

[19] 中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1061602A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91109453.9

[51] Int.Cl⁵

C07D501/34

[43] 公开日 1992年6月3日

[22] 申请日 91.11.8

[30] 优先权

[32]90.11.9 [33]JP [31]302783/90

[32]91.2.14 [33]JP [31]40747/91

[32]91.3.8 [33]JP [31]67709/91

[32]91.4.12 [33]JP [31]169512/91

[71] 申请人 卫材株式会社

地址 日本东京文京区

[72] 发明人 根本茂人 山中基贤 胜德政

杉山功 小松雄毅 德田厚

鹤冈肯彦 町田善正

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨厚昌

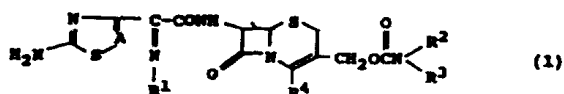
C07D501/04 A61K 31/545

说明书页数: 115 附图页数:

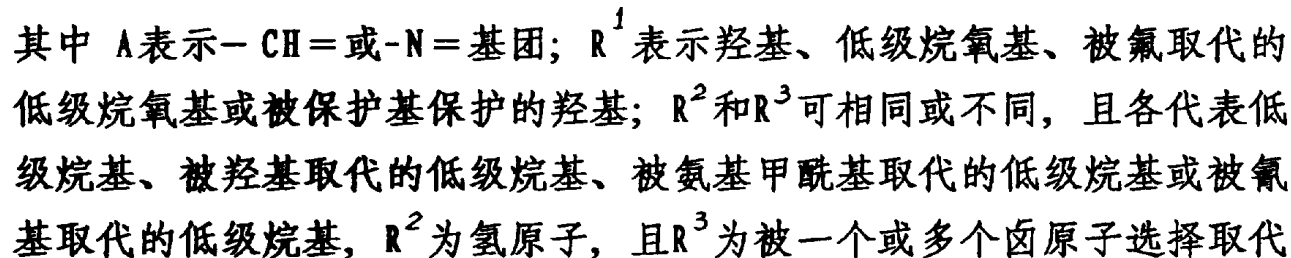
[54] 发明名称 7-酰基-3-(取代的氨基甲酰氧基)头孢烯化合物及其制备方法

[57] 摘要

公开了一种以下式(1)代表的 7-酰基-3-取代的氨基甲酰氧基头孢烯化合物, 或其药物可接受的盐, 其中各基团如说明书所示。



还公开了这类化合物的制备方法和含有上述头孢烯化合物的抗菌组合物。



的4-6 节杂环基团或吗啉代基团，所述杂环基团或吗啉代基团可被一个或多个低级烷基、羟基和/或被羟基取代的低级烷基选择取代；R⁴表示羧基或被保护基保护的羧基。

- 2

5. 按照权利要求 1 的化合物，其中式-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ $\begin{array}{c} R^3 \end{array}$ 表示-N, -NHCH₃

或 $-N(CH_3)_2$ 。

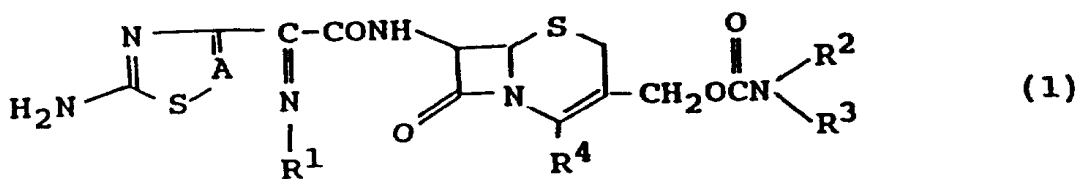
6. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 都是甲基。

7. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为羟基或被保护的羟基, 且 R^2 和 R^3 都是甲基。

8. 按照权利要求 1 或 7 的化合物, 其中 R^4 代表羧基或被选自 1-(异丙氧基羰氧基) 乙基、1-(乙氧基羰氧基) 乙基、1-(环己基氧基羰氧基) 乙基、新戊酰氧基甲基和异丙氧基羰氧基甲基中的至少一个基团保护的羧基。

9. 按照权利要求 1 或 7 的化合物, 其中 R^4 为羧基或被 1-(异丙氧基羰氧基) 乙基保护的羧基。

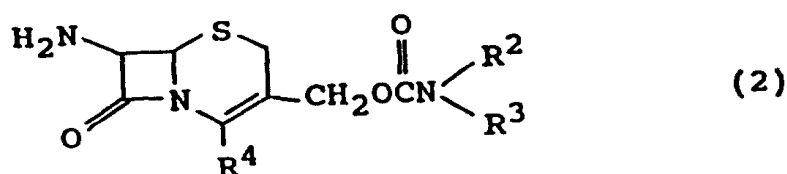
10. 一种制备式(1)代表的化合物或其药物可接受的盐的方法:



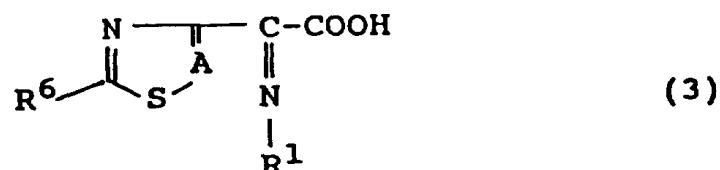
其中，A表示-CH=或-N=基团；R¹表示羟基、低级烷氧基、氟原子取代的低级烷氧基或被保护基保护的羟基；R²和R³可相同或不同，且各代表低级烷基、被羟基取代的低级烷基、被氨基甲酰基取代的低级烷基或被氟基取代的低级烷基，R²为氢原子，且R³为被一个或多个卤原子选择

取代的低级烷氧基或低级烷基或式- $\text{N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ 代表的基团表示含有一个氮原

子的4-6 节杂环基团或吗啉代基团，所述杂环基团或吗啉代基团可被一个或多个低级烷基、羟基和/或被羟基取代的低级烷基选择取代； R^4 表示羧基或被保护基保护的羧基，该方法包括：使下式(2) 代表的化合物或其盐：



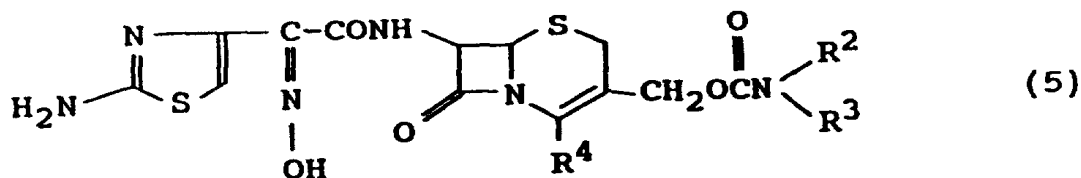
(其中 R^2 ， R^3 和 R^4 具有上述限定的同样意义) 与下式(3) 代表的化合物或其盐：



(其中 R^6 代表氨基或被保护基保护的氨基， A 和 R^1 具有上述限定的同样意义) 或其活性的酸的衍生物反应，如果需要，脱去氨基、羧基或羟基的保护基或用保护基保护羧基。

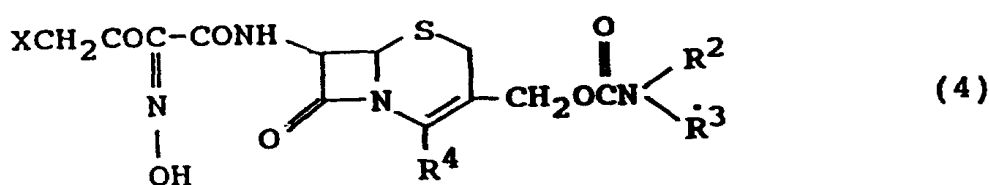
11. 按照权利要求10的方法，其中， R^1 是羟基或被保护的羟基； R^2 和 R^3 均为甲基；且 R^4 代表羧基，其盐或被选自 1-(异丙氧基羰氧基) 乙基、1-(乙氧基羰氧基) 乙基、1-(环己基氧基羰氧基) 乙基，新戊酰氧基甲基和异丙氧基羰氧基甲基中的至少一个基团保护的羧基。

12. 一种制备下式(5) 代表的化合物或其盐的方法：



其中， R^2 和 R^3 可相同或不同，且各代表低级烷基、被羟基取代的低级烷基、被氨基甲酰基取代的低级烷基或被氟基取代的低级烷基或 R 为氢原子，且 R^3 为被一个或多个卤原子选择取代的低级烷氧基或低级烷基，或

式- $\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 代表的基团表示含有一个氮原子的4-6节杂环基团或吗啉代基团，所述杂环或吗啉代基团可被一个或多个低级烷基、羟基、被羟基取代的低级烷基选择取代；且 R^4 表示羧基或被保护基保护的羧基，该方法包括：使下式(4)代表的化合物或其盐：

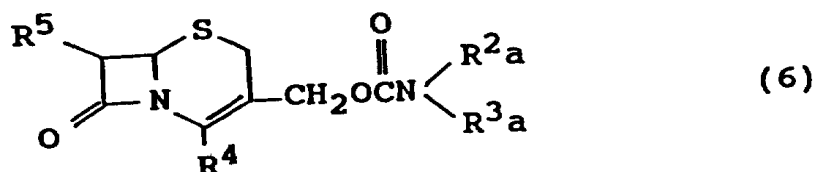


(其中 R^2 、 R^3 和 R^4 具有上述限定的同样意义，且 X 代表卤原子)与硫脲反应，如果需要，脱去羧基的保护基或用保护基保护羧基。

13. 按照权利要求12的方法，其中 R^2 和 R^3 均为甲基， R^4 代表羧基或被选自1-(异丙氧基羰氧基)乙基、1-(乙氧基羰氧基)乙基、1-(环己基氧基羰氧基)乙基、新戊酰氧基甲基和异丙氧基羰氧基甲基中的至

少一个基团保护的羧基。

14. 以下式(6) 代表的化合物或其盐:



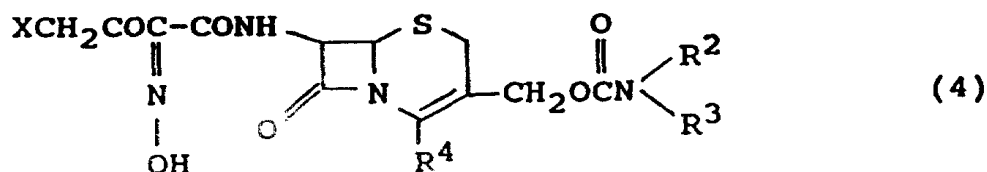
其中, R^{2a} 和 R^{3a} 可相同或不同, 且各代表低级烷基、被羟基取代的低级烷基、被氨基甲酰基取代的低级烷基或被氰基取代的低级烷基或

$\begin{array}{c} R^{2a} \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R^{3a} \end{array}$
 代表的基团表示含有一个氮原子的4-6 节杂环基团或吗啉代基

团, 所述杂环基团或吗啉代基团可被一个或多个低级烷基、羟基、被羟基取代的低级烷基选择取代, R^4 表示羧基或被保护基保护的羧基, R^5 代表氨基或被保护的氨基。

15. 按照权利要求14的化合物, 其中 R^{2a} 和 R^{3a} 均为甲基, 且 R^4 代表羧基或被选自 1-(异丙氧基羰氧基) 乙基、1-(乙氧基羰氧基) 乙基、1-(环己基氧基羰氧基) 乙基、新戊酰氧基甲基和异丙氧基羰氧基甲基中的至少一个基团保护的羧基。

16. 以下式(4) 代表的化合物或其盐:



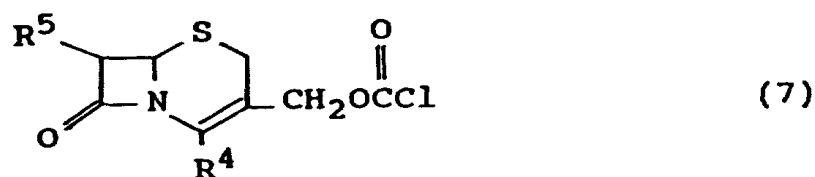
式- $\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^2 \\ \searrow \text{R}^3 \end{matrix}$ 代表的基团表示含有一个氮原子的4-6 节杂环基团或吗啉代基

17. 按照权利要求16的化合物, 其中 R^2 和 R^3 均为甲基, 且 R^4 代表羧基或被选自 1-(异丙氧基羧氧基) 乙基、1-(乙氧基羧氧基) 乙基、1-(环己基氧基羧氧基) 乙基、新戊酰氧基甲基和异丙氧基羧氧基甲基中的至少一个基团保护的羧基。

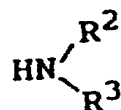
$$\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{OCN} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array} \end{array} \quad (8)$$

$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$ 代表的基团表示含有一个氮原子的4-6 节杂环基团或吗啉代基

团，所述杂环基团或吗啉代基团可被一个或多个低级烷基、羟基和/或被羟基取代的低级烷基选择取代； R^4 表示羧基或被保护基保护的羧基， R^5 代表氨基或被保护的氨基，该方法包括：使下式(7)代表的化合物：



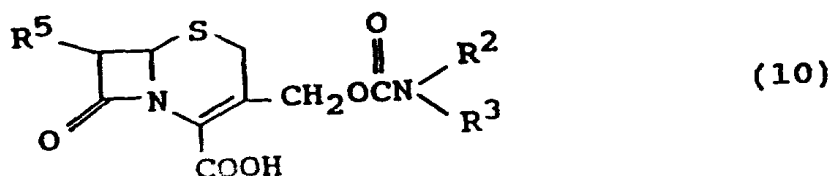
(其中 R^4 和 R^5 具有上述限定的同样意义) 与下式代表的化合物或其盐反应：



其中 R^2 和 R^3 具有上述限定的同样意义。

19. 按照权利要求18的方法，其中 R^2 和 R^3 均为甲基，且 R^4 代表羧基或被选自 1-(异丙氧基羰氧基) 乙基、1-(乙氧基羰氧基) 乙基、1-(环己基氧基羰氧基) 乙基、新戊酰氧基甲基和异丙氧基羰氧基甲基中的至少一个基团保护的羧基。

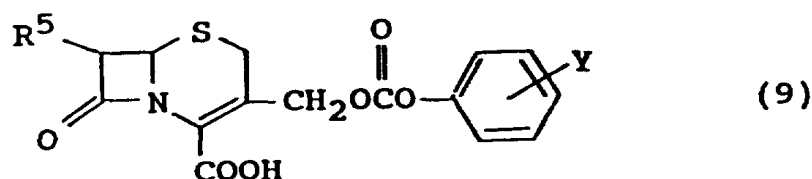
20. 一种制备下式(10)代表的化合物的方法：



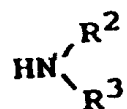
其中 R^2 和 R^3 可相或不同，且各代表低级烷、被羟基取代的低级烷基、被氨基甲酰基取代的低级烷基或被氰基取代的低级烷基， R^2 为氢原子，且

R^3 为被一个或多个卤原子选择取代的低级烷氧基或低级烷基或式- $N \begin{array}{l} \nearrow R^2 \\ \searrow R^3 \end{array}$

代表的基团表示含有一个氮原子的4-6 节杂环基团或吗啉代基团，所述杂环基团或吗啉代基团可被一个或多个低级烷基、羟基和/或被羟基取代的低级烷基选择取代；且 R^5 代表氨基或被保护的氨基，该方法包括：使下式(9) 代表的化合物或其盐：



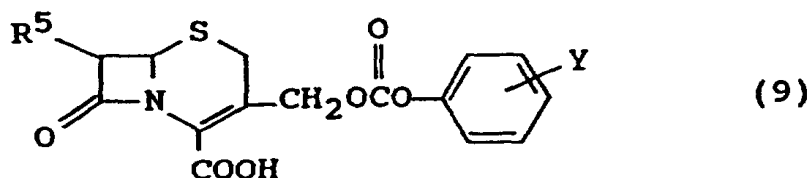
(其中 Y代表氢原子、低级烷基、卤原子或硝基， R^5 具有上述限定的同样意义) 与下式代表的化合物或其盐反应：



其中 R^2 和 R^3 具有上述限定的同样意义。

21. 按照权利要求20的方法，其中 R^2 和 R^3 均为甲基。

22. 以下式(9) 代表的化合物或其盐：



其中 R^5 代表氨基或被保护的氨基，且 Y 代表氢原子、低级烷基、卤原子或硝基。

23. 按照权利要求 1 的化合物，选自以下化合物或其药物可接受的盐：

(1) 7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯；

(2) 7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(乙氧基羰氧基) 乙酯；

(3) 7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(环己基羰氧基) 乙酯；

(4) 7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯；

(5) 7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 (异丙氧基羰氧基) 甲酯；

(6) 7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-基) 羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-氮杂环丁基) 羰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯；

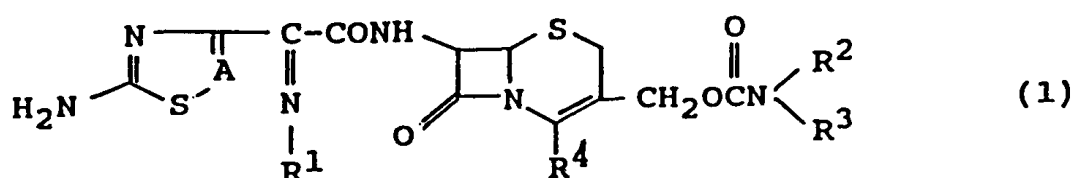
(7) 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺]-3-(1-氮杂环丁基)羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯;

(8) 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羧氧基)乙酯;

(9) 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯。

24. 按照权利要求 1 的化合物, 它是 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羧氧基)乙酯。

25. 一种抗菌组合物, 它含有以下式(1)代表的 7-酰基-3-取代的氨基甲酰氧基头孢烯化合物或其药物可接受的盐作为有效成分:



其中, A 表示 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{N}=\text{}$ 基团; R^1 表示羟基、低级烷氧基、被氟取代的低级烷氧基或被保护基保护的羟基; R^2 和 R^3 可相同或不同, 且各代表低级烷基、被羟基取代的低级烷基、被氨基甲酰基取代的低级烷基或被氟取代的低级烷基, R^2 为氢原子, 且 R^3 为被一个或多个卤原子选择取

代的低级烷氧基或低级烷基, 或式 $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ 代表的基团表示含有一个氮原

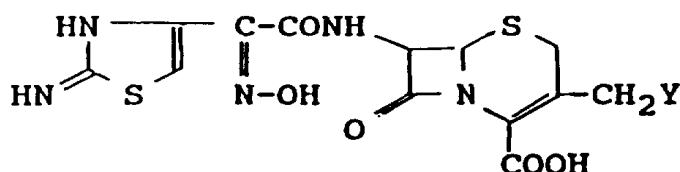
子的 4-6 节杂环基或吗啉代基, 所述的杂环基团或吗啉代基团可被一个

或多个低级烷基、羟基和 / 或被羟基取代的低级烷基选择取代; R^4 表示羧基或被保护基保护的羧基。

7-酰基-3-(取代的氨基甲酰氧基)
头孢烯化合物及其制备方法

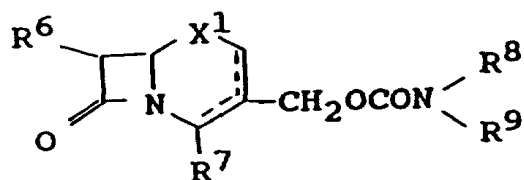
本发明涉及 3-(取代的氨基甲酰氧基)-3-头孢烯衍生物, 具有优良的药物疗效的新型抗细菌组合物, 以及它们的制备方法。

日本专利申请公开未决(Kokai) 号34794/1978公开了未取代的或低级烷基取代了的3-氨基甲酰氧基-3-头孢烯衍生物, 包括下式表示的化合物:



其中 Y代表氢原子或亲核化合物残基。

另外, 日本专利申请44714/1989公开了下式表示的化合物:



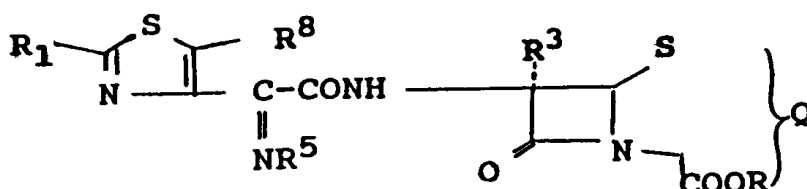
其中 R^6 代表氨基或酰氨基, R^7 代表羧基或被保护的羧基, 式 $-N \begin{matrix} R^8 \\ R^9 \end{matrix}$ 表

示的基团代表二(低级) 烷氨基、(低级) 烷氨基、饱和的含1-4 个氮原子的5-或6-节杂环的(低级) 烷氨基〔所述烷氨基视情况可取代一个

或多个低级烷基] 或饱和的含2-4 个氮原子的5-或6-节杂环基〔所述杂环基视情况可取代一个或多个低级烷基或羟基(低级) 烷基〕, X' 是

$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{S}- \text{或}-\text{S}- \end{array}$, 且虚线代表一个2-或3-头孢烯环。

此外, 日本专利申请46474/1991公开了下式代表的头孢烯化合物:



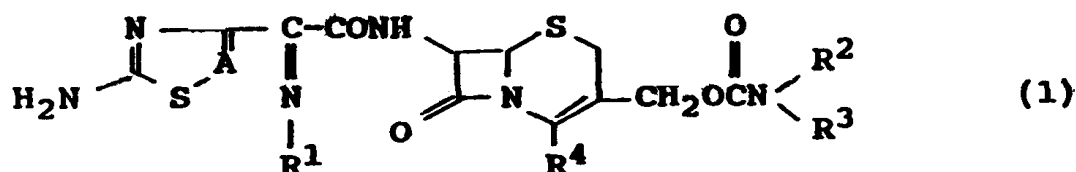
其中R¹是可选择保护的氨基或羟基, R³是 H, R⁵是羟基或取代或未取代的烷氧基, R⁸是 H, Q代表一个形成3-取代-3- 头孢烯-4- 甲酸用的碳- 碳键, 且 R代表酯残基。

几类半合成的头孢菌素现已用于治疗各种传染病。 但是, 作为具有强的抗菌活性、特别是能口服的抗菌剂, 它们当中没有一种令人满意。

所以, 本发明的一个目的是提供一种具有强的抗微生物活性、而且能口服的抗菌组合物。

本发明人做了广泛而深入的研究后发现, 某些新型的3-取代的氨基甲酰氧基-3- 头孢烯衍生物对各种病原真菌具有优良的抗菌活性, 且其药理学上被保护的衍生物通过消化道促进吸收, 在其吸收后立即形成非酯衍生物, 因此适用作口服用的抗菌组合物, 由此便完成了本发明。

所以, 本发明提供了下式 1 表示的1-酰基-3- 取代的氨基甲酰氧基-3- 头孢烯化合物, 其药用盐, 其制备方法, 和含有式 1 化合物的抗菌组合物和中间体或其药用盐, 其制备方法, 含这种化合物或盐的抗菌组合物以及该化合物的中间体:



其中 A 指 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{N}=\text{}$ 基； R^1 代表羟基、低级烷氧基、取代了氟的低级烷氧基或用保护基保护了的羟基； R^2 和 R^3 可相同或不同，各代表低级烷基、取代了羟基的低级烷基、取代了氨基甲酰基的低级烷基或取代了氟基的低级烷基，或者 R^2 是 H 且 R^3 是可以被一个或多个卤原子选择取代的

低级烷氧基或低级烷基，或者由式 $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 代表的基团指的是含 1 个氮原

子的 4-6 节杂环基，或吗啉代基，所述杂环基或吗啉代基可以被一个或多个低级烷基、羟基和 / 或取代了羟基的低级烷基选择取代；以及 R^4 代表羧基或被保护基保护的羧基，

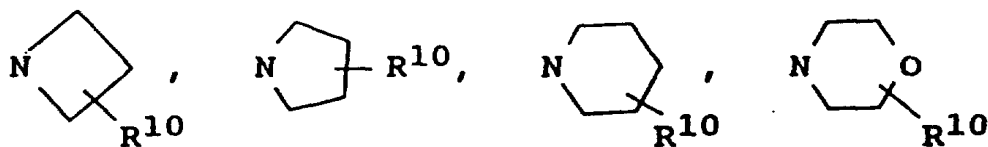
7-酰基-3-取代的氨基甲酰氧基-3-头孢烯化合物(1) 及其药用盐具有很强的抗细菌活性，而且能口服。

在式(1) 中， R^1 代表的低级烷氧基或氟代低级烷氧基的例子有 C 烷氧基和氟代 C₁₋₄ 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、一氟甲氧基、二氟甲氧基、2-一氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基和 2,2-三氟乙氧基。

R^1 代表的“被保护的羟基”中的保护基是易除羟基保护基，例子有在较温和的条件下易除掉的保护基，如甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、甲氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、苯甲酰基、乙氧羰基、对硝基苯氧羰基、四氢吡喃基、四氢硫代呋喃基、三苯甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基或叔丁基。其中，优选乙酰基或三苯甲基。

在式(1) 中, 由 R^2 和 R^3 代表的低级烷基、取代了羟基的低级烷基、取代了氨基甲酰基的低级烷基和取代了氰基的低级烷基的代表例有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、3-羟丁基、氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、2-氰乙基, 3-氰丙基和2-氰丙基。在 R^3 的定义中“ R^2 是 H且 R^3 是可被一个或多个卤原子选择取代的低级烷氧基或低级烷基”中所用的术语“低级烷基”包括上述所举的烷基的例子, 以甲基和乙基为佳。所述低级烷氧基与 R^1 定义的类似。卤素的例子有氟、氯和碘, 以氟原子为佳。作为取代基的卤原子数可为1-3。

另一方面, 含 1个氮原子的4-6 节杂环基和吗啉基的例子(所述杂环基和吗啉基由式- $\text{N} \begin{matrix} R^2 \\ R^3 \end{matrix}$ 表示且可选择取代) 包括以下基团:



其中 R^{10} 代表 H或低级烷基、羟基或取代了羟基的低级烷基。低级烷基的例子有甲基、乙基和丙基, 而取代了羟基的低级烷基的例子有羟甲基和2-羟乙基。

就- $\text{N} \begin{matrix} R^2 \\ R^3 \end{matrix}$ 基而言, 优选- $\text{N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix}$, $-\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 以 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 为

佳。

由 R^4 表示的羧基保护基的代表例有低级烷基, 如甲基、乙基和叔丁基; 被一个或多个取代或未取代的苯基取代了的低级烷基, 如对甲氧基苄基、对硝基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯甲基、三苯甲基或苄乙

基；卤化低级烷基，如2,2,2-三氯乙基和2-碘乙基；低级烷酰氧基—低级烷基，如新戊酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、戊酰氧基甲基、1-乙酰氧基乙基、2-乙酰氧基乙基、1-新戊酰氧基乙基和2-新戊酰氧基乙基；高级烷酰氧基—低级烷基，如十六酰氧基乙基、十七酰氧基甲基和1-十六酰氧基乙基；低级—烷氧羰氧基—低级烷基，如甲氧羰氧基甲基、1-(丁氧羰氧基)乙基、1-(叔丁氧羰氧基)乙基、1-(乙氧羰氧基)乙基和1-(异丙氧羰氧基)乙基；羧基—低级烷基，如羧甲基和2-羧乙基；杂环基，如3-苯并[C]呋喃酮基；苯甲酰氧基—低级烷基，如4-缩水甘油基氧基苯甲酰氧基甲基和4-[N-(叔丁氧羰基)甘氨酸氧基]苯甲酰氧基甲基，所述苯甲酰氧基低级烷基选含一个或多个取代基；(取代的二氧戊烯环)-低级烷基，如(5-甲基-2-氧-1,3-二氧戊烯环-4-基)甲基；取代了环烷基的低级烷酰氧基—低级烷基，如1-环己基乙酰基乙基；和环烷基氧基羰氧基—低级烷基，如1-环己基氧羰基氧乙基。

事实上，可使用任何保护基，只要该保护可用任何方法除掉形成羧基便可。保护基的优选例子包括1-(异丙氧羰氧基)乙基，1-(乙氧羰氧基)乙基，1-(环己氧羰氧基)乙基，新戊酰氧基甲基和异丙氧羰氧基甲基，以1-(异丙氧羰氧基)乙基为更佳。

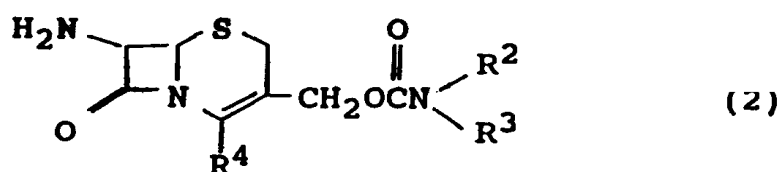
此外，药用盐的代表例有碱金属盐，如钠和钾盐；铵盐；季铵盐，如四乙铵和甜菜碱盐；碱土金属盐，如钙和镁盐；无机酸盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、碳酸盐和碳酸氢盐；有机羧酸盐，如乙酸盐、马来酸盐、乳酸盐和酒石酸盐；有机磺酸盐，如甲磺酸盐，羟基甲磺酸盐、羟基乙磺酸盐、牛磺酸盐、苯磺酸盐和甲苯磺酸盐；氨基酸盐，如精氨酸盐，赖氨酸盐，丝氨酸盐，天冬氨酸盐、谷氨酸盐和甘氨酸盐；以及胺盐，如三甲胺盐，三乙胺盐，吡啶盐，普鲁卡因盐，甲基吡啶盐，二环己胺盐，N,N'-二苄基亚乙基二胺盐，N-甲基葡萄糖胺

