物称作帕尼培南,

15 当 $R_{22} = \text{H}$, $R_{23} = (\text{IVbD})$ 时, 化合物称作亚胺培南。

在类型 IVc 中:

当 $R_{33} = \text{CH}_3$, $R_{34} = \text{CH}_3$, $R_{35} = \text{H}$, $R_{36} = \text{CH}_3$ 时, 化合物称作氨曲南,

20 当 $R_{33} = \text{H}$, $R_{34} = \text{H}$, $R_{35} = -\text{CH}_2\text{OCONH}_2$, $R_{36} = \text{H}$ 时, 化合物称作卡芦莫南。

在类型 V 中:

当 $R_{24} = \text{Br}$ 时, 化合物称作溴莫普林,

当 $R_{24} = \text{OCH}_3$ 时, 化合物称作甲氧苄啶,

当 $R_{24} = \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 时, 化合物称作四氧普林。

25 在类型 VI 中:

当 $R_{25} = (\text{VID})$ 时, 化合物称作呋喃他酮,

当 $R_{25} = (\text{VIC})$ 时, 化合物称作呋唑氯铵,

当 $R_{25} = (\text{VIE})$ 时, 化合物称作硝呋复林,

当 $R_{25} = (\text{VIA})$ 时, 化合物称作硝呋吡醇,

当 $R_{25} = (\text{VIB})$ 时, 化合物称作硝呋拉嗪。

在类型 VII 中:

当 $R_{26} = \text{H}$ 时, 化合物称作磺胺,

5 当 $R_{26} =$ 苯甲酰基时, 化合物称作磺胺苯酰,

当 $R_{26} =$ 乙酰基时, 化合物称作磺胺醋酰,

当 $R_{26} = 3\text{-甲基-2-丁烯酰基}$ 时, 化合物称作磺胺戊烯,

当 $R_{26} =$ 氨基甲酰基时, 化合物称作磺胺酰脲,

当 $R_{26} = \text{NH}_2\text{C(S)-}$ 时, 化合物称作磺胺硫脲,

10 当 $R_{26} = 2\text{-吡啶基}$ 时, 化合物称作磺胺吡啶,

当 $R_{26} =$ 吡嗪基时, 化合物称作磺胺吡嗪,

当 $R_{26} = 2\text{-嘧啶基}$ 时, 化合物称作磺胺嘧啶,

当 $R_{26} = 2\text{-噻唑基}$ 时, 化合物称作磺胺噻唑,

当 $R_{26} =$ 水杨酰-4-基时, 化合物称作磺胺水杨酸,

15 当 $R_{26} = 6\text{-氯-哒嗪-3-基}$ 时, 化合物称作磺胺氯达嗪,

当 $R_{26} = 1\text{-乙基-1,2-二氢-2-氧代-嘧啶-4-基}$ 时, 化合物称作磺胺西汀,

当 $R_{26} = 5,6\text{-二甲氧基-嘧啶-4-基}$ 时, 化合物称作磺胺多辛,

当 $R_{26} = 2,6\text{-二甲氧基-嘧啶-4-基}$ 时, 化合物称作磺胺地索辛,

20 当 $R_{26} = 4\text{-甲基-嘧啶-2-基}$ 时, 化合物称作磺胺甲嘧啶,

当 $R_{26} = 5\text{-甲氧基-嘧啶-2-基}$ 时, 化合物称作磺胺对甲氧嘧啶,

当 $R_{26} = 4,6\text{-二甲基-嘧啶-2-基}$ 时, 化合物称作磺胺二甲嘧啶,

当 $R_{26} = 6\text{-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-基}$ 时, 化合物称作磺胺甲氧甲嘧啶,

25 当 $R_{26} = 5\text{-甲基-嘧啶-2-基}$ 时, 化合物称作磺胺培林,

当 $R_{26} = 2,6\text{-二甲基嘧啶-4-基}$ 时, 化合物称作磺胺索嘧啶,

当 $R_{26} = 3\text{-甲氧基-吡嗪-2-基}$ 时, 化合物称作磺胺林,

当 $R_{26} = 6\text{-甲氧基-哒嗪-3-基}$ 时, 化合物称作磺胺甲氧嗪,

- 当 R_{26} = 4,6-二乙基-1,3,5-三嗪-2-基时, 化合物称作磺胺均三嗪,
当 R_{26} = 5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基时, 化合物称作磺胺乙二唑,
当 R_{26} = 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基时, 化合物称作磺胺甲二唑,
当 R_{26} = 4-甲氧基-1,2,5-噻二唑-3-基时, 化合物称作磺胺美曲,
5 当 R_{26} = 4-甲基-噻唑-2-基时, 化合物称作磺胺甲噻唑,
当 R_{26} = 3-甲基-异噻唑-5-基时, 化合物称作磺胺异噻唑,
当 R_{26} = 4,5-二甲基-噁唑-2-基时, 化合物称作磺胺噁唑,
当 R_{26} = 3,4-二甲基-异噁唑-5-基时, 化合物称作磺胺异噁唑,
当 R_{26} = 4,5-二甲基-2-噁唑基氨基亚氨基甲基时, 化合物称作磺
10 胺胍诺,
当 R_{26} = 5-甲基-异噁唑-3-基时, 化合物称作磺胺甲噁唑,
当 R_{26} = 1-苯基-1H-吡唑-5-基时, 化合物称作磺胺苯吡唑,
当 R_{26} = 4-甲基氨基磺酰基苯基时, 化合物称作 4'-(甲基氨磺酰
基)对氨基苯磺酰基苯胺,
15 当 R_{26} = 4-氨基磺酰基苯基时, 化合物称作 N^4 磺胺酰磺胺,
当 R_{26} = 3,4-二甲基苯甲酰基时, 化合物称作 N-对氨基苯磺酰基-
3,4-二甲基苯甲酰胺,
当 R_{26} = 4-异丙氧基苯甲酰基时, 化合物称作磺胺普罗林。
在类型 VIII 中:
20 当 R_{27} = H, R_{28} = 2,4-二氨基-6-羧基苯基时, 化合物称作磺胺柯
定,
当 R_{27} = H, R_{28} = 2,4-二氨基苯基时, 化合物称作磺胺米柯定,
当 R_{27} = 4,6-二甲基-嘧啶-2-基, R_{28} = 3-羧基-4-羟基苯基时, 化
合物称作柳氮磺嘧啶,
25 在类型 IX 中:
当 R_{29} = OH, R_{30} = COOH 时, 化合物称作对氨基水杨酸,
当 R_{29} = OH, R_{30} = 胍羧基时, 化合物称作对氨基水杨酰胍,
当 R_{29} = OH, R_{30} = 苯氧基羧基时, 化合物称作氨基水杨酸苯酯,

当 $R_{29} = H$, $R_{30} = 4\text{-(氨基)苯基亚硫酰基}$ 时, 化合物称作 4,4'-亚硫酰基二苯胺,

在类型 X 中:

5 当 $R_{31} = \text{氨基}$, $R_{32} = 4\text{-(羟基乙基氨基)苯基}$ 时, 化合物称作 2-对磺胺酰苯胺基乙醇,

当 $R_{31} = \text{氨基}$, $R_{32} = -N=C(NH_2)_2$ 时, 化合物称作磺胺脒,

当 $R_{31} = NH_2-CH_2-$, $R_{32} = \text{氨基}$ 时, 化合物称作磺胺米隆,

当 $R_{31} = \text{苄基氨基}$, $R_{32} = \text{氨基}$ 时, 化合物称作苄磺胺,

10 当 $R_{31} = \text{氨基}$, $R_{32} = 4\text{-(羧基甲基氨基)苯基}$ 时, 化合物称作醋地砒,

当 $R_{31} = \text{氨基}$, $R_{32} = 4\text{-(氨基)苯基}$ 时, 化合物称作氨苯砒,

当 $R_{31} = \text{氨基}$, $R_{32} = 4\text{-(羧基丙酰基氨基)苯基}$ 时, 化合物称作琥珀氨苯砒,

15 当 $R_{31} = \text{氨基}$, $R_{32} = 4\text{-(氨基甲基)苯基}$ 时, 化合物称作对-磺胺酰苄胺,

当 $R_{31} = \text{氨基}$, $R_{32} = 2\text{-氨基-噻唑-5-基}$ 时, 化合物称作噻唑砒,

在类型 XI 中:

当 $R_{52} = C_2H_5$, $R_{53} = \text{氨基}$, $M = S$ 时, 化合物称作乙硫异烟胺,

当 $R_{52} = H$, $R_{53} = -NHNH_2$, $M = O$ 时, 化合物称作异烟肼,

20 当 $R_{52} = C_3H_7$, $R_{53} = \text{氨基}$, $M = S$ 时, 化合物称作丙硫异烟胺,

当 $R_{52} = H$, $R_{53} = (XIA)$, $M = O$ 时, 化合物称作苯磺烟肼,

当 $R_{52} = H$, $R_{53} = (XIB)$, $M = O$ 时, 化合物称作维拉烟肼,

当 $R_{52} = H$, $R_{53} = (XIC)$, $M = O$ 时, 化合物称作奥匹烟肼,

当 $R_{52} = H$, $R_{53} = (XID)$, $M = O$ 时, 化合物称作水杨烟肼,

25 当 $R_{52} = H$, $R_{53} = (XIE)$, $M = O$ 时, 化合物称作 furonazide,

当 $R_{52} = H$, $R_{53} = (XIF)$, $M = O$ 时, 化合物称作葡烟脒。

在类型 XII 中:

当 $R_{37} = Cl$ 时, 化合物称作克林霉素,

当 $R_{37} = \text{OH}$ 时, 化合物称作林可霉素。

在类型 XIIIa 中:

当 $R_{38} = \text{乙酰基}$, $R_{39} = \text{异戊酰基}$, $R_{40} = \text{H}$, $R_{41} = \text{H}$ 时, 化合物称作交沙霉素,

5 当 $R_{38} = \text{丙酰基}$, $R_{39} = \text{丙酰基}$, $R_{40} = \text{H}$, $R_{41} = \text{H}$ 时, 化合物称作麦迪霉素 A_1 ,

