

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D499 / 00  
C07D501 / 00 C07D463 / 00  
C07D477 / 14 C07D477 / 20  
C07D215 / 56 C07D499 / 88

[21] 申请号 95195416.4

[43]公开日 1997年9月17日

[11] 公开号 CN 1159809A

[22]申请日 95.8.1

[30]优先权

[32]94.8.2 [33]US[31]08 / 284,771

[86]国际申请 PCT / US95 / 09649 95.8.1

[87]国际公布 WO96 / 04286 英 96.2.15

[85]进入国家阶段日期 97.3.31

[71]申请人 普罗克特和甘保尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 J·L·兰德尔

J·E·戈的文斯基

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

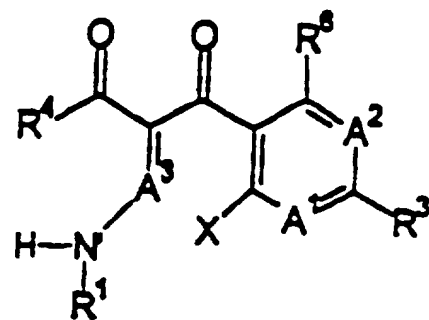
代理人 陈文青

权利要求书 15 页 说明书 157 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 喹诺酮基内酰胺抗微生物化合物和新型的  
的中间体化合物的制备方法

[57]摘要

本发明提供了制备结构式 (Q-L<sup>1</sup>) -L- (L<sup>2</sup>-B) 化合物的方法, 其中 (I) Q 是喹诺酮部分; (II) B 是内酰胺部分; 和 (III) L、L' 和 L<sup>2</sup> 一起是连接部分; 该方法包括步骤: (1) 使式 (III) 化合物与含内酰胺化合物偶合形成中间体化合物; 和 (2) 通过与有机硅化合物反应使中间体环化得到式 (Q-L<sup>1</sup>) -L- (L<sup>2</sup>-B) 化合物。较好的是在偶合步骤前该方法还包括形成式 (III) 化合物和内酰胺化合物保护形式的步骤; 和在环化步骤后除去被保护基团的去保护步骤。用本发明方法制得的较好的抗微生物化合物的 β-内酰胺部分是青霉烯、碳杂青霉烯、头孢烯或碳杂头孢烯。较好的是 L<sup>1</sup>、L 和 L<sup>2</sup> 形成氨基甲酸酯部分或仲胺或叔胺部分的化合物。本发明也提供了式 (M-L<sup>1</sup>) -L- (L<sup>2</sup>-B) 的中间体化合物, 其中 (I) M 有式 (IV) 结构, (II) B 是内酰胺部分, (III) L、L<sup>1</sup> 和 L<sup>2</sup> 一起形成连接部分。



(BJ)第 1456 号

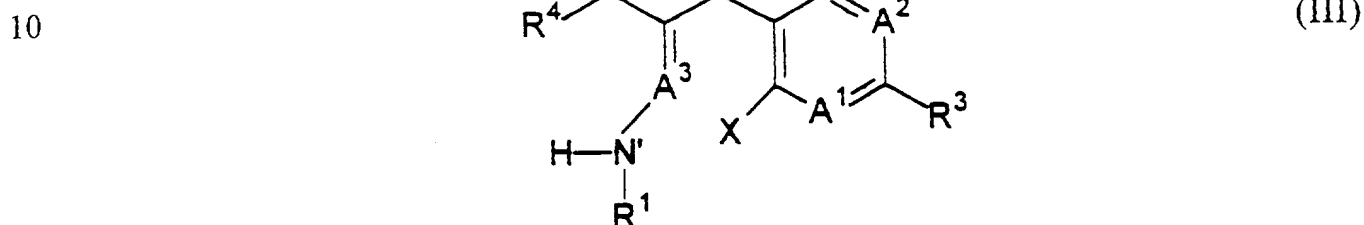
# 权 利 要 求 书

1. 一种制备下式化合物的方法



5 该方法包括下列步骤:

(1)使下式(III)化合物、它的被保护形式、它的盐、酯或溶剂化物



其特征在于

- 15 (A) (1)  $A^1$  是 N 或  $C(R^7)$ ; 其中
- (a)  $R^7$  是氢、羟基、烷氧代、硝基、氰基、卤素、烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ ,
- (b)  $R^8$  和  $R^9$  各自是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环; 或者,  $R^8$  和  $R^9$  共同构成一个包括与它们相连的氮原子在内的杂环;
- (2)  $A^2$  是 N 或  $C(R^2)$ ; 其中  $R^2$  是氢或卤素;
- 20 (3)  $A^3$  是 N 或  $C(R^5)$ ; 其中  $R^5$  是氢;
- (4)  $R^1$  是氢、烷基、碳环、杂环、烷氧代、羟基、链烯基、芳基烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;
- (5)  $R^3$  是氢、卤素、烷基、碳环或杂环;
- (6)  $R^4$  是羟基; 和
- 25 (7)  $R^6$  是氢、卤素、硝基、胼基、烷氧代氨基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;
- (8) X 是离去基团;
- (B) 和
- (1) 当  $A^2$  是  $C(R^2)$  时,  $R^2$  和  $R^3$  可以共同构成  $-O-(CH_2)_n-O-$ , 其中 n 是 1 至 4;
- 30 (2) 当  $A^3$  是  $C(R^5)$  时,  $R^4$  和  $R^5$  可以共同构成杂环; 和
- (3) 当  $A^1$  是  $C(R^7)$  时,  $R^3$  和  $R^7$  可以共同构成一个包括  $A^1$  和  $R^3$  与之相

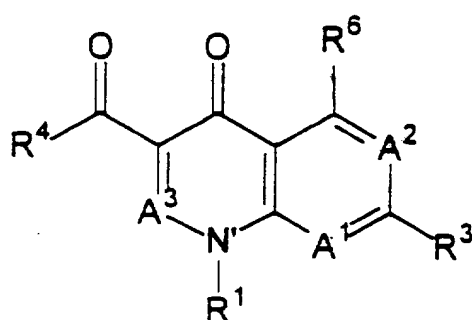
连的碳原子在内的杂环;

与结构式(II)的含内酰胺化合物偶合, 形成中间体化合物; 和

(2)通过使中间体化合物与有机硅化合物反应而环化得到式(Q - L<sup>1</sup>) - L - (L<sup>2</sup> - B)化合物、或它的被保护形式、盐、药学上认可的盐、生物可水解酯或其溶剂化物;

其特征在于

(I)Q 有下式(I)结构



其特征在于

(A) (1) A<sup>1</sup> 是 N 或 C(R<sup>7</sup>); 其中

(a) R<sup>7</sup> 是氢、羟基、烷氧代、硝基、氰基、卤素、烷基或 -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), 而

(b) R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 各自是 R<sup>8a</sup>; 其中 R<sup>8a</sup> 是氢、烷基、链烯基、碳环、或杂环;

或者, R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 共同构成一个包括与它们相连的氮原子在内的杂环;

(2) A<sup>2</sup> 是 N 或 C(R<sup>2</sup>); 其中 R<sup>2</sup> 是氢或卤素;

(3) A<sup>3</sup> 是 N 或 C(R<sup>5</sup>); 其中 R<sup>5</sup> 是氢;

(4) R<sup>1</sup> 是氢、烷基、杂烷基、碳环、杂环、烷氧代、羟基、链烯基、芳基烷基或 -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>);

(5) R<sup>3</sup> 是氢、卤素、烷基、碳环或杂环;

(6) R<sup>4</sup> 是羟基;

(7) R<sup>6</sup> 是氢、卤素、硝基、胍基、烷氧代氨基或 -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>);

(B)和

(1) 当 A<sup>2</sup> 是 C(R<sup>2</sup>)时, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 可以共同构成 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, 其中 n 是 1 至 4;

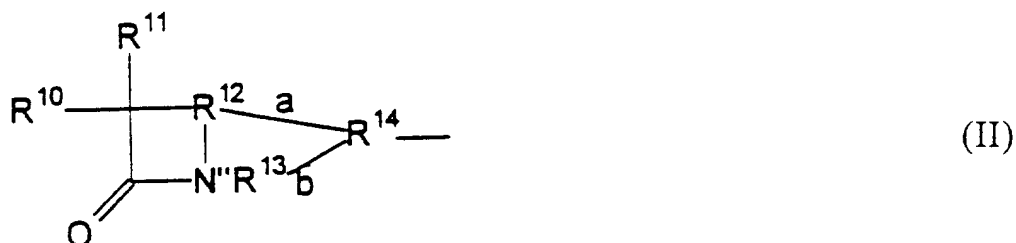
(2) 当 A<sup>3</sup> 是 C(R<sup>5</sup>)时, R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 可以共同构成杂环; 和

(3) 当 A<sup>1</sup> 是 C(R<sup>7</sup>)时, R<sup>3</sup> 和 R<sup>7</sup> 可以共同构成一个包括 A<sup>1</sup> 和与 R<sup>3</sup> 相连

的碳原子在内的杂环;

(C)条件是  $R^1$ 、 $R^3$  或  $R^6$  与  $L^1$  是共价连接;

(II)B 具有下式(II)结构:



10

其特征在于

(A) $R^{10}$  是氢、卤素、烷基、链烯基、杂烷基、碳环、杂环、 $R^8 - O -$ 、 $R^8CH = N -$ 、 $(R^8)(R^9)N -$ 、 $R^{17} - C(= CHR^{20}) - C(= O)NH -$ 、 $R^{17} - C(= NO - R^{19}) - C(= O)NH -$  或  $R^{18} - (CH_2)_m - C(= O)NH -$ ; 其中

15

(1) $m$  是 0 - 9 的整数;

(2) $R^{17}$  是氢、烷基、链烯基、杂烷基、杂链烯基、碳环或杂环;

(3) $R^{18}$  是  $R^{17}$ 、 $Y^1$  或  $CH(Y^2)(R^{17})$ ;

(4) $R^{19}$  是  $R^{17}$ 、芳烷基、杂芳基烷基、 $-C(R^{22})(R^{23})-COOH$ 、 $-C(=O)O - R^{17}$  或  $-C(=O)NH - R^{17}$ , 其中  $R^{22}$  和  $R^{23}$  各自是  $R^{17}$  或共同构成一个包括与  $R^{22}$  和  $R^{23}$  相连的碳原子在内的碳环或杂环;

20

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

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

(a) $p$  是 0 - 2 整数;

25

(b) $R^{24}$  是氢; 烷基; 链烯基; 杂烷基; 杂烯基; 碳环; 杂环;  $-SO_3H$ ;  $-C(=O)R^{25}$ ; 或当  $R^{18}$  是  $-CH(N(R^{24})R^{21})(R^{17})$ ,  $R^{24}$  包括与  $R^{21}$  相连形成杂环的部分; 和

(c) $R^{25}$  是  $R^{17}$ 、 $NH(R^{17})(R^{26})$ 、 $O(R^{26})$  或  $S(R^{26})$ ; 其中  $R^{26}$  是烷基、链烯基、碳环、杂环或当  $R^{25}$  是  $-N(R^{17})(R^{26})$  时,  $R^{26}$  可为与  $R^{17}$  相连形成杂环的部分; 和

30

(7)  $R^{21}$  是  $R^{29}$  或氢; 其中  $R^{29}$  是烷基; 链烯基; 芳烷基; 杂烷基; 杂烯

基; 杂芳基烷基; 碳环; 杂环; 或当 Y 是  $-N(R^{24})R^{21}$ ,  $R^{21}$  是  $R^{29}$  时,  $R^{21}$  和  $R^{24}$  共同构成一个包括与  $R^{24}$  相连的氮原子在内的杂环;

(B)  $R^{11}$  是氢、卤素、烷氧代或  $R^{27}C(=O)NH-$ , 其中  $R^{27}$  是氢或烷基;

(C) 键 “a” 是单键或没有; 键 “b” 是单键、双键或没有; 但 “a” 和 “b”

5 同时没有除外;

(D)  $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$  或  $-CH_2-R^{28}$ ; 其中  $R^{28}$  是  $C(R^8)$ 、 $-O-$  或  $-N-$ ,  $R^{28}$  直接与式(II)中的 N 连接形成 5 元环;

但除外的是若没有键 “a”,  $R^{12}$  是

(1)  $-C(R^8)(X^1)-$  其中

10 (a)  $X^1$  是  $-R^{21}$ ;  $-O(R^{30})_r$ ;  $-S(O)_r R^{30}$ ; 其中 r 是 0 - 2 的整数;  $-OC(=O)R^{30}$ ; 或  $-N(R^{30})R^{31}$ ; 和

(b)  $R^{30}$  和  $R^{31}$  各自是烷基、链烯基、碳环或杂环; 或  $R^{30}$  和  $R^{31}$  共同构成一个包括与  $R^{30}$  和  $R^{31}$  相连的氮原子在内的杂环; 或

15 (2)  $-CH_2-R^{32}-$ ; 其中  $R^{32}$  是  $-C(R^8)(R^{21})$ 、 $-O-$  基片  $-NR^8$ ,  $R^{32}$  直接与式(II)中的  $N^{11}$  相连形成 5 元环;

(E)(1) 若键 “b” 是单键,  $R^{13}$  是  $-CH(R^{33})$ ; 或若没有键 “a”,  $R^{13}$  是  $-C(O)NHSO_2-$ ; 若  $R^{14}$  含  $R^{36}$  部分,  $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})-$ ; 其中  $R^{33}$  是氢或  $COO R^{46}$ , 其中  $R^{46}$  是氢、烷基或链烯基,  $C^*$  与  $R^{36}$  连接形成三元环;

(2) 若键 “b” 是双键,  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})=$ ; 或

20 (3) 若没有键 “b”,  $R^{13}$  是氢、 $-SO_3H$ 、 $-PO(O R^{34})OH$ 、 $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CH(R^{35})COOH$  或  $-OCH(R^{34})COOH$ ; 其中  $R^{34}$  是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环;  $R^{35}$  是氢、烷基、链烯基或  $-NHR^8$ ; 或若  $R^{13}$  是  $-C(O)NH-SO_2N-(R^{34})(R^{35})$ ,  $R^{34}$  和  $R^{35}$  共同构成一个包括与  $R^{34}$  和  $R^{35}$  相连的氮原子在内的杂环; 和

25 (F)(1) 若没有键 “a” 或 “b”,  $R^{14}$  是共价键;

(2) 若键 “a” 或 “b” 是单键,  $R^{14}$  是  $-W-C'''=C(R^{8a})R^{37}$  或  $-W-C'''=C(R^{36})R^{37}$ ; 或

(3) 若键 “a” 是单键, “b” 是双键,  $R^{14}$  是  $-C(R^8)(R^{38})-W-C'''-R^{37}$ ;  $-W-C(R^8)(R^{38})-C'''-R^{37}$ ; 或  $-W-C'''R^{37}$ ;

30 (4) 其中

(a) W 是 O;  $S(O)_s$ , 其中 s 是 0 - 2 的整数; 或为  $C(R^{38})$ , 其中  $R^{38}$  是氢、

烷基或烷氧代;

(b)  $R^{36}$  是氢; 烷基; 链烯基;  $-COOH$ ; 或若  $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})$ ,  $R^{36}$  可与  $C^*$  相连形成三元碳环;

(c)  $R^{37}$  是共价键、烷基、链烯基、碳环或杂环; 和

5 (d)  $C'''$  直接与  $R^{13}$  相连形成 5 - 或 6 - 元环; 和

(III)(A)L 是  $-C(=Z)-$ ;  $-S(O)_v-$ ;  $-N(R^{44})-$ ;  $-N^+(R^{44})(R^{45})-$ ;  $-N(R^{44})-N(R^{44})-$ ;  $-O-$ ;  $=N-$  或共价键; L 与  $L^3$  和  $L^4$  连接; 其中

(1) Z 是 O、S 或  $^+N(H)_2$ ;

(2) v 是 0, 1 或 2;

10 (3)  $R^{44}$  是氢、取代或未取代的低级烷基、芳基、酰基、羟基、烷氧代、芳基氧代或酰基氧代; 和

(4)  $R^{45}$  是氢、未取代或取代的低级烷基, 或是取代或未取代的芳基;

(B) $L^1$  是  $L^3$  或  $R^{15}L^3$ ; 其中

15 (1) 当 L 是  $-C(=Z)-$  时,  $L^3$  是共价键、氧、硫或氮; 当 L 不是  $-C(=Z)-$  时,  $L^3$  是共价键;

(2)  $R^{15}$  是烷基、链烯基、杂烷基、杂环、碳环或  $R^{15}$  与  $L^3$  一起形成杂烷基或杂环; 和

(3)  $L^1$  与 Q 在  $R^1$ 、 $R^3$  或  $R^6$  连接点处连接, 它是共价键;

(C) $L^2$  是  $L^4$ 、 $-X^2-R^{39}-L^4$ ; 其中

20 (1) 当 L 是  $-C(=Z)-$  时,  $L^4$  是共价键、氧、硫或氮; 当 L 不是  $-C(=Z)-$  时,  $L^4$  是共价键;

(2)  $X^2$  是氧或  $S(O)_v$ , 其中 v 是 0, 1 或 2;

(3)  $X^3$  是氮;  $-N^+(R^{41})(R^{42})-$ ; 或  $R^{43}-N(R^{41})-$ ; 通过单键或双键与  $R^{14}$  相连; 或若  $R^{14}$  是共价键,  $X^3$  通过单键或双键与 B 相连; 其中

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

(b)  $R^{41}$  和  $R^{42}$  各自是烷基、链烯基、碳环、杂环; 或若  $R^6$  是  $R^{16}X$ , 则  $R^{41}$  和  $R^{42}$  与 “Q” 可一起可形成如  $R^{16}$  所述的杂环;

(c)  $R^{43}$  是  $N(R^{41})$ 、氧或硫;

(4) t 是 0 或 1;

30 (5)  $R^{39}$  是烷基、链烯基、杂烷基、杂烯基、碳环或杂环; 和

(6)(a) 若键 “a” 或 “b” 没有, 则  $L^2$  直接与  $R^{12}$  或  $R^{13}$  连接;

(b) 若键“a”和“b”都没有，则  $L^2$  直接与  $R^{14}$  连接；

(D)条件是若  $L^1$ 、 $L^2$  和  $R^{37}$  各自是共价键，则  $L$  不是共价键；

或其被保护形式、药学上认可的盐、可生物水解酯或其溶剂化物。

2.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于偶合步骤在卤代烃溶剂、醚  
5 溶剂、芳族溶剂、二烷基酰胺溶剂或它们的混合物；较好的溶剂是二氯甲烷、  
氯仿、二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、苯、甲苯； $N$ ， $N$ -二甲基甲酰胺；  
或它们的混合物。

3.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于在约  $-78^\circ\text{C}$  到约  $50^\circ\text{C}$  温度  
下进行偶合步骤；较好的在约  $-50^\circ\text{C}$  到约  $25^\circ\text{C}$  下进行。

10 4.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于在偶合步骤前使有机硅化合  
物与式(III)化合物反应；在低于约  $-15^\circ\text{C}$  温度下进行偶合步骤；较好的温度  
范围约为  $-78^\circ\text{C}$  到  $-15^\circ\text{C}$ 。

5.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于  $R^{14}$  是  $-W-C''''-R^{37}-$   
或  $-W-C(R^8)(R^{38})-C''''-R^{37}-$ ；其中较好的  $W$  是  $S(O)_s$ ，其中  $s$  是 0；  
15 或  $W$  是  $C(R^{38})$ 。

6.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于  $A^1$  是氮， $A^2$  是  $C(R^2)$ ， $A^3$   
是  $C(R^5)$ ，或较好的  $A^1$  是  $C(R^7)$ ， $A^2$  是  $C(R^2)$ ， $A^3$  是  $C(R^5)$ 。

7.根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于  $R^1$  是烷基、芳基、环烷基或  
烷基氨基； $R^7$  是氢或卤素； $R^3$  是杂环，较好的是取代或未取代的吡咯烷酮  
20 或取代或未取代的哌嗪。

8.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于  $R^3$  是与  $L^1$  连接的共价键，  
 $R^6$  是与  $L^1$  连接的共价键。

9.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于

(a) $L$  是  $-C(=Z)-$ ，其中  $Z$  是  $O$ ；其中  $L^3$  是氮；或  
25 (b) $L$  是  $-N(R^{44})-$ ，其中  $R^{44}$  是氢或未取代或取代的低级烷基。

10.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于

(a)喹诺酮部分是：

1 - 丙基 - 6 - 氟 - 1，4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 7 - 哌嗪基 - 喹啉 - 3  
- 羧酸；

30 1 - 丙基 - 6 - 氟 - 1，4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 7 - 哌嗪基 - 喹啉 - 3  
- 羧酸烯丙基酯；

1 - 丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 7 - 哌嗪基 - 喹啉 - 3 - 羧酸二苯基甲基酯;

1 - 丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 7 - 哌嗪基 - 喹啉 - 3 - 羧酸叔丁基酯;

5 1 - 丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 7 - 哌嗪基 - 喹啉 - 3 - 羧酸 2, 2, 2 - 三氯乙基酯;

7 - (3 - 氨基 - 1 - 吡咯烷基) - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 喹啉 - 3 - 羧酸;

10 7 - (3 - 氨基 - 1 - 吡咯烷基) - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 喹啉 - 3 - 羧酸烯丙基酯;

7 - (3 - 氨基 - 1 - 吡咯烷基) - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 喹啉 - 3 - 羧酸烯丙基酯;

5 - 氨基 - 7 - (3 - 氨基 - 1 - 吡咯烷基) - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 喹啉 - 3 - 羧酸烯丙基;

15 5 - 氨基 - 7 - (3 - 氨基 - 1 - 吡咯烷基) - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 喹啉 - 3 - 羧酸烯丙基酯;

5 - 氨基 - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 7 - (2, 6 - 二甲基 - 4 - 吡咯烷基) - 4 - 氧代 - 喹啉 - 3 - 羧酸烯;

20 7 - (3 - 氨基 - 1 - 吡咯烷基) - 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 1, 8 - 1, 5 - 二氮杂萘 - 3 - 羧酸烯丙基酯; 或

7 - [3-(叔丁基氧代羰基)氨基 - 1 - 吡咯烷基] - 1 - 环丙基 - 6, 8 - 二氟 - 1, 4 - 二氢 - 5 - 胍基 - 4 - 氧代 - 喹啉 - 3 - 羧酸烯丙基酯; 和

(b)内酰胺部分是:

25 [5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-6-[(R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧代)乙基]-3-羟基甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯;

[5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-6-[(R)-1-[(烯丙基氧代羰基)氧代]乙基]-3-羟基甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯;

[5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-6-[(R)-1-[(2,2,2-三氯乙基氧代羰基)氧代]乙基]-3-羟基甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯;

30 [5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-6-[(R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧代)乙基]-3-羟基甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯;

[5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-6-[(R)-1-(叔丁基甲基甲硅烷基氧代)乙基]-3-羟基甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯;

[5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-6-[(R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧代)乙基]-3-羟基甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯;

5 [5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-6-[(R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧代)硫代乙基]-3-羟基甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯; 或

[5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-6-[(R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧代)乙基]-3-(2-羟基-乙基硫代)-4-甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙基酯。

10 11. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述的化合物是:

[5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

15 [5R-[4 $\beta$ , 5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

[5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-(S)-3-吡咯烷基]氨基羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

20 [5R-[4 $\beta$ , 5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-(S)-3-吡咯烷基]氨基羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-4-甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

25 [5R-[5  $\alpha$ ; 6  $\alpha$ ]]-3-[[[4-[3-羧基-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-1-基]-(S)-3-吡咯烷基]氨基]羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-4-甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

[5R-[4 $\beta$ , 5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-3-[[[4-[3-羧基-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-1-基]-(S)-3-吡咯烷基]氨基]羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-4-甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

30 [5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$ ]]-3-[[[4-(5-氨基-3-羧基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-2,6-二甲基-4-吡咯烷基]羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

[5R-[4 $\beta$ , 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]]-3-[[[4-(5-氨基-3-羧基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-2,6-二甲基-4-吡咯烷基]羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

5 [5R-[5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]]-3-[[[2-[7-((S)-3-氨基-1-吡咯烷基)-3-羧基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-5-喹啉基]-1-胍基]羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

[5R-[4 $\beta$ , 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ]]-3-[[[2-[7-((S)-3-氨基-1-吡咯烷基)-3-羧基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-5-喹啉基]-1-胍基]羰基氧]甲基]-6-[(R)-1-羟基乙基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

10 [4R-[4 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,6 $\beta$  (R\*)]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

[6R-[6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

[6R-[6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-(1,1-二甲基乙基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-7-基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

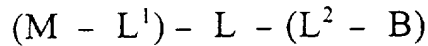
20 [5R-[5 $\alpha$ ,6 $\alpha$  (R\*)]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

[6R-[6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]甲基]-6-(1-羟基乙基)-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

[4S-[3(R\*),4 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,6 $\beta$  (S\*)]]-3-[[[1-[3-羧基-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-7-基]-3-吡咯烷基]-氨基]甲基]-6-(1-羟基乙基)-4-甲基-7-氧代-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 二钠盐;

[6R-[3(S\*),6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ]]-3-[[[1-[3-羧基-1-(1,1-二甲基乙基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-7-基]-3-吡咯烷基]-氨基]甲基]-8-氧代-7-[(2-噻吩基)氨基]-5-噻-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸.

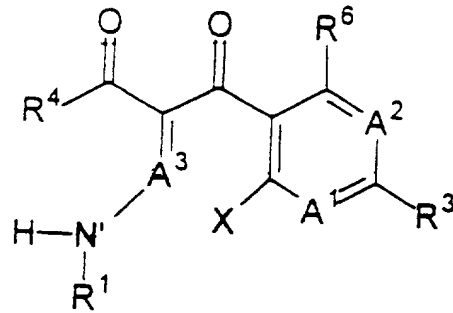
12.一种有下式结构的化合物,



其特征在于

(I)M 具有下式(IV)结构:

5



(IV)

10

其中

(A) (1) A<sup>1</sup> 是 N 或 C(R<sup>7</sup>); 其中

(a) R<sup>7</sup> 是氢、羟基、烷氧代、硝基、氰基、卤素、烷基或 -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>),

15

(b) R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 各自是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环; 或者, R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 共同构成一个包括与它们相连的氮原子在内的杂环;

(2) A<sup>2</sup> 是 N 或 C(R<sup>2</sup>); 其中 R<sup>2</sup> 是氢或卤素;

(3) A<sup>3</sup> 是 N 或 C(R<sup>5</sup>); 其中 R<sup>5</sup> 是氢;

20

(4) R<sup>1</sup> 是氢、烷基、碳环、杂环、烷氧代、羟基、链烯基、芳基烷基或 -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>);

(5) R<sup>3</sup> 是氢、卤素、烷基、碳环或杂环;

(6) R<sup>4</sup> 是羟基; 和

(7) R<sup>6</sup> 是氢、卤素、硝基、胂基、烷氧代氨基或 -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>);

(8) X 是离去基团;

25

(B) 和

(1) 当 A<sup>2</sup> 是 C(R<sup>2</sup>) 时, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 可以共同构成 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, 其中 n 是 1 至 4;

(2) 当 A<sup>3</sup> 是 C(R<sup>5</sup>) 时, R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 可以共同构成杂环; 和

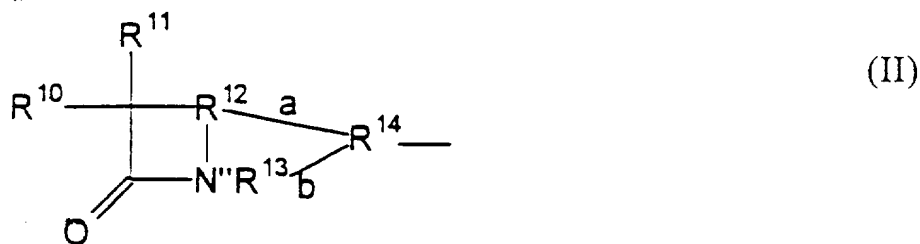
(3) 当 A<sup>1</sup> 是 C(R<sup>7</sup>) 时, R<sup>3</sup> 和 R<sup>7</sup> 可以共同构成一个包括 A<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 与之相

30

连的碳原子在内的杂环;

(C) 条件是 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 或 R<sup>6</sup> 与 L<sup>1</sup> 作共价键连接;

(II)B 具有下式(II)的结构:



其中

(A)R<sup>10</sup> 是氢、卤素、烷基、链烯基、杂烷基、碳环、杂环、R<sup>8</sup>-O-、  
 10 R<sup>8</sup>CH=N-、(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)N-、R<sup>17</sup>-C(=CHR<sup>20</sup>)-C(=O)NH-、R<sup>17</sup>-  
 C(=NO-R<sup>19</sup>)-C(=O)NH- 或 R<sup>18</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)NH-; 其中

(1)m 是 0 - 9 的整数;

(2)R<sup>17</sup> 是氢、烷基、链烯基、杂烷基、杂链烯基、碳环或杂环;

(3)R<sup>18</sup> 是 R<sup>17</sup>、Y<sup>1</sup> 或 CH(Y<sup>2</sup>)(R<sup>17</sup>);

15 (4)R<sup>19</sup> 是 R<sup>17</sup>、芳烷基、杂芳基烷基、-C(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>)-COOH、-C(=O)O-R<sup>17</sup> 或 -C(=O)NH-R<sup>17</sup>, 其中 R<sup>22</sup> 和 R<sup>23</sup> 各自是 R<sup>17</sup> 或共同构成一个包括与 R<sup>22</sup> 和 R<sup>23</sup> 相连的碳原子在内的碳环或杂环;

(5)R<sup>20</sup> 是 R<sup>19</sup>、卤素、-Y<sup>1</sup> 或 -CH(Y<sup>2</sup>)(R<sup>17</sup>);

20 (6)Y<sup>1</sup> 是 -C(=O)OR<sup>21</sup>、-C(=O)R<sup>21</sup>、-C(R<sup>24</sup>)R<sup>21</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>29</sup> 或 -OR<sup>29</sup>; Y<sup>2</sup> 是 Y<sup>1</sup> 或 -OH、-SH 或 -SO<sub>3</sub>H;

(a)p 是 0 - 2 整数;

(b)R<sup>24</sup> 是氢; 烷基; 链烯基; 杂烷基; 杂烯基; 碳环; 杂环; -SO<sub>3</sub>H; -C(=O)R<sup>25</sup>; 或当 R<sup>18</sup> 是 -CH(N(R<sup>24</sup>)R<sup>21</sup>)(R<sup>17</sup>), R<sup>24</sup> 包括与 R<sup>21</sup> 相连的形成杂环的部分; 和

25 (c)R<sup>25</sup> 是 R<sup>17</sup>、-NH(R<sup>17</sup>)、-N(R<sup>17</sup>)、(R<sup>26</sup>)、-O(R<sup>26</sup>)或 S(R<sup>26</sup>); 其中 R<sup>26</sup> 是烷基、链烯基、碳环、杂环或当 R<sup>25</sup> 是 -N(R<sup>17</sup>)(R<sup>26</sup>)时, R<sup>26</sup> 可为与 R<sup>17</sup> 相连形成杂环的部分; 和

(7) R<sup>21</sup> 是 R<sup>29</sup> 或氢; 其中 R<sup>29</sup> 是烷基; 链烯基; 芳烷基; 杂烷基; 杂烯基; 杂芳基烷基; 碳环; 杂环; 或当 Y 是 -N(R<sup>24</sup>)R<sup>21</sup>, R<sup>21</sup> 是 R<sup>29</sup> 时, R<sup>21</sup> 和 R<sup>24</sup> 共同构成一个包括与 R<sup>24</sup> 相连的氮原子在内的杂环;

(B)R<sup>11</sup> 是氢、卤素、烷氧代或 R<sup>27</sup>C(=O)NH-, 其中 R<sup>27</sup> 是氢或烷基;

(C)键“a”是单键或没有;键“b”是单键、双键或没有;但“a”和“b”同时没有除外;

(D) $R^{12}$ 是  $-C(R^8)-$  或  $-CH_2-R^{28}-$ ; 其中  $R^{28}$  是  $-C(R^8)-$ 、 $-O-$  或  $-N-$ ,  $R^{28}$  直接与式(II)中的  $N^{11}$  连接形成 5 元环;

5 但除外的是若没有键“a”,  $R^{12}$  是

(1)  $-C(R^8)(X^1)-$  其中

(a) $X^1$  是  $-R^{21}$ ;  $-OR^{30}$ ;  $-S(O)_rR^{30}$ ; 其中  $r$  是 0 - 2 的整数;  $-OC(=O)R^{30}$ ; 或  $-N(R^{30})R^{31}$ ; 和

10 (b)  $R^{30}$  和  $R^{31}$  各自是烷基、链烯基、碳环或杂环; 或  $R^{30}$  和  $R^{31}$  共同构成一个包括与  $R^{30}$  和  $R^{31}$  相连的氮原子在内的杂环; 或

(2)  $-CH_2-R^{32}-$ ; 其中  $R^{32}$  是  $-C(R^8)(R^{21})-$ 、 $-O-$  基片  $-NR^8$ ,  $R^{32}$  直接与式(II)中的  $N^{11}$  相连形成 5 元环;

(E)(1)若键“b”是单键,  $R^{13}$  是  $-CH(R^{33})-$ ; 或若没有键“a”,  $R^{13}$  是  $-C(O)NHSO_2-$ ; 若  $R^{14}$  含  $R^{36}$  部分,  $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})-$ ; 其中  $R^{33}$  是氢或  $COO$   
15  $R^{46}$ , 其中  $R^{46}$  是氢、烷基或链烯基,  $C^*$  与  $R^{36}$  连接形成三元环;

(2)若键“b”是双键,  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})=$ ; 或

(3)若没有键“b”,  $R^{13}$  是氢、 $-SO_3H$ 、 $-PO(O R^{34})OH$ 、 $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CH(R^{35})COOH$  或  $-OCH(R^{34})-COOH$ ; 其中  $R^{34}$  是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环;  $R^{35}$  是氢、烷基、链  
20 烯基或  $-NHR^8$ ; 或若  $R^{13}$  是  $-C(O)NH-SO_2N-(R^{34})(R^{35})$ ,  $R^{34}$  和  $R^{35}$  共同构成一个包括与  $R^{34}$  和  $R^{35}$  相连的氮原子在内的杂环; 和

(F)(1)若没有键“a”或“b”,  $R^{14}$  是共价键;

(2)若键“a”和“b”都是单键,  $R^{14}$  是  $-W-C'''=C(R^8)R^{37}$  或  $-W-C'''=C(R^{36})R^{37}$ ; 或

25 (3)若键“a”是单键,“b”是双键,  $R^{14}$  是  $-C(R^8)(R^{38})-W-C'''-R^{37}$ ;  $-W-C(R^8)(R^{38})-C'''-R^{37}$ ; 或  $-W-C'''R^{37}$ ;

(4)其中

(a) $W$  是  $O$ ;  $S(O)_s$ , 其中  $s$  是 0 - 2 的整数; 或为  $C(R^{38})$ , 其中  $R^{38}$  是氢、烷基或烷氧代;

30 (b)  $R^{36}$  是氢; 烷基; 链烯基;  $-COOH$ ; 或若  $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})$ ,  $R^{36}$  可与  $C^*$  相连形成三元碳环;

- (c)  $R^{37}$  是共价键、烷基、链烯基、碳环或杂环；和
- (d)  $C'''$  直接与  $R^{13}$  相连形成 5 - 或 6 - 元环；和
- (III)(A)L 是  $-C(=Z)-$ ；  $-S(O)_v-$ ；  $-N(R^{44})-$ ；  $-N^+(R^{44})(R^{45})-$ ；  
 $-N(R^{44})-N(R^{44})-$ ；  $-O-$ ；  $=N-$  或共价键； L 与  $L^3$  和  $L^4$  连接；其中
- 5 (1) Z 是 O、S 或  $^+N(H)_2$ ；  
 (2) v 是 0、1 或 2；  
 (3)  $R^{44}$  是氢、取代或未取代的低级烷基、芳基、酰基、羟基、烷氧代、芳基氧代或酰基氧代；和
- (4)  $R^{45}$  是氢、未取代或取代的低级烷基，或是取代或未取代的芳基；
- 10 (B)  $L^1$  是  $L^3$  或  $R^{15}L^3$ ；其中
- (1) 当 L 是  $-C(=Z)-$  时，  $L^3$  是共价键、氧、硫或氮；当 L 不是  $-C(=Z)-$  时，  $L^3$  是共价键；
- (2)  $R^{15}$  是烷基、链烯基、杂烷基、杂环、碳环或  $R^{15}$  与  $L^3$  一起形成杂烷基或杂环；和
- 15 (3)  $L^1$  与 Q 在  $R^1$ 、  $R^3$  或  $R^6$  连接点处连接，它是共价键；
- (C)  $L^2$  是  $L^4$ 、  $-X^2_t-R^{39}-L^4$  或  $-X^3_t-R^{39}-L^4$ ；其中
- (1) 当 L 是  $-C(=Z)-$  时，  $L^4$  是共价键、氧、硫或氮；当 L 不是  $-C(=Z)-$  时，  $L^4$  是共价键；
- (2)  $X^2$  是氧或  $S(O)_v$ ，其中 v 是 0、1 或 2；
- 20 (3)  $X^3$  是氮；  $N(R^{40})$ ；  $-N^+(R^{41})(R^{42})-$ ； 或  $R^{43}-N(R^{41})-$ ； 通过单键或双键与  $R^{14}$  相连； 或若  $R^{14}$  是共价键，  $X^3$  通过单键或双键与 B 相连； 其中
- (a)  $R^{40}$  是  $R^8$ ；  $-OR^8$ ； 或  $-C(=O)R^8$ ；
- (b)  $R^{41}$  和  $R^{42}$  各自是氢、烷基、链烯基、碳环、杂环； 或若  $R^6$  是  $R^{16}X$ ， 则  $R^{41}$  和  $R^{42}$  与 “Q” 可一起可形成如  $R^{16}$  所述的杂环；
- 25 (c)  $R^{43}$  是  $N(R^{41})$ 、 氧或硫；
- (4) t 是 0 或 1；
- (5)  $R^{39}$  是烷基、链烯基、杂烷基、杂烯基、碳环或杂环； 和
- (6)(a) 若键 “a” 或 “b” 没有， 则  $L^2$  直接与  $R^{12}$  或  $R^{13}$  连接；
- (b) 若键 “a” 和 “b” 都没有， 则  $L^2$  直接与  $R^{14}$  连接；
- 30 (D) 条件是若  $L^1$ 、  $L^2$  和  $R^{37}$  各自是共价键， 则 L 不是共价键； 或其被保护形式、 盐、 酯或溶剂化物。

13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其特征在于  $A^1$  是氮,  $A^2$  是  $C(R^2)$ ,  $A^3$  是  $C(R^5)$ , 或较好的  $A^1$  是  $C(R^7)$ ,  $A^2$  是  $C(R^2)$ ,  $A^3$  是  $C(R^5)$ ;  $R^1$  是烷基、芳基、环烷基或烷基氨基;  $R^7$  是氢或卤素;  $R^3$  是杂环, 较好的是取代或未取代的吡咯烷酮或取代或未取代的哌嗪。

5 14. 根据权利要求 12 所述的方法, 其特征在于

(a)  $R^3$  是与  $L^1$  连接的共价键,  $R^6$  是与  $L^1$  连接的共价键;

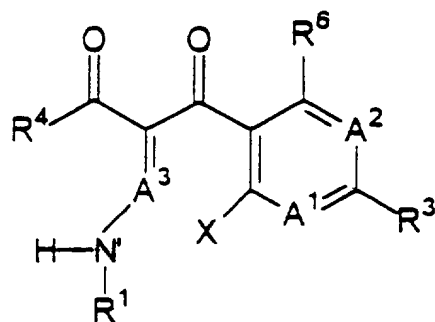
(b)(i)  $L$  是  $-C(=Z)-$ , 其中  $Z$  是  $O$ ; 其中  $L^3$  是氮; 或

(ii)  $L$  是  $-N(R^{44})-$ , 其中  $R^{44}$  是氢或未取代或取代的低级烷基; 和

(c)  $R^{14}$  是  $-W-C'''-R^{37}-$  或  $-W-C(R^8)(R^{38})-C'''-R^{37}-$ ; 其

10 中较好的  $W$  是  $S(O)_s$ , 其中  $s$  是  $0$ ; 或  $W$  是  $C(R^{38})$ 。

15. 根据权利要求 12、13 或 14 所述的方法, 该方法包括使下式(III)化合物



15

20

其特征在于

(A) (1)  $A^1$  是  $N$  或  $C(R^7)$ ; 其中

(a)  $R^7$  是氢、羟基、烷氧代、硝基、氰基、卤素、烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ ,

(b)  $R^8$  和  $R^9$  各自是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环; 或者,  $R^8$  和  $R^9$  共

25 同构成一个包括与它们相连的氮原子在内的杂环;

(2)  $A^2$  是  $N$  或  $C(R^2)$ ; 其中  $R^2$  是氢或卤素;

(3)  $A^3$  是  $N$  或  $C(R^5)$ ; 其中  $R^5$  是氢;

(4)  $R^1$  是氢、烷基、碳环、杂环、烷氧代、羟基、链烯基、芳基烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

30 (5)  $R^3$  是氢、卤素、烷基、碳环或杂环;

(6)  $R^4$  是羟基; 和

(7)  $R^6$  是氢、卤素、硝基、胍基、烷氧代氨基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

(8) X 是离去基团;

(B) 和

(1) 当  $A^2$  是  $C(R^2)$  时,  $R^2$  和  $R^3$  可以共同构成  $-O-(CH_2)_n-O-$ , 其中 n 是 1 至 4;

(2) 当  $A^3$  是  $C(R^5)$  时,  $R^4$  和  $R^5$  可以共同构成杂环; 和

(3) 当  $A^1$  是  $C(R^7)$  时,  $R^3$  和  $R^7$  可以共同构成一个包括  $A^1$  和  $R^3$  与之相连的碳原子在内的杂环;

它的盐、酯或溶剂化物与结构式(II)的含内酰胺化合物偶合。

# 说明书

## 喹诺酮基内酰胺抗微生物化合物和新型的中间体化合物的制备方法

### 5 发明背景

本发明涉及新的抗微生物化合物的制备方法。用本发明制备的化合物也可含有整体的取代基：喹诺酮部分和含内酰胺部分。本发明进一步设计用于制备抗微生物化合物的的中间体化合物。

10 化学和医药文献中记述了大量据称具有抗微生物作用(即能够破坏或抑制微生物, 例如细菌的生长和繁殖)的化合物。具体地说, 抗菌剂包括大量天然存在的(抗生素)、合成或半合成的化合物。可将它们分为(例如)氨基糖苷类、ansamacrolides(蒽莎大环内酯类)、 $\beta$ -内酰胺类(包括青霉素类和头孢菌素类)、林肯酰胺、大环内酯类、硝基咪唑类、核苷类、寡糖类、肽和多肽类、吩嗪类、多烯类、聚醚类、喹诺酮类、四环素类和磺胺类。用于防治

15 疾病的抗生素、化学治疗剂和抗菌药(Antibiotics、Chemotherapeutics、and Antibacterial Agents for Disease Control)(M. Grayson 编, 1982)和抗生素作用的分子基础(The Molecular Basis of Antibiotic Action)第二版(E. Gale 等, 1981)中记述了这些抗菌剂及其它抗微生物剂, 以上文献均在此参考引用。

20 最近发现了一类新的高效、广谱的抗微生物剂： $\beta$ -内酰胺部分与喹诺酮部分的结合物。这些化合物被称为“喹诺酮基内酰胺类抗微生物剂”(下面称为“QLA”)。这类化合物在下列专利申请中述及：欧洲专利公开 366,189, White 和 Demuth, 1990 年 5 月 2 日公开; 欧洲专利公开 366,193, Demuth 和 White, 1990 年 5 月 2 日公开; 欧洲专利公开 366,640, Demuth 和 White, 1990 年 5 月 2 日公开; 欧洲专利公开 366,641, White 和 Demuth, 1990

25 年 5 月 2 日公开。澳大利亚专利公开 87/75009, Albrecht 等, 1988 年 1 月 7 日公开; 澳大利亚专利公开 88/27554, 1989 年 6 月 6 日公开; 欧洲专利公开 335,297, Albrecht 等, 1989 年 10 月 4 日公开; 和 Albrecht 等“双重作用的头孢菌素; 头孢菌素 3'-喹诺酮氨基甲酸酯”, 34 药物化学杂志(J. Medicinal Chemistry) 2857(1991)描述了其他这类化合物。

30 制备 QLA 化合物涉及合成适当保护的取代的 $\beta$ -内酰胺和喹诺酮部分, 连接过程和适当的去保护步骤。具体的连接过程根据所用的具体内酰胺

和喹诺酮取代基部分以及所需的连接类型而定。在文献中已揭示了数个连接方法。但是，由于使用烈性试剂和极性溶剂(如水)而使产物降解和组份(特别是喹诺酮或相关杂环组份)在有机溶剂中的不溶性，这些方法的总得率较低。另外，现有技术的连接方法提供的合成灵活性有限。

5 现已发现在连接步骤中使用喹诺酮前体和任选地使用有机硅化合物的方法在制备 QLA 中是有用的。这些方法可在喹诺酮前体或相关的杂环组份溶解度良好、且不使用现有技术中述及的厉害的试剂和极性溶剂的反应条件下令人惊奇地有效地合成 QLA 前体。在反应底物和产物中的敏感的官能团可以耐受这些温和的反应条件。另外，与喹诺酮和相关杂环部分闭环方法相结合使用时，这些方法尤为有用，这在共同待批申请(申请号未知，8月2日由 Randall 等提交)中得以揭示。这些方法温和的反应条件可改进 QLA 的得率和产品纯度，对于这类分子的制备更提供了合成灵活性，若按照现有技术制备只有低到中等的得率。

## 15 发明概述

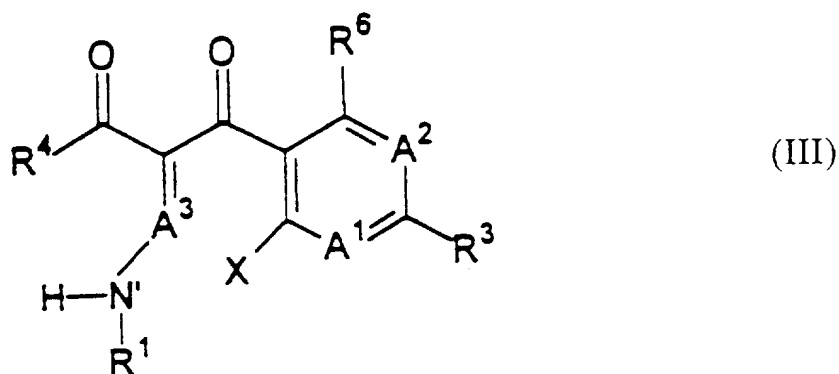
本发明提供了制备下式化合物的方法



该方法包括下列步骤：

(1)使下式(III)化合物、它的被保护形式、它的盐、酯或溶剂化物

20



25

其中

(A) (1) A<sup>1</sup> 是 N 或 C(R<sup>7</sup>)；其中

(a) R<sup>7</sup> 是氢、羟基、烷氧代、硝基、氰基、卤素、烷基或 -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)，

30 (b) R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 各自是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环；或者，R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 共同构成一个包括与它们相连的氮原子在内的杂环；

(2)  $A^2$  是 N 或  $C(R^2)$ ; 其中  $R^2$  是氢或卤素;

(3)  $A^3$  是 N 或  $C(R^5)$ ; 其中  $R^5$  是氢;

(4)  $R^1$  是氢、烷基、碳环、杂环、烷氧代、羟基、链烯基、芳基烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

5 (5)  $R^3$  是氢、卤素、烷基、碳环或杂环;

(6)  $R^4$  是羟基; 和

(7)  $R^6$  是氢、卤素、硝基、胂基、烷氧代氨基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

(8) X 是离去基团;

(B) 和

10 (1) 当  $A^2$  是  $C(R^2)$  时,  $R^2$  和  $R^3$  可以共同构成  $-O-(CH_2)_n-O-$ , 其中 n 是 1 至 4;

(2) 当  $A^3$  是  $C(R^5)$  时,  $R^4$  和  $R^5$  可以共同构成杂环; 和

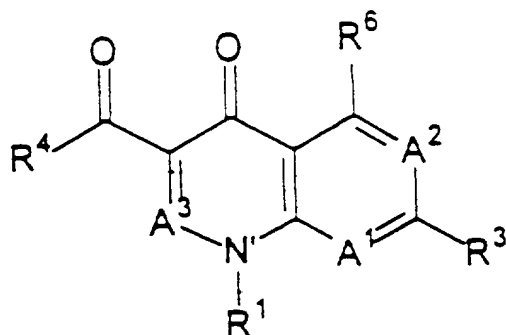
(3) 当  $A^1$  是  $C(R^7)$  时,  $R^3$  和  $R^7$  可以共同构成一个包括  $A^1$  和  $R^3$  与之相连的碳原子在内的杂环;

15 与结构式(II)的含内酰胺化合物偶合, 形成中间体化合物; 和

(2) 通过使中间体化合物与有机硅化合物反应而环化得到式  $(Q - L^1) - L - (L^2 - B)$  化合物、或它的被保护形式、盐、药学上认可的盐、生物可水解酯或其溶剂化物;

其中

20 (I) Q 有下式(I)结构



25

(I)

其中

30 (A) (1)  $A^1$  是 N 或  $C(R^7)$ ; 其中

(a)  $R^7$  是氢、羟基、烷氧代、硝基、氰基、卤素、烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ , 而

(b)  $R^8$  和  $R^9$  各自是  $R^{8a}$ ; 其中  $R^{8a}$  是氢、烷基、链烯基、碳环、或杂环; 或者,  $R^8$  和  $R^9$  共同构成一个包括与它们相连的氮原子在内的杂环;

(2)  $A^2$  是 N 或  $C(R^2)$ ; 其中  $R^2$  是氢或卤素;

(3)  $A^3$  是 N 或  $C(R^5)$ ; 其中  $R^5$  是氢;

5 (4)  $R^1$  是氢、烷基、杂烷基、碳环、杂环、烷氧代、羟基、链烯基、芳基烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

(5)  $R^3$  是氢、卤素、烷基、碳环或杂环;

(6)  $R^4$  是羟基;

(7)  $R^6$  是氢、卤素、硝基、胂基、烷氧代氨基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

10 (B)和

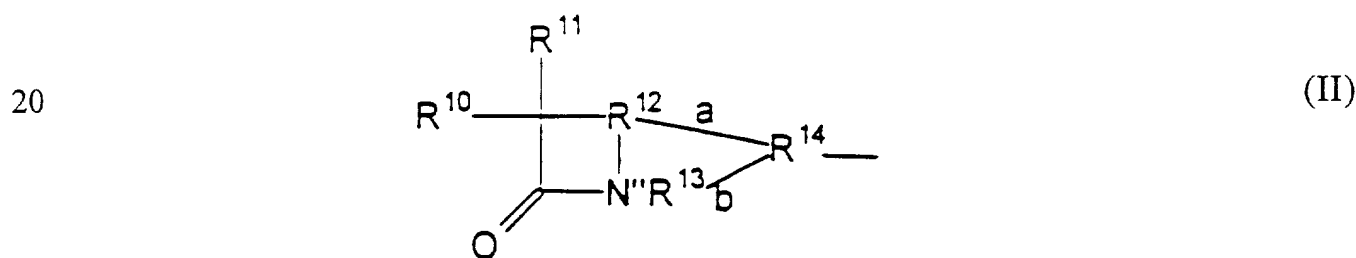
(1) 当  $A^2$  是  $C(R^2)$  时,  $R^2$  和  $R^3$  可以共同构成  $-O-(CH_2)_n-O-$ , 其中  $n$  是 1 至 4;

(2) 当  $A^3$  是  $C(R^5)$  时,  $R^4$  和  $R^5$  可以共同构成杂环; 和

15 (3) 当  $A^1$  是  $C(R^7)$  时,  $R^3$  和  $R^7$  可以共同构成一个包括  $A^1$  和与  $R^3$  相连的碳原子在内的杂环;

(C)条件是  $R^1$ 、 $R^3$  或  $R^6$  与  $L^1$  是共价连接;

(II)B 具有下式(II)结构:



25 其中

(A)  $R^{10}$  是氢、卤素、烷基、链烯基、杂烷基、碳环、杂环、 $R^8-O-$ 、 $R^8CH=N-$ 、 $(R^8)(R^9)N-$ 、 $R^{17}-C(=CHR^{20})-C(=O)NH-$ 、 $R^{17}-C(=NO-R^{19})-C(=O)NH-$  或  $R^{18}-(CH_2)_m-C(=O)NH-$ ; 其中

(1)  $m$  是 0 - 9 的整数;

30 (2)  $R^{17}$  是氢、烷基、链烯基、杂烷基、杂链烯基、碳环或杂环;

(3)  $R^{18}$  是  $R^{17}$ 、 $Y^1$  或  $CH(Y^2)(R^{17})$ ;

(4)  $R^{19}$  是  $R^{17}$ 、芳烷基、杂芳基烷基、 $-C(R^{22})(R^{23})-COOH$ 、 $-C(=O)O-R^{17}$  或  $-C(=O)NH-R^{17}$ ，其中  $R^{22}$  和  $R^{23}$  各自是  $R^{17}$  或共同构成一个包括与  $R^{22}$  和  $R^{23}$  相连的碳原子在内的碳环或杂环；

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

5 (6)  $Y^1$  是  $-C(=O)OR^{21}$ 、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-N(R^{24})R^{21}$ 、 $-S(O)_pR^{29}$  或  $-OR^{29}$ ； $Y^2$  是  $Y^1$  或  $-OH$ 、 $-SH$  或  $-SO_3H$ ；

(a)  $p$  是 0 - 2 整数；

(b)  $R^{24}$  是氢；烷基；链烯基；杂烷基；杂烯基；碳环；杂环； $-SO_3J$ 、 $-C(=O)R^{25}$ ；或当  $R^{18}$  是  $-CH(N(R^{24})R^{21})(R^{17})$ ， $R^{24}$  包括与  $R^{21}$  相连形成杂环的部分；和

10 (c)  $R^{25}$  是  $R^{17}$ 、 $NH(R^{17})(R^{26})$ 、 $O(R^{26})$  或  $S(R^{26})$ ；其中  $R^{26}$  是烷基、链烯基、碳环、杂环或当  $R^{25}$  是  $-N(R^{17})(R^{26})$  时， $R^{26}$  可为与  $R^{17}$  相连形成杂环的部分；和

(7)  $R^{21}$  是  $R^{29}$  或氢；其中  $R^{29}$  是烷基；链烯基；芳烷基；杂烷基；杂烯基；杂芳基烷基；碳环；杂环；或当  $Y$  是  $-N(R^{24})R^{21}$ ， $R^{21}$  是  $R^{29}$  时， $R^{21}$  和  $R^{24}$  共同构成一个包括与  $R^{24}$  相连的氮原子在内的杂环；

(B)  $R^{11}$  是氢、卤素、烷氧代或  $R^{27}C(=O)NH-$ ，其中  $R^{27}$  是氢或烷基；

(C) 键“a”是单键或没有；键“b”是单键、双键或没有；但“a”和“b”同时没有除外；

20 (D)  $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$  或  $-CH_2-R^{28}$ ；其中  $R^{28}$  是  $C(R^8)$ 、 $-O-$  或  $-N-$ ， $R^{28}$  直接与式(II)中的  $N$  连接形成 5 元环；

但除外的是若没有键“a”， $R^{12}$  是

(1)  $-C(R^8)(X^1)-$  其中

25 (a)  $X^1$  是  $-R^{31}$ ； $-OR^{30}$ ； $-S(O)_rR^{30}$ ；其中  $r$  是 0 - 2 的整数； $-OC(=O)R^{30}$ ；或  $-N(R^{30})R^{31}$ ；和