盐，二乙醇胺盐，三乙醇胺盐，三（羟甲基氨基）甲烷盐和苯乙基苄胺盐。

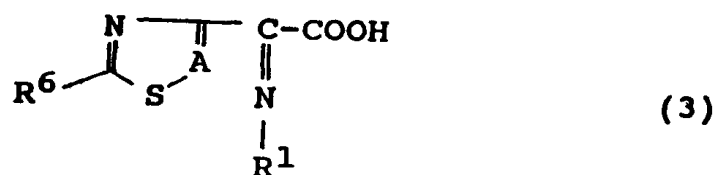
举例来说，通过以下方法可制备式(1)表示的本发明的化合物：

制法 1

使下式(2) 表示的化合物或其盐



(其中 R^2 ， R^3 和 R^4 定义如上) 与下式(3) 表示的化合物或其反应性酸的衍生物或其盐



(其中 A和 R^1 定义如上， R^6 代表氨基或被保护基保护的氨基) 反应，需要的话，除掉氨基、羧基或羟基的保护基或用保护基保护羧基，可得到式(1) 表示的化合物或其盐。

由 R^6 表示的氨基保护基的例子有氨基甲酰基、脂族酰基、含芳环或含杂环的酰基、磺酰基和亚苄基。

酰基和磺酰基的代表例有烷酰基，如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、草酰基、琥珀酰基和新戊酰基；烷氧羰基，如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、1-环丙基乙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、叔戊氧羰基和己氧羰基；芳烷氧羰基，如苄氧羰基和苯乙氧羰基；烷磺酰基，如甲磺酰基，乙磺酰基，丙磺酰基，异丙磺酰基和丁磺酰基；芳基磺酰基，如苯磺酰

基和甲苯磺酰基；芳酰基，如苯甲酰基，甲苯甲酰基，萘甲酰基，苯二甲酰基和1,2-二氢化茚羧基；芳烷酰基，如苯基乙酰基和苯基丙酰基；芳氧基烷酰基，如苯氧基乙酰基和苯氧基丙酰基；杂环羧基，如糠酰基，噻吩甲酰基和烟酰基；杂环醛酰基，如噻吩醛酰基和噻唑醛酰基；以及杂环烷酰基，如噻吩基和噻唑乙酰基。这些基团可含有一个或多个合适的取代基，其例子有卤素，如氯，溴，碘和氟；硝基；氨基；烷酰胺基，如甲酰氨基和乙酰胺基；氰基；烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基；链烯基，如乙烯基和烯丙基；以及由式 $=N-OR_5$ 表示的基团，其中 R_5 代表H；烷基，如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，戊基或己基；链烯基，如乙烯基或丙烯基；或炔基，如乙炔基或丙炔基。

亚苄基的例子有亚苄基，对硝基亚苄基，间硝基亚苄基，3,4-亚甲基二氧亚苄基和间氯亚苄基。

在存在一种缩合剂〔碳化二亚胺(N, N' -二环己基碳化二亚胺等等)，羧基化合物(羧基二咪唑等等)，异噻唑鎓盐，或酰氨基化合物(2-乙氧基-1-乙氧基羧基-1,2-二羟基喹啉等等)〕的条件下可使化合物(3)反应。其反应性酸衍生物的可使用的例子有酸酐〔对称酸酐，混合酸酐(无机酸(磷酸，硫酸，碳酸半酯等等)和有机酸(链烷酸，芳烷酸，磺酸等等)的混合酸酐，等等〕，酰卤，活性酯〔N-羟基化合物的酯(N-羟基琥珀酰亚胺或N-羟基苯二酰亚胺的酯)〕，硫醇酯(芳烷基硫醇酯，杂环硫醇酯，等等)，以及芳酯(苯酯，卤代苯酯，硝基苯酯，等等)。

上述反应可在 -50°C — $+50^{\circ}\text{C}$ 的反应温度和一种惰性溶剂(如二氯甲烷，氯仿，四氢呋喃，丙酮，乙酸乙酯，甲醇，乙醇，二甲亚砷，N,N-二甲基甲酰胺，苯，甲苯或己烷)中进行。

通过本领域公知的方法，可进行除掉保护基、用保护基保护羧基和成盐反应。

在酸存在下，通过水解可进行被保护的羧基脱保护。这里，优选的酸的例子有无机酸，如盐酸、氢溴酸和硫酸；有机酸，如甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸和对甲苯磺酸；以及Lewis酸，如三氟化硼、三氯化铝、四氯化锡、氯化铁、四氯化钛和氯化锌。需要的话，最好在阳离子清除剂（如苯甲醚）存在下进行该反应。

水解一般在一惰性溶剂，如水、甲醇、乙醇、丙醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二噁烷或二氯甲烷，或在两种或多种这样的惰性溶剂构成的混合溶剂中进行。上面举例出的酸可用作溶剂。虽然一般可在 $-78^{\circ}\text{C}-80^{\circ}\text{C}$ 进行反应，但优选在冰冷却到室温的温度下进行反应。

当 R^f 代表羧基或其盐时，保护反应可按本领域公知方法进行。例如，在视情况转化成碱金属盐或有机胺盐之后与醇-反应性衍生物反应，可进行酯化。

使用有机酸的碱金属盐，如乙酸钠、乙酸钾、2-乙基己酸钠、2-乙基己酸钾；碱金属氢氧化物，如氢氧化钠或氢氧化钾；碱金属碳酸盐，如碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠，等等可进行转化成碱金属盐的反应。使用三甲胺、三乙胺、二氯乙胺或吡啶，可进行转化成有机胺盐的反应。

一般是在一种惰性溶剂中，如水、甲醇、乙醇、丙醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二噁烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸甲酯或乙腈，或在两种或多种这样的惰性溶剂构成的混合溶剂中进行该反应。

与醇-反应性衍生物的反应一般是在一种惰性溶剂，例如水、甲醇、乙醇、丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、丙酮、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、苯或甲苯中进行；或在两种或多种这样的惰性溶剂构成的混合溶剂中进行。反应温度一般为 $-78^{\circ}\text{C}-80^{\circ}\text{C}$ ，但优选冰冷却—室温的温度。

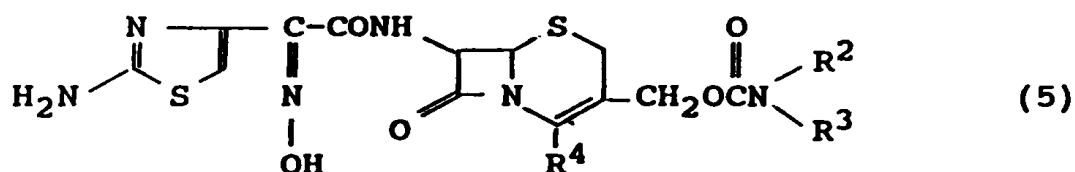
按照普通方法，在酸存在下可进行从被保护的氨基除掉保护基的反应。酸的优选例子有无机酸，如盐酸、氢溴酸和硫酸；以及有机酸，如

甲酸、乙酸、三氯乙酸、甲磺酸和对甲苯磺酸。

反应一般是在一种惰性溶剂，如水、甲醇、乙醇、丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、丙酮、四氢呋喃、二噁烷或二氯甲烷中进行；或在两种或多种这样的惰性溶剂构成的混合溶剂中进行。反应温度一般为 -50°C — 50°C ，但优选冰冷却—室温的温度。

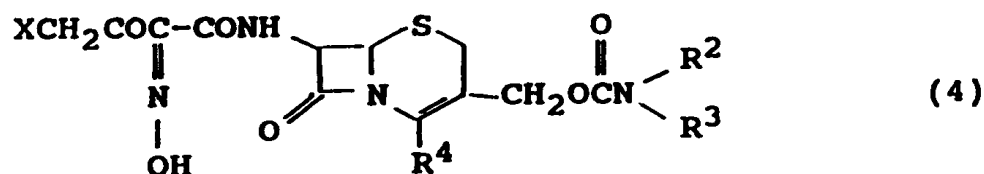
制法 2

下式(5) 表示的化合物：



(其中 R^2 , R^3 , R^4 和 $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 定义如上) 或其盐可通过以下方法得到,

即：使下式(4) 表示的化合物：



(其中 R^2 , R^3 , R^4 和 $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ 定义如上且 X代表卤原子) 或其盐与硫脲反

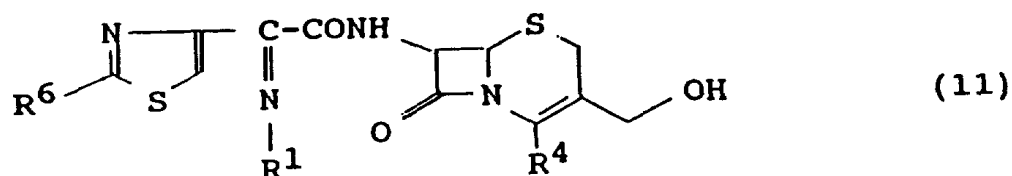
应，需要的话，除掉羧基的保护基或用保护基保护羧基。

反应一般是在一种惰性溶剂，如水、甲醇、乙醇、丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、甲酸、乙酸、丙酮、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、苯或甲苯中进行；或在两

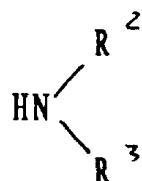
种或多种这样的混合溶剂中进行。反应一般可在 -78°C — 80°C 下进行，但优选在冰冷却—室温的温度下进行。

制法 3

使N,N-羰基二咪唑与下式表示的化合物或其盐反应，



(其中 R^1 ， R^4 和 R^6 定义如上)，以使前者转化为反应性衍生物。使该反应性衍生物进一步与下式表示的化合物或其盐反应，



其中 R^2 ， R^3 和 $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{R}^2 \\ \diagdown \text{R}^3 \end{array}$ 定义如上。需要的话，可通过本领域公知方法除掉

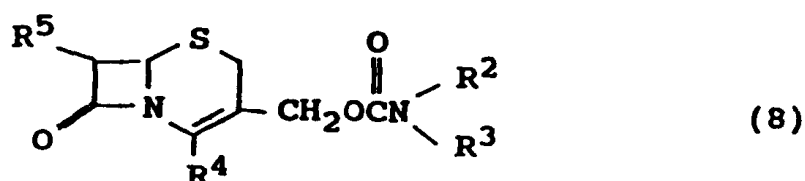
氨基、羟基和羧基的任何保护基，此外，将羧基用保护基保护起来，从而得到下式(1)表示的化合物或其盐。可通过本领域公知方法除掉各保护基，所述方法已在制法 1 中做了介绍。

在上述本发明化合物的制法1-3 中，目的化合物(1) 和(5) 各通过用相应的头孢烯环的亚砷衍生物代替起始化合物(2) ，(4) 或(11) 进行反应而得到。

下面， 用诸如以下介绍的方法制备用于制取本发明化合物的中间体。

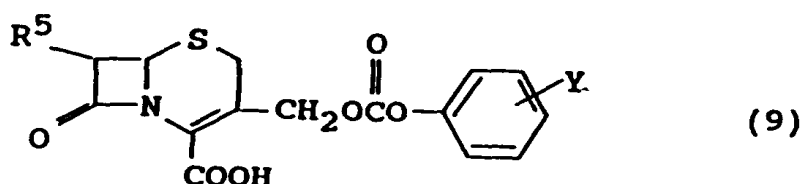
a) 制法 A

下式表示的化合物:

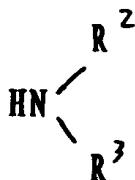


(其中 R^2 , R^3 , R^4 和 $\text{-N} \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix}$ 定义如上, R^5 代表氨基或被保护的氨基) 或

其盐可通过以下方法制取, 即: 使下式(9) 表示的化合物



(其中 Y 是 H, 低级烷基、卤原子或硝基, 所述 Y 可视情况被这些可相同或不同的基团中 1-5 个选择取代, R^5 定义如上) 或其盐与下式表示的化合物



(其中 R^2 , R^3 和 $\text{-N} \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix}$ 定义如上) 或其盐在一种惰性溶剂中反应, 需要

的话, 保护羧基。

该反应一般在一种惰性溶剂, 如水、甲醇、乙醇、丙醇、丙酮、甲乙酮、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰

胺、苯、二氯甲烷或氯仿中反应，也可以在两种或多种这样的惰性溶剂构成的混合溶剂中进行。

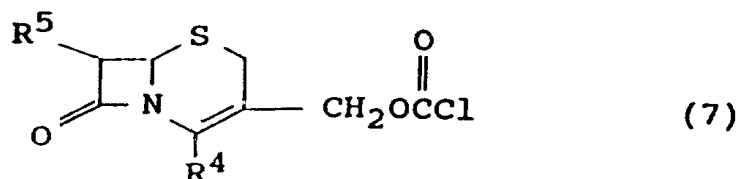
虽然反应温度一般为 $-78^{\circ}\text{C}-80^{\circ}\text{C}$ ，但优选为冰冷却-室温的温度。就反应时间而言，反应进行仅10分钟-1小时一般便足够了。

由 R^5 表示的氨基保护基的例子与由 R^6 表示的氨基保护基的例子相似。

这种方法制得的化合物通过除掉氨基保护基或根据需要用保护基保护羧基可用作式(1)表示的本发明化合物中间体。除掉氨基保护基或保护羧基可采用本领域公知方法进行，所述方法3在制法1中做了介绍。

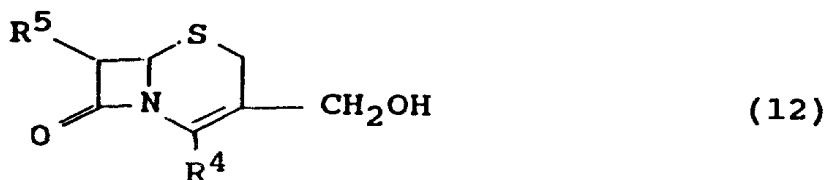
b) 制法 B

下式(7)表示的化合物



(其中 R^4 和 R^5 定义如上) 按以下方法制备:

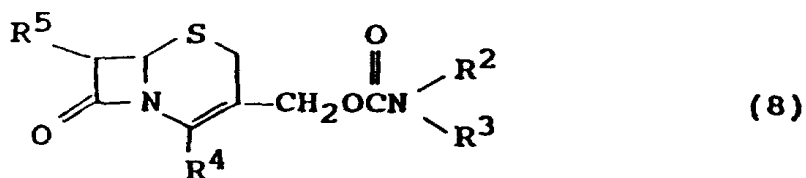
使下式(12)表示的化合物:



(其中 R^4 和 R^5 定义如上) 或其盐与光气或光气衍生物在碱存在下进行反应。然后，使所得化合物与下式表示的化合物:



(其中 R^2 和 R^3 定义如上) 或其盐反应, 从而得到下式(8) 表示的化合物:



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 $-N \begin{smallmatrix} R^2 \\ R^3 \end{smallmatrix}$ 定义如上。

上述反应中碱的合适的例子有碱金属或碱土金属的氢氧化物或碳酸盐, 如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、氢氧化镁、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾; 叔胺, 如三乙胺、三乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、甲苯胺、二甲基吡啶和N,N-二甲氨基吡啶。

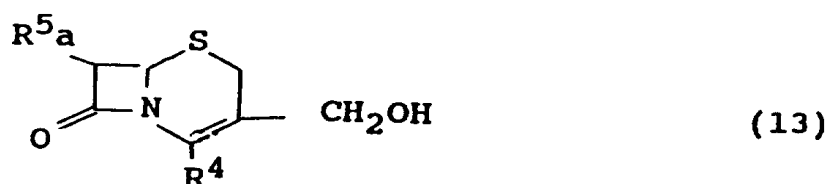
光气衍生物的例子有三氯甲基氯甲酸酯和双(三氯甲基)碳酸酯。

反应一般在一种惰性溶剂, 如N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿或醋酸乙酯中进行; 也可以在二种或多种这样的惰性溶剂构成的混合溶剂中进行。反应温度一般为 -100°C — 30°C , 但优选为 -78°C — 0°C 。

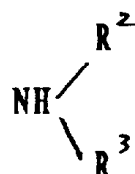
用这种方法制得的化合物通过除掉保护氨基的保护基或根据需要用保护基保护羧基可用作式(1) 表示的本发明化合物的中间体。 这种除掉和保护可按照本领域公知的方法进行, 所述方法已在制法 1 中做了介绍。

c) 制法 C

使N,N'-羧基二咪唑与下式(13) 表示的化合物

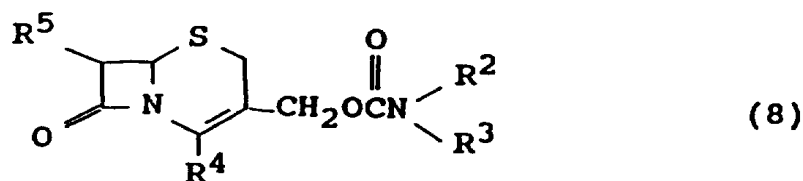


(其中 R^4 定义如上, R^5 代表被保护的氨基) 或与其盐反应, 以使后者转化为活性衍生物。使该活性衍生物再与下式表示的化合物



(其中 R^2 , R^3 和 $-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$ 定义如上) 或其盐反应。需要的话, 氨基可脱保护

护, 从而得到下式(8) 表示的化合物:



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 $-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$ 定义如上。

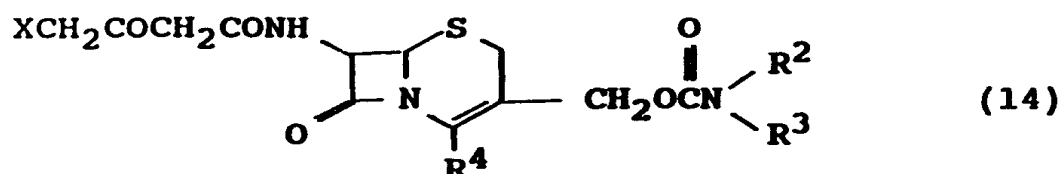
该反应一般在一种惰性溶剂, 如水、甲醇、乙醇、丙醇、丙酮、甲乙酮、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺、苯、二氯甲烷或氯仿中进行; 也可以在两种或多种这样的惰性溶剂中进行。

用这种方法制得的化合物通过除掉任何氨基和/或羧基的保护基或根据需要用保护基保护羧基可用作式(1) 表示的本发明化合物的中间

体。可采用本领域已知方法脱保护，所述方法已在制法 1 中做了介绍。

d) 制法 D

下式(14)表示的化合物:



(其中 R^2 , R^3 , R^4 和 $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{R}^2 \\ \diagdown \text{R}^3 \end{array}$ 定义如上, 且 X 代表卤原子) 可通过以下方

法制备: 使式(2) 表示的化合物或其盐与下式表示的化合物

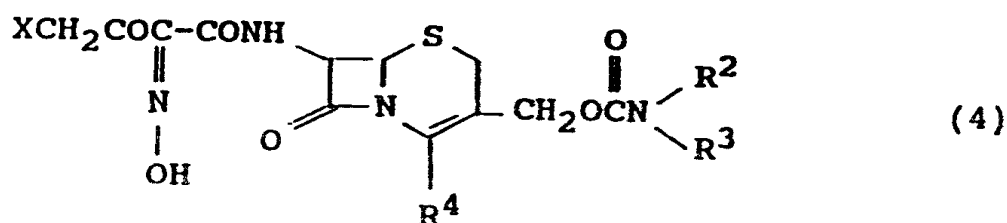


(其中 X 定义如上) 或与其盐或其羧基反应性衍生物反应。

反应性衍生物的代表例有酰卤, 如酰氯和酰溴。这些酰卤可分别通过其相应的双烯酮和卤素的反应而制备。

该反应一般在一种惰性溶剂, 如水、甲醇、乙醇、丙醇、N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺、丙酮、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙腈、苯、甲苯或吡啶中进行; 也可以在两种或多种这样的混合溶剂中进行。反应温度一般为 $-11^\circ\text{C} - 11^\circ\text{C}$, 但优选为冰冷却- 室温。

通过使亚硝基化剂与式(14)表示的化合物或其盐反应, 可制备下式(4) 表示的化合物或其盐:



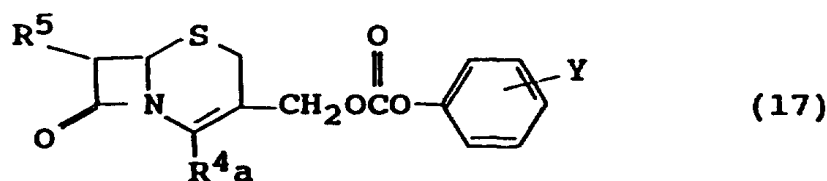
其中 R^2 , R^3 , R^4 , X 和 $-N \begin{array}{c} R^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^2 \end{array}$ 定义如上。

亚硝化剂的例子有亚硝酸及其衍生物, 如碱金属亚硝酸盐, 如亚硝酸钠和亚硝酸钾; 亚硝酸烷基酯, 如亚硝酸丁酯、亚硝酸戊酯和亚硝酸己酯。当使用碱金属亚硝酸盐, 如亚硝酸钠或亚硝酸钾时, 优选在一种无机酸或有机酸 (如盐酸, 硫酸, 甲酸或乙酸) 存在下进行亚硝化反应。

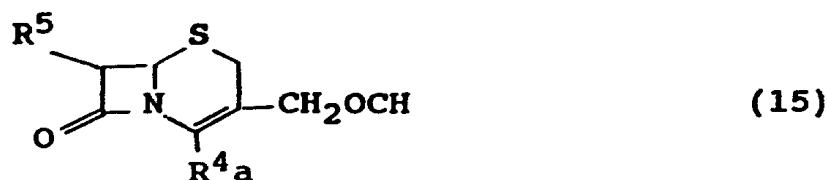
该反应一般在一种惰性溶剂, 如水、甲醇、乙醇、丙醇、 N,N -二甲基甲酰胺、丙酮、四氢呋喃、二噁烷或二氯甲烷中进行; 也可以在两种或多种这样的情性溶剂构成的混合物中进行。反应温度一般为 -78°C — 80°C , 但优选为冰冷却—室温。

c) 制法 E.

下式(17)表示的化合物



(其中 R_a^4 代表被保护的羧基, R^5 和 Y 定义如上) 或其盐可按以下方法高产率得到: 在碱存在下, 使下式(15)表示的化合物

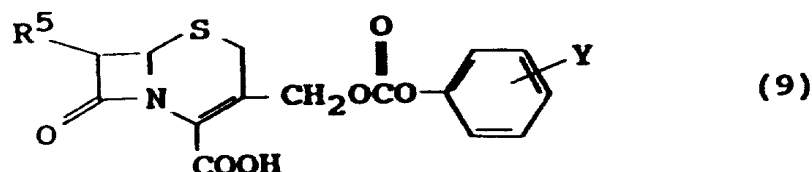


(其中 R_a^4 和 R^5 定义如上) 或其盐与下式(16)表示的化合物



(其中 X 和 Y 定义如上) 反应。

接着, 从所得化合物中除掉羧基保护基, 从而得到下式(9) 表示的化合物:



(其中 R^5 和 Y 定义如上) 或其盐。可采用制法 1 介绍的方法除掉羧基保护基。

式(15)表示的化合物的上述盐的例子有碱金属盐(钠盐, 钾盐, 等等)、碱土金属盐(钙盐, 镁盐, 等等)、铵盐、有机胺盐(三甲胺盐, 三乙胺盐, 等等)、有机酸盐(甲酸盐, 三氟乙酸盐, 苯磺酸盐, 等等)以及无机酸盐(盐酸盐, 硫酸盐, 等等)。

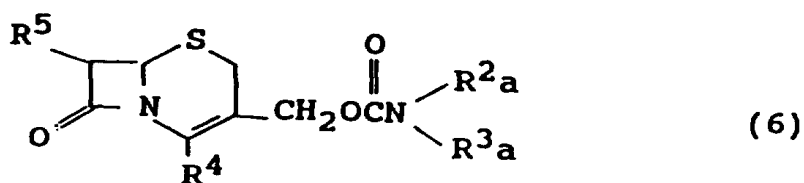
碱的合适的例子有碱金属盐和碱土金属盐, 如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、氢氧化镁、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾, 有机酸碱金属或碱土金属盐, 如乙酸钠、乙酸钾、乙酸钡和乙酸镁; 以及叔胺, 如三乙胺、三丁胺、N-甲基吗啉、吡啶、甲苯胺、二甲基吡啶和 N, N-二甲氨基吡啶。

反应一般在一种惰性溶剂, 如 N, N-二甲基甲酰胺、丙酮、乙腈、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、乙酸甲酯、苯、甲苯或己烷中进行, 也可以在两种或多种这样的惰性溶剂构成的混合溶剂中进行。

虽然反应温度一般为 $-10^{\circ}\text{C} - 10^{\circ}\text{C}$, 但优选为冰冷却- 室温。

在中间体化合物制法A-E 中，用其亚砷衍生物代替起始化合物(9)，(12)，(13)，(14)和(15)，然后在反应之后再还原也可得到目的化合物(4)，(8)和(9)。

除了上述中间体之外，下式(6) 表示的化合物



(其中 R_a^2 和 R_a^3 可相同或不同，且分别代表低级烷基、取代了羟基的低级

烷基或取代了氰基的低级烷基，或式 $-N \begin{matrix} R_a^2 \\ R_a^3 \end{matrix}$ 表示的基团表示含一个氮原

子的4-6 节杂环或吗啉代基，所述杂环或吗啉代基可被一个或多个低级烷基、羟基、取代了羟基的低级烷基选择取代， R^4 代表羧基或被保护基保护了的羧基，且 R^5 代表氨基或被保护的氨基)、式(4) 表示的化合物和式(9) 表示的化合物也都是新型的。

为了证明本发明化合物的效力，测定了以下实施例得到的某些代表性化合物对不同真菌的最低抑制浓度(MIC) 及其口服后在尿中的排泄速率，而且用这类代表性化合物进行了治疗呼吸感染的老鼠样品的体内试验。

a) 表 1 示出了MIC 对不同真菌的测量结果。

试 验 化合物	表 1 MIC (μ g/ml)					
	<u>Staphylococcus aureus</u> 209-P	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	<u>Klebsiella pneumoniae</u> IID875	<u>Serratia marcescens</u> IID620	<u>Morganella morganii</u> IID601	<u>Haemophilus influenzae</u> IID1638
实施例1	0.2	0.1	0.05	0.05	0.025	0.1
实施例2	0.2	0.4	0.2	0.2	0.05	0.1
实施例4	0.8	0.2	0.1	0.025	0.025	0.012
实施例6	0.8	0.2	0.2	0.025	0.012	0.012
实施例8	0.2	0.1	0.1	0.05	0.025	0.1
实施例9	0.2	0.05	0.05	0.05	0.025	0.1
实施例38	0.1	0.025	0.025	0.05	0.05	0.2
实施例39	0.2	0.05	0.025	0.05	0.05	0.2
实施例40	0.2	0.05	0.05	0.1	0.05	0.2
实施例41	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2
化合物A	0.1	0.05	0.025	0.05	0.05	0.4

表 1 中的化合物 A 是以下化合物。

化合物 A:

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟亚氨基-乙酰胺基]-3-氨基甲酰氧甲基-3-头孢烯-4-甲酸。

由表 1 可见, 本发明的化合物具有优良的抗菌活性, 而且特别适用作对流感嗜血杆菌具有强的抗菌活性的化合物。

b) 生物利用率

将本发明的某些代表性化合物分别悬浮在CMC-Na 溶液中。所得悬浮液以20 mg / kg 的剂量给小鼠口服。收集给药后 6 小时期间内排泄出的尿液。表 2 示出了尿液中的排泄率和生物利用率。

表 2

口服的生物利用率

化合物	生物利用率(%)	尿中回收率(%)
化合物B	17	11.0
化合物C	7	4.5
化合物D	17	10.4
实施例14	38	18.2
实施例20	46	22.0
实施例24	34	20.0

表 2 中的化合物B, C 和 D如下:

化合物 B: 7- [(Z)-2-(2- 氨基噻唑-4- 基)-2- 羟亚氨基乙酰胺基] -3- 氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸新戊酰氧基甲酯

化合物 C: 7- [(Z)-2-(2- 氨基噻唑-4- 基)-2- 羟亚氨基乙酰胺基] -3- 氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯。

化合物 D: 7- [(Z)-2-(2- 氨基噻唑-4- 基)-2- 甲氧基亚氨基乙酰胺] -3- 氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸新戊酰氧基甲酯。