当 $R_{38} = \text{H}$, $R_{39} = \text{丁酰基}$, $R_{40} = \text{丙酰基}$, $R_{41} = \text{H}$ 时, 化合物称作罗他霉素,

10 当 $R_{38} = \text{H}$, $R_{39} = \text{H}$, $R_{40} = \text{H}$, $R_{41} = (\text{XIIIaB})$ 时, 化合物称作螺旋霉素 I,

当 $R_{38} = \text{乙酰基}$, $R_{39} = \text{H}$, $R_{40} = \text{H}$, $R_{41} = (\text{XIIIaB})$ 时, 化合物称作螺旋霉素 II,

当 $R_{38} = \text{丙酰基}$, $R_{39} = \text{H}$, $R_{40} = \text{H}$, $R_{41} = (\text{XIIIaB})$ 时, 化合物称作螺旋霉素 III,

15 当 $R_{38} = \text{H}$, $R_{39} = \text{异戊酰基}$, $R_{40} = \text{H}$, $R_{41} = \text{H}$ 时, 化合物称作柱晶白霉素。

在类型 XIIIb 中:

当 $R_{47} = \text{H}$, $R_{48} = \text{H}$, $W = -\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 时, 化合物称作阿奇霉素,

当 $R_{47} = \text{CH}_3$, $R_{48} = \text{H}$, $W = \text{羰基}$ 时, 化合物称作克拉霉素,

20 当 $R_{47} = \text{H}$, $R_{48} = \text{H}$, $W = \text{羰基}$ 时, 化合物称作红霉素,

当 $R_{47} = \text{H}$, R_{48} 和 W 一起形成(XIIIbA)时, 化合物称作地红霉素。

在类型 XIVa 中:

当 $R_{42} = \text{OH}$, $R_{43} = (\text{S})\text{-4-氨基-2-羟基丁酰基}$, $R_{44} = \text{OH}$, $R_{45} = \text{OH}$ 时, 化合物称作阿米卡星,

25 当 $R_{42} = \text{氨基}$, $R_{43} = (\text{R})\text{-4-氨基-2-羟基丁酰基}$, $R_{44} = \text{H}$, $R_{45} = \text{H}$ 时, 化合物称作阿贝卡星,

当 $R_{42} = \text{氨基}$, $R_{43} = \text{H}$, $R_{44} = \text{H}$, $R_{45} = \text{H}$ 时, 化合物称作地贝卡星,

当 R_{42} = 氨基, R_{43} = H, R_{44} = OH, R_{45} = H 时, 化合物称作妥布霉素。

在类型 XIVb 中:

当 R_{46} = $-\text{CH}_2\text{OH}$ 时, 化合物称作双氢链霉素,

5 当 R_{46} = $-\text{CHO}$ 时, 化合物称作链霉素。

在类型 XIVc 中:

当 R_{49} = CH_3 时, 化合物称作大观霉素,

当 R_{49} = C_4H_9 时, 化合物称作丙大观霉素。

在类型 XIVd 中:

10 当 R_{50} = H, R_{51} = (XIVdA) 时, 化合物称作小诺米星,

当 R_{50} = C_2H_5 , R_{51} = 3-氨基-6-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基时, 化合物称作奈替米星,

当 R_{50} = H, R_{51} = 3-氨基-6-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基时, 化合物称作西索米星。

15 在类型 XIVE 中:

当 R_{60} = 氨基, R_{61} = (XIVEA) 时, 化合物称作新霉素,

当 R_{60} = OH, R_{61} = (XIVEB) 时, 化合物称作巴龙霉素,

当 R_{60} = 氨基, R_{61} = H 时, 化合物称作核糖霉素。

在类型 XV 中:

20 当 R_{54} = CH_3 时, 化合物称作利福平,

当 R_{54} = 环戊基时, 化合物称作利福喷汀。

在类型 XVIa 中:

当 X_b = N, R_{55} = H, R_{56} = OH, R_{57} = β -D-呋喃核糖基时, 化合物称作肌苷,

25 当 X_b = N, R_{55} = 氨基, R_{56} = H, R_{57} = 4-乙酰氧基-3-(乙酰氧基甲基)1-丁基时, 化合物称作泛昔洛韦,

当 X_b = C, R_{55} = H, R_{56} = 氨基, R_{57} = β -D-呋喃核糖基时, 化合物称作杀结核菌素。

在类型 XVIb 中:

当 $R_{58} = H$, $R_{59} = \beta\text{-D-(2,3-二脱氧)呋喃核糖基}$ 时, 化合物称作去羟肌苷,

当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = CH_2OCH_2CH_2OH$ 时, 化合物称作阿昔洛韦,

5 当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 时, 化合物称作伐昔洛韦,

当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = CH_2OCH(CH_2OH)CH_2OH$ 时, 化合物称作更昔洛韦。

以下化合物为优选:

10 在类型 I 中:

当 $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作多西环素,

当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$, $R_4 = OH$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作土霉素,

15 当 $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ 时, 化合物称作四环素。

在类型 II 中:

当 $R_6 = \text{环丙基}$, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = H$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作环丙沙星,

20 当 $R_6 = C_2H_5$, $R_7 = H$, $R_8 = H$, $R_9 = CH_3$, $R_{10} = \text{自由价}$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作萘啶酸,

当 $R_6 = C_2H_5$, $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = H$, $R_{10} = H$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作诺氟沙星,

25 当 R_6 与 R_{10} 形成二价基团(IIN), $R_7 = H$, $R_8 = F$, $R_9 = (IIA)$, 伴随 $M = CH_3$, $X = Y = C$ 时, 化合物称作氧氟沙星。

在类型 IIIa 中:

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = Cl$, $R_{13} = \text{氨基}$, $R_{14} = \text{苯基}$, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢克洛,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = CH_3$, $R_{13} =$ 氨基, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢氨苄,

当 $R_{11} = H$, $R_{12} = (IIIaC)$, $R_{13} = OH$, $R_{14} =$ 苯基, $Z = S$ 时, 化合物称作头孢孟多。

5 在类型 IIIb 中:

当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} =$ 乙烯基, $R_{17} = -OCH_2OCOOH$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢克肟,

当 $R_{15} = (CH_3)_2CHOCOOCH(CH_3)OCO-$, $R_{16} = C_2H_5$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢泊肟 proxetil,

10 当 $R_{15} = COOH$, $R_{16} = (IIIbF)$, $R_{17} = OCH_3$, $X = N$, $Y = C$ 时, 化合物称作头孢地秦。

在类型 IIIc 中:

当 $R_{18} = (IIIcF)$, $R_{19} = (IIIcN)$ 时, 化合物称作头孢唑林。

在类型 IVa 中:

15 当 $R_{20} = (IVaA)$ 和 $R_{21} = H$ 时, 化合物称作阿莫西林,

当 $R_{20} = (IVaB)$ 和 $R_{21} = H$ 时, 化合物称作氨苄西林,

当 $R_{20} = (IVaM)$ 和 $R_{21} = H$ 时, 化合物称作阿帕西林。

在类型 IVb 中:

当 $R_{22} = H$, $R_{23} = (IVbD)$ 时, 化合物称作亚胺培南。

20 在类型 IVc 中:

当 $R_{33} = CH_3$, $R_{34} = CH_3$, $R_{35} = H$, $R_{36} = CH_3$ 时, 化合物称作氨曲南。

在类型 V 中:

当 $R_{24} = OCH_3$ 时, 化合物称作甲氧苄啶。

25 在类型 VI 中:

当 $R_{25} = (VIE)$ 时, 化合物称作硝呋复林。

在类型 VII 中:

当 $R_{26} = 5$ -甲基-异噁唑-3-基时, 化合物称作磺胺甲噁唑。

在类型 X 中:

当 R_{31} = 氨基, R_{32} = 4-(氨基)苯基时, 化合物称作氨苯砒。

在类型 XI 中:

当 R_{52} = C_2H_5 , R_{53} = 氨基, M = S 时, 化合物称作乙硫异烟胺,

5 当 R_{52} = H, R_{53} = $-NHNH_2$, M = O 时, 化合物称作异烟肼。

在类型 XIIIb 中:

当 R_{47} = H, R_{48} = H, W = $-N(CH_3)CH_2-$ 时, 化合物称作阿奇霉素,

当 R_{47} = H, R_{48} = H, W = 羰基时, 化合物称作红霉素,

当 R_{47} = CH_3 , R_{48} = H, W = 羰基时, 化合物称作克拉霉素。

10 在类型 XIVa 中:

当 R_{42} = OH, R_{43} = (S)-4-氨基-2-羟基丁酰基, R_{44} = OH, R_{45} = OH
时, 化合物称作阿米卡星,

当 R_{42} = 氨基, R_{43} = H, R_{44} = OH, R_{45} = H 时, 化合物称作妥
布霉素。

15 在类型 XIVb 中:

当 R_{46} = $-CHO$ 时, 化合物称作链霉素,

在类型 XIVc 中:

当 R_{49} = CH_3 时, 化合物称作大观霉素。

在类型 XIVd 中:

20 当 R_{50} = C_2H_5 , R_{51} = 3-氨基-6-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基
时, 化合物称作奈替米星。

在类型 XIVE 中:

当 R_{60} = 氨基, R_{61} = (XIVEA) 时, 化合物称作新霉素。

在类型 XV 中:

25 当 R_{54} = CH_3 时, 化合物称作利福平。

在类型 XVIa 中:

当 X_b = N, R_{55} = H, R_{56} = OH, R_{57} = β -D-呋喃核糖基时, 化合
物称作肌苷。

当 $X_b = N$, $R_{55} = \text{氨基}$, $R_{56} = H$, $R_{57} = 4\text{-乙酰氧基-3-(乙酰氧基甲基)1-丁基}$ 时, 化合物称作泛昔洛韦。

在类型 XVIIb 中:

当 $R_{58} = H$, $R_{59} = \beta\text{-D-(2,3-二脱氧)呋喃核糖基}$ 时, 化合物称作去羟肌苷,

当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = CH_2OCH_2CH_2OH$ 时, 化合物称作阿昔洛韦,