(b)  $R^{30}$  和  $R^{31}$  各自是烷基、链烯基、碳环或杂环；或  $R^{30}$  和  $R^{31}$  共同构成一个包括与  $R^{30}$  和  $R^{31}$  相连的氮原子在内的杂环；或

(2)  $-CH_2-R^{32}-$ ；其中  $R^{32}$  是  $-C(R^8)(R^{21})$ 、 $-O-$  基片  $-NR^8$ ， $R^{32}$  直接与式(II)中的  $N^{11}$  相连形成 5 元环；

30 (E)(1) 若键“b”是单键， $R^{13}$  是  $-CH(R^{33})$ ；或若没有键“a”， $R^{13}$  是  $-C(O)NHSO_2-$ ；若  $R^{14}$  含  $R^{36}$  部分， $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})-$ ；其中  $R^{33}$  是氢或  $COO$

$R^{46}$ , 其中  $R^{46}$  是氢、烷基或链烯基,  $C^*$  与  $R^{36}$  连接形成三元环;

(2)若键“b”是双键,  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})=$ ; 或

(3)若没有键“b”,  $R^{13}$  是氢、 $-SO_3H$ 、 $-PO(O R^{34})OH$ 、 $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CH(R^{35})COOH$  或  $-OCH(R^{34})-COOH$ ; 其中  $R^{34}$  是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环;  $R^{35}$  是氢、烷基、链烯基或  $-NHR^8$ ; 或若  $R^{13}$  是  $-C(O)NH-SO_2N-(R^{34})(R^{35})$ ,  $R^{34}$  和  $R^{35}$  共同构成一个包括与  $R^{34}$  和  $R^{35}$  相连的氮原子在内的杂环; 和

(F)(1)若没有键“a”或“b”,  $R^{14}$  是共价键;

(2)若键“a”或“b”是单键,  $R^{14}$  是  $-W-C''''=C(R^{8a})R^{37}$  或  $-W-C''''=C(R^{36})R^{37}$ ; 或

(3)若键“a”是单键, “b”是双键,  $R^{14}$  是  $-C(R^8)(R^{38})-W-C''''-R^{37}$ ;  $-W-C(R^8)(R^{38})-C''''-R^{37}$ ; 或  $-W-C''''R^{37}$ ;

(4)其中

(a)W 是 O;  $S(O)_s$ , 其中 s 是 0 - 2 的整数; 或为  $C(R^{38})$ , 其中  $R^{38}$  是氢、烷基或烷氧代;

(b)  $R^{36}$  是氢; 烷基; 链烯基;  $-COOH$ ; 或若  $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})$ ,  $R^{36}$  可与  $C^*$  相连形成三元碳环;

(c)  $R^{37}$  是共价键、烷基、链烯基、碳环或杂环; 和

(d) $C''''$  直接与  $R^{13}$  相连形成 5 - 或 6 - 元环; 和

(III)(A)L 是  $-C(=Z)-$ ;  $-S(O)_v-$ ;  $-N(R^{44})-$ ;  $-N^+(R^{44})(R^{45})-$ ;  $-N(R^{44})-N(R^{44})-$ ;  $-O-$ ;  $=N-$  或共价键; L 与  $L^3$  和  $L^4$  连接; 其中

(1)Z 是 O、S 或  $^+N(H)_2$ ;

(2)v 是 0, 1 或 2;

(3)  $R^{44}$  是氢、取代或未取代的低级烷基、芳基、酰基、羟基、烷氧代、芳基氧代或酰基氧代; 和

(4) $R^{45}$  是氢、未取代或取代的低级烷基, 或是取代或未取代的芳基;

(B) $L^1$  是  $L^3$  或  $R^{15}L^3$ ; 其中

(1)当 L 是  $-C(=Z)-$  时,  $L^3$  是共价键、氧、硫或氮; 当 L 不是  $-C(=Z)-$  时,  $L^3$  是共价键;

(2) $R^{15}$  是烷基、链烯基、杂烷基、杂环、碳环或  $R^{15}$  与  $L^3$  一起形成杂烷基或杂环; 和

(3)  $L^1$  与  $Q$  在  $R^1$ 、 $R^3$  或  $R^6$  连接点处连接, 它是共价键;

(C)  $L^2$  是  $L^4$ 、 $-X^2-R^{39}-L^4$ ; 其中

(1) 当  $L$  是  $-C(=Z)-$  时,  $L^4$  是共价键、氧、硫或氮; 当  $L$  不是  $-C(=Z)-$  时,  $L^4$  是共价键;

5 (2)  $X^2$  是氧或  $S(O)_v$ , 其中  $v$  是 0、1 或 2;

(3)  $X^3$  是氮;  $-N^+(R^{41})(R^{42})-$ ; 或  $R^{43}-N(R^{41})-$ ; 通过单键或双键与  $R^{14}$  相连; 或若  $R^{14}$  是共价键,  $X^3$  通过单键或双键与  $B$  相连; 其中

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

(b)  $R^{41}$  和  $R^{42}$  各自是烷基、链烯基、碳环、杂环; 或若  $R^6$  是  $R^{16}X$ , 则

10  $R^{41}$  和  $R^{42}$  与 “ $Q$ ” 可一起可形成如  $R^{16}$  所述的杂环;

(c)  $R^{43}$  是  $N(R^{41})$ 、氧或硫;

(4)  $t$  是 0 或 1;

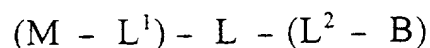
(5)  $R^{39}$  是烷基、链烯基、杂烷基、杂烯基、碳环或杂环; 和

(6)(a) 若键 “ $a$ ” 或 “ $b$ ” 没有, 则  $L^2$  直接与  $R^{12}$  或  $R^{13}$  连接;

15 (b) 若键 “ $a$ ” 和 “ $b$ ” 都没有, 则  $L^2$  直接与  $R^{14}$  连接;

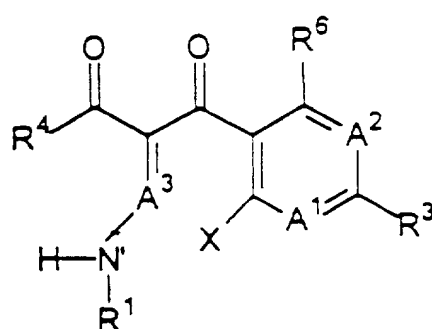
(D) 条件是若  $L^1$ 、 $L^2$  和  $R^{37}$  各自是共价键, 则  $L$  不是共价键。

本发明进一步涉及制备下式结构中间体的方法:



该方法包括使下式(III)化合物

20



(III)

25

其中

(A) (1)  $A^1$  是  $N$  或  $C(R^7)$ ; 其中

30 (a)  $R^7$  是氢、羟基、烷氧代、硝基、氰基、卤素、烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ ,

(b)  $R^8$  和  $R^9$  各自是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环; 或者,  $R^8$  和  $R^9$  共

同构成一个包括与它们相连的氮原子在内的杂环;

(2)  $A^2$  是 N 或  $C(R^2)$ ; 其中  $R^2$  是氢或卤素;

(3)  $A^3$  是 N 或  $C(R^5)$ ; 其中  $R^5$  是氢;

(4)  $R^1$  是氢、烷基、碳环、杂环、烷氧代、羟基、链烯基、芳基烷基或  
5  $-N(R^8)(R^9)$ ;

(5)  $R^3$  是氢、卤素、烷基、碳环或杂环;

(6)  $R^4$  是羟基; 和

(7)  $R^6$  是氢、卤素、硝基、胂基、烷氧代氨基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

(8) X 是离去基团;

10 (B) 和

(1) 当  $A^2$  是  $C(R^2)$  时,  $R^2$  和  $R^3$  可以共同构成  $-O-(CH_2)_n-O-$ , 其中 n 是 1  
至 4;

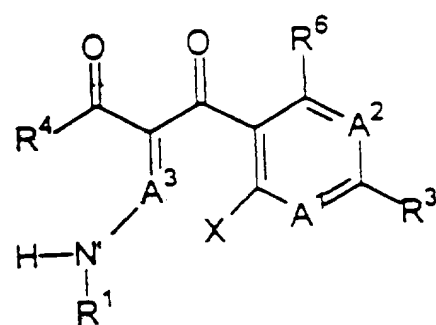
(2) 当  $A^3$  是  $C(R^5)$  时,  $R^4$  和  $R^5$  可以共同构成杂环; 和

(3) 当  $A^1$  是  $C(R^7)$  时,  $R^3$  和  $R^7$  可以共同构成一个包括  $A^1$  和  $R^3$  与之相  
15 连的碳原子在内的杂环;

它的盐、酯或溶剂化物与结构式(II)的含内酰胺化合物偶合,  
其中

(I)M 具有下式(IV)结构:

20



25

其中

(A) (1)  $A^1$  是 N 或  $C(R^7)$ ; 其中

(a)  $R^7$  是氢、羟基、烷氧代、硝基、氰基、卤素、烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ ,

(b)  $R^8$  和  $R^9$  各自是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环; 或者,  $R^8$  和  $R^9$  共

30 同构成一个包括与它们相连的氮原子在内的杂环;

(2)  $A^2$  是 N 或  $C(R^2)$ ; 其中  $R^2$  是氢或卤素;

(3)  $A^3$  是 N 或  $C(R^5)$ ; 其中  $R^5$  是氢;

(4)  $R^1$  是氢、烷基、碳环、杂环、烷氧代、羟基、链烯基、芳基烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

(5)  $R^3$  是氢、卤素、烷基、碳环或杂环;

5 (6)  $R^4$  是羟基; 和

(7)  $R^6$  是氢、卤素、硝基、胂基、烷氧代氨基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

(8) X 是离去基团;

(B) 和

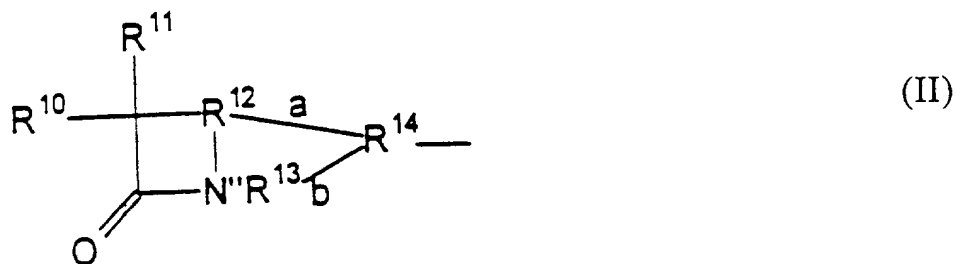
10 (1) 当  $A^2$  是  $C(R^2)$  时,  $R^2$  和  $R^3$  可以共同构成  $-O-(CH_2)_n-O-$ , 其中 n 是 1 至 4;

(2) 当  $A^3$  是  $C(R^5)$  时,  $R^4$  和  $R^5$  可以共同构成杂环; 和

(3) 当  $A^1$  是  $C(R^7)$  时,  $R^3$  和  $R^7$  可以共同构成一个包括  $A^1$  和  $R^3$  与之相连的碳原子在内的杂环;

(C) 条件是  $R^1$ ,  $R^3$  或  $R^6$  与  $L^1$  作共价键连接;

15 (II) B 具有下式(II)的结构:



25 其中

(A)  $R^{10}$  是氢、卤素、烷基、链烯基、杂烷基、碳环、杂环、 $R^8-O-$ 、 $R^8CH=N-$ 、 $(R^8)(R^9)N-$ 、 $R^{17}-C(=CHR^{20})-C(=O)NH-$ 、 $R^{17}-C(=NO-R^{19})-C(=O)NH-$  或  $R^{18}-(CH_2)_m-C(=O)NH-$ ; 其中

(1) m 是 0 - 9 的整数;

30 (2)  $R^{17}$  是氢、烷基、链烯基、杂烷基、杂链烯基、碳环或杂环;

(3)  $R^{18}$  是  $R^{17}$ 、 $Y^1$  或  $CH(Y^2)(R^{17})$ ;

(4)  $R^{19}$  是  $R^{17}$ 、芳烷基、杂芳基烷基、 $-C(R^{22})(R^{23})-COOH$ 、 $-C(=O)O-R^{17}$  或  $-C(=O)NH-R^{17}$ ，其中  $R^{22}$  和  $R^{23}$  各自是  $R^{17}$  或共同构成一个包括与  $R^{22}$  和  $R^{23}$  相连的碳原子在内的碳环或杂环；

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

5 (6)  $Y^1$  是  $-C(=O)OR^{21}$ 、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-C(R^{24})R^{21}$ 、 $-S(O)_pR^{29}$  或  $-OR^{29}$ ； $Y^2$  是  $Y^1$  或  $-OH$ 、 $-SH$  或  $-SO_3H$ ；

(a)  $p$  是 0 - 2 整数；

(b)  $R^{24}$  是氢；烷基；链烯基；杂烷基；杂烯基；碳环；杂环； $-SO_3H$ ； $-C(=O)R^{25}$ ；或当  $R^{18}$  是  $-CH(N(R^{24})R^{21})(R^{17})$ ， $R^{24}$  包括与  $R^{21}$  相连的形成杂环的部分；和

10 (c)  $R^{25}$  是  $R^{17}$ 、 $-NH(R^{17})$ 、 $-N(R^{17})$ 、 $(R^{26})$ 、 $-O(R^{26})$  或  $S(R^{26})$ ；其中  $R^{26}$  是烷基、链烯基、碳环、杂环或当  $R^{25}$  是  $-N(R^{17})(R^{26})$  时， $R^{26}$  可为与  $R^{17}$  相连形成杂环的部分；和

(7)  $R^{21}$  是  $R^{29}$  或氢；其中  $R^{29}$  是烷基；链烯基；芳烷基；杂烷基；杂烯基；杂芳基烷基；碳环；杂环；或当  $Y$  是  $-N(R^{24})R^{21}$ ， $R^{21}$  是  $R^{29}$  时， $R^{21}$  和  $R^{24}$  共同构成一个包括与  $R^{24}$  相连的氮原子在内的杂环；

(B)  $R^{11}$  是氢、卤素、烷氧代或  $R^{27}C(=O)NH-$ ，其中  $R^{27}$  是氢或烷基；

(C) 键“a”是单键或没有；键“b”是单键、双键或没有；但“a”和“b”同时没有除外；

20 (D)  $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$  或  $-CH_2-R^{28}-$ ；其中  $R^{28}$  是  $-C(R^8)-$ 、 $-O-$  或  $-N-$ ， $R^{28}$  直接与式(II)中的  $N^{11}$  连接形成 5 元环；

但除外的是若没有键“a”， $R^{12}$  是

(1)  $-C(R^8)(X^1)-$  其中

25 (a)  $X^1$  是  $-R^{21}$ ； $-OR^{30}$ ； $-S(O)_rR^{30}$ ；其中  $r$  是 0 - 2 的整数； $-OC(=O)R^{30}$ ；或  $-N(R^{30})R^{31}$ ；和

(b)  $R^{30}$  和  $R^{31}$  各自是烷基、链烯基、碳环或杂环；或  $R^{30}$  和  $R^{31}$  共同构成一个包括与  $R^{30}$  和  $R^{31}$  相连的氮原子在内的杂环；或

(2)  $-CH_2-R^{32}-$ ；其中  $R^{32}$  是  $-C(R^8)(R^{21})$ 、 $-O-$  基片  $-NR^8$ ， $R^{32}$  直接与式(II)中的  $N^{11}$  相连形成 5 元环；

30 (E)(1) 若键“b”是单键， $R^{13}$  是  $-CH(R^{33})$ ；或若没有键“a”， $R^{13}$  是  $-C(O)NH SO_2-$ ；若  $R^{14}$  含  $R^{36}$  部分， $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})-$ ；其中  $R^{33}$  是氢或  $COO$

$R^{46}$ , 其中  $R^{46}$  是氢、烷基或链烯基,  $C^*$  与  $R^{36}$  连接形成三元环;

(2)若键“b”是双键,  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})=$ ; 或

(3)若没有键“b”,  $R^{13}$  是氢、 $-SO_3H$ 、 $-PO(O R^{34})OH$ 、 $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CH(R^{35})COOH$  或  $-OCH(R^{34})-COOH$ ; 其中  $R^{34}$  是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环;  $R^{35}$  是氢、烷基、链烯基或  $-NHR^8$ ; 或若  $R^{13}$  是  $-C(O)NH-SO_2N-(R^{34})(R^{35})$ ,  $R^{34}$  和  $R^{35}$  共同构成一个包括与  $R^{34}$  和  $R^{35}$  相连的氮原子在内的杂环; 和

(F)(1)若没有键“a”或“b”,  $R^{14}$  是共价键;

(2)若键“a”和“b”都是单键,  $R^{14}$  是  $-W-C'''=C(R^8)R^{37}$  或  $-W-C'''=C(R^{36})R^{37}$ ; 或

(3)若键“a”是单键, “b”是双键,  $R^{14}$  是  $-C(R^8)(R^{38})-W-C'''-R^{37}$ ;  $-W-C(R^8)(R^{38})-C'''-R^{37}$ ; 或  $-W-C'''R^{37}$ ;

(4)其中

(a)W 是 O;  $S(O)_s$ , 其中 s 是 0 - 2 的整数; 或为  $C(R^{38})$ , 其中  $R^{38}$  是氢、烷基或烷氧代;

(b)  $R^{36}$  是氢; 烷基; 链烯基;  $-COOH$ ; 或若  $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})$ ,  $R^{36}$  可与  $C^*$  相连形成三元碳环;

(c)  $R^{37}$  是共价键、烷基、链烯基、碳环或杂环; 和

(d)  $C'''$  直接与  $R^{13}$  相连形成 5 - 或 6 - 元环; 和

(III)(A)L 是  $-C(=Z)-$ ;  $-S(O)_v-$ ;  $-N(R^{44})-$ ;  $-N^+(R^{44})(R^{45})-$ ;  $-N(R^{44})-N(R^{44})-$ ;  $-O-$ ;  $=N-$  或共价键; L 与  $L^3$  和  $L^4$  连接; 其中

(1)Z 是 O、S 或  $^+N(H)_2$ ;

(2)v 是 0, 1 或 2;

(3)  $R^{44}$  是氢、取代或未取代的低级烷基、芳基、酰基、羟基、烷氧代、芳基氧代或酰基氧代; 和

(4)  $R^{45}$  是氢、未取代或取代的低级烷基, 或是取代或未取代的芳基;

(B)  $L^1$  是  $L^3$  或  $R^{15}L^3$ ; 其中

(1)当 L 是  $-C(=Z)-$  时,  $L^3$  是共价键、氧、硫或氮; 当 L 不是  $-C(=Z)-$  时,  $L^3$  是共价键;

(2)  $R^{15}$  是烷基、链烯基、杂烷基、杂环、碳环或  $R^{15}$  与  $L^3$  一起形成杂烷基或杂环; 和

(3)L<sup>1</sup>与Q在R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>或R<sup>6</sup>连接点处连接,它是共价键;

(C)L<sup>2</sup>是L<sup>4</sup>、-X<sup>2</sup><sub>v</sub>-R<sup>39</sup>-L<sup>4</sup>或-X<sup>3</sup><sub>t</sub>-R<sup>39</sup>-L<sup>4</sup>;其中

(1)当L是-C(=Z)-时,L<sup>4</sup>是共价键、氧、硫或氮;当L不是-C(=Z)-时,L<sup>4</sup>是共价键;

5 (2)X<sup>2</sup>是氧或S(O)<sub>v</sub>,其中v是0、1或2;

(3)X<sup>3</sup>是氮;N(R<sup>40</sup>);-N<sup>+</sup>(R<sup>41</sup>)(R<sup>42</sup>)-;或R<sup>43</sup>-N(R<sup>41</sup>)-;通过单键或双键与R<sup>14</sup>相连;或若R<sup>14</sup>是共价键,X<sup>3</sup>通过单键或双键与B相连;其中

(a)R<sup>40</sup>是R<sup>8</sup>;-OR<sup>8</sup>;或-C(=O)R<sup>8</sup>;

(b)R<sup>41</sup>和R<sup>42</sup>各自是氢、烷基、链烯基、碳环、杂环;或若R<sup>6</sup>是R<sup>16</sup>X,则R<sup>41</sup>和R<sup>42</sup>与“Q”可一起可形成如R<sup>16</sup>所述的杂环;

(c)R<sup>43</sup>是N(R<sup>41</sup>)、氧或硫;

(4)t是0或1;

(5)R<sup>39</sup>是烷基、链烯基、杂烷基、杂烯基、碳环或杂环;和

(6)(a)若键“a”或“b”没有,则L<sup>2</sup>直接与R<sup>12</sup>或R<sup>13</sup>连接;

15 (b)若键“a”和“b”都没有,则L<sup>2</sup>直接与R<sup>14</sup>连接;

(D)条件是若L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>和R<sup>37</sup>各自是共价键,则L不是共价键;

或其被保护形式、盐、酯或溶剂化物。

本发明进一步涉及式(M-L<sup>1</sup>)-L-(L<sup>2</sup>-B)的中间体内酰胺,其中M、L<sup>1</sup>、L、L<sup>2</sup>和B的定义同前。这些中间体较好的是根据本发明的方法制得。

20

### 本发明的详细说明

本发明包括制造QLA的方法。本发明进一步包括用作制备QLA中间体的化合物。用本发明方法制得的QLA化合物可用于治疗人或其它动物的感染性疾病。这样,这些QLA必须是“药学上认可的”。“药学上认可的”

25 组份在此是指,此组份适用于人和/或动物,而没有过度的副作用(例如毒性、刺激和过敏反应),即具有合理的疗效/风险比。

### QLA

用本发明方法制备的抗微生物化合物(QLA)包括将各种内酰胺部分通过连接部分在喹诺酮的1-、5-或7-位与喹诺酮部分连接。这些化合物

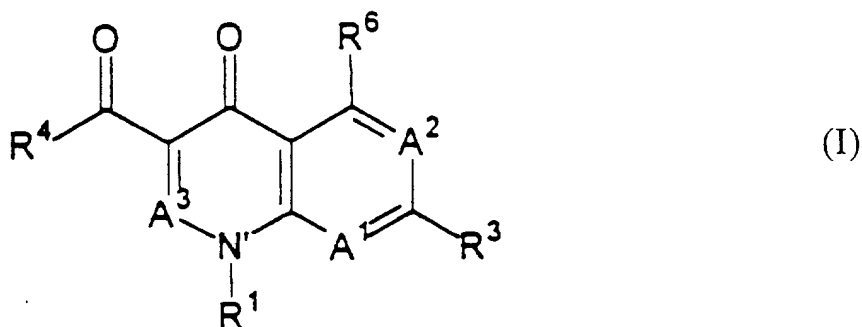
30 有下列通式:



其中

(I)Q 有下式(I)结构

5



10

其中

(A) (1)  $A^1$  是 N 或  $C(R^7)$ ; 其中

15 (a)  $R^7$  是氢、羟基、烷氧代、硝基、氰基、卤素、烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ , (较好的是氢或卤素)而

(b)  $R^8$  和  $R^9$  各自是  $R^{8a}$ ; 其中  $R^{8a}$  是氢、烷基、链烯基、碳环、或杂环; 或者,  $R^8$  和  $R^9$  共同构成一个包括与它们相连的氮原子在内的杂环;

(2)  $A^2$  是 N 或(较好的是) $C(R^2)$ ; 其中  $R^2$  是氢或卤素;

(3)  $A^3$  是 N 或(较好的是) $C(R^5)$ ; 其中  $R^5$  是氢;

20 (4)  $R^1$  是氢、烷基、杂烷基、碳环、杂环、烷氧代、羟基、链烯基、芳基烷基或  $-N(R^8)(R^9)$ , (较好的是烷基或碳环);

(5)  $R^3$  是氢、卤素、烷基、碳环或杂环, (较好的是杂环);

(6)  $R^4$  是羟基;

(7)  $R^6$  是氢、卤素、硝基、胍基、烷氧代氨基或  $-N(R^8)(R^9)$ ;

25 (B)和

(1) 当  $A^2$  是  $C(R^2)$  时,  $R^2$  和  $R^3$  可以共同构成  $-O-(CH_2)_n-O-$ , 其中  $n$  是 1 至 4;

(2) 当  $A^3$  是  $C(R^5)$  时,  $R^4$  和  $R^5$  可以共同构成杂环; 和

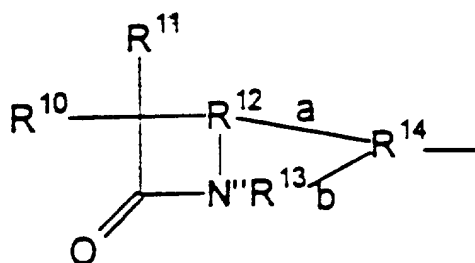
(3) 当  $A^1$  是  $C(R^7)$  时,  $R^3$  和  $R^7$  可以共同构成一个包括  $A^1$  和与  $R^3$  相连的碳原子在内的杂环;

30

(C)条件是  $R^1$ 、 $R^3$  或  $R^6$  与  $L^1$  是共价连接;

(II)B 具有下式(II)结构:

5



(II)

其中

10 (A)R<sup>10</sup> 是氢、卤素、烷基、链烯基、杂烷基、碳环、杂环、R<sup>8</sup>-O-、R<sup>8</sup>CH=N-、(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)N-、R<sup>17</sup>-C(=CHR<sup>20</sup>)-C(=O)NH-、R<sup>17</sup>-C(=NO-R<sup>19</sup>)-C(=O)NH- 或 R<sup>18</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(=O)NH-，(较好的是烷基); 其中

(1)m 是 0 - 9 的整数(较好的是 0 - 3);

15 (2)R<sup>17</sup> 是氢、烷基、链烯基、杂烷基、杂链烯基、碳环或杂环(较好的是烷基、碳环或杂环);

(3)R<sup>18</sup> 是 R<sup>17</sup>、-Y<sup>1</sup> 或 -CH(Y<sup>2</sup>)(R<sup>17</sup>);

(4)R<sup>19</sup> 是 R<sup>17</sup>、芳烷基、杂芳基烷基、-C(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>)-COOH、-C(=O)O-R<sup>17</sup> 或 -C(=O)NH-R<sup>17</sup>，其中 R<sup>22</sup> 和 R<sup>23</sup> 各自是 R<sup>17</sup> 或共同构成一个包括与 R<sup>22</sup> 和 R<sup>23</sup> 相连的碳原子在内的碳环或杂环(较好的是 R<sup>17</sup>、-C(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>)-COOH);

20 (5)R<sup>20</sup> 是 R<sup>19</sup>、卤素、-Y<sup>1</sup> 或 -CH(Y<sup>2</sup>)(R<sup>17</sup>)(较好的是 R<sup>19</sup> 或卤素);

(6)Y<sup>1</sup> 是 -C(=O)OR<sup>21</sup>、-C(=O)R<sup>21</sup>、-N(R<sup>24</sup>)R<sup>21</sup>、-S(O)<sub>p</sub>R<sup>29</sup> 或 -OR<sup>29</sup>; Y<sup>2</sup> 是 Y<sup>1</sup> 或 -OH、-SH 或 -SO<sub>3</sub>H;

25 (a)p 是 0 - 2 整数(较好的是 0);

(b)R<sup>24</sup> 是氢; 烷基; 链烯基; 杂烷基; 杂烯基; 碳环; 杂环; -SO<sub>3</sub>H; -C(=O)R<sup>25</sup>; 或当 R<sup>18</sup> 是 -CH(N(R<sup>24</sup>)R<sup>21</sup>)(R<sup>17</sup>), R<sup>24</sup> 包括与 R<sup>21</sup> 相连形成杂环的部分; 和

(c)R<sup>25</sup> 是 R<sup>17</sup>、-NH(R<sup>17</sup>)、-N(R<sup>17</sup>)(R<sup>26</sup>)、-O(R<sup>26</sup>)或 -S(R<sup>26</sup>); 其中 R<sup>26</sup> 是烷基、链烯基、碳环、杂环或(较好的是)当 R<sup>25</sup> 是 -N(R<sup>17</sup>)(R<sup>26</sup>)时, R<sup>26</sup> 可为与 R<sup>17</sup> 相连形成杂环的部分; 和

(7)  $R^{21}$  是  $R^{29}$  或氢; 其中  $R^{29}$  是烷基; 链烯基; 芳烷基; 杂烷基; 杂烯基; 杂芳基烷基; 碳环; 杂环; 或当 Y 是  $-N(R^{24})R^{21}$ ,  $R^{21}$  是  $R^{29}$  时,  $R^{21}$  和  $R^{24}$  共同构成一个包括与  $R^{24}$  相连的氮原子在内的杂环(较好的是氢、烷基、碳环或杂环);

5 (B)  $R^{11}$  是氢、卤素、烷氧代或  $R^{27}C(=O)NH-$  (较好的是氢或烷氧代), 其中  $R^{27}$  是氢或烷基(较好的是氢);

(C) 键 “a” 是单键或没有; 键 “b” 是单键、双键或没有; 但 “a” 和 “b” 同时没有除外;

10 (D)  $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$  或  $-CH_2-R^{28}-$  (较好的是  $-C(R^8)-$ ); 其中  $R^{28}$  是  $-C(R^8)-$ 、 $-O-$  或  $-N-$ ,  $R^{28}$  直接与式(II)中的  $N^{11}$  连接形成 5 元环;

但除外的是若没有键 “a”,  $R^{12}$  是

(1)(较好的是)  $-C(R^8)(X^1)-$  其中

(a)  $X^1$  是  $-R^{21}$ ;  $-OR^{30}$ ;  $-S(O)_rR^{30}$ ; 其中  $r$  是 0 - 2 的整数(较好的是 0);  $-OC(=O)R^{30}$ ; 或  $-N(R^{30})R^{31}$ ; 和

15 (b)  $R^{30}$  和  $R^{31}$  各自是烷基、链烯基、碳环或杂环; 或  $R^{30}$  和  $R^{31}$  共同构成一个包括与  $R^{30}$  和  $R^{31}$  相连的氮原子在内的杂环; 或

(2)  $-CH_2-R^{32}-$ ; 其中  $R^{32}$  是  $-C(R^8)(R^{21})$ 、 $-O-$  或  $-NR^8$ ,  $R^{32}$  直接与式(II)中的  $N^{11}$  相连形成 5 元环;

20 (E)(1) 若键 “b” 是单键,  $R^{13}$  (较好的) 是  $-CH(R^{33})-$ ; 或若没有键 “a”,  $R^{13}$  是  $-C(O)NHSO_2-$ ; 若  $R^{14}$  含  $R^{36}$  部分,  $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})-$ ; 其中  $R^{33}$  是氢或(较好的是)  $COOR^{46}$ , 其中  $R^{46}$  是氢、烷基或链烯基,  $C^*$  与  $R^{36}$  连接形成三元环;

(2) 若键 “b” 是双键,  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})=$ ; 或

25 (3) 若没有键 “b”,  $R^{13}$  是氢、 $-SO_3H$ 、 $-PO(O R^{34})OH$ 、 $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CH(R^{35})COOH$  或  $-OCH(R^{34})COOH$  (较好的是  $-SO_3H$  或  $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ ); 其中  $R^{34}$  是氢、烷基、链烯基、碳环或杂环;  $R^{35}$  是氢、烷基、链烯基或  $-NHR^8$ ; 或(较好的是) 若  $R^{13}$  是  $-C(O)NH-SO_2N-(R^{34})(R^{35})$ ,  $R^{34}$  和  $R^{35}$  共同构成一个包括与  $R^{34}$  和  $R^{35}$  相连的氮原子在内的杂环; 和

30 (F)(1) 若没有键 “a” 或 “b”,  $R^{14}$  是共价键;

(2) 若键 “a” 和 “b” 都是单键,  $R^{14}$  是  $-W-C''=C(R^8)R^{37}$  或  $-$

$W - C''' = C(R^{36})R^{37}$ ; 或

(3)(较好的是)若键“a”是单键,“b”是双键, $R^{14}$ 是 $-C(R^8)(R^{38})$   
 $-W - C''' - R^{37}$ ; (较好的是) $-W - C(R^8)(R^{38}) - C''' - R^{37}$ ; 或 $-W - C''' - R^{37}$ ;

5 (4)其中

(a)W是O; $S(O)_s$ ,其中s是0-2的整数(较好的是0);或为 $C(R^{38})$ ,  
其中 $R^{38}$ 是氢、烷基或烷氧代;

(b) $R^{36}$ 是氢;烷基;链烯基; $-COOH$ ;或若 $R^{13}$ 是 $-C^*(R^{33})$ , $R^{36}$ 可  
与 $C^*$ 相连形成三元碳环;

10 (c) $R^{37}$ 是共价键、烷基、链烯基、碳环或杂环;和

(d) $C'''$ 直接与 $R^{13}$ 相连形成5-或6-元环;和

(III)(A)L是 $-C(=Z)-$ ;  $-S(O)_v-$ ;  $-N(R^{44})-$ ;  $-N^+(R^{44})(R^{45})-$ ;  
 $-N(R^{44})-N(R^{44})-$ ;  $-O-$ ;  $=N-$ 或共价键(较好的是 $-C(=Z)-$ ; $-N(R^{44})$ );

L与 $L^3$ 和 $L^4$ 连接;其中

15 (1)Z是O、S或 $^+N(H)_2$ (较好的是O或S);

(2)v是0,1或2;

(3) $R^{44}$ 独立地是氢、取代或未取代的低级烷基、芳基、酰基、羟基、烷  
氧代、芳基氧代或酰基氧代(较好的是氢或是取代或未取代的低级烷基);和

(4) $R^{45}$ 是氢、(较好的是)未取代或取代的低级烷基,或是取代或未取代

20 的芳基;

(B) $L^1$ 是 $L^3$ 或 $R^{15}L^3$ ;其中

(1)当L是 $-C(=Z)-$ 时, $L^3$ 是共价键、氧、硫或(较好的是)氮;当L  
不是 $-C(=Z)-$ 时, $L^3$ 是共价键;

(2) $R^{15}$ 是烷基、链烯基、杂烷基、杂环、碳环或 $R^{15}$ 与 $L^3$ 一起形成杂烷

25 基或杂环;和

(3) $L^1$ 与Q在 $R^1$ 、 $R^3$ 或 $R^6$ 连接点处连接,它是共价键;

(C) $L^2$ 是 $L^4$ 、 $-X^2_i-R^{39}-L^4$ 或 $-X^3_i-R^{39}-L^4$ ;其中

(1)(较好的是)当L是 $-C(=Z)-$ 时, $L^4$ 是共价键、氧、硫或氮(较好的  
是氧或硫);当L不是 $-C(=Z)-$ 时, $L^4$ 是共价键;

30 (2) $X^2$ 是氧或 $S(O)_v$ ,其中v是0,1或2;

(3) $X^3$ 是氮; $N(R^{40})$ ;  $-N^+(R^{41})(R^{42})-$ ;或 $R^{43}-N(R^{41})-$ ;通过单键

或双键与  $R^{14}$  相连；或若  $R^{14}$  是共价键， $X^3$  通过单键或双键与 B 相连(较好的是氮； $N(R^{40})$ ； $-N^+(R^{41})(R^{42})-$ )；其中

(a) $R^{40}$  是  $R^8$ ； $-OR^8$ ；或  $-C(=O)R^8$ (较好的是  $R^8$ )；

(b) $R^{41}$  和  $R^{42}$  各自是氢、烷基、链烯基、碳环、杂环；或若  $R^6$  是  $R^{16}X$ ，  
5 则  $R^{41}$  和  $R^{42}$  与“Q”可一起可形成如  $R^{16}$  所述的杂环；

(c) $R^{43}$  是  $N(R^{41})$ 、氧或硫；

(4)t 是 0 或 1；

(5) $R^{39}$  是烷基、链烯基、杂烷基、杂烯基、碳环或杂环；和

(6)(a)若键“a”或“b”没有，则  $L^2$  直接与  $R^{12}$  或  $R^{13}$  连接；

10 (b)若键“a”和“b”都没有，则  $L^2$  直接与  $R^{14}$  连接；

(D)条件是若  $L^1$ 、 $L^2$  和  $R^{37}$  各自是共价键，则 L 不是共价键；

或它的被保护形式、盐、药学上认可的盐、可生物水解的酯或其溶剂化物。用本发明方法制得的优选的抗微生物 QLA 包括  $R^3$  与  $L^1$  共价连接的化合物和  $R^6$  与  $L^1$  共价连接的化合物。

15 但用本发明方法合成的 QLA 用作中间体时，它们可含有各种以被保护形式存在的官能团(如，醇、胺、羧酸等)，这些官能团用该技术领域公知的方法引入保护基团(如酯、碳酸酯、醚、甲硅烷基化醚、酰胺、氨基甲酸酯等)。也可用该技术的方法除去这些保护基团。但合成的化合物用作抗微生物剂时，它们可呈酸形式或为药学上认可的盐、可生物水解的酯或其溶剂化  
20 物。

### 中间体

本发明的中间体具有  $(M - L^1) - L - (L^2 - B)$  结构，其中 M 具有式(IV)的结构，B 具有式(II)的结构。通过使式(III)化合物与式(II)的内酰胺化合物偶合可制得式(III)的化合物。“M”组份(式(IV))较好的取代基与列于 QLA 的式(I)组份(喹诺酮)中的相同。相似的是， $L^1$ 、L、 $L^2$  和 B 的取代基与上述 QLA 列出的相同。这些中间体可在比文献中所述温和的反应条件下与内酰胺部分偶合，从而改进了 QLA 的得率和纯度。

下面揭示了本发明中间体化合物的例子。

### 30 术语的定义和使用

以下是本文中术语的定义的一览表。

“酰基”或“羰基”是由羧酸脱去羟基形成的基团(即,  $R-C(=O)-$ )。较好的酰基包括(例如)乙酰基、甲酰基和丙酰基。

“酰氧代”是具有酰基取代基的氧代(即,  $-O-$ 酰基); 例如,  $-O-C(=O)-$ 烷基。

5 “酰基氨基”是具有一个酰基取代基的氨基(即,  $-N-$ 酰基); 例如,  $-NH-C(=O)-$ 烷基。

“烷基”是具有 1 至 8 个碳原子(1 至 4 个为宜)、未经取代或取代过的饱和烃链基。较好的烷基包括(例如)甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基。

10 “链烯基”是具有 2 至 8 个碳原子(以 2 至 4 个为宜)、具有至少一个烯烃双键的、未取代或取代的烃链基。

“烷氧代”是具有烃链取代基的氧代, 其中的烃链是烷基或链烯基(即,  $-O-$ 烷基或  $-O-$ 链烯基)。较好的烷氧代包括(例如)甲氧代、乙氧代、丙氧代和烯丙氧代。

“烷基氨基”是具有一个或两个烷基取代基的氨基(即,  $-N-$ 烷基)。

15 “芳基”是芳香族碳环基。较好的芳基包括(例如)苯基、甲苯基、二甲苯基、枯烯基和萘基。

“芳基烷基”是被一个芳基取代的烷基。较好的芳烷基包括苄基和苯基乙基。

“芳基氨基”是被一个芳基取代的氨基(即  $-NH-$ 芳基)。

20 “芳氧代”是具有一个芳基取代基的氧代(即  $-O-$ 芳基)。

“碳环”是未取代的或取代的, 饱和、不饱和的或芳香族的环烃基。碳环可以是单环或稠环、桥环或螺环多环体系。单环具有 3 至 9 个原子, 以 3 至 6 个为佳。多环具有 7 至 17 个原子, 以 7 至 13 个为佳。

25 “环烷基”是饱和碳环基。较好的环烷基包括(例如)环丙基、环丁基和环己基。

“卤代”, “卤原子”或“卤化物”是氯原子、溴原子、氟原子或碘原子基团。较好的卤化物是氯和氟。

“杂原子”是氮原子、硫原子或氧原子。具有一个或一个以上杂原子的基团可以具有不同的杂原子。

30 “杂烷基”是由碳原子和一个或两个杂原子构成的 3 至 8 元、未取代或取代的饱和链基。

“杂链烯基”是具有 2 至 8 个，以 2 至 6 个为佳的碳原子，具有至少一个烯烃双键，而且具有一个或两个杂原子的未取代或取代的链基。

“杂环”是由环中的碳原子和一个或几个杂原子构成的、未取代或取代的、饱和、不饱和或芳香族的环基。杂环可以是单环或稠环、桥环或螺环多环体系。单环具有 3 至 9 个原子，以 4 至 8 个为佳，5 至 8 个更好，4 至 6 个最好。多环具有 7 至 17 个原子，以 7 至 13 个为佳。

“杂环烷基”是饱和的杂环基。较好的杂环烷基包括(例如)哌嗪、吡咯烷、哌啶和吗啉。

“杂芳基”是芳香族的杂环基。较好的杂芳基包括(例如)噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、哌嗪基、噻唑基、喹啉基、嘧啶基和四唑基。

“杂芳基烷基”是被一杂芳基取代的烷基。

此外，本文所称的“低级”烃基(如“低级”烷基)是由 1 至 6 个，更好的是 1 至 4 个碳原子构成的烃链。

“有机硅”化合物是甲硅烷基化反应中常用的各种含硅化合物，甲硅烷基化反应即用甲硅烷基，通常是三烷基甲硅烷基取代与杂原子相连的氢原子(例如-OH、=NH、-SH等)，包括杂原子体系的互变异构体形成甲硅烷基衍生物(例如甲硅烷基烯醇醚)的反应，由此形成硅-杂原子键。许多这类化合物是本领域众所周知的，正如以下文献中所描述的，这些文献都在此参考引用：E. Plueddemann，“甲硅烷基化剂”(“Silylating Agents”)，“化学技术百科全书”(“Encyclopedia of Chemical Technology”)(1982),Kirk-Othmer，第 3 版，Vol.20；D. Jones 编的 1979 年的“综合有机化学”(“Comprehensive Organic Chemistry”)第 3 卷中 I.Fleming 的“有机硅化学”(“Organic Silicon Chemistry”)；B. Cooper 的“有机合成中的甲硅烷基化”(“Silylation in Organic Synthesis”)，Proc. Biochem. 9(1980)；W. Weber 的“用于有机合成的硅试剂”(“Silicon Reagent for Organic Synthesis”)(1983)；B. Cooper 的“作为有机合成中一种保护方法的甲硅烷基化”(“Silylation as a Protective Method in Organic Synthesis”)，Chem. Ind. 794(1978)；J. Rasmussen 的“O-甲硅烷基化的烯醇化物-有机合成的多用中间体”(“O-Silylated Enolates-Versatile Intermediates for Organic Synthesis”)91 合成(Synthesis)(1977)。这类有机硅化合物包括氯三甲基甲硅烷，N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺，N,O-二(三甲基甲硅烷基)三氟乙

酰胺, 二(三甲基甲硅烷基)脲, 六甲基二硅氮烷, N-甲基-N-三甲基甲硅烷基三氟乙酰胺, 1-三甲基甲硅烷基咪唑, 三氟甲烷磺酸三甲基甲硅烷基酯, 叔丁基二甲基氯甲硅烷, 1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)咪唑, N-叔丁基二甲基-N-甲基三氟乙酰胺, 三氟甲烷磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯, 叔丁基二苯基氯甲硅烷, 叔丁基甲氧代苯基溴甲硅烷, 二甲基苯基氯甲硅烷, 三乙基氯甲硅烷, 三氟甲烷磺酸三乙基甲硅烷基酯和三苯基氯甲硅烷。

“被保护形式”在此指所述化合物的一种衍生物, 其结构中含有的某些官能团(例如羧基、羟基和氨基)为了避免发生不必要的竞争性副反应而被封闭, 有时是为了改善化合物的溶解性。羧基取代基的合适保护基包括(例如)酯。羟基取代基的保护基包括(例如)醚、酯和碳酸酯; 氨基的保护基包括(例如)氨基甲酸酯和酰胺。如果使用了各种保护基, 就可能需要用合适的方法引入和去除这些保护基, 这些方法应不会分解喹诺酮或相关的杂环化合物, 以有效地获取抗菌活性产物或其中间体。

适用于这些方法的保护基是本领域所已知的。对于羟基, 合适的衍生物包括(例如)烷基醚(例如烯丙基、叔丁基和 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧代甲基), 甲硅烷基醚(例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基), 酯(例如乙酸酯和三氟乙酸酯)和碳酸酯(例如烯丙基酯和乙烯基酯)。对于胺, 合适的氨基甲酸酯包括(例如)叔丁基和 2-三甲基甲硅烷基, 以及合适的酰胺包括(例如)三氟乙酰胺。对于羧酸, 合适的酯包括(例如)烯丙基酯、对甲氧代苄基酯、对硝基苄基酯、二苯基甲基酯、2,2,2-三氯乙基酯、2-三甲基甲硅烷基乙基酯、2-甲硫基乙基酯、三甲基甲硅烷基酯、叔丁基二苯基甲硅烷基酯、叔丁基酯和三丁基甲锡烷基酯。J. Wiley 和 Sons(1991)出版的有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)第二版中, T. W. Greene 等描述了这类保护基及其引入和去除的方法, 在此参考引用。

“可生物水解的酯”是某种喹诺酮的酯, 它基本上不影响化合物的抗微生物活性, 或者, 在人或较低级动物体内易于经转化产生具有抗微生物活性的喹诺酮内酰胺。这类酯包括不影响喹诺酮抗微生物剂生物活性或 $\beta$ -内酰胺抗微生物剂生物活性(如, 头孢烯)的那些。许多这类酯是本领域已知的, 例如 1987 年 9 月 11 日公布的 Johnston 等的国际专利公告 87/05297 所描述的那些(在此参考引用)。这类酯包括低级烷基酯、低级酰氧代烷基酯(例如乙

酰氧甲基酯、乙酰氧乙基酯、氨基羰基氧甲基酯、新戊酰氧甲基酯和新戊酰氧乙基酯)、内酯基酯(例如 2-苯并[c]咪喃酮基酯和硫代苯酐基酯)、低级烷氧代酰氧代烷基酯(例如甲氧代羰基氧甲基酯、乙氧代羰基氧乙基酯和异丙氧代羰基氧乙基酯)、烷氧代烷基酯、胆碱酯和烷基酰基氨基烷基酯(例如乙酰胺基甲基酯)。

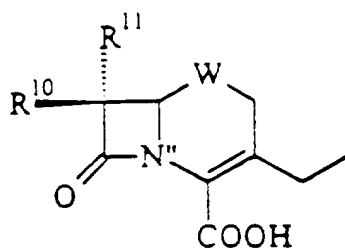
如前文所定义及这里使用的,取代基本身可以是经取代的。这种取代作用可由一个或一个以上取代基进行。这类取代基包括 C.Hansch 和 A.Leo, 化学和生物学相关性分析中的取代基常数(Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology)(1979)中所列的那些(在此参考引用)。较好的取代基包括(例如)烷基、链烯基、烷氧代、羟基、氧代、硝基、氨基、氨基烷基(例如氨基甲基等)、氰基、卤素、羧基、烷氧代酰基(例如乙氧羰基等)、硫羟基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基(例如哌啶基、吗啉基、吡咯烷基等)、亚氨基、硫代、羟基烷基、芳氧代、芳基烷基,及它们的组合。

此外,在定义本发明化合物的结构时,可能定义某一特定的基团在多个位置用作取代基。例如,  $R^8$  取代基是  $R^7$  的潜在取代基,但它同时还被用在其它取代基(例如  $R^1$ 、 $R^6$  和  $R^{10}$ )的定义中。在本文中,这样一个基团在每次使用时的选择各不相关(例如,在定义某一给定的本发明化合物时,  $R^8$  不必每次出现时都是烷基)。

#### 含内酰胺部分

基团  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  和  $R^{14}$  以及式(II)的键“a”和“b”形成本领域已知的各种具有抗微生物活性的含内酰胺部分。键“a”或键“b”没有的部分是单环;若两个键都存在,这些结构是双环。较好的是键“a”是单键,键“b”是双键。

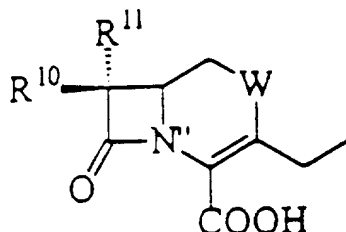
较好的内酰胺部分包括下式代表的头孢烯(cephem)、氧杂头孢烯和碳杂头孢烯:



其中参见式(II),连接“a”是单键;连接“b”是双键,  $R^{12}$  是  $-C(R^8)$

5 - , 其中  $R^8$  是氢;  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})=$ , 其中  $R^{33}$  是  $COOH$ ;  $R^{14}$  是  $-W-C(R^8)(R^{38})-C'''-R^{37}$ , 其中  $R^8$  和  $R^{38}$  是氢,  $R^{37}$  是亚甲基, (对于头孢烯)  $W$  是  $S$ , (对于氧杂头孢烯)  $W$  是  $O$ , (对于碳杂头孢烯) 为  $C(R^{38})$ .