C) 呼吸感染的小鼠的治疗结果

将含有细菌的溶液灌输到各鼠的鼻腔中, 然后在 1 小时后口服一种本发明化合物于CMC-Na 溶液中的悬浮液, 其中细菌是流感嗜血杆菌, 但在 4 小时后细菌是肺炎克氏杆菌。在传染24 小时后, 统计细菌的肺内存活细胞数。下式表示了测限:

$$\text{Log CFU / 肺} = 1.48$$

其中CFU 是菌落形成单位。

观查不到菌落时, 细菌被看作是消灭了且 Log CFU / 肺计算为 1。结果示于表 3 和 4。

表 3

肺炎克氏杆菌E02033, 接种体尺寸: 1.4×10^3 CFU / 鼠

化合物	MIC (μ g/ml)	剂量 (mg/kg)	肺内存活细胞 (Log CFU/肺)	消灭率 (%)
实施例20	0.1	10	1.66 ± 1.02	50
化合物E	0.2	10	4.26 ± 0.62	0
化合物F	0.2	10	6.25 ± 0.74	0
对照	—	—	7.31 ± 0.73	0

表 3 中的化合物 E 和 F 如下:

化合物 E: 7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺基]-3-甲氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯。

化合物 F: 7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟亚氨基乙酰胺]-3-乙烯基-3-头孢烯-4-甲酸。

表 4

流感嗜血杆菌E35147, 接种体尺寸: 4.3×10^5 CFU / 鼠

化合物	MIC (μ g/ml)	剂量 (mg/kg)	肺内存活细胞 (Log CFU/肺)
实施例20	0.1	40	3.51 ± 0.37
实施例43	0.2	40	4.86 ± 0.60
化合物C	0.8	40	5.50 ± 0.61
化合物F	0.8	40	5.16 ± 0.73
对照	—	—	5.73 ± 0.58

表 4 中的化合物 C 与表 2 中的相同，表 4 中的化合物 F 与表 3 中的相同。

由以上表中可见，本发明的化合物具有优良的口服抗菌剂的特性。

本发明的化合物的急性毒性 LD_{50} （小鼠，p.o.）均为 $2g/kg$ 或以上。

对于用本发明的化合物作为抗菌组分来说，它们可以总日剂量一般为 $100mg-5g$ 、每日1-4次口服或肠胃外给药。该剂量依患者的年龄和症状的不同而变化。

所需制剂形式有片剂、颗粒、粉末、胶囊、糖浆、液体等。这些制剂中每一种可通过本领域公知方法、用已知的赋形剂来配制。

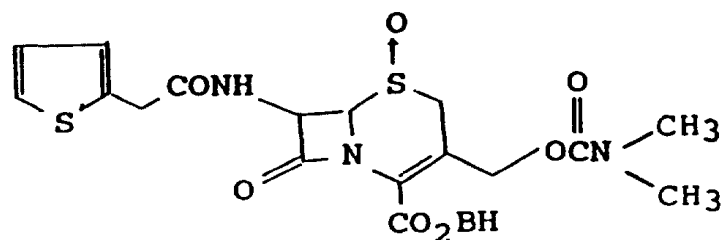
以下用实施例进一步详细说明本发明。但应注意，本发明并不限于以下实施例。

用于制备本发明化合物的起始物以制备例的方式加以说明。

在整个实施例中，“Tr”代表 $(C_6H_5)_3C-$ 基，“BH”代表 $(C_6H_5)_2CH-$ 基，Me代表甲基。

制备例 1

7-噻吩基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯-1-氧化物



在冰冷却下，将7-噻吩基乙酰胺基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯(30g; 0.058mol)的四氢呋喃(600ml)溶液进行搅拌，往里

加入N, N' - 羰基二咪唑(11.25g; 0.069 mol), 然后在冰冷却下再搅拌 3 小时。反应混合物中加入乙酸乙酯(1l), 所得混合物用水(400ml) 洗。有机层在冰冷却下搅拌, 然后加入50% 二甲胺水溶液(12g; 0.075 mol)。使其反应 1 小时。反应混合物用无水硫酸镁干燥, 然后浓缩, 从而得到 7-噻吩基乙酰胺基-3-N, N- 二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯和7-噻吩乙酰胺基-3-N, N- 二甲基氨基甲酰氧基甲基-2- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯的混合物(24g)。

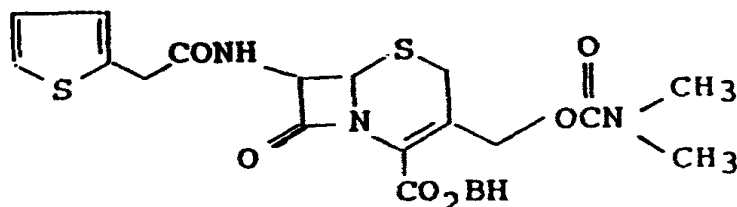
往所得混合物于四氢呋喃(400ml) 中的溶液中, 分几次加入间氯过苯甲酸(20g; 0.116 mol) 的四氢呋喃(100ml) 溶液, 然后在冰冷却下搅拌1.5 小时。减压浓缩混合物, 残余物用乙醚清洗。在减压下进一步浓缩之后, 残余物用硅胶柱层析法纯化, 从而得到标题化合物(7.5g ; 产率21%)。

NMR (CDCl₃, δ):

2.84 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.23, 3.88 (2H, ABq, J=18Hz),
3.88 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=4Hz), 4.78, 5.34 (2H, ABq,
J=8Hz), 6.15 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 6.90-7.10 (2H, m),
6.97 (1H, s), 7.2-7.6 (11H, m)

制备例 2

7-噻吩基乙酰胺基-3-N, N- 二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯



在冰冷却下，将7-噻吩基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯-1-氧化物 (5g; 8.2mmol) (制于制备例1) 的N,N-二甲基甲酰胺(50ml) 的溶液进行搅拌，然后加入三氯化磷(2.5g; 18mmol)。将所得溶液搅拌30分钟并加入乙酸乙酯(500ml)。所得混合物用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤，然后加入无水硫酸镁。减压浓缩有机层之后，残余物用丙酮和异丙醚的混合溶剂结晶。通过过滤收集所得固体，从而得到标题化合物(3.6g; 产率: 79%)。

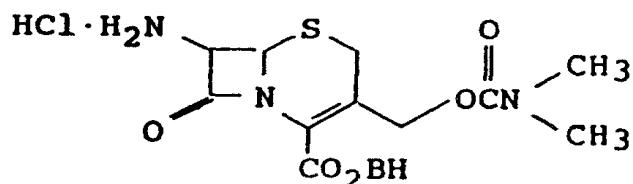
NMR (CDCl₃, δ):

2.82(3H,s), 2.90(3H,s), 3.40,3.55(2H,ABq,J=18Hz),
3.84(2H,s), 4.81,5.06(2H,ABq,J=12Hz), 4.98 (1H,d,
J=4Hz), 5.84(1H,dd,J=4Hz,8Hz), 6.27(1H,d,J=8Hz),
6.94(1H,s), 6.98-7.02(2H,m), 7.25-7.43(11H,m)

制备例 3

7-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯盐酸盐

将五氯化磷(2.8g; 13mmol) 和吡啶(1.04g; 13mmol) 的二氯甲烷(80ml) 溶液冷却到-10℃。往所得溶液中加入7-噻吩基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯(1.6g; 2.7mmol) (制备例 2中制取的), 然后于-10℃搅拌 1小时。将所得溶液冷却到-20℃, 然后加入1,3-丙二醇(1ml)。于-20℃, 将混合物搅拌 1小时。反应混合物中加入甲醇(10ml), 并将所得混合物加热到室温, 之后加50ml 水进行清洗。有机层用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 残余物用乙醚和异丙醚结晶, 从而得到标题化合物(1.0g; 产率: 74%)。



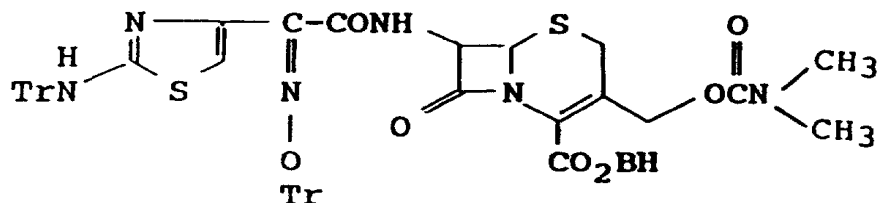
NMR (CDCl_3 , δ):

2.83 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.43, 3.58 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),
4.80, 5.06 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 4.8 (1H, m), 4.97 (1H, d,
 $J=4\text{Hz}$), 6.98 (1H, s), 7.25–7.50 (10H, m)

将乙酸乙酯溶于上前得到的盐酸盐(1.0g)中。所得溶液中加入碳酸氢钠水溶液以中和该溶液。有机层用水洗, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤, 接着用无水硫酸镁干燥和减压浓缩, 从而得到7-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯盐酸盐(0.9g)。

制备例 4

7-[(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



将(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亚氨基乙酰胺(1.9g ; 2.8mmol)、1-羟基-1H-苯并三唑(0.4g ; 2.9mmol)和二环己基碳化二亚胺(0.6g ; 2.9mmol)的二甲基甲酰胺(20ml)溶液于室温搅拌30分钟。往所得溶液中加入于制备例3的第二步中制取的7-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯(1.3g ; 2.8mmol), 然后搅拌3小时。反应混合物中加入乙酸乙酯(300ml), 得到的混合物用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。减压浓缩后, 将浓缩物在硅胶柱上进行层析, 从而得到标题化合物(1.4g ;

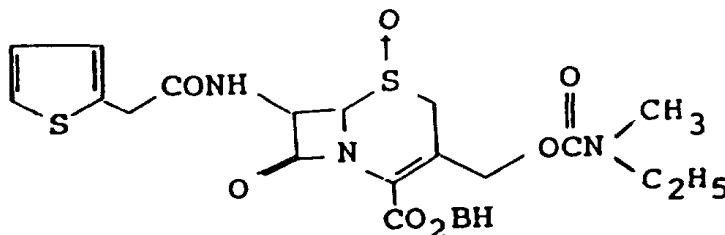
产率：45%)。

NMR (CDCl₃, δ):

2.82(3H,s), 2.91(3H,s), 3.36,3.48(2H,ABq,J=18Hz),
4.81,5.14(2H,ABq,J=12Hz), 5.05(1H,d,J=4Hz),
6.08(1H,dd,J=4Hz,8Hz), 6.43(1H,s), 6.80(1H,s),
6.97(1H,s), 7.18-7.50(42H,m)

制备例 5

7-噻吩基乙酰胺基-3-N-乙基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯-1-氧化物



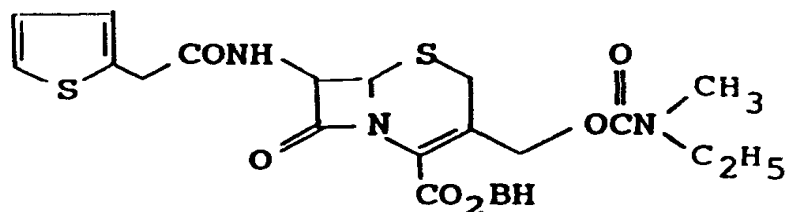
按制备例 1 类似方法, 得到标题化合物 (产率: 9%)

NMR (CDCl₃, δ):

1.0-1.18 (3H,m), 3.80 (3/2H,s), 3.86 (3/2H,s), 3.18-
3.5 (3H,m), 3.80-3.90 (2H,m), 3.85 (2H,s), 4.44-
4.46 (1H,m), 4.74 (1H,d,J=13Hz), 5.24-5.38 (1H,m),
6.07 (1H,dd,J=5Hz,8Hz), 6.9-7.02 (4H,m), 7.23-
7.50 (11H,m)

制备例 6

7-噻吩基乙酰氨基-3-N-乙基-N-甲基-氨基甲酰氧基甲基-3-头
孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



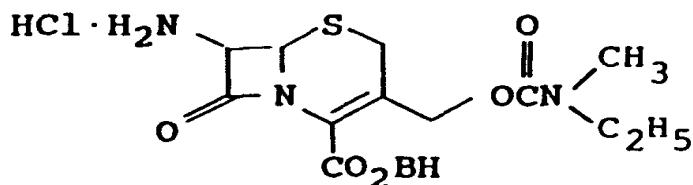
按制备例 2 类似方法, 得到标题化合物 (产率: 66%)

NMR (CDCl_3 , δ):

1.0-1.15 (3H, m), 2.8 (3/2H, s), 2.87 (3/2H, s), 3.18-3.35 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.86 (2H, s), 4.8 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.05-5.15 (1H, m), 5.87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 6.95-7.02 (2H, m), 7.2-7.5 (11H, m)

制备例 7

7-氨基-3-N-乙基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯盐酸盐

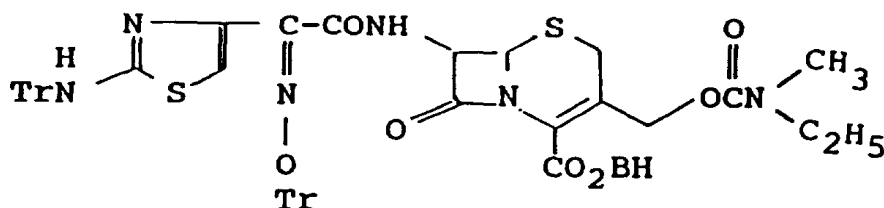


按制备例 3 类似方法, 得到标题化合物 (产率: 81%)。

1.0-1.15 (3H, m), 2.78 (3/2H, s), 2.85 (3/2H, s), 3.1-3.35 (2H, m), 3.40-3.62 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.87 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.98 (1H, m), 5.17-5.23 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.15-7.40 (10H, m)

制备例 8

7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亚氨基乙酰氨基]-3-N-乙基-N-甲基-氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



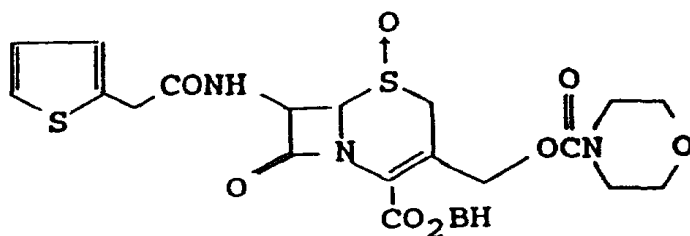
按制备例 4 类似方式, 得到标题化合物 (产率: 12%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.1-1.2 (3H, m), 2.79 (3/2H, s), 2.87 (3/2H, s), 3.18-3.35 (3H, m), 3.48 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 4.82 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.07-5.15 (1H, m), 6.07 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 6.43 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.1-7.4 (40H, m), 7.47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备例 9

7-噻吩基乙酰胺基-3-(1-吗啉基)-羧基氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯-1-氧化物



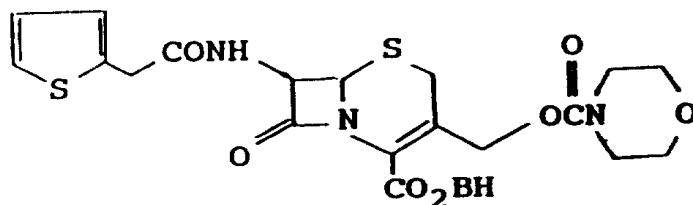
按制备例 1 类似方式, 得到标题化合物 (产率: 53%)

NMR (DMSO- d_6 , δ)

3.3-3.4 (4H, m), 3.5-3.6 (4H, m), 3.64, 4.03 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 4.62, 5.17 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 4.95-5.00 (1H, m), 5.95-6.00 (1H, m), 6.98-7.05 (3H, m), 7.1-7.6 (11H, m), 8.47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备例10

7-噻吩基乙酰胺基-3-(1-吗啉基)-羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



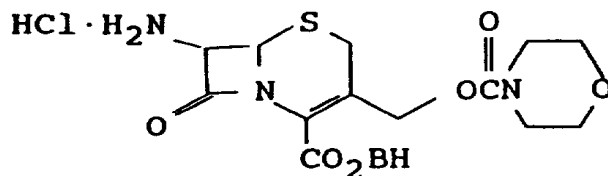
按制备例 2 类似方式, 得到标题化合物 (产率: 52%)

NMR (CDCl_3 , δ):

3.3-3.5 (4H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 3.40, 3.58 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 3.87 (2H, s), 4.82, 5.09 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.45 (11H, m)

制备例11

7-氨基-3-(1-吗啉基)-羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯
盐酸盐



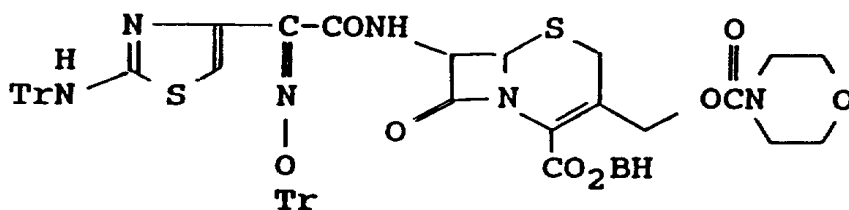
按制备例 3 类似方法, 得到标题化合物 (产率: 62%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

3.3–3.5 (5H, m), 3.5–3.8 (5H, m), 4.98, 5.24 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 5.0–5.1 (1H, m), 5.14–5.17 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.2–7.5 (10H, m)

制备例12

7- [(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-吗啉基)-羧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



按制备例 4 类似方式, 得到标题化合物 (产率: 59%)。

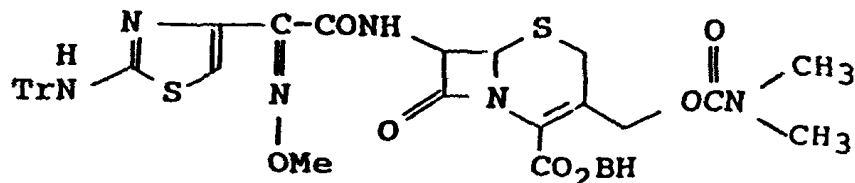
NMR (CDCl_3 , δ):

3.26, 3.50 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 3.3–3.7 (8H, m), 4.82, 5.11 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.2 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 6.44 (1H, s), 6.85 (1H, br. s), 6.96 (1H, s), 7.15–7.5 (41H, m)

制备例13

7- [(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺基]

基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



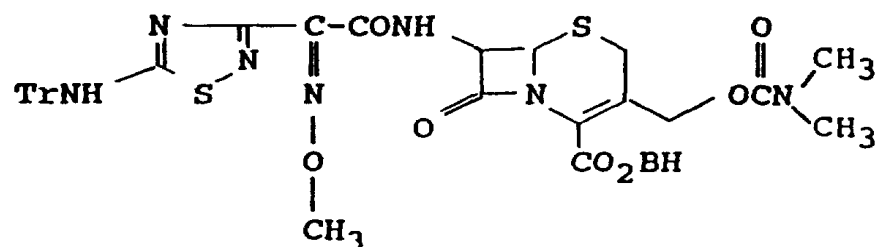
在冰冷却下，往五氯化磷(3.4g)和吡啶(1.3g)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入7-噻吩基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯(2g)于N,N-二甲基甲酰胺(6ml)和二氯甲烷(100ml)中的溶液，并将所得溶液在同样温度下搅拌30分钟。然后，在干冰-甲醇浴(-50℃)冷却下，往反应混合物中加入1,3-丁二醇(4ml)，然后在同样温度下搅拌50分钟。在同样温度下往反应混合物中加甲醇(4ml)之后，移开干冰-甲醇浴，并让混合物静置，直至其温度回升到室温。反应混合物中加水 and 二氯甲烷，然后收集二氯甲烷层，然后用二氯甲烷另外萃取水层。合并二氯甲烷层，依次用水和氯化钠饱和水溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥。之后，减压蒸掉溶剂。残余物溶于乙酸乙酯中，所得溶液用碳酸氢钠的稀水溶液(含1.1当量碳酸氢钠，以原料计)洗涤，然后用硫酸镁干燥。之后，减压蒸掉溶剂。残余物溶于N,N-二甲基甲酰胺中(15ml)。往所得溶液中加入(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基氨基乙酸(1.53g)、1-羟基-1H-苯并三唑(0.55g)和二环己基碳化二亚胺(0.78g)，然后于室温搅拌2小时40分钟。反应混合物中加入乙酸乙酯和水。收集乙酸乙酯层之后，水层进一步用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层，依次用水和氯化钠饱和水溶液洗涤，并用硫酸镁干燥。之后，减压蒸掉溶剂。残余物用硅胶柱层析，从而得到7-[(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯(1.46g, 48.2%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

2.83 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.36–3.50 (2H, ABq, $J=18.8\text{Hz}$),
4.04 (3H, s), 4.84, 5.10 (2H, ABq, $J=13.7\text{Hz}$), 5.04 (1H, d,
 $J=4.9\text{Hz}$), 5.92–5.96 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.94 (1H, s),
7.20–7.45 (25H, m)

制备例14

7- [(Z)-2-(5- 三苯甲基氨基-1,2,4- 噻唑-3- 基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺基] -3-(N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯



按制备例13类似方式, 得到标题化合物 (产率: 71%)。

NMR (CD_3OD , δ):

2.65–2.87 (6H, m), 3.47, 3.72 (2H, ABq, $J=18.5\text{Hz}$),
4.07 (3H, s), 5.18 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.94 (1H, d,
 $J=5.1\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.25–7.45 (25H, m)

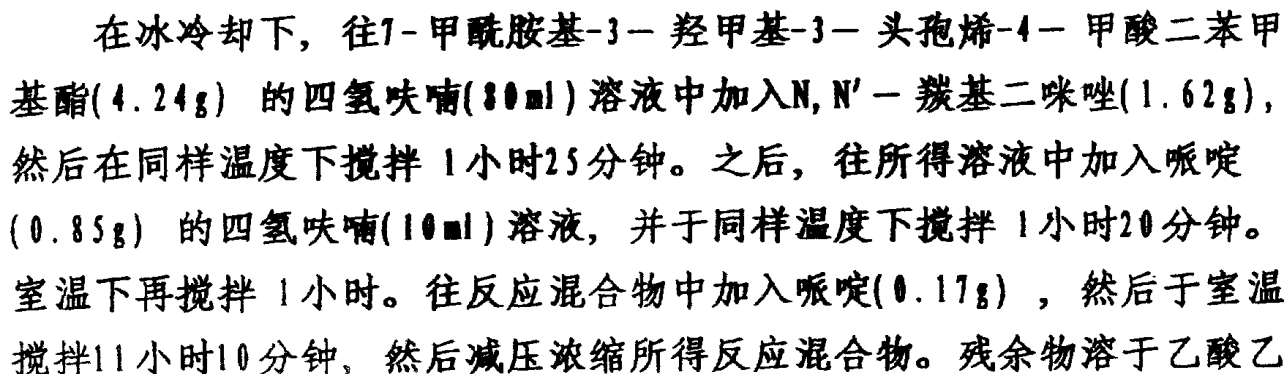
制备例15

7- [(Z)-2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-一氟甲氧基亚氨基乙酰胺基] -3-(N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯



2.82 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.43, 3.56 (2H, ABq, J=18.7 Hz),
4.82, 5.09 (2H, ABq, J=13.9 Hz), 5.05 (1H, d, J=4.9 Hz),
5.72, 5.86 (2H, ABq, d, J=3.6 Hz, 55 Hz), 5.94 (1H, dd,
J=4.9 Hz, 8.4 Hz), 6.81 (1H, s), 6.93 (1H, s),
7.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.28-7.45 (25H, m)

7-甲酰胺基-3-(1-哌啶基)-羧氧基甲基-2-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



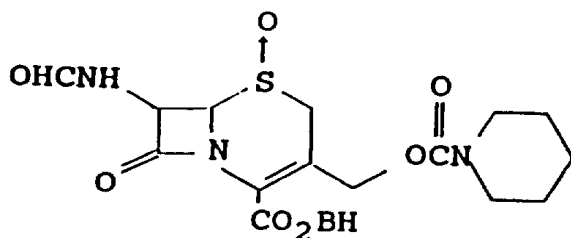
酯中。所得溶液依次用1N盐酸、水和氯化钠饱和水溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥。然后，减压蒸掉溶剂。残余物用硅胶柱层析纯化，从而得到7-甲酰胺基-3-(1-哌啶基) 羧氧基甲基-2- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯 (2.3 g , 43.0%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.20-1.40 (6H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 4.57, 4.66 (2H, ABq, $J=12.8\text{Hz}$), 5.13 (1H, s), 5.22 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.70-5.75 (1H, m), 6.44 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.25-7.40 (10H, m), 8.23 (1H, s)

制备例17

7-甲酰胺基-3-(1-哌啶基)-羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯-1- 氧化物



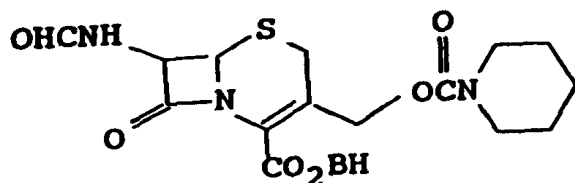
在冰冷下，往7-甲酰胺基-3-(1-哌啶基) 羧氧基甲基-2- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯(3.4 g) 的乙酸乙酯(20 ml) 溶液中加入间氯过苯甲酸(1.53 g)，然后于同样温度搅拌55分钟。往反应混合物中加入间氯过苯甲酸(0.15 g)，然后于冰冷下搅拌35分钟。通过过滤收集析出的晶体。减压浓缩滤液。残余物用硅胶柱层析纯化，从而与析出的晶体一起得到7-甲酰胺基-3-(1-哌啶基) 羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯-1- 氧化物(1.53 g, 43.7%)。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

1.35-1.55 (6H, m), 3.23-3.30 (4H, m), 3.65, 4.01 (2H, ABq, $J=18.7\text{Hz}$), 4.58, 5.11 (2H, ABq, $J=13.6\text{Hz}$), 4.98 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.05 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.25-7.55 (10H, m), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)

制备例18

7-甲酰胺基-3-(1-哌啶基) 羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



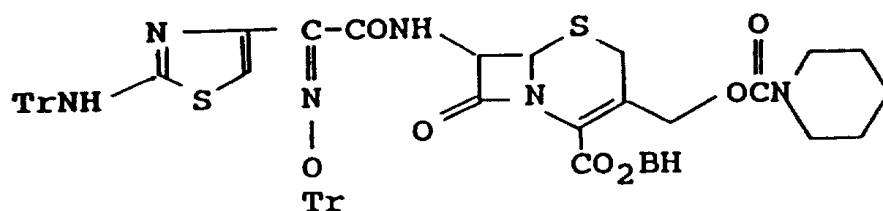
在干冰-乙醇浴中冷却(-60°C)下,往7-甲酰胺基-3-(1-哌啶基)羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯-1-氧化物(2.07g)的N,N-二甲基甲酰胺(25ml)溶液中加入三氯化磷(1ml),然后搅拌35分钟。在干冰-乙醇冷却下,往反应混合物中依次加乙酸乙酯和水,然后,将所得混合物的温度升到室温。收集乙酸乙酯层,水层进一步用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层,依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,然后用硫酸镁干燥。之后,减压蒸掉溶剂。残余物用硅胶柱层析纯化,从而得到7-甲酰胺基-3-(1-哌啶基)-羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯(1.87g, 93.0%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.35-1.55 (6H, m), 3.20-3.35 (4H, m), 3.35, 3.46 (2H, ABq, $J=18.7\text{Hz}$), 4.76, 5.03 (2H, ABq, $J=13.9\text{Hz}$), 4.90 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 5.80-5.85 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.14-7.40 (10H, m), 7.84 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.15 (1H, s)

制备例19

7- [(Z)-2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-三苯基氧基亚氨基乙酰胺基] -3-(1-哌啶基) 羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯



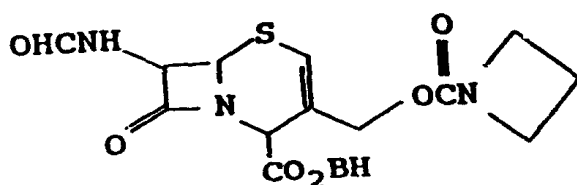
往7- 甲酰胺基-3-(1-哌啶基) 羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯的四氢呋喃- 甲醇(1:1, 20 ml) 溶液中加入36% 盐酸(2 ml), 并将所得溶液于室温搅拌 2 小时10 分钟。然后, 减压蒸掉溶剂。残余物中加入水和乙酸乙酯。收集乙酸乙酯层, 并将水层另外用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥。之后, 减压蒸掉溶剂。残余物溶于N, N-二甲基甲酰胺(18 ml) 中。往所得溶液中加入(Z)-2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-三苯基氧基- 亚氨基乙酸(2.35 g)、1-羟基-1H- 苯并三唑(0.56 g) 和二环己基碳化二亚胺(0.79 g), 然后于室温搅拌 1 小时 5 分钟。往反应混合物中加入乙酸乙酯和水。收集乙酸乙酯层, 水层进一步用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层, 依次用水和氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥。之后, 减压蒸掉溶剂。残余物用硅胶柱层析纯化, 从而得到7- [(Z)-2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-三苯基氧基亚氨基乙酰胺基] -3-(1-哌啶基) 羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯(1.4 g, 33.7%)。