当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = CH_2OCH_2CH_2OCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 时, 化合物称作伐昔洛韦,

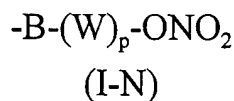
当 $R_{58} = \text{氨基}$, $R_{59} = CH_2OCH(CH_2OH)CH_2OH$ 时, 化合物称作更昔洛韦。

在类型 XVII 中:

O-2-氨基-2-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[3-脱氧-3-(甲基氨基)- α -D-吡喃木糖基-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-脱氧-D-链霉素(庆大霉素 A), (S)-2-氨基-5-[(氨基亚氨基甲基)氨基]戊酸(精氨酸), (+)-2,2'-(亚乙基二亚氨基)二-1-丁醇(乙胺丁醇), 1-氨基金刚烷(金刚烷胺), 2',3'-二脱氧胞嘧啶核苷(扎西他滨), 吡嗪酰胺、吗甲吡嗪酰胺、替考拉宁、万古霉素、甲硝唑。

本发明的另一个目的也为用于制备不包括红霉素、异烟肼、吡嗪酰胺、甲硝唑、阿昔洛韦的硝酸盐在内的药物的抗微生物药, 优选为抗病毒、抗真菌和抗细菌药物的硝酸盐化合物或它们的药用组合物。

在本发明中也可以使用以上列出的抗微生物药物的相应的硝基氧基(nitrooxy)衍生物的硝酸盐, 所述硝基氧基衍生物的特征在于在它们的分子中存在一个或更多个, 优选一个具有以下通式(I-N)的取代基,



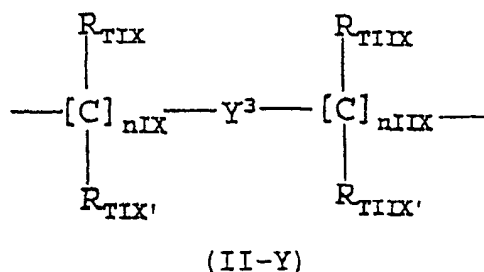
其中:

p 为 1 或 0;

$B = -T_B-Y-T_{BI}-$, 其中 T_B 和 T_{BI} 为相同或不同;

- T_B 为共价连接于药物分子的化学或活性官能团的化学官能团并且为 (CO) 或 X, 其中 $X=O$ 、S、NH, 条件是当药物的活性官能团为 OH 或 NH_2 或 SH 时, $X=(CO)$; 当药物的活性官能团为羧基时, T_B 为 X; $T_{BI}=(CO)_{tx}$ 或 $(X)_{txx}$, 其中 tx 和 txx 为 0 或 1; 条件是当 txx=0 时, tx=1, 当 txx=1 时, tx=0; X 如上定义;

Y 为选自以下结构的二价连接桥:



10

其中:

nIX 为 0-3 的整数, 优选为 1;

$nIIX$ 为 0-3 的整数, 优选为 1;

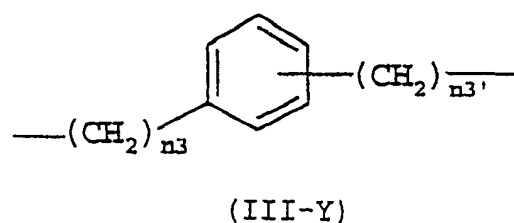
R_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 、 R_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 彼此之间相同或不同, 为 H 或线性或分支的 C_1 - C_4 烷基, R_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 、 R_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 优选为 H。

15

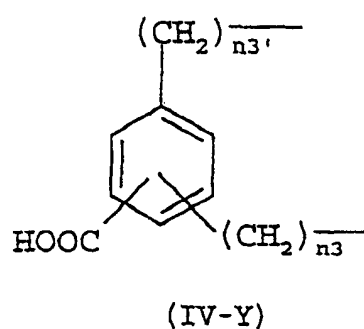
Y^3 为包含至少一个能变成盐的氮原子的环; Y 优选为包含一或两个氮原子的杂环, 该环为饱和的、不饱和的或芳族的, 优选具有 5 或 6 个原子。

20

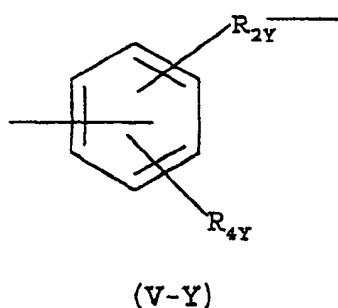
- 亚烷基 R' , 其中 R' 为线性或分支的 C_1 - C_{20} 烷基, 优选为 C_2 - C_6 烷基, 由一个或更多个以下的基团任选取代, 包括: $-NHCOR_{3Y}$, 其中 R_{3Y} 为线性或分支的 C_1 - C_5 烷基, $-NH_2$ 、 $-OH$;
- C_5 - C_7 亚环烷基环, 由 R' 任选取代, R' 如上定义, 其中亚环烷基的一个或更多个 C 原子能够由杂原子任选取代;



其中 n_3 为 0-3 的整数且 n_3' 为 1-3 的整数;



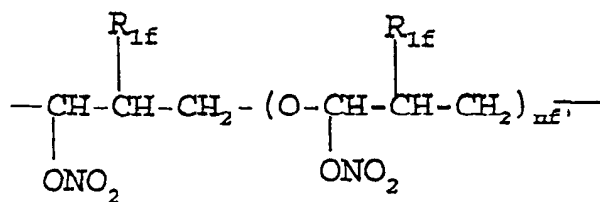
5 其中 n_3 和 n_3' 具有以上指明的含义;



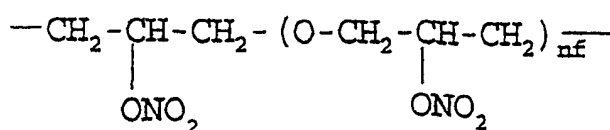
其中:

R_{4Y} 为 OH、H、烃氧基(alcoxy) $R_{5Y}O-$, 其中 R_{5Y} 为线性或分支或环状的 C_1-C_{10} 烷基, R_{5Y} 优选为甲基;

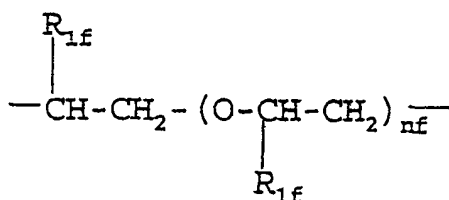
R_{2Y} 为包含一个或更多个双键的线性或分支的 C_2-C_{10} 亚链烯基, R_{2Y} 优选为亚乙烯基(-CH=CH-);



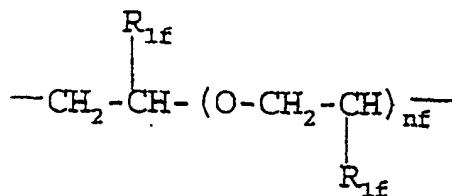
(VI-Y)



(VII-Y)



(VIII-Y)



(IX-Y)

其中 $R_{1f} = \text{H}, \text{CH}_3$ 且 nf 为 0-6 的整数; 优选 0-4;

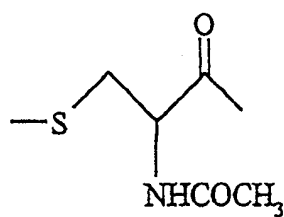
式(I-N)的 W 为二价基团 $-T_c-Y_T-$, 其中:

5 当 $t_x = 0$ 时, $T_c = (\text{CO})$, 当 $t_{xx} = 0$ 时, $T_c = \text{X}$;

条件是在式(I-N)中, 当 $p=1$ 时, Y_T 不同于 Y 并且处于二价基团 B 中:

- Y 为以上定义的具有取代基 NHCOR_{3Y} 的 R' , R' 优选为 C_2 饱和的烷基且 R_{3Y} 为 CH_3 ; $T_B = \text{S}$; T_{B1} 为 $-\text{CO}-$; Y 优选为 $-\text{CH}_2-$

CH(NHCOCH₃)-且式(I-N)中的B优选具有以下结构:

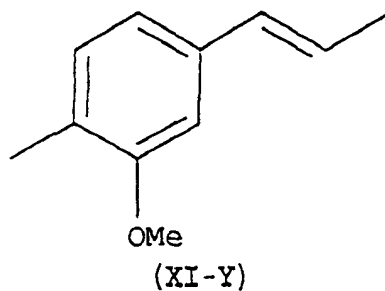


(X-Y)

或

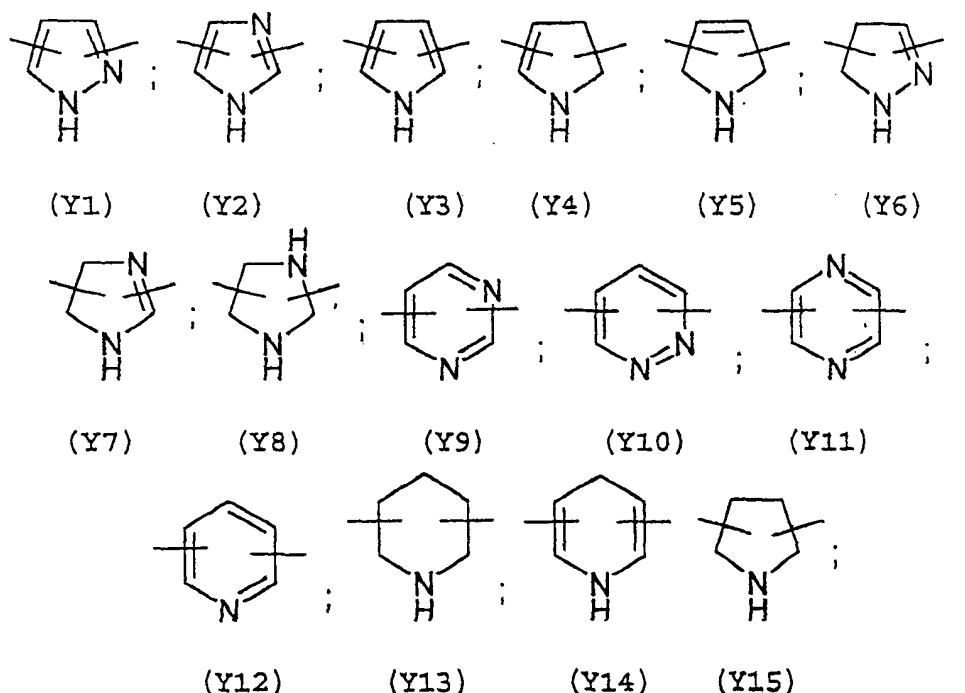
- Y 为式(V-Y)的二价基团, 其中 R_{4Y} 为 OR_{5Y} 且 R_{5Y} 优选为 CH₃,
R_{2Y} 为基团 -CH=CH-; Y 优选具有下式