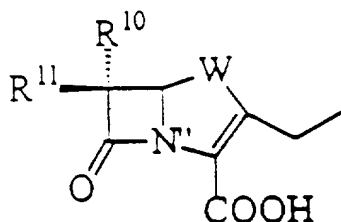
其它较好的内酰胺部分包括以下结构式代表的异头孢烯和异氧杂头孢烯:



10

其中, 参照结构式(II), 键“a”是单键, 键“b”是双键;  $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$ , 其中  $R^8$  是氢;  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})=$ , 其中  $R^{33}$  是  $COOH$ ;  $R^{14}$  是  $-C(R^8)(R^{38})-W-C'''-R^{37}$ , 其中  $R^8$  和  $R^{38}$  是氢,  $R^{37}$  是亚甲基,  $W$  是  $S$ (对异头孢烯而言)或  $O$ (对异氧杂头孢烯而言)。

15 其它较好的含内酰胺部分包括以下结构式代表的青霉烯, 碳杂青霉烯和氧杂青霉烯类(clavems):



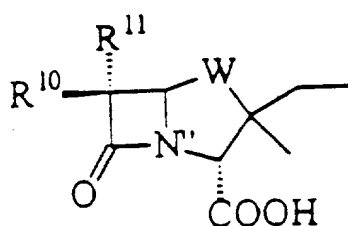
20

其中, 参照结构式(II), 键“a”是单键, 键“b”是双键;  $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$ , 其中  $R^8$  是氢;  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})=$ , 其中  $R^{33}$  是  $COOH$ ;  $R^{14}$  是  $-W-C'''-R^{37}$ , 其中  $R^8$  和  $R^{38}$  是氢,  $R^{37}$  是亚甲基,  $W$  是  $S$ (对青霉烯而言)、

25  $C(R^{38})$  (对碳杂青霉烯而言)或  $O$ (对氧杂青霉烯类(clavems)而言)。在此参考引用的以下文献中描述了这类内酰胺部分: R. Wise, “碳杂青霉烯的体外及药代动力学特性” ( “ In Vitro and Pharmacokinetic Properties of the Carbapenem ” ), 30 抗微生物剂和化学治疗 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy)343(1986); 和 S. McCombie 等, “青霉烯类抗微生物剂的合成和体外活性” ( “ Synthesis and In Vitro Activity of the Penem Antibiotics ” ), 8 药物研究综述(Medicinal Research Reviews)393(1988)。

30

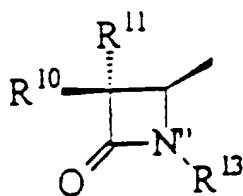
其它较好的含内酰胺部分包括以下结构式代表的青霉素:



5

其中, 参照结构式(II), 键“a”是单键, 键“b”是单键;  $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$ , 其中  $R^8$  是氢;  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})-$ , 其中  $R^{33}$  是  $COOH$ ;  $R^{14}$  是  $-W$   
 10  $-C'''-C(R^{36})-R^{37}$ , 其中  $R^{36}$  是甲基,  $R^{37}$  是亚甲基,  $W$  是  $S$ 。

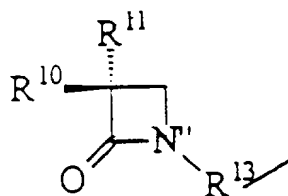
其它较好的含内酰胺部分包括以下结构式代表的单环  $\beta$  内酰胺类:



15

其中, 参照结构式(II), 键“a”是单键, 键“b”不存在;  $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$ , 其中  $R^8$  是氢;  $R^{14}$  是共价键;  $R^{13}$  是  $-SO_3H$ (对单氨基菌素而言),  $-PO(OR^{34})OH$ (对 monphospham 而言);  $-C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ (对  
 20 monocarbam 而言),  $-OSO_3H$ (对 monosulfactam 而言),  $-CH(R^{35})COOH$ (对诺卡氏菌素而言)或  $-OCH(R^{34})COOH$ 。C. Cimarusti 等在“单环  $\beta$ -内酰胺抗生素”(“Monocyclic  $\beta$ -lactam Antibiotics”), 4 药物研究综述(Medicinal Research Reviews)1(1984)(在此参考引用)中对这类内酰胺部分进行了说明。

25 其它较好的内酰胺部分包括以下结构式代表的单环  $\beta$  内酰胺类:



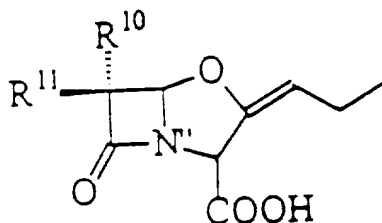
30

其中, 参照结构式(II), 键“a”不存在, 键“b”是单键;  $R^{12}$  是  $-$

$C(R^8)(R^{29})-$ ，其中  $R^8$  和  $R^{29}$  是氢； $R^{14}$  是共价键。

其它较好的内酰胺部分包括以下结构式代表的氧杂青霉烷类(clavam)类：

5

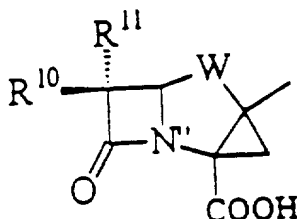


10

其中，参照结构式(II)，键“a”是单键，键“b”是单键； $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$ ，其中  $R^8$  是氢； $R^{13}$  是  $-CH(R^{33})$ ，其中  $R^{33}$  是  $COOH$ ； $R^{14}$  是  $W-C''=C-(R^8)-R^{37}$ ；其中  $R^8$  是氢， $R^{37}$  是亚甲基， $W$  是  $O$ 。

其它较好的内酰胺部分包括以下结构式代表的 2,3-亚甲基青霉烷和碳杂青霉烷类：

15

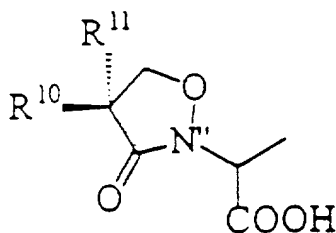


20

其中，参照结构式(II)，键“a”是单键，键“b”是单键； $R^{12}$  是  $-C(R^8)-$ ，其中  $R^8$  是氢； $R^{13}$  是  $-C^*(R^{33})$ ，其中  $R^{33}$  是  $COOH$ ； $R^{14}$  是  $W-C''=C-(R^{36})-R^{37}$ ； $R^{37}$  是共价键， $R^{36}$  与  $C^*$  相连形成一个 3 元环， $W$  是  $C(R^{38})$ 。

本发明的内酰胺部分还包括以下结构式代表的 lactivicin 类似物：

25

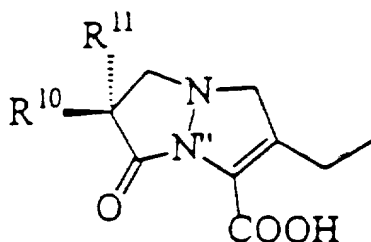


30

其中，参照结构式(II)，键“a”不存在，键“b”是单键； $R^{12}$  是  $-CH_2-R^{32}$ ，其中  $R^{32}$  是  $O$ ； $R^{13}$  是  $-CH(R^{33})$ ，其中  $R^{33}$  是  $COOH$ ； $R^{14}$  是共价键。

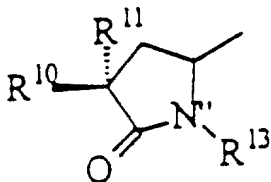
其它内酰胺部分包括以下结构式代表的吡唑烷酮:

5



其中, 参照结构式(II), 键“a”是单键, 键“b”是双键;  $R^{12}$  是  $-CH_2-R^{28}$ -; 其中  $R^{28}$  是  $-N-$ ;  $R^{13}$  是  $-C(R^{33})$ , 其中  $R^{33}$  是  $COOH$ ;  $R^{14}$  是  $W-C''-(R^{37})$ , 其中  $R^{37}$  是亚甲基。

10 其它内酰胺部分包括以下结构式代表的 $\gamma$ -内酰胺类:



15

其中, 参照结构式(II), 键“a”是单键, 键“b”不存在;  $R^{12}$  是  $-CH_2-R^{28}$ -; 其中  $R^{28}$  是  $-C(R^8)-$ ,  $R^8$  是氢;  $R^{13}$  是  $-SO_3H$ ,  $-PO(OR^{34})OH$ ,  $C(O)NHSO_2N(R^{34})(R^{35})$ ,  $-OSO_3H$ ,  $-CH(R^{35})COOH$ , 或  $-OCH(R^{34})COOH$ ;  $R^{14}$  是共价键。

20 较好的含内酰胺部分包括头孢烯类、异头孢烯类、异氧杂头孢烯类、氧杂头孢烯类、碳杂头孢烯类、青霉素类、青霉烯类、碳杂青霉烯类和单环 $\beta$ 内酰胺类。由本发明制备的化合物的尤其好的含内酰胺部分是青霉烯类、碳杂青霉烯类、头孢烯类和碳杂头孢烯类。

25  $R^{10}$ , 在结构式(III)中, 是具抗微生物活性内酰胺中, 与内酰胺羰基相邻碳原子的活性立体异构位置上的可取代的任意基团。(在此, “具抗微生物活性的内酰胺”指不带喹诺酮取代基部分的、具有抗微生物活性的含内酰胺的化合物。)“活性”位置对(例如)头孢烯类、氧杂头孢烯类和碳杂头孢烯类而言是 $\beta$ 位(即  $7 - \beta$ )。活性位置对青霉烯类、碳杂青霉烯类、氧杂青霉烯类(clavams)和氧杂青霉烷类(clavams)而言是 $\alpha$ 位。

30 对本领域的一般技术人员而言, 合适的  $R^{10}$  基团是显而易见的。许多这类  $R^{10}$  基团在本领域中是已知的, 在以下文献中有所描述(均在本文中参考引

用): 头孢菌素类和青霉素类: 化学和生物学(Cephalosporins and Penicillins: Chemistry and Biology) (E. Flynn 编, 1972);  $\beta$ -内酰胺类抗生素的化学和生物学(Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics)(R. Morin 等编, 1987); “头孢菌素类抗生素: 讨论会在印本”(“Cephalosporin Antibiotics: Seminar-in-Print”)34 药物(Drugs)(Supp.2)1(J. Williams 编, 1987); 新的 $\beta$ -内酰胺类抗生素: 新头孢菌素临床作用化学的综述(New  $\beta$ -Lactam Antibiotics: A Review from Chemistry of Clinical Efficacy of the New Cephalosporins)(H. Neu 编, 1982); M. Sassiver 等, 半合成抗生素中的结构活性关系(Structure Activity Relationships among the Semi-synthetic Antibiotics)(D. Perlman 编, 1977); W. Durckheimer 等, “ $\beta$ -内酰胺类抗生素领域内的最新发展”(“Recent Developments in the Field of Beta-Lactam Antibiotics”),24 Angew. Chem. Int. Ed. Engl.180(1985); G. Rolinson, “ $\beta$ -内酰胺类抗生素”(“Beta-Lactam Antibiotics”)17 抗微生物化学治疗杂志(J. Antimicrobial Chemotherapy)5(1986); 1986年7月16日公开的, Jung 的欧洲专利公开 187,456 和 1987年9月11日公开的, Johnston 等的国际专利公开 87/05297。

对青霉烯、碳杂青霉烯、氧杂青霉烯类(clavems)和氧杂青霉烷类(clavams)而言,  $R^{10}$  最好是低级烷基或经羟基取代的低级烷基。特别好的  $R^{10}$  基团包括氢、羟基甲基、乙基、[1(R)-羟基乙基]、[1(R)-[(羟基磺酰基)氧乙基]]和[1-甲基-1-羟基乙基]。

对于青霉烯、碳杂青霉烯、氧杂青霉烯类(clavems)和氧杂青霉烷类(clavams)之外的其它化合物而言, 较好的  $R^{10}$  基团是酰胺, 例如: 乙酰胺基, 最好是被芳基、杂芳基、芳氧代、杂芳硫基和低级烷硫基取代基取代的; 芳基甘氨酸酰胺基, 最好是经杂芳基羰基和环杂烷基羰基取代基 N-取代的; 芳基羰基氨基; 杂芳基羰基氨基; 和低级烷氧代亚氨基乙酰胺基, 最好是经芳基和杂芳基取代基取代的。特别好的  $R^{10}$  基团包括通式:  $R^{18} - (CH_2)_m - C(=O)NH -$  表示的酰胺类,  $R^{18}$  是  $R^{17}$

这类较好的  $R^{10}$  基团的实例包括:

- [(2-氨基-5-卤-4-噻唑基)乙酰基]氨基;
- [(4-氨基吡啶-2-基)乙酰基]氨基;
- [[3,5-二氯-4-氧代-1(4H)-吡啶基)乙酰基]氨基];

[[[2-(氨基甲基)苯基]乙酰基]氨基];

[(1H-四唑-1-基乙酰基)氨基];

[(氰基乙酰基)氨基];

[(2-噻吩基乙酰基)氨基];

5 [[(2-氨基-4-噻唑基)乙酰基]氨基];

斯德酮, 3-[2-氨基]-2-氧代乙基。

当  $R^{10}$  是  $R^{18} - (CH_2)_m - C(=O)NH -$ ,  $R^{18}$  是  $Y^1$  时, 较好的  $R^{10}$  基团

包括:

[氨基磺酰苯基乙酰基]氨基;

10 [[(4-吡啶基硫)乙酰基]氨基];

[[[(氰甲基)硫]乙酰基]氨基];

(S)- [[[(2-氨基-2-羧基乙基)硫]乙酰基]氨基];

[[[(三氟甲基)硫]乙酰基]氨基]; 和

(E)- [[[(2-氨基羰基-2-氟乙烯基)硫]乙酰基]氨基]。

15 当  $R^{10}$  是  $R^{18} - (CH_2)_m - C(=O)NH -$ ,  $R^{18}$  是  $-CH(Y^2)(R^{17})$  时, 较好的

$R^{10}$  基团包括:

[羧基苯基乙酰基]氨基;

[(苯氧代羰基)苯基乙酰基]氨基;

[4-甲基-2,3-二氧代-1-哌嗪羰基-D-苯基甘氨酸]氨基;

20 [[[(3-(2-呋喃基亚甲基氨基)-2-氧代-1-咪唑烷基)羰基]氨基]-苯基]乙酰基]氨基];

(R)-[(氨基苯基乙酰基)氨基];

(R)-[[氨基(4-羟基苯基)乙酰基]氨基];

(R)-[(氨基-1,4-环己二烯-1-基乙酰基)氨基];

25 [(羟基苯基乙酰基)氨基];

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

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

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

30 基];

(R)-[(苯基磺基乙酰基)氨基];

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

[[羧基(4-羟基苯基)乙酰基]氨基];

(R)-[[氨基[3-[(乙基磺酰基)氨基]苯基]乙酰基]氨基];

5 (R)-[[氨基(苯并[b]噻吩-3-基)乙酰基]氨基];

(R)-[[氨基(2-萘基)乙酰基]氨基];

(R)-[[氨基(2-氨基-4-噻唑基)乙酰基]氨基];

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

10 (R,R)-[[2-[4-[2-氨基-2-羧基乙氧代羰基]氨基苯基]-2-羟基乙酰基]氨基];

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

15 另一类较好的  $R^{10}$  基团是  $R^{17} - (= CHR^{20}) - C(=O)NH -$ 。(对除青霉烯、碳杂青霉烯、clavem 和氧杂青霉烷类(clavam)之外的含内酰胺部分而言)

另一类较好的  $R^{10}$  基团包括

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

这类较好的  $R^{10}$  基团的实例包括:

2-苯基-2-羟基亚氨基乙酰基;

20 2-噻吩基-2-甲氧代亚氨基乙酰基; 和

2-[4-( $\gamma$ -D-谷氨酰氧代)苯基]-2-羟基亚氨基乙酰基。

(Z)[[(2-氨基-4-噻唑基)(甲氧代亚氨基)乙酰基]氨基];

[[2-咪喃基(甲氧代亚氨基)乙酰基]氨基];

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

25 (Z)-[[[2-氨基-4-噻唑基](1-羧基甲氧代亚氨基)乙酰基]氨基];

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

(Z)-[[[2-氨基-4-噻唑基-3-氧化物](甲氧代亚氨基)乙酰基]氨基];

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

30 合适的  $R^{11}$  基团包括在本领域众所周知的那些之中, 包括以下文献中定义的那些(全部文献均在此参考引用): W. Durckheimer 等, “ $\beta$ -内酰胺类

抗生素领域内的最新发展”(“Recent Developments in the Field of Beta-Lactam Antibiotics”), 24 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 180(1985); G. Rolinson,

“ $\beta$ -内酰胺类抗生素”(“Beta-Lactam Antibiotics”), 17 抗微生物化学治疗杂志(J. Antimicrobial Chemotherapy) 5(1986); 1986年7月16日公开的, 5 Jung 的欧洲专利公开 187,456。较好的  $R^{11}$  基团包括氢、甲氧代、乙氧代、丙氧代、硫代甲基、卤素、氰基、甲酰基和甲酰基氨基。尤其好的  $R^{11}$  基团包括氢、甲氧代、卤素和甲酰基氨基。

#### 喹诺酮部分

式 I 的基团  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  和  $R^4$  形成本领域已知的部分(这里 10 称为“喹诺酮部分”), 它们以各种该技术领域已知具有抗微生物活性的喹诺酮, 1,5-二氮杂萘或相关的杂环化合物形式存在。这类杂环部分是本领域所熟知的, 在以下文献中有所记述, 这些文献均在此参考引用: J. Wolfson 等, “含氟喹诺酮: 结构, 作用和抗性机制, 以及体外活性谱”(“The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and 15 Spectra of Activity In Vitro”), 28 抗微生物剂和化学治疗(Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 581(1985); T. Rosen 等, 31 药物化学杂志(J. Med Chem.) 1586(1988); T. Rosen 等, 31 药物化学杂志(J. Med Chem.) 1598(1988); G. Klopman 等, 31 抗微生物剂和化学治疗(Antimicrob. Agents Chemother.) 1831(1987); 31: 1831 - 1840; J.P. Sanchez 等, 31 20 药物化学杂志(J. Med Chem.) 983(1988); J. M. Domagalia 等, 31 药物化学杂志(J. Med Chem.) 991(1988); M. P. Wentland 等, 20 药物化学年度报告(Ann. Rep. Med. Chem.) 145(D. M. Bailey 编, 1986); J. B. Cornett 21 药物化学年度报告(Ann. Rep. Med. Chem.) 139(D. M. Bailey 编, 1986); P. B. Fernandes 等, 22 药物化学年度报告(Ann. Rep. Med. Chem.) 117(D. M. 25 Bailey 编, 1986); R. Albrecht, 21 药物研究发展(Prog. Drug Research) 9(1977)和 P. B. Fernandes 等, 23 药物化学年度报告(Ann. Rep. Med. Chem.) 117(R. C. Allen 编, 1987)。

较好的喹诺酮部分包括那些, 其中  $A^1$  是  $C(R^2)$ ,  $A^2$  是  $C(R^2)$  而  $A^3$  是  $C(R^5)$ (即喹诺酮类);  $A^1$  是氮,  $A^2$  是  $C(R^2)$  而  $A^3$  是  $C(R^5)$ (即二氮杂萘类); 其中 30  $A^1$  是  $C(R^7)$ ,  $A^2$  是  $C(R^2)$  而  $A^3$  是氮(即噌啉酸衍生物类); 和  $A^1$  是氮,  $A^2$  是氮而  $A^3$  是  $C(R^5)$ (即吡啶并嘧啶类)。更好的喹诺酮部分包括那些, 其中  $A^1$

是  $C(R^7)$ ,  $A^2$  是  $C(R^2)$  而  $A^3$  是  $C(R^5)$  (即喹诺酮类);  $A^1$  是氮,  $A^2$  是  $C(R^2)$  而  $A^3$  是  $C(R^5)$  (即二氮杂萘类)。特别好的喹诺酮部分包括那些, 其中  $A^1$  是  $C(R^7)$ ,  $A^2$  是  $C(R^2)$  而  $A^3$  是  $C(R^5)$  (即喹诺酮类)。

5  $R^1$  最好是烷基、芳基、环烷基和烷基氨基。更好的是,  $R^1$  是乙基、2-氟乙基、2-羟基乙基、叔丁基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、甲基氨基和环丙基。环丙基是尤其好的  $R^1$  基团。

较好的喹诺酮部分也包括这些化合物, 其中  $A^1$  是  $C(R^7)$ ,  $R^1$  和  $R^7$  共同构成含氧或硫的一个六元杂环。这些化合物是在这里所述的环化步骤(2)之后再进一步反应来制备的。具体地说, 利用本发明的方法生成 QLA (其中 Q 具有两个稠环) 后, 利用本领域已知的方法生成第三稠环 (即位于  $N^1$  和  $A^1$  之间)。(参见, 例如, Bouzard 等, "Utilisation du Fluorure de Tetrabutylammonium comme Agent de Cyclisation dans la Synthese D'Antibacteriens Derives D'Acide Pyridone-4-Carboxylique-3", 29Tet. Lett. 1931-1934(1988))。

$R^2$  最好是氯或氟。氟是尤其好的  $R^2$  基团。

15 较好的  $R^3$  基团包括各种含氮杂环。尤其好的是 5 至 8 元的含氮杂环。这些杂环可以含有其它杂原子, 例如氧、硫或氮, 最好是氮。1986 年 7 月 8 日公布的 Petersen 等的美国专利 4,599,334 和 1987 年 6 月 2 日公布的 Grohe 等的美国专利 4,670,444 中记述了这类杂环基团, 两专利都在此参考引用。较好的  $R^3$  基团包括未取代或取代的吡啶、哌啶、吗啉、二氮杂二环[3.1.1]庚烷、二氮杂二环[2.2.1]庚烷、二氮杂二环[3.2.1]辛烷、二氮杂二环[2.2.2]辛烷、噻唑烷、咪唑烷、吡咯和硫代吗啉, 以及下述尤其好的  $R^3$  基团: 哌嗪、3-甲基哌嗪、3-氨基吡咯烷、3-氨基甲基吡咯烷、3-(1-氨基乙基)吡咯烷、N,N-二甲基氨基甲基吡咯烷、N-甲基氨基甲基吡咯烷、N-乙基氨基甲基吡咯烷、吡啶、N-甲基哌嗪和 3,5-二甲基哌嗪。

25 利用本发明方法制备的 QLA 较好地有喹诺酮部分(式(I)), 它是以下类别化合物中的一个。

1.  $A^1$  是  $-C(R^7)-$ ;  $A^2$  是  $-CF-$ ;  $A^3$  是  $-CH-$ ;

2.  $A^1$  是  $-CH-$ 、 $-CF-$ 、 $-CCl-$ ;  $A^2$  是  $-CF-$ ;  $A^3$  是  $-CH-$ ;  $R^4$  是 OH 和药理学上认可的盐;  $R^6$  是 H;  $R^1$  是环丙基、乙基、2,4-二氟苯基、4-氟苯基或叔丁基;

3.  $A^1$  是  $-N-$ ;  $A^2$  是  $-CF-$ ;  $A^3$  是  $-CH-$ ;

4.  $A^1$  是 -N-;  $A^2$  是 -CF-;  $A^3$  是 -CH-;  $R^4$  是 OH 和药学上认可的盐;  $R^6$  是 H;  $R^1$  是环丙基、乙基、2,4-二氟苯基、4-氟苯基或叔丁基;

5.  $R^1$ ,  $R^3$  或  $R^6$  是含内酰胺部分。

连接部分:

5 可用各种连接部分来处理喹诺酮和内酰胺部分。这类连接部分包括, 如氨基甲酸酯、仲胺、叔胺、季胺(即铵盐)、杂芳基盐(heteroarylium)、硫代醚、醚类、而硫代氨基甲酸酯、脲、硫脲、亚胺、胍盐、碳酸酯、三硫代碳酸酯、可逆氨基甲酸酯、黄原酸盐、可逆而硫代氨基甲酸酯。这些和其它有用的连接部分在欧洲专利公开 366, 189(White 和 Demuth, 1990, 5, 2 公开)

10 中述及。

本发明喹诺酮基内酰胺具体的物理、化学和生理性质根据在化合物中整体的含内酰胺部分、喹诺酮部分和连接部分的具体结合而定。例如, 对具体部分的选择会影响喹诺酮基内酰胺对微生物耐药性质(如 $\beta$ -内酰胺酶的活性)的相对敏感性。

15 较好的内酰胺部分、喹诺酮部分、连接部分和 QLA 在下列文献中得以揭示, 这里并入全文供参考: 欧洲专利公开 366, 189(White 和 Demuth, 1990, 5, 2 公开); 欧洲专利公开 335, 297(Albrecht 等, 1989, 10, 4 公开)和美国专利申请 07/511, 483(Demuth 和 White, 1990, 4, 18 提交)。

### 生产方法

20 制备 QLA 时, 本发明方法下列步骤:

(1)使式(III)化合物与式(II)内酰胺化合物偶合形成中间体化合物; 和

(2)通过使中间体与有机硅化合物进行环化反应得到 Q - L - B。

本发明的中间体化合物(M - L<sup>1</sup> - L - L<sup>2</sup> - B)通过偶合步骤(1)制备。

25 用于步骤(1)中的式(III)化合物和内酰胺化合物的特性部分由所需中间体的连接基团(即 - L<sup>1</sup> - L - L<sup>2</sup> - )或 QLA 末端产物所支配。根据本发明的说明, 该技术领域人员可了解哪些材料可根据本发明用来制备所需的中间体或 QLA。即起始物质和所得的中间体必须是适当取代的以便可进行所需连接部分的合成。

30 下列一般反应流程例举了得到上述各种连接部分的方法。对于每个连接部分, 提供了例举用来制备式(M - L<sup>1</sup>) - L - (L<sup>2</sup> - B)中间体(偶合步骤)和 QLA(环化步骤)的反应流程。

例如，根据下面本发明的方法可制得有氨基甲酸酯部分的中间体和  
QLA：

步骤(1):  $(\text{III})-\text{NH} + \text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Lact} \rightarrow (\text{IV})-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Lact}$

步骤(2): 环化得到  $\text{Quin}-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Lact}$

5 其中“(III)”代表上述的式(III)化合物；“(IV)”代表上述的式(IV)部分；  
X 是反应活性离去基团(如烷氧代、卤素或 N - 杂烷基)；“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、头孢烯、单环 $\beta$  - 内酰胺、氧杂头孢烯或碳杂头孢烯)；“Quin”代表适当被保护的喹诺酮。该顺序可被看作首先形成中间体内酰胺碳酸酯衍生物，然后酰化式(III)化合物的  
10 氨基官能团形成氨基甲酸酯偶合的内酰胺中间体，然后环化形成与氨基甲酸酯 - 连接的 QLA。

在制备连接有氨基甲酸酯的中间体和 QLA 时，在偶合步骤(1)前可进行式(III)化合物与有机硅化合物进行任意反应的步骤。该步骤如下面实施例 1 - 5 所述。

15 另外，“可逆的”连接有氨基甲酸酯的部分可由下面顺序制备：

步骤(1):  $(\text{III})-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-\text{X} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{Lact} \rightarrow \text{Lact}-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$   
(IV)

步骤(2): 环化得到  $\text{Lact}-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{Quin}$

20 其中“(III)”代表上述的式(III)化合物；“(IV)”代表上述的式(IV)部分；  
X 是反应活性离去基团(如烷氧代、卤素或 N - 杂烷基)；“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、头孢烯或碳杂头孢烯)；  
“Quin”代表适当被保护的喹诺酮。该顺序可被看作首先形成式(III)化合物的碳酸酯衍生物，然后酰化内酰胺氨基官能团形成与内酰胺中间体偶合结合的氨基甲酸酯，接着环化形成可逆的氨基甲酸酯 - 连接的 QLA。

25 有二硫代氨基甲酸酯连接部分的内酰胺 - 喹诺酮可由下面顺序制备：

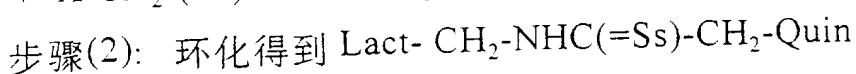
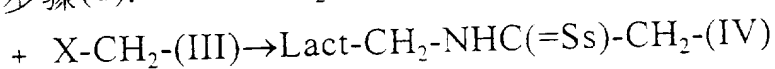
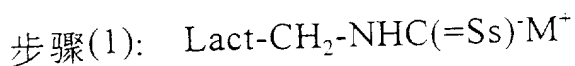
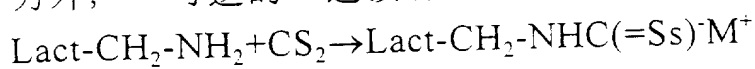
步骤(1):  $\text{M}^+-\text{SC}(=\text{S})\text{N}-(\text{III})+\text{Lact}-\text{CH}_2-\text{X} \rightarrow \text{Lact}-\text{CH}_2-\text{SC}(=\text{S})\text{N}-(\text{IV})$

步骤(2): 环化得到  $\text{Lact}-\text{CH}_2-\text{SC}(=\text{S})\text{N}-\text{Quin}$

30 其中“(III)”代表上述的式(III)化合物；“(IV)”代表上述的式(IV)部分；  
X 是反应活性离去基团(如卤素、磺酸酯、乙酸酯、硫代苯甲酸酯或其它活性羟基官能团)；“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、头孢烯、单环 $\beta$  - 内酰胺、氧杂头孢烯或碳杂头孢烯)；“Quin”

代表适当被保护的喹诺酮。该顺序可被看作首先形成式(III)化合物的二硫代氨基甲酸酯盐, 然后对内酰胺 X 取代基进行亲核取代形成与内酰胺中间体偶合结合的二硫代氨基甲酸酯, 接着环化得到连接有二硫代氨基甲酸酯的 QLA。

5 另外, “可逆的” 连接有二硫代氨基甲酸酯的部分可由下面顺序制备:

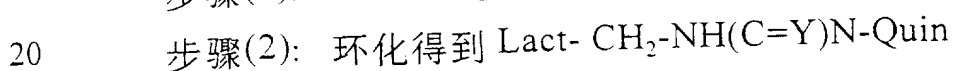
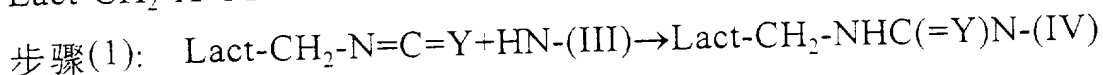
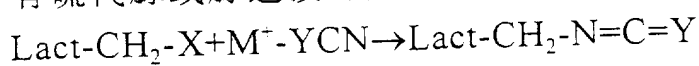


10 其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;

X 是反应活性离去基团(如卤素、磺酸酯或其它活性羟基);“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、头孢烯或碳杂头孢烯);“Quin”代表适当被保护的喹诺酮。该顺序可被看作首先形成内酰胺

15 与内酰胺中间体偶合结合的“可逆的”二硫代氨基甲酸酯, 接着环化得到可逆的连接有二硫代氨基甲酸酯的 QLA。

有硫代脲或脲连接部分的内酰胺 - 喹诺酮可由下面顺序制备:



其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;

X 是反应活性离去基团(如卤素、磺酸酯、二氯乙酸酯、硫代苯甲酸酯或其它活性羟基官能团); Y 是 O 或 S。“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、头孢烯、单环 $\beta$ -内酰胺、氧杂头孢烯或碳

25 杂头孢烯);“Quin”代表适当被保护的喹诺酮。该顺序可被看作首先形成中间体内酰胺异硫代氰酸酯(Y=S)或异氰酸酯(Y=O); 然后与式(III)化合物的氨基取代基反应形成内酰胺和式 III 化合物(中间体)的硫代脲(Y=S)或脲(Y=O)偶合结合物(步骤(1))接着环化得到硫代脲(Y=S)或脲(Y=O)连接的 QLA。

30 有亚胺、胺或铵连接部分的内酰胺 - 喹诺酮可通过下列一般反应顺序制得:

步骤(1):  $\text{Lact-CH}_2\text{HO} + \text{HN-(III)} \rightarrow \text{Lact-CH=N-(IV)}$  (亚胺)  $\rightarrow \text{Lact-CH}_2\text{N-(R}^{44}\text{)-(IV)}$  (胺)  $\rightarrow \text{Lact-CH}_2\text{N-(R}^{44}\text{)(R}^{45}\text{)-(IV)}$  (铵)

步骤(2): 环化胺或铵中间体分别得到  $\text{Lact-CH=N-Quin}$ ,  $\text{Lact-CH}_2\text{N-(R}^{44}\text{)-Quin}$  或  $\text{Lact-CH}_2\text{N-(R}^{44}\text{)(R}^{45}\text{)-Quin}$ 。

5 其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;  
X 是反应活性离去基团(如卤素、磺酸酯或其它活性羟基);  $\text{R}^{44}$  和  $\text{R}^{45}$  的定义  
同上;“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、  
10 头孢烯或碳杂头孢烯);“Quin”代表适当被保护的喹诺酮。该顺序可被看  
作首先使式(III)化合物与内酰胺醛缩合反应形成亚胺偶合的内酰胺中间体  
结合物。还原亚胺得到相应的胺偶合内酰胺中间体结合物。烷化得到相应的  
季铵偶合内酰胺中间体结合物。环化所需的中间体得到亚胺-、胺-或铵连  
接的 QLA。

另外,有胺连接部分的内酰胺-喹诺酮可通过下列一般反应顺序制得:

步骤(1):  $\text{Lact-CH}_2\text{X} + \text{HN-(III)} \rightarrow \text{Lact-CH}_2\text{N-(R}^{44}\text{)-(IV)}$  (胺)

15 步骤(2): 环化胺得到  $\text{Lact-CH}_2\text{N-(R}^{44}\text{)-Quin}$ 。

其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;  
 $\text{R}^{44}$  和  $\text{R}^{45}$  的定义同上;“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂  
青霉烯、青霉烯、头孢烯或碳杂头孢烯); X 是如上所述的离去基团;  
“Quin”代表适当被保护的喹诺酮。

20 另外,季铵结合物可通过下列一般反应顺序制得:

步骤(1):  $\text{Lact-CH}_2\text{X} + (\text{R}^{44})(\text{R}^{45})\text{N-(III)} \rightarrow \text{Lact-CH}_2\text{N}^+(\text{R}^{44})(\text{R}^{45}\text{)-(IV)}$

步骤(2): 环化得到  $\text{Lact-CH}_2\text{N}^+(\text{R}^{44})(\text{R}^{45}\text{)-Quin}$ 。

其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;  
 $\text{R}^{44}$  和  $\text{R}^{45}$  的定义同上; X 是反应活性离去基团(如卤素、磺酸酯或其它活性  
25 羟基);“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、  
头孢烯或碳杂头孢烯);“Quin”代表适当被保护的喹诺酮。该顺序可被看  
作首先用内酰胺材料使式(III)化合物的叔胺基团季铵化在内酰胺和式(III)化  
合物之间得到季铵偶合结合物(步骤(1)), 然后环化形成铵连接的 QLA。

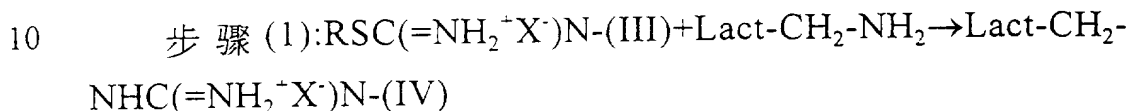
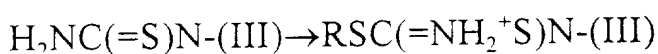
有酰胺连接部分的内酰胺-喹诺酮可由下列一般顺序制备:

30 步骤(1):  $\text{Lact-CH}_2\text{-NH}_2 + \text{X-C(=O)-(III)} \rightarrow \text{Lact-CH}_2\text{-NHC(=O)-(IV)}$

步骤(2): 环化得到  $\text{Lact-CH}_2\text{-NHC(=O)-Quin}$

其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;  
X是反应活性离去基团(如卤素、HOBt酯、混合的酸酐或其它活性羧基);  
“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、头孢烯  
或碳杂头孢烯);“Quin”代表适当被保护的喹诺酮。该反应可被看作首先  
5 使内酰胺的氨基取代基与式(III)化合物的羧基进行酰化反应,形成内酰胺和  
式(III)化合物(中间体)的酰胺偶合结合物,接着再环化形成酰胺连接的  
QLA。

有胍盐连接部分的内酰胺-喹诺酮可通过下列一般反应流程制得:



步骤(2):环化得到  $\text{Lact}-\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NH}_2^+\text{X}^-)\text{N}-\text{Quin}$

其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;  
“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、头孢烯  
15 或碳杂头孢烯);“Quin”代表适当被保护的喹诺酮。该反应可被看作首先  
首先形成式(III)化合物的异硫代脲盐,然后与内酰胺氨基取代基反应形成内  
酰胺和式(III)化合物胍盐偶合的结合物(中间体),接着再环化形成胍盐连接  
的QLA。

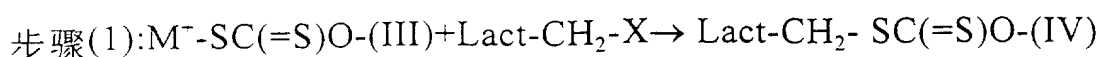
有杂芳基盐结合的部分可通过下列一般反应流程制备:



步骤(2):环化得到  $\text{Lact}-\text{CH}_2-\text{N}_{\text{Het}}^+-\text{Quin}$

其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;  
X是反应活性离去基团(如卤素、磺酸酯、乙酸酯、硫代苯甲酸酯或其它活  
性羟基官能团);“ $\text{N}_{\text{Het}}$ ”是杂芳基部分, $\text{N}_{\text{Het}}^+$ 是有环内季氮的杂芳基,  
25 “Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉烯、青霉烯、头孢烯  
或碳杂头孢烯);“Quin”代表含有含氮的杂芳基(如吡啶)的适当被保护的  
喹诺酮。该反应可被看作首先通过内酰胺使式(III)化合物的杂芳族含氮取代  
基烷化形成吡啶鎓型结合物(中间体),接着再环化形成吡啶鎓连接的QLA。

有黄原酸盐连接部分的内酰胺-喹诺酮可通过下列一般反应流程制  
30 备:



步骤(2):环化得到 Lact-CH<sub>2</sub>-SC(=S)O-Quin

其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;  
X 是反应活性离去基团(如卤素、磺酸酯、乙酸酯、硫代苯甲酸酯或其它活  
性羟基官能团);“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉  
5 烯、青霉烯、头孢烯、单环β-内酰胺、氧杂头孢烯或碳杂头孢烯);“Quin”  
代表含有含氮的杂芳基(如吡啶)的适当被保护的喹诺酮。该反应可被看作首  
先内酰胺和式(III)化合物的黄原酸盐偶合的结合物(中间体),接着再环化得  
到黄原酸盐连接的QLA。

10 有硫代醚、亚砷或砷连接部分的内酰胺-喹诺酮可通过下列一般反应流  
程制得:

步骤(1): Lact-CH<sub>2</sub>-X+HS-(III)→ Lact-CH<sub>2</sub>-S-(IV)(硫醚)→ Lact-CH<sub>2</sub>-  
SO-(IV)(亚砷)→ Lact-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(IV)(砷)

步骤(2):环化硫醚、亚砷或砷各自形成 Lact-CH<sub>2</sub>-S-Quin, Lact-CH<sub>2</sub>-SO-  
Quin 或 Lact-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-Quin。

15 其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;  
X 是反应活性离去基团(如卤素、磺酸酯、乙酸酯、硫代苯甲酸酯或其它活  
性羟基官能团);“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉  
烯、青霉烯、头孢烯、单环β-内酰胺、氧杂头孢烯或碳杂头孢烯);“Quin”  
代表含有含氮的杂芳基(如吡啶)的适当被保护的喹诺酮。该反应可被看作首  
20 先用式(III)含硫的化合物对内酰胺 X 基团进行亲核取代形成硫醚偶合结合  
物(中间体)。氧化硫醚得到相应的亚砷结合物。进一步氧化得到砷内酰胺中  
间体结合物。环化硫醚、亚砷或砷中间体分别形成硫醚连接的、亚砷连接的、  
砷连接的QLA。

25 有异硫代脲盐连接基团的内酰胺喹诺酮可通过下列一般反应流程制  
得:

$RC(=O)N=C=S+HN-(III) \rightarrow H_2NC(=S)N-(III)$

步骤(1):  $H_2NC(=S)N-(III)+Lact-CH_2-X \rightarrow Lact-CH_2-SC(=NH_2^+X^-)N-(IV)$

步骤(2): 环化得到 Lact-CH<sub>2</sub>-SC(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>)N-Quin

30 其中“(III)”代表上述的式(III)化合物;“(IV)”代表上述的式(IV)部分;  
X 是反应活性离去基团(如卤素、磺酸酯、乙酸酯、硫代苯甲酸酯或其它活  
性羟基官能团);“Lact”一般代表适当被保护的含内酰胺结构(如碳杂青霉

烯、青霉烯、头孢烯、单环 $\beta$ -内酰胺、氧杂头孢烯或碳杂头孢烯); “Quin”代表含有含氮的杂芳基(如吡啶)的适当被保护的喹诺酮。该反应可被看作首先形成含硫脲的式(III)化合物,然后由内酰胺 X 取代基进行亲核取代形成异硫脲盐偶合的结合物(中间体),接着环化成 QLA。

5 在这里所述的反应流程中,某些在 Lact、(III)和(IV)结构中的官能团(如羧基、羟基和氨基)需要呈被保护的形式。若使用各种保护基团,则需要不会分解偶合结合物的适当的去保护化学以得到抗微生物活性的产物。根据  $R^{10}$ , 内酰胺起始材料可从各种市售的渠道得到。制备这类内酰胺的合成方法也是化学文献所公知的。如参见, 用于控制疾病的抗生素、化疗剂和抗微生物剂(Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease  
10 Control)107-125 页(M.Grayson 编辑, 1982), 这里并入全文供参考。

优选的是,本发明的方法另外还包括在偶合前保护内酰胺和式(III)化合物的步骤。具体是,用酯基团使在  $R^4$  和  $R^{13}$  处的羧酸酯基团成被保护形式。

另外,化合物可进一步反应以形成已知也有抗微生物活性的另一种 QLA  
15 部分。例如,QLA 可进一步反应,得到其中  $A^1$  是  $-C(R^7)-$ ,  $R^7$  和  $R^1$  一起形成包括  $N'$  和  $A^1$  的含氧或硫的 6 元杂环(依次为吡啶并苯并噁嗪和吡啶并苯并噻嗪)。

本发明优选的方法另外包括:

(a)在所述偶合步骤前将式(II)和式(III)化合物或两者进行保护的步骤;

20 和

(b)在所述的环化步骤后的去保护步骤,其中除去了保护基团。

在溶液中,用各种合适的溶剂进行偶合步骤。这类溶剂包括,如卤代碳溶剂,诸如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷;醚,如乙醚和四氢呋喃(THF);芳族溶剂,如苯和甲苯;而烷基酰胺,如  $N, N$ -二甲基甲酰胺;或它们的  
25 混合物。

具体来说,在形成氨基甲酸酯连接中,较好的是卤代烃溶剂。最好是二氯甲烷和二氯乙烷。

具体来说,在形成胺连接时,优选的是使用卤代烃和二烷基酰胺和它们的混合物。更好的是二氯乙烷或二氯甲烷,和  $N, N$ -二甲基甲酰胺或它  
30 们的混合物。最好是二氯乙烷或二氯甲烷和  $N, N$ -二甲基甲酰胺混合物。

在使用了有机硅化合物的偶合反应中,偶合步骤较好地低于  $0^\circ\text{C}$  温度

下进行，较好的温度是约-78 °C到-15 °C，更好的温度是约 - 20 °C到 - 15 °C。较好的是试剂在偶合步骤中混合以便将温度控制在这些范围里。

在没有使用有机硅化合物的偶合步骤中，偶合步骤较好地约 - 78 °C到约 50 °C温度下进行，更好的温度范围是约 - 50 °C到约 25 °C；最好是约 - 20 °C到约 0 °C。较好的是试剂在偶合步骤中混合以便将温度控制在这些范围里。

环化喹诺酮前体(包括本发明中间体)以得到 QLA(和喹诺酮)的方法在1994年8月2日Randall等提交的共同待批专利申请(申请号未知)中已作了具体的说明。环化步骤在混合物底物和一种或多种各种已知的溶剂的混合物中进行，这类溶剂包括，但不限于，卤代烃溶剂，如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷；醚，如乙醚和四氢呋喃(THF)；芳族溶剂，如苯和甲苯；烷基腈，如乙腈；和它们的混合物，较好的是卤代烃、醚和烷基腈溶剂。最好的溶剂包括二氯甲烷、THF、乙腈或它们的混合物，在足使偶合步骤形成的中间体化合物环化的温度下进行环化(步骤(2))，环化反应较好地大于 - 15 °C下进行，更好的是反应在约 0 °C到约 110 °C下进行，最好的反应温度范围为约 25 °C - 50 °C。较好的是，试剂在偶合步骤中混合以便将温度控制在这些范围里。优选的是，每摩尔中间体化合物中加入约 1-14 摩尔当量含甲硅烷剂的化合物(即有机硅化合物与中间体的摩尔比为约 1: 1 - 14: 1)。更好的摩尔比为约 2: 1 - 12: 1，最好的摩尔比是 2: 1 - 6: 1。

制备各种内酰胺和式(III)起始材料的方法是本技术领域公知的。例如，下列文献揭示了制备含内酰胺的方法，这里并入全文供参考：头孢菌素类和青霉素类：化学和生物学(Cephalosporins and Penicillins:Chemistry and Biology) (E. Flynn 编，1972)第 2、3、4、5、6、7、15 章和附录 I；β-内酰胺类抗生素化学的最新发展(Recent Advances in the Chemistry of β-Lactam Antibiotics)(A.G.Brown 和 S.M.Roberts 编辑，1985)；抗生素化学课题(Topics in Antibiotic Chemistry)第 3 卷(B 部分)和第 4 卷(P.Sommes 编辑，1980)；β-内酰胺类抗生素化学的最新发展(Recent Advances in the Chemistry of β-Lactam Antibiotics)(J.Elks 编辑，1976)；半合成抗生素的结构 - 活性关系(Structure-Activity Relationships Among the Semisynthetic Antibiotics)(D.Perlman 编辑，1977)；第 1、2、3、4 章；用于抵抗疾病的抗生素、化疗剂和抗菌剂(Antibiotics,Chemotherapeutics and Antibacterial

Agents for Disease Control)(M.Grayson 编辑, 1982);  $\beta$ -内酰胺类抗生素的  
化学和生物学(Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics)1-3 卷(K.  
B.Morin 和 M.Gorman 编, 1987); 4 医学研究综述(Medicinal Research  
Reviews)1-24(1984); 8 医学研究综述(Medicinal Research Reviews)393-  
5 440(1988);24 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 180-202 (1985); 40 抗生素杂志(J.  
Antibiotics)182-189 (1987); 欧洲专利公开 266, 060; 42 抗生素杂志(J.  
Antibiotics)993 (1989); 美国专利 4, 742, 053; 35 药物化学公报(Chem.  
Pharm Bull)1903-1909(1987);32 药物化学杂志(J.Med. Chem.)601-604(1989);  
美国专利 4, 791, 106; 日本专利公开 62/158291; 31 药物化学杂志(J.Med.  
10 Chem.)1987 - 1993(1988);30 药物化学杂志(J.Med. Chem.)514 -  
522(1987);28 Tet. Let.285-288(1987);28 Tet. Let. 289-292(1987);52 有机化  
学杂志(J.Org. Chem. )4007-4013 (1987);40 抗菌素杂志(J.Antibiotics),685-  
688(1984);23 (杂环)Heterocycles, 2255-2270;27 (杂环)Heterocycles ,  
49-55; 33 药物化学公报(Chem. Pharm. Bull.) 4371-4381(1985); 28 Tet. Let,  
15 5103-5106(1987); 53 有机化学(J. Org. Chem.)4154-4156 (1988); 39 抗菌素  
杂志 (J. Antibiotics), 1351-1355 (1986); 59 提纯和应用化学(Pure and Appl.  
Chem. ) 467-474(1987); 1987 J.C.S.化学通讯(J.C.S. Chem. Comm.); 44  
Tetrahedron 3231-3240 (1988); 28 Tet. Let. 2883-2886, (1987); 40 抗菌素杂  
志(J. Antibiotics) 1563-1571(1987); 33 药物化学公报(Chem. Pharm. Bull.)  
20 4382-4394(1985); 37 抗菌素杂志(J. Antibiotics) 57-63(1984); 美国专利  
4, 631, 150; 34 药物化学公报(Chem. Pharm. Bull.) 999-1014(1986); 52  
有机化学杂志(J. Org. Chem.) 4401-4403(1987);39 Tetrahedron 2505-2513  
(1983); 38 抗菌素杂志(J. Antibiotics) 1382-1400 (1985); 欧洲专利申请  
053, 815; 40 抗菌素杂志(J. Antibiotics) 1563-1571 (1987); 40 抗菌素  
25 杂志(J. Antibiotics) 1716-1732 (2987); 47 有机化学(J. Org. Chem.), 5160-  
5167(1981); 美国专利 4,777,252;美国专利 4, 762, 922; 欧洲专利公开  
287, 734; 美国专利 4, 762, 827; 欧洲专利公开 282, 895; 美国专  
利 4, 762, 827; 欧洲专利公开 282, 895; 欧洲专利公开 282, 365;  
和美国专利 4, 777, 673,

30 制备式(III)化合物的一般方法紧接着制备相关喹诺酮的反应流程, 但未  
进行本技术领域公知的最终闭环步骤(由强碱来进行)。这类方法如下列文献

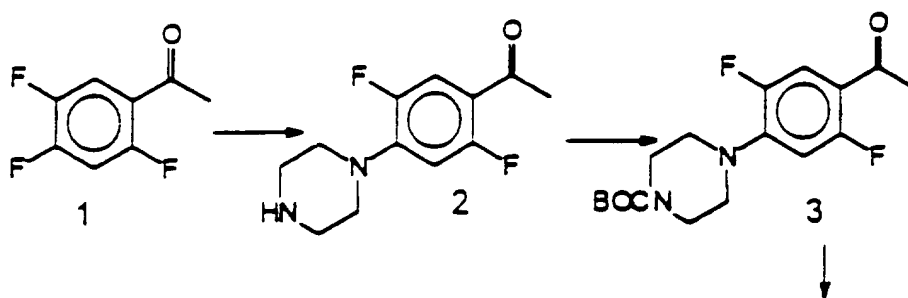


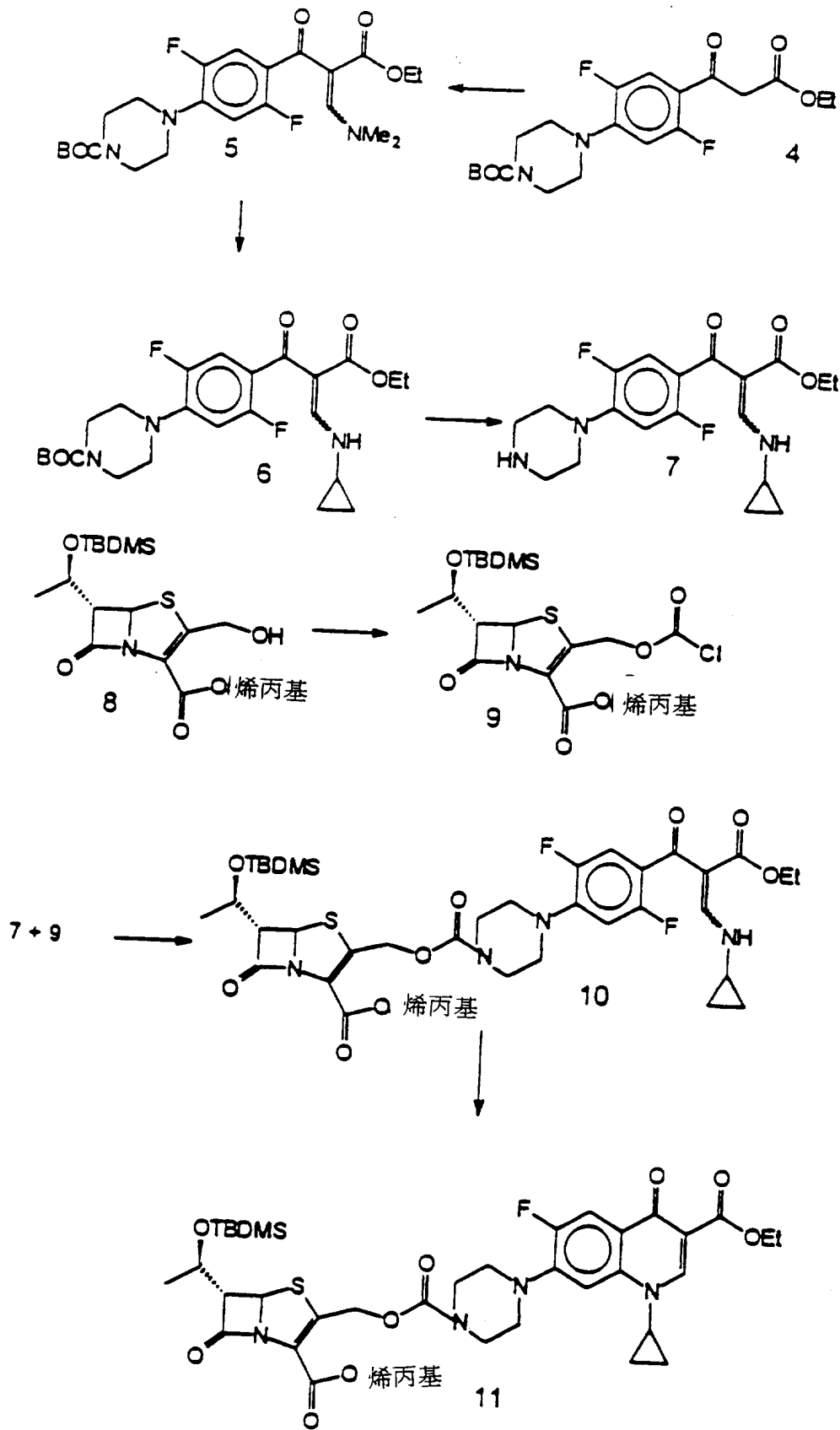
879(1987);14 Drugs Exptl. Clin. Res., 379-383(1988);31 药物化学杂志(J.Med. Chem.) 983-991(1988);32 药物化学杂志(J.Med. Chem.) 537-542(1989); 78 药物科学杂志(J. Pharm. Sci.) 585-588(1989); 26 J.Het. Chem. (1989); 24 J.Het. Chem. 181-185(1987);美国专利4, 599, 334; 35 Chem. Pharm. Bull. 2281-2285(1987); 29 药物化学杂志(J.Med. Chem.) 2363-2369(1986);31 药物化学杂志(J.Med. Chem.) 991-1001(1988); 25 J.Het. Chem. 479-485(1988);欧洲专利公开 266, 5776; 欧洲专利公开 251, 308; 36 Chem. Pharm. Bull. 1223-1228(1988);欧洲专利公开 227, 088; 欧洲专利公开 227, 039; 欧洲专利公开 228, 661; 31 药物化学杂志(J.Med. Chem.)1586 - 1590(1988);31 药物化学杂志(J.Med. Chem.)1598 - 1611(1988);23 药物化学杂志(J.Med. Chem.) 1358 - 1363(1980);21 药物研究进展(Progress in Drug Research) 9-104(1977).