NMR (CDCl₃, δ):

1.42-1.64 (6H, m), 3.25-3.43 (4H, m), 3.26, 3.48
(2H, ABq, J=18.6 Hz), 4.82, 5.12 (2H, ABq, J=13.9 Hz),
5.05 (1H, d, J=4.9 Hz), 6.05-6.12 (1H, m), 6.44 (1H, s),
6.96 (1H, s), 7.15-7.43 (40H, m)

制备例20

7-甲酰胺基-3-(1-氮杂环丁烷基) 羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯



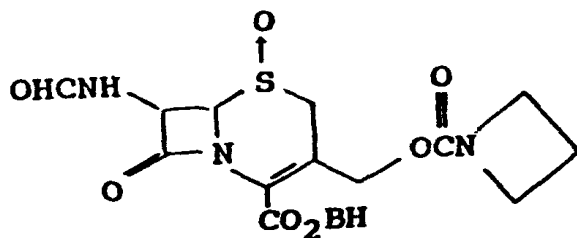
按制备例16类似方式, 得到标题化合物 (产率: 58%)

NMR (CDCl_3 , δ):

2.15-2.25 (2H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 4.55, 4.61
(2H, ABq, $J=12.7\text{Hz}$), 5.13 (1H, s), 5.21 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$),
5.69 (1H, dd, $J=4.0\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$), 6.44 (1H, s), 6.82 (1H, d,
 $J=9.2\text{Hz}$), 6.90 (1H, s), 7.28-7.40 (10H, m), 8.22 (1H, s)

制备例21

7-甲酰胺基-3-(1-氮杂环丁烷基) 羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯-1- 氧化物



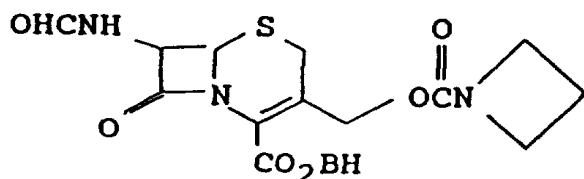
按制备例17类似方式, 得到标题化合物 (产率: 44%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

2.15-2.25 (2H, m), 3.20, 3.82 (2H, ABq, $J=18.9\text{Hz}$),
3.90-4.05 (4H, m), 4.45 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$); 4.72, 5.24
(2H, ABq, $J=14.3\text{Hz}$), 6.07 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.20-
7.50 (10H, m), 8.21 (1H, s)

制备例22

7-甲酰胺基-3-(1-氮杂环丁烷基) 羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯



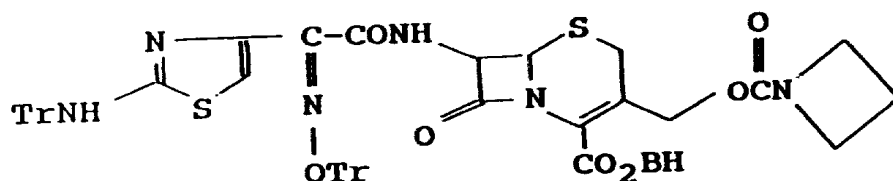
按制备例18类似方式, 得到标题化合物 (产率: 97%)

NMR (CDCl_3 , δ):

2.15-2.25 (2H, m), 3.44, 3.57 (2H, ABq, $J=18.7\text{Hz}$), 3.85-4.10 (4H, m), 4.83, 5.06 (2H, ABq, $J=13.9\text{Hz}$),
4.99 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.93 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$),
6.39 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.95 (1H, s), 7.25-7.45 (10H, m),
8.25 (1H, s)

实备例23

7- [(Z)-2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2-三苯甲基氧基亚氨基乙酰胺基] -3-(1-氮杂环丁烷基) 羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯



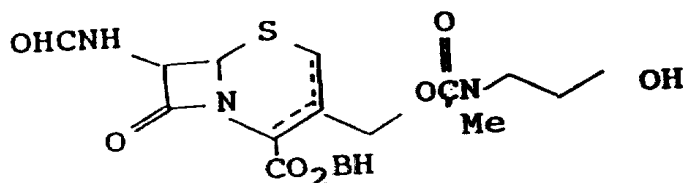
按制备例19类似方式，得到标题化合物（产率：94%）。

NMR (CDCl_3 , δ):

2.15-2.27 (2H, m), 3.26, 3.50 (2H, ABq, $J=18.5\text{Hz}$), 3.85-4.10 (4H, m), 4.82, 5.08 (2H, ABq, $J=13.8\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 6.11 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 6.47 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.15-7.53 (40H, m)

制备例24

7-甲酰胺基-3-〔N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酰氧甲基〕-2-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯和7-甲酰胺基-3-〔N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基甲基〕-2-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯构成的混合物



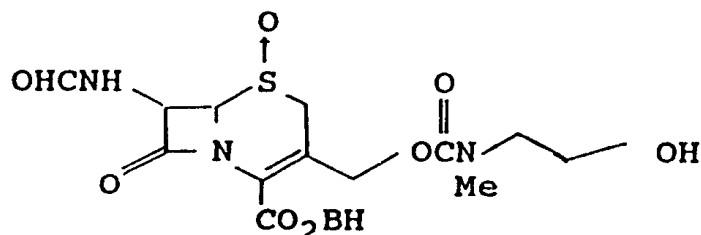
按制备例16类似方式，得到标题化合物（产率：51%）。

NMR (CDCl_3 , δ):

2.90-2.97 (3H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 3.49, 3.59 (10/12H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 3.61-3.70 (2H, m), 4.57-4.76 (14/12H, m), 4.86-4.90, 5.09-5.18 (10/12H, m), 4.99 (5/12H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.18 (7/12H, s), 5.24 (7/12H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.65-5.68 (7/12H, m), 5.93 (5/12H, dd, $J=5\text{Hz}, 9\text{Hz}$), 6.47-6.50 (7/12H, m), 6.91 (7/12H, s), 6.99 (5/12H, s), 7.15-7.20 (10H, m), 8.22 (1H, s)

制备例25

7-甲酰胺基-3-(N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基甲基)-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯-1-氧化物



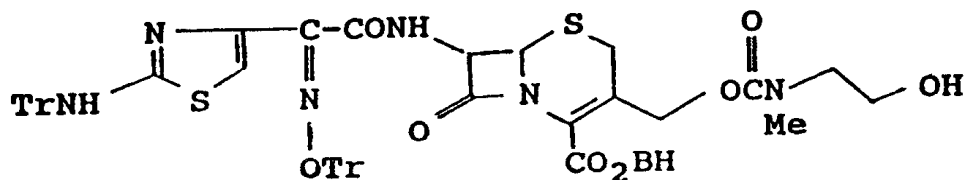
按制备例17类似方式，得到标题化合物（产率：49%）。

NMR (CDCl₃, δ):

2.87(3/2H,s), 2.90(3/2H,s), 3.22-3.29(1H,m), 3.36-3.41(1H,m), 3.59-3.62(1H,m), 3.69, 3.71(1H,m), 3.94, 4.09(2H,ABq, J=20Hz), 4.46-4.56(1H,m), 4.77-4.81(1H,m), 5.23-5.29(1H,m), 6.08-6.10(1H,m), 6.94(1H,s), 8.22(1H,s)

制备例26

7-[2-三苯甲基氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酰氨基]-3-[N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基甲基]-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



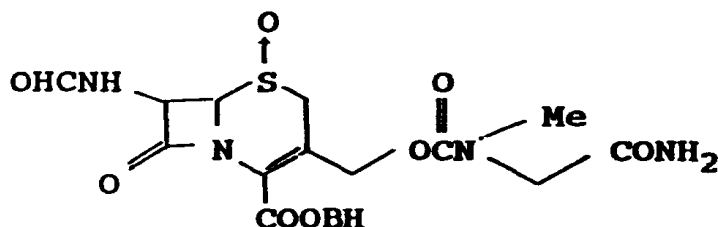
按制备例19类似方式，得到标题化合物（产率：12%）。

NMR (CDCl_3 , δ):

2.94-2.97 (3H, m), 3.24-3.30 (3H, m), 3.43-3.52 (3H, m),
4.80-4.83 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.10-5.15 (1H, m),
6.11 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 9\text{Hz}$), 6.44 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.2-
7.4 (40H, m)

制备例27

7-甲酰胺基-3-N-氨基甲酰基甲基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-
头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯-1-氧化物



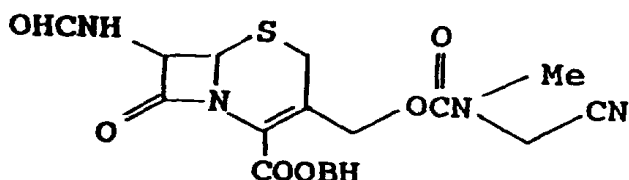
往7-甲酰胺基-3-(1-咪唑基)羧氧基甲基-2-头孢烯-4-甲酸二苯
基甲基酯-1-氧化物(5.4g)的四氢呋喃(90ml)和水(18ml)的溶液混合物
中加入肌氨酸酰胺盐酸盐(1.9g)和吡啶(1.23ml),然后于室温搅拌15小
时,于45℃搅拌12小时。反应混合物被浓缩之后,残余物中加入水和乙
酸乙酯。乙酸乙酯层依次用1N盐酸、水和氯化钠饱和水溶液洗涤,用硫
酸镁干燥,然后浓缩。残余物用硅胶柱层析法纯化,从而得到标题化合
物(750mg;产率:15.0%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

2.78 (3H, m), 3.78 (2H, m), 3.5-4.1 (2H, m), 4.95 (1H, m),
4.5-5.1 (2H, m), 6.03 (1H, m), 6.9 (1H, m), 7.2-
7.5 (10H, m), 8.14 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备例28

7-甲酰胺基-3-N-氰甲基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



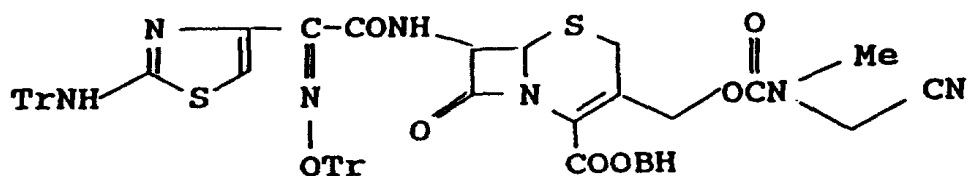
按制备例18类似方式，得到标题化合物（产率：66%）。

NMR (CDCl₃, δ):

2.94 (3H, s), 3.4-4.3 (4H, m),
4.87, 5.15 (2H, ABq, J=18Hz), 5.08 (1H, d, J=4Hz),
5.96 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz), 6.45 (1H, br. s), 6.94 (1H, s),
7.2-7.45 (10H, m), 8.26 (1H, s)

制备例29

7-[(Z)-2-三苯甲基氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酰胺基]-3-N-氰甲基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



在冰冷却下，往7-甲酰胺基-3-N-氰甲基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯(430mg)的甲醇(6ml)溶液和四氢呋喃(6ml)混合物滴加浓盐酸(0.8ml)，然后于室温搅拌2小时。浓缩反应混合物，加入乙酸乙酯，并依次用水、碳酸氢钠饱和水溶液和氯化

钠饱和水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，然后浓缩。

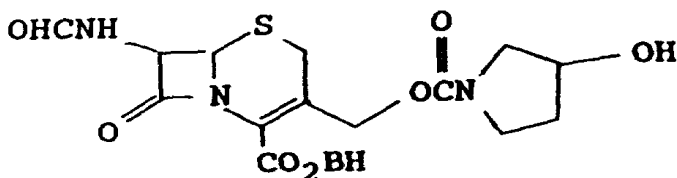
往由此得到的残余物(410mg) 的N,N-二甲基甲酰胺(8ml) 溶液中，加入(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亚氨基乙酸(610mg)、二环己基碳化二亚胺(197mg) 和1-羟基苯并三唑(123mg)，然后于室温搅拌10小时。往反应混合物中加水 and 乙酸乙酯。乙酸乙酯层依次用水、1N盐酸，饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，然后浓缩。残余物用硅胶柱层析法纯化，从而得到标题化合物(460mg；产率：44.5%)。

NMR (CDCl₃, δ):

2.87(0.6H, br.s), 2.96(0.4H, br.s), 3.08-3.48(2H, m),
3.8-4.3(2H, m), 4.7-5.2(2H, m), 5.04(1H, d, J=5Hz),
6.10(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6.45(1H, s), 6.96(1H, s), 7.1-
7.5(40H, m)

制备例30

7-甲酰胺基-3-(3-羟基-1-吡咯烷基) 羧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯及其2-头孢烯衍生物



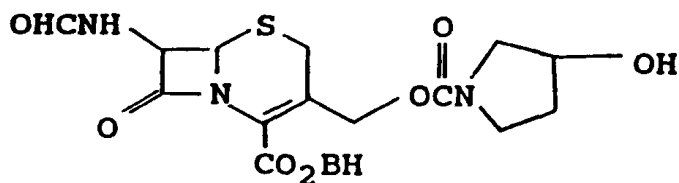
按制备例16类似方式，得到标题化合物(产率：28%)

NMR (CDCl₃, δ):

1.9(2H, m), 3.2-3.6(4H, m), 4.4-4.8(3H, m),
5.01(0.3H, d, J=5Hz), 5.17(0.7H, s), 5.23(0.7H, s),
5.70(0.7H, m), 5.94(0.3H, m), 6.48(1H, m),
6.91(0.7H, s), 6.95(0.3H, s), 7.25-7.45(10H, m),
8.25(1H, m)

制备例31

7-甲酰胺基-3-(3-羟基-1-吡咯烷基) 羧基甲基-3- 头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯-1- 氧化物



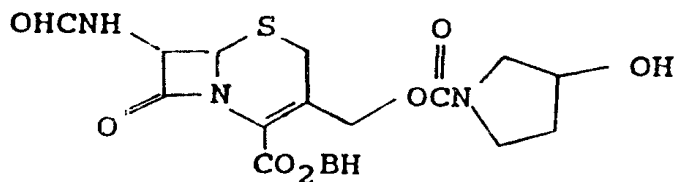
按制备例17类似方式, 得到标题化合物 (产率: 68%)。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

1.6-1.95 (2H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.84 (2H, m),
4.86 (2H, m), 4.98 (2H, m), 6.05 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 5Hz),
6.93 (1H, s), 7.24-7.53 (10H, m), 8.15 (1H, s),
8.42 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$)

制备例32

7-甲酰胺基-3-(3-羟基-1-吡咯烷基) 羧基甲基-3- 头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



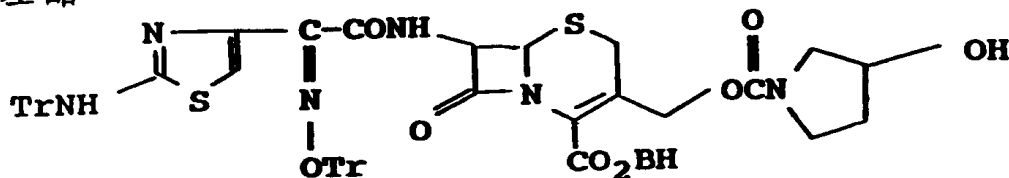
按制备例18类似方式, 得到标题化合物 (产率: 78%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

2.16 (2H, m), 3.3-3.7 (6H, m), 4.99 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.8-
5.2 (2H, m), 5.48 (1H, br. s), 5.93 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 5Hz)
6.48 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.95 (1H, s), 7.2-7.4 (1H, s),
8.24 (1H, s)

制备例33

7- [(Z)-2-三苯甲基氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酰胺基]-3-(3-羟基-1-吡咯烷基)羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



按制备例19类似方式, 得到标题化合物 (产率: 6%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

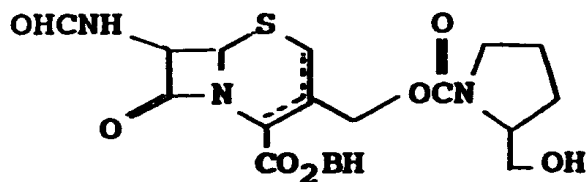
1.97 (2H, m), 3.1-3.5 (6H, m), 4.26 (1H, b),

4.98 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.7-5.2 (2H, m), 6.05 (1H, dd,

$J=9\text{Hz}, 5\text{Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.1-7.5 (40H, m)

制备例34

7-甲酰胺基-3- [((S)-(+)-2-羟甲基-1-吡咯烷基)羧氧基甲基]-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯及其-2-头孢烯衍生物



按制备例16类似方式, 得到标题化合物 (产率: 16%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.7-2.1 (4H, m), 3.2-4.0 (4.4H, m), 4.65 (1H, m), 4.6-

5.3 (1.2H, m), 4.86, 5.15 (0.8H, ABq, $J=14\text{Hz}$),

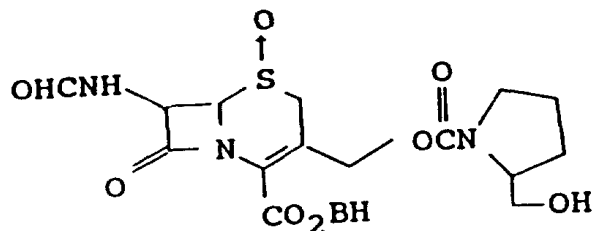
5.01 (0.4H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.18 (0.6H, s), 5.25 (0.6H, m),

5.72 (0.6H, m), 5.94 (0.4H, dd, $J=9\text{Hz}, 5\text{Hz}$),

6.45(0.6H,m), 6.91(1H,s), 7.2-7.5(10H,m),
8.25(1H,s)

制备例35

7-甲酰胺基-3- [((S)-(+)-2-羟甲基-1-吡咯烷) 羰氧基甲基)-
3-头孢烯-4-甲酸-1-氧化物



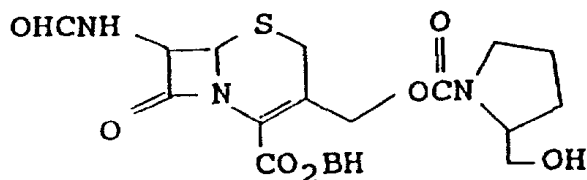
按制备例17类似方式, 得到标题化合物 (产率: 59%)。

NMR (CDCl₃, δ):

1.5-2.1(4H,m), 3.2-4.0(6H,m), 4.53(1H,m),
4.80, 5.34(2H, ABq, J=14Hz), 5.25(1H,m), 6.15(1H, dd,
J=9Hz, 15Hz), 7.97(1H,s), 7.2-7.5(10H,m), 8.27(1H,s)

制备例36

7-甲酰胺基-3- [((S)-(+)-2-羟甲基-1-吡咯烷基) 羰氧基甲基
]-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯



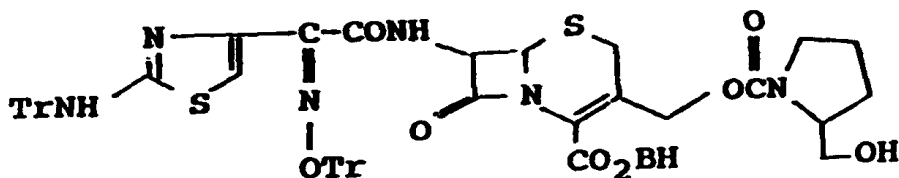
按制备例18类似方式, 得到标题化合物 (产率: 74%)。

NMR (CDCl₃, δ):

1.80-2.10(4H,m), 3.27-3.56(6H,m), 3.90(1H,m),
4.97(1H,d, J=4.8Hz), 5.01(2H, ABq, J=14Hz),
5.90(1H, dd, J=4.8Hz, 8.9Hz), 6.94(1H,s), 7.23-
7.44(10H,m), 8.18(1H,s)

制备例37

7- [(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亚氨基
乙酰胺基]-3- [(S)-(+)-2-羟甲基吡咯烷基] 羧基甲基-3- 头孢
烯-4- 甲酸二苯甲基酯



按制备例19类似方式, 得到标题化合物 (产率: 6%)。

NMR (CDCl₃, δ):

1.80-2.00 (4H, m), 3.21-3.60 (6H, m), 3.90 (1H, m),

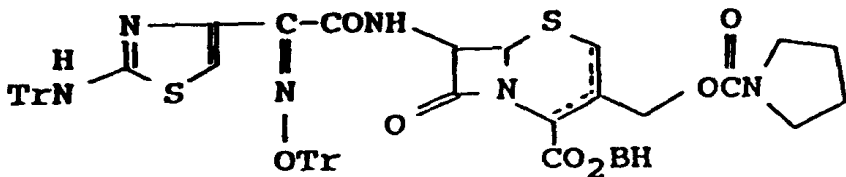
5.02 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.08 (2H, ABq, J=14 Hz),

6.07 (1H, dd, J=4.8Hz, 8.8Hz), 6.45 (1H, s), 6.95 (1H, s),

7.20-7.40 (40H, м)

制备例38

7- [(2)-2-三苯甲基氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基] -3-(1-吡咯烷基) 羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯和7- [(2)-2-三苯甲基氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基) 乙酰胺基] -3-(1-吡咯烷基) 羧氧基甲基-2- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯构成的混合物



在四氢呋喃(200ml) 中溶入2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三
苯甲基氧基亚氨基乙酸(20g)、1-羟基苯并三唑(6g)和二环己基碳化二

亚胺(9.2g)。将所得溶液于室温搅拌 1 小时15 分钟 (液体A)。

另一方面, 将7-氨基-3- 羟甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸(10.3g) 悬浮于乙腈(500ml) , 然后于室温下加入N- 甲基-N-(三甲基甲硅烷基) 三氟乙酰胺(24.8ml) 。将所得悬浮液于室温搅拌20 分钟 (液体B)。

液体 A过滤后, 减压蒸掉溶剂。 由此得到的残余物用正己烷和异丙醚的混合溶剂重结晶, 从而形成粉末状晶体。将这些晶体溶于四氢呋喃(50ml) , 并于室温下将所得溶液加到液体 B中, 然后搅拌 1 小时15 分钟。

之后, 过滤反应混合物, 滤液中加入二苯基重氮甲烷(11.6g) 和甲醇(8.6g) , 然后于室温搅拌 2 小时。减压蒸掉反应混合物的溶剂。将由此得到的残余物溶于四氢呋喃(120ml) , 并于室温下所得溶液中加入N, N'- 羰基二咪唑(4.9g) , 然后在同样温度下搅拌 2 小时。

之后, 往反应混合物中加入吡咯烷(3.49g) , 然后搅拌 2 小时20 分钟。减压蒸掉反应混合物的溶剂。由此得到的残余物用柱层析法(SiO_2 , 250g; 苯: 乙酸乙酯=8:1) 纯化, 从而得到标题化合物 (6.94g; 产率: 20%) 。

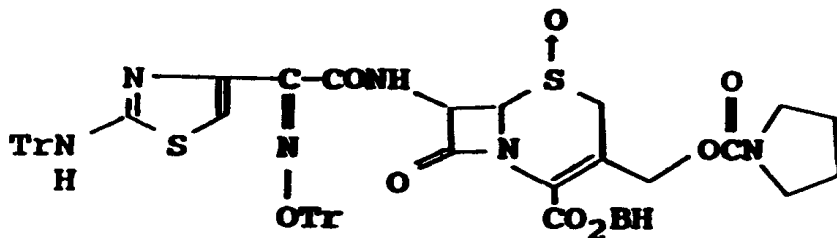
NMR (CDCl_3 , δ):

1.80-1.95(4H,m) , 3.25-3.30(4H,m) , 4.60(6/5H,s) ,
4.82,5.10(2H,ABq,J=13Hz) , 5.05(2/5H,d,J=5Hz) ,
5.18(3/5H,s) , 5.25(3/5H,d,J=5Hz) , 5.85(3/5H,dd,
J=5Hz,9Hz) , 6.15(2/5H,dd,J=5Hz,9Hz) , 6.22(3/5H,s) ,
6.42(3/5H,s) , 6.44(2/5H,s) , 7.01,7.03(1H,s) , 7.25-
7.40(40H,m)

制备例39

7- [(Z)-2-三苯甲基氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)

乙酰胺基]-3-(1-吡咯烷基) 羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基
酯-1- 氧化物



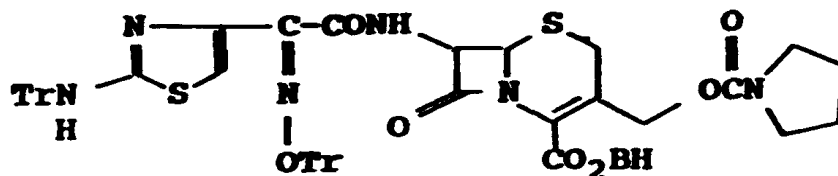
在冰冷却下，往制备例38中得到的混合物(3.7g)的四氢呋喃(40ml)溶液中加入间-氯苯甲酸(834ml)。将所得溶液于室温搅拌1.5小时。减压蒸掉反应混合物的溶剂。由此得到的残余物用柱层析法(SiO_2 , 50g, 苯:乙酸乙酯=6:1)纯化，从而得到标题化合物(1.44g; 产率: 38%)。

NMR (CDCl₃, δ):

1.83-1.90 (4H, m), 3.00-3.62 (2H, ABq, J=18Hz), 3.21-3.25 (2H, m), 3.35-3.39 (2H, m), 4.41-4.43 (1H, m), 4.72, 5.32 (2H, ABq, J=13Hz), 6.30 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6.42 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.35-7.40 (40H, m)

制备例40

7- [(Z)-2-三苯甲基氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酰胺基-3-(1-吡咯烷基) 羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲基酯



在-30℃下，往制备例39制取的化合物(1.44g)的N,N-二甲基甲酰胺(15ml)溶液中加入三氯化磷(0.43ml)。所得到的溶液在同样温度下搅

拌30分钟。

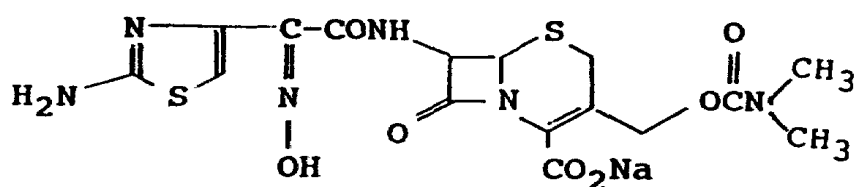
将反应混合物倒入到预先已冷却到 -78°C 的乙酸乙酯中，然后加水。收集乙酸乙酯层，用水和氯化钠饱和水溶液洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。之后，减压蒸掉溶剂。将由此得到的残余物溶于乙酸乙酯，并将所得溶液加到异丙醚中。通过过滤收集所得沉淀物，并用异丙醚清洗，从而得到标题化合物 (895mg，产率：63%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.84-1.87 (4H, m), 3.28-3.50 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.20-3.24 (2H, m), 3.35-3.38 (2H, m), 4.82, 5.10 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.09 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 9\text{Hz}$), 6.42 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.35-7.40 (40H, m)

实施例 1

1- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



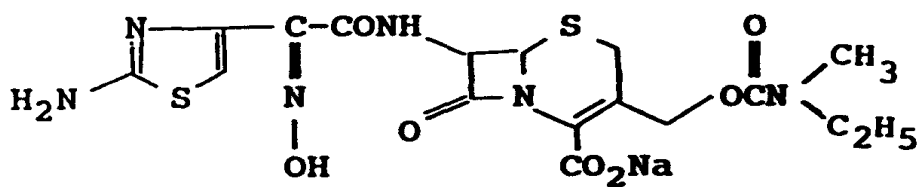
往三氟乙酸(3ml)和苯甲醚(2ml)的液体混合物中加入制备例4制取的2-[(Z)-2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲基酯。将所得溶液搅拌1小时。反应混合物中加入异丙醚(100ml)，并通过过滤收集所得沉淀物。将滤液加到甲酸(10ml)中，然后于室温反应2小时。减压蒸掉甲酸，然后加入乙醚。通过过滤收集所得沉淀物。滤液用反相柱层法纯化，从而得到标题化合物 (240mg，产率：39%)。

NMR (D_2O , δ):

2.7 (6H, br.s), 3.42, 3.69 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$),
4.67, 4.91 (2H, ABq, $J=12.6\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$),
5.85 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, s)

实施例 2

1- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-乙基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



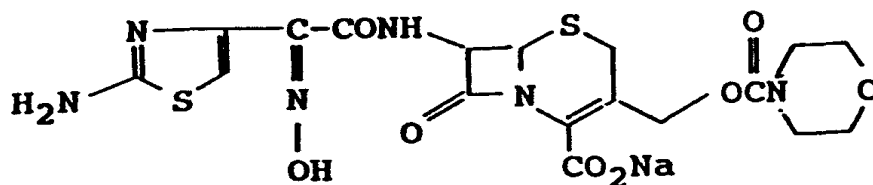
将制备例 8 得到的化合物按实施例 1 的类似方式进行处理, 得到标题化合物 (产率: 15%)。

NMR (D_2O , δ):

1.05-1.15 (27/10H, m), 1.25-1.35 (3/10H, m),
2.72 (3/10H, br.s), 2.90 (27/10H, br.s), 3.05-
3.15 (2/10H, m), 3.25-3.40 (18/10H, m), 3.4-3.5 (1H, m),
3.7-3.78 (1H, m), 4.70-4.78 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m),
5.24 - 5.27 (1H, m), 5.85-5.90 (1H, m), 7.02 (1H, s)

实施例 3

1- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-吗啉代)-羧基氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



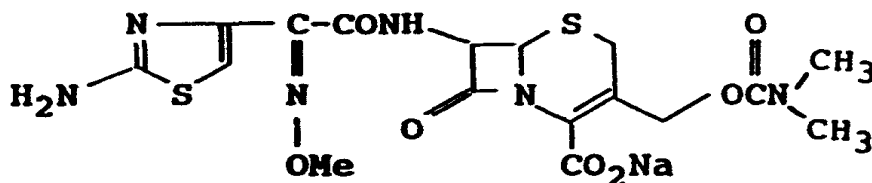
将制备例12得到的化合物按实施例 1 的类似方式进行处理, 得到标题化合物 (产率: 15%)。

NMR (D_2O , δ):

3.42, 3.72 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.45-3.60 (4H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 4.75, 4.95 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.86 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.01 (1H, s).