5



(XI-Y)

式(II-Y)中的 Y^3 优选选自以下二价基团:



Y^3 优选为包含一个氮原子的 6-元芳族环, 所述环在以下位置: 2,6; 2,3; 2,5 中具有两个自由价。

5 Y^3 优选为在位置 2 和 6 上取代的 Y12 (pyridil)。

Y1(吡唑)能够被 3,5-二取代。

本发明的另一个目为用于制备药物的以上列出的优选具有抗病毒、抗真菌和抗细菌活性的抗微生物化合物的硝基氧基衍生物的硝酸盐或它们的药用组合物, 当在式(I-N)中 $p=0$ 时, 所述硝酸盐不包括红霉素、异烟肼、吡嗪酰胺、甲硝唑、阿昔洛韦的硝基氧基衍生物的硝酸盐。

10

按照本领域熟知的方法, 能够制备在它们的分子中具有一个或更多个式(I-N)的取代基的抗细菌药物的衍生物。

通常, 按照本领域熟知的方法, 如果在药物的分子中或在式(I-N)的二价基团 B 或 W 中存在一个以上的活性基团 COOH 和/或 HX , 其中 X 如上定义, 则反应前必须保护所述活性基团; 例如, 如 Th. W. Greene: "Protective groups in organic synthesis", Harvard University

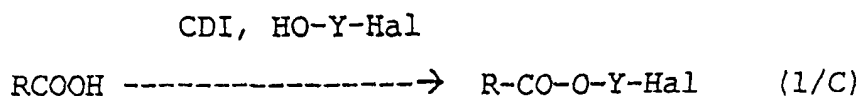
15

Press, 1980 描述的那样。

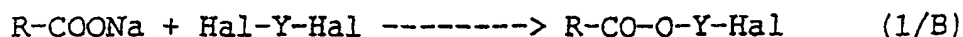
按照先前技术中熟知的方法, 例如在反应条件下, 于惰性溶剂例如甲苯、氯仿、DMF 等中, 通过亚硫酸氯或草酰氯, P^{III} 或 P^V 卤化物可制备酰卤。

- 5 1) 当在式(I-N)中药物的活性化学官能团为羧基和 $p=0$ 时, 通过以下方法能够制备相应的硝基氧基衍生物:

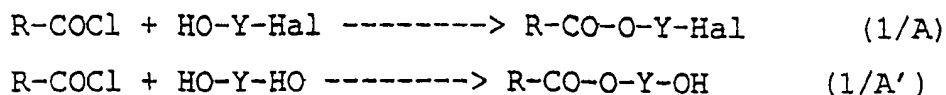
- 10 1.a) 在 -5°C 至 50°C 范围内的温度下, 于溶剂例如 DMF、THF、氯仿等中, 在缩合催化剂例如 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)存在下, 通过用脱水剂例如 N,N' -羰基二咪唑(CDI)、 N -羟基-苯并三唑和二环己基碳二亚胺(DCC)处理酸 RCOOH (其中 R 为药物基团)和式 HO-Y-Hal 的卤代醇衍生物, 其中 Y 如上定义且 Hal 为卤素原子, 例如 Cl 、 Br 、 I , 可偶合产生式(1/C)的酯。



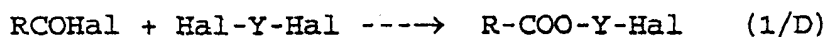
- 15 1.b) 或者, 酸 RCOOH 可首先转变为碱金属盐例如钠或钾盐并且与通式 Y(Hal)_2 的二卤代衍生物反应, 其中 Y 和 Hal 如上定义。



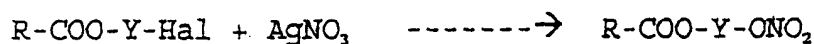
- 20 1.c) 或者, 所述酸可首先转变为式 R-CO-Cl (其中 R 为药物基团)的酰氯, 然后与式 HO-Y-Hal 的卤代醇或式 HO-Y-OH 的二醇反应, 其中 Y 如上定义且 Hal 为卤素(Cl 、 Br 、 I):



- 1.d) 按照以下流程, 在反应条件下, 于有机惰性溶剂中, 酸 RCOOH 与式 Hal-Y-Hal 的二卤化物, 其中 Y 和 Hal 如上定义, 可偶合形成酯:



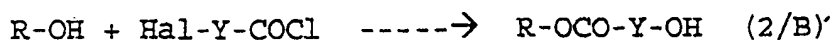
1.e) 当在以上描述的反应中得到的化合物具有式 $R\text{-COO-Y-Hal}$ 时, 按照以下流程, 在有机溶剂例如乙腈、四氢呋喃中, 通过使化合物 $R\text{-CO-O-Y-Hal}$ 与 AgNO_3 反应, 可得到相应的硝基氧基衍生物:



5 1.f) 当在以上描述的反应中得到的化合物具有式 $R\text{-COO-Y-OH}$ 时, 首先将羟基卤化, 例如通过 PBr_3 、 PCl_5 、 SOCl_2 、 $\text{PPh}_3 + \text{I}_2$, 然后在有机溶剂例如乙腈、四氢呋喃中, 与 AgNO_3 反应。

2) 当在式(I-N)中 $p = 0$ 时, 可用羟基饱和 R 的自由价, 相应的硝基氧基衍生物的合成方法如下:

10 2.a) 按照以下流程, 式 $R\text{-OH}$ 的药物与式 Hal-Y-COOH 的卤代酸或式 HO-Y-COOH 的羧酸, 其中 Y 和 Hal 如上定义, 按照本领域熟知的反应可偶合产生式(2/A)或(2/B)的酯:



15 2.b) 当在以上描述的反应中得到的化合物具有式 $R\text{-OCO-Y-Hal}$ 或 $R\text{-OCO-Y-OH}$ 时, 如在 1.f 和 1.e 中分别描述的, 可得到相应的硝基氧基衍生物。

3. 当在式(I-N)中 $p = 1$ 和药物分子的活性基团为羧基时, 得到相应的硝基氧基衍生物的合成方法为如下的方法:

20 3.a) 式 RCOH 的药物可首先转变为式 $R\text{-CO-Cl}$ (其中 R 为药物基团) 的酰氯, 然后按照本领域已知的方法, 与式 HX-Y-COOH 的化合物反应, 得到式 $R\text{-CO-X-Y-COOH}$ 的化合物, 使它转变为相应的钠盐, 然后与式 $\text{Hal-Y}_T\text{-R}_{8Y}$ 的化合物反应, 其中 Hal 和 Y_T 如上定义且 R_{8Y} 为 Cl、Br、I、OH:

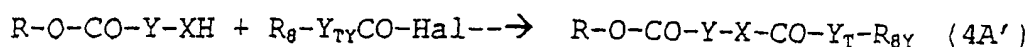
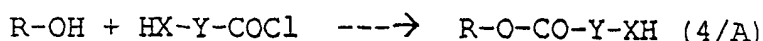


当 $R_{8Y} = OH$ 时, 如以上在 1.f) 中描述的, 将式(3.A')的化合物卤化;
 当 $R_{8Y} = Hal$ 时, 在有机溶剂例如乙腈、四氢呋喃中式(3.A')的化合物
 与 $AgNO_3$ 反应。

3.b) 当 Y_T 为线性 C_4 亚烷基时, 在四氢呋喃中, 在卤化剂例如 CBr_4
 5 或 N-溴代琥珀酰亚胺存在下, 式(3.A)的酸化合物与三苯基膦反应,
 直接得到其中 $R_{8Y} = Br$ 的式(3.A')的化合物, 然后将所述化合物转变
 为如在 1.e 下所述的相应的硝基氧基衍生物。

4) 当在式(I-N)中 $p = 1$ 和抗菌药的活性基团为羟基时, 得到相应的硝
 基氧基衍生物的合成方法为以下方法:

10 4.a) 按照本领域已知的方法, 式 $R-OH$ 的药物与式 $HX-Y-COHal$ 的
 酰卤, 其中 X 、 Y 和 Hal 如上定义, 可偶合产生式 $R-O-CO-Y-XH$ (4/A)
 的酯, 然后其与式 $R_{8Y}-Y_T-COHal$ 的化合物反应, 其中 R_{8Y} 和 Y_T 如上
 定义。



15 4.b) 或者, 如在 1.a 描述的, 在二环己基碳二亚胺存在下, 药物 $R-OH$
 与其中 X 和 Y 如上定义的式 $HX-Y-COOH$ 的化合物反应, 得到式 $R-$
 $O-CO-Y-XH$ 的化合物, 然后它与其中 R_{8Y} 和 Y_T 如上定义的式 $R_{8Y}-$
 Y_T-COCl 的化合物反应, 得到以下化合物: $R-O-CO-Y-X-CO-Y_T-R_{8Y}$
 (4/B)。当 $R_{8Y} = OH$ 时, 如以上 1.f) 中描述的, 将相应于式(4/B)或(4a')
 20 的化合物卤化; 当 $R_8 = Hal$ 时, 在有机溶剂例如乙腈、四氢呋喃中,
 式(4/B)的化合物与 $AgNO_3$ 反应。