以下非限制性实施例说明的是本发明的方法。

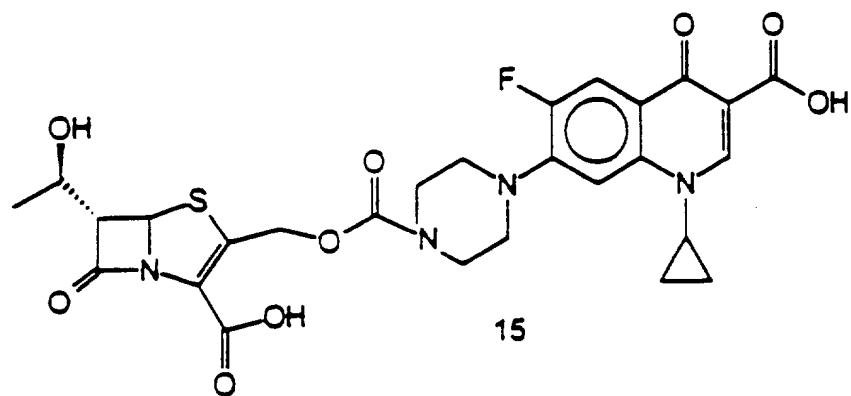
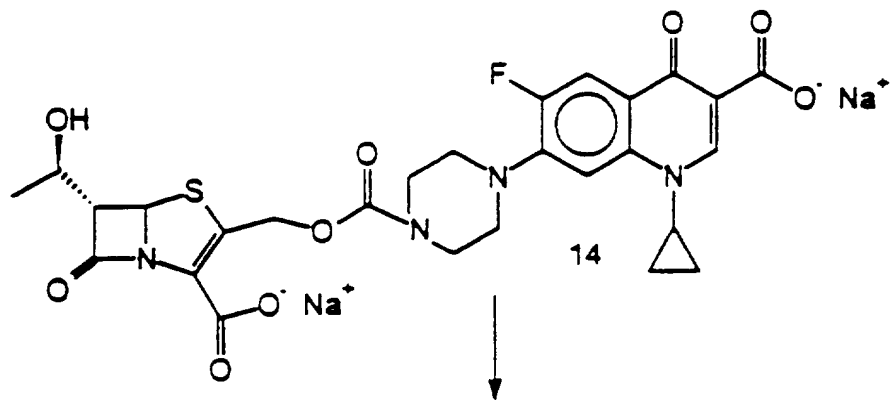
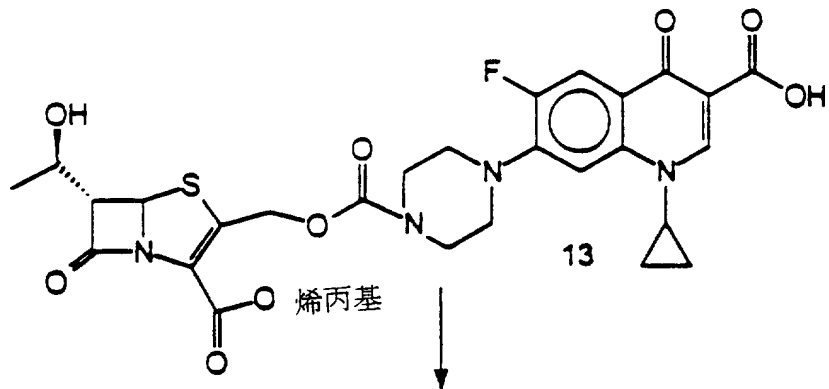
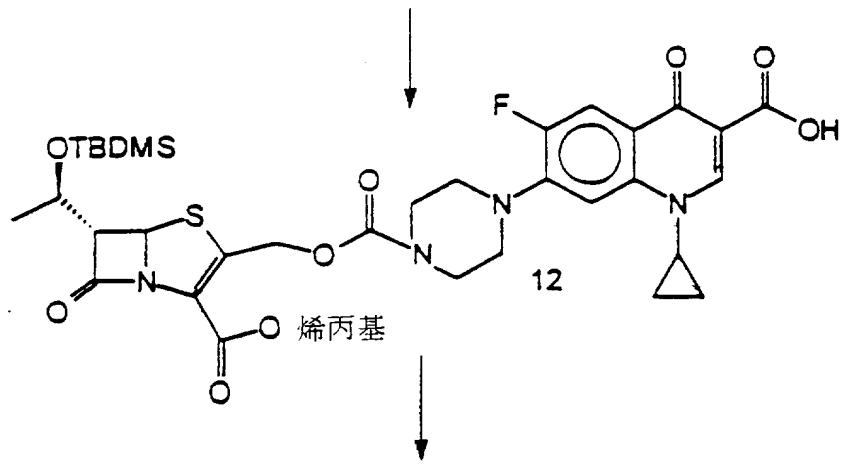
### 实施例 1

15 [5R-[5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ (R\*)]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的合成





n46



在 2,4,5-三氟乙酰苯(15.0g)(化合物 1)的 THF(300ml)溶液中加入哌嗪(29.6g), 混合物在  $N_2$  下回流 1 小时, 减压蒸发 THF。残留物在 EtOAc(150ml)中制成浆状物, 滤去过量的哌嗪, 用 EtOAc 洗涤。用水洗涤 EtOAc 滤液, 用 EtOAc(75ml)萃取合并后的水层, 干燥( $MgSO_4$ )合并后的 EtOAc 层, 并用  
5 活性炭处理。真空蒸发溶剂, 残留物经异丙醚结晶得化合物 2。

在化合物 2(9.4g)的  $CHCl_3$ (141ml)溶液中加入碳酸二叔丁酯(9.39g)的  $CHCl_3$ (50ml)溶液, 反应物在  $N_2$  下, 在环境温度下搅拌 5 分钟, 然后真空蒸发。加入己烷得化合物 3。

在  $N_2$  下, 在冷却至  $0 - 5\text{ }^\circ\text{C}$  的化合物 3(10.0g)的 THF(100ml)溶液中分  
10 批加入 60 % 的油浸 NaH(2.5g), 搅拌反应混合物 15 分钟, 加入碳酸二乙酯(14.2ml), 在  $N_2$  下, 在环境温度下搅拌反应 18 小时, 用 28:1 的水/HOAc 混合物(100ml)终止反应, 真空蒸发有机相, 对残留物进行柱色谱分离(硅胶柱, 10:89:1%的 EtOAc/己烷/ HOAc), 残留物经己烷结晶得化合物 4。

在化合物 4(11.95g)的甲苯(47.8ml)溶液中加入二甲基甲酰胺缩二甲醇  
15 (5.95ml)。反应物在  $N_2$  下加热回流 20 小时, 然后真空浓缩得化合物 5。将化合物 5 直接用于下一步反应, 即将化合物 5 溶于 EtOH(47.8ml)并加入环丙胺(3.2ml)。在  $N_2$  下, 在环境温度下搅拌混合物 2 小时。真空去除挥发物, 残留物经 20 % 的 EtOAc/己烷结晶得化合物 6。

在冷却至  $5 - 10\text{ }^\circ\text{C}$  的化合物 6(12.06g)的苯甲醚(97.7ml)溶液中加入三  
20 氟乙酸(TFA)(97.7ml), 在  $N_2$  下搅拌 5 分钟后, 移去冰浴, 将反应物温热至环境温度。2 小时后, 真空去除大部分 TFA 和部分苯甲醚。残留物在  $Et_2O$ (300ml)中制成浆状物, 然后过滤。将固体溶解在  $CH_2Cl_2$ (100ml)和饱和  $NaHCO_3$ (100ml)的混合物中, 搅拌 10 分钟, 分离出  $CH_2Cl_2$  相, 干燥( $MgSO_4$ ), 用活性炭处理, 真空蒸发。残留物经己烷结晶得化合物 7 的一水合物。

25 在  $N_2$  下, 干燥( $Na_2SO_4$ )化合物 7(2.1g)的  $CH_2Cl_2$ (50ml)溶液, 将无水溶液转移至第二容器, 冷却( $- 15\text{ }^\circ\text{C}$ )该溶液并加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺。在  $N_2$  下搅拌混合物 15 分钟, 生成化合物 7 的甲硅烷化形式, 该物质不经鉴定直接使用。

在第三容器中, 在  $N_2$  下, 干燥( $Na_2SO_4$ )化合物 8(2.06g)(按照在此参考  
30 的 1986 年 12 月 23 日, Battistini 等的美国专利 4,631,150 来制备)的  $CH_2Cl_2$ (50ml)溶液, 将无水溶液转移至第四容器。在  $N_2$  下, 添加 N,N-二异

丙基乙胺(1.05ml), 在环境温度下搅拌溶液 15 分钟, 然后冷却至-78 °C。在第五容器中, 在 N<sub>2</sub> 下, 将 20 % 的碳酰氯的甲苯溶液(3.45ml)加入冷却的(-78 °C)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。滴加前述化合物 8 的溶液, 同时保持温度低于 - 60 °C。搅拌反应物 15 分钟, 然后温热至 - 15 °C, 得化合物 9, 滴加前述化合物 7 溶液的同时保持温度低于 - 15 °C, 与化合物 9 原位反应。在 N<sub>2</sub> 下, 在 - 15 °C 搅拌直至反应完全。反应以水(160ml)终止, 温热至 0 °C 后搅拌 10 分钟, 分离并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机相。真空去除挥发物, 残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 10。

将 BTMSA(1.09ml)加入化合物 10(1.2g)的 CH<sub>3</sub>CN(21ml)溶液中。在 N<sub>2</sub> 下, 在环境温度下搅拌反应混合物直至反应完全。反应以水(21ml)终止, 过滤形成的浆状物, 经水/ CH<sub>3</sub>CN(5:1)混合物洗涤得化合物 11。

在 N<sub>2</sub> 下, 化合物 11(1.1g)的苯(25ml)溶液中加入氧化二(三丁基锡)(1.43g)。加热回流混合物直至反应完全, 随即真空去除挥发物, 得到的残留物经(硅胶)柱色谱分离得混合物 12。

在 N<sub>2</sub> 下, 将氟化四正丁基铵(1M 的 THF 溶液 3.21ml)加入化合物 12(0.9g)在 THF(8ml)和乙酸(0.62ml)中形成的溶液。混合物在环境温度下搅拌过夜, 反应完全后以乙醚(15ml)稀释。搅拌溶液半小时, 结晶产物。浆状物经过滤介质 troyfelt 过滤, 以乙醚洗涤固体残留物后得化合物 13。

在 N<sub>2</sub> 下, 在化合物 13(0.75g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(45ml)溶液中加入四(三苯基磷)钨(0)(135mg), 冷却化合物(- 10 至 - 5 °C), 然后滴加乙基己酸钠(389mg)的 THF(22ml)冷却(<-10 °C)溶液, 搅拌混合物约 30 分钟, 随即过滤形成的浆状物, 相继以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和丙酮洗涤, 得化合物 14。

在 N<sub>2</sub> 下, 在化合物 14(0.55g)的无水乙醇(77ml)溶液中加入强酸性离子交换树脂(1.1g, Amberlite IR-120+), 在环境温度下搅拌混合物约 5 小时, 随即经烧结玻璃过滤漏斗过滤去除树脂。真空浓缩滤液至三分之一体积, 随即加入水(27ml), 将混合物搅拌数分钟后过滤。得到的固体以水洗涤, 真空干燥过夜, 得[5R-[5 α, 6 α (R\*)]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸(化合物 15)。

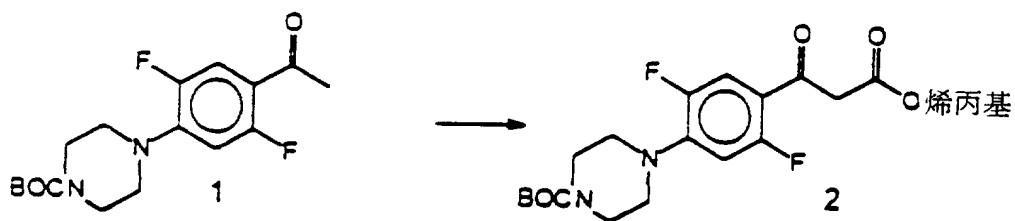
## 30 实施例 2

[5R-[5 α, 6 α (R\*)]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-

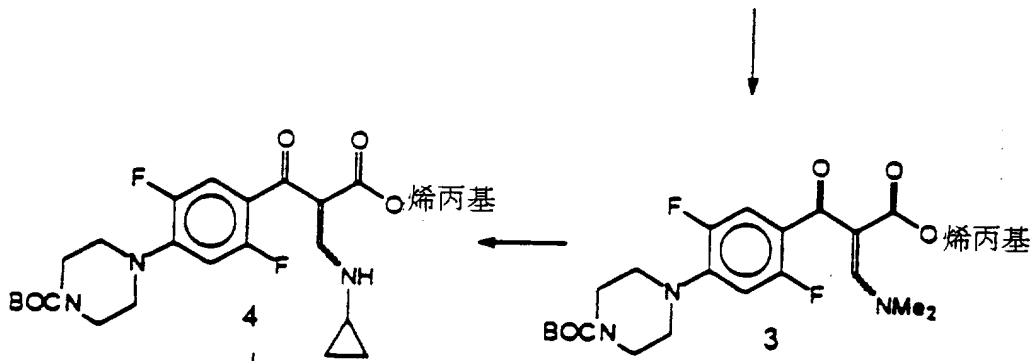
氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代  
 -4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的合成

5

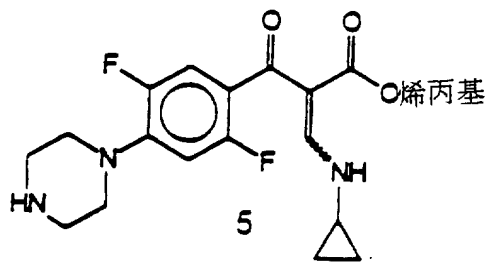
10



15



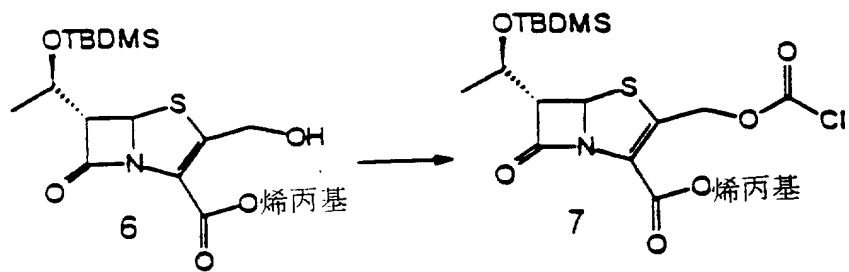
20



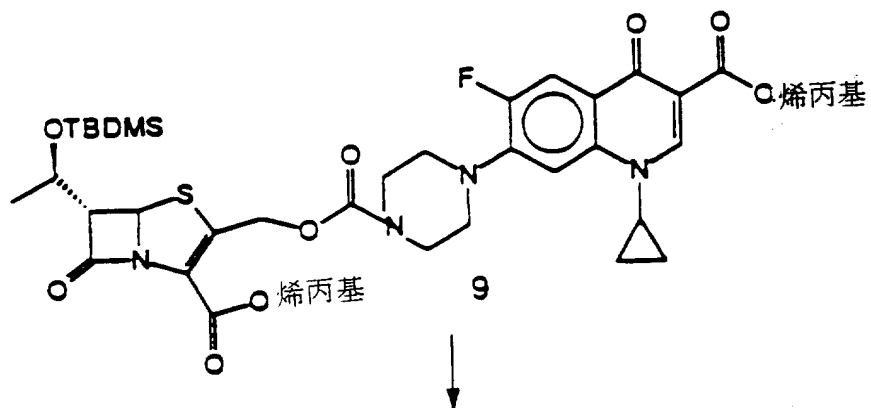
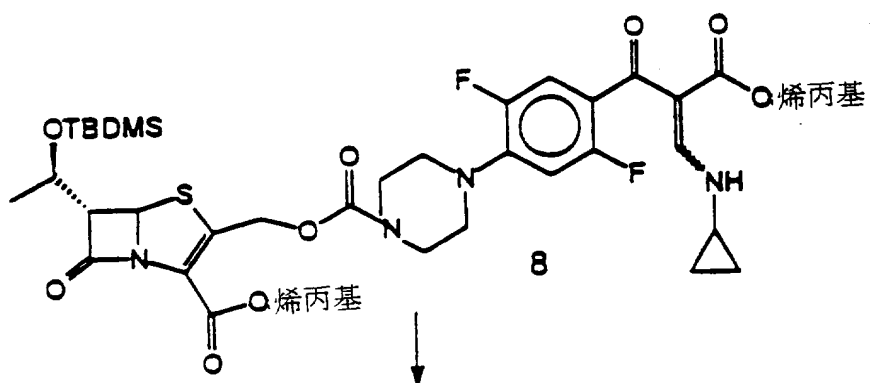
25

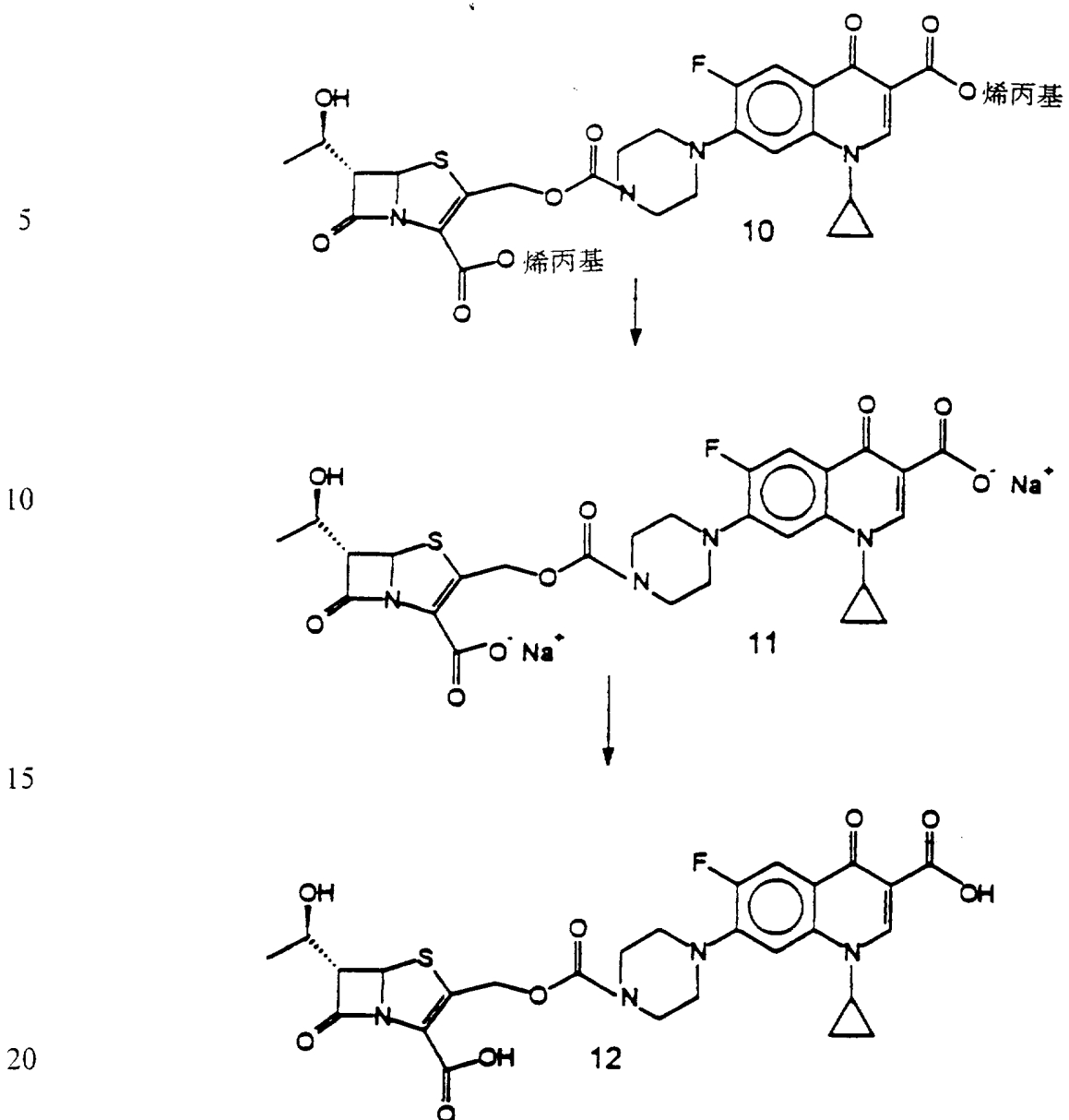
30

p49-51



5 + 7





在  $N_2$  下，在化合物 1(10.0g)(按照实施例 1 中化合物 3 的制备方法制备)的 THF(100ml)冷却溶液(0 - 5  $^{\circ}C$ )中滴加 60 % 油浸 NaH(2.5g)。搅拌反应混合物 15 分钟，加入碳酸二烯丙酯(16.9ml)。在  $N_2$  下，在环境温度下搅拌反应 18 小时，然后用水/HOAc(28:1)混合物(100ml)终止。真空蒸发有机相，残留物进行(硅胶)柱色谱分离。残留物经己烷结晶得化合物 2。

在化合物 2(10.5g)的甲苯(42ml)溶液中加入二甲基甲酰胺缩二甲醇(5.1ml)，反应在  $N_2$  下加热回流 20 小时，然后真空浓缩得化合物 3。将化合物 3 溶于 EtOH(42ml)并加入环丙胺(2.73ml)直接用于下一步反应。在  $N_2$  下，在环境温度下搅拌混合物 2 小时，真空去除挥发物，残留物经 20 % 的 EtOAc/己烷结晶得化合物 4。

在化合物 4(9.75g)的苯甲醚(79ml)冷却(5 - 10 °C)溶液中加入 TFA(79ml)。在 N<sub>2</sub>下搅拌 5 分钟后，移去冰浴令反应物温热至环境温度。2 小时后，真空去除大部分 TFA 和部分苯甲醚。将残留物在 Et<sub>2</sub>O(250ml)中制成浆状物后过滤。将固体溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80ml)和饱和 NaHCO<sub>3</sub>(80ml)的混合物  
5 中，搅拌 10 分钟，分离出 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>相，干燥(MgSO<sub>4</sub>)，用活性炭处理并真空蒸发，残留物经己烷结晶得化合物 5。

在化合物 5(2.2g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(55ml)溶液中加入活化分子筛(400mg)。在 N<sub>2</sub>下将溶液转移至第二容器，冷却至 - 15 °C，加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(2.75ml)后搅拌混合物 15 分钟。与此同时，在 N<sub>2</sub>下，在第三容器中  
10 将根据在此参考的 1986 年 12 月 23 日，Battistni 等的美国专利 4,631,150 制备的化合物 6(2.09g)溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(55ml)中，并加入活化的 4A 分子筛(500mg)，搅拌 30 分钟后，用套管将溶液转移至第四容器，并在 N<sub>2</sub>下加入 N,N-二异丙基乙基胺(1.08ml)，在环境温度下搅拌溶液 15 分钟，然后冷却至 - 78 °C，在第五容器中，在 N<sub>2</sub>下，在冷却(- 78 °C)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(45ml)中加入  
15 20 % 的碳酰氯甲苯溶液(3.5ml)，滴加前述化合物 6 的溶液，同时维持温度低于 - 60 °C，搅拌反应 15 分钟后温热至 - 15 °C，得化合物 7，滴加前述化合物 5 溶液的同时维持温度低于 - 15 °C，与化合物 7 原位反应。在 N<sub>2</sub>下，在 - 15 °C 搅拌直至反应完全，反应以水(30ml)终止，温热至 0 °C 后搅拌 10 分钟，分离出有机相，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。真空蒸发挥发物，残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 8，  
20

在化合物 8(2.1g)的 CH<sub>3</sub>CN(30ml)溶液中加入 BTMSA(1.89ml)。在 N<sub>2</sub>下，在环境温度下搅拌反应混合物直至反应完全。反应以水(30ml)终止，过滤形成的浆状物，以水/CH<sub>3</sub>CN(5:1)混合物洗涤后得混合物 9。

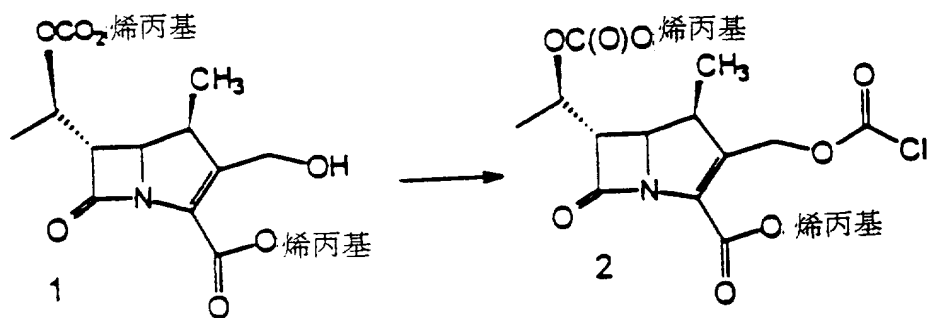
在 N<sub>2</sub>下，将氟化四叔丁基铵(1M 的 THF 溶液 6.1ml)加入化合物 9(1.8g)  
25 在 THF(16ml)和乙酸(1.25ml)中的溶液中，在环境温度下通宵搅拌混合物，反应完全后以乙醚(25ml)稀释，搅拌溶液半小时，使产物结晶。浆状物经过滤介质 troyfelt 过滤，用乙醚洗涤固体残留物得化合物 10。

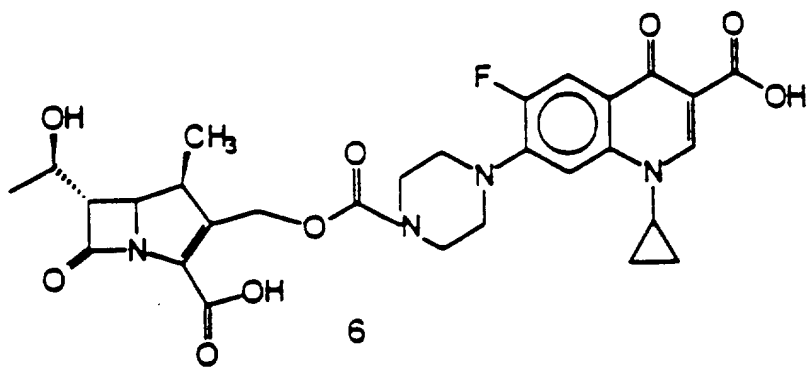
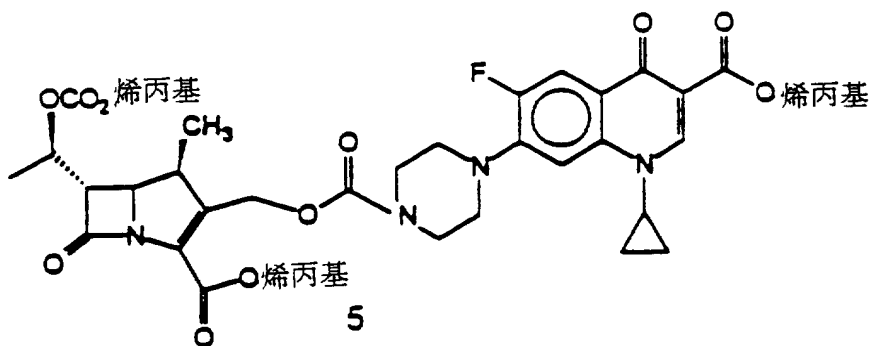
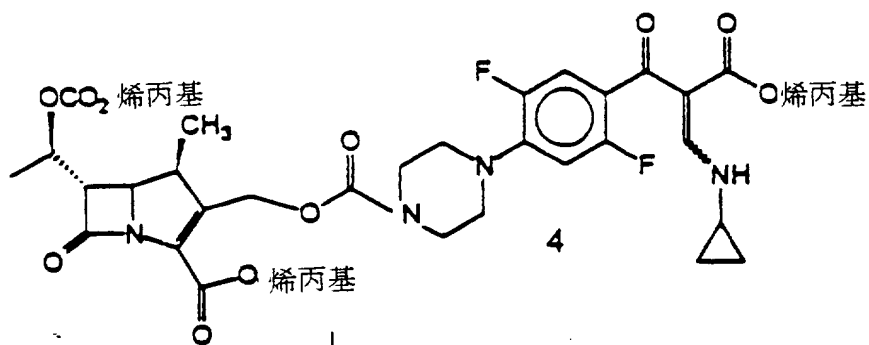
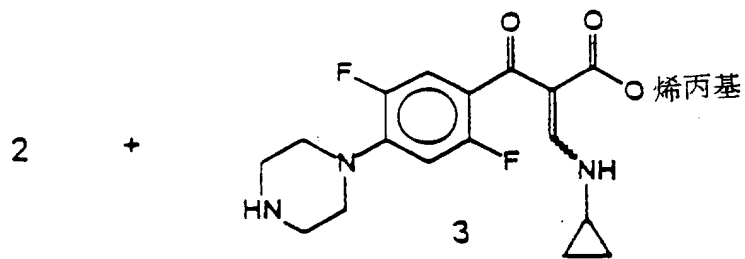
在 N<sub>2</sub>下，在化合物 10(1.4g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(85ml)溶液中加入四(三苯基膦)钼(0)(240mg)，冷却混合物(- 10 至 - 5 °C)，然后滴加乙基己酸钠(660mg)的  
30 THF(42ml)冷却(<-10 °C)溶液，搅拌混合物约 30 分钟，随后过滤形成的浆状物并相继用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和丙酮洗涤，得化合物 11。

在 N<sub>2</sub> 下，在化合物 11(0.9g)的无水乙醇(126ml)溶液中加入强酸性离子交换树脂(1.8g, Amberlite IR-120+)。将化合物在环境温度下搅拌约 5 小时，随后经烧结玻璃过滤漏斗过滤以去除树脂。真空浓缩滤液至三分之一体积，然后加入水(45ml)。将混合物搅拌数分钟后过滤。用水洗涤获得的固体并真空干燥过夜得[5R-[5 α,6 α (R\*)]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸(化合物 12)。

### 实施例 3

[4R-[4 α,5 β,6 β (R\*)]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸二钠盐的合成





5 将按照实施例 11 化合物 5 的中制备方法制备的化合物 3(1.2g)溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30ml)中, 在  $\text{N}_2$ 下加入活化的分子筛脱水。在  $\text{N}_2$ 下将溶液转移至第二容器中, 然后冷却至  $-15^\circ\text{C}$ 。在  $\text{N}_2$ 下加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基乙酰胺)(1.5ml)并搅拌 15 分钟。

10 在第三容器中将按照在此参考的 Schmitt 等, 41 抗生素杂志(J. Antibiot.)780-787(1988)所述的方法制备的化合物 1(1.12g)溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30ml)中, 在  $\text{N}_2$ 下加入活化的分子筛脱水。在  $\text{N}_2$ 下将溶液转移至第四容器并加入 N,N-二异丙基乙基胺(0.58ml)。将溶液在  $\text{N}_2$ 下, 在环境温度下搅拌 15 分钟, 然后冷却至  $-78^\circ\text{C}$ 。在第五容器中, 在  $\text{N}_2$ 下, 在冷却( $-78^\circ\text{C}$ )的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25ml)中加入 20% 的碳酰氯甲苯溶液(1.86ml)。滴加前述化合物 1 溶液, 同时维持溶液温度低于  $-60^\circ\text{C}$ 。搅拌反应 15 分钟后温热至  $-15^\circ\text{C}$ , 得化合物 2, 滴加前述化合物 3 的溶液并维持温度低于  $-15^\circ\text{C}$ , 与化合物 2 原位反应。在  $-15^\circ\text{C}$ ,  $\text{N}_2$ 下搅拌直至反应完全。反应用水(90ml)终止, 温热至  $0^\circ\text{C}$ , 搅拌 10 分钟。分离出有机相, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。真空蒸发挥发物, 残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 4。

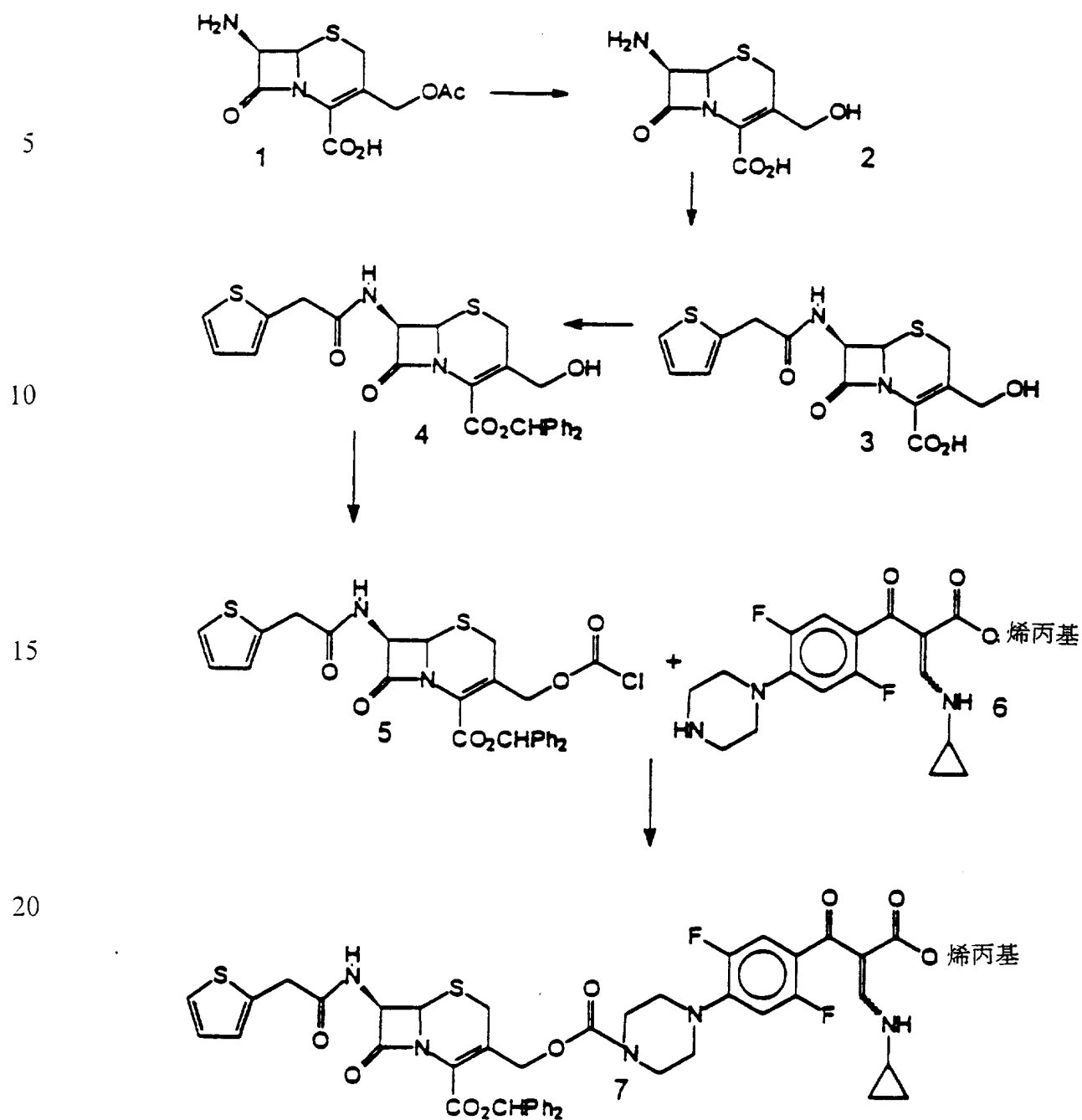
20 在化合物 4(2.15g)的  $\text{CH}_3\text{CN}$ (40ml)溶液中加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺 (2.04ml)。在  $\text{N}_2$ 下, 在环境温度下搅拌反应混合物直至反应完全。反应以水(10ml)终止, 过滤形成的浆状物并用水/ $\text{CH}_3\text{CN}$ (5:1)混合物洗涤而得化合物 5。

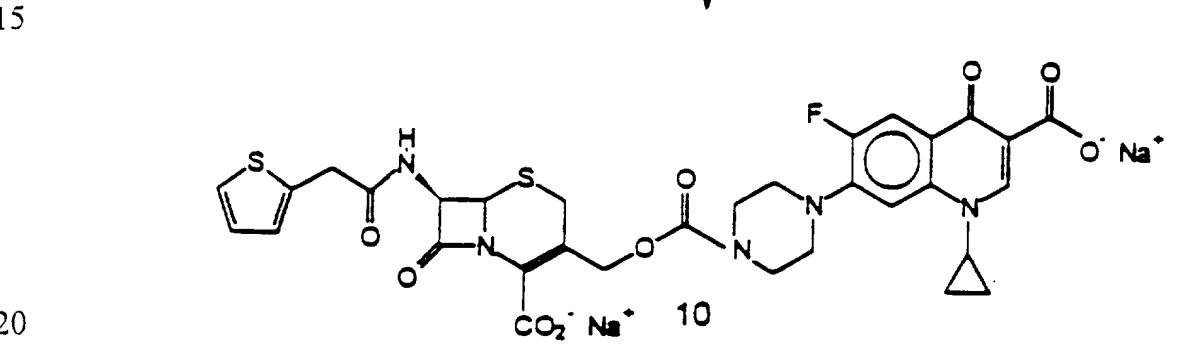
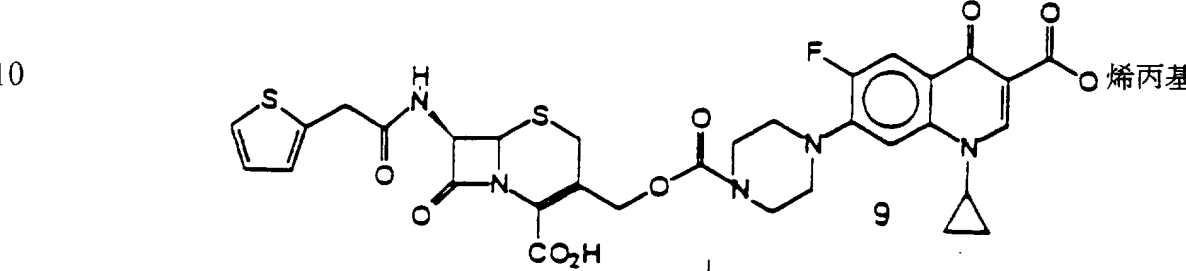
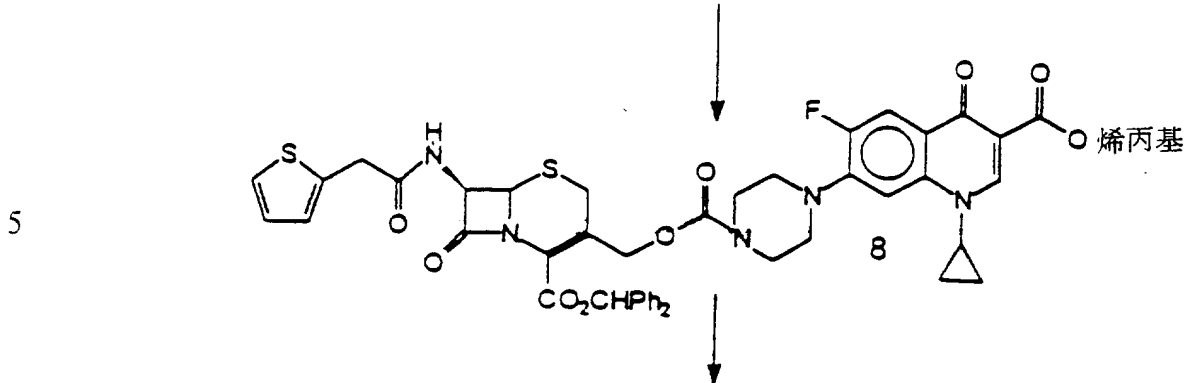
25 在化合物 5(1.9g)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75ml)冷却溶液( $0^\circ\text{C}$ )中加入二氯化二(三苯基膦)钼(78mg), 再加入水(3.5ml)。在该溶液中一次性加入氢化三丁基锡(4ml)。将混合物在  $0^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时, 随后加入乙基己酸钠(715mg)。将混合物搅拌 20 分钟, 然后将沉淀分配在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (350ml)和水(450)之间。分离出水相并冻干得粗残留物, 用丙酮(450ml)研制此残留物得固体物质, 此固体物质经(反相硅胶柱)色谱分离得[4R-[4  $\alpha$ ,5  $\beta$ ,6  $\beta$  (R\*)]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸二钠盐(化合物 6)。

#### 实施例 4

30 [6R-[6  $\alpha$ ,7  $\beta$ ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨

基]-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸二钠盐的合成





在 7-氨基头孢烷酸(20g)(化合物 1)的冷(- 5 °C)甲醇(38ml)悬浮液中用 30 分钟加入 1N 的 NaOH(73.5ml)，然后在 2 - 5 °C 用 7 分钟再加入 1N 的 NaOH(73.5ml)，得化合物 2。化合物 2 进一步原位反应，即在 0 至 5 °C 用 30 分钟滴加 2-噻吩乙酰氯(9ml)，同时滴加 NaHCO<sub>3</sub> 以维持 pH7。用 EtOAc(100ml)洗涤溶液，然后分层。水相以 EtOAc(160ml)分层，形成的混合物在 0 °C 以浓 HCl 酸化。分层后用 EtOAc(160ml)萃取水相，过滤合并后的 EtOAc 层，真空去除挥发物至近干。滤出生成的沉淀并真空干燥得化合物 3。

在二苯酮脲(10g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(51ml)溶液中加入 1 % (w/v) 碘的

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.05ml)溶液和 1,1,3,3-四甲基胍(6.43g)。然后在室温下分几小份加入 3-氯过氧苯甲酸(9.7g)。真空去除溶剂得二苯基重氮甲烷。然后将二苯基重氮甲烷(8.78g)的 EtOAc(19ml)溶液加入化合物 3 在 THF(150ml)和 EtOAc(150ml)的冷(5 ℃)溶液中。搅拌混合物直至反应完全，随后真空蒸发至干。加入 THF(64ml)，过滤去除不溶物。真空蒸发滤液直至开始形成结晶。然后加入 EtOAc(64ml)，将混合物在 0 至 5 ℃ 搅拌 1.5 小时。形成的固体经过滤得化合物 4。

将化合物 6(1.9g)(按照实施例 2 中化合物 5 的制备方法制备)溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(58ml)中，并在 N<sub>2</sub> 下加入 4A 分子筛(500mg)，室温下搅拌 30 分钟后，用套管将溶液转移至第二容器。冷却溶液至 - 15 ℃，在 N<sub>2</sub> 下加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(2.37ml)，在 N<sub>2</sub> 下搅拌混合物 15 分钟。与此同时，在 N<sub>2</sub> 下，在第三容器中的化合物 4(2.52g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(48ml)冷(0 ℃)溶液中加入 4A 分子筛(500mg)，搅拌 30 分钟后，用套管将溶液转移至第四容器，然后在 N<sub>2</sub> 下加入 N,N-二异丙基乙基胺(0.93ml)，将溶液在 0 ℃ 搅拌 15 分钟，然后冷却至 - 78 ℃。在第五容器中，在 N<sub>2</sub> 下，在冷却的(- 78 ℃)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40ml)中加入 20 % 的碳酰氯甲苯溶液(3ml)。滴加前述化合物 4 溶液并维持溶液温度低于 - 60 ℃。搅拌反应 15 分钟，然后温热至 - 15 ℃ 得化合物 5，滴加前述化合物 6 溶液并维持温度低于 - 15 ℃ 以与化合物 5 原位反应。在 N<sub>2</sub> 下，在 - 15 ℃ 搅拌直至反应完全。用水(30ml)终止反应，温热至 0 ℃，搅拌 10 分钟，分离有机相并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，真空蒸发挥发物，残留物经(硅胶)柱色谱得化合物 7。

在化合物 7(2.9g)的 CH<sub>3</sub>CN(55ml)溶液中加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(2.27ml)，在 N<sub>2</sub> 下，在环境温度下搅拌反应混合物直至反应完全。反应以水(55ml)终止，过滤形成的浆状物并用水/ CH<sub>3</sub>CN(5:1)混合物洗涤得化合物 8。

在化合物 8(2.2g)的无水苯甲醚(22ml)冷却(- 15 ℃)溶液中滴加 TFA(22ml)，移去冷却浴后搅拌 30 分钟。真空去除挥发物后在残留物中加入乙醚(75ml)，将混合物在 N<sub>2</sub> 下搅拌 30 分钟，过滤形成的固体物质得化合物 9。

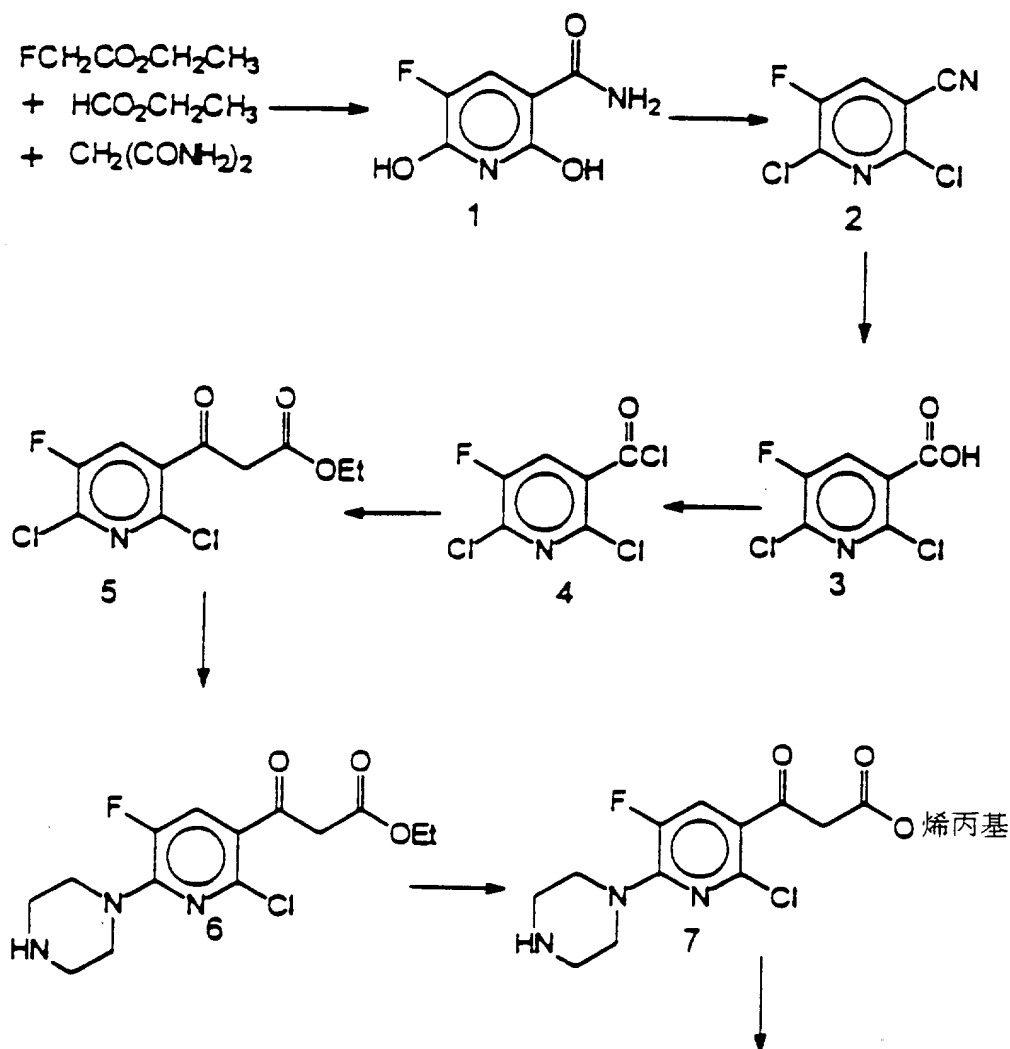
在 N<sub>2</sub> 下，在化合物 9(1.6g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(90ml)溶液中加入四(三苯基膦)钨(0)(246mg)，冷却混合物(- 10 至 - 5 ℃)，滴加冷却的(<-10 ℃)乙基己酸钠

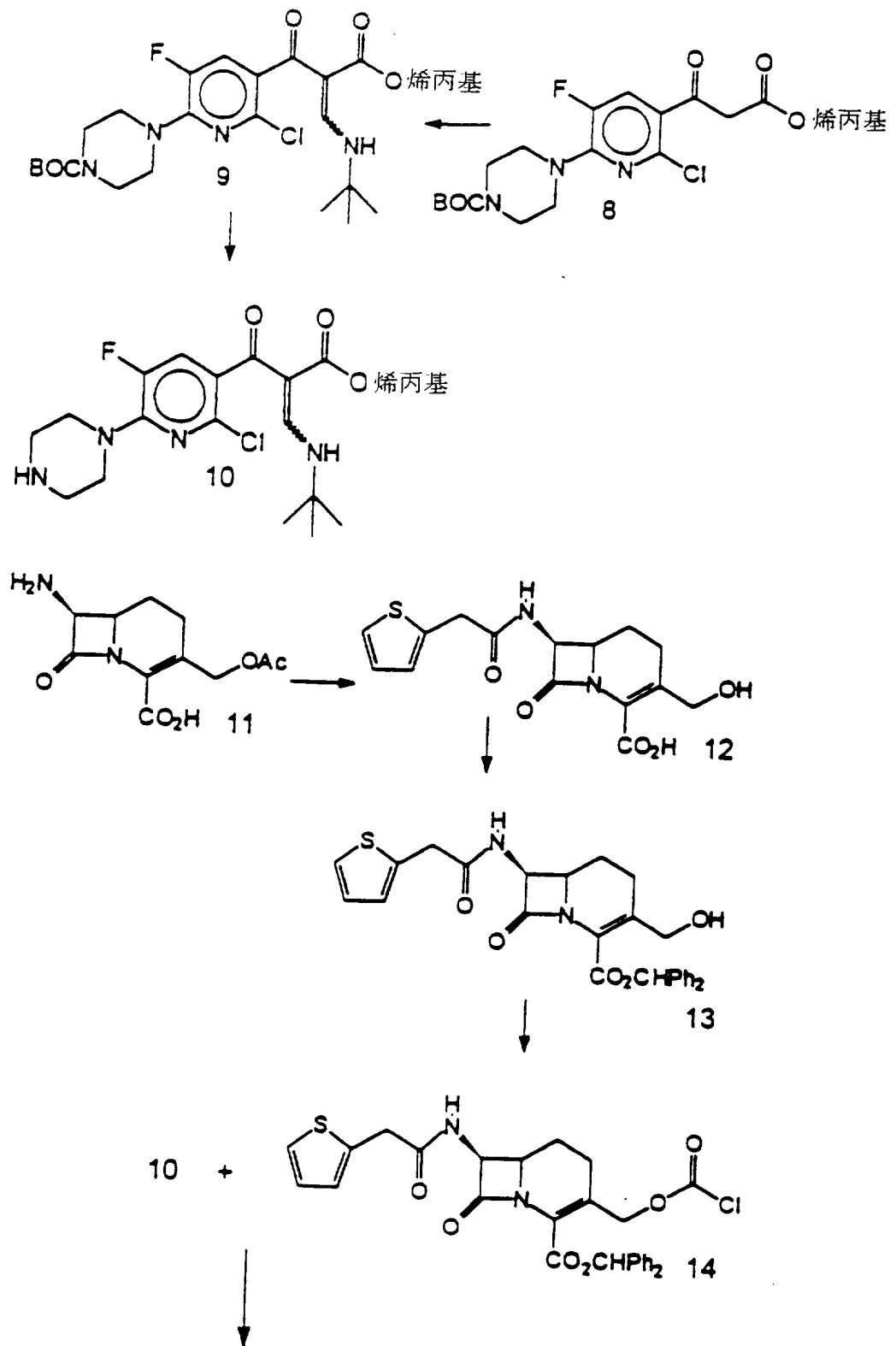
(708mg)的 THF(45ml)溶液，将混合物搅拌约 30 分钟，随后过滤形成的浆状物并相继用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和丙酮洗涤，得[6R-[6  $\alpha$ , 7  $\beta$  ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸二钠盐(化合物 10),

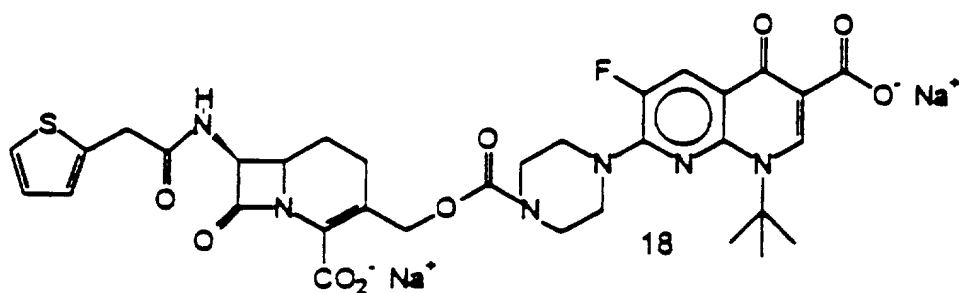
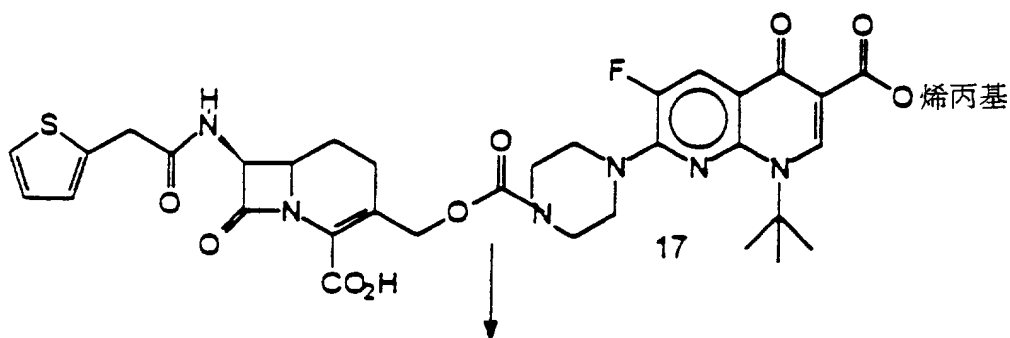
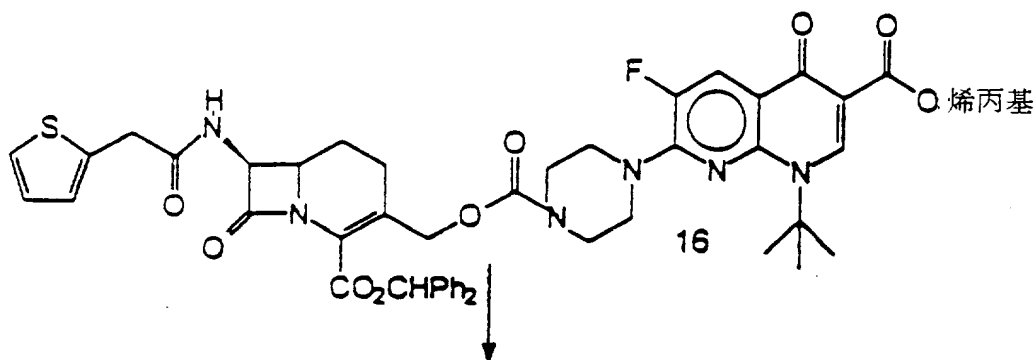
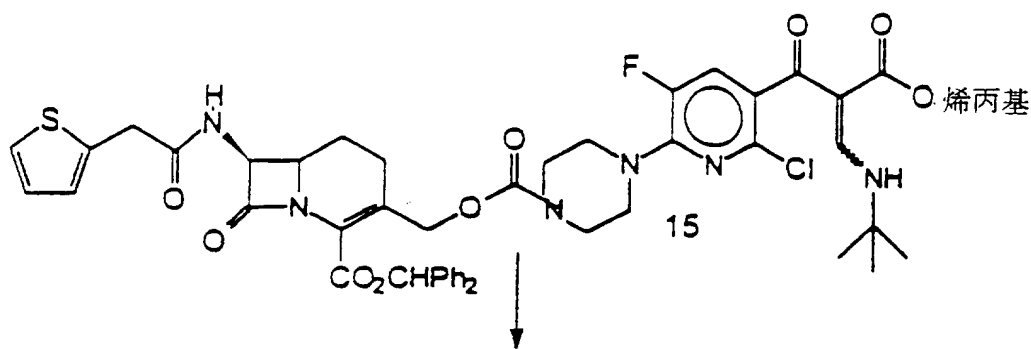
### 实施例 5

[6R-[6  $\alpha$ , 7  $\beta$  ]]-3-[[[4-(3-羧基-1-(1,1-二甲基乙基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-7-基)-1-哌嗪基]羰基氧]甲基]-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸二钠盐的合成

10







25 在氩气氛下，用 Gooch 管用 20 分钟将固体乙氧代钠(424.5g)分批加入剧烈搅拌着的氟乙酸乙酯(450g)和甲酸乙酯(525g)冷(冰浴)溶液中。移去冰浴后在室温下搅拌反应混合物 3.5 小时。用 10 分钟分批加入丙二酰胺(745.5g)，借助 50.4L 的无水乙醇将固体洗入。将混合物缓慢加热至回流，此时，混合物变为粘稠的糊状物。在冰浴中冷却反应混合物，用 10 分钟加入水(4.23L)，然后加入浓盐酸(843ml)，同时搅拌并冷却。过滤混合物，相继用水和乙醇洗涤固体得化合物 1。

30

在经氩气吹洗的 5L 三颈烧瓶中加入化合物 1(300g)和五氯化磷(1200g)。将混合物剧烈搅拌并缓慢加热至 110 °C，并在此温度保温 1 小时。在部分真空下蒸馏混合物以去除 POCl<sub>3</sub>。浓缩后的残留物与冷水(3L)混合并搅拌。过滤混合物，固体相继以水(2 × 1L)和异丙醇 - 水(1:1)洗涤，真空干燥后得化合物 2。

化合物 2(200g)的浓硫酸(1.35L)溶液在 90 °C 加热 1.5 小时，将溶液冷却至约 60 °C 后缓慢地加入水(2.67ml)，同时维持温度低于 95 °C。反应混合物在 100 °C 加热 3 小时后在 5 °C 保存过夜，过滤混合物，固体经空气干燥后得化合物 3。将化合物 3 与 5L 乙醇混合并加入脱色碳(100g)进行纯化。过滤混合物，将滤液真空浓缩至 3L。用 7L 己烷稀释溶液，然后蒸发至 2L。再加入 4L 己烷。收集固体并用 1L 己烷洗涤后得化合物 3。

将化合物 3(140g)和亚硫酰氯(250ml)混合物在回流温度搅拌加热 2 小时，冷却溶液后真空蒸发。残留物进一步与甲苯(3 × 600ml，刚经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 滤过)一同蒸发得化合物 4，化合物 4 被立即用于下一步骤。

在氩气氛下，在 - 59 至 - 65 °C 用 2.5 小时将 2.5M 的正丁基锂己烷溶液(1270ml)加入搅拌着的丙二酸氢乙酯(197.1g)的 THF(3.4ml)溶液。将糊状混合物再冷却在干冰 - 丙酮浴中，并滴加以粗化合物 4 的 THF(250ml)溶液(1.5 小时)，同时维持温度低于 - 50 °C。滴加完毕后，移去冷却浴，任反应混合物通宵温热至室温。将此混合物分 4 等份倒入快速搅拌着的浓盐酸(270ml)的水(2.5L)溶液，搅拌混合物约 30 分钟，温度升至 34 °C。分层后用 EtOAc(2 × 2L)萃取(搅拌)水层。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(1.8L，然后 2 × 1L)洗涤合并的有机相。用 EtOAc(800ml)反萃取水层。合并后的 EtOAc 溶液以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，然后真空干燥得残留物。在 1.4kg 的硅胶柱上，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱，对此物质进行色谱分离，合并含有纯化产物的洗出液，真空浓缩(经冷的己烷研制后)得化合物 5 晶体。

在化合物 5(18.0g)的 THF(360ml)溶液中加入哌嗪(22g)。在 N<sub>2</sub> 下搅拌混合物直至反应完全，然后减压去除 THF。将残留物在 EtOAc(175ml)中制成浆状物，过滤去除过量哌嗪后用 EtOAc 洗涤。用水(2 × 175ml)洗涤 EtOAc 滤液，然后用 EtOAc(100ml)萃取合并和的水相。干燥(MgSO<sub>4</sub>)合并的 EtOAc 层并用活性炭处理。真空蒸发溶剂，残留物经异丙醚结晶得化合物 6。

在 N<sub>2</sub> 下，在烯丙醇(84g)的甲苯(120ml)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶

(2.2g)。加入化合物 6(20g)然后将混合物加热至回流。反应完全后，冷却反应混合物并加入饱和氯化铵(300ml)，然后加入 EtOAc(350ml)。分层后以水(4 × 100ml)和盐水(2 × 75ml)洗涤 EtOAc 相，然后干燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空除溶剂后，残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 7。

5 在 N<sub>2</sub> 下，在化合物 7(21g)的 CHCl<sub>3</sub>(400ml)溶液中加入碳酸二叔丁酯(15ml)的 CHCl<sub>3</sub>(75ml)溶液。在 N<sub>2</sub> 下，在环境温度下搅拌反应 15 分钟，然后真空蒸发。在残留物中加入己烷得化合物 8。

在化合物 8(17.8g)的原甲酸三乙酯(10.9ml)溶液中加入乙酸酐(34.8ml)。混合物配以迪安-斯塔克分水器(Dean-Stark trap)，并在 N<sub>2</sub> 下，  
10 在 130 °C 搅拌 1.5 小时。真空去除挥发物，将残留物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(65ml)中。将形成的溶液冷却至 0 °C，加入叔丁基胺(5.8ml)。在 N<sub>2</sub> 下，在 0 °C 搅拌反应 5 分钟，任其温热至环境温度后再搅拌 1 小时。真空去除挥发物，所得的残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 9。

在冷却于 5 至 10 °C 的化合物 9(12g)的苯甲醚(90ml)溶液中加入  
15 TFA(90ml)。在 N<sub>2</sub> 下搅拌 5 分钟后移去冰浴，将反应温热至环境温度。2 小时后，真空去除大部分 TFA 和部分苯甲醚。残留物在 Et<sub>2</sub>O(300ml)中制成浆状物，然后过滤。将固体溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)和饱和 NaHCO<sub>3</sub>(100ml)的混合物中，搅拌 10 分钟。分离出 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 相，以 MgSO<sub>4</sub> 干燥，以活性炭处理，并真空蒸发。残留物经己烷结晶后得化合物 10。

20 在(+)-7 β-氨基-1-亚甲基脱硫杂头孢烷酸(21.5g)(化合物 11)(按照在引用参考的 R. Guthikonda 等，96 美国化学协会杂志(J. Am. Chem. Soc.)7584(1974)所述方法制备)在甲醇(44ml)中的冷却(-5 °C)悬浮液用 30 分钟加入 1N 的 NaOH(84.53ml)，在 2 - 5 °C 用 8 分钟再加入 1N 的 NaOH(84.53ml)，加入丙酮(58ml)和 NaHCO<sub>3</sub>(21.29ml)，然后在 0 至 5 °C 用  
25 30 分钟滴加 2-噻吩乙酰氯(10.4ml)，同时滴加 NaHCO<sub>3</sub> 以维持 pH7。溶液以 EtOAc(110ml)洗涤并分层。水相中加入 EtOAc(170ml)分层，在 0 °C 加 HCl 酸化形成的混合物。分层后用 EtOAc(170ml)萃取水相。过滤合并后的 EtOAc 相，真空去除挥发物至近干，滤出形成的沉淀经真空干燥后得化合物 12。