实施例 4

1- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺基]-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



在冰冷却下, 将三氟乙酸20毫升滴入从制备例13得到的1- [(Z)-2-三苯甲基氨基噻唑-4-基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺基]-3-N, N-二甲基氨基甲酰基氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯 (1.46克) 的茴香醚

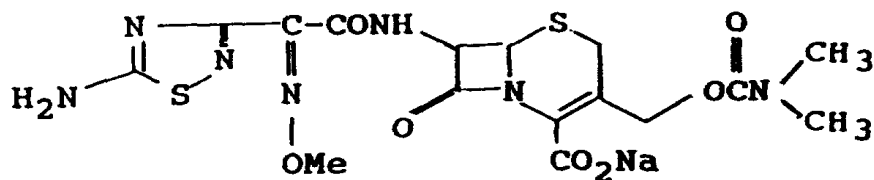
(10 毫升) 溶液中, 所得到的溶液在同样温度下搅拌 2 小时 20 分钟。减压浓缩反应混合物。残留物溶于甲醇, 将异丙醚加所得到的溶液中以沉淀结晶。过滤收集沉淀的结晶并将之溶于甲醇, 随后溶入醋酸钠(600 毫克)。再将异丙醚加入所得到的溶液中以沉淀结晶。过滤收集沉淀的结晶, 以异丙醚洗涤, 然后空气干燥。将得到的结晶用反相柱层析纯化后, 得到 7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺-3-N,N-二甲基氨基甲酰基氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠 (11 毫克, 8.5%)。

NMR (D_2O , δ):

2.65-2.80 (6H, m), 3.26, 3.52 (2H, ABq, $J=18.1\text{Hz}$),
3.83 (3H, s), 4.52, 4.75 (2H, ABq, $J=12.6\text{Hz}$),
5.05 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.66 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, s)

实施例 5

7- [(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻唑-3-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



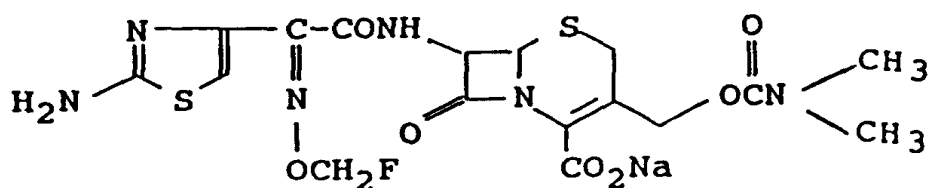
将制备例14得到的化合物以实施例 4 的类似方式处理, 得到标题化合物 (产率: 21%)。

NMR (D_2O , δ):

2.68 (6H, s), 3.21, 3.46 (2H, ABq, $J=18.0\text{Hz}$), 3.89 (3H, s),
4.50, 4.72 (2H, ABq, $J=12.3\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$),
5.67 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)

实施例 6

7- [(Z)-2-(2- 氨基噻唑-4- 基)-2- 一氟甲氧基亚氨基乙酰胺基]
-3-N, N- 二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸钠



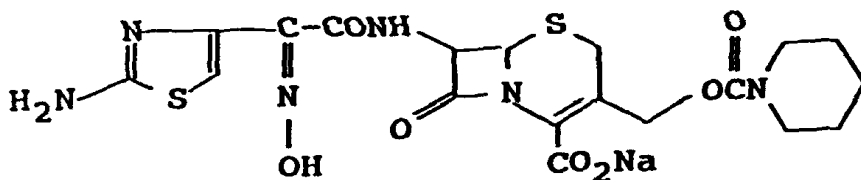
将制备例15得到的化合物按实施例 4 的类似方式处理, 得到标题化合物 (产率: 10%)。

NMR (D_2O , δ):

2.62-2.73 (6H, m), 3.22, 3.48 (2H, ABq, $J=18.0\text{Hz}$),
4.49, 4.72 (2H, ABq, d, $J=12.8\text{Hz}$, 1.6Hz), 5.02-
5.04 (1H, m), 5.63-5.66 (1H, m), 5.61 (2H, d, $J=55.2\text{Hz}$),
6.95 (1H, s)

实施例 7

7- [(Z)-2-(2- 氨基噻唑-4- 基)-2- 羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-
哌啶基)-羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸钠



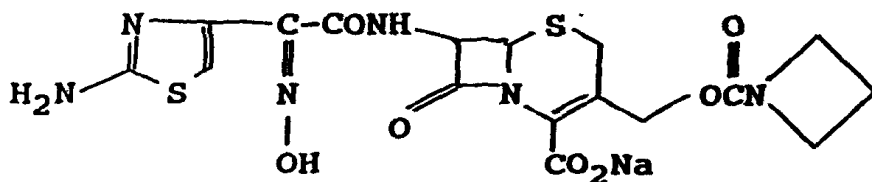
将制备例19得到的化合物按实施例1的类似方式处理，得到标题化合物（产率：28%）。

NMR (D_2O , δ):

1.25-1.47 (6H, m), 3.17-3.29 (4H, m),
3.25, 3.51 (2H, ABq, $J=17.9\text{Hz}$), 4.55, 4.78 (2H, ABq,
 $J=12.5\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$),
6.82 (1H, s)

实施例 8

7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-氮杂环丁基)-羧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



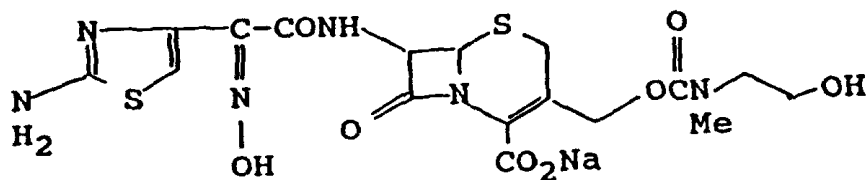
将制备例23得到的化合物按实施例1的类似方式处理，得到标题化合物（产率：25%）。

NMR (D_2O , δ):

2.00-2.10 (2H, m), 3.21, 3.47 (2H, ABq, $J=17.9\text{Hz}$),
3.75-3.87 (4H, m), 4.51, 4.70 (2H, ABq, $J=17.6\text{Hz}$),
5.05 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.68 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.78 (1H, s)

实施例 9

1- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰氨基]-3- [N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基甲基]-3-头孢烯-4-甲酸钠



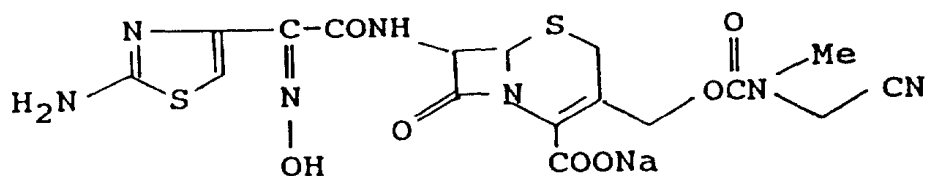
将制备例26得到的化合物按实施例 1 的类似方式处理, 得到标题化合物 (产率: 8.8%)。

NMR (D_2O , δ):

2.79-2.82 (3H, m), 3.28-3.30 (3H, m), 3.56-3.58
(3H, m), 4.57, 4.75 (2H, m), 5.09 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5.73 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.84 (1H, s)

实施例10

1- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-氟甲基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



将制备例29得到的化合物按实施例 1 的类似方式处理, 得到标题化合物 (产率: 21%)。

NMR (D_2O , δ):

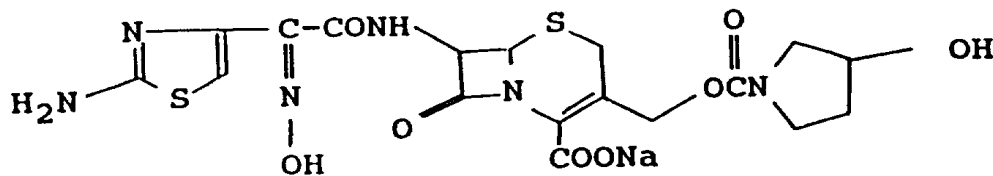
2.85 (3H, br. s), 3.28, 3.55 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),

4.1-4.25 (2H, m), 4.5-4.9 (2H, m), 5.06 (1H,

d, $J=5\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.77 (1H, s)

实施例11

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(3-羟基-1-吡咯烷基)羧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



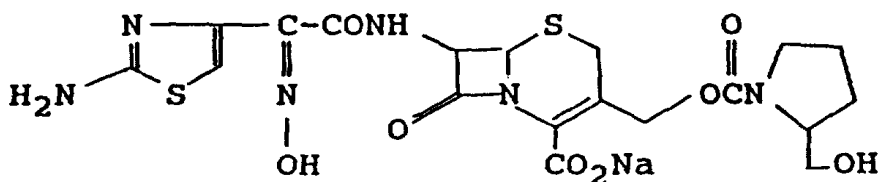
将制备例33得到的化合物按实施例 1 的类似方式处理, 得到标题化合物 (产率: 17%)。

NMR (D_2O , δ):

2.05 (2H, m), 3.25-3.8 (6H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 4.6-4.95 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.83 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.96 (1H, s)

实施例12

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基] -3 - ((S)-(+)-2-羟甲基-1-吡咯烷基) 羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸钠



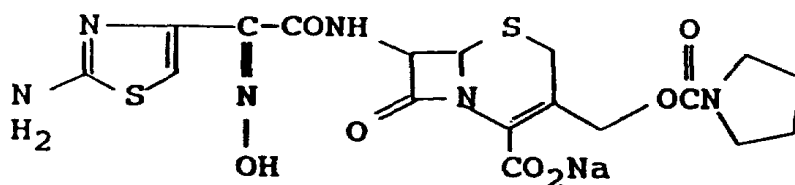
将制备例37得到的化合物按实施例 1 的类似方式处理, 得到标题化合物。

NMR (D_2O , δ):

1.70-1.84 (4H, m), 3.19-3.82 (7H, m), 4.67 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 5.08 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, s)

实施例13

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基] -3-(1-吡咯烷基)-羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸钠



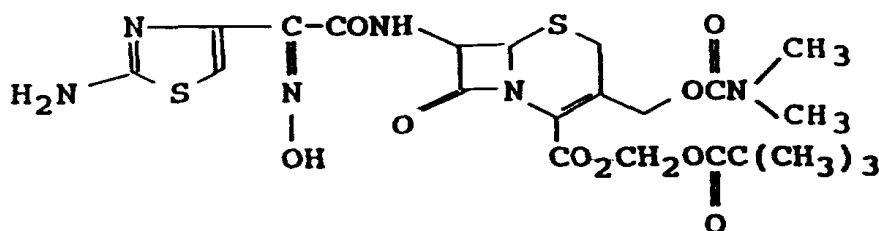
将制备例40得到的化合物按实施例1的类似方式处理，得到标题化合物（产率：17%）。

NMR (D_2O , δ):

1.68-1.73 (4H, m), 3.15-3.23 (4H, m), 3.25,
3.52 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.52, 4.75 (2H, ABq, $J=$
12Hz), 5.15 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.68 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
6.81 (1H, s)

实施例14

7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,
N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-甲酸新戊酰氧基甲酯



将新戊酸碘代甲酯 (37 毫克; 0.16 毫摩尔) 加到从实施例1得到的
7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N, N-二

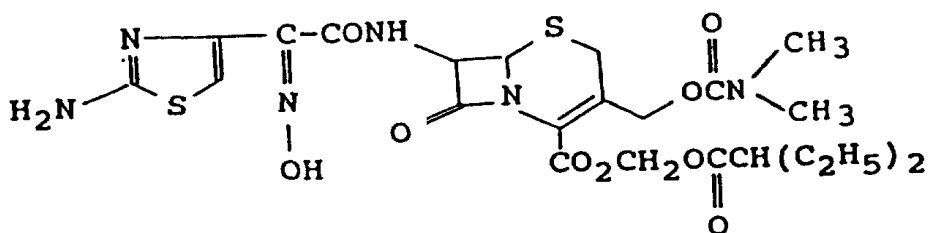
甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸钠 (80 毫克; 0.162 毫摩尔) 的二甲基甲酰胺(2 毫升) 溶液中, 然后搅拌 1 小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯(100 毫升) 后, 反应混合物先用水洗, 再用饱和的氯化钠水溶液洗, 以无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。残留物中加入异丙醚使之固化, 得到标题化合物 (21 毫克; 产率: 23%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.24 (9H, s), 2.92 (6H, br, s), 3.50, 3.61 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 4.89, 5.17 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.85, 5.97 (1H, ABq, $J=5.5\text{Hz}$), 5.93 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.08 (1H, s), 7.26 (2H, s)

实施例15

7- [(Z)-2-(2- 氨基噻唑-4- 基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸 2-(乙基丁酰氧基) 甲酯



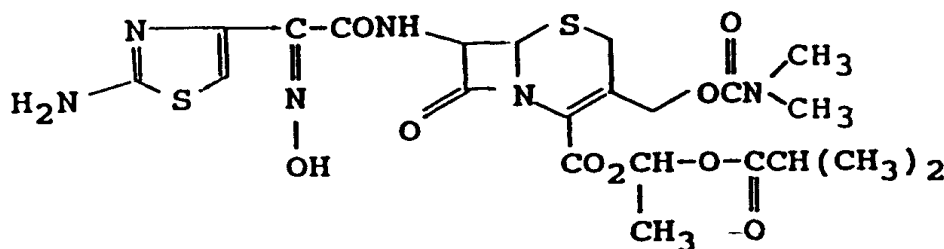
将得自实施例 1 的化合物与 2- 乙基丁酸碘代甲酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 63%)。

NMR (CDCl₃, δ):

0.9 (6H, t, J=7.4Hz), 1.5-1.7 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m),
2.93 (6H, br. s), 3.49, 3.60 (2H, ABq, J=18Hz), 4.91, 5.15
(2H, ABq, J=14Hz), 5.07 (1H, d, J=5.0Hz), 5.84-5.95
(3H, m), 7.07 (1H, s)

实施例16

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,
N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丁酰氧基) 乙酯



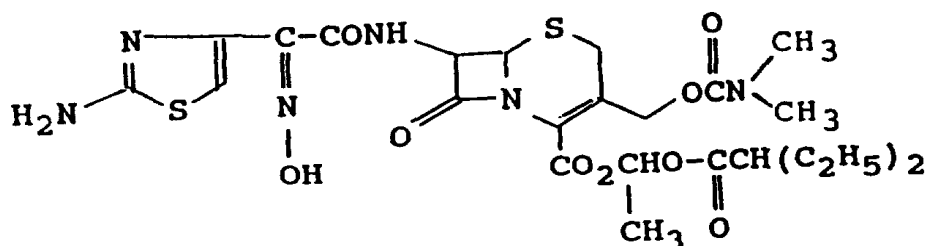
将得自实施例 1 的化合物与异丁酸 1-碘代乙酯进行反应, 得到标题
化合物 (产率: 10%)。

NMR (CDCl₃, δ):

1.18 (6H, d, J=7Hz), 1.56 (3H, d, J=5.5Hz), 2.55-
2.65 (1H, m), 2.92 (6H, s), 3.50, 3.51 (together,
1H, d, J=18Hz), 3.61, 3.62 (together, 1H, d, J=18Hz),
4.90, 4.95 (together, 1H, d, J=14Hz), 5.05, 5.07
(together, 1H, d, J=5Hz), 5.12, 5.18 (together,
1H, d, J=14Hz), 5.88-5.95 (1H, m), 7.00, 7.10 (together,
1H, q, J=5.5Hz), 7.09 (1H, s)

实施例17

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸1-(2-乙基乙酰氧基)乙酯



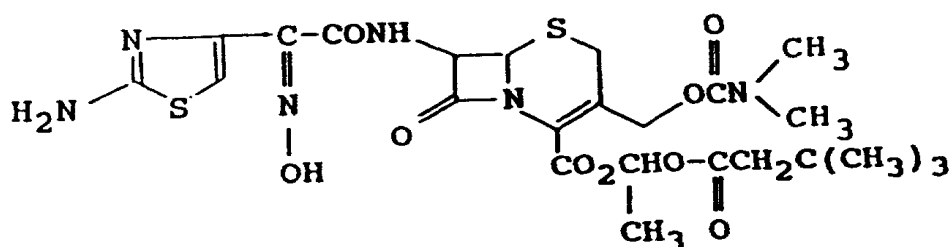
将得自实施例 1 的化合物与2-乙基丁酸1-碘代乙酯进行反应，得到标题化合物（产率：15%）。

NMR (CDCl₃, δ):

0.90(3H,t,J=7Hz), 0.91(3H,t,J=7Hz), 1.5-1.75
(7H,m), 2.2-2.3(1H,m), 2.92(6H,s), 3.48,3.53
(1H,d,J=18Hz), 3.60,3.61(1H,d,J=18Hz), 4.90,
4.97(1H,d,J=14Hz), 5.07(d,J=5Hz), 5.14,5.15
(1H,d,J=14Hz), 5.88-5.95(1H,m), 7.00-7.10(1H,m),
7.08(1H,s)

实施例18

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸1-(叔丁基乙酰氧基)乙酯



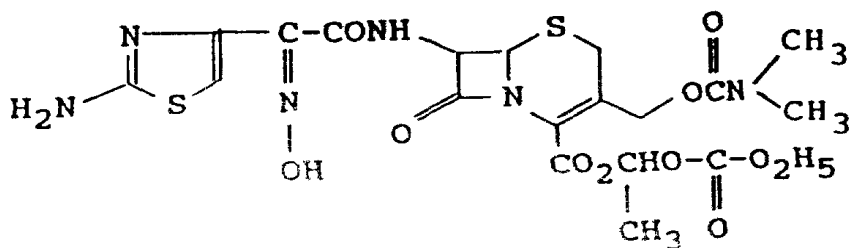
将得自实施例 1 的化合物与叔-丁基乙酸 1-碘代乙酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 4.5%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.04 (9H, s), 1.56 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 2.2-2.3
(2H, m), 2.93 (6H, s), 3.48, 3.50 (together, 1H, d,
 $J=18\text{Hz}$), 3.60, 3.61 (together, 1H, d, $J=18\text{Hz}$)
4.91, 4.98 (together, 1H, d, $J=12\text{Hz}$), 5.03-5.10
(1H, m), 5.12, 5.17 (together, 1H, d, $J=12\text{Hz}$),
5.86-5.93 (1H, m), 6.97-7.12 (1H, m), 7.12
(1H, s)

实施例 19

1- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(乙氧基羰氧基)乙酯



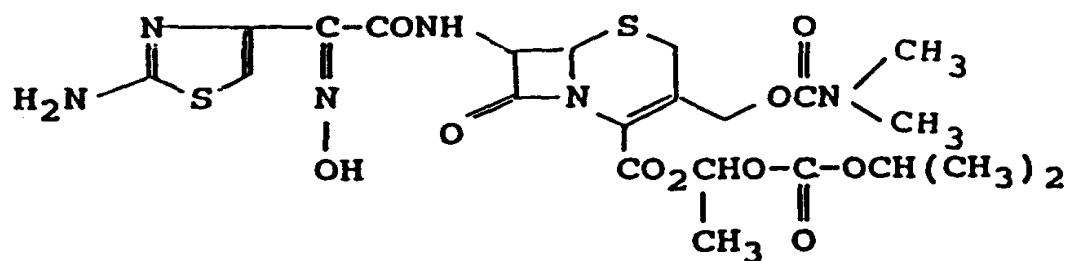
将得自实施例 1 的化合物与乙基碳酸1-碘代乙酯进行反应，得到标题化合物。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.58-1.63 (3H, m), 2.93 (3H, br. s),
3.51 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.61, 3.62 (together, 1H, d,
 $J=18\text{Hz}$), 4.2-4.32 (2H, m), 4.91, 5.17 (1H, ABq, $J=14\text{Hz}$),
4.99, 5.22 (1H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.05 (0.5H, d, $J=4.5\text{Hz}$),
5.10 (0.5H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.9-5.98 (1H, m), 6.92 (0.5H, q,
 $J=5.5\text{Hz}$), 7.04 (0.5H, q, $J=5.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, s)

实施例20

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基)乙酯



将得自实施例 1 的化合物与1-碘代乙基异丙基碳酸酯进行反应，得到标题化合物 (产率: 30%)。

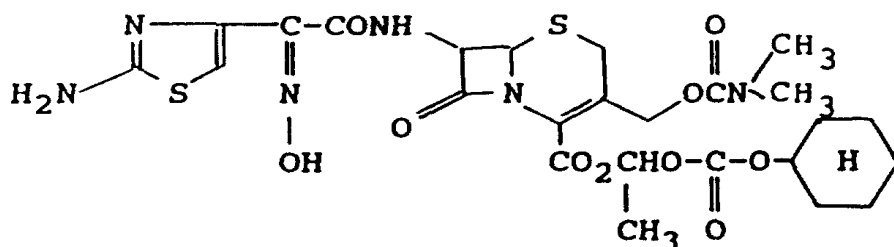
NMR (CDCl_3 , δ):

1.26-1.37 (6H, m), 1.58-1.62 (3H, m), 2.93 (6H, s),
3.50 (1H, d, $J=19\text{Hz}$), 3.60, 3.61 (together, 1H, d, $J=19\text{Hz}$),
4.9-5.24 (3H, m), 5.04, 5.07 (together, 1H, d, $J=5\text{Hz}$),

5.93 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6.92, 7.02 (together, 1H, q, J=5.5Hz), 7.08 (1H, s)

实施例21

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(环己基羰氧基) 乙酯



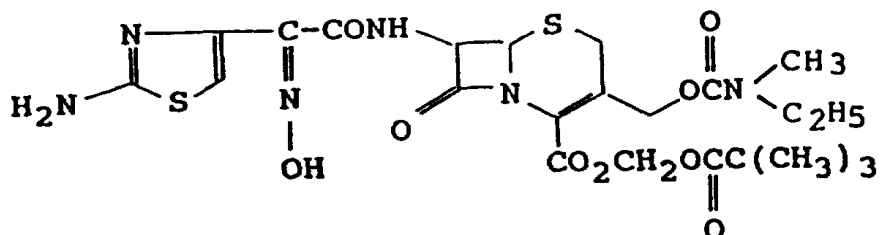
将得自实施例 1 的化合物与环己基碳酸 1-碘代乙酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 19%)。

NMR (CDCl₃, δ):

1.1-1.6 (6H, m), 1.58-1.63 (3H, m), 1.66-2.00 (4H, m),
2.93 (6H, s), 3.52, 3.40 (2H, ABq, J=18Hz), 4.6-4.7
(1H, m), 4.89, 4.97 (together, 1H, d, J=12Hz), 5.05-
5.10 (1H, m), 5.12, 5.17 (together, 1H, d, J=12Hz),
6.83-6.94 (1H, m), 6.89, 6.98 (together, 1H, q, J=5.5Hz),
7.15 (1H, s)

实施例22

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-乙基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



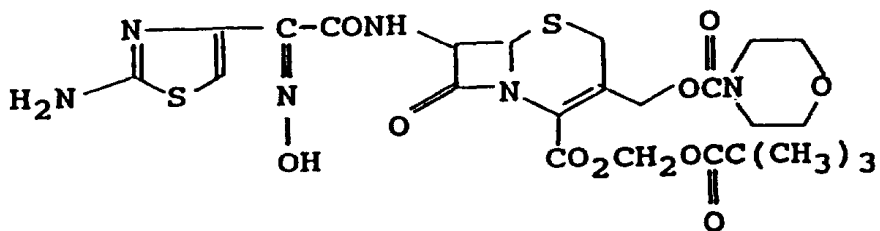
将得自实施 2 的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 34%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24 (9H, s), 2.89 (6/3H, s), 2.90 (3/3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.47, 3.48 (together, 1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 4.89 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.1-5.2 (1H, m), 5.82, 5.97 (1H, ABq, $J=5\text{Hz}$), 5.92 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.07 (1H, s)

实施例23

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-吗啉基)羧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



将得自实施例 3 的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 24%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

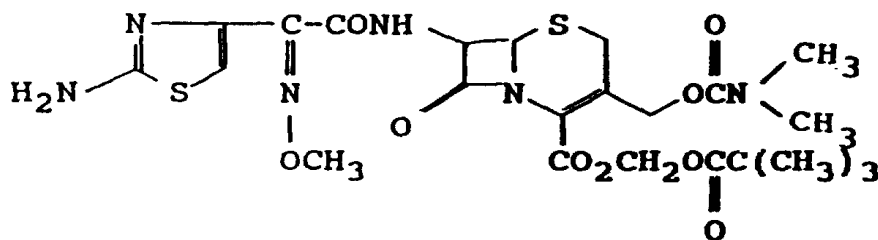
3.45-3.50 (5H, m), 3.58-3.70 (5H, m), 4.89, 5.18

(2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.84, 5.97

(2H, ABq, $J=5\text{Hz}$), 5.93 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.08 (1H, s)

实施例24

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺基]-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



将得自实施例 4 的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 65%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.23 (9H, s), 2.92 (6H, s), 3.50, 3.60 (2H, ABq, $J=18.7\text{Hz}$),

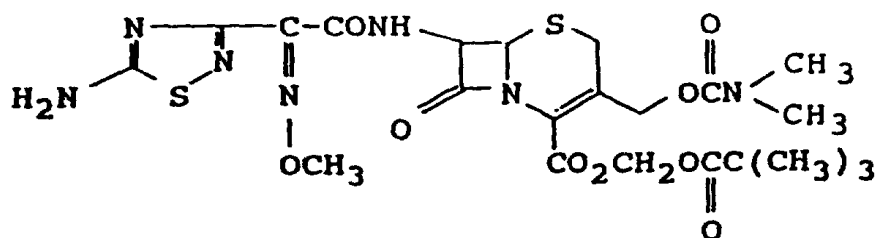
4.09 (3H, s), 4.84, 5.16 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.09 (1H, d,

$J=4.8\text{Hz}$), 5.85-5.95 (2H, m), 5.99-6.03 (1H, m),

6.92 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

实施例25

7- [(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻唑-3-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺基]-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



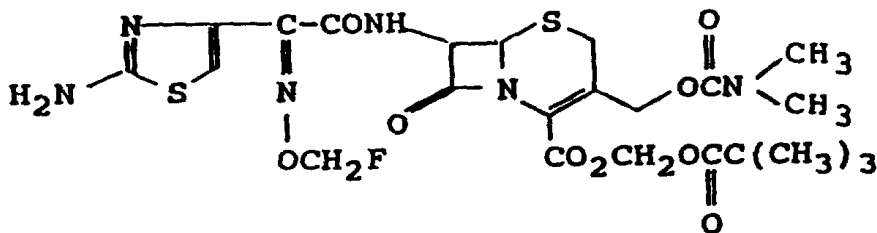
将得自实施例 5 的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应，得到标题化合物 (产率: 70%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.13 (9H, s), 2.92 (6H, s), 3.50, 3.59 (2H, ABq, $J=18.6\text{Hz}$),
4.12 (3H, s), 4.84, 5.19 (2H, ABq, $J=13.7\text{Hz}$), 5.10 (1H, d,
 $J=4.8\text{Hz}$), 5.85-5.94 (2H, m), 6.12-6.16 (1H, m),
6.42 (1H, s)

实施例 26

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-氟甲氧基氨基乙酰胺基]-3-
-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



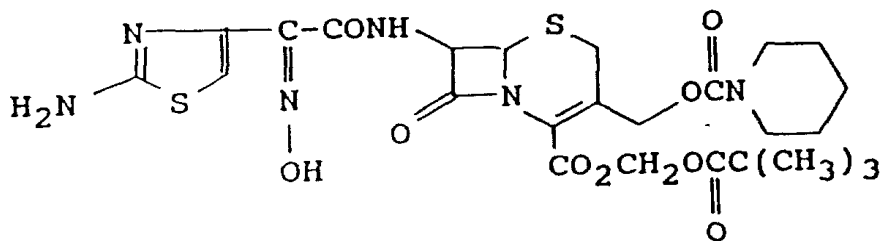
将得自实施例 6 的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应，得到标题化合物 (产率: 70%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.14 (9H, s), 2.91 (6H, s), 3.50, 3.60 (2H, ABq, $J=18.4\text{Hz}$),
4.85, 5.16 (2H, ABq, $J=14.2\text{Hz}$), 5.10 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$),
5.65-6.00 (3H, m), 5.86, 5.93 (2H, ABq, $J=5.5\text{Hz}$),
6.98 (1H, s)