按照在 WO 95/30641 中描述的合成方法(其通过引用结合到本文
 中), 也能制备抗菌药的硝基氧基衍生物。

25 在本发明的盐或它们的组合物中, 当可能时, 也可以使用一种
 或更多种上述抗微生物的化合物的异构体, 包括光学异构体。

本发明的硝酸盐包含至少一摩尔的硝酸根离子/一摩尔的化合
 物。硝酸根离子摩尔数/前体摩尔数的比例优选是一元的。当分子中

存在更多的氨基(aminic group), 碱性足以使之能够变成盐时可得到具有更高摩尔比的盐。

按照先有技术中熟知的技术, 以相应的药用组合物, 采用常见的赋形剂配制本发明的盐; 参见例如 “Remington’s Pharmaceutical Sciences 15 版”。

按照在 Merck Index 14 版中描述的方法(其通过引用结合到本文中), 可制备属于以上提及类型的盐的前体。

通过以下方法制备抗菌化合物的硝酸盐。

当待成盐的化合物作为溶于优选不含有羟基的有机溶剂, 例如乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃等中的游离碱得到的时候, 在优选等于或高于 10% w/v 的浓度下, 通过使化合物溶于该溶剂中, 加入相应于存在于化合物中的可成盐的氨基的摩尔数的量的浓硝酸, 可制备所述盐。优选在相同的溶剂中稀释硝酸。优选在加入期间和加入后于 0°C-20°C 范围内的温度下将它冷却。

通常经过滤和用溶剂洗涤回收产品。

当化合物难溶解时, 或者在以上提及的溶剂中, 以难溶盐的形式得到时, 可以使用相应的含羟基化溶剂的混合物。这样的溶剂的实例为甲醇、乙醇和水。然后加入含非极性溶剂的硝酸后, 通过稀释如此得到的混合物能够加速硝酸盐的沉淀。

当用盐酸使起始化合物成盐时, 通过将硝酸银直接加入到化合物溶液中制备硝酸盐是可能的。过滤氯化银后, 浓缩溶液, 冷却以回收硝酸盐。

当起始化合物为盐时, 通过用钠或钾的碳酸氢盐或碳酸盐的饱和溶液, 或者用氢氧化钠或氢氧化钾的稀溶液处理, 也能够释放相应的碱。然后, 用合适的有机溶剂(例如卤化溶剂、酯、醚)提取碱, 然后干燥。蒸发有机溶液, 并且按照先前的制备方法, 通过将碱溶于乙腈或其它的以上提及的溶剂中, 进行加工。

本发明的化合物和组合物能够用于全身使用, 例如采用先有技

术中已知的制剂例如片剂或胶囊剂经口服给予它们，或者以灭菌的、无热原的生理溶液中的制剂，任选加入先有技术中已知的其它的赋形剂，经非肠道途径，例如经静脉或肌肉给予它们。

5 在凝胶或软膏剂的形式下或通过气溶胶(经吸入)，使用本发明的硝酸盐用于局部使用是可能的。

如上所述，本发明的化合物用于使用前体抗微生物药物治疗的相同病因的疗法。然而，由于本发明的产物显示改善的活性，它们甚至能够在更低的剂量下使用。这是有利的，因为这样避免了以上提及的前体的副作用。

10 给出以下实施例仅作为阐明本发明且它们对本发明不构成限制。

实施例

制备实施例

15 实施例 1

头孢氨苄硝酸盐的制备

在避光下，用硝酸银(2.22 g, 13.06 mmol)处理头孢氨苄盐酸盐(3 g, 13.02 mmol)在乙腈(150 ml)和四氢呋喃(150 ml)的混合物中的溶液。在室温下将它搅拌 30 分钟，然后过滤氯化银并把溶液减压浓缩到最初体积的一半。加入乙醚(100 ml)并在 5℃ 下冷却后，过滤得到的固体。干燥后，得到 4.3 g 为无定形固体的头孢氨苄硝酸盐。收率 80%。

$C_{16}H_{18}N_4O_7S$ 的元素分析

理论值%: C 46.83; H 4.42; N 13.65; S 7.81

实测值%: C 46.81; H 4.44; N 13.63; S 7.80

25

实施例 2

克林霉素硝酸盐的制备

通过加入硝酸银(1.12 g, 6.59 mmol)并且按照在实施例 1 中报道

的方法，从克林霉素盐酸盐(3 g, 6.5 mmol)的乙醇(100 ml)溶液起始，制备化合物。得到为无定形固体的克林霉素硝酸盐。收率 70%。

$C_{18}H_{34}ClN_3O_8S$ 的元素分析:

理论值%: C 44.30; H 7.02; Cl 7.26; N 8.61; S 6.57

5 实测值%: C 44.32; H 7.03; Cl 7.23; N 8.62; S 6.55

实施例 3

阿莫西林硝酸盐的制备

10 通过加入硝酸银(0.850 g, 5.0 mmol)，然后按照在实施例 1 中报道的方法，从阿莫西林盐酸盐(2 g, 4.98 mmol)在乙腈(80 ml)/四氢呋喃(80 ml)的混合物中的溶液起始，制备化合物。得到为无定形固体的阿莫西林硝酸盐。收率 78%。

$C_{16}H_{20}N_4O_8S$ 的元素分析:

理论值%: C 44.86; H 4.71; N 13.08; S 7.48

15 实测值%: C 44.89; H 4.74; N 13.11; S 7.45

实施例 4

四环素硝酸盐的制备

20 通过加入硝酸银(0.71 g, 4.17 mmol)，然后按照在实施例 1 中报道的方法，从四环素盐酸盐(2 g, 4.16 mmol)的甲醇(100 ml)溶液起始，制备化合物。得到为无定形固体的四环素硝酸盐。收率 60%。

$C_{22}H_{25}N_3O_{11}$ 的元素分析:

理论值%: C 52.07; H 4.97; N 8.28

实测值%: C 52.05; H 4.99; N 8.30

25

实施例 5

克拉霉素硝酸盐的制备

在 0℃ 冷却下，向克拉霉素(2 g, 2.67 mmol)在乙腈(50 ml)和氯仿(80 ml)的混合物中的溶液中加入在乙腈(5 ml)中的 65% HNO_3 溶液(0.2

ml)。加入后,使混合物达到室温并于搅拌下维持2小时。减压蒸发溶剂。把残余物溶于氯仿(50 ml)中并加入乙醚(50 ml)。在5℃下冷却,过滤分离沉淀。干燥后,得到1.83 g (2.26 mmol)为无定形固体的克拉霉素硝酸盐。收率80%。

5 $C_{38}H_{78}N_2O_{16}$ 的元素分析:

理论值%: C 56.28; H 8.70; N 3.45

实测值%: C 56.25; H 8.72; N 3.46

实施例 6

10 环丙沙星硝酸盐的制备

将三乙胺(0.9 ml, 6.5 mmol)加入到环丙沙星盐酸盐(2 g, 5.4 mmol)在200 ml 二氯甲烷中的悬浮液中。在搅拌下,把溶液维持30分钟。用水(100 ml)洗涤溶液,经硫酸钠干燥有机相,然后真空蒸发,得到相应的环丙沙星碱(1.03 g)。将该物质溶于乙腈(60 ml)/四氢呋喃(50 ml)的混合物中。把溶液用冰冷却,并用在乙腈(5 ml)中的(0.220 ml)的65%硝酸溶液处理。在冷却搅拌30分钟后,用乙醚处理。过滤分离的固体,用乙醚洗涤,真空干燥。得到1.2 g为无定形固体的环丙沙星硝酸盐。收率45%。

15

$C_{17}H_{19}N_4O_6F$ 的元素分析:

20 理论值%: C 51.78; H 4.86; N 14.21; F 4.82

实测值%: C 51.75; H 4.84; N 14.25; F 4.80

实施例 7

磺胺甲噁唑硝酸盐的制备

25 通过加入在乙腈(5 ml)中的65%硝酸溶液(0.500 ml),按照在实施例5中报道的方法,从在甲醇(100 ml)中的磺胺甲噁唑(2 g, 7.9 mmol)溶液起始,制备化合物。得到为无定形固体的磺胺甲噁唑硝酸盐。收率60%。

$C_{10}H_{12}N_4O_6S$ 的元素分析:

理论值%: C 37.97; H 3.82; N 17.71; S 10.15

实测值%: C 37.99; H 3.83; N 17.73; S 10.13

5 实施例 8

甲氧苄啶硝酸盐的制备

通过加入在乙腈(5 ml)中的 65%硝酸溶液(0.360 ml), 然后按照在实施例 5 中描述的方法, 从甲氧苄啶(1.5 g, 5.17 mmol)的氯仿(80 ml)溶液起始, 合成化合物。得到为无定形固体的甲氧苄啶硝酸盐。收率 60%。

$C_{14}H_{19}N_5O_6$ 的元素分析:

理论值%: C 47.59; H 5.42; N 19.82

实测值%: C 47.57; H 5.44; N 19.83

15 实施例 9

吡嗪酰胺硝酸盐的制备

通过加入在乙腈(5 ml)中的 65%硝酸溶液(1.2 ml), 然后按照在实施例 5 中描述的方法, 从在乙腈(30 ml)/四氢呋喃(30 ml)的混合物中的吡嗪酰胺(2 g, 16.24 mmol)溶液起始, 制备化合物。得到为无定形固体的吡嗪酰胺硝酸盐。收率 74%。

$C_5H_6N_4O_4$ 的元素分析:

理论值%: C 32.27; H 3.25; N 30.10

实测值%: C 32.29; H 3.24; N 30.13

25 实施例 10

硝呋复林硝酸盐的制备

通过加入在乙腈(3 ml)中的 65%硝酸溶液(0.210 ml), 然后按照在实施例 5 中描述的方法, 从在四氢呋喃(20 ml)/乙腈(20 ml)的混合物中的硝呋复林溶液(1 g, 2.96 mmol)起始, 制备化合物。得到为无定形

固体的硝呋复林硝酸盐。收率 55%。

$C_{13}H_{16}N_6O_9$ 的元素分析:

理论值%: C 39.01; H 4.03; N 20.99

实测值%: C 39.03; H 4.05; N 21.01

5

实施例 11

阿昔洛韦硝酸盐的制备

通过加入在乙腈(5 ml)中的 65%硝酸溶液(0.310 ml), 然后按照在
实施例 5 中描述的方法, 从在四氢呋喃(20 ml)/乙腈(20 ml)的混合物
10 中的阿昔洛韦溶液(1 g, 4.44 mmol)起始, 制备化合物。得到为无定形
固体的阿昔洛韦硝酸盐。收率 60%。

$C_8H_{12}N_6O_6$ 的元素分析:

理论值%: C 33.34; H 4.20; N 29.17

实测值%: C 33.31; H 4.22; N 29.19

15

实施例 12

甲硝唑硝酸盐的制备

通过加入在乙腈(3 ml)中的 65%硝酸溶液(0.410 ml), 然后按照在
实施例 5 中描述的方法, 从在四氢呋喃(10 ml)/乙腈(15 ml)的混合物
20 中的甲硝唑溶液(1 g, 5.84 mmol)起始, 制备化合物。得到为无定形固
体的甲硝唑硝酸盐。收率 70%。

$C_6H_{10}N_4O_6$ 的元素分析:

理论值%: C 30.77; H 4.30; N 24.03

实测值%: C 30.74; H 4.28; N 24.01

25

实施例 13

红霉素硝酸盐的制备

通过加入在乙腈(5 ml)中的 65%硝酸溶液(0.200 ml), 然后按照在
实施例 5 中描述的方法, 从溶解在氯仿(30 ml)/乙腈(20 ml)的混合物

中的红霉素溶液(2 g, 2.72 mmol)起始, 制备化合物。得到为无定形固体的红霉素硝酸盐。收率 83%。

元素分析:

理论值%: C 55.76; H 8.59; N 3.51

5 实测值%: C 55.79; H 8.60; N 3.53

实施例 14

头孢唑林硝酸盐的制备

10 通过将在乙腈(5 ml)中的 65%硝酸溶液(0.250 ml)加入在甲醇(50 ml)中的头孢唑林溶液(1.5 g, 3.3 mmol)中, 然后按照在实施例 5 中报道的方法, 制备化合物。得到为无定形固体的头孢唑林硝酸盐。收率 60%。

$C_{14}H_{15}N_9O_7S_3$ 的元素分析:

理论值: C 32.49; H 2.92; N 24.36; S 18.59

15 实测值: C 32.48; H 2.94; N 24.37; S 18.57

实施例 15

氨苄西林硝酸盐的制备

20 通过加入在乙腈(5 ml)中的 65%硝酸溶液(0.450 ml), 并按照在实施例 5 中报道的方法, 从在由乙腈(30 ml)在四氢呋喃(20 ml)形成的混合物中的氨苄西林溶液(2 g, 5.72 mmol)起始, 制备化合物。得到为无定形固体的氨苄西林硝酸盐。收率 55%。

$C_{16}H_{20}N_4O_7S$ 的元素分析:

理论值%: C 46.60; H 4.89; N 13.58; S 7.77

25 实测值%: C 46.56; H 5.91; N 13.59; S 7.76

药理实施例

在抗菌药的培养基上的体外稀释试验

抗微生物化合物的硝酸盐拮抗微生物抗性产生的能力与相应的

前体的能力的比较已被评价。

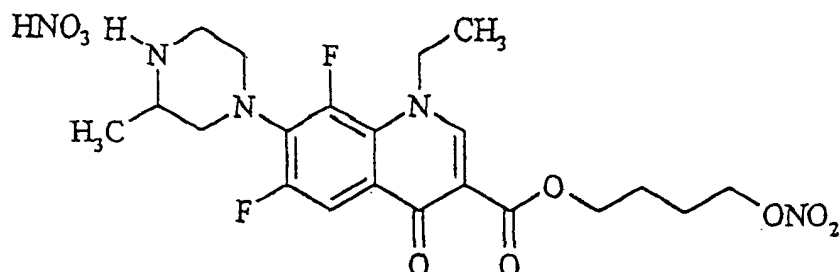
通过使用如 Sahm 等(S. D. Sahm, J. A. Washington “抗菌敏感性
试验: 稀释法” 临床微生物手册, A. Balows, W. J. Hausler, Jr, K. L.
Hermann, H. D. Isenberg, H. J. Shadomy 编辑, 1991, 美国微生物学会)
5 描述的培养基上的体外稀释方法, 已确定这样的活性。按照这个方法,
可测定具有能抑制一些细菌菌株生长的抗微生物活性物质的水
溶液浓度。对于前体, 选择在所采用实验条件下, 仍然可观察微生物
生长的该物质的最大浓度, 并且相同的浓度用于相应的硝酸盐。
按照标准的并且对本领域技术人员是熟知的方法(National Committee
10 for Clinical Laboratory Standards, 1990 “对于需氧生长细菌的稀释抗
微生物敏感性试验的方法”。批准标准 M7-A2。National Committee for
Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa), 制备用于制备受试抗生素
的菌株物质的溶剂和必需的稀释液。按照标准方法也可进行培养基
15 的制备并且使用 CAMH 液体培养基(阳离子调节的 Mueller-Hinton
液体培养基) (National Committee for Clinical Laboratory Standards,
1990 “对于需氧生长细菌的稀释抗微生物敏感性试验的方法”。批
准标准 M7-A2。National Committee for Clinical Laboratory Standards,
Villanova, Pa)。

按照标准方法进行接种过程并且接种物的最终浓度为 5×10^5
20 CFU (菌落形成单位)/ml。所使用的微生物为大肠杆菌(*Escherichia Coli*)
(ATCC25922)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus Aureus*)
(ATCC29213)。

于 35℃, 将试管温育 20 小时, 然后读数。以定量方法用裸眼确
定微生物生长或微生物不存在, 并且其分别表明对抗微生物药物的
25 微生物抗性或敏感性。在表 1 和 2 中报道试验结果, 这些结果显示
硝酸盐具有高于前体的抗微生物活性。

实施例 16

1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐的合成



5 A) 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-溴代丁基酯的合成

在 0℃ 下，向搅拌着的 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸盐(504.14 mg, 1.3 mmol)在 1,4-二噁烷(2.6 ml)和 NaOH 2M (1.3 ml)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(306 mg, 1.4 mmol)。搅拌 2 小时后，过滤悬浮液并用 1,4-二噁烷洗涤沉淀，干燥，得到 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸，其无须进一步纯化即可使用。

向 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸和 NaHCO₃ (11 mg, 1.3 mmol)在 DMF (10 ml)中的悬浮液中加入 1,4-二溴代丁烷(1.4 g, 6.5 mmol)。

把混合物回流 1 小时并在冷却后依次加入水和乙酸乙酯。分离两相后，用水洗涤有机层，用硫酸钠干燥，减压蒸发。经硅胶层析法纯化残余物，用乙酸乙酯/正己烷(v/v 2/1)洗脱，得到为无定形固体的 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-溴代丁基酯(380 mg, 0.65 mmol)。收率 50%。

20 B) 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯的合成

向 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪

基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯(300 mg, 0.51 mmol)在无水乙腈(5 ml)中的溶液中加入硝酸银(170 mg, 1 mmol)。在暗处中把混合物回流 4 小时。

5 过滤悬浮液并用水(3 X 8 ml)洗涤滤液, 用硫酸钠干燥, 然后真空蒸发。

在惰性气氛(N_2)下, 于室温下, 通过用三氟乙酸(1 ml)处理 1 小时使化合物脱除保护。经减压蒸发除去三氟乙酸, 并经弱碱性离子交换树脂(Amberlyst® A-21)上的层析法纯化残余物, 用乙酸乙酯洗脱, 得到为无定形固体的 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯(150 mg, 0.32 mmol)。
 10 ^1H NMR (ppm): 8.25 (1H, s); 7.85 (1H, d); 4.52 (2H, t); 4.5-4.2 (4H, m); 3.4-2.8 (7H, m); 1.94-1.83 (4H, m); 1.48 (3H, m); 1.06 (3H, d)。

15 C) 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐的合成

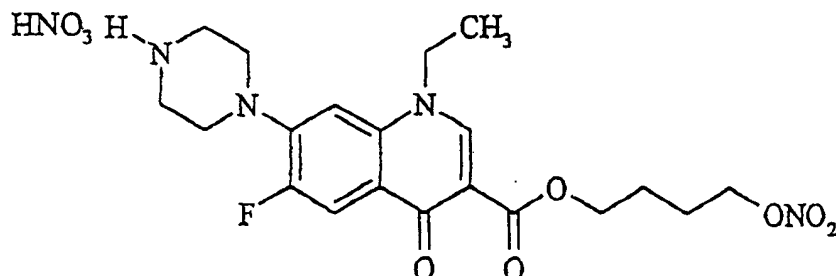
向 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯(150 mg, 0.32 mmol)在 CH_2Cl_2 (2 ml)中的溶液中加入 HCl-AcOEt 1 M (0.5 ml)。在室温下搅拌 1 小时后, 减压蒸发溶剂, 并把残余物溶于 THF (4 ml)中且加入硝酸银(55 mg, 3.03 mmol)。在室温下搅拌该混合物 1 小时, 过滤悬浮液, 并用 THF 洗涤沉淀, 干燥, 得到为无定形固体的 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐(150 mg)。收率 88%。

元素分析:

	%C	%H	%N	%F
理论值	47.46	5.12	13.18	7.15
实测值	47.50	5.10	13.10	7.20

实施例 17

1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐的合成



5 A) 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸 4-溴代丁基酯的合成

在-4℃下,向 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸盐(2.5 g, 7.8 mmol)和 KOH 2 M (11.7 ml)在 1,4-二噁烷 (15 ml)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.75 g, 8 mmol)。在 0℃下把混合物搅拌 1 小时,之后除去冷却浴并搅拌直到温度升到室温(大约 1 小时)。加入水(15 ml)并在冷却后过滤混合物,干燥沉淀,得到 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸,其无须进一步纯化即可使用。

在惰性气氛(N₂)下,向 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸和 18-冠醚-6 (1,4,7,10,13-五氧杂环十五烷)在无水 THF (20 ml)中的悬浮液中加入 1,4-二溴代丁烷(1.4 g, 6.5 mmol)。