30 在二苯酮脒(11.3g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(58ml)溶液中加入 1 % (w/v) 碘的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.3ml)溶液和 1,1,3,3-四甲基胍(7.29g)。然后在室温下分几小份加入 3-氯过氧苯甲酸(11g)。真空去除溶剂得二苯基重氮甲烷。然后将二苯基重氮

甲烷(10g)的 EtOAc(22ml)溶液加入化合物 12(9.7g)在 THF(170ml)和 EtOAc(170ml)的冷(5 °C)溶液中, 搅拌混合物直至反应完全, 随后真空蒸发至干。加入 THF(73ml), 过滤去除不溶物。真空蒸发滤液直至开始形成结晶。然后加入 EtOAc(73ml), 将混合物在 0 至 5 °C 搅拌 1.5 小时, 形成的固体经  
5 过滤得化合物 13。

将化合物 10(7.1g)溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(160ml)中, 并在 N<sub>2</sub> 下加入 4A 分子筛 (1.5g)。室温下搅拌 30 分钟后, 用套管将溶液转移至第二容器, 冷却溶液至 - 15 °C, 在 N<sub>2</sub> 下加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(8.17ml), 在 N<sub>2</sub> 下搅拌混合物 15 分钟。与此同时, 在第三容器中的将化合物 13(9.1g)溶解在  
10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(160ml)中, 并在 N<sub>2</sub> 下加入 4A 分子筛(1.5g), 搅拌 30 分钟后, 用套管将溶液转移至第四容器, 然后在 N<sub>2</sub> 下加入 N,N-二异丙基乙基胺(3.21ml)。将溶液在环境温度下搅拌 15 分钟, 然后冷却至 - 78 °C。在第五容器中, 在 N<sub>2</sub> 下, 在冷却的(- 78 °C)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150ml)中加入 20 % 的碳酰氯甲苯溶液 (10.4ml)。滴加前述化合物 13 溶液并维持溶液温度低于 - 60 °C。搅拌反应  
15 15 分钟, 然后温热至 - 15 °C 得化合物 14, 滴加前述化合物 10 溶液并维持温度低于 - 15 °C, 与化合物 14 原位反应。在 N<sub>2</sub> 下, 在 - 15 °C 搅拌直至反应完全。用水(150ml)终止反应, 温热至 0 °C, 搅拌 10 分钟, 分离有机相并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。真空蒸发挥发物, 残留物经(硅胶)柱色谱得化合物 15。

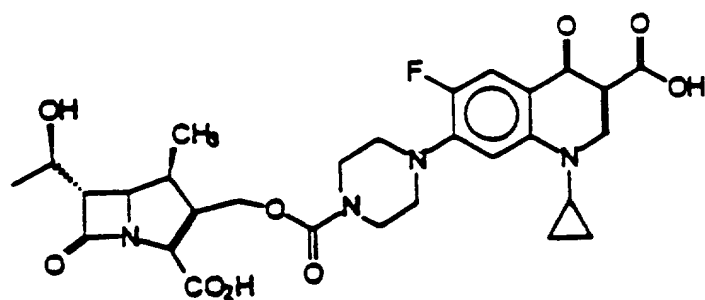
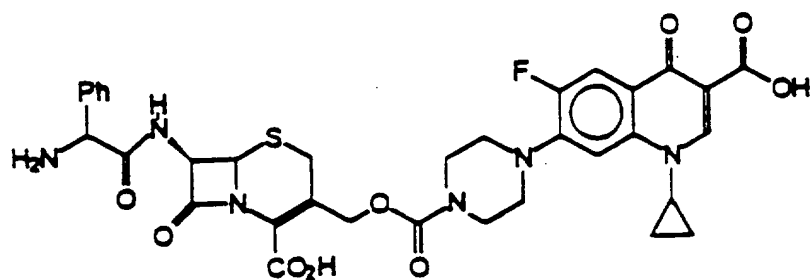
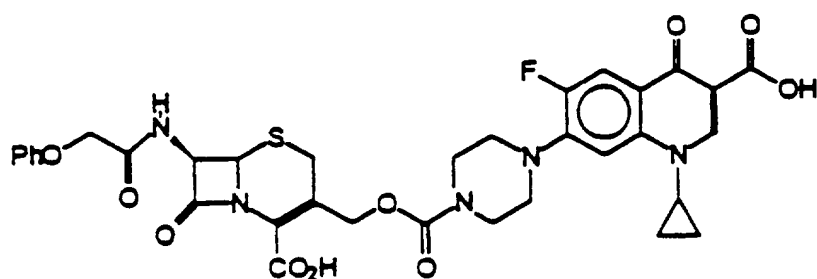
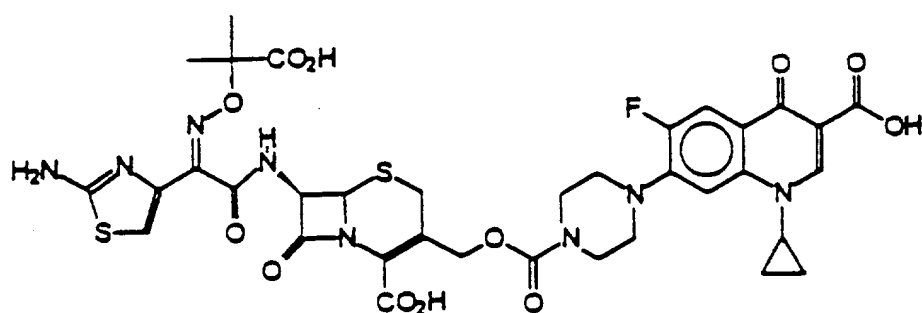
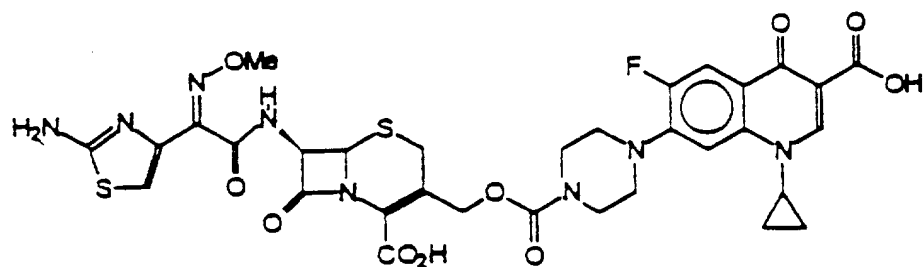
在化合物 15(12.1g)的 CH<sub>3</sub>CN(140ml)溶液中加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(9ml)。在 N<sub>2</sub> 下, 在环境温度下搅拌反应混合物直至反应完全。反应以水(140ml)终止, 过滤形成的浆状物并用水/ CH<sub>3</sub>CN(5:1)混合物洗涤得化合物 16。  
20

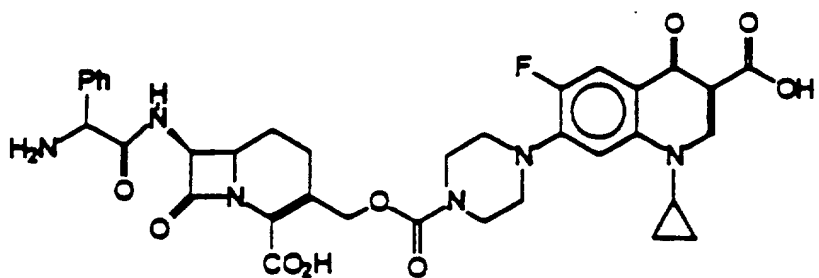
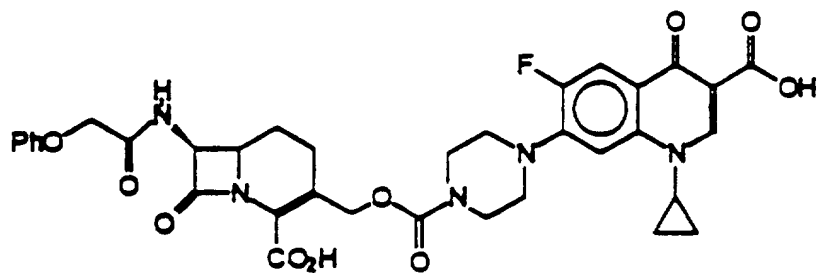
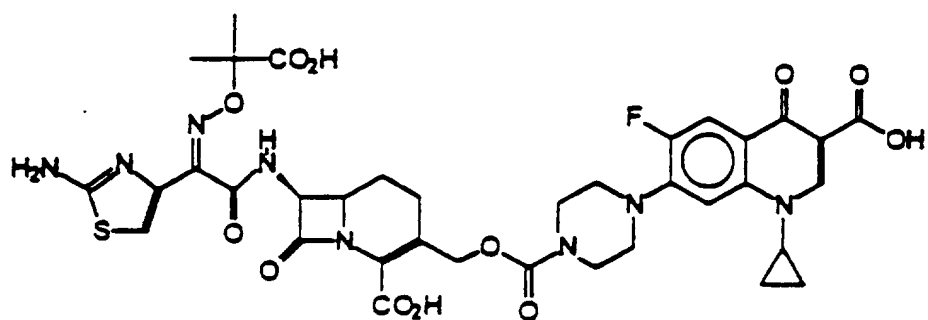
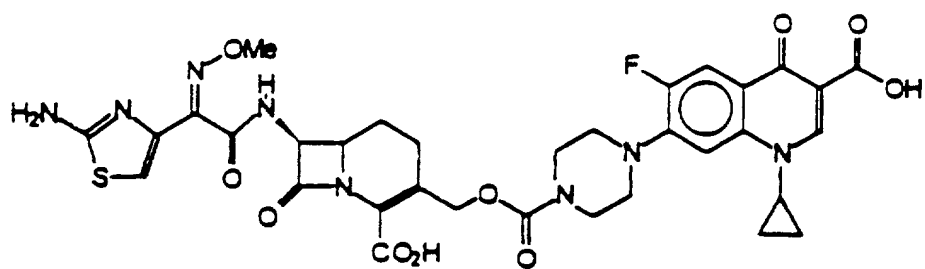
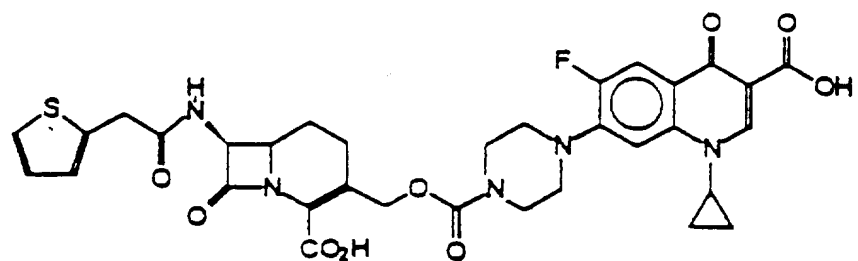
在化合物 16(8.6g)的无水苯甲醚(80ml)冷却(- 15 °C)溶液中滴加 TFA(80ml)。移去冷却浴后搅拌混合物 30 分钟, 真空去除挥发物后在残留物中加入乙醚(200ml), 将混合物在 N<sub>2</sub> 下搅拌 30 分钟, 过滤形成的固体物质得化合物 17。  
25

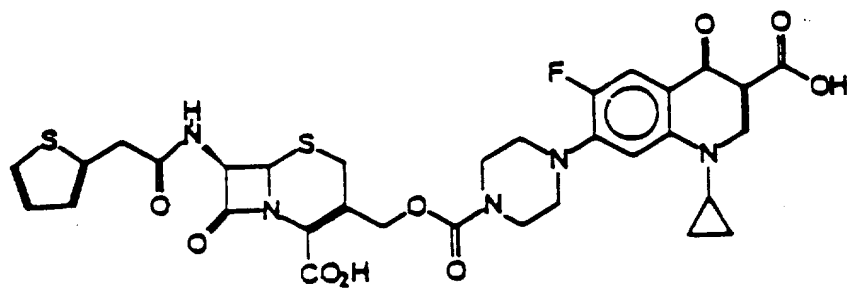
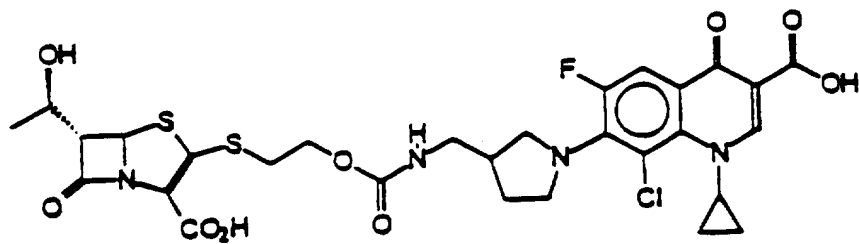
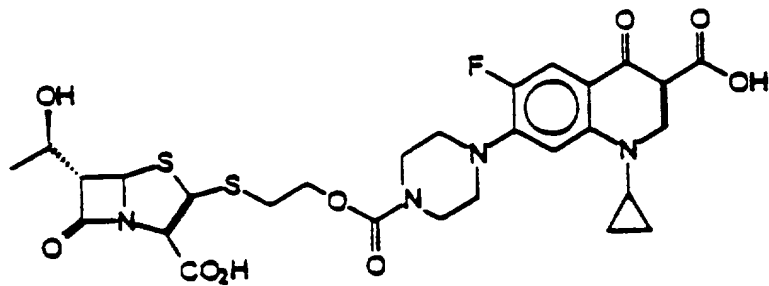
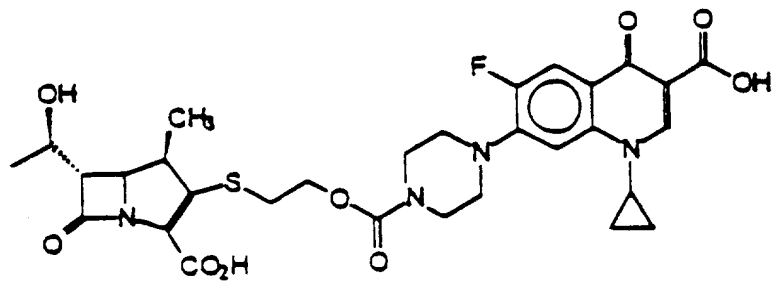
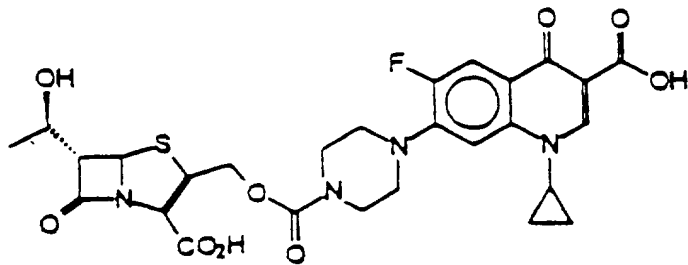
在 N<sub>2</sub> 下, 在化合物 17(6.4g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(340ml)溶液中加入四(三苯基磷)钼(0)(932mg)。冷却混合物(- 10 至 - 5 °C), 滴加乙基己酸钠(2.68g)的 THF(170ml)的冷却(<-10 °C)溶液, 将混合物搅拌约 30 分钟, 随后过滤形成的浆状物并相继用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和丙酮洗涤, 得[6R-[6 α, 7 β]]-3-[[[4-(3-羧基-1-(1,1-二甲基乙基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-7-基)-1-哌嗪基]羰基  
30

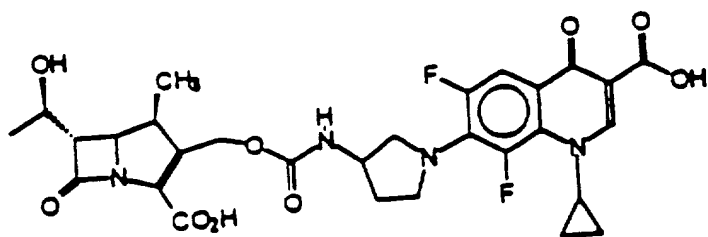
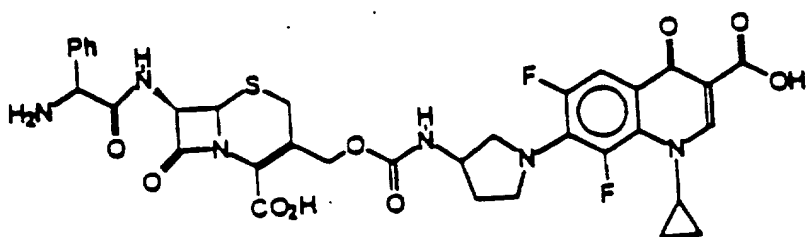
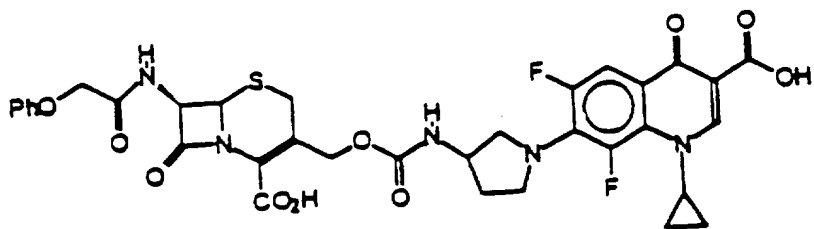
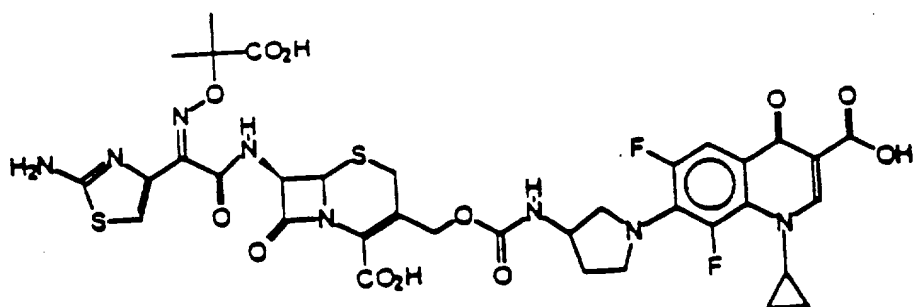
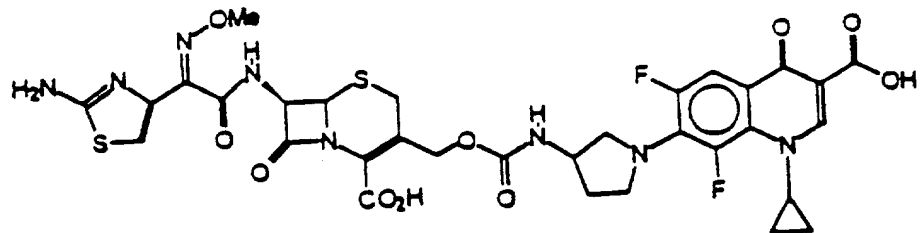
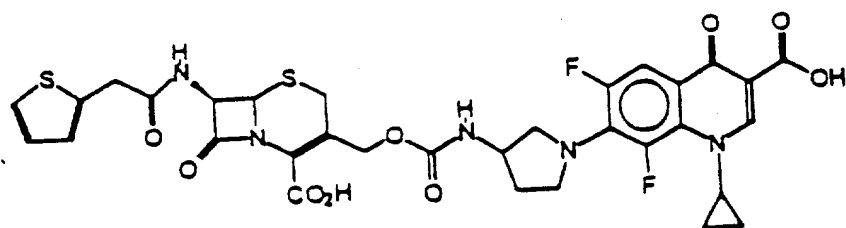
氧]甲基]-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸二钠盐(化合物 18)。

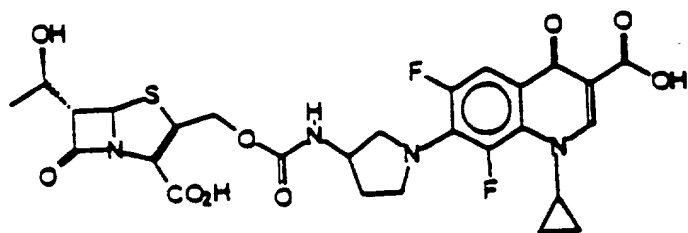
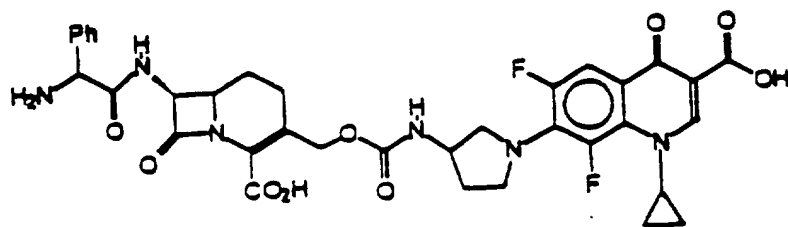
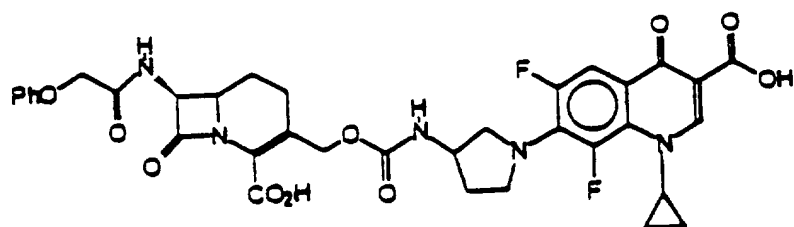
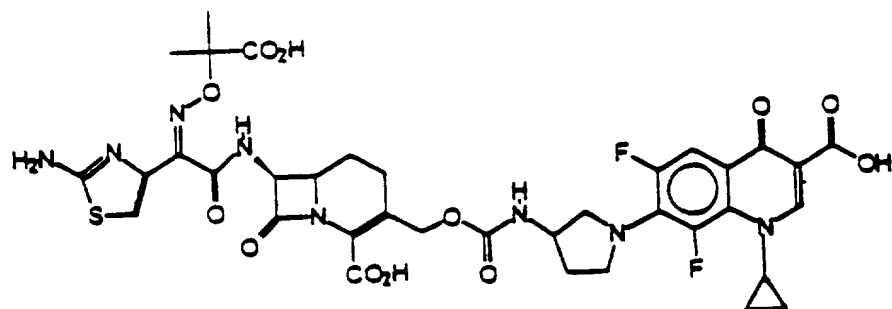
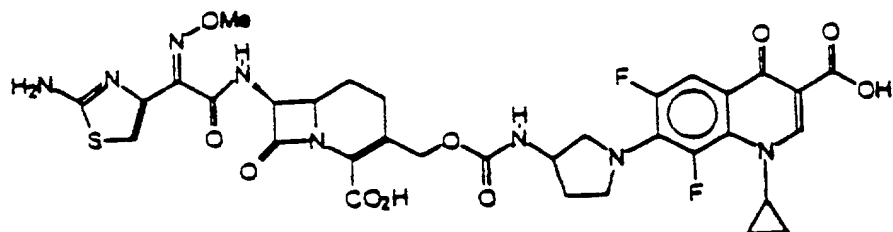
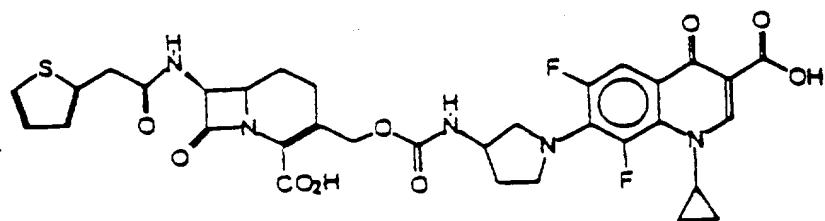
根据实施例 1 至 5 制备以下化合物, 结果基本相同。

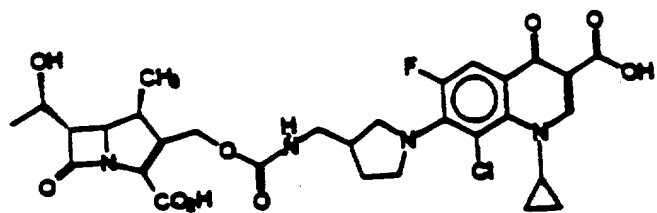
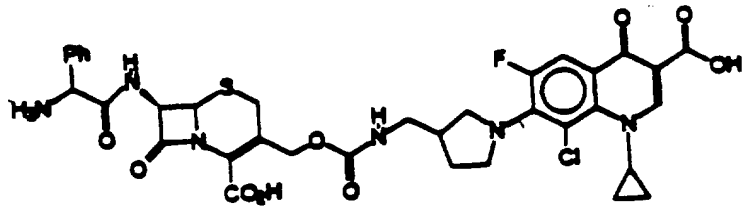
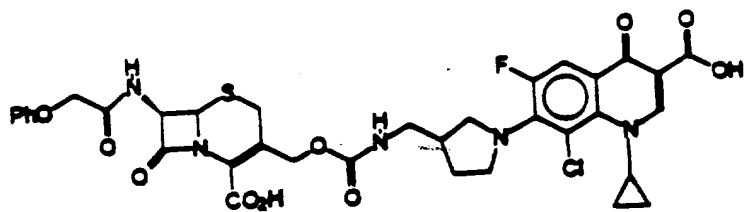
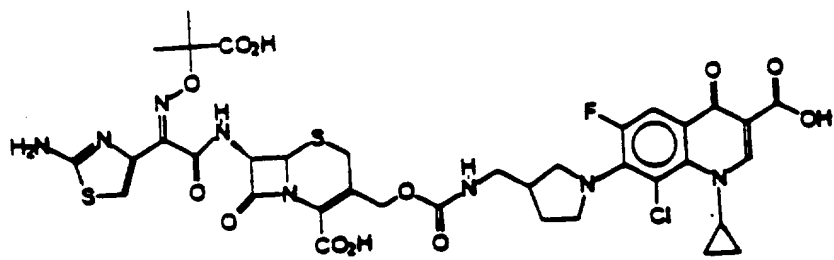
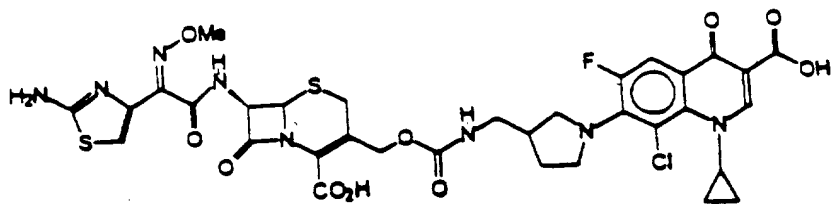
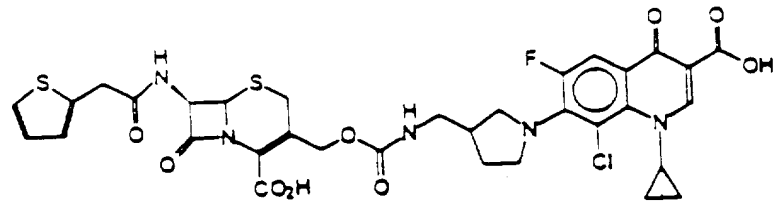












为国际处理的目的不予考虑



为国际处理的目的不予考虑

为国际处理的目的不予考虑

为国际处理的目的不予考虑

为国际处理的目的不予考虑



为国际处理的目的不予考虑

为国际处理的目的不予考虑

为国际处理的目的不予考虑

为国际处理的目的不予考虑

为国际处理的目的不予考虑

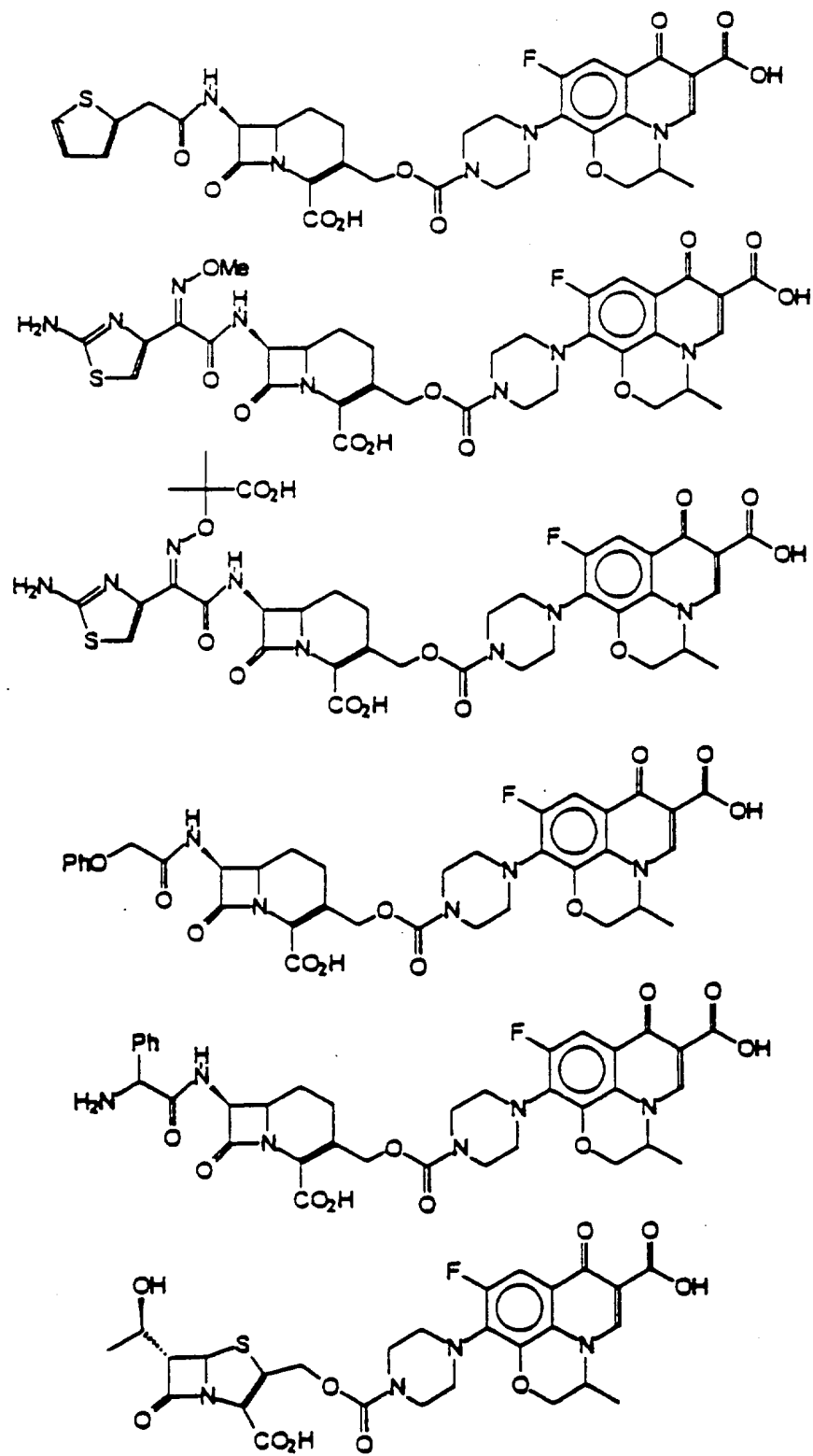
为国际处理的目的不予考虑

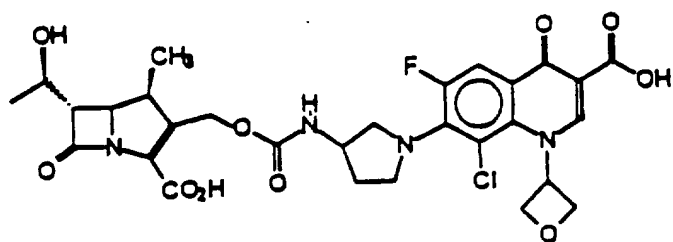
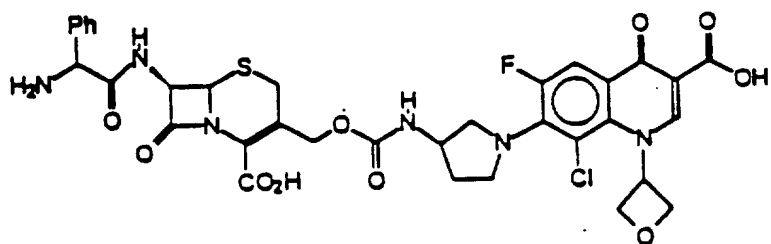
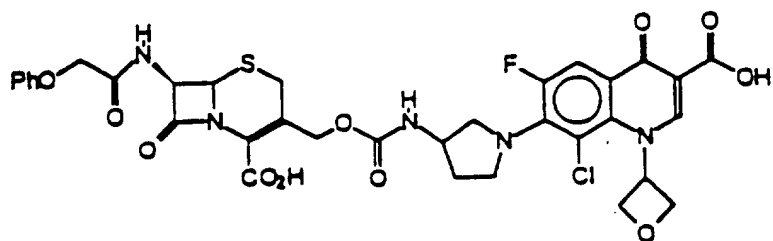
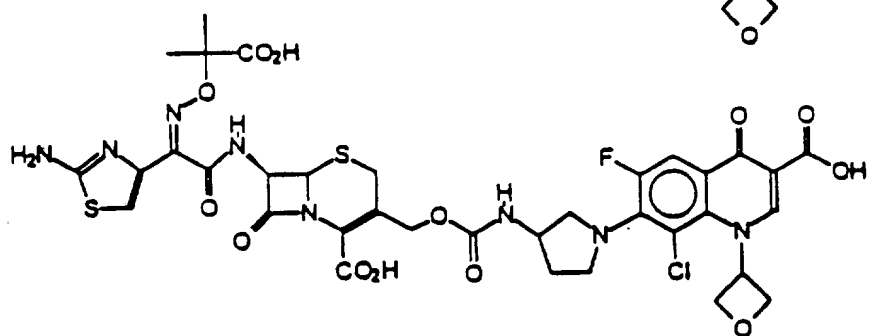
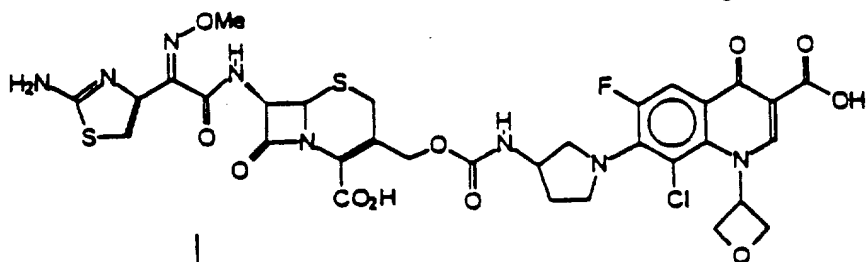
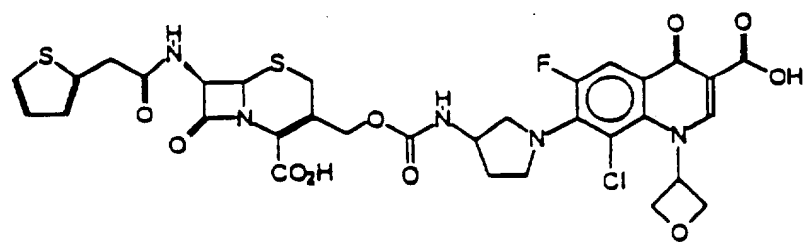
为国际处理的目的不予考虑

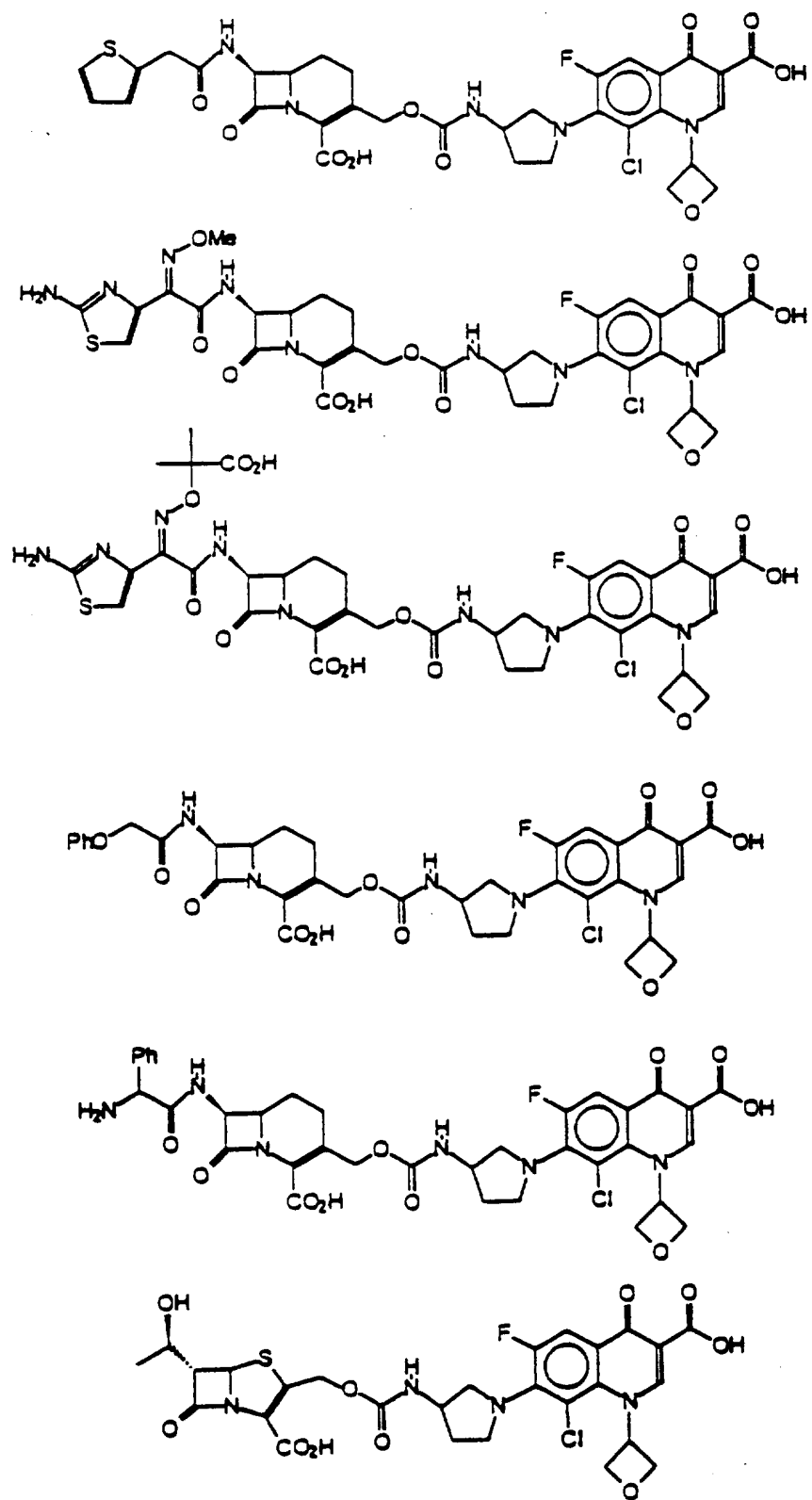


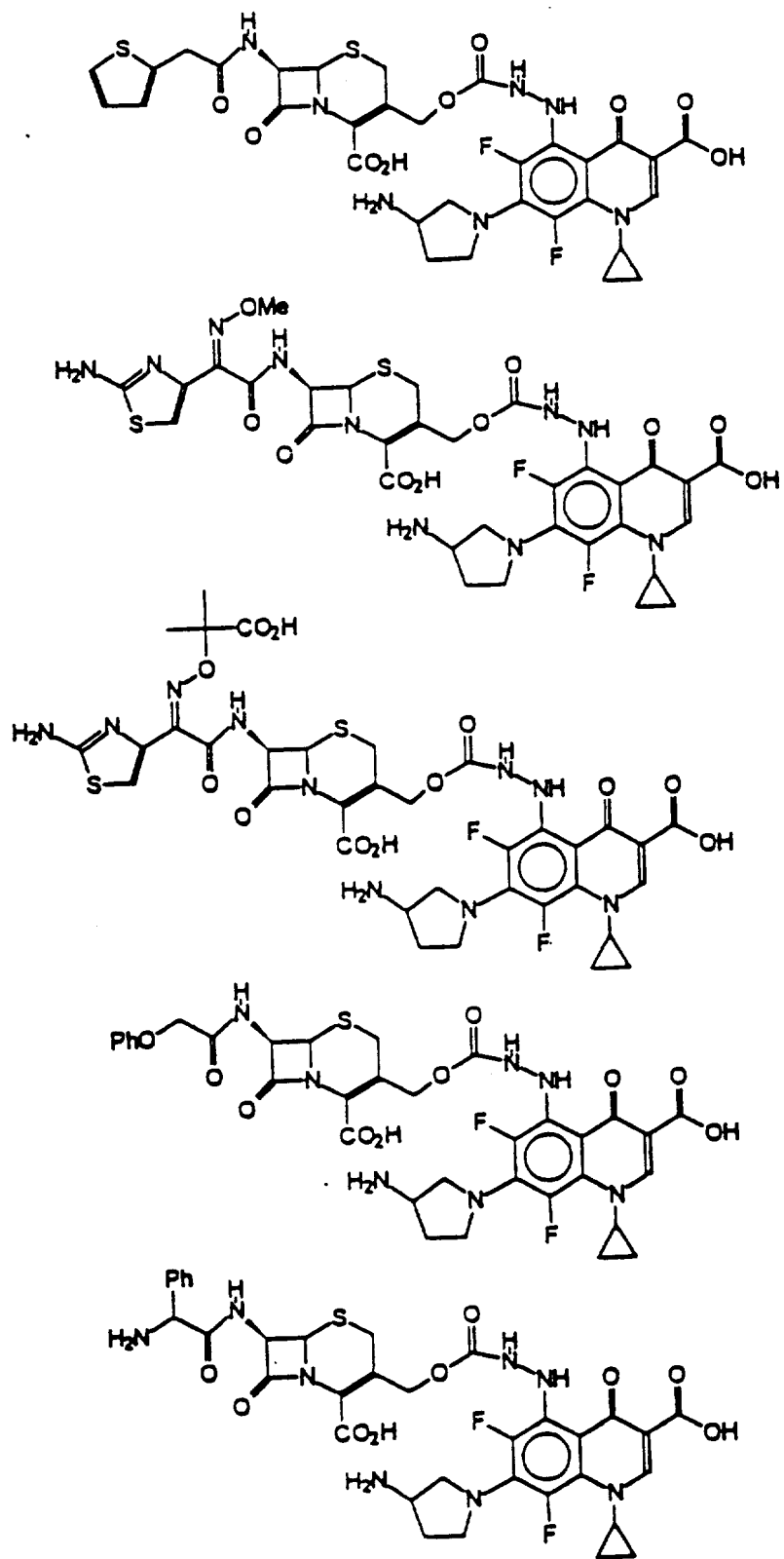
为国际处理的目的不予考虑

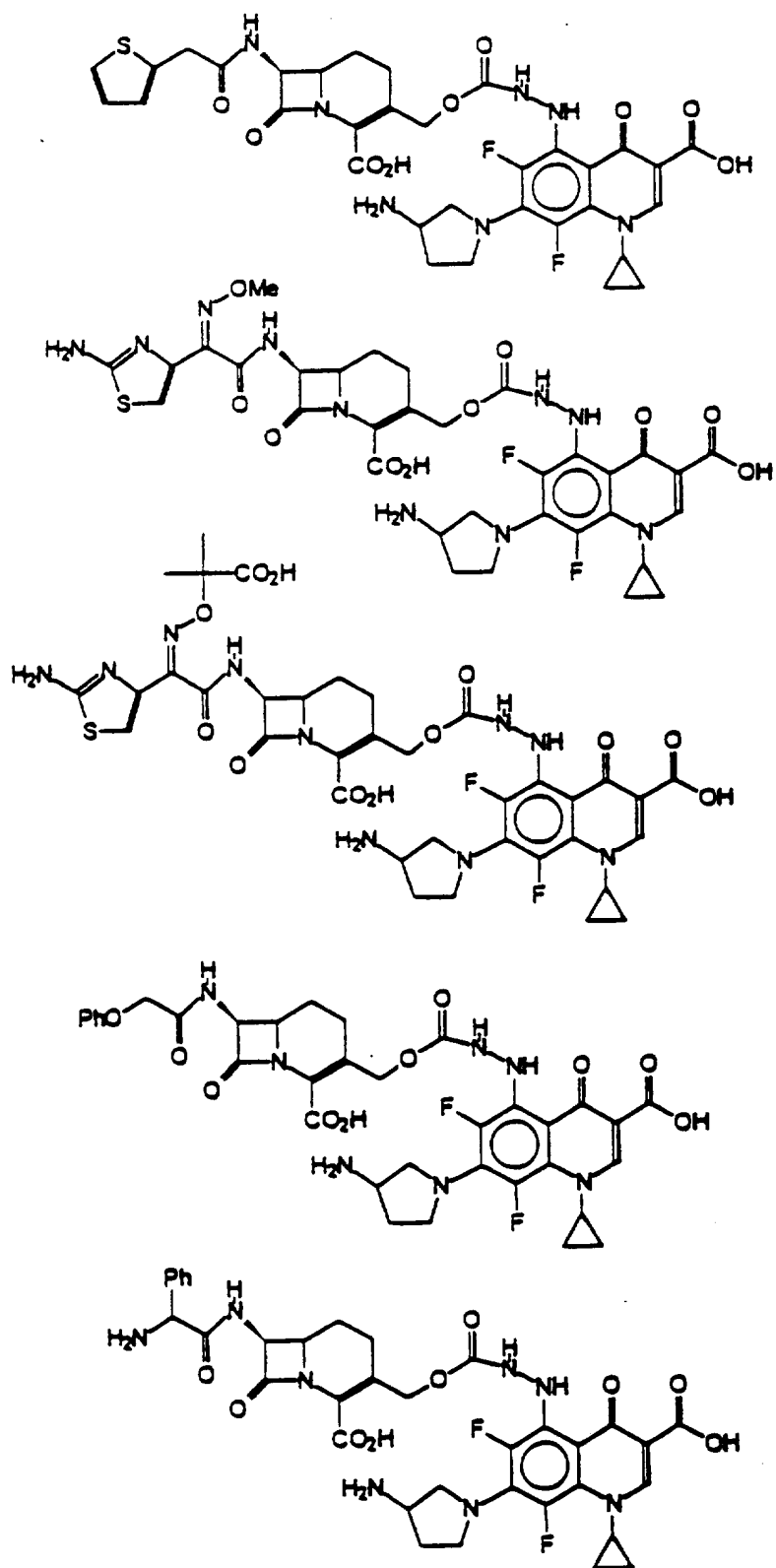
为国际处理的目的不予考虑

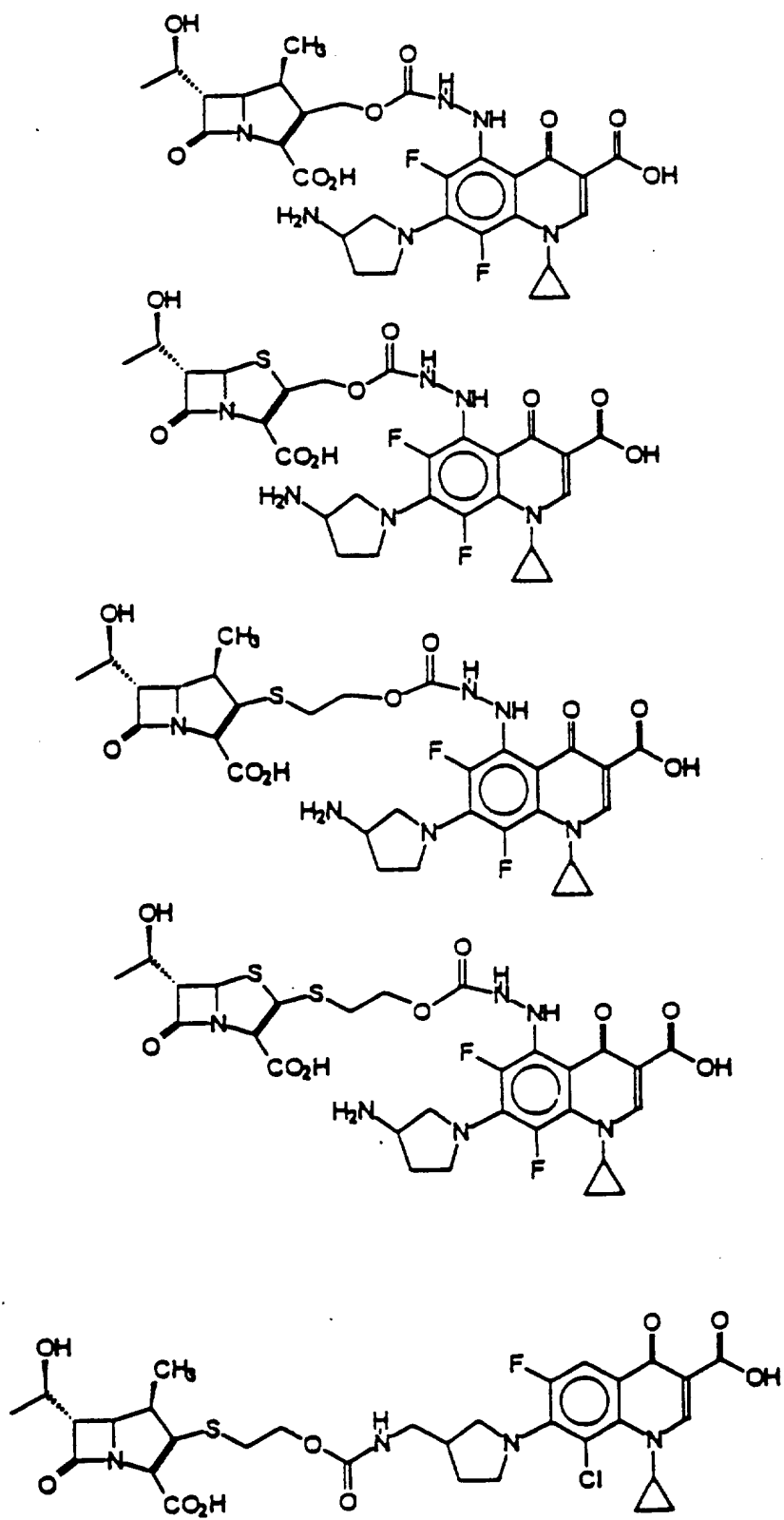








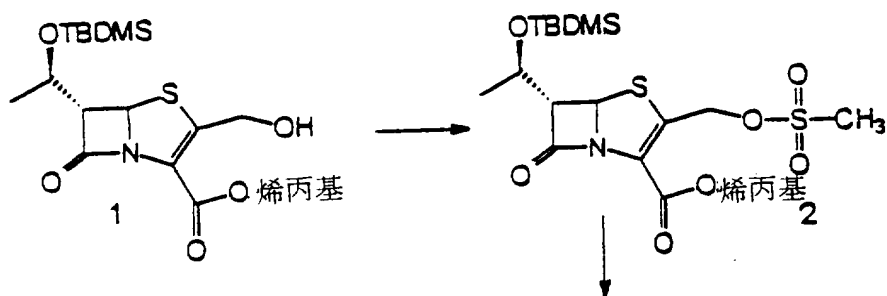




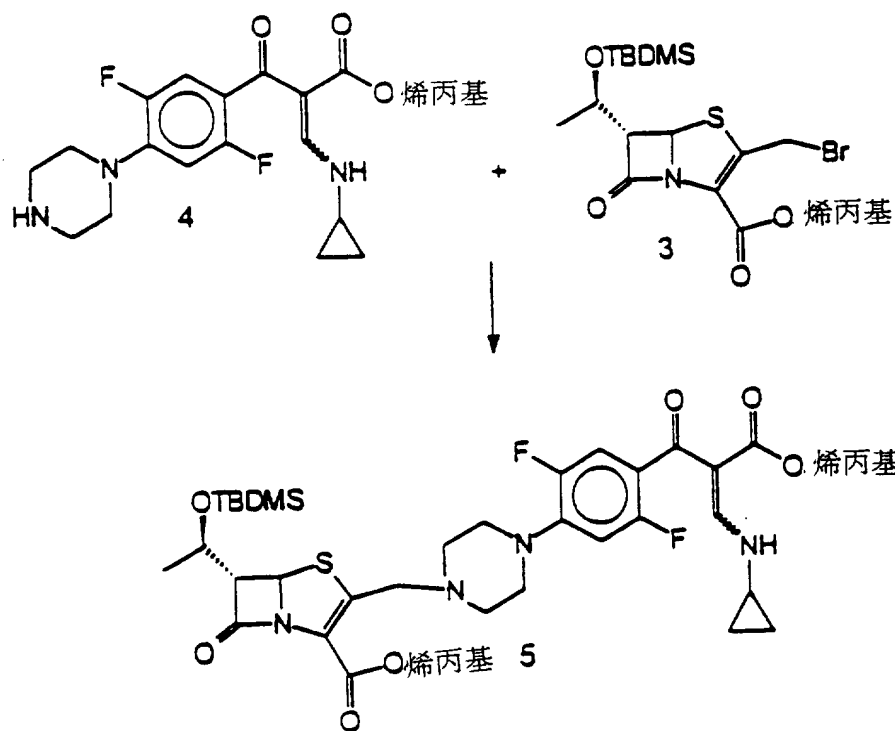
### 实施例 6

[5R-[5  $\alpha$ , 6  $\alpha$  (R\*)]]-3-[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸二钠盐的合成

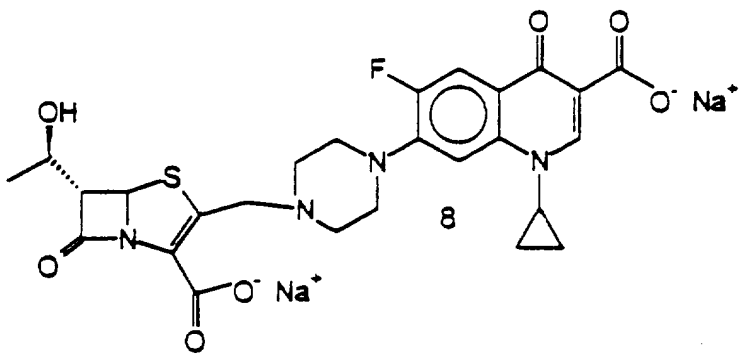
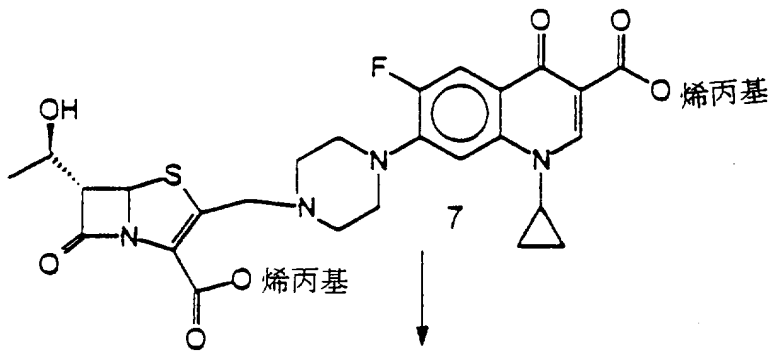
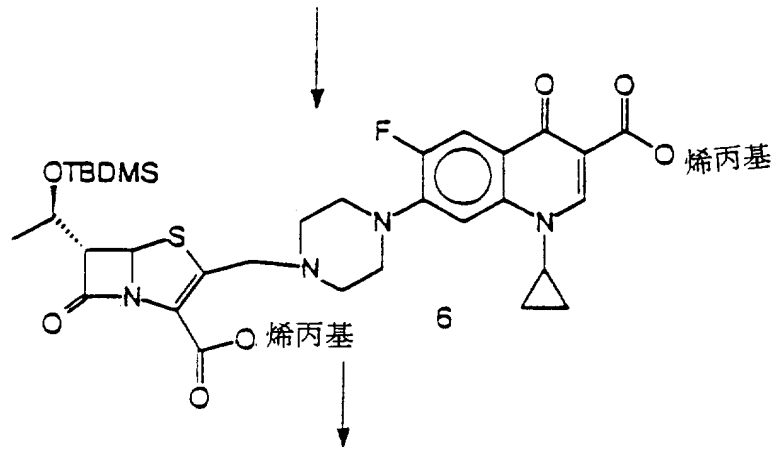
5