实施例27

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-哌啶基)-羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



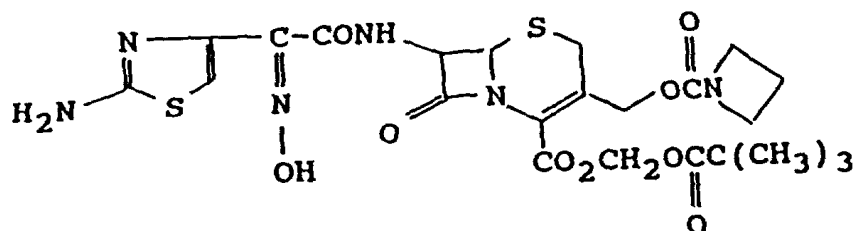
将得自实施例 1 的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 59%)。

NMR (CD_3OD , δ):

1.13 (9H, s), 1.48-1.66 (6H, m), 3.37-3.46 (4H, m),
3.54, 3.69 (2H, ABq, $J=18.4\text{Hz}$), 4.77, 5.13 (2H, ABq,
 $J=13.4\text{Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.84, 5.93 (2H, ABq,
 $J=6\text{Hz}$), 5.92 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 6.76 (1H, s)

实施例28

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-氮杂环丁基)-羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



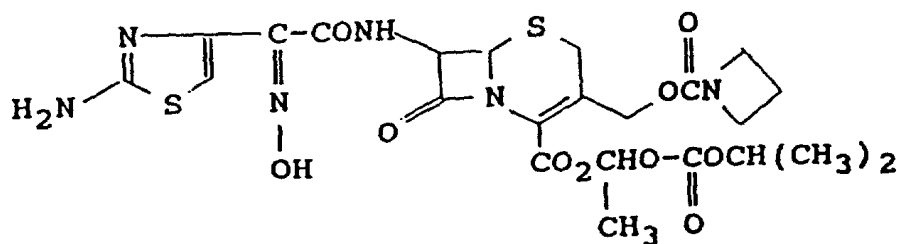
将得自实施例 8 的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 54%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

2.24-2.30 (2H, m), 3.47, 3.60 (2H, ABq, $J=18.4\text{Hz}$), 3.95-4.10 (4H, m), 4.87, 5.12 (2H, ABq, $J=14.1\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.91 (2H, ABq, $J=5.6\text{Hz}$), 5.90-5.93 (1H, m), 7.07 (1H, s)

实施例29

1-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-氮杂环丁基)羧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基)乙酯



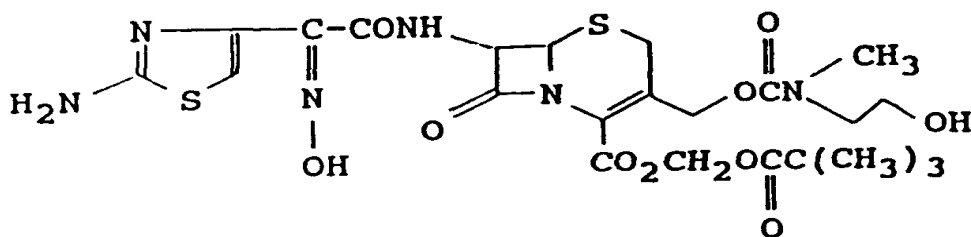
将得自实施例 8 的化合物与异丙基碳酸碘代乙酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 27%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.30-1.35 (6H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 3.45-3.65 (2H, m),
4.00-4.06 (4H, m), 4.89-5.20 (4H, m), 5.90-5.93 (1H, m),
6.92 (1/2H, q, $J=5.5\text{Hz}$), 7.03 (1/2H, q, $J=5.5\text{Hz}$), 7.08
(1H, s)

实施例30

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-(2-羟基乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



将得自实施例 9 的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 57%)。

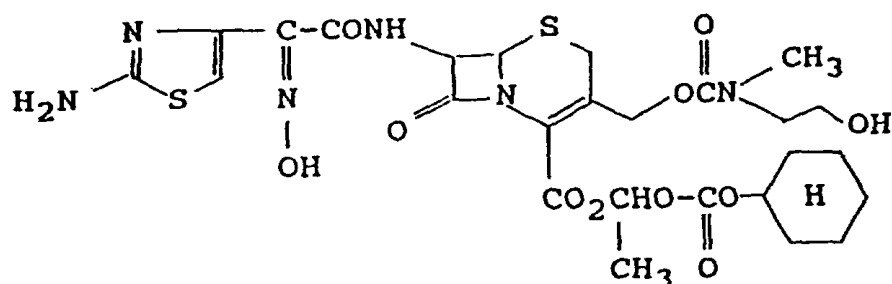
NMR (CDCl_3 , δ):

1.21-1.25 (9H, m), 2.97 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.46-
3.60 (2H, m), 3.71-3.77 (2H, m), 4.82-4.95 (2H, m), 5.05-
5.08 (1H, m), 5.86, 5.95 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$), 5.88-5.91 (1H,
m), 7.00 (1H, s)

实施例31

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-

(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸1-环己基氧基羰氧基乙酯



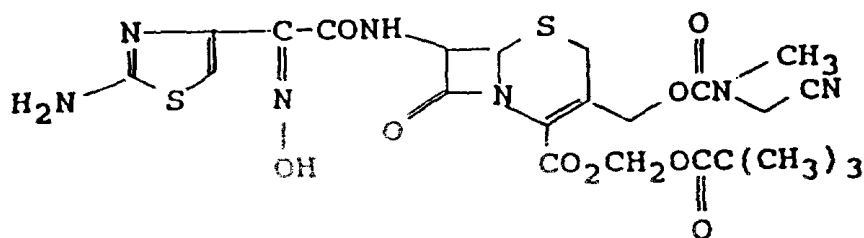
将得自实施例 9 的化合物与环己基碳酸1-碘代乙酯进行反应，得到标题化合物（产率：28%）。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.4-1.6 (6H, m), 1.62-1.72 (3H, m), 1.83-1.92 (4H, m),
2.93 (3H, s), 3.38-3.41 (2H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.70-
3.75 (2H, m), 4.57-4.61 (1H, m), 4.99 (1H, q, $J=5\text{Hz}$),
5.05-5.14 (2H, m), 5.82-5.86 (1H, m), 6.85, 6.96 (1H, ABq,
 $J=5\text{Hz}$), 6.99 (1H, s)

实施例32

7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-氟甲基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



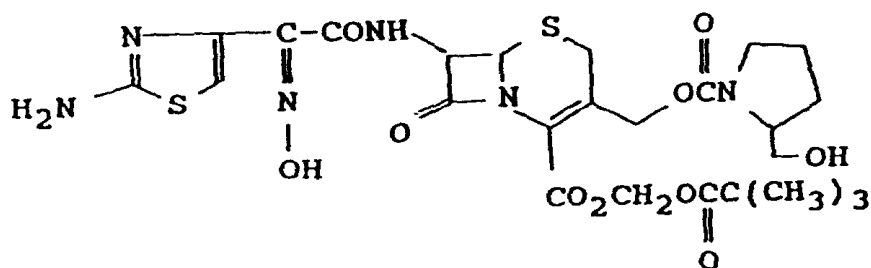
将得自实施例10的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应, 得到标题化合物 (产率70%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.1-1.25 (9H, m), 3.01 (3H, s), 3.4-3.65 (2H, m), 4.2-4.3 (2H, m), 4.8-5.25 (3H, m), 5.8-6.0 (3H, m), 6.90 (1H, br. s), 7.30 (2H, s)

实施例33

1- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3- [(S)-(+)-2-羟甲基-1-吡咯烷基] 羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸新戊酰氧基甲酯



将得自实施例12的化合物与新戊酸碘代甲酯进行反应, 得到标题化合物。

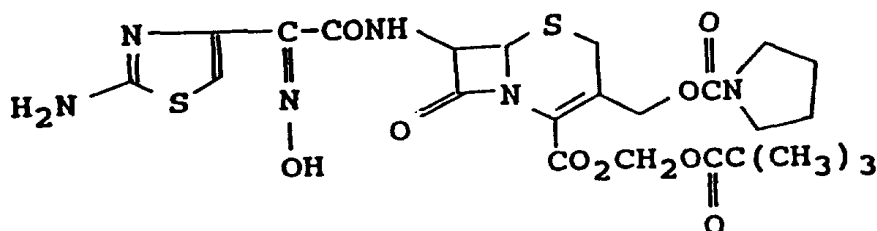
NMR (CD_3OD , δ):

1.83-2.00 (4H, m), 3.30-3.87 (7H, m), 5.01 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.84 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.91-5.94 (2H, m), 6.76 (1H, s)

实施例34

1- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-

吡咯烷基)-羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸新戊酰氧基甲酯



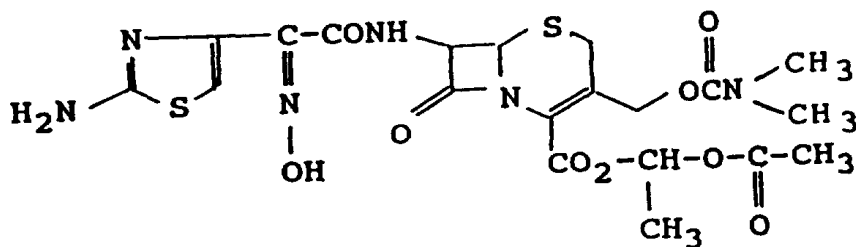
将得自实施例13的化合物与新戊酸碘化甲酯进行反应，得到标题化合物（产率：28%）。

NMR (CDCl₃, δ):

1.16-1.21(9H,m), 1.80-1.85(4H,m), 3.30-3.39(4H,m),
3.50-3.60(2H,m), 4.80-4.90,5.05,5.13(2H,m), 5.02-
5.04(1H,m),5.75-5.80(2H,m), 5.85-5.91(1H,m), 6.98
(1H,s)

实施例35

7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸1-乙酰氧基乙酯



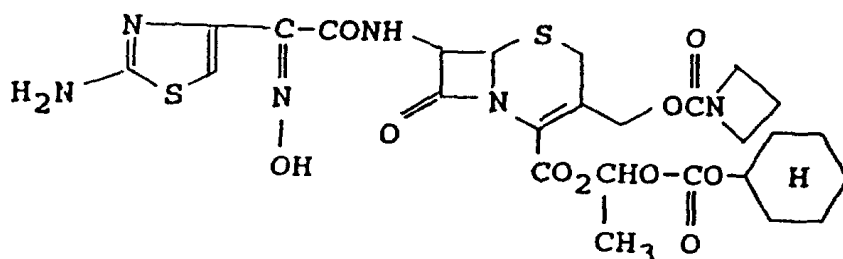
将得自实施例 1 的化合物与乙酸1-溴代乙酯反应，得到标题化合物（产率：14%）。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.55-1.58 (3H, m), 2.11 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.92-2.95
(3H, s), 3.47-3.65 (2H, m), 4.83-5.24 (3H, m), 5.83-
5.94 (1H, m), 6.98-7.15 (2H, m)

实施例36

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-氮杂环丁基) 羧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(环己氧基羧基) 乙酯



将得自实施例 8 的化合物与环己基碳酸1-碘代乙酯进行反应, 得到标题化合物 (产率: 21%)。

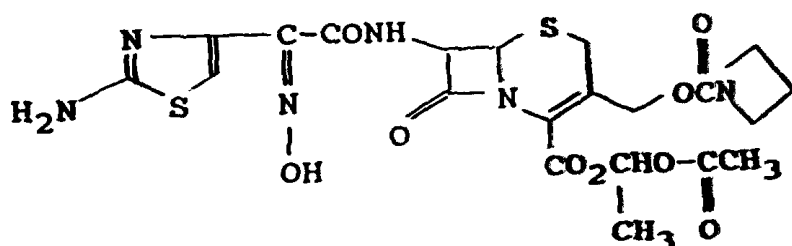
NMR (CDCl_3 , δ):

1.24 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.75-1.80 (10H, m), 2.25-
2.32 (2H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 4.00-4.06 (4H, m),
4.91, 4.98 (1H, ABq, $J=13.8\text{Hz}$), 5.03-5.07 (1H, m), 5.10-
5.13 (1H, m), 5.09, 5.18 (1H, ABq, $J=13.8\text{Hz}$), 5.90-
5.93 (1H, m), 6.93 (1/2H, q, $J=5.5\text{Hz}$), 7.03 (1/2H, q, $J=5.5$
Hz), 7.08 (1H, s)

实施例37

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-(1-

氮杂环丁基) 羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸I- 乙酰氧基乙酯



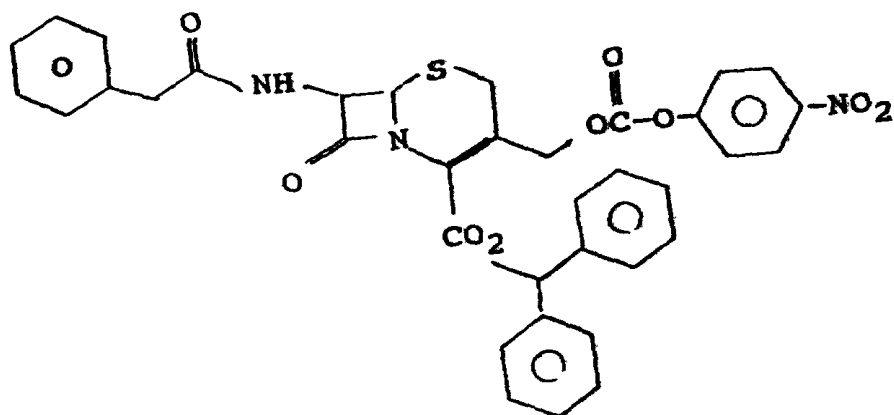
将得自实施例 8 的化合物与乙酸I-溴代乙酯进行反应，得到标题化合物。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.54-1.56 (3H, m), 2.10-2.21 (3H, m), 2.20-2.35 (2H, m),
3.45-3.65 (2H, m), 3.95-4.08 (4H, m), 4.85-4.95 (1H, m),
5.05-5.1 (2H, m), 5.87-5.95 (1H, m), 6.97-7.17 (2H, m)

制备例41

1-苯基乙酰胺基-1- 对- 硝基苯氧基羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲酯



在冰冷却下，将吡啶 (2.43 克; 0.031 摩尔) 滴入1-苯基乙酰胺基

-3- 羧甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲酯 (15.8 克; 0.031 摩尔) 和氯甲酸对- 硝基苯酯 (6.19 克; 0.031 摩尔) 的四氢呋喃(160 毫升) 的悬浮液中, 然后在同样温度下搅拌25 分钟。

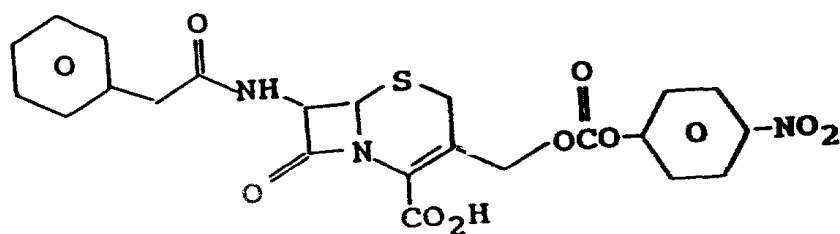
将反应混合物倒入乙酸乙酯和水的混合溶剂中并收集乙酸乙酯层。所得到的乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液洗并用无水硫酸镁干燥。然后, 减压蒸去溶剂。加入异丙醚于残留物中并研制之。过滤所得的混合物以收集固体。在空气中干燥固体, 得1- 苯基乙酰胺基-3- 对- 硝基苯氧基羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲酯 (18.8 克; 产率: 90.2%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

3.40, 3.60 (2H, ABq, $J=18.5\text{Hz}$), 3.61, 3.66 (2H, ABq, $J=13.6\text{Hz}$), 4.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.97, 5.24 (2H, ABq, $J=13.2\text{Hz}$), 5.88 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 6.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 7.24-7.42 (17H, m), 8.23-8.28 (2H, m)

制备例42

1- 苯基乙酰胺基-3- 对- 硝基苯氧基羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸



在冰冷却下, 将三氟乙酸 (11 毫升) 滴入1- 苯基乙酰胺基-3- 对-

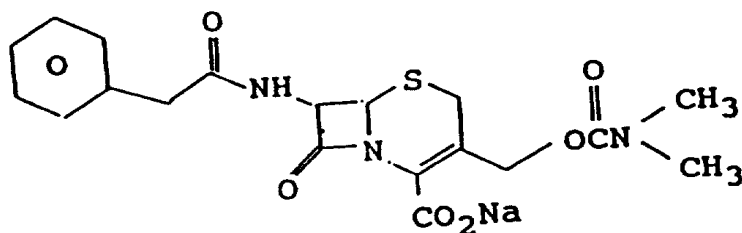
硝基苯氧基羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲酯 (6.79 克, 0.01 摩尔) 的二氯甲烷 (14 毫升) 溶液中, 然后搅拌50分钟。将反应混合物倒入异丙醚中。过滤收集得到的沉淀, 以异丙醚洗涤并在空气中干燥后, 得7-苯基乙酰胺基-3- 对- 硝基苯氧基羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸 (4.50 克; 产率: 87.7%)。

NMR (DMSO, δ):

3.49, 3.57 (2H, ABq, $J=14.0\text{Hz}$), 3.60, 3.71 (2H, ABq, $J=18.1\text{Hz}$), 4.95, 5.24 (2H, ABq, $J=12.5\text{Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.72 (1H, dd, $J=4.9, 8.6\text{Hz}$), 7.19-7.28 (5H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.28-8.35 (2H, m), 9.12 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

制备例43

7-苯基乙酰胺基-3-N, N- 二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸钠



在冰冷却下, 将50% 二甲胺(1.8 克; 0.02 摩尔) 的水溶液滴加入7-苯基乙酰胺基-3- 对- 硝基苯氧基羧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲酯的四氢呋喃 (36 毫升) 和水(4 毫升) 的溶液中。在同样温度下, 搅拌该溶液10分钟。将反应混合物倒入乙酸乙酯和1N盐酸的混合物中, 然后收集有机层。相继用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后用硫酸镁

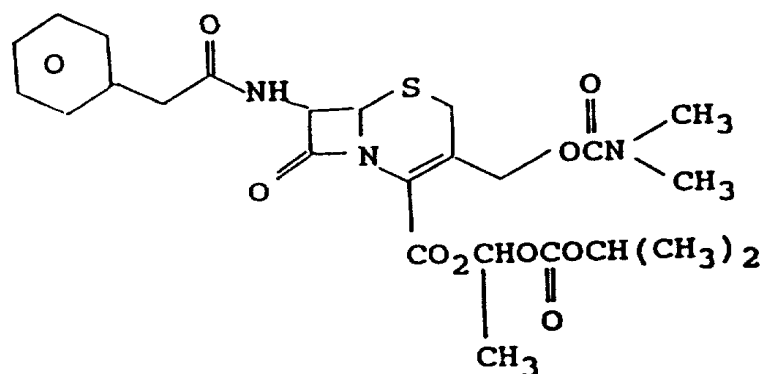
干燥。减压蒸去溶剂，残留物悬浮于甲醇中并向其中加入乙酸钠(984毫克；0.012摩尔)的甲醇溶液。减压浓缩所得到的溶液，当出现沉淀时即停止浓缩。向其中加入2-丙醇后，过滤收集沉淀并在空气中干燥，得到7-苯基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠(2.25克；产率：51.0%)。

NMR (D_2O , δ):

2.74 (6H, s), 3.21, 3.47 (2H, ABq, $J=17.9\text{Hz}$), 3.51, 3.57 (2H, ABq, $J=14.8\text{Hz}$), 4.51, 4.74 (2H, ABq, $J=12.6\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 5.48 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.18-7.28 (5H, m)

制备例44

7-苯基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基)乙酯



在冰冷却下，将异丙基-1-碘代乙基碳酸酯(1.29克；5毫摩尔)加到7-苯基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠(2.2克；5毫摩尔)的N,N-二甲基甲酰胺(20毫升)的溶液中，接着同样温度下搅拌30分钟。将反应混合物倒入乙酸乙酯和水的混合物

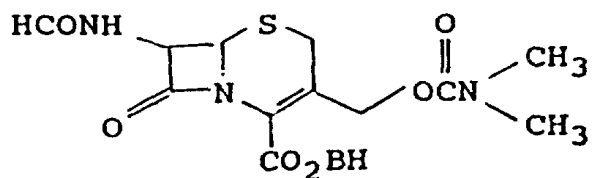
中并分离乙酸乙酯层。相继以水和饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，然后以硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残留物以硅胶柱层析纯化，得到7-苯基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸1-(异丙氧基羰氧基)乙酯(1.43克;产率:52.1%)。

NMR (CDCl_3 , δ)

1.22-1.29(6H,m), 1.26(3H,d,J=5.5Hz), 2.85(6H,s),
3.35,3.48(1H,ABq,J=18.4Hz), 3.36,3.49(1H,ABq,
J=18.4Hz), 3.55(2H,s), 4.75-4.88(3H,m), 5.04,5.10
(2H,ABq,J=13.9Hz), 5.71-5.76(1H,m), 6.77-6.82
(1H,m), 6.91(0.5H,q,J=5.5Hz), 6.94(0.5H,d,J=8.9Hz),
7.19-7.29(5H,m)

实施例38

7-甲酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯



在冰冷却下，将7-甲酰胺基-3-羟基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯(2.12克;5毫摩尔)和吡啶(0.395克;5毫摩尔)的四氢呋喃(15毫升)溶液加到三氯甲基氯甲酸酯(0.3毫升;2.5毫摩尔)的四氢呋喃(10毫升)溶液中。70分钟后，向所得的溶液中滴入其中溶有二甲胺(0.45克;5毫摩尔)的四氢呋喃(1毫升)溶液，再搅拌25分钟。往反应混合物中加入乙酸乙酯(50毫升)，以水洗涤有机层，并以硫酸镁干燥后减压浓

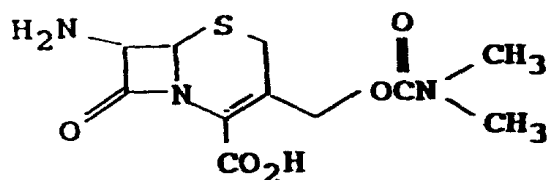
缩。残留物以硅胶柱层析纯化，得到目的化合物(1.1克；产率：44%)。

NMR (CDCl₃, δ):

2.82(3H,s), 2.88(3H,s), 3.42,3.57(2H,ABq,J=18.4Hz),
4.82,5.09(2H,ABq,J=13.9Hz), 4.97(1H,d,J=4.8Hz),
5.91(1H,dd,J=4.8Hz,9.3Hz), 6.66(1H,d,J=9.3Hz),
6.94(1H,s), 7.25,7.45(10H,m), 8.20(1H,s)

实施例39

7-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸



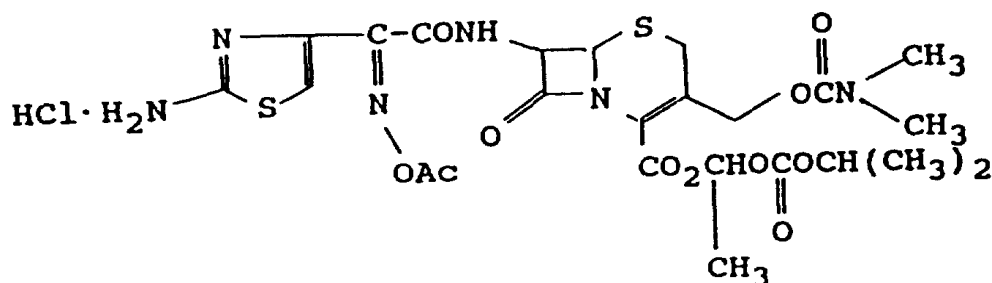
将7-甲酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠(5.0克；14.25毫摩尔)溶于甲醇(45毫升)中。在室温下，向其中加入溶有浓盐酸(10毫升)的甲醇(30毫升)溶液。搅拌3小时后，减压浓缩反应混合物。加水(50毫升)于浓缩液中。在冰冷却下，以1N苛性钠溶液将所得溶液的pH值调到2.1。过滤收集生成的沉淀，得到标题化合物(1.82克；42%)。

NMR (DMSO-d₆, δ):

2.81(3H,s), 2.82(3H,s), 3.45,3.58(2H,ABq,J=18.1Hz),
4.60,4.98(2H,ABq,J=13.0Hz), 4.77-4.80(1H,m), 4.97-
5.00(1H,m)

实施例40

7 β - [2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙酰氧基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基-)乙酯盐酸盐



将7-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基-)乙酯于四氢呋喃(440毫升)中,并向其中加入N,O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺(35毫升)。

在冰冷却下,向所得溶液中逐步加入2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙酰氧基亚氨基乙酰胺盐酸盐(15.8克)。

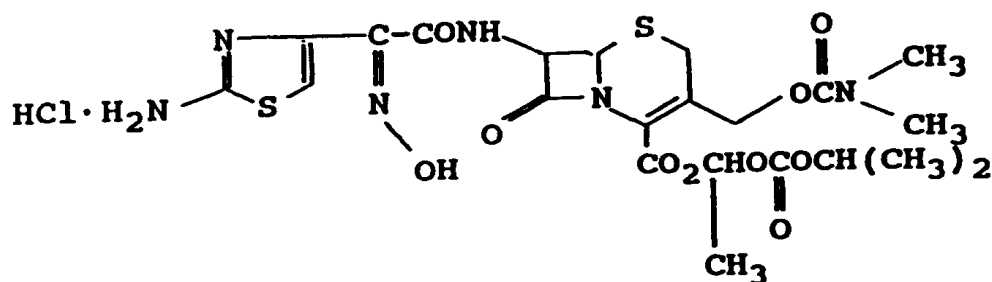
将反应混合物加热到室温并搅拌30分钟,然后加入乙酸乙酯(600毫升)、水(40毫升)和饱和氯化钠水溶液(25毫升)到反应混合物中并分出有机层。以饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,有机层用硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂,得到标题化合物(31.5克;产率:99%)。

NMR (CD₃OD, δ):

1.27-1.29(6H,m), 1.54(3H,d,J=5.5Hz), 2.23(3H,s),
2.92(6H,d,J=8.4Hz), 3.60(1H,d,J=18Hz), 3.74(1H,
dd,J=9Hz,18Hz), 4.81-5.16(3H,m), 5.22(1H,dd,
J=5Hz;12Hz), 5.97(1H,dd,5Hz,15Hz), 6.85(0.5H,dd,
J=5Hz,10Hz), 6.94(0.5H,dd,J=5Hz,10Hz), 7.19(1H,s)

实施例41

7β - [2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-羟基亚氨基乙酰胺基] -3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯盐酸盐



在冰冷却下，将浓盐酸(8.6毫升) 滴加到从实施例40得到的 7β - [2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙酰氧基亚氨基乙酰胺基] -3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯 (10.8克; 15.9毫摩尔) 的甲醇(108升) 溶液中。在滴加完毕后，室温搅拌该溶液 3小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(540毫升) 。有机层以水洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。将异丙醚加入残留物中，过滤收集固体，得到标题化合物(8克; 产率: 80%)。

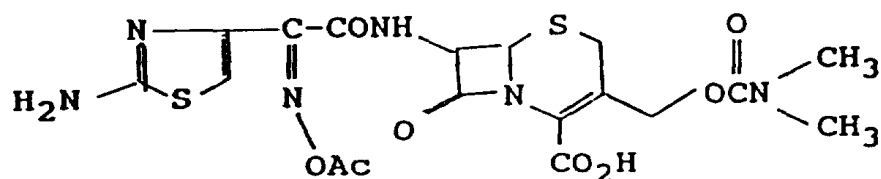
本实施例得到的化合物的HPLC和TLC 数据与实施例20的化合物一致。

NMR (CD₃OD, δ):

1.27 1.29 (6H,m), 1.54 (3H,d,J=5.5Hz), 2.91 (3H,s),
2.93 (3H,s), 3.57, 3.67 (1H,ABq,J=14.7Hz), 3.57, 3.69
(1H,ABq,J=14.7Hz), 4.78 4.9 (2H,m), 5.06 (0.5H,d,
J=13.6Hz), 5.17 (0.5H,d,J=13.4Hz), 5.19 (0.5H,d,
J=5Hz), 5.22 (0.5H,d,J=5Hz), 5.91 (0.5H,d,J=5Hz),
5.95 (0.5H,d,J=5Hz), 6.85 (0.5H,q,J=5.5Hz),
6.94 (0.5H,q,J=5.5Hz), 6.97 (1H,s)