把混合物回流 1 小时并在冷却后依次加入水和乙酸乙酯。

分离两相后,用水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,减压蒸发。

20 经硅胶层析法纯化残余物,用乙酸乙酯/正己烷(v/v 2/1)洗脱,得到为无定形固体的 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-7-(3-甲基-N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-4-氧代-3-喹啉羧酸 4-溴代丁基酯(380 mg, 0.65 mmol)。收率 66%。

B) 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐的合成

向 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯(443.5 mg, 0.8 mmol)在无水乙腈(7 ml)中的溶液中加入硝酸银(406 mg, 0.8 mmol)。在惰性气氛(N_2)下, 在暗处
5 把混合物回流 5 小时, 过滤悬浮液, 真空蒸发滤液。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (10 ml)中并用水(5x10 ml)洗涤混合物, 用硫酸钠脱水, 然后减压蒸发溶剂。

在惰性气氛(N_2)下, 于室温下, 用三氟乙酸(1.6 ml)使化合物脱除
10 保护 1 小时。减压蒸发三氟乙酸, 并经弱碱性离子交换树脂(Amberlyst® A-21)上的层析法纯化残余物, 用甲醇洗脱, 得到为黄色无定形固体的 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐(306 mg, 0.7 mmol)。

^1H NMR (DMSO) ppm: 7.39 (5H, d); 7.03 (8H, d); 5.96 (2H, s); 4.58 (2H, m); 4.38 (2H, m); 4.18 (2H, m); 3.33 (4H, m); 3.16 (4H, m); 1.94-1.83
15 (4H, m); 1.8-1.86 (4H, m); 1.35 (3H, t)。

C) 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐的合成

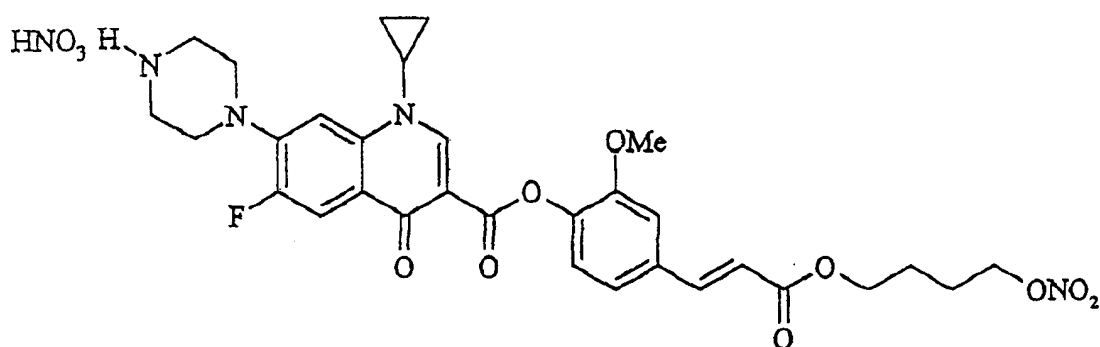
向 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸 4-硝基
20 氧基丁基酯(300 mg, 0.68 mmol)在 CH_2Cl_2 (5 ml)中的溶液中加入 HCl-AcOEt 1 M (0.8 ml)。在室温下搅拌 1 小时后, 减压蒸发溶剂。把残余物溶于 THF (10 ml)中并加入硝酸银(120 mg, 0.70 mmol)。在室温下将混合物搅拌 1 小时, 过滤悬浮液, 并用 THF 洗涤沉淀, 干燥, 得
25 到为无定形固体的 1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐(300 mg)。收率 85%。

元素分析:

	%C	%H	%N	%F
理论值	48.10	5.25	14.02	3.80
实测值	48.05	5.30	14.11	3.75

实施例 18

3-[[4-[1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧基氧基]-3-甲氧基]苯基]-2-丙烯酸 4-(硝基氧基丁基)丁基酯硝酸盐的合成



A) 1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸的合成

在室温下, 向 1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸(3.31 g, 10 mmol)在 CH_2Cl_2 (120 ml)中的悬浮液中加入 TEA (4.21 ml, 30 mmol)和二碳酸二叔丁酯(4.4 g, 30 mmol)。在室温下, 把混合物搅拌 12 小时。在 -5°C 下冷却后, 过滤悬浮液, 将收集的沉淀溶于 CH_2Cl_2 (200 ml)中, 并用 AcOH 水溶液 0.3 M (100 ml)洗涤生成的溶液。

用硫酸钠干燥有机相, 真空蒸发溶剂。把残余物从 CH_2Cl_2 (10 ml)/正己烷(100 ml)的混合物中结晶, 得到 1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸(3.93 g)。收率 91%。
m.p.248-249 $^\circ\text{C}$ (分解)。

B) 3-[[4-[1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羰基氧基]-3-甲氧基]苯基]-2-丙烯酸 4-(硝基氧基丁基)丁基酯的合成

向 1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸(5.36 g, 12.43 mmol)和 3-[(3-甲氧基-4-羟基)苯基]-2-丙烯酸 4-硝基氧基丁基酯(3.78 g, 12.43 mmol)在 CH_2Cl_2 (100 ml)中的溶液中依次加入 Ph_3P (4.89 g, 18.64 mmol)和 DEAP (2.94 ml, 18.64 mmol)。在室温下,把混合物搅拌 2 小时,然后减压蒸发溶剂。经硅胶层析法纯化残余物,用 CH_2Cl_2 /丙酮(v/v 30/1)洗脱,得到 3-[[4-[1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羰基氧基]-3-甲氧基]-2-丙烯酸 4-(硝基氧基丁基)丁基酯(3.5 g)。收率 40%。

C) 3-[4-[1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羰基氧基]-3-甲氧基]2-丙烯酸 4-(硝基氧基丁基)丁基酯盐酸盐的合成

向 3-[4-[1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(N-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基)-3-喹啉羰基氧基]-3-甲氧基]-2-丙烯酸 4-(硝基氧基丁基)丁基酯(3.5 g)在 CH_2Cl_2 (50 ml)中的溶液中加入 HCl-AcOEt 20% (5 ml)。在室温下搅拌 2 小时后,减压蒸发溶剂,并把残余物溶于丙酮(40 ml)中。在 0℃下冷却 30 分钟后,过滤悬浮液,并用乙醚洗涤收集的沉淀,得到为黄色固体的 3-[4-[1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羰基氧基]-3-甲氧基]2-丙烯酸 4-(硝基氧基丁基)丁基酯盐酸盐(2 g)。m.p.207-209℃。

^1H NMR (DMSO) ppm: 9.26 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.53 (2H, dd), 7.35 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.6 (2H, t), 4.2 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.76 (1H, m), 5.52 (4H, m), 3.33 (4H, s), 1.78 (4H, m), 1.32-1.16 (4H, m)。

D) 3-[[4-[1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羰基氧基]-3-甲氧基]苯基]-2-丙烯酸 4-(硝基氧基丁基)丁基酯硝酸盐的合成

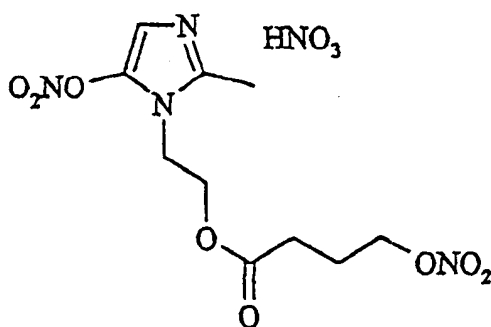
向 3-[[4-[1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羰基氧基]-3-甲氧基]苯基]-2-丙烯酸 4-(硝基氧基丁基)丁基酯盐酸盐(2 g, 3.03 mmol)在 THF (20 ml)中的溶液中加入硝酸银(514 mg, 3.03 mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 过滤混合物, 并用 THF 洗涤沉淀且干燥, 得到为无定形固体的 3-[4-[1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羰基氧基]-3-甲氧基]2-丙烯酸 4-(硝基氧基丁基)丁基酯硝酸盐(2 g)。收率 96%。

元素分析:

	%C	%H	%N	%F
理论值	54.78	5.17	9.98	2.71
实测值	54.69	5.15	9.99	2.69

实施例 19

4-(硝基氧基)丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯硝酸盐的合成



15 A) 4-溴代丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯的合成

向甲硝唑(7.5 g, 43.82 mmol)在 CHCl_3 (75 ml)和 DMF (93 ml)中的溶液中加入 4-溴代丁酸(6.1 g, 36.51 mmol)。在室温下把混合物搅拌 24 小时后, 用水洗涤有机相, 用硫酸钠干燥, 减压蒸发。

经硅胶柱层析法纯化残余物, 用二氯甲烷/丙酮(v/v 9/1)洗脱, 得

到 4-溴代丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯(6.5 g, 20.3 mmol)。收率 55%。

B)4-(硝基氧基)丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯的合成

5 向 4-溴代丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯(6.4 g, 20.05 mmol)在无水乙腈(170 ml)中的溶液中加入硝酸银(5.11 g, 30.07 mmol)。在 40 °C 下, 于暗处把混合物加热 48 小时。过滤混合物, 并用水洗涤滤液, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发。

10 经硅胶柱层析法纯化残余物, 用二氯甲烷/丙酮(v/v 9/1)洗脱, 得到为油的 4-(硝基氧基)丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯(3.68 g, 12.17 mmol)。收率 60%。

¹H NMR (DMSO) ppm: 8.08 (1H, s); 4.55 (2H, t); 4.53 (2H, t); 4.43 (2H, t); 2.51 (2H, s); 2.40 (2H, t); 1.91 (2H, tt)。