10



15



在 N<sub>2</sub> 下，在化合物 1(4.2g)(根据在此引用参考的 1986 年 12 月 23 日，Battistini 等的美国专利 4,631,150 制备)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(75ml)冷却(0 °C)溶液中滴加甲烷磺酰氯(1.05ml)，然后滴加三乙胺(1.43ml)。在 0 °C 搅拌混合物 40 分钟，随后加入 5 % 的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(60ml)。在 0 °C 搅拌混合物 10 分钟后，分离出有机层用盐水(2 × 30ml)洗涤。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机相并真空去除挥发物后得化合物 2。

在 N<sub>2</sub> 下，在化合物 2(4.3g)的 DMSO(40ml)溶液中缓慢加入 CaBr<sub>2</sub>(1.89g)的 DMSO(38ml)溶液，将反应混合物搅拌 3 小时，随后用 EtOAc(175ml)稀释混合物，然后倒入冰水混合物(175ml)中。搅拌混合物 5 分钟后分离出有机相，水相以 EtOAc(2 × 40ml)萃取。有机相以盐水(2 × 60ml)洗涤并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，真空去除溶剂得化合物 3。

在 N<sub>2</sub> 下，在化合物 4(1.9g)(以实施例 2 中制备化合物 5 的方法制备)在 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的 1:1 混合物(60ml)中的溶液中缓慢加入化合物 3(2.32g)在 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的 1:1 混合物(30ml)中的溶液。滴加 N,N-二异丙基乙基胺(0.98ml)，在环境温度下搅拌直至反应完全。反应完全后，加入甲醇(15ml)，搅拌混合物 15 分钟。真空去除挥发物直至只有少量 DMF 残留，随后加入甲醇(150ml)。将混合物搅拌 5 分钟，过滤后得化合物 5。

在化合物 5(2.2g)的 CH<sub>3</sub>CN(35ml)溶液中加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(2.17ml)。在 N<sub>2</sub> 下，在环境温度下搅拌反应混合物直至反应完全。反应以水(30ml)终止，过滤形成的浆状物并用水/ CH<sub>3</sub>CN(5:1)混合物洗涤后得化合物 6。

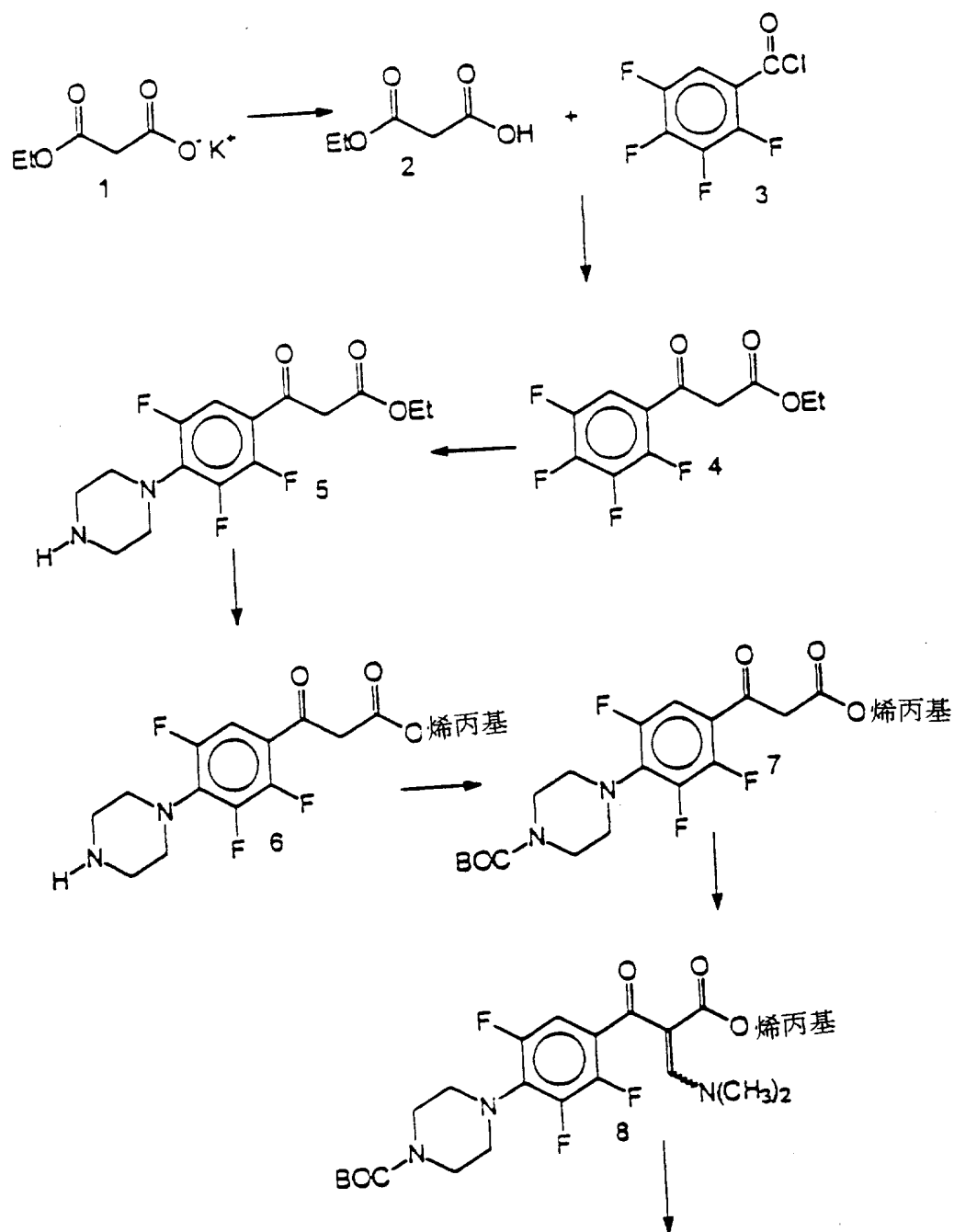
在 N<sub>2</sub> 下，化合物 6(1.7g) 在 THF(15ml)和乙酸(1.18ml)中的溶液中加入氟化四正丁基铵(1M 的 THF 溶液 5.76ml)。在环境温度下通宵搅拌混合物，反应完全后以乙醚(25ml)稀释。将溶液搅拌半小时，使产物结晶。浆状物经过滤介质 troyfelt 过滤，以乙醚洗涤固体残留物后得化合物 7。

在 N<sub>2</sub> 下，在化合物 7(1.32g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80ml)溶液中加入四(三苯基磷)钡(0)(227mg)。冷却(- 10 至 - 5 °C)混合物，滴加乙基己酸钠(643mg)的 THF(40ml)冷(< - 10 °C)溶液。将混合物搅拌约 30 分钟，随后过滤形成的浆状物并相继用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和丙酮洗涤，得[5R-[5 α,6 α (R\*)]]-3-[[4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-喹啉基)-1-哌嗪基]甲基]-6-(1-羟基乙基)-7-

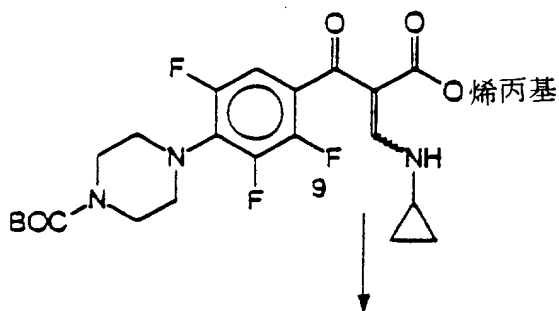
氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸二钠盐。

实施例 7

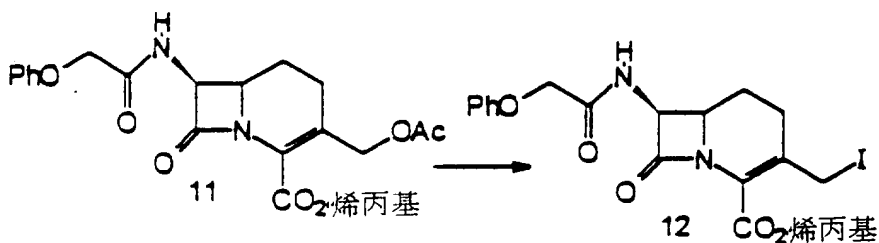
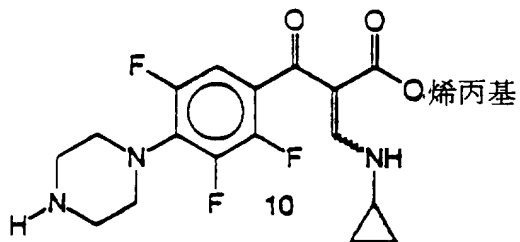
[6R-[6  $\alpha$ , 7  $\beta$ ]]-3-[[4-(3-羧基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-噁啉基)-1-哌嗪基]甲基]-6-(1-羟基乙基)-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸二钠盐的合成



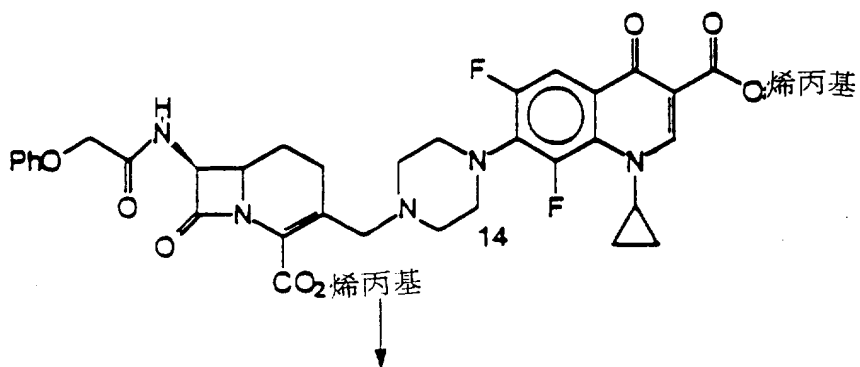
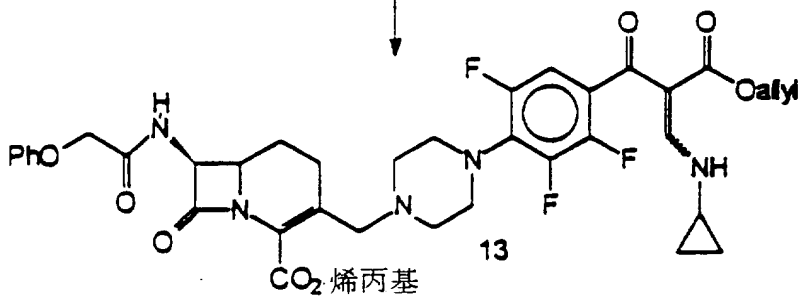
5



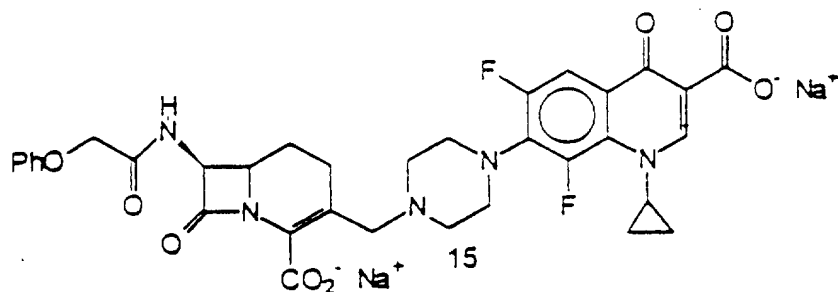
10



10 + 12



5



10

在冷却的丙二酸乙酯钾(20g)的水(12.5ml)溶液中加入 12N 的 HCl(10.1ml), 加入速度使温度得以维持于 5 - 10 °C 之间。滴加完毕后, 滤出形成的 KCl 并用乙醚(40ml)洗涤。分离出乙醚相并用 Et<sub>2</sub>O(3 × 15ml)萃取有机相。合并乙醚层, 以 MgSO<sub>4</sub>干燥, 真空蒸发溶剂后得化合物 2。

在冷却至 - 30 °C 的、2,2-二喹啉(7.9mg)和化合物 2(8.2g)的 THF(95ml)溶液中在 N<sub>2</sub>下加入 2.5M 的正丁基锂己烷溶液(约 50ml), 直至在 - 5 °C 生成持续的粉红色。将混合物冷却至 - 50 °C, 滴加 2,3,4,5-四氟苯甲酰氯(4.0ml)(化合物 3)的 THF(45ML)溶液, 维持温度于 - 50 °C。30 分钟后, 任混合物温热至环境温度, 用 1M 的盐酸(130ml)终止反应, 加入的速度使温度维持于约 30 °C。分离有机相, 用 Et<sub>2</sub>O(4 × 40ml)萃取水相。合并有机层, 用 10 % 的饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(3 × 100ml)和盐水(3 × 100ml)洗涤。干燥 (MgSO<sub>4</sub>)有机层并用活性炭处理。真空去除溶剂后, 所得的残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 4 及其烯醇式醚的混合物, 此混合物被直接用于下一步反应。

在化合物 4(12.3g)的 THF(240ml)溶液中加入哌嗪(16g)。在 N<sub>2</sub>下将反应物加热至回流, 直至反应完全, 随后真空去除挥发物。将所得的残留物溶解在 EtOAc(150ml)中, 用水(4 × 50ml)洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶剂, 所得的残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 5 及其烯醇式醚的混合物, 此混合物被直接用于下一步反应。

在 N<sub>2</sub> 下，在烯丙醇(24ml)的甲苯(70ml)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶(1.3g)。加入化合物 5(11.9g)，将混合物加热至回流。反应完全后，冷却反应混合物，加入饱和氯化铵(175ml)，然后加入 EtOAc(200ml)。分层后以水(4 × 60ml)和盐水(2 × 45ml)洗涤 EtOAc 相，然后干燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶剂，所得的残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 6 及其烯醇式醚的混合物，此混合物被直接用于下一步反应。

在化合物 6(10.1g)的 CHCl<sub>3</sub>(150ml)溶液中加入碳酸二叔丁酯(7.5ml)的 CHCl<sub>3</sub>(25ml)溶液。在 N<sub>2</sub> 下，在环境温度下搅拌反应 5 分钟，真空去除挥发物。加入己烷得化合物 7。

10 在化合物 7(10.6g)的甲苯(40ml)溶液中加入二甲基甲酰胺缩二甲醇(4.9ml)。在 N<sub>2</sub> 下加热反应物回流 2 小时，真空去除挥发物得粗化合物 8。将此粗化合物直接用于下一步反应，即溶解在 EtOH(47ml)中并加入环丙胺(2.65ml)。在 N<sub>2</sub> 下，在环境温度下搅拌混合物 2 小时。真空去除挥发物，残留物经 20 % 的 EtOAc/己烷结晶得化合物 9。

15 在冷却至 5 - 10 °C 的化合物 9(9.1g)的苯甲醚(70ml)溶液中加入 TFA(70ml)。在 N<sub>2</sub> 下搅拌 5 分钟后，移去冰浴令反应物温热至环境温度。2 小时后，真空去除大部分 TFA 和部分苯甲醚。残留物在 Et<sub>2</sub>O(250ml)中制成浆状物，然后过滤。将固体溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)和饱和 NaHCO<sub>3</sub>(100ml)混合物中，搅拌 10 分钟。分离出 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 相，干燥(MgSO<sub>4</sub>)，并用活性炭处理。真空去除挥发物，所得的残留物经己烷结晶得化合物 10。

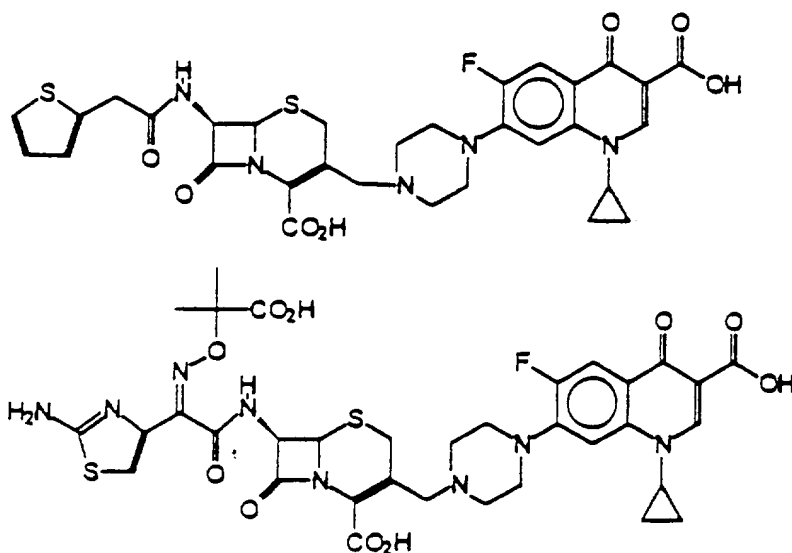
20 在冷却的(0 °C)烯丙基(7S,6R)-7-(苯氧代乙酰氨基)-3-(乙酰氧甲基)-1-碳杂-1-脱硫杂-3-头孢烯-4-羧酸烯丙酯(4.2g)(化合物 11)(按照 Blaszcak 等，33 美国化学协会杂志(J. Am. Chem. Soc.)1656(1990)所述的方法制备)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml)溶液中加入碘代三甲基甲硅烷(2.07ml)。将混合物在 0 °C 搅拌 25 0.5 小时，然后在环境温度下搅拌 1 小时。真空去除挥发物后得粗化合物 12，将其直接用于下一步反应。在第二容器中，在 N<sub>2</sub> 下，在化合物 10(4g)在 DMF(3ml)和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml)中的溶液中加入活化分子筛(1g)。搅拌 30 分钟后，将溶液转移至第三容器，然后在 N<sub>2</sub> 下加入二异丙基乙胺(1.72ml)。将混合物冷却至 - 40 °C，搅拌 0.5 小时后，缓慢加入前述粗化合物 12 在 30 DMF(30ml)和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30ml)中的溶液。将混合物在 - 40 °C 搅拌 1 小时，然后温热至环境温度。反应完全后，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)稀释，用 1M 盐酸(2 ×

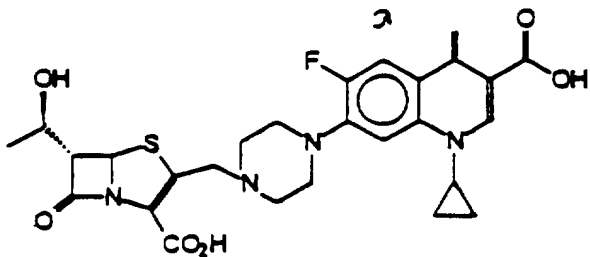
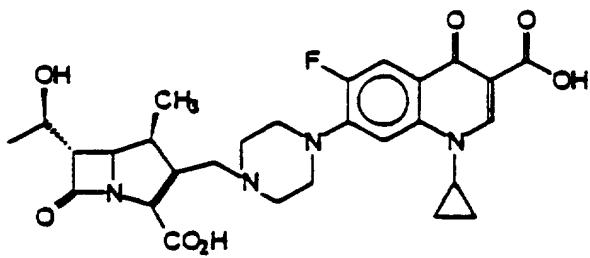
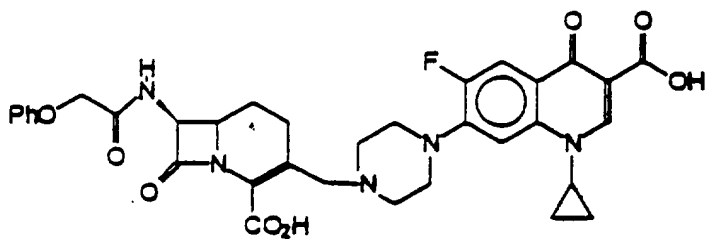
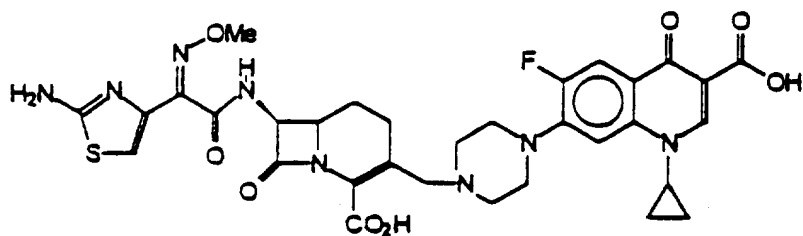
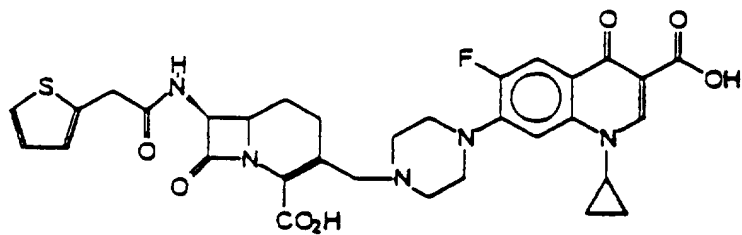
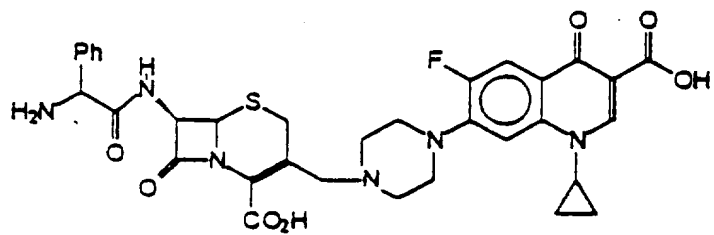
80ml)和盐水(2 × 80ml)洗涤。分离有机相，真空去除溶剂得残留物，经(硅胶)柱色谱分离得化合物 13。

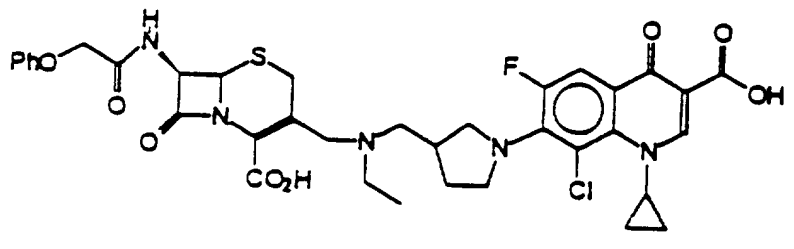
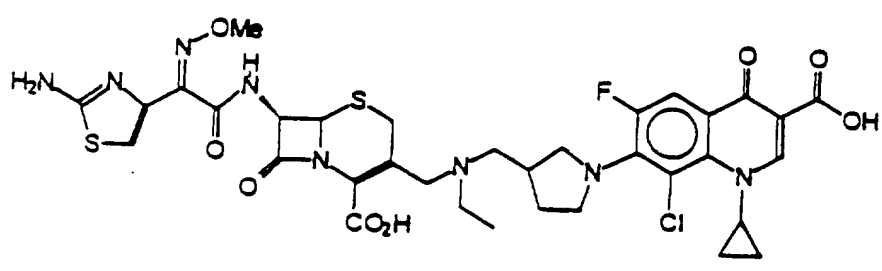
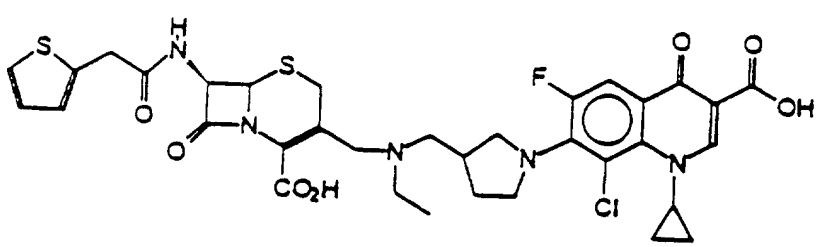
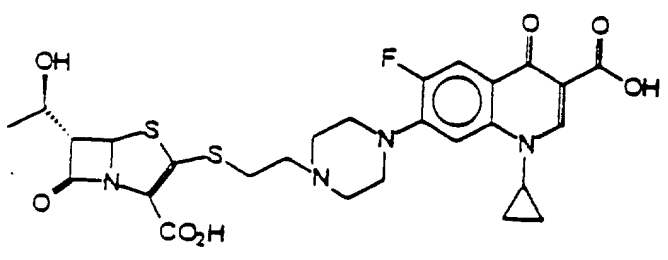
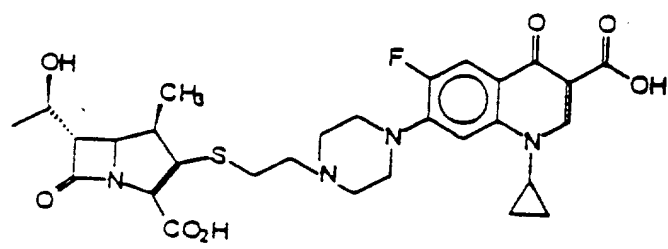
5 在化合物 13(4.1g)的 CH<sub>3</sub>CN(60ml)溶液中加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(3.9ml)。在 N<sub>2</sub>下，在环境温度下搅拌反应混合物直至反应完全。反应以水(60ml)终止，过滤形成的浆状物，用水/ CH<sub>3</sub>CN(5:1)混合物洗涤得化合物 14。

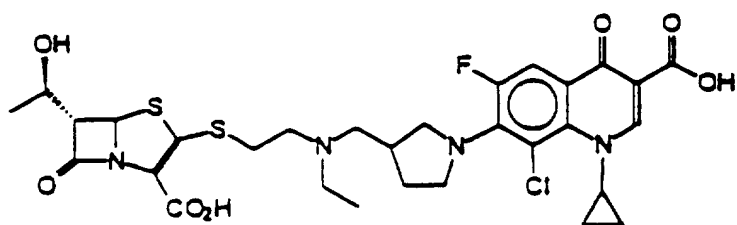
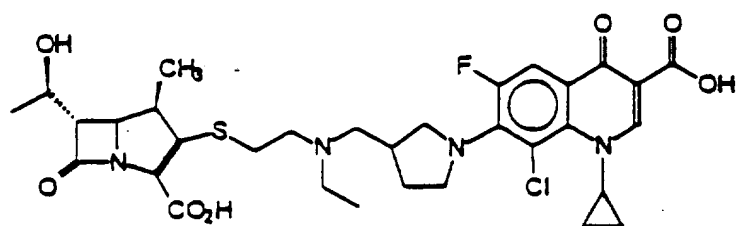
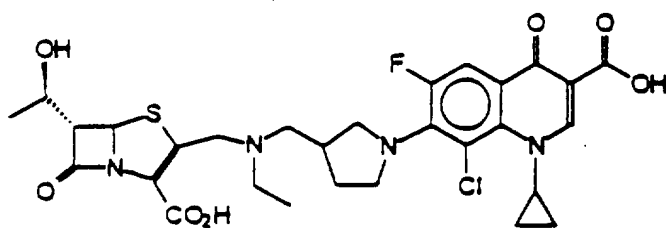
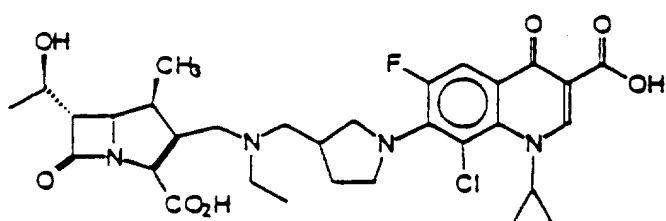
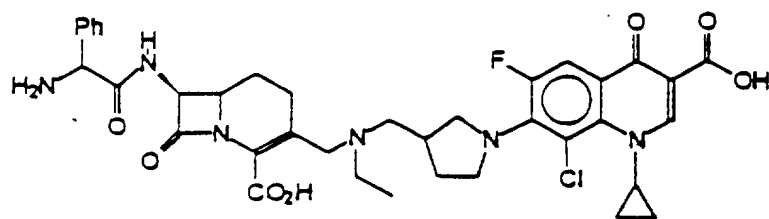
10 在 N<sub>2</sub>下，在化合物 14(3.8g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(210ml)溶液中加入四(三苯基膦)钨(0)(580mg)。冷却混合物(-10 至 -5 °C)，滴加乙基己酸钠(1.67g)的 THF(105ml)冷(<-10 °C)溶液。将混合物搅拌约 30 分钟，随后过滤形成的浆状物并相继用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和丙酮洗涤，得[6R-[6 α,7 β]]-3-[[4-(3-羧基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-噻啉基)-1-哌嗪基]甲基]-6-(1-羟基乙基)-8-氧代-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸二钠盐(化合物 15)。

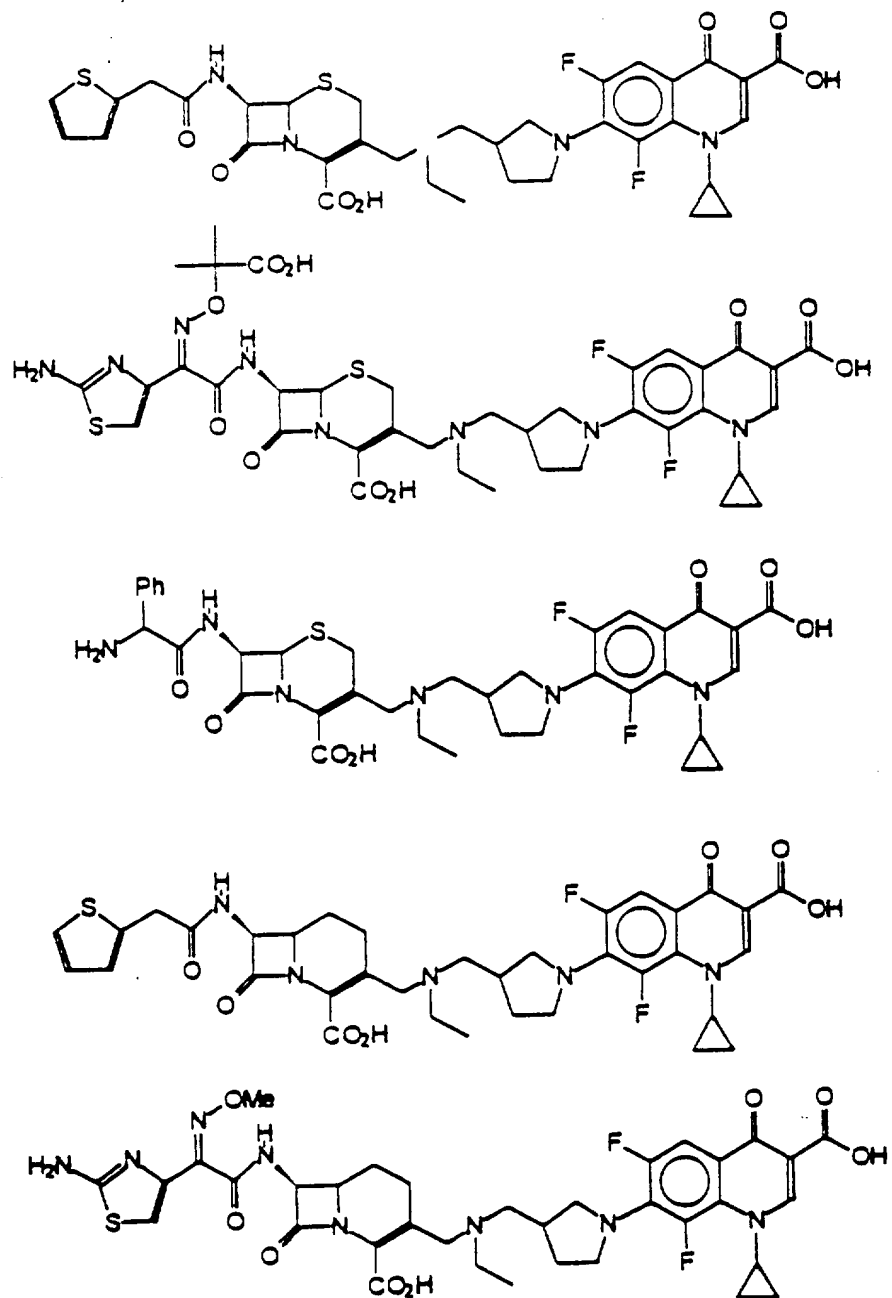
根据实施例 6 和 7 制备以下化合物，结果基本相同。

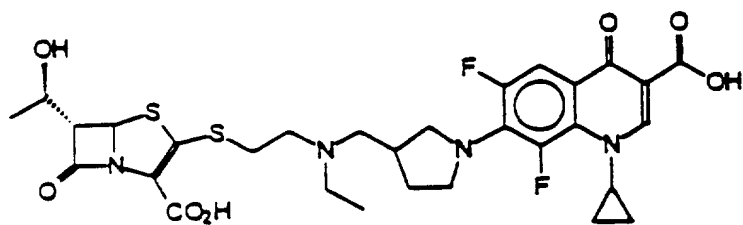
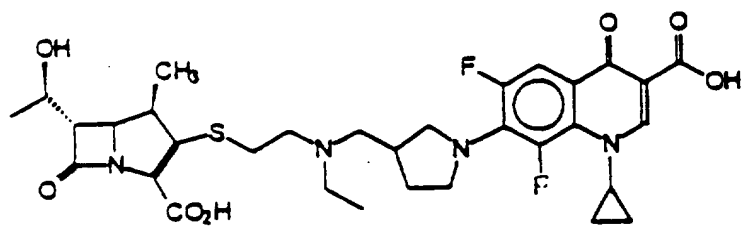
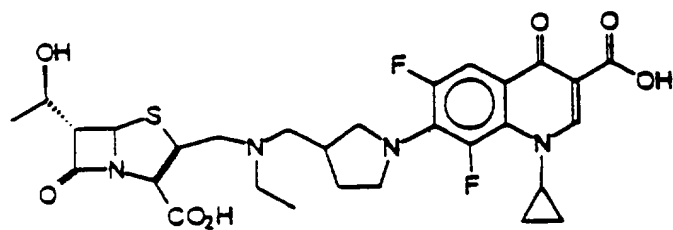
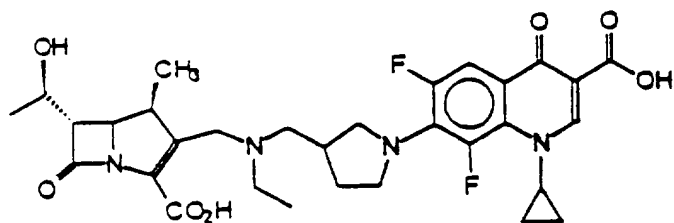
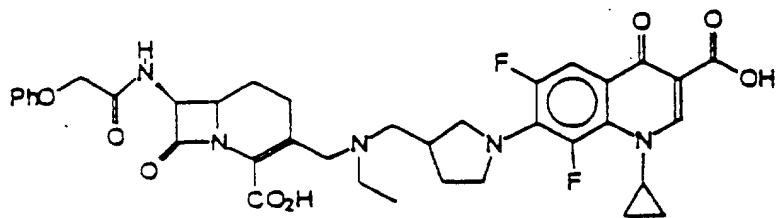


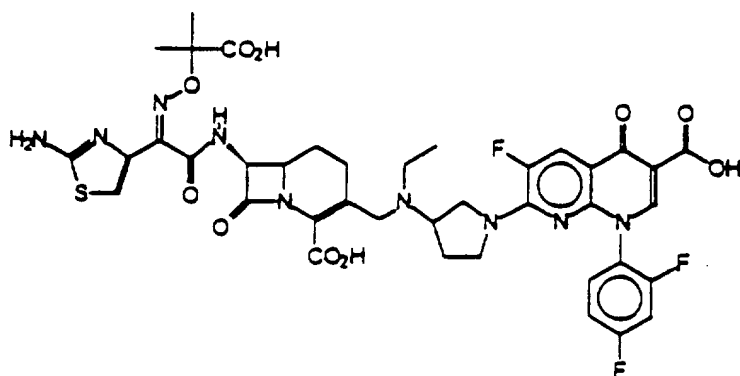
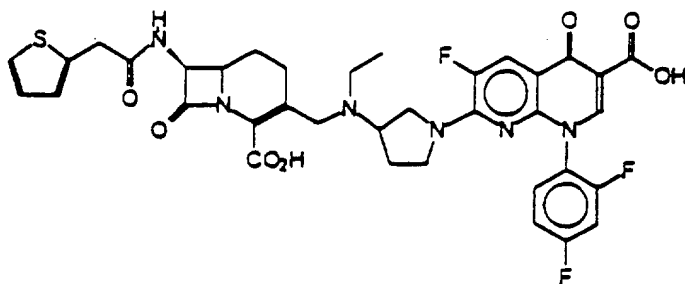
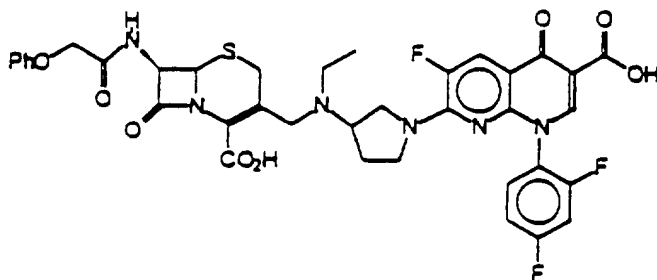
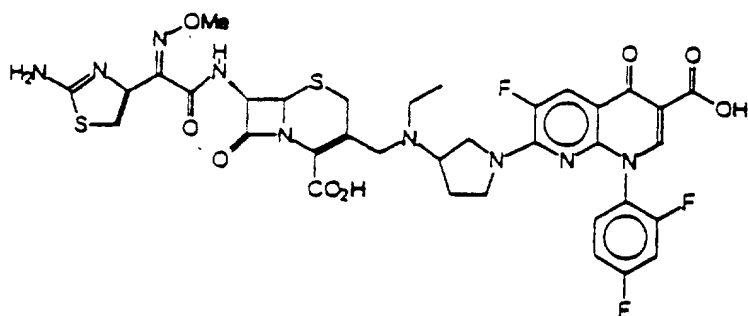
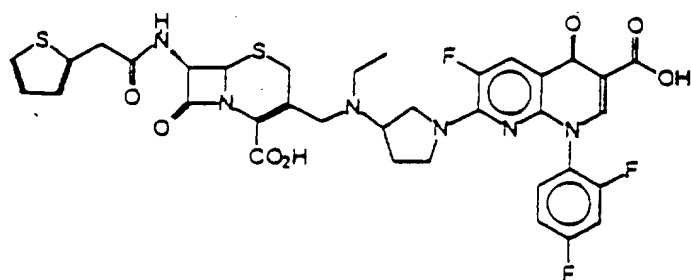


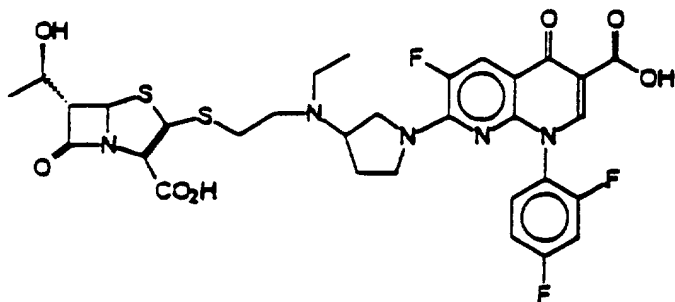
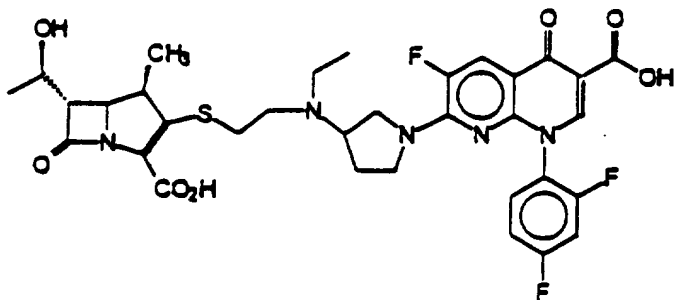
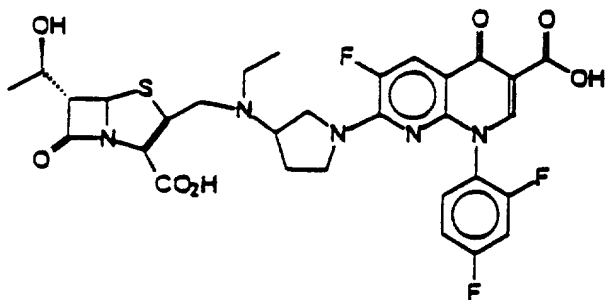
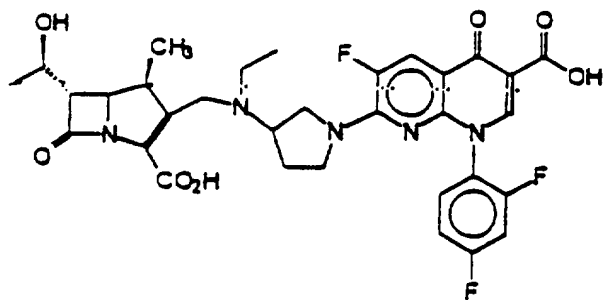
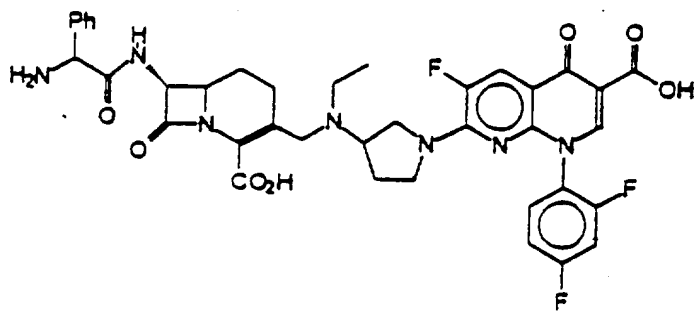


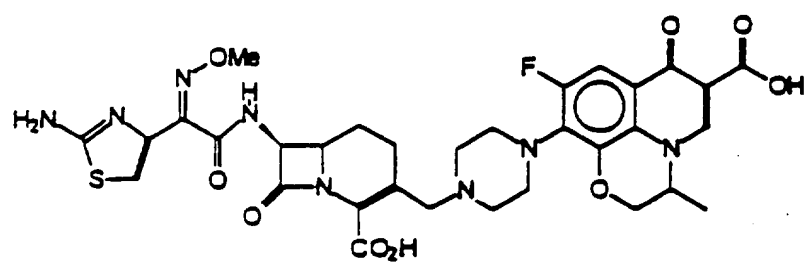
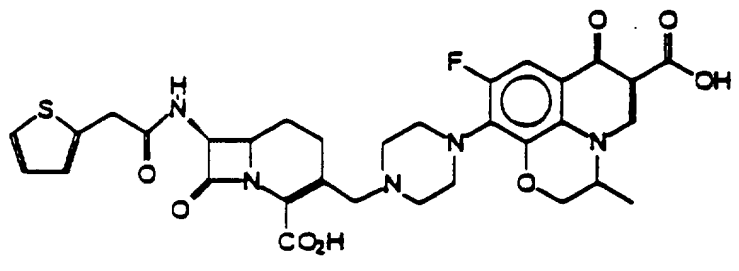
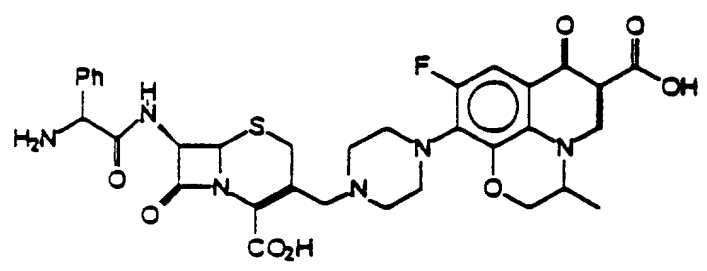
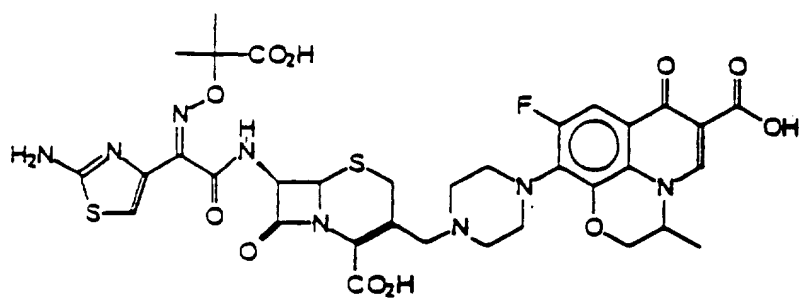
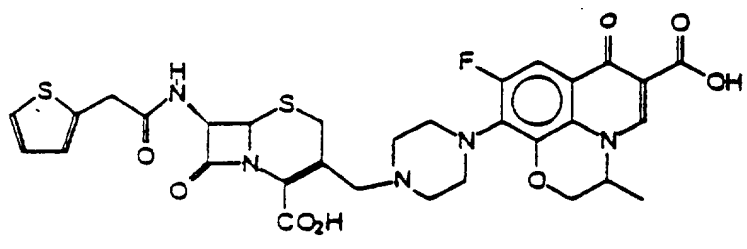


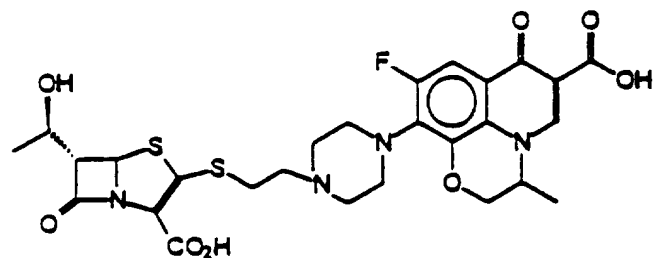
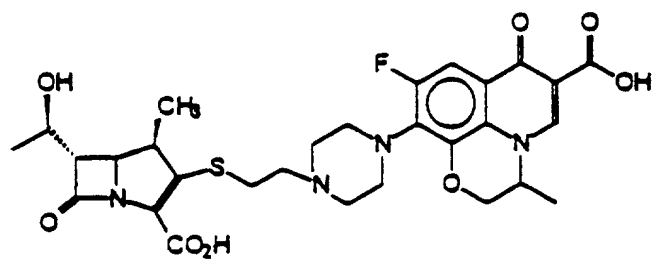
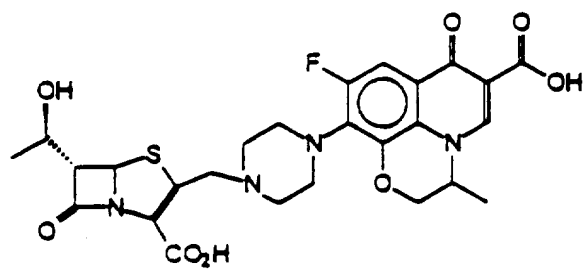
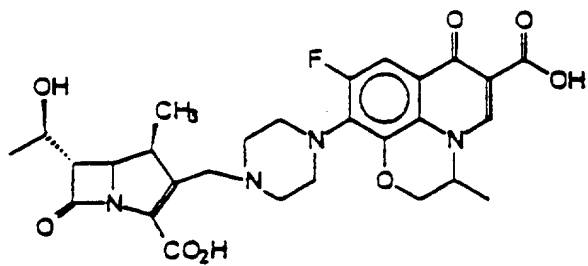
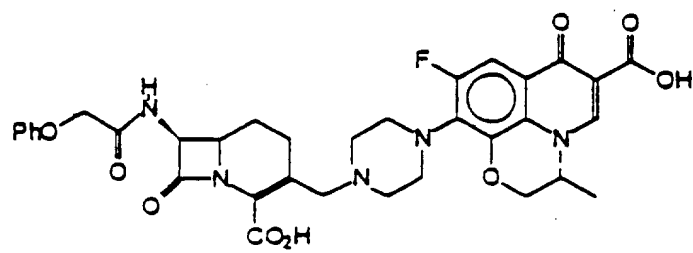


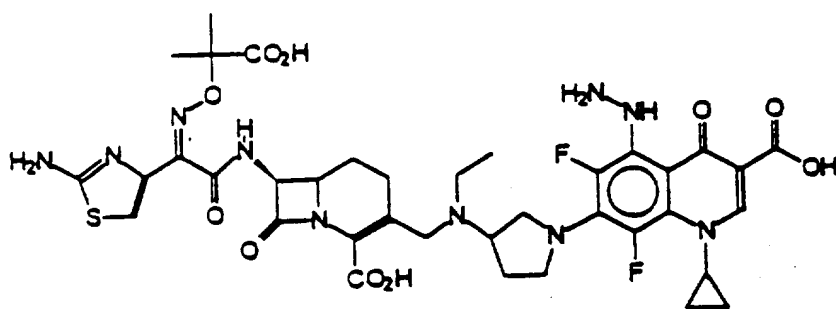
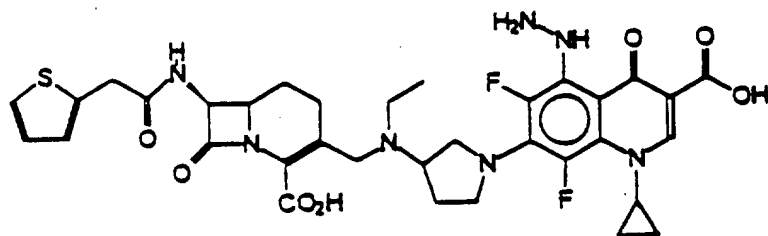
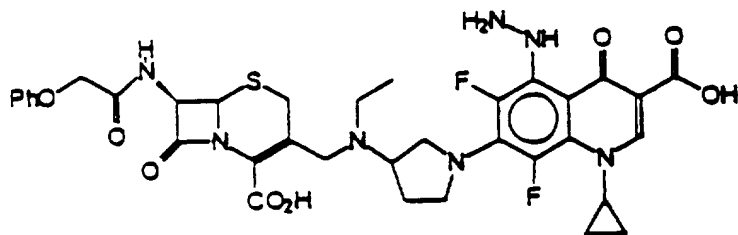
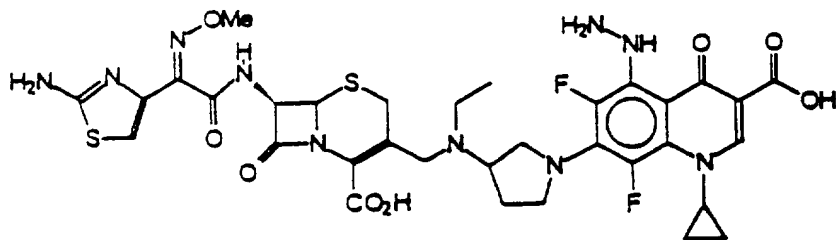
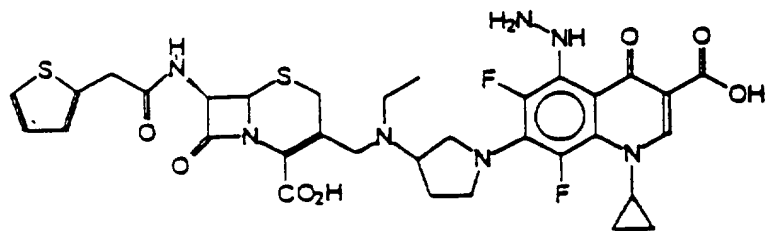


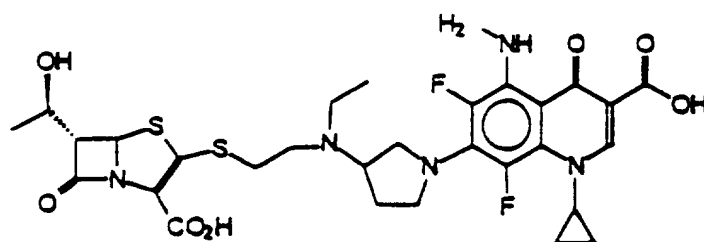
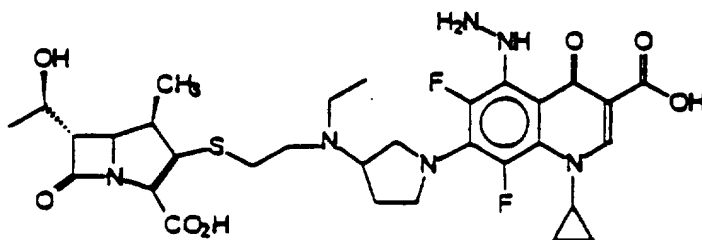
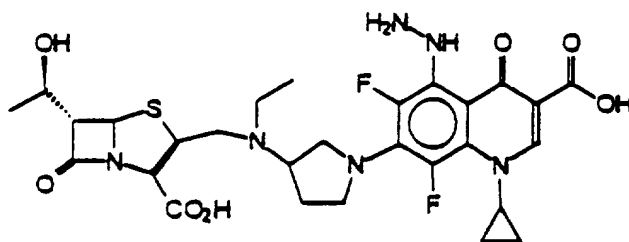
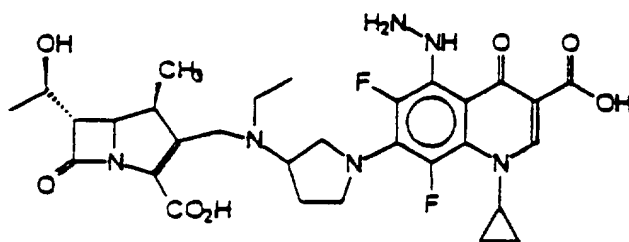
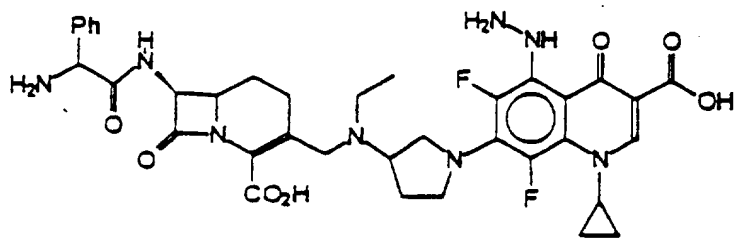