实施例42

1 β - [2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙酰氧基亚氨基乙酰胺基] -3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸



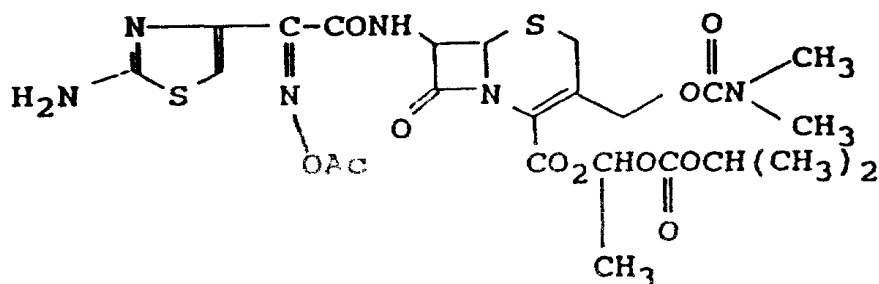
将1-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 (0.2克; 0.66毫摩尔) 悬浮于乙酸乙酯(4毫升) 中。向此悬浮液中加入N,0-双三甲基甲硅烷基乙酰胺 (0.49毫升) 并使之溶解。

在冰冷却下, 将2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙酰氧基亚氨基乙酰胺基乙酰胺盐酸盐(0.189克; 0.664毫摩尔) 逐渐加入到所得的溶液中。

将反应混合物加热到室温并搅拌30分钟。加入甲醇(0.2毫升), 然后减压浓缩。所得残留物以反相柱层析纯化, 得到标题化合物(138毫克; 产率: 41%)。

实施例43

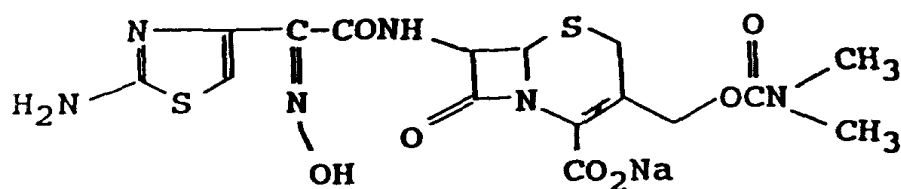
1 β - [2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙酰氧基亚氨基乙酰胺基] -3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯



将从上述得到的 1β - [2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙酰氧基亚氨基乙酰胺基] -3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 (2.17克; 4.24毫摩尔) 溶于乙酸乙酯 (30毫升) 中。向该溶液中加入二环己胺 (1.35毫升), 过滤收集生成的沉淀。将所得到的二环己胺盐 (1.7克; 2.45毫摩尔) 于N,N-二甲基乙酰胺 (10毫升) 中, 在冰冷却下, 向该溶液中加入1-碘代乙基异丙基碳酸酯 (758毫克; 2.94毫摩尔), 然后搅拌 1 小时。将乙酸乙酯加到反应混合物中, 以水洗涤该溶液然后用硫酸镁干燥。减压浓缩后, 向浓缩物中加入异丙醚, 过滤收集生成的固体, 得到标题化合物。本实施例得到的化合物的HPLC和TLC 数据与实施例40的化合物一致。

实施例44

1β - [2-[2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-羟基亚氨基乙酰胺] -3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



将1-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 (0.5克; 1.66毫摩尔) 悬浮于乙酸乙酯 (10毫升) 中。向悬浮液中加入N,O-双三甲基甲硅烷基乙酰胺 (1.23毫升) 并使之溶解。

在冰冷却下, 将2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-乙酰氧基亚氨基乙酰胺盐酸盐 (0.52克; 1.83毫摩尔) 逐渐加到该溶液中。

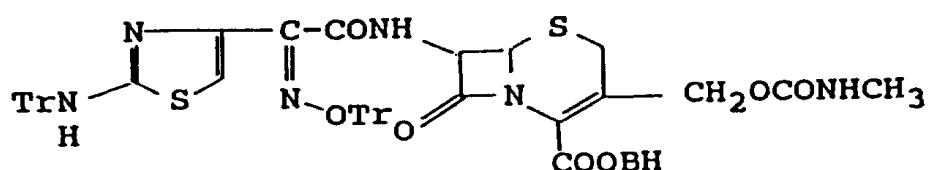
反应混合物加热至室温, 并搅拌30分钟。然后, 将甲醇 (0.5毫升) 和乙酸乙酯 (10毫升) 加到反应混合物中, 过滤收集由此生成的沉淀。溶该沉淀于甲醇 (5毫升) 中, 加入浓盐酸 (0.5毫升) 后, 搅拌30分钟。

浓缩后，以碳酸氢钠水溶液调节反应混合物的pH至 7，用反相柱层析纯化，得到标题化合物(349 毫克；50%)。

本实施例的化合物的物理化学性质，如N. M. R 谱、HPLC和TLC 均与实施例 1 的化合物一致。

制备例45

7- [(Z)-2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基)-2- 三苯甲基氧基亚氨基乙酰胺基] -3-N- 甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲酯



将7- 甲酰胺基-3- 一甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸二苯甲酯 (3.54 克) 加到四氢呋喃 (40 毫升) 和甲醇 (40 毫升) 中。 然后，在室温下加浓盐酸(3.6 毫升) 于该溶液中，接着在同样温度下搅拌 3 小时。减压浓缩反应混合物，以乙酸乙酯稀释所得到的残留物，接着用碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，以无水硫酸钠干燥后，蒸去溶剂。

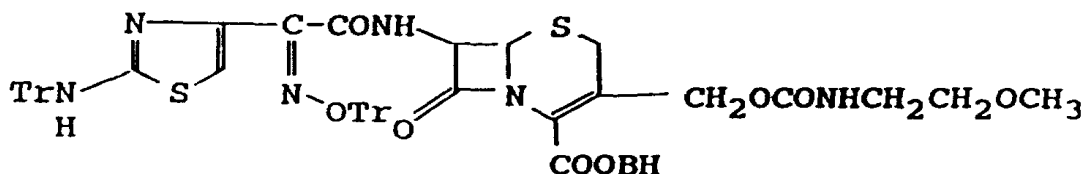
在室温下，在由此得到的残留物中加入下述另外制备的溶液，该溶液是将2- 三苯甲基氧基亚氨基-2-(2- 三苯甲基氨基噻唑-4- 基) 乙酸 (4.9 克)、二环己基碳化二亚胺(1.52 克) 和1-羟基-1H-苯并三唑(1.0 克) 加到四氢呋喃 (30 毫升) 中并搅拌30分钟制得的。室温下，所得的溶液搅拌过夜，过滤反应混合物。以乙酸乙酯水溶液稀释滤液，稀释液依次以1N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，接着用无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂，残留物以柱层析(SiO_2 ; 苯: 乙酸乙酯 =6:1) 纯化，得到标题化合物(5.39 克；66%)。

NMR (CDCl₃, δ):

2.75 (3H, d, J=5Hz), 3.25, 3.52 (2H, ABq, J=18Hz),
4.40 (1H, d, J=5Hz), 4.77, 5.07 (2H, ABq, J=14Hz),
5.05 (1H, d, J=5Hz), 6.10 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz),
6.43 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.21-7.39 (40H, m)

制备例46

7- [(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基亚氨基
乙酰胺基]-3-N-(2-甲氧基乙基)-氨基甲酰基氧基甲基-3-头孢烯-4-
甲酸二苯甲酯



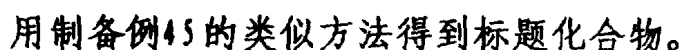
用制备例45的类似方法得到标题化合物 (产率: 53%)。

NMR (CDCl₃, δ):

3.32-3.38 (5H, m), 3.42 (2H, t, J=5Hz), 3.25, 3.49
(2H, ABq, J=18Hz), 4.78, 5.05 (2H, ABq, J=12Hz),
5.08 (1H, d, J=5Hz), 6.1 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6.42 (1H, s),
6.94 (1H, s), 7.3-7.4 (40H, m)

制备例47

7- [(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基乙酰胺
基]-3-N-(2-氟乙基)-氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲
酯

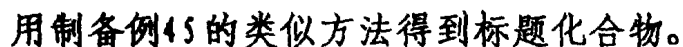


NMR (CDCl₃, δ):

3.1-3.4 (4H,m), 4.2-4.4 (2H,m), 4.85 (2H,ABq,J=14Hz),
4.92 (1H,d,J=4.9Hz), 6.04 (1H,dd,J=4.9Hz,8.9Hz),
6.44 (1H,s), 6.95 (1H,s), 7.1-7.5 (40H,m)

制备例48

7- [(Z)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-三苯甲基氧基乙酰胺基]-3-N-(2,2,2-三氟乙基)-氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯

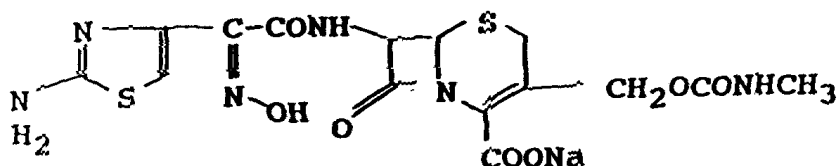


NMR (CDCl₃):

3.21 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 3.52-3.58 (2H, m), 4.88 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 4.91 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 6.03 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 8.8Hz), 6.45 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.13-7.47 (40H, m)

实施例45

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



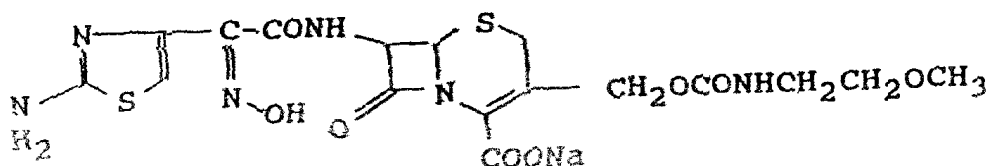
在冰冷却下，将三氟乙酸 (20 毫升) 加到制备例45得到的化合物的茴香醚 (25 毫升) 溶液中，接着在同样温度下搅拌 1 小时。往反应混合物中加入异丙醚，过滤收集沉淀。于该粉状固体中加入甲酸 (35 毫升)，接着在室温搅拌 1 小时。减压蒸去溶剂并以甲醇稀释残留物。再将乙酸钠 (1.0 克) 加入该溶液中，蒸去甲醇。所得残留物以乙酸乙酯稀释，然后使之在异丙醚中生成粉状物。该粉状物用液相层析纯化，得到标题化合物 (326 毫克；产率：14%)。

NMR (D_2O, δ):

2.54 (3H, s), 3.21, 3.51 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.60, 4.70 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5.06 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.69 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, s)

实施例46

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-(2-甲氧基乙基)-氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



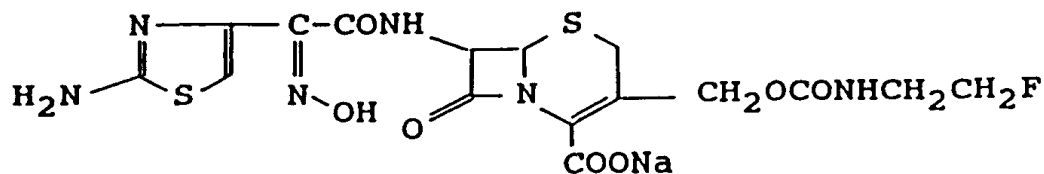
制备例46得到的化合物以实施例45的类似方式进行处理, 得到标题化合物 (产率: 46%)。

NMR (D_2O, δ):

3.17 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.20 (3H, s), 3.26, 3.53 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.40 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.55, 4.76 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.71 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),

实施例47

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-(2-氟乙基)-氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



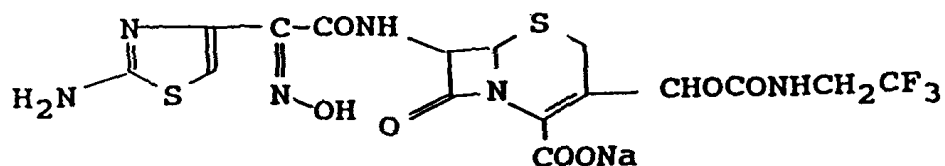
制备例47所得的化合物以实施例45的类似方式处理, 得到标题化合物。

NMR (D_2O, δ):

3.2-3.5 (4H, m), 4.2-4.4 (2H, m), 4.65 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 5.05 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.68 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, s)

实施例48

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-(2,2,2-三氟乙基)-氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



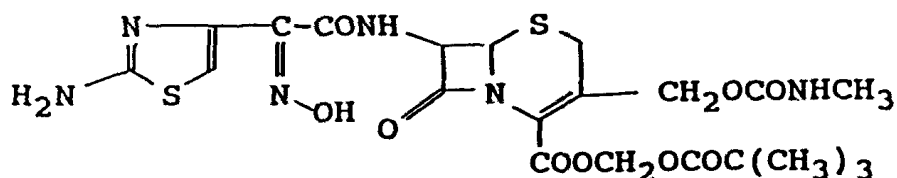
制备例48所得的化合物以实施例45的类似方式处理，得到标题化合物。

NMR (D_2O , δ):

3.39 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.66-3.73 (2H, m), 4.71 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 5.08 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, s)

实施例49

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



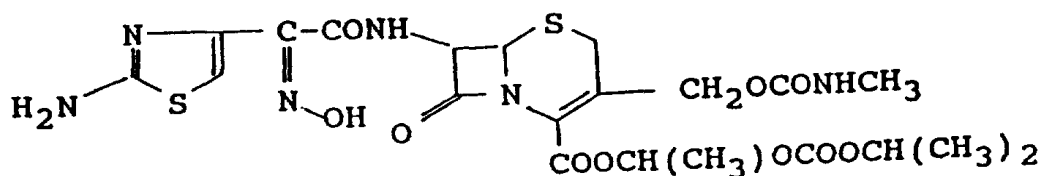
向实施例45所得的化合物(106毫克)的N,N-二甲基乙酰胺(2毫升)溶液中加入新戊酸碘代甲酯(51毫克),接着在同样温度下搅拌1小时。于该反应混合物中加入乙酸乙酯和水,然后收集乙酸乙酯层,并以饱和氯化钠水溶液洗涤,然后以无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂,残留物溶于乙酸乙酯并于其中加入异丙醚。过滤收集生成的沉淀,并以异丙醚洗涤,得到标题化合物(44毫克;产率:35%)。

NMR (CDCl_3, δ):

1.13-1.15 (9H, m), 2.70 (3H, s), 3.42-3.59 (2H, m), 4.72-4.76 (1H, m), 4.95-5.05 (2H, m), 5.78-5.81 (1H, m), 5.81-5.89 (2H, m), 6.93 (1H, s)

实施例50

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯



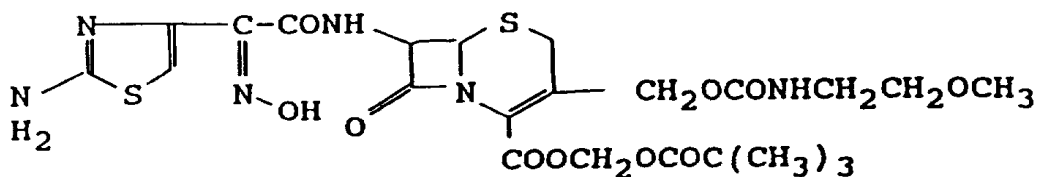
按实施例49的同样方式得到标题化合物 (产率: 55%)。

NMR ($\text{CD}_3\text{OD}, \delta$):

1.25-1.35 (9H, m), 1.51-1.57 (3H, m), 2.70 (3H, s), 3.48-3.70 (2H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 5.02-5.09 (1H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.16-5.21 (1H, m), 5.90-5.95 (1H, m), 6.75 (1H, s), 6.84-6.95 (1H, m)

实施例51

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-(2-甲氧基乙基)-氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



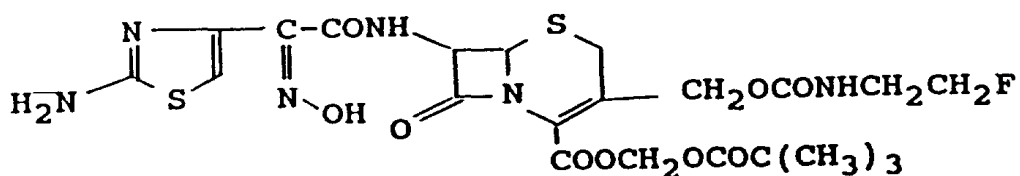
制备例46所得的化合物按实施例49的类似方式处理，得到标题化合物。

NMR (CDCl_3, δ):

1.26-1.28 (9H, m), 3.36-3.40 (5H, m), 3.47-3.50 (3H, m),
3.62 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 4.84, 5.10 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$),
5.04 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 5.86, 5.96 (2H, ABq, $J=5\text{Hz}$), 5.91-
5.94 (1H, m), 7.05 (1H, s)

实施例52

7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-(2-氟乙基)-氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



制备例47所得的化合物按实施例49的类似方式处理，得到标题化合物。

NMR ($\text{CD}_3\text{OD}, \delta$):

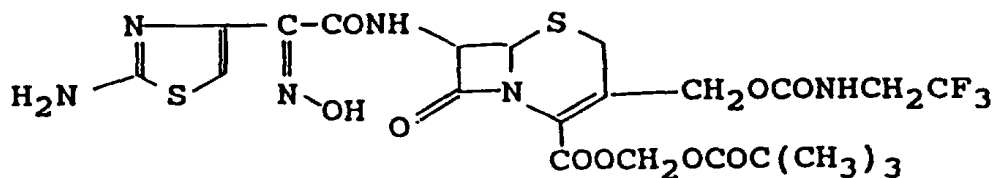
1.22 (9H, s), 3.3-3.4 (2H, m), 3.63 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),

4.35-4.50 (2H, m), 4.96 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$),

5.20 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.83-5.94 (3H, m), 6.76 (1H, s)

实施例53

7- [(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N-(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸新戊酰氧基甲酯



制备例48所得的化合物按实施例49的类似方式处理, 得到标题化合物。

NMR ($\text{CD}_3\text{OD}, \delta$):

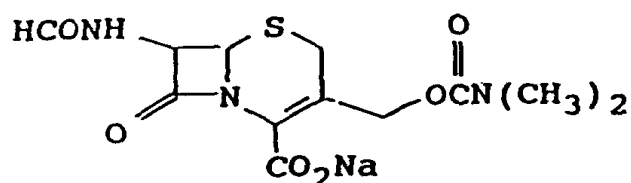
1.21 (9H, s), 3.61 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.74-3.81 (2H, m),

5.00 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.19 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.83-

5.94 (3H, m), 6.76 (1H, s).

实施例54

7-甲酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



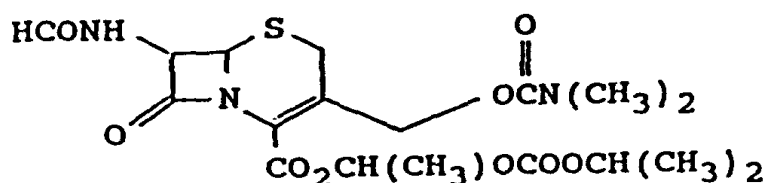
溶7-甲酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯(139克)于二氯甲烷(1.4升)中,向该溶液中加入茴香醚(69.5毫升)和三氟乙酸(348毫升),接着搅拌30分钟。反应后,减压蒸去溶剂。所得残留物溶于小量乙酸乙酯,以异丙醚和乙醚混合物溶剂进行研制,过滤收集沉淀的结晶。然后将结晶溶于甲醇(500毫升),加入乙酸钠(34.5克)和异丙醇(500毫升)。过滤收集生成的结晶,以异丙醚洗涤结晶,在空气中干燥,得到标题化合物(80.2克;产率:82%)。

NMR (D_2O , δ):

2.75(6H,s), 3.30,3.53(2H,ABq, $J=18.1\text{Hz}$),
4.53,4.81(2H,ABq, $J=12.8\text{Hz}$), 5.00(1H,d, $J=4.8\text{Hz}$),
5.61 (1H,d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.08(1H,s)

实施例55

7-甲酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸1-(异丙氧基羰氧基)乙酯



溶实施例54所得的化合物(84克)于二甲基甲酰胺(420毫升)中,

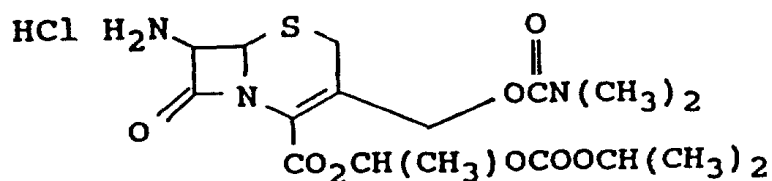
在冰冷却下，往所得溶液中加入碘-1-异丙氧基羰氧基乙烷 (61.7克)，接着搅拌 2 小时。在反应后，将反应混合物倒入水和乙酸乙酯的混合溶剂中。放置该混合物并收集有机层，相继以水、10% 硫代硫酸钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，并以硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残留物以柱层析纯化，得到标题化合物 (44.7 克；产率：40%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.29-1.34 (6H, m), 1.57-1.59 (3H, m), 2.91 (6H, s), 3.46-3.62 (2H, m), 4.86-5.22 (4H, m), 5.88-5.95 (1H, m), 6.39 (0.5H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 6.47 (0.5H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.88-6.92 (0.5H, m), 6.98-7.02 (0.5H, m), 8.27 (0.5H, s), 8.28 (0.5H, s)

实施例56

7-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基)乙酯盐酸盐



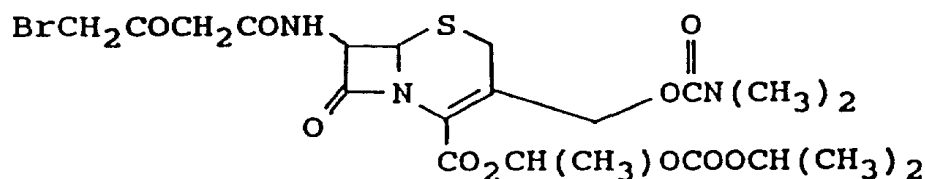
将实施例55所得的化合物 (44.2 克) 于甲醇 (440 毫升) 和四氢呋喃 (220 毫升) 的混合溶剂中之后，加入浓盐酸 (45 毫升)，接着在室温搅拌 5 小时。反应后减压蒸去溶剂，残留物倒入水和乙酸乙酯混合溶剂中。以碳酸氢钠水溶液将该溶液的 pH 值调至 6.5，收集有机层，以饱和氯化钠溶液洗涤。有机层以硫酸钠干燥后，加入盐酸的乙酸乙酯溶液。减压蒸去溶剂，得到标题化合物 (47 克；产率：100%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.23-1.30 (6H, m), 1.54-1.57 (3H, m), 2.90 (6H, s),
3.49, 3.81 (1H, ABq, $J=17.0\text{Hz}$), 3.50, 3.80 (1H, ABq,
 $J=17.2\text{Hz}$), 4.86-5.29 (5H, m), 6.83-6.86 (1H, m)

实施例57

7-(4-溴-3-氧代丁酰胺基)-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基)乙酯



溶双烯酮 (0.92 毫升) 于二氯甲烷 (10 毫升) 中之后, 使该溶液冷却至 -30°C 并加以搅拌。向反应混合物中滴加含溴 (0.66 毫升) 的二氯甲烷 (3 毫升) 溶液以制备 4-溴-3-氧代丁酰溴。

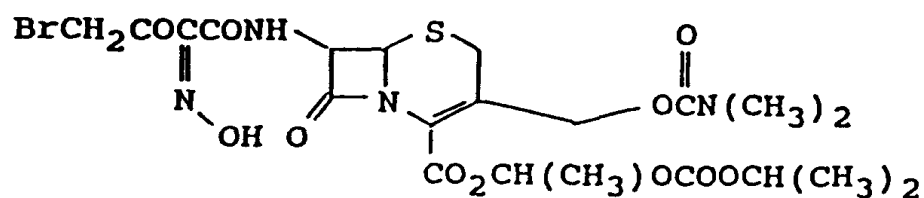
另外, 将 7-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-异丙氧基羰氧基)乙酯 (5.05 克) 与双三甲基甲硅烷基乙酰胺 (5.8 毫升) 一起溶于二氯甲烷 (60 毫升) 中。在 -30°C 下向其中滴入上述制得的 4-溴-3-氧代丁酰溴溶液, 在冰冷却下搅拌 1 小时。该反应混合物依次以水和饱和氯化钠溶液进行洗涤, 以无水硫酸镁干燥后减压浓缩。该浓缩物用装有 150 克硅胶的层析柱进行纯化, 得到标题化合物 (4.8 克; 68.9%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.28-1.34 (6H, m), 1.59 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2.92 (6H, s),
3.49, 3.88 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 3.51-3.75 (2H, m), 4.03-
4.07 (2H, m), 4.85-5.27 (4H, m), 5.80-5.90 (1H, m),
6.91 (0.5Hq, $J=5\text{Hz}$), 7.00 (0.5H, q, $J=5\text{Hz}$)

实施例58

7-(4-溴-3-氧代-2-羟基亚氨基丁酰基氨基)-3-N,N-二甲基氨基
甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸1-异丙氧基羰基氧基) 乙酯



将实施例57得到化合物(4.5克) 溶于乙酸 (45毫升) 并在冰冷却下加入亚硝酸钠 (0.58克), 然后在室温下搅拌一小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯, 用水和饱和氯化钠溶液洗涤该溶液, 以无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。浓缩物用装有 100克硅胶的层析柱进行纯化, 得到标题化合物 (3.76克; 产率: 79.6%)。

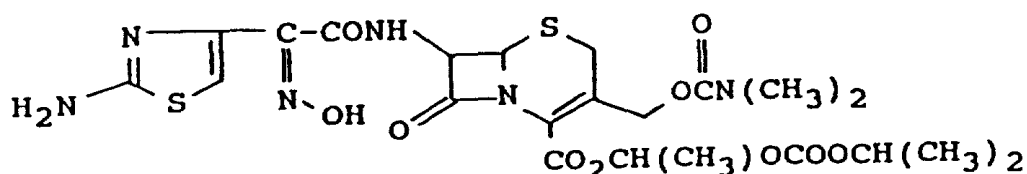
NMR (CDCl_3 , δ):

1.30-1.34 (6H, m), 1.56-1.61 (3H, m), 2.93 (6H, s), 3.50-
3.68 (3H, m), 4.54 (2H, s), 4.87-5.30 (4H, m), 5.84-
5.90 (1H, m), 6.92 (0.5H, q, $J=5.5\text{Hz}$), 7.01 (0.5H, q,
 $J=5.5\text{Hz}$), 9.40-9.45 (1H, m)

实施例59

7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,

N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯



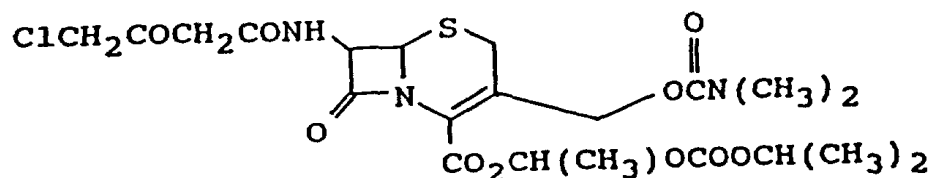
将得自实施例58的化合物(1.0克) 溶于二甲基乙酰胺(15毫升) 并向该溶液中加入硫脲(0.244克) , 接着在 5℃搅拌12小时。再向反应混合物中加入乙酸乙酯(200毫升) 。以水和饱和氯化钠溶液洗涤该溶液, 用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。使浓缩物溶于乙酸乙酯(10毫升) , 将该溶液在搅拌下滴入异丙醚(150毫升) 中。过滤收集所得沉淀然后使之干燥, 得到标题化合物(0.6克; 产率: 62.3%)。

NMR (CDCl₃, δ):

1.26-1.37(6H,m), 1.58-1.62(3H,m), 2.93(6H,s),
3.50(1H,d,J=19Hz), 3.60,3.61(together, 1H,d,
J=19Hz), 4.9-5.24(3H,m), 5.04,5.07(together,
1H,d,J=5Hz), 5.93(1H,dd,J=5Hz,8Hz), 6.92,7.02(to-
gether, 1H,q,J=5.5Hz), 7.08(1H,s)

实施例60

1- [4-氯-3- 氧代丁酰基氨基)-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯



溶双烯酮 (21 毫升) 于二氯甲烷 (60 毫升) , 冷却到 -30°C 。通氯气于该溶液中直至后者转为淡黄色。以氮气吹去过量氯气, 并减压蒸去二氯甲烷, 蒸馏残留物, 得到 4-氯-3-氧代丁酰氯, 沸点: $75-85^{\circ}\text{C}$ (8 毫升/汞柱) (7.1 克)。