15 C)4-(硝基氧基)丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯硝酸盐的合成

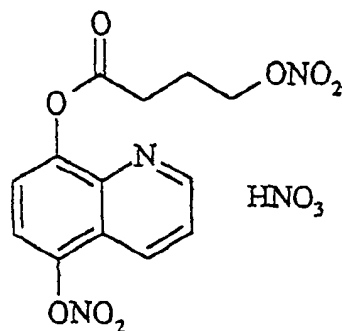
向 4-(硝基氧基)丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯(3.68 g, 12.17 mmol)在 CH₂Cl₂ (80 ml)中的溶液中加入 HCl-AcOEt 1 M (12.2 ml)。在室温下搅拌 1 小时后, 减压蒸发溶剂, 并把残余物溶于 THF (75 ml)中。加入硝酸银(2 g, 12.17 mmol)。在室温下搅拌该混合物 1 小时, 20 过滤悬浮液, 并用 THF 洗涤沉淀, 干燥, 得到 4-(硝基氧基)丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯硝酸盐(4.2 g)固体。收率 90%。

元素分析:

	%C	%H	%N
理论值	31.50	3.96	18.37
实测值	31.45	3.90	18.29

实施例 20

4-(硝基氧基)丁酸 5-硝基-8-羟基喹啉酯硝酸盐的合成



5 A)4-溴代丁酸 5-硝基-8-羟基喹啉酯的合成

在 0℃下, 向 nitroxoline (4.32 g, 22.72 mmol)和三乙胺(2.75 g, 27.26 mmol)在 CHCl_3 (100 ml)和 DMF (69 ml)中的溶液中加入 4-溴代丁酰氯(5.05 g, 27.26 mmol)。在室温下搅拌 24 小时后, 加入另一份三乙胺(0.46 g, 4.5 mmol)和 4-溴代丁酰氯(0.83 g, 4.5 mmol)。在室温下把混合物搅拌 48 小时。加入水和二氯甲烷, 分离这两相后, 用水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 减压蒸发。

经硅胶柱层析法纯化残余物, 用乙酸乙酯/正己烷(v/v 2/8)洗脱, 得到为油的 4-溴代丁酸 5-硝基-8-羟基喹啉酯(6.86 g, 20.22 mmol)。收率 90%。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 9.06 (2H, m); 8.44 (1H, d); 7.65 (1H, m); 7.5 (1H, d); 3.66 (2H, m); 3.03 (2H, m); 2.42 (2H, m)。

B)4-(硝基氧基)丁酸 5-硝基-8-羟基喹啉酯的合成

向 4-溴代丁酸 5-硝基-8-羟基喹啉酯(6.86 g, 20.2 mmol)在无水乙腈(100 ml)中的溶液中加入硝酸银(13.65 g, 80.3 mmol)。在 40℃下, 于暗处把混合物加热 64 小时。然后过滤混合物, 用硫酸钠干燥滤液, 减压蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 用乙酸乙酯/正己烷(v/v 3/7)洗脱, 得到为黄色无定形固体的 4-(硝基氧基)丁酸 5-硝基-8-羟基喹

啉酯(2.05 g, 6.38 mmol)。收率 31%。(m.p. = 68°C)。

^1H NMR (DMSO) ppm: 9.02 (1H, dd); 8.97 (1H, d); 8.45 (1H, dd); 7.65 (1H, m); 7.54 (1H, dd); 4.74 (2H, t); 2.97 (2H, t); 2.03 (2H, m)。

5 C)4-(硝基氧基)丁酸 5-硝基-8-羟基喹啉酯硝酸盐的合成

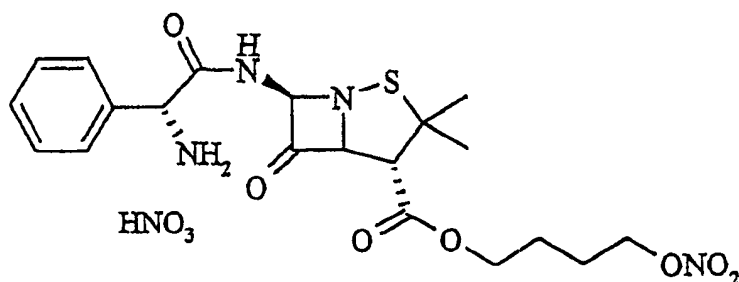
向 4-(硝基氧基)丁酸 5-硝基-8-羟基喹啉酯(2.05 g, 6.38 mmol)在乙酸乙酯(40 ml)中的溶液中加入 HCl-AcOEt 1 M (6.4 ml)。在室温下搅拌 1 小时后, 减压蒸发溶剂, 并把残余物溶于 THF (50 ml)中且加入硝酸银(1.08 g, 6.38 mmol)。在室温下将混合物搅拌 1 小时, 过滤悬浮液, 并用 THF 洗涤沉淀, 干燥, 得到 4-(硝基氧基)丁酸 2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙基酯硝酸盐(2.2 g)固体。收率 89%。

元素分析:

	%C	%H	%N
理论值	39.01	3.22	13.99
实测值	38.94	3.14	13.91

实施例 21

15 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸 4-(硝基氧基)丁基酯硝酸盐的合成



A) 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸钠盐的合成

向氨苄西林(5.09 g, 14.6 mmol)在无水乙醇(120 ml)中的溶液中加入乙醇钠(0.99 g, 14.6 mmol)。在室温下将混合物搅拌 1 小时, 然后在 60°C 下搅拌 30 分钟。减压蒸发混合物, 得到为白色固体的 6-(D-(-)-

α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸钠盐(5.4 g, 14.5 mmol)。收率 99%。

B) 6-(D-(-)- α -叔丁氧基羰基氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸的合成

在 0℃ 的温度下, 向 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸钠盐(5.4 g, 14.57 mmol)在 1,4-二噁烷(166 ml)和水(121 ml)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(5.08 g, 23.31 mmol)在 1,4-二噁烷(45 ml)中的溶液。当加入结束时, 温度升至室温并继续搅拌 48 小时。然后减压蒸发混合物。把残余物溶于 5% NaHCO₃ 水溶液中, 用乙醚洗涤; 通过在 0℃ 的温度下加入 H₃PO₄ 50% (11 ml), 将水相的 pH 值调至 2。用乙酸乙酯提取水相后, 干燥合并的有机相, 减压蒸发, 得到 6-(D-(-)- α -叔丁氧基羰基氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸, 其无须进一步纯化即可使用。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 7.34 (5H, s); 6.85 (1H, bs); 5.8 (1H, bs); 5.6 (1H, dd); 5.45 (1H, d); 5.22 (1H, bs); 4.38 (1H, s); 1.4 (15H, m)。

B) 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸 4-溴代丁基酯的合成

向 6-(D-(-)- α -叔丁氧基羰基氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸(6.36 g, 14.15 mmol)在 DMF (60 ml)中的溶液中加入三乙胺(2.76 ml, 19.81 mmol)。搅拌 30 分钟后, 加入 1,4-二溴丁烷(6.11 g, 28.30 mmol)并把混合物搅拌 12 小时。

然后, 在悬浮液下加入乙醚, 并滤除 Et₃N.HBr。用水洗涤有机相, 用硫酸钠干燥, 减压蒸发。

经硅胶柱层析法纯化残余物, 用乙酸乙酯/正己烷(v/v 15/85)洗脱, 得到为白色固体的 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸 4-溴代丁基酯(3.2 g)。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 7.35 (5H, m); 6.6 (1H, bs); 5.6 (1H, m); 5.4 (1H, d); 5.2 (1H, bs); 4.39 (1H, s); 4.18 (2H, m); 3.42 (2H, t); 1.9 (4H, m); 1.4 (15H, m)。

C) 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸 4-硝基氧基丁基酯的合成

向 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸 4-溴代丁基酯(3.12 g, 5.34 mmol)在乙腈(50 ml)中的溶液中加入硝酸银(1.27 g, 7.48 mmol)。在 40℃下, 于暗处中把混合物加热 10 小时。然后过滤混合物, 减压蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 用乙酸乙酯/正己烷(v/v 3/7)洗脱, 得到为黄色无定形固体的 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸 4-硝基氧基丁基酯(0.9 g)。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 7.35 (5H, m); 6.6 (1H, bs); 5.6 (1H, m); 5.4 (1H, m); 5.2 (1H, bs); 4.5 (2H, m); 4.4 (1H, s); 4.2 (2H, m); 1.8 (4H, bs); 1.4 (15H, m)。

D) 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐的合成

在 0℃下, 向 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸 4-硝基氧基丁基酯(0.9 g, 1.58 mmol)在乙酸乙酯(10 ml)中的溶液中加入在 AcOEt 中的 HCl 1 M 溶液(1.5 ml)。在 0℃下将混合物搅拌 20 分钟并在室温下搅拌 1 小时。减压蒸发溶剂, 把残余物溶于 THF (5 ml)中并加入硝酸银(268 mg, 1.58 mmol)溶液。在室温下将混合物搅拌 1 小时, 然后过滤, 并用 THF 洗涤沉淀, 干燥, 得到 6-(D-(-)- α -氨基苯基乙酰氨基)青霉烷酸 4-硝基氧基丁基酯硝酸盐(736 mg)固体。收率 88%。

元素分析:

	%C	%H	%N	%S
理论值	45.36	5.14	13.22	6.05
实测值	45.28	5.08	13.16	5.97

表 1

菌株大肠杆菌(ATCC25922): 头孢唑林和头孢唑林硝酸盐、氨苄西林和氨苄西林硝酸盐的抗微生物活性。		
化合物	浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	响应
头孢唑林	0.5	生长
头孢唑林· HNO_3	0.5	未生长
氨苄西林	1.0	生长
氨苄西林· HNO_3	1.0	未生长

表 2

菌株金黄色葡萄球菌(ATCC29213): 克林霉素和克林霉素硝酸盐、环丙沙星和环丙沙星硝酸盐、磺胺甲噁唑和磺胺甲噁唑硝酸盐、甲氧苄啶和甲氧苄啶硝酸盐、红霉素和红霉素硝酸盐的抗微生物活性。		
化合物	浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	响应
克林霉素	0.03	生长
克林霉素· HNO_3	0.03	未生长
环丙沙星	0.05	生长
环丙沙星	1.0	未生长
磺胺甲噁唑	20	生长
磺胺甲噁唑· HNO_3	20	未生长
甲氧苄啶	0.5	生长
甲氧苄啶· HNO_3	0.5	未生长
红霉素	0.06	生长
红霉素· HNO_3	0.06	未生长