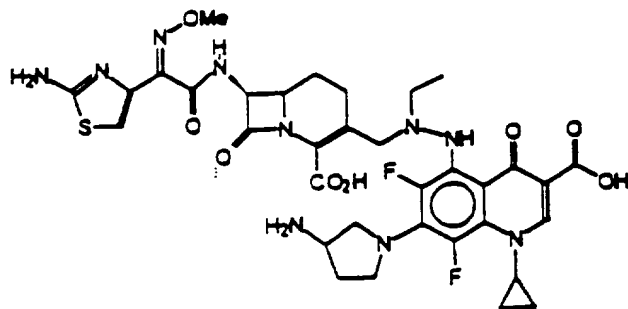
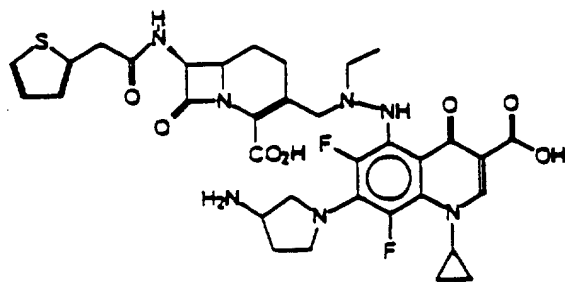
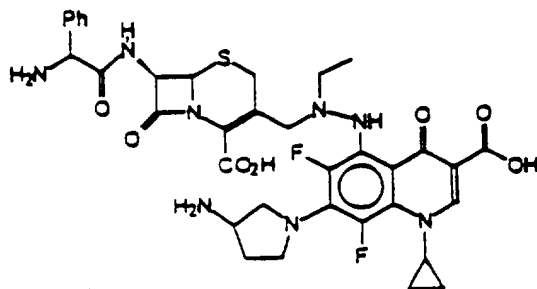
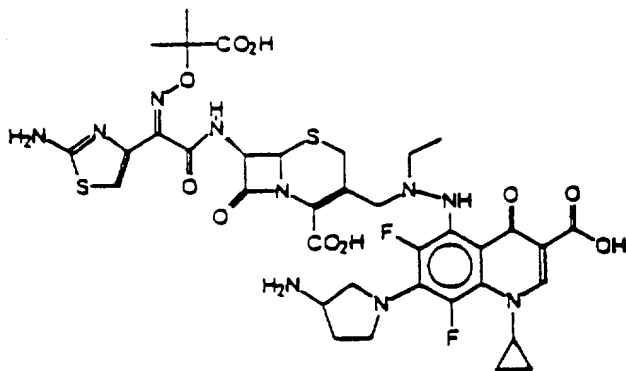
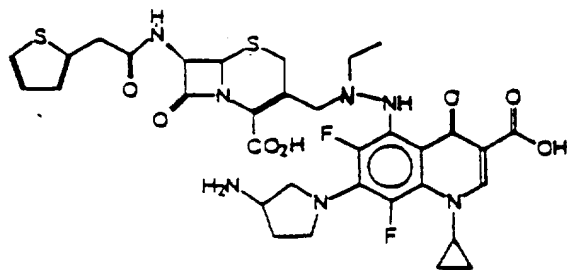


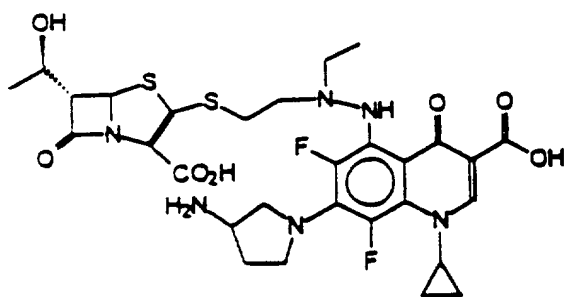
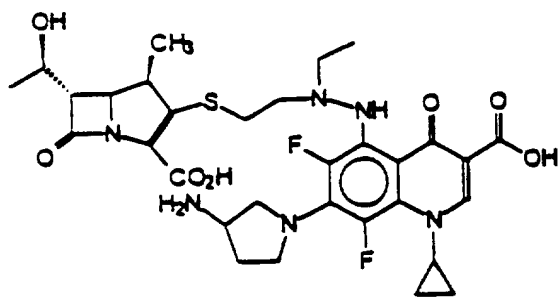
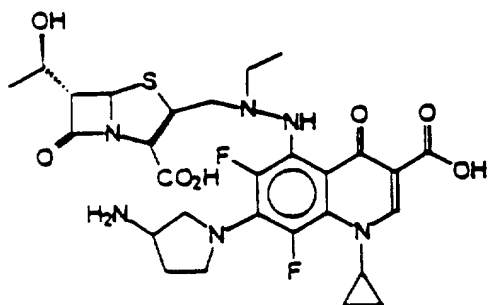
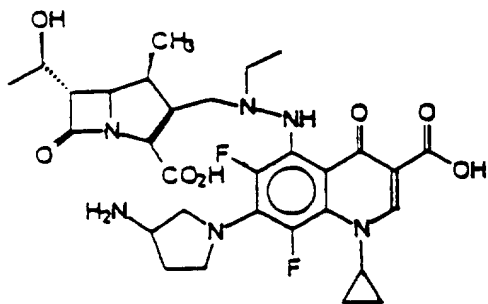
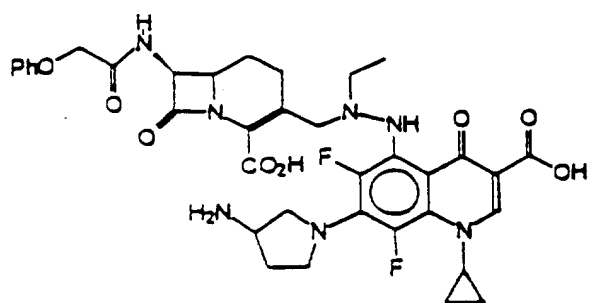


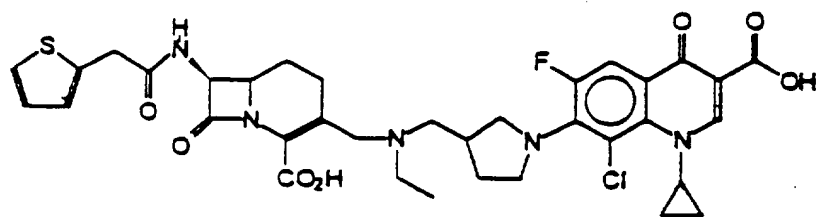




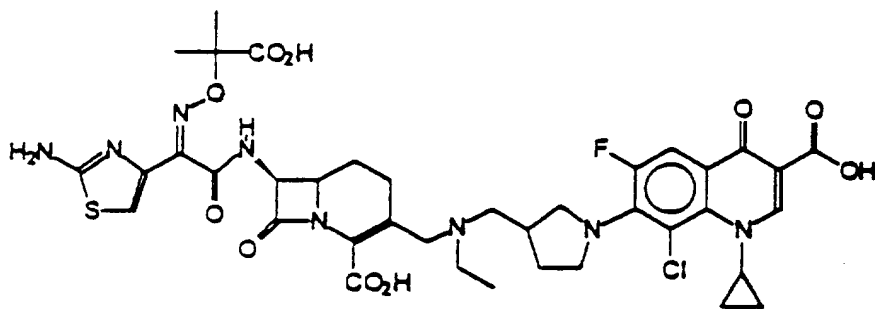








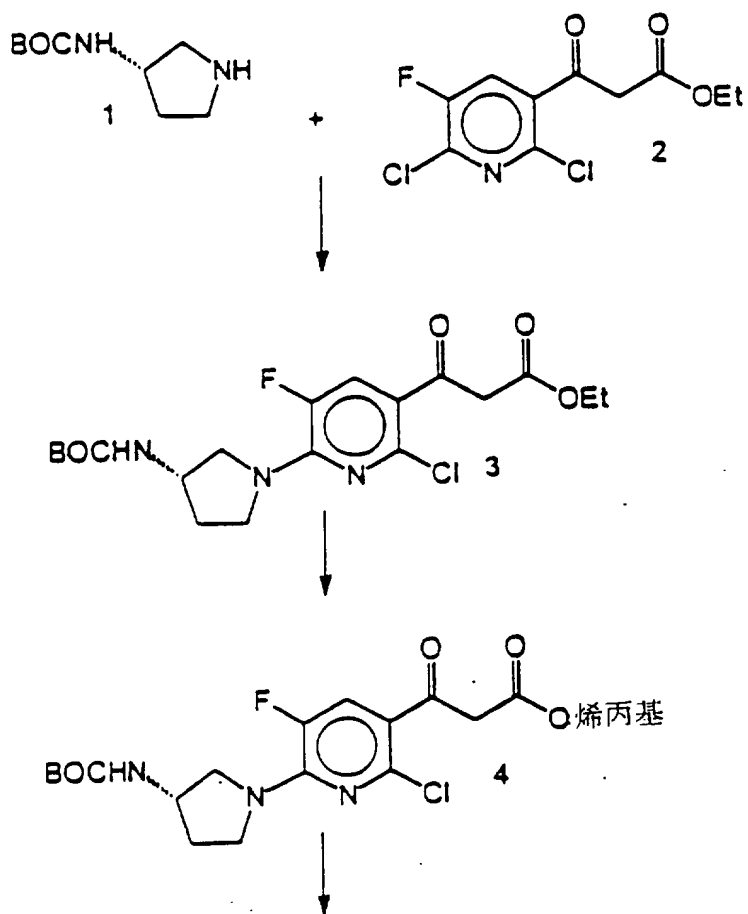
5



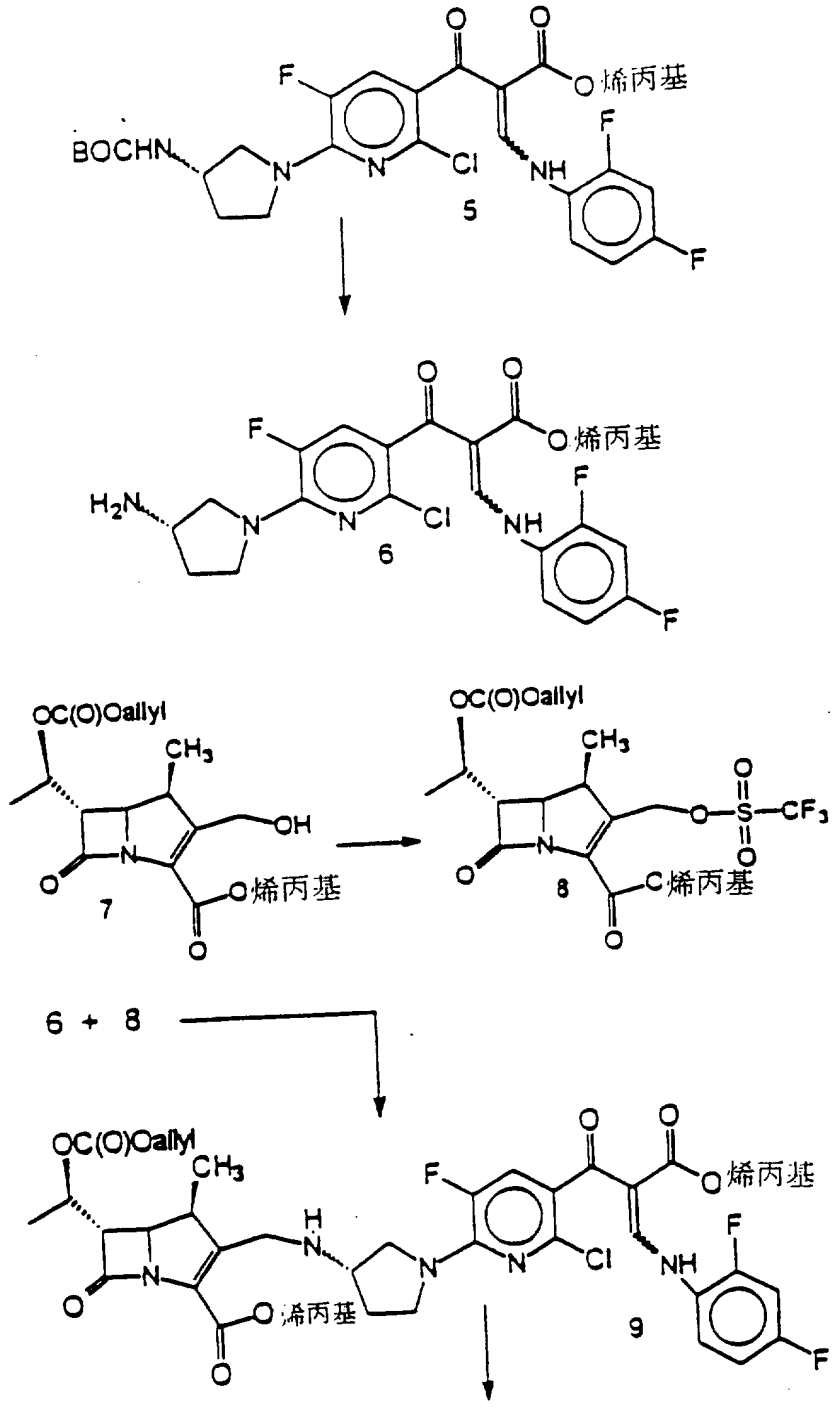
10

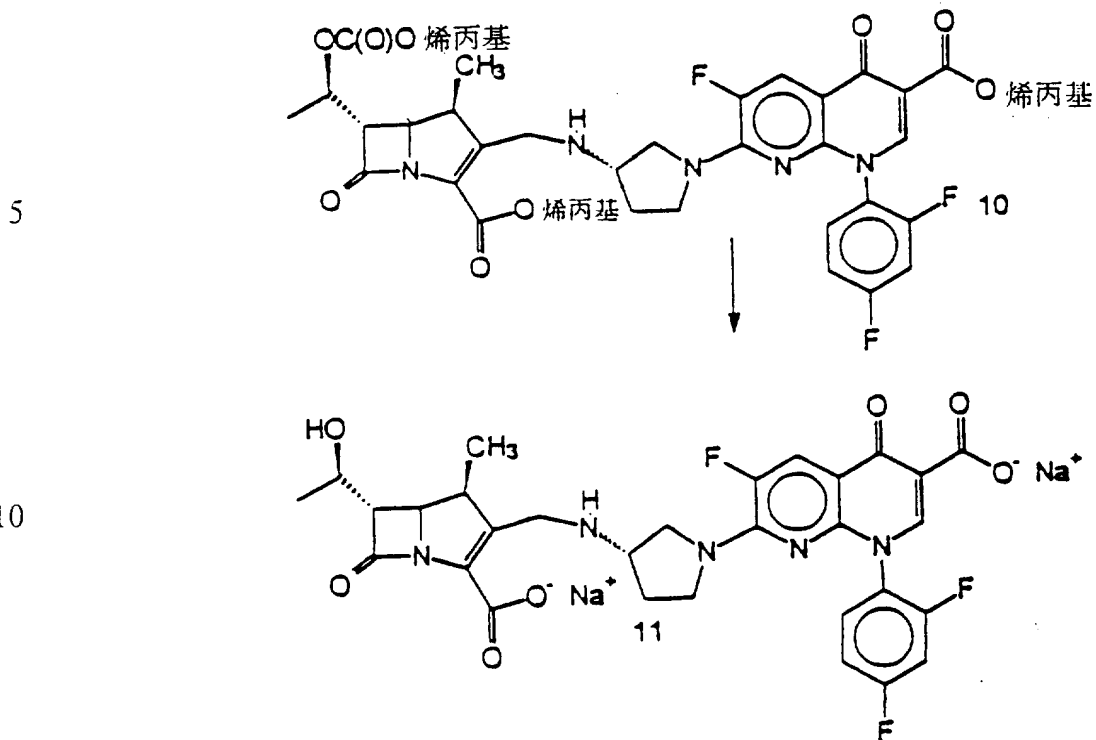
### 实施例 8

[4S-[3(R\*),4 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,6 $\beta$ (S\*)]]-3-[[[1-[3-羧基-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-1,8-二氮杂萘-7-基]-3-吡咯烷基]-氨基]甲基]-6-(1-羟基乙基)-4-甲基-7-氧代-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸二钠盐的合成



5





15 在化合物 2(12.5g)(按照实施例 5 中化合物 5 的制备方法制备)的溶液中加入(s)-(-)-3-(叔丁氧代羰基氨基)吡咯烷(33.25g)(化合物 1)。混合物在  $N_2$  下回流直至反应完全,减压蒸发 THF。残留物在 EtOAc(125ml)中制成浆状物,滤除过量吡咯烷,用 EtOAc 洗涤。用水(2 × 125ml)洗涤 EtOAc 滤液,合并后的水相以 EtOAc(70ml)萃取。干燥合并后的 EtOAc 层,将其干燥( $MgSO_4$ )

20 并用活性炭处理。真空蒸发溶剂,残留物经异丙醚结晶得化合物 3。

在  $N_2$  下,在烯丙醇(17ml)的甲苯(75ml)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶(0.95g)。加入化合物 3(13.1g),将混合物加热至回流。反应完全后,冷却反应混合物并加入饱和氯化铵(125ml),然后加入 EtOAc(150ml)。分层后以水(4 × 50ml)和盐水(2 × 40ml)洗涤 EtOAc 相,以  $MgSO_4$  干燥。真空去除溶

25 剂后,残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 4。

在化合物 4(8.65g)的原甲酸三乙酯(4.6ml)溶液中加入乙酸酐(14.6g)。混合物配以迪安-斯塔克分水器(Dean-Stark trap),并在  $N_2$  下,在 130 °C 搅拌 1.5 小时。真空去除挥发物,将残留物溶解在  $CH_2Cl_2$ (30ml)中。将获得的溶液冷却至 0 °C,加入 2,4-二氟苯胺(2.4ml)。在  $N_2$  下,在 0 °C 搅拌反应 5 分

30 钟,任其温热至环境温度后再搅拌 1 小时。真空去除挥发物,所得的残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 5。

在冷却于 5 至 10 °C 的化合物 5(6.1g)的苯甲醚(40ml)溶液中加入 TFA(40ml)。在 N<sub>2</sub> 下搅拌 5 分钟后移去冰浴，将反应温热至环境温度。2 小时后，真空去除大部分 TFA 和部分苯甲醚。残留物在 Et<sub>2</sub>O(125ml)中制成浆状物，然后过滤。将固体溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(75ml)和饱和 NaHCO<sub>3</sub>(50ml)的混合物中，搅拌 10 分钟。分离出 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 相，以 MgSO<sub>4</sub> 干燥，以活性炭处理，并真空蒸发。残留物经己烷结晶后得化合物 6。

在化合物 7(3.56g)(根据在此引用参考的 Schmitt 等，抗生素杂志(J. Antibiot.)41, 780 - 787, 1988 所述的方法制备)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(14ml)冷(-78 °C)溶液中加入二异丙基乙胺(1.54ml)，然后滴加三氟乙酸酐(1.49ml)。在 -78 °C 搅拌反应 1 小时得化合物 8，滴加化合物 6(4.9g)和二异丙基乙胺(1.54ml)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(18ml)溶液，与化合物 8 原位反应。在 -78 °C 搅拌直至反应完全，随后移去冷却浴，缓慢加入水(2ml)。当温度达 -40 °C 时，再加入水(40ml)和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150ml)，将混合物快速分层，迅速地相继以冷水(2 × 50ml)，10 % NaHCO<sub>3</sub>(3 × 50ml)和水(50ml)洗涤有机相，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机相并真空去除挥发物。所得残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 9。

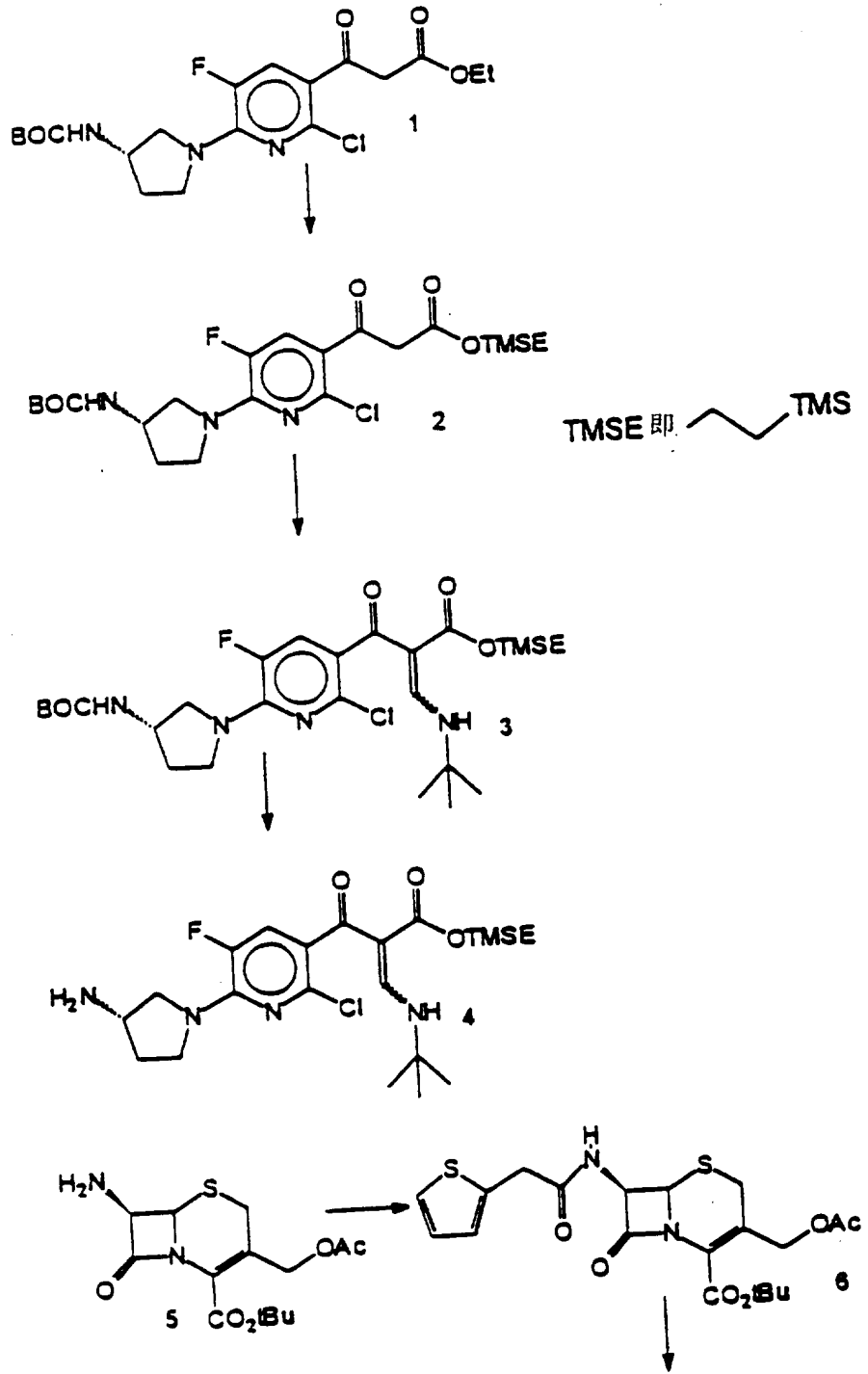
在化合物 9(4.1g)的 CH<sub>3</sub>CN(55ml)溶液中加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(3.35g)。在 N<sub>2</sub> 下，在环境温度下搅拌反应混合物直至反应完全。反应以水(55ml)终止，过滤形成的浆状物并用水/CH<sub>3</sub>CN(5:1)混合物洗涤，得化合物 10。

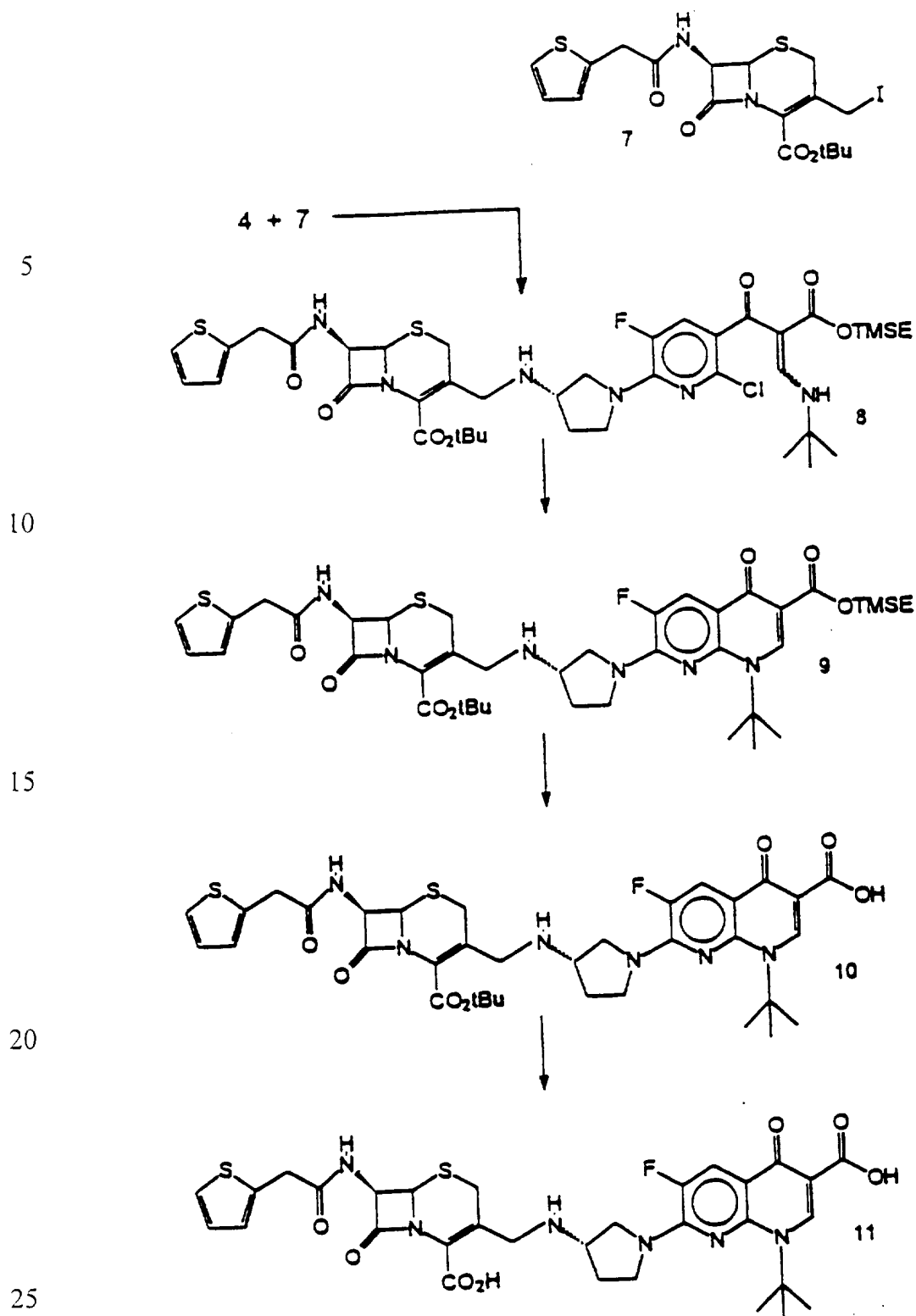
在 N<sub>2</sub> 下，在化合物 10(3.3g)的 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(160ml)溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(433mg)。冷却化合物(-10 至 -5 °C)，然后滴加乙基己酸钠(389mg)的 THF(80ml)冷却(<-10 °C)溶液，搅拌混合物约 30 分钟，随即过滤形成的浆状物，相继以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和丙酮洗涤，得化合物 11。

### 实施例 9

[6R-[3(S\*), 6α, 7β]]-3-[[[-[3-羧基-1-(1,1-二甲基乙基)-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂萘-7-基]-3-吡咯烷基]氨基甲基]-8-氧-7-[(2-噻吩基乙酰基)氨基]-5-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]辛-2-烯-2-羧酸的合成。

5





在  $N_2$  下，在 2-(三甲基甲硅烷基)乙醇(33ml)的甲苯(80ml)溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶(0.82g)。加入化合物 1(11.4g)(按照实施例 8 中化合物 3 的制备方法制备)，将此混合物加热至回流。反应完全后，冷却反应混合物，加入饱和氯化铵(125ml)，然后加入 EtOAc(150ml)。分层后，EtOAc 相以水(4 × 150ml)和盐水(2 × 40ml)洗涤，干燥( $MgSO_4$ )。真空去除溶剂，残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 2。

在化合物 2(10.2g)的原甲酸三乙酯(4.8ml)溶液中加入乙酸酐(15.4ml)。混合物配以迪安-斯塔克分水器(Dean-Stark trap),并在 N<sub>2</sub> 下,在 130 °C 搅拌 1.5 小时。真空去除挥发物,将残留物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(35ml)中。将形成的溶液冷却至 0 °C,加入叔丁基胺(2.6ml)。在 N<sub>2</sub> 下,在 0 °C 搅拌反应 5 分钟,任其温热至环境温度后再搅拌 1 小时。真空去除挥发物,所得的残留物经(硅胶)柱色谱分离得化合物 3。

在冷却于 5 至 10 °C 的化合物 3(9.8g)的苯甲醚(60ml)溶液中加入 TFA(60ml),在 N<sub>2</sub> 下搅拌 5 分钟后移去冰浴,将反应温热至环境温度。2 小时后,真空去除大部分 TFA 和部分苯甲醚。残留物在 Et<sub>2</sub>O(175ml)中制成浆状物,然后过滤。将固体溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(110ml)和饱和 NaHCO<sub>3</sub>(75ml)的混合物中,搅拌 10 分钟。分离出 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 相,以 MgSO<sub>4</sub> 干燥,以活性炭处理,并真空蒸发。残留物经己烷结晶后得化合物 4。

在 7-氨基头孢烷酸叔丁酯(化合物 5)(根据在此引用参考的 R. J. Stedman, 9 医药化学杂志(J. Med. Chem.)444 (1966)所述的方法制备)(30g)的 THF(1.5L)冷(0 °C)溶液中加入碳酸氢钠(12.93g)的水(1.5L)溶液。在此混合物中加入 2-噻吩乙酰氯(13.1ml)。移去冰浴,在室温下搅拌直至反应完全。真空去除挥发物至仅留混合物的水溶液。用 EtOAc(4 × 500ml)萃取此混合物,以 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并后的 EtOAc 层,真空去除 EtOAc 至仅剩 200ml EtOAc。在此溶液中加入己烷,直至开始形成沉淀,将混合物冷却至 - 20 °C,在此温度保温 16 小时,过滤形成的浆状物,用己烷洗涤得化合物 6。

在化合物 6(10g)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(110ml)溶液中缓慢加入碘代三甲基甲硅烷(3.5ml)。搅拌 30 分钟后,再加入碘代三甲基甲硅烷(1.85ml),再搅拌 30 分钟。缓慢加入 5 % 硫代硫酸钠溶液(50ml)以终止反应。用 5 % 硫代硫酸钠溶液(50ml), 5 % NaHCO<sub>3</sub> 冷溶液(50ml)冷水(50ml)和盐水(2 × 50ml)洗涤 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 相。将 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液干燥,真空去除挥发物至残留三分之一体积。冷却形成的溶液,加入己烷结晶得化合物 7。

在 N<sub>2</sub> 下,在化合物 4(2.26g)在 DMF(13ml)和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(13ml)中的冷(- 40 °C)溶液中加入二异丙基乙胺(0.71ml)。搅拌 30 分钟后,缓慢加入化合物 7(2.1g)在 DMF(13ml)和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(13ml)中的溶液。将混合物在 - 40 °C 搅拌 1 小时,然后在 0 °C 搅拌 1 小时,然后任其温热至环境温度。反应完全后,反应液以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml) 稀释,以冷的 1M 盐酸(2 × 80ml)和冷盐水(2 × 80ml)

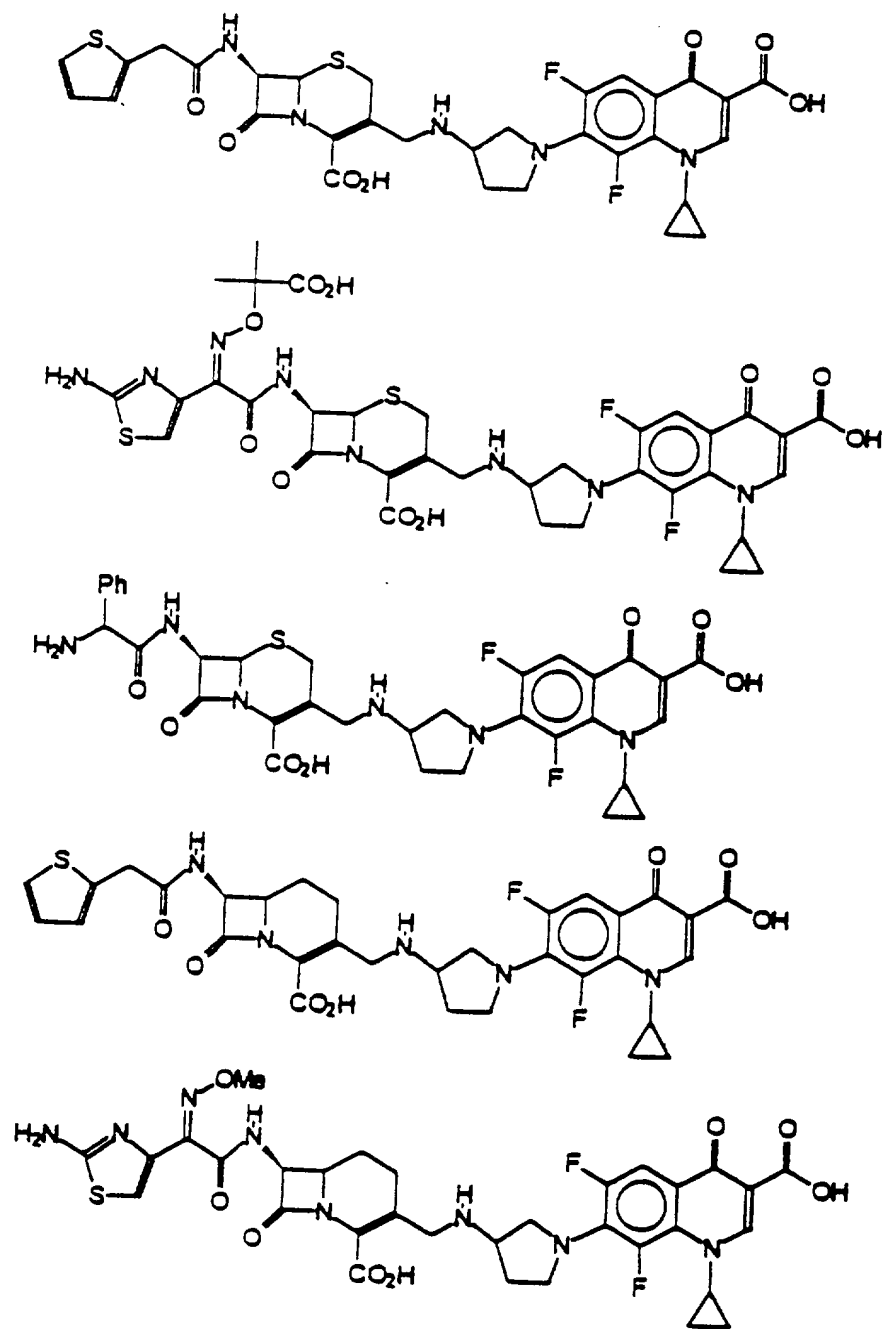
洗涤。分离有机相，真空去除溶剂得残留物，经(硅胶)柱色谱分离得化合物 8。

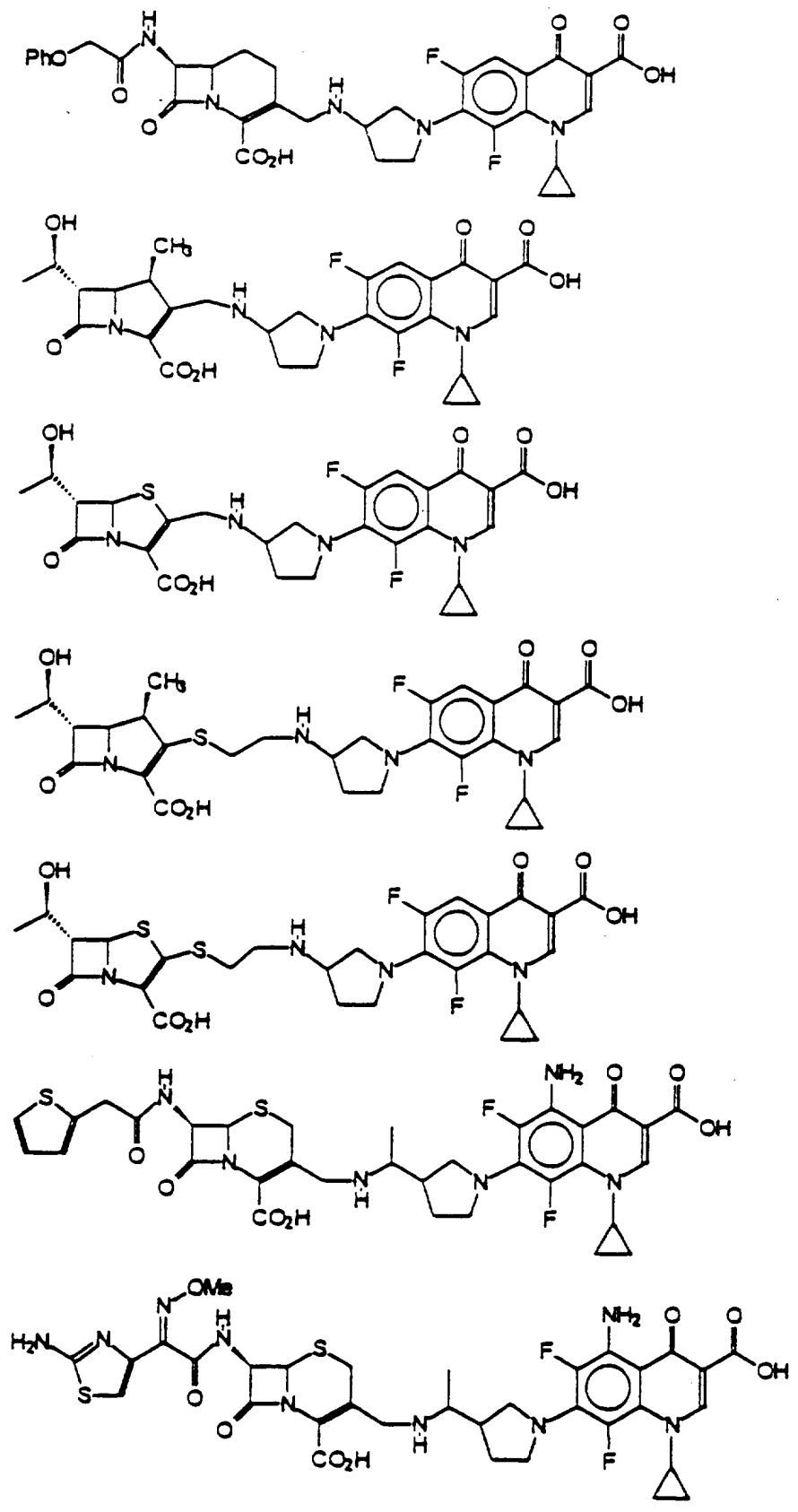
5 在化合物 8(3.45g)的  $\text{CH}_3\text{CN}$ (40ml)溶液中加入 N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(3.56ml)。在  $\text{N}_2$  下，在环境温度下搅拌反应混合物直至反应完全。反应以水(40ml)终止，过滤形成的浆状物，用水/ $\text{CH}_3\text{CN}$ (5:1)混合物洗涤得化合物 9。

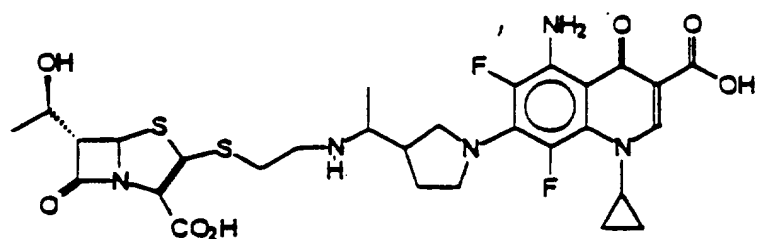
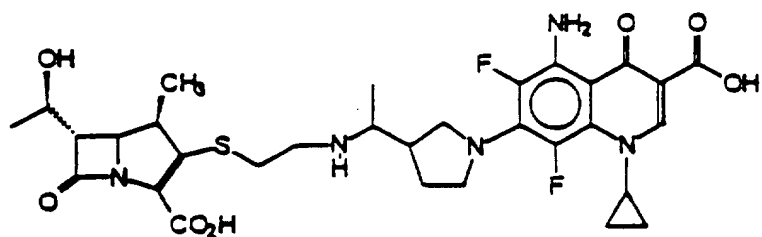
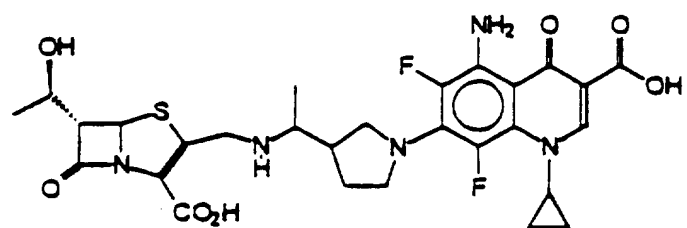
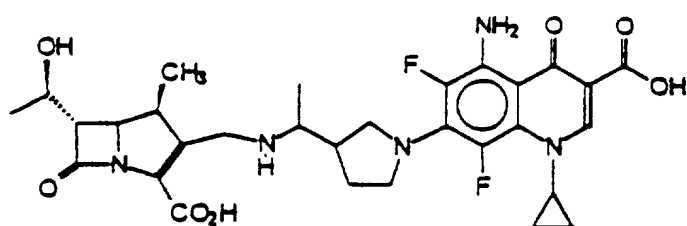
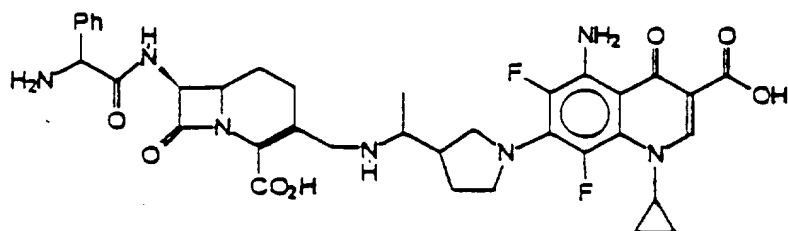
10 在  $\text{N}_2$  下，在化合物 9(2.7g)的 THF(50ml)冷(0 °C)溶液中加入氟化四正丁基铵(1M 的 THF 溶液 10.4ml)。将化合物在 0 °C 搅拌 30 分钟，然后温热至环境温度。反应完全后，加入六甲基二硅氧烷(2.27ml)，将化合物再搅拌 30 分钟。真空去除挥发物得残留物，加入乙醚结晶后得化合物 10。

在  $\text{N}_2$  下，在化合物 10(1.6g)和三乙基甲硅烷(1.22ml)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30ml)冷(- 15 °C)溶液中缓慢加入三氟乙酸(33ml)。在 - 15 °C 保温 30 分钟后，令混合物温热至环境温度。反应完全后，将混合物冷却至 0 °C，加入冷乙醚结晶得混合物 11。

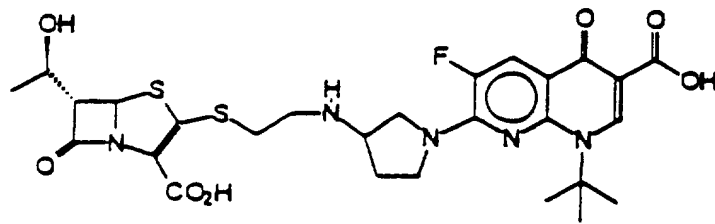
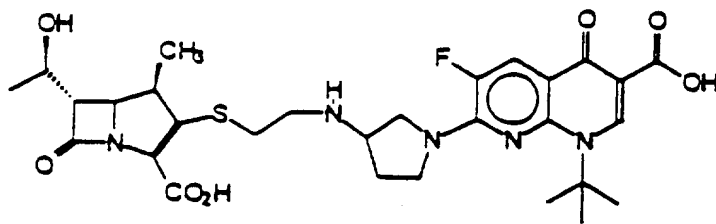
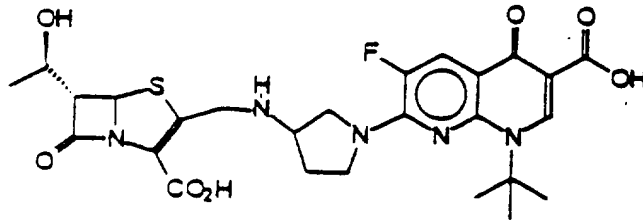
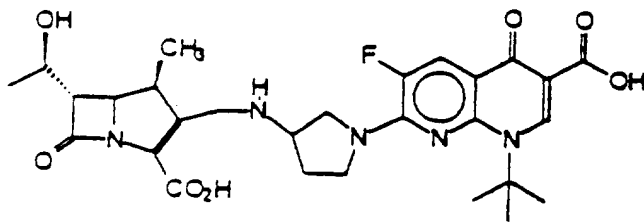
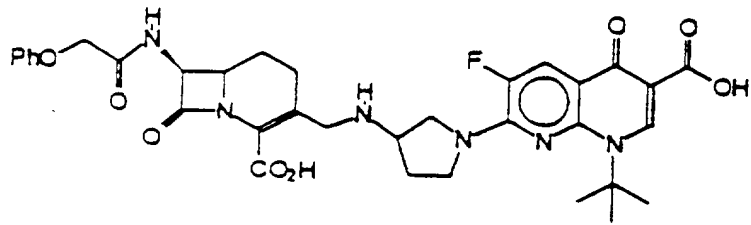
15 根据实施例 8 和 9 制备以下化合物，结果基本相同。

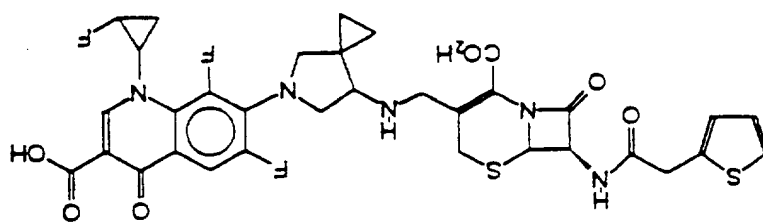
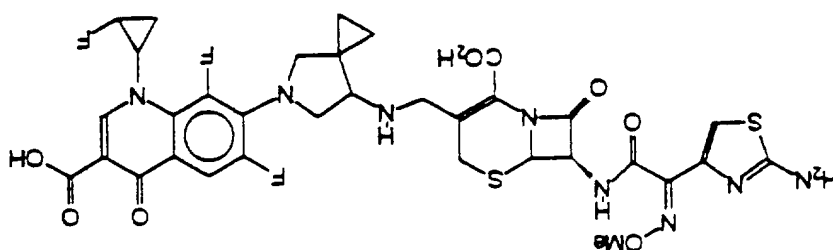
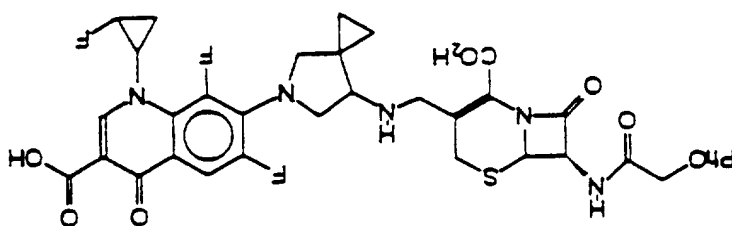
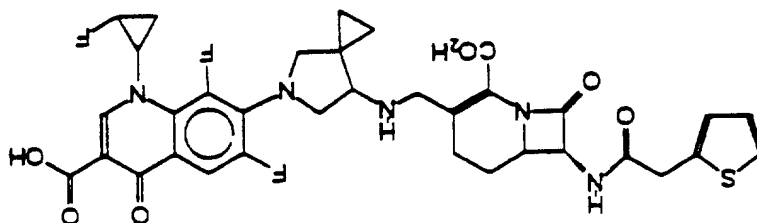
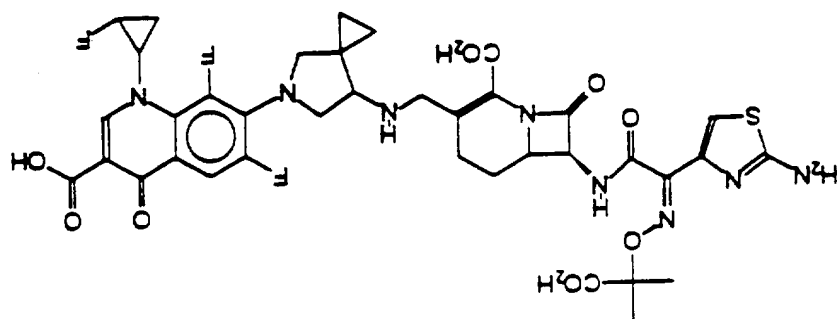


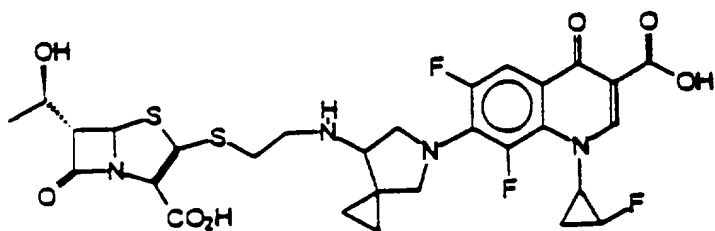
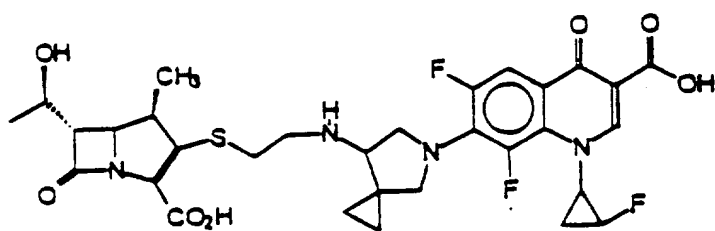
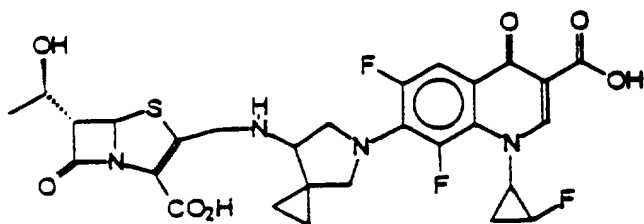
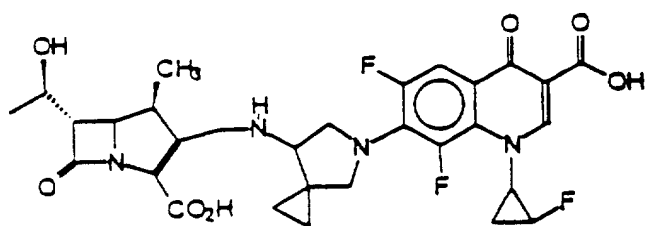
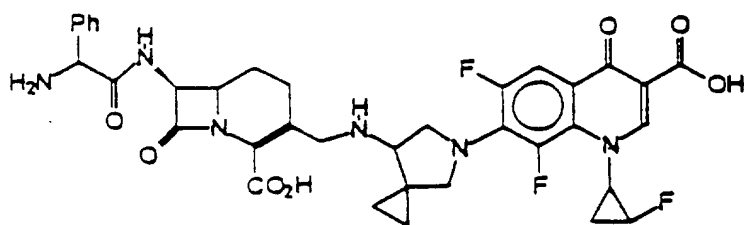


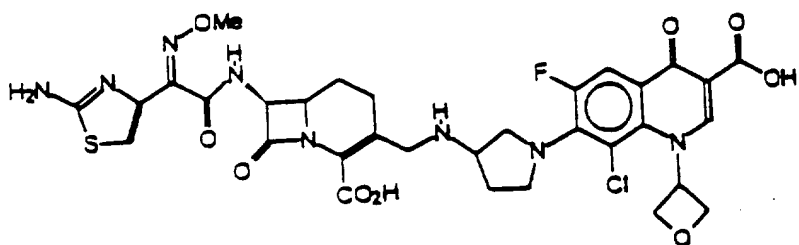
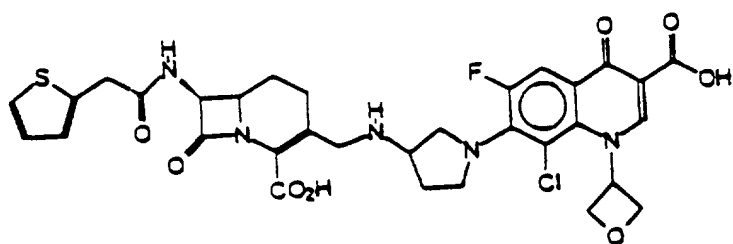
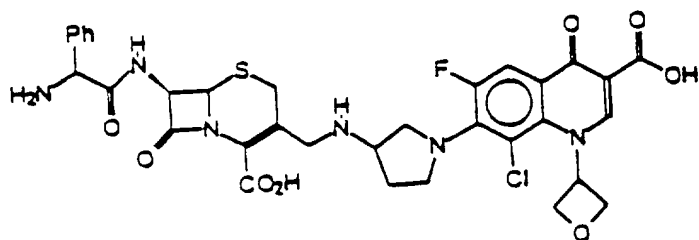
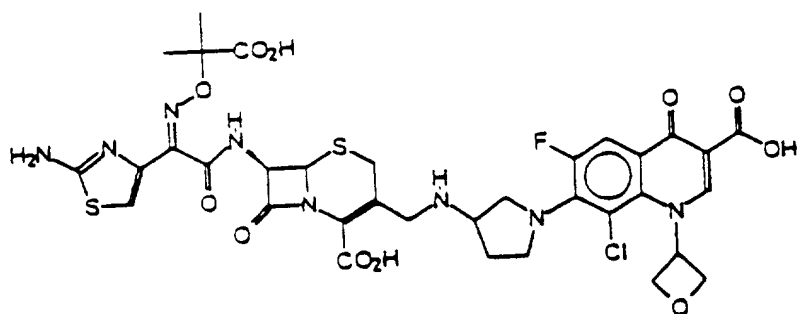
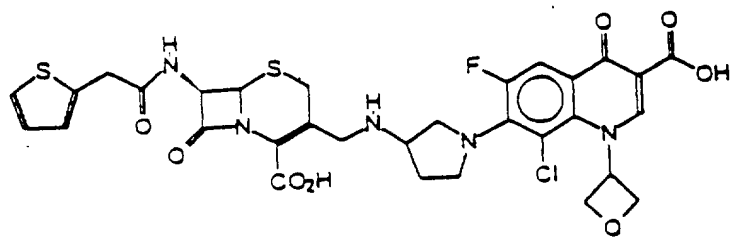


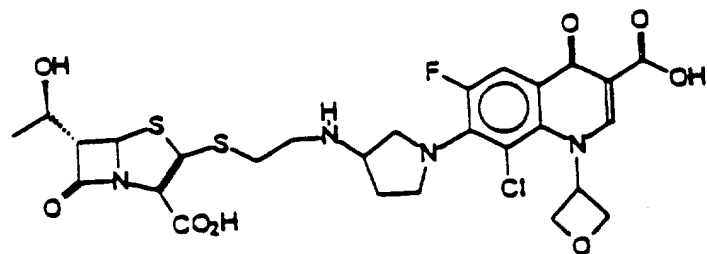
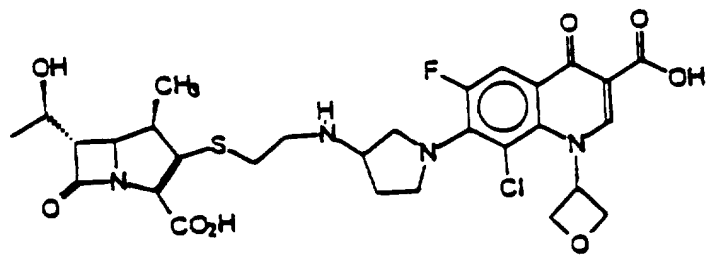
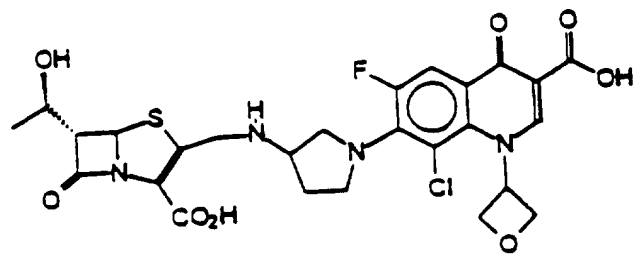
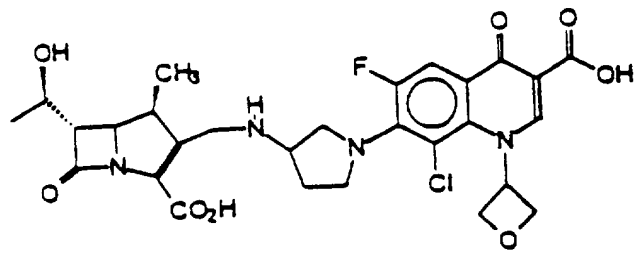
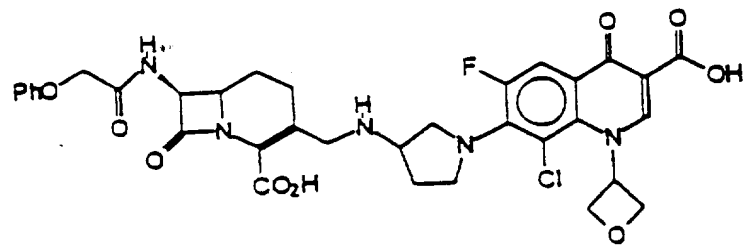


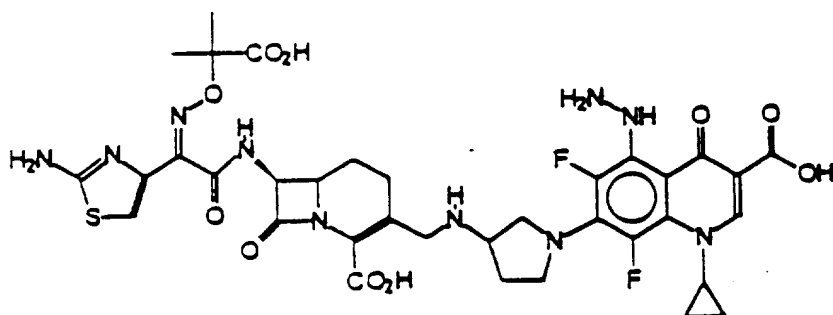
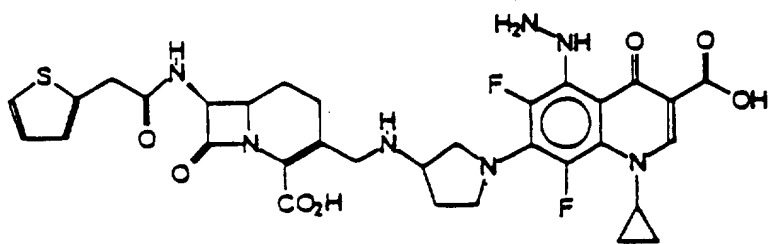
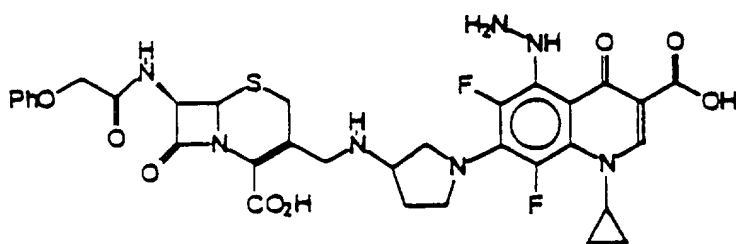
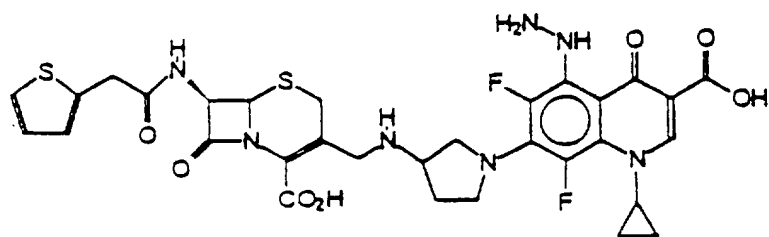


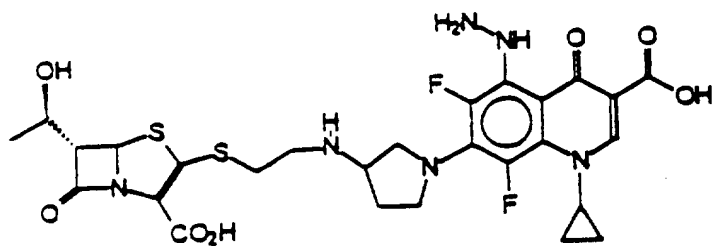
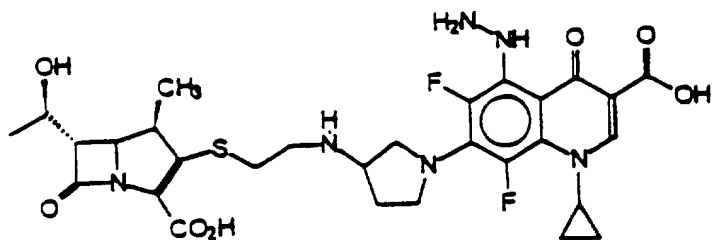
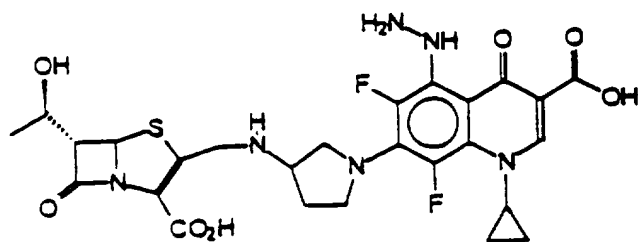
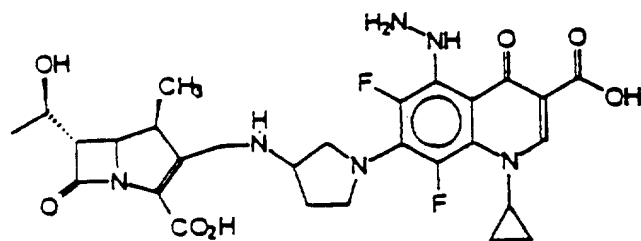
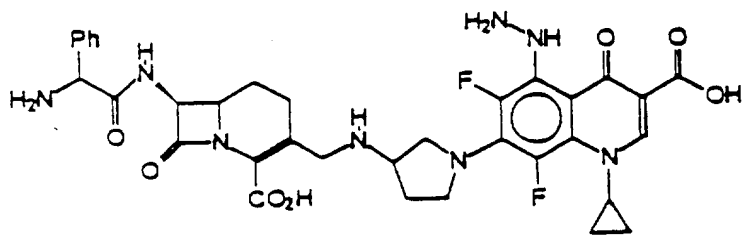


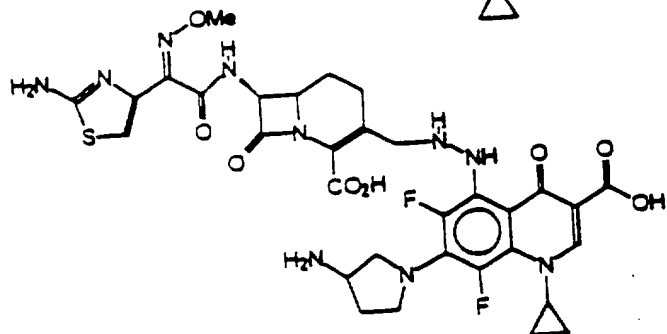
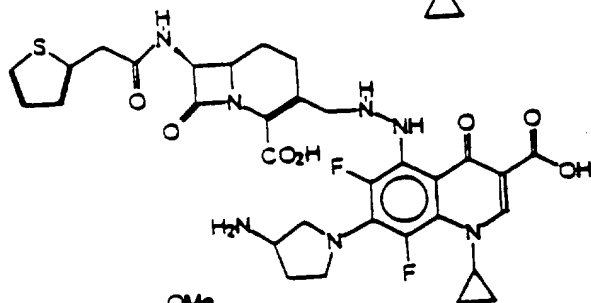
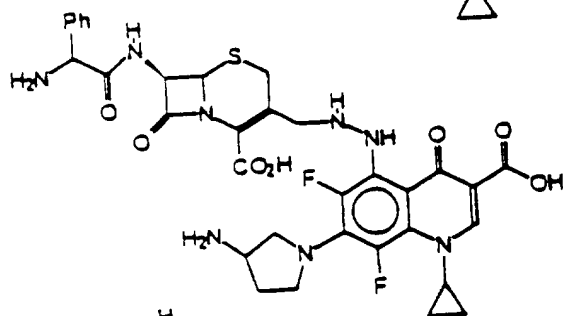
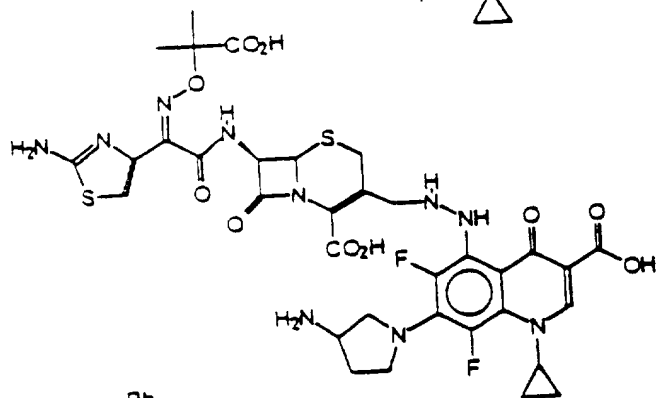
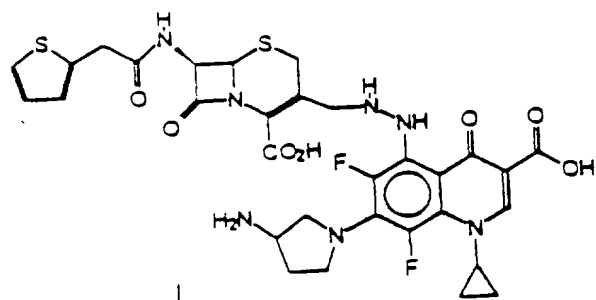


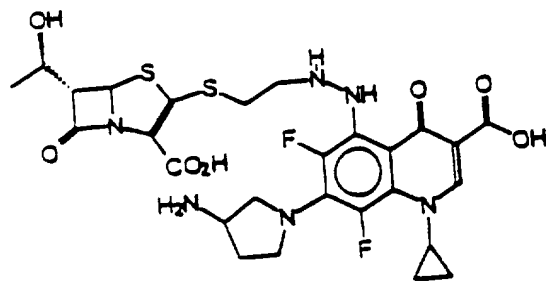
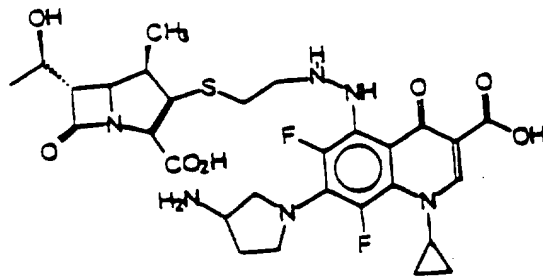
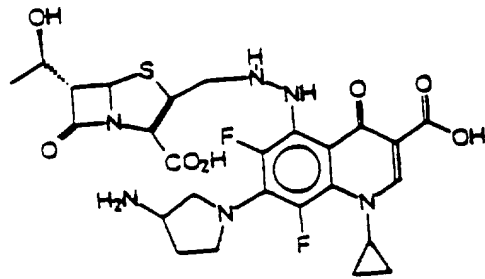
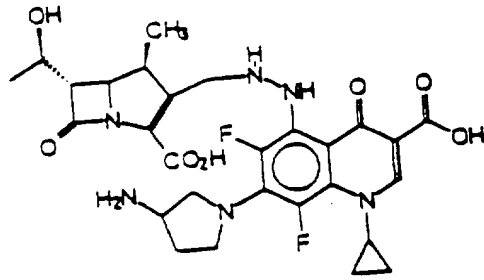
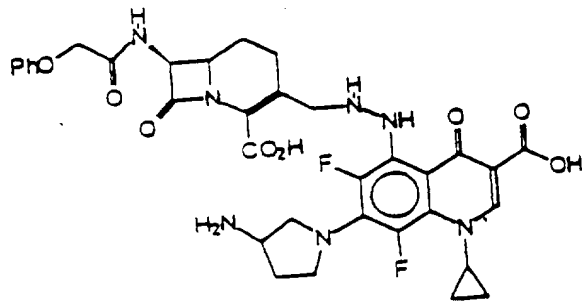




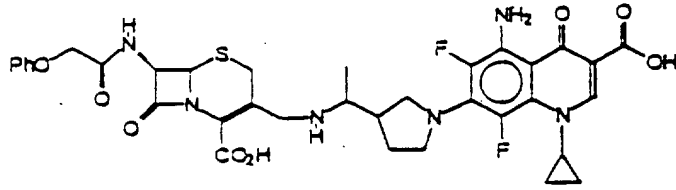




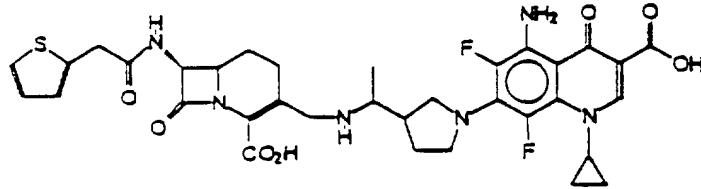




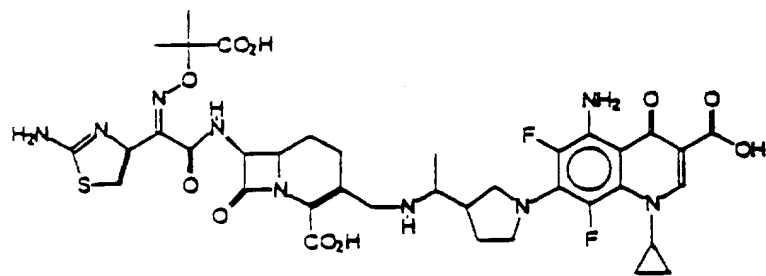
5



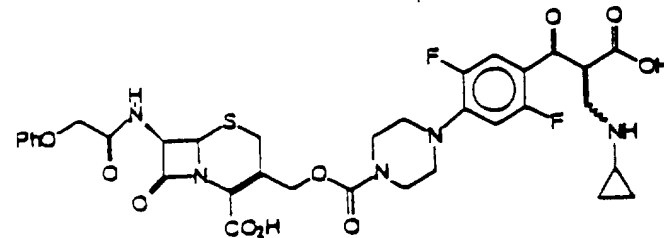
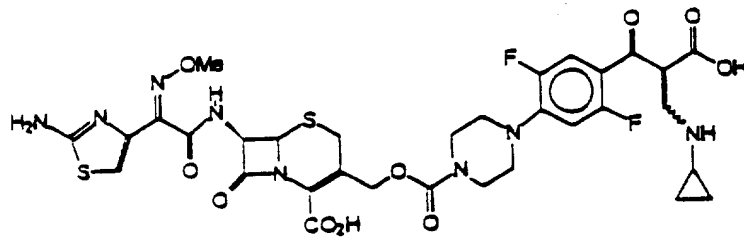
10

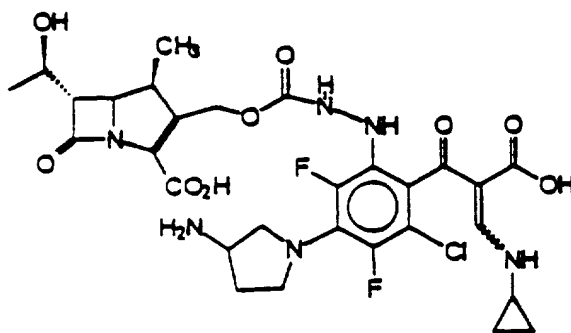
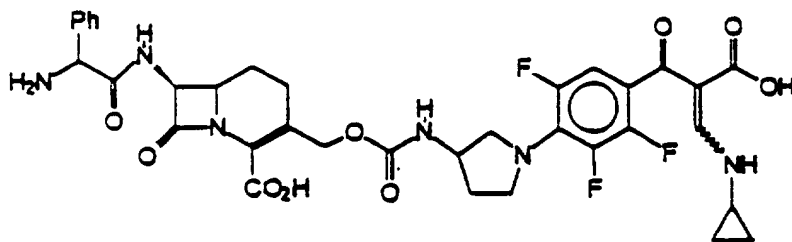
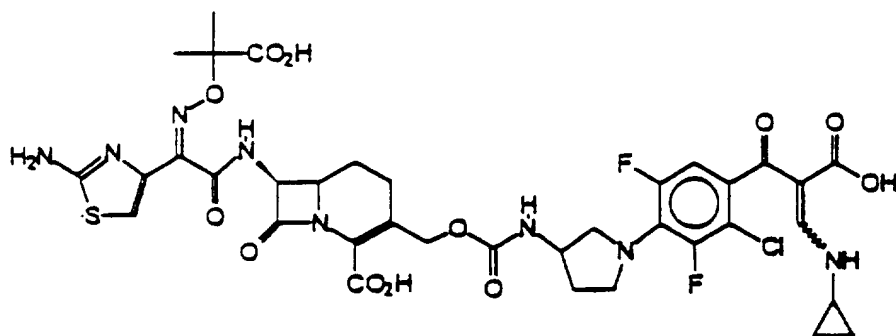
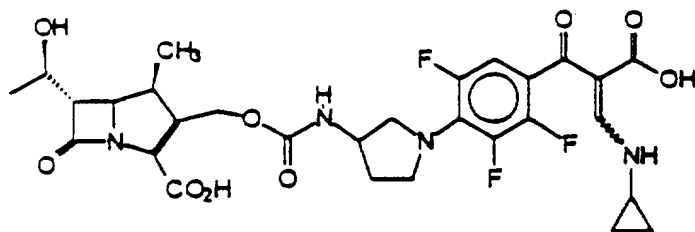
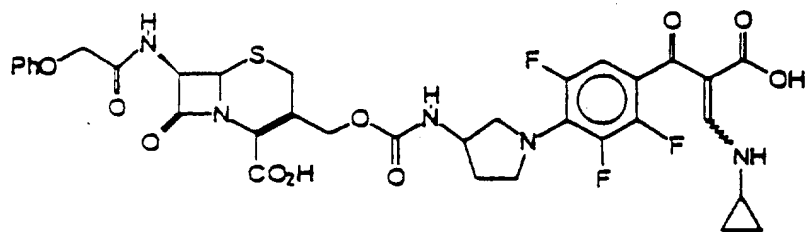


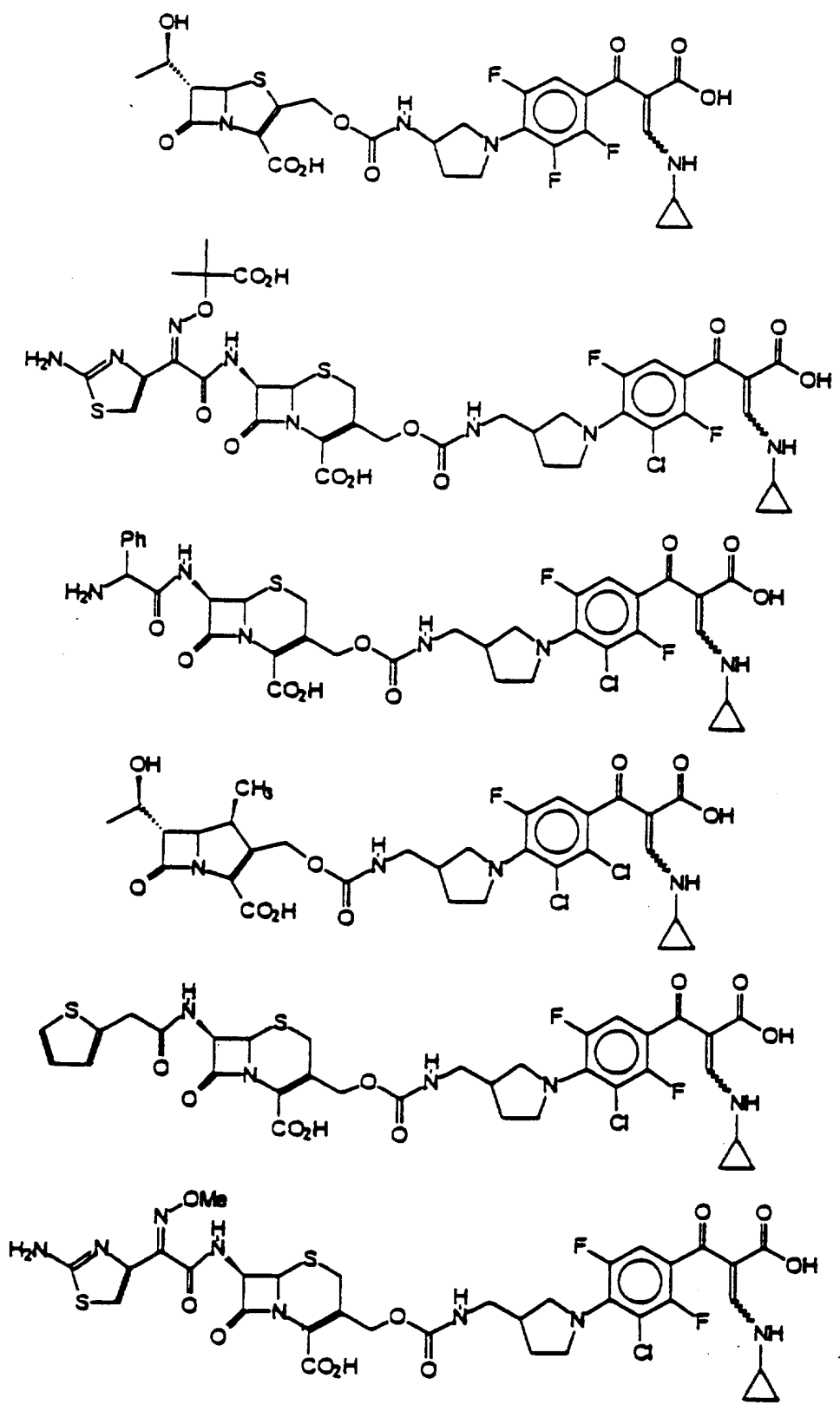
15

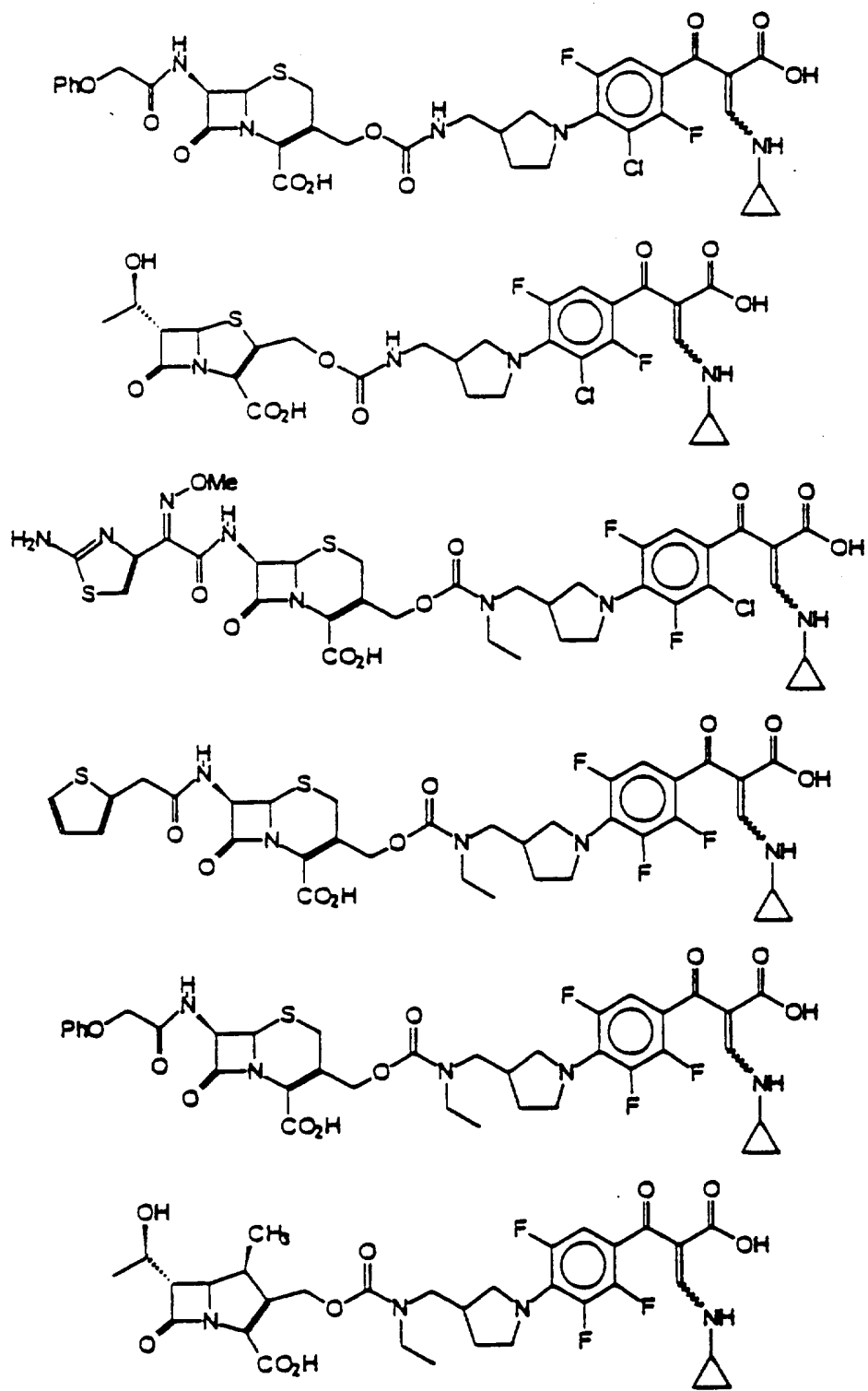


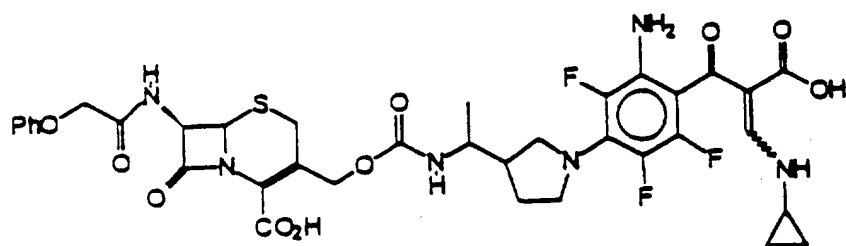
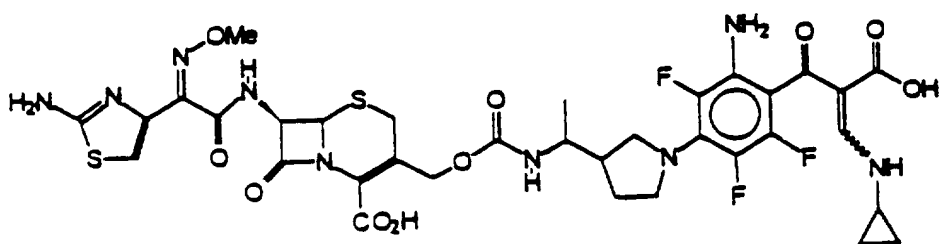
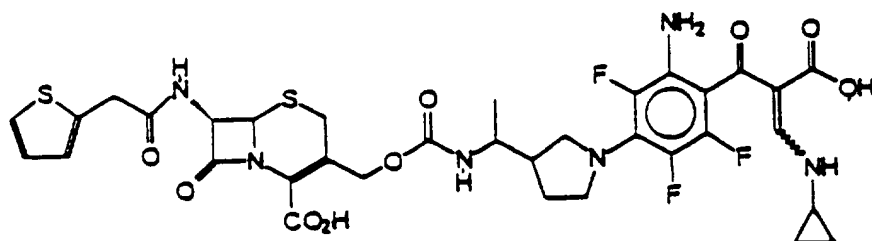
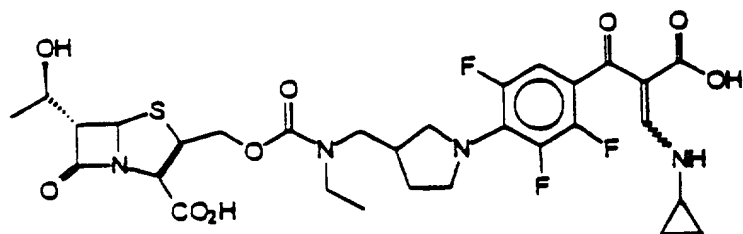
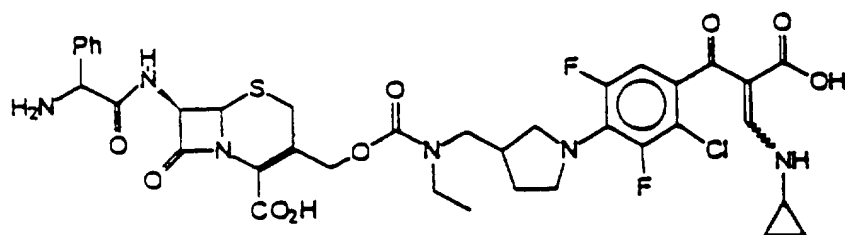
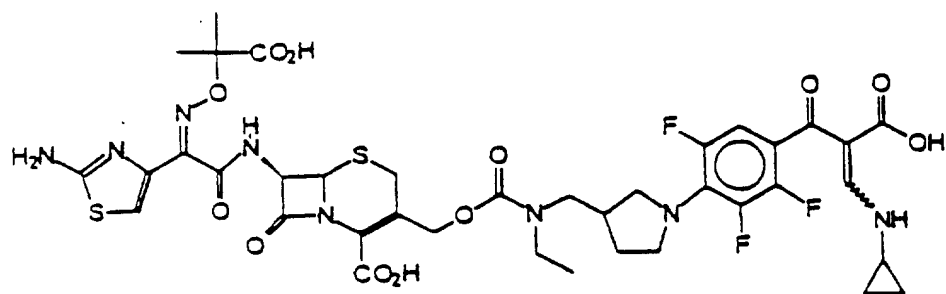
以下是本发明中新的中间体的实例。虽然以酸形式表示，但本领域熟练人员将认同，中间体以被保护形式为佳。

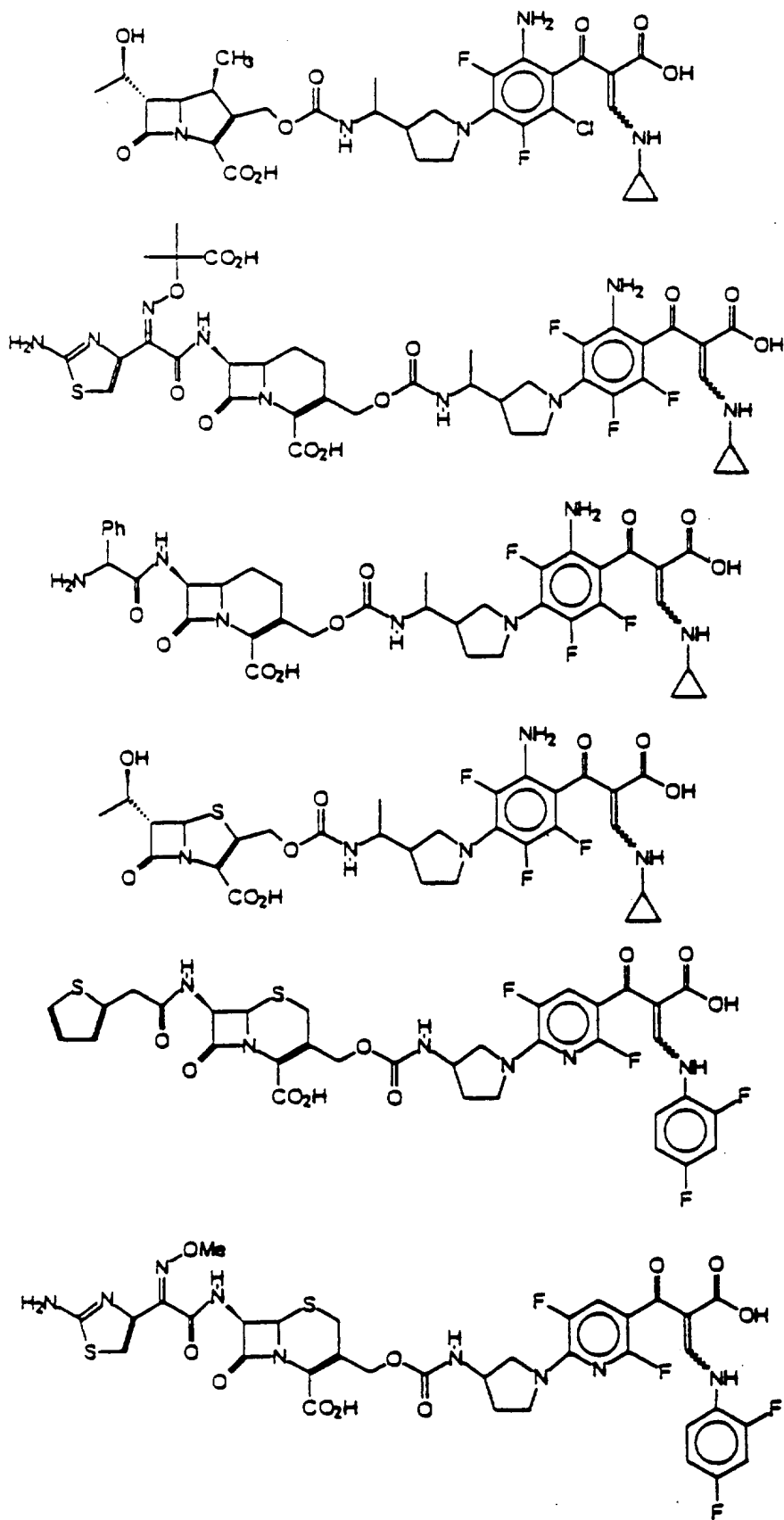


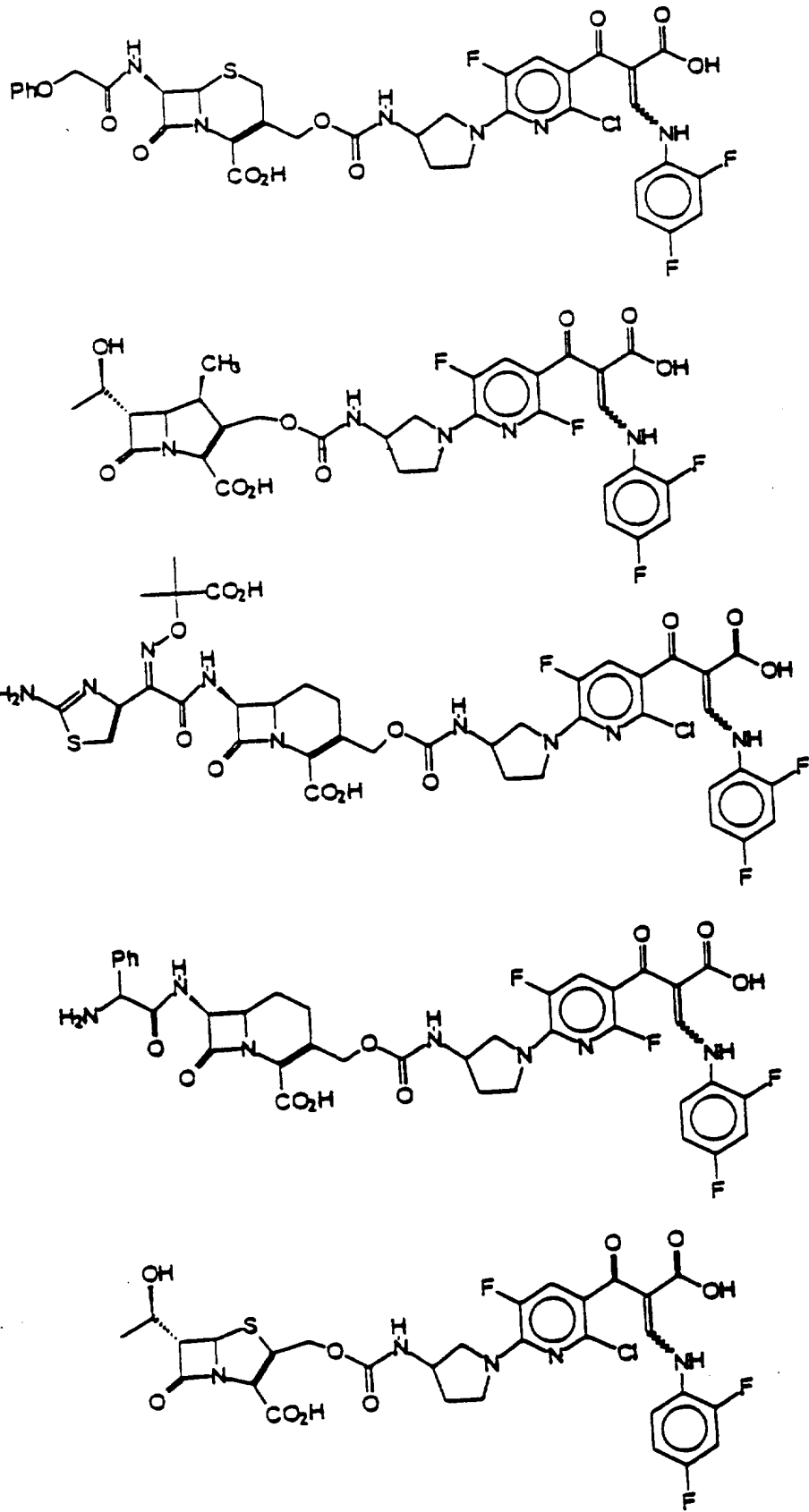


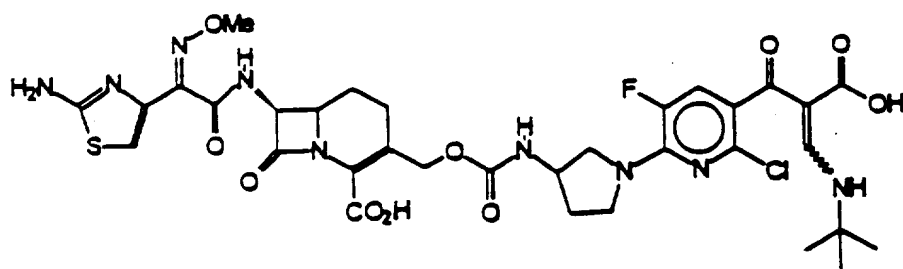
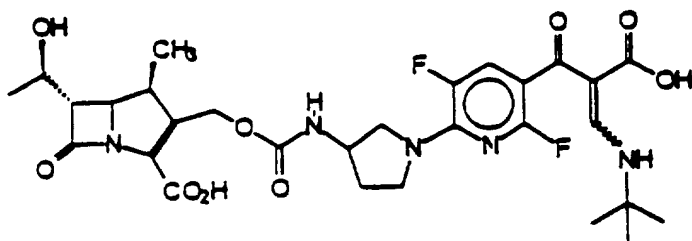
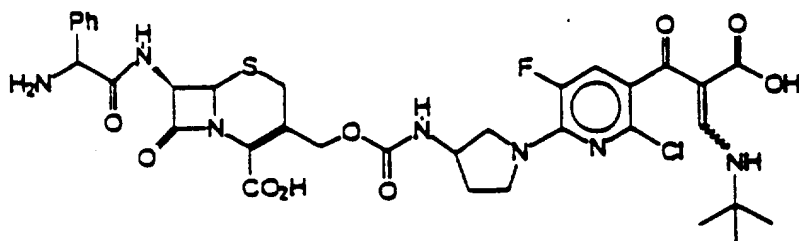
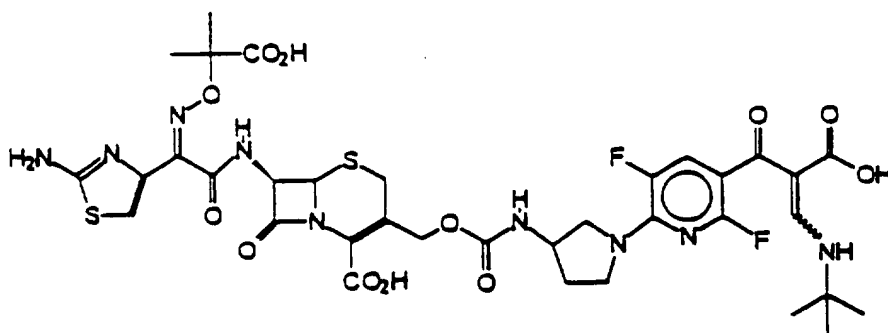
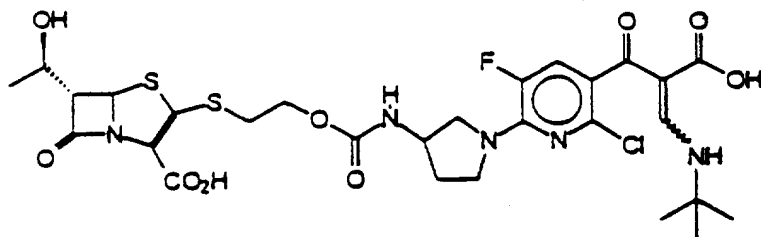
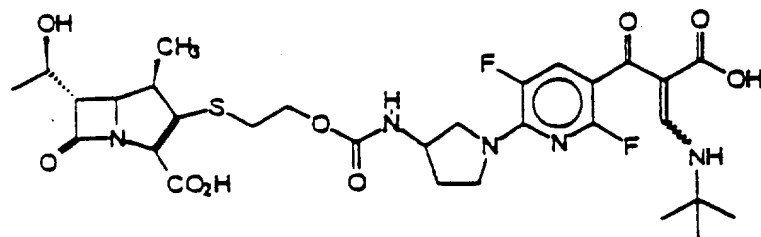


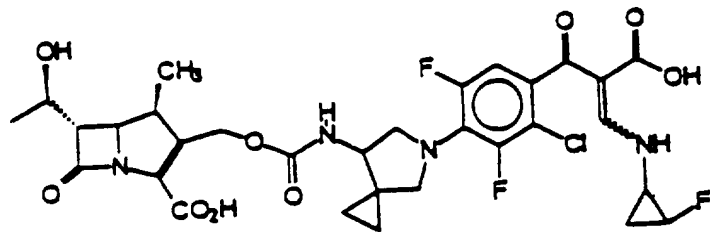
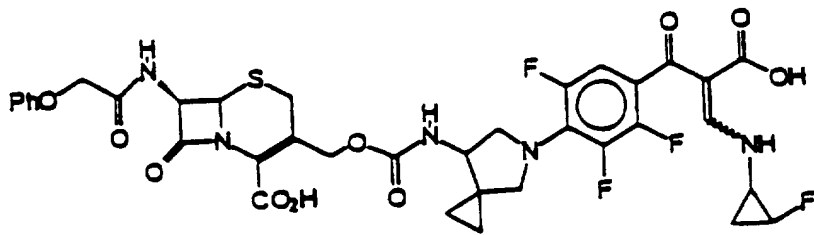
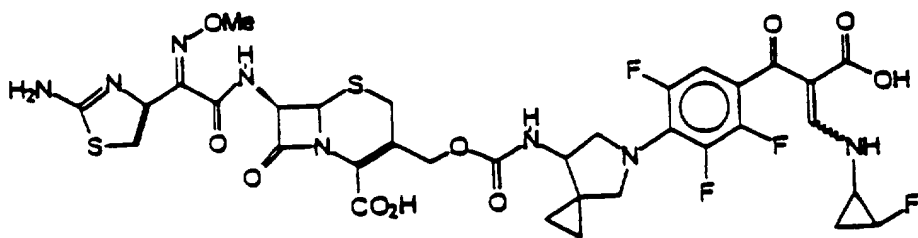
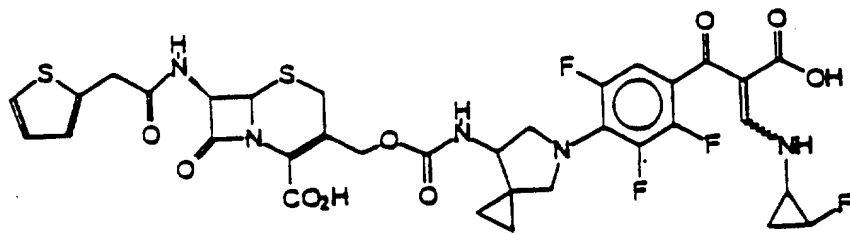
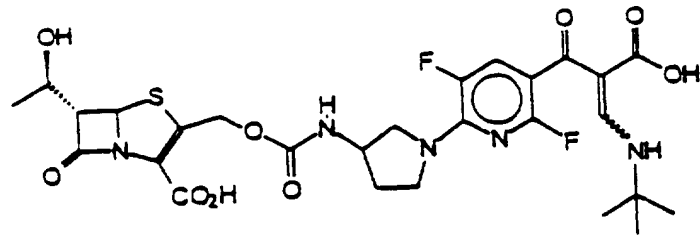
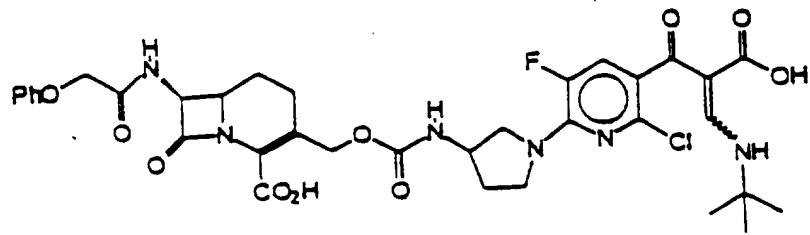


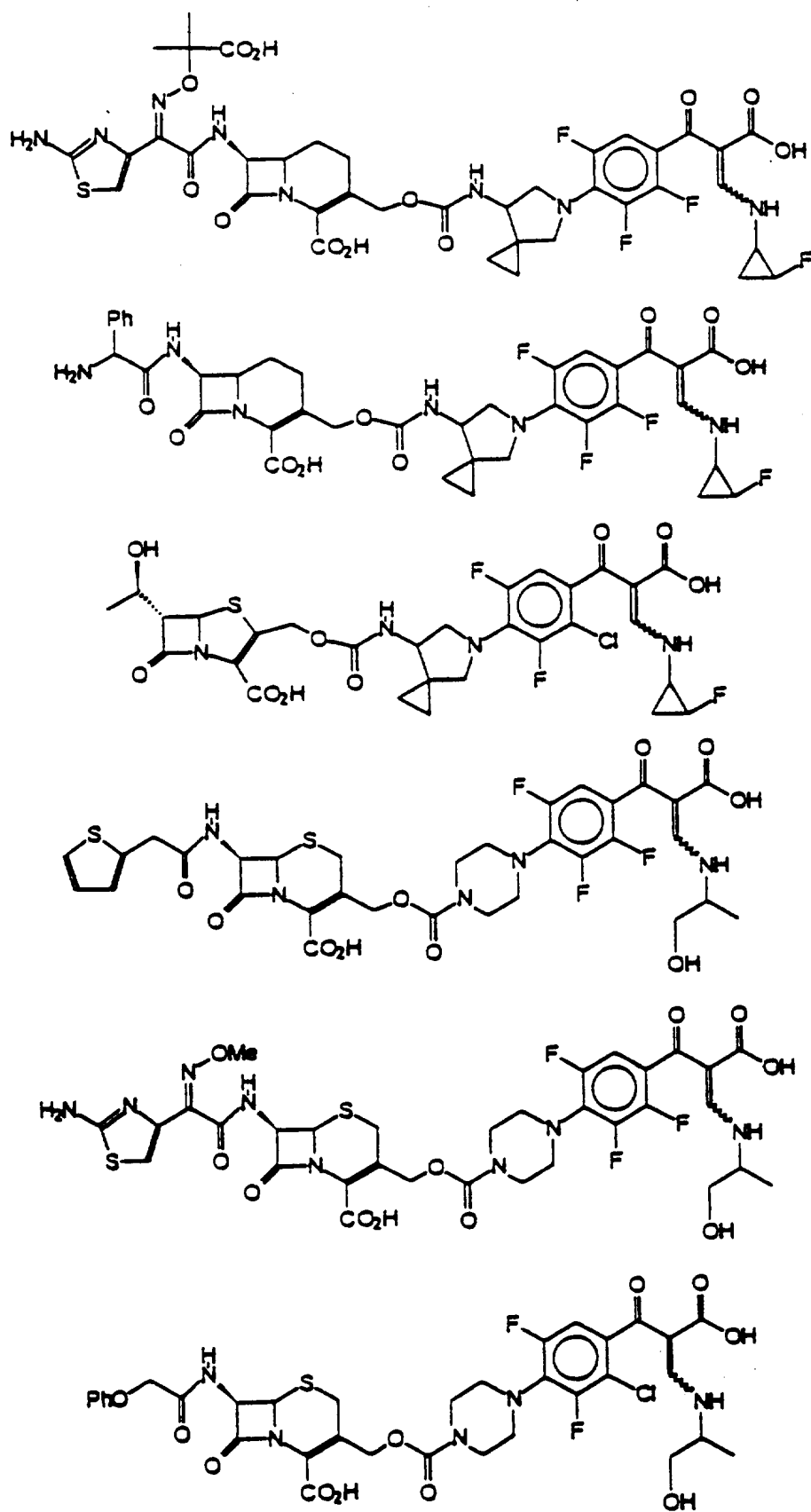


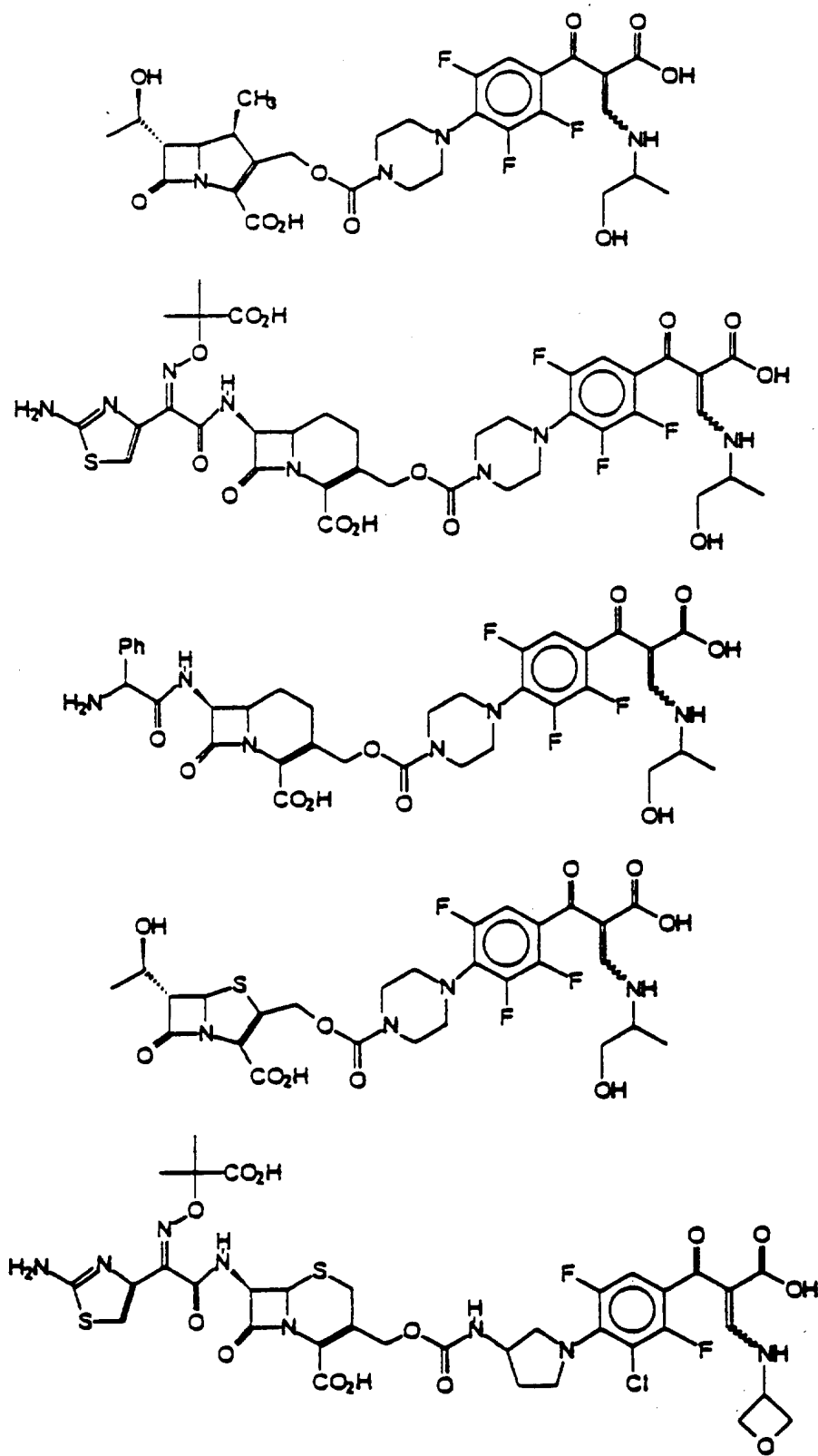


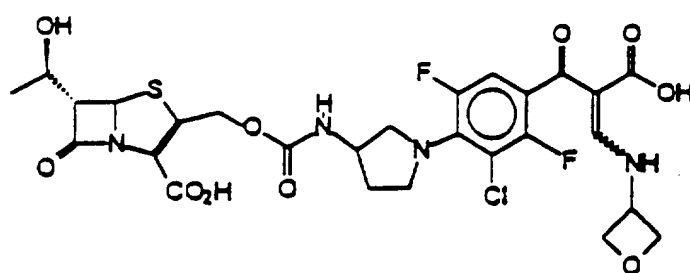
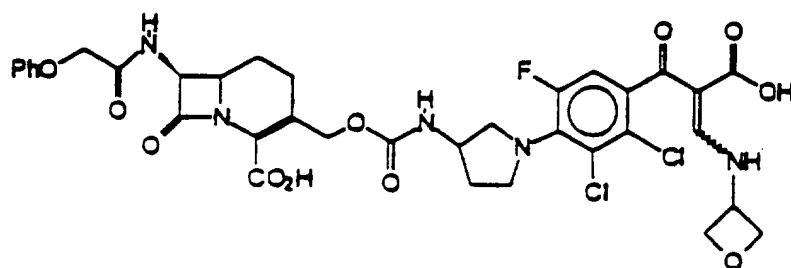
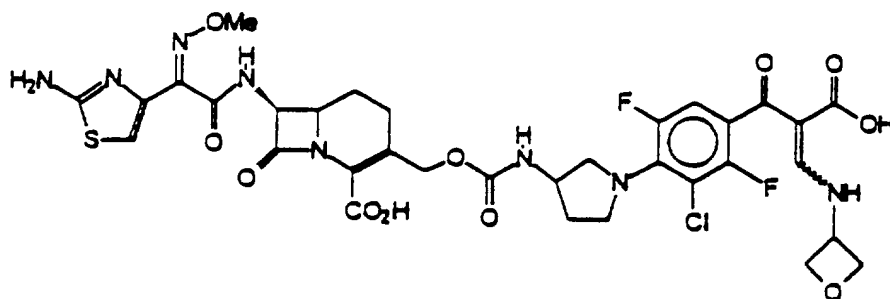
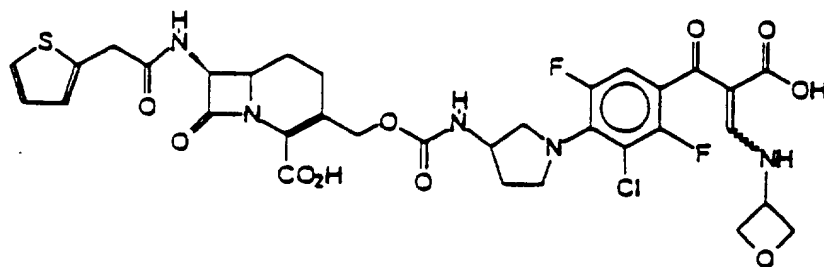