另外, 溶 7-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯 (3 克) 于二氯甲烷 (45 毫升) 中, 在冰冷却下, 再加入 N,N-二甲基苯胺 (0.98 毫升) 并搅拌该溶液。在 -30°C , 将上述得到的 4-氯-3-氧代丁酰氯 (1.2 克) 的二氯甲烷 (15 毫升) 溶液滴加到反应混合物中。在冰冷却下, 搅拌该溶液 1 小时后, 相继以水和饱和氯化钠溶液洗涤, 该溶液以无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。浓缩液以装有 70 克硅胶的柱进行柱层析, 得到标题化合物 (0.59 克; 产率: 25.1%)。

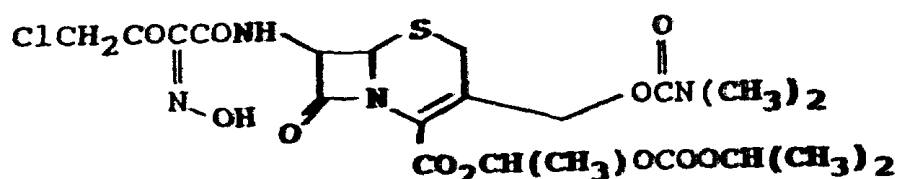
NMR (CDCl_3 , δ):

1.29-1.33 (6H, m), 1.58 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 1.58 (1.5H, s),
1.59 (1.5H, s), 2.92 (6H, s), 3.46-4.26 (6H, m), 4.85-
5.35 (4H, m), 5.80-5.87 (1H, m), 6.90 (0.5H, q, $J=5\text{Hz}$),
6.99 (0.5H, q, $J=5\text{Hz}$), 7.53 (0.5H, q, $J=9\text{Hz}$),
7.61 (0.5H, q, $J=9\text{Hz}$)

实施例 61

7-(4-氯-3-氧代-2-羟基亚氨基丁酰基氨基)-3-N,N-二甲基氨基

甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯



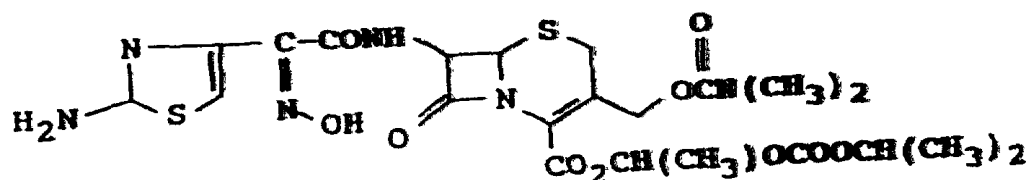
实施例60所得的化合物(0.5克)溶于二氯甲烷(5毫升)，然后在室温将乙酰氯(0.092毫升)和亚硝酸异戊酯(0.167毫升)加到该溶液中。在同样温度下，搅拌该溶液5.5小时。反应混合物用水和饱和的氯化钠溶液洗涤，以无水硫酸镁干燥，然后减压浓缩。浓缩物用硅胶柱进行层析，得到标题化合物(0.48克；产率：77.3%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.29-1.34 (6H, m), 1.59 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 2.93 (3H, s),
3.51-3.66 (2H, m), 4.78 (2H, s), 4.82-4.98 (1.5H, m),
5.14-5.31 (1.5H, m), 5.05-5.08 (1H, m), 5.84-
5.90 (1H, m), 6.91 (0.5H, q, $J=5.5\text{Hz}$),
7.00 (0.5H, q, $J=5.5\text{Hz}$), 9.35-9.40 (1H, m)

实施例61

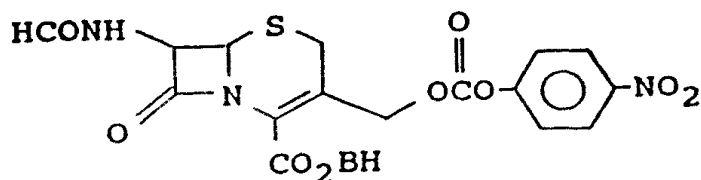
7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-[[二甲基氨基甲酰氧基甲基]-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯



实施例61所得的化合物(0.48克)溶于二甲基乙酰胺(7毫升)中,加入硫脲(0.126克),然后在5℃搅拌16小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(80毫升)。用水和氯化钠水溶液洗涤该混合物,以无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。所得沉淀溶于乙酸乙酯(5毫升)中,并将此溶液在搅拌下滴入异丙醚(70毫升)中。过滤收集沉淀,并使之干燥,得到标题化合物(0.252克;产率:50.6%)。本实施例所得的化合物的NMR和HPLC数据与得自实施例59的化合物的一致。

实施例63

7-甲酰胺基-3-对-硝基苯氧基羧氧甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯



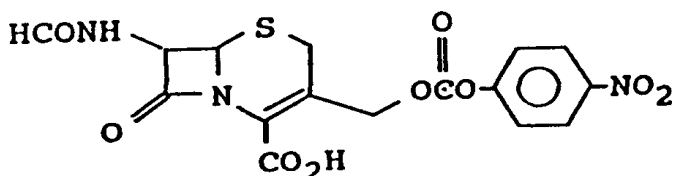
在冰冷却下, 将7-甲酰胺基-3-羟基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯(106克)和氯甲酸对-硝基苯酯(50.4克)置于四氢呋喃(700毫升)中一起搅拌。在5分钟内,向该悬浮液中滴入吡啶(19.8克)。35分钟后,将该混合物倒入乙酸乙酯(1升)和水(1升)的混合溶剂中。有机层以水(0.5毫升)洗涤两次,以饱和氯化钠溶液洗一次,然后以硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂直至其体积减小至约为400毫升。将残留物逐渐倒入异丙醚(2升)中,过滤收集生成的结晶,得到标题化合物(133克;产率90%)。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

3.67, 3.77 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.91, 5.11 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$),
5.21 (1H, $J=4.8\text{Hz}$), 5.91 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 8.5\text{Hz}$),
6.91 (1H, s), 7.2-7.5 (12H, m), 8.14 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
8.31 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.11 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

实施例64

7-甲酰胺基-3-对-硝基苯氧基羧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸



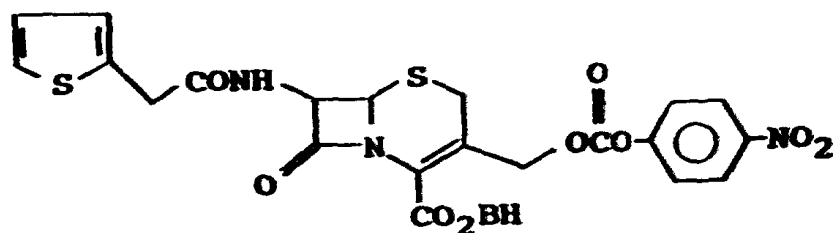
实施例63得到的化合物(133克) 在搅拌下悬浮于二氯甲烷(265毫升) 中。 在冰冷却, 在25分钟内将三氟乙酸(200毫升) 滴加到悬浮液中。10分钟后, 将该悬浮液倒入异丙醚(2.5升) 中。过滤收集生成的结晶, 以异丙醚洗涤结晶, 得到标题化合物(103克; 97.4%)。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

3.62, 3.72 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.94, 5.23 (2H, ABq,
 $J=12.6\text{Hz}$), 5.15 (1H, $J=4.9\text{Hz}$), 5.81 (1H, dd,
 $J=4.9\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.13 (1H, s),
8.30 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.07 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

实施例65

7-噻吩基乙酰胺基-3-对-硝基苯氧基羧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯



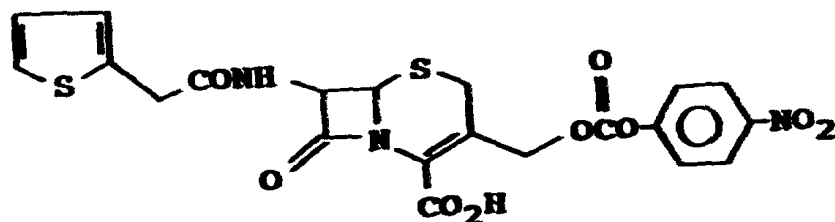
按实施例63的类似方式处理1-噻吩基乙酰胺基-3-羟基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯(1.6克)和氯甲酸对-硝基苯酯(0.6克), 得到标题化合物〔产量: 2.3 克(化学计算量的)〕。

NMR (CDCl_3 , δ):

3.43, 3.62 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 4.85 (2H, s), 4.97, 5.24 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.91 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}, 9\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 6.97-7.02 (2H, m), 7.24-7.38 (11H, m), 7.42 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.26 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例66

1-噻吩基乙酰胺基-3-对-硝基苯氧基羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸



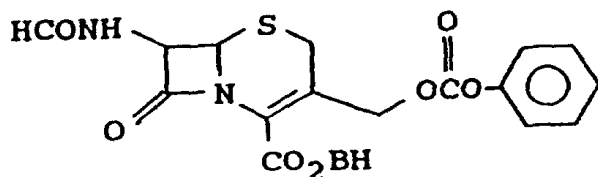
实施例65所得的化合物(1.4克)、三氟乙酸(1毫升)和茴香醚(2毫升)在冰冷却下搅拌30分钟。将反应混合物加到异丙醚(50毫升)中,过滤收集沉淀,得到标题化合物(900毫克;产率:85%)。

NMR (CD_3OD , δ):

3.57, 3.73 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 3.80 (2H, s), 5.06, 5.33
(2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 5.09 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.77 (1H, d,
 $J=4.5\text{Hz}$), 6.9-7.0 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m),
7.46 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.29 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例67

7-甲酰胺基-3-苯氧基羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸二苯甲酯



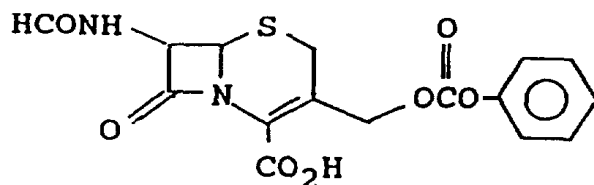
除了以氯甲酸苯酯代替氯甲酸对-硝基苯酯外,按实施例63的类似方式得到标题化合物(产率:90%)。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ):

3.66, 3.75 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 4.85, 5.05 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$),
5.21 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.91 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 8\text{Hz}$),
6.90 (1H, s), 7.17-7.50 (15H, m), 8.14 (1H, s),
9.11 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例68

7-甲酰胺基-3-苯氧基羧氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸



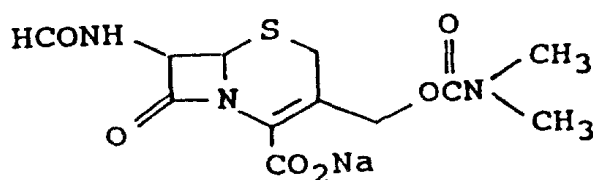
实施例67得到的化合物按实施例64的类似方式进行处理，得到标题化合物（产率：90%）。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

3.61, 3.72 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.89, 5.19 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$),
5.14 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$, 8Hz), 7.20-7.45 (5H, m),
8.12 (1H, s), 9.06 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例69

7-甲酰胺基-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠



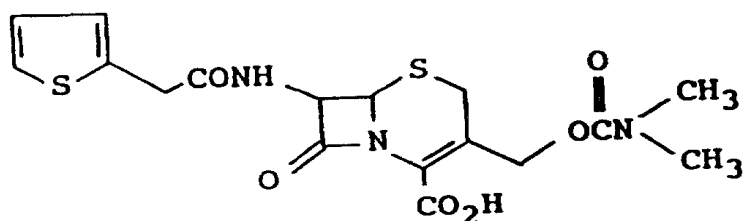
溶实施例64得到的化合物(103克)于甲醇(600毫升)中。在冰冷却下，在5分钟内将含22克二甲胺的四氢呋喃(44毫升)滴加到该溶液中。一小时后，再加入乙酸钠(24克)，然后减压浓缩。先加异丙醇(0.8升)到残留物中，再加入异丙醚(1.5升)。过滤收集产生的沉淀。溶所得固体于甲醇(0.5升)中，在形成晶体后，加入异丙醚(1.5升)，并过滤溶液，得到标题化合物(72克；产率：84%)。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

2.79 (6H, s), 3.22, 3.46 (2H, ABq, $J=17.2\text{Hz}$), 4.68, 4.94
(2H, ABq, $J=12.0\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.55 (1H, dd,
 $J=4.8\text{Hz}, 9\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例10

7-噻吩基乙酰胺基-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸



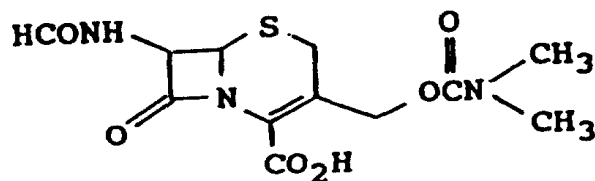
溶实施例66得到的化合物(100毫克)于N, N-二甲基甲酰胺(1毫升)中, 在冰冷却下, 将50%二甲胺(50毫克)水溶液加到该溶液中使之反应15分钟。 向此反应混合物中加入乙酸乙酯(50毫升)和水(30毫升)。然后, 收集得的有机层, 以水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 再用硫酸镁干燥并减压浓缩。加异丙醚于残留物中, 过滤收集所得固体, 得到标题化合物(60毫克; 产率: 75%)。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

2.82 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.48, 3.60 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$),
3.78 (2H, s), 4.48, 4.99 (2H, ABq, $J=11\text{Hz}$), 5.09 (1H,
d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.64 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 6.92-
7.00 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 9.12 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例71

7-甲酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧甲基-3-头孢烯-4-甲酸钠

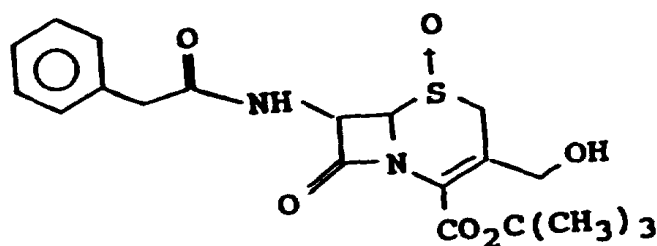


实施例68得到的化合物按实施例69的类似方式进行处理，得到标题化合物（产率：35%）。

此实施例得到的化合物在其所有的物理化学的性质，如HPLC（高效液相色谱）、TLC（薄层色谱）和NMR谱方面与实施例69得到的化合物一致。

制备例49

7-苯基乙酰胺基-3-羟基甲基-3-头孢烯-4-甲酸叔丁酯-1-氧化物



将三氟乙酸铵（41.3克；0.316摩尔）和碘化钠（23.6克；0.158摩尔）加到7-苯基乙酰胺基-3-溴代甲基-3-头孢烯-4-甲酸叔丁酯-1-氧化物（76.1克；0.158摩尔）的N,N-二甲基甲酰胺（350毫升）中，然后，在室温下搅拌。在反应混合物中从搅拌开始，经过4小时35分钟，加入三氟乙酸铵（10.3克；0.079摩尔）；从搅拌开始经过8小时5分

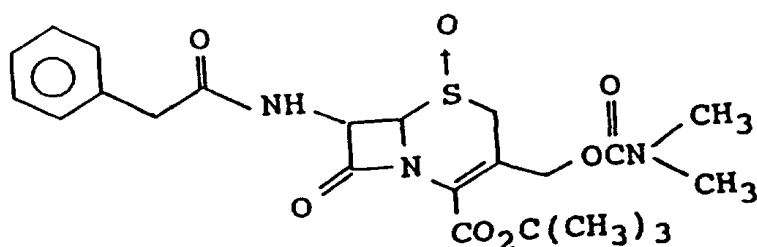
钟，加入碘化钠 (11.8 克; 0.079 摩尔)。在室温下总共继续搅拌 24 小时 25 分钟。将反应混合物倒入乙酸乙酯和水的混合物中并分离出有机层。水层用乙酸乙酯萃取两次。合并乙酸乙酯层，依次以水和饱和氯化钠水溶液洗涤后，以硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，得到 7-苯基乙酰胺基-3-羟基甲基-3-头孢烯-4-甲酸叔丁酯-1-氧化物 (63.5 克; 产率: 96.1%)。

NMR (CDCl_3 , δ):

1.58 (9H, s), 3.00 (1H, br. s), 3.17, 3.94 (2H, ABq, $J=18.7\text{Hz}$), 3.62 (2H, s), 4.13, 4.47 (2H, ABq, $J=13.2\text{Hz}$), 4.42 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.02 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}, 9.7\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 7.24-7.30 (5H, m)

制备例 50

7-苯基乙酰胺基-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸叔丁酯-1-氧化物



在冰冷却下，将 N, N'-羰基二咪唑 (24.5 克; 0.151 摩尔) 加入 7-苯基乙酰胺基-3-羟基甲基-3-头孢烯-4-甲酸叔丁酯-1-氧化物 (63.5 克; 0.151 摩尔) 的四氢呋喃 (500 毫升) 溶液中，然后，在同样温度搅拌 50 分钟。反应混合物倒入乙酸乙酯和水的混合物中，收集乙酸乙酯层。乙酸乙酯层依次以水和饱和氯化钠水溶液洗涤后，以硫酸镁干

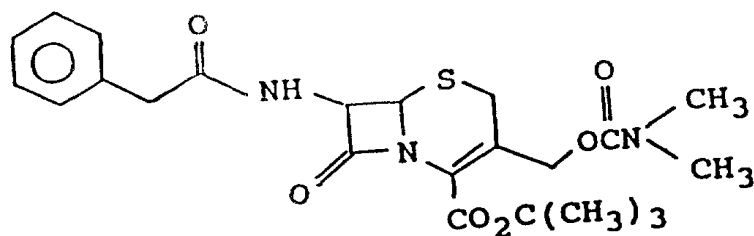
燥。滤除干燥剂，去冰冷却下，往滤液中加入50%二甲胺(13.6克；0.151摩尔)水溶液，不改变温度，继续搅拌3小时45分钟。将反应混合物倒入乙酸乙酯和1N盐酸的混合物中，分出乙酸乙酯层，水层以乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层，依次以水和饱和的氯化钠水溶液洗涤，以硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残留物以硅胶柱层析进行纯化，得到7-苯基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸叔丁酯(15.8克；产率：21.2%)。

NMR (δ , CDCl_3):

1.13(9H,s), 2.88(3H,s), 2.89(3H,s), 3.17,3.80
(2H,ABq,J=19.0Hz), 3.62(2H,s), 4.42(1H,d,J=4.8Hz),
4.70,5.31(2H,ABq,J=14.1Hz), 6.03(1H,dd,J=4.8Hz,
9.9Hz), 6.77(1H,d,J=9.9Hz), 7.25-7.36(5H,m)

制备例51

7-苯基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸叔丁酯



在干冰-甲醇冷却下，往7-苯基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸叔丁酯-1-氧化物(15.8克；0.0322摩尔)的N,N-二甲基甲酰胺(120毫升)的溶液中加入三氯化磷(8.4毫升；0.0963摩尔)，勿使溶液温度升到 -15°C 以上，然后，在干

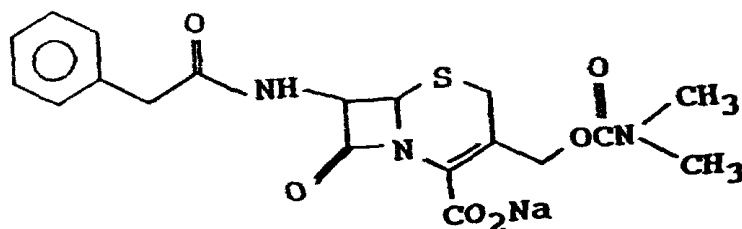
冰- 甲醇冷却下, 继续搅拌20分钟。在反应混合物以乙酸乙酯稀释后, 在干冰- 甲醇冷却下, 逐渐加水于混合物中, 勿使液体温度升到-10℃以上。收集乙酸乙酯层, 水层以乙酸乙酯萃取, 合并乙酸乙酯, 依次以水和饱和的氯化钠溶液洗涤后, 用硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂。残留物以硅胶柱层析进行纯化, 得到7- 苯基乙酰胺基-3- N, N- 二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸叔丁酯(9.3克; 产率: 60.8%)。

NMR (δ , CDCl_3):

1.48(9H, s), 2.88(3H, s), 2.89(3H, s), 3.34, 3.50
(2H, ABq, $J=18.5\text{Hz}$), 3.63(2H, ABq, $J=13.6\text{Hz}$),
4.92(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.77, 5.09(2H, ABq, $J=13.6\text{Hz}$),
5.81(1H, dd, $J=4.9\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$), 6.19(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$),
7.24-7.36(5H, m)

制备例52

7- 苯基乙酰胺基-3- N, N- 二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸钠



在冰冷却下, 将三氟乙酸(9毫升) 滴入7- 苯基乙酰胺基-3- N, N- 二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸叔丁酯(9.2克) 的茴香醚(4.5毫升) 和二氯甲烷(50毫升) 的溶液中。4.5 小时以后, 在同样温度下, 再滴加入三氟乙酸(18毫升)。在温度不变下, 从滴加开始总共

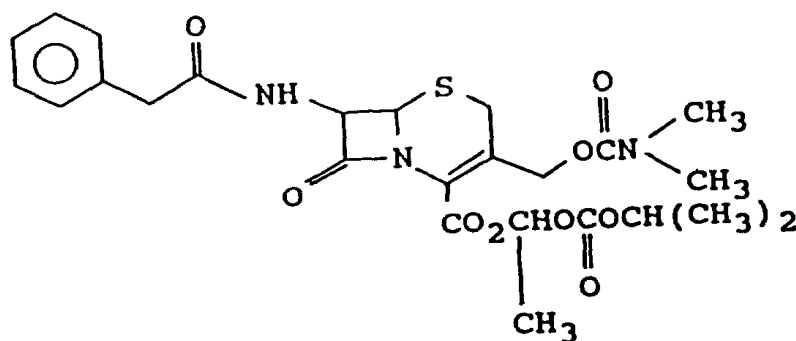
继续搅拌 6 小时 20 分钟。减压浓缩反应混合物，然后加入异丙醚。倾析除去上清液，残留物溶于甲醇。向该溶液中加入乙酸钠 (1.05 克) 并搅拌到形成均匀体系。之后，往里再加入异丙醚。过滤收集沉淀，以异丙醚洗涤后，减压干燥。以 ODS 纯化沉淀，得到 7-苯基乙酰胺基-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸钠 (2.2 克; 产率: 25.8%)。

NMR (δ , D_2O):

2.74 (6H, br. s), 3.21, 3.47 (2H, ABq, $J=17.9\text{Hz}$),
3.51, 3.57 (2H, ABq, $J=14.8\text{Hz}$), 4.51, 4.74 (2H, ABq,
 $J=12.6\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 5.48 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$),
7.18-7.28 (5H, m)

制备例 53

7-苯基乙酰胺基-3-(1-二甲基氨基) 羧氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸 1-(异丙氧基羧氧基) 乙酯



在冰冷却下，将异丙基-1-碘代乙基碳酸酯一次加入 7-苯基乙酰胺基-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3- 头孢烯-4- 甲酸钠 (2.2 克; 0.005 摩尔) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (20 毫升) 的溶液中，在同样温度下，搅拌 30 分钟。反应混合物倒入乙酸乙酯和水的混合物中并收集乙酸

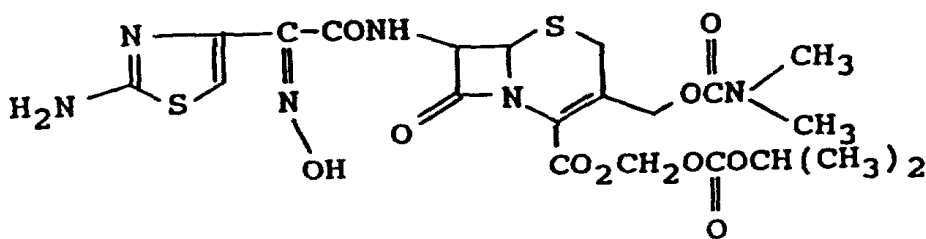
乙酯层。依次以水和饱和的氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层，然后以硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残留物以硅胶柱层析进行纯化，得到7-苯基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基)乙酯 (1.43克; 产率: 52.1%)。

NMR (δ , CDCl_3):

1.22-1.29 (6H, m), 1.26 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.85 (6H, br. s),
3.35, 3.48 (1H, ABq, $J=18.4\text{Hz}$), 3.36, 3.49 (1H, ABq,
 $J=18.4\text{Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.75-4.88 (3H, m),
5.04, 5.10 (1H, ABq, $J=13.9\text{Hz}$), 5.71-5.76 (1H, m), 6.77-
6.82 (1H, m), 6.91 (0.5Hq, $J=5.5\text{Hz}$),
6.94 (0.5H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.19-7.29 (5H, m)

实施例12

1 β -[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-羟基亚氨基乙酰胺基]-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 (异丙氧基羰氧基) 甲酯盐酸盐



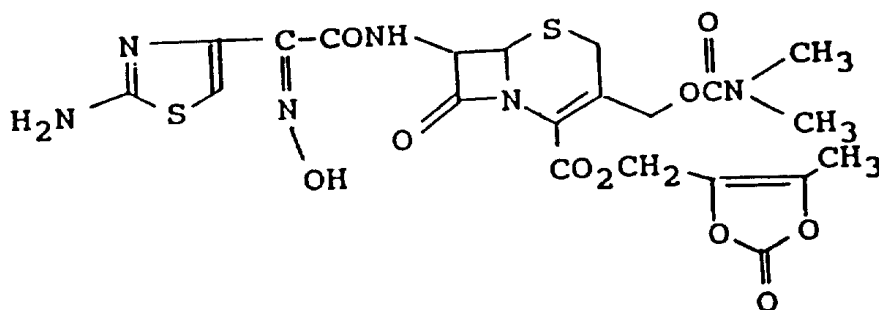
实施例63所得到的化合物与碘甲基异丙基碳酸酯反应，得到标题化合物 (产率: 51%)。

NMR (CD₃OD, δ):

1.29 (6H, m), 2.90 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.55, 3.71
(2H, ABq, J=18Hz), 4.78, 5.13 (2H, ABq, J=14Hz),
5.20 (1H, d, J=5Hz), 5.80 (1H, d, J=5Hz), 5.90-
5.97 (1H, m), 6.84 (1H, s)

实施例73

7 β - [2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-羟基亚氨基乙酰胺基] -3
-N, N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸(5-甲基-2-氧代
-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲酯盐酸盐



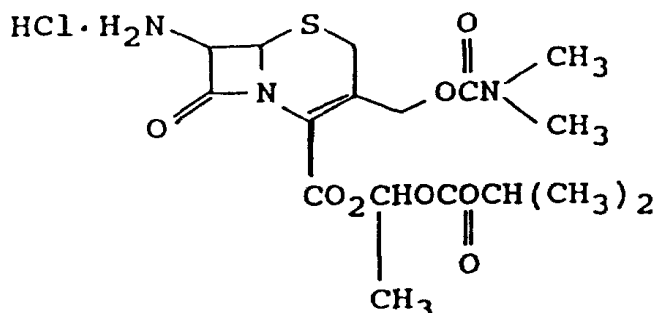
实施例63得到的化合物与(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)碘代甲烷反应,得标题化合物(产率:49%)。

NMR (CD₃OD, δ):

2.2 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.52, 3.69
(2H, ABq, J=18Hz), 4.8-5.18 (4H, m), 5.20 (1H, d, J=5Hz)

实施例74

7-氨基-3-N, N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(
异丙氧基羰氧基) 乙酯(盐酸盐)



室温下，将吡啶(237毫克； 3毫摩尔) 加到五氯化磷(625毫克； 3毫摩尔) 的二氯甲烷溶液中，接着在同样温度下搅拌20分钟。以冰冷却反应混合物，在不改变温度的情况下，将7-苯基乙酰胺基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯(549毫克， 1毫摩尔) 的二氯甲烷(10毫升) 溶液加入，继续搅拌 1小时10分钟。在干冰-甲醇浴中使反应混合物冷却并向其中加入1,4-丁二醇(1毫升) 和甲醇(1毫升) ，搅拌30分钟。在同样温度下，将水加到反应混合物中。然后，以水稀释反应混合物并以乙酸乙酯萃取。以饱和碳酸氢钠水溶液将水层的pH调到6.5 ，以乙酸乙酯萃取水层。然后，乙酸乙酯层以饱和氯化钠水溶液洗涤，以硫酸镁干燥。滤除干燥剂，往该滤液中加入盐酸饱和的乙酸乙酯。减压蒸去溶剂，得到7-氨基-3-N,N-二甲基氨基甲酰氧基甲基-3-头孢烯-4-甲酸 1-(异丙氧基羰氧基) 乙酯盐酸盐(90毫克； 产率：19.3%)。

NMR (δ , CD_3OD):

1.21-1.30(6H,m), 1.52-1.55(3H,m), 2.86-3.02(6H,m),
3.70,3.78(1H,ABq,J=18.1Hz), 3.77,3.82(1H,ABq,
J=13.7Hz), 4.81-4.92(1H,m), 4.90,5.10(2H,ABq,
J=12.8Hz), 5.11-5.23(0.5,m), 5.28-5.33(0.5,m),
6.82-6.88(0.5,m), 6.91-6.97(0.5,m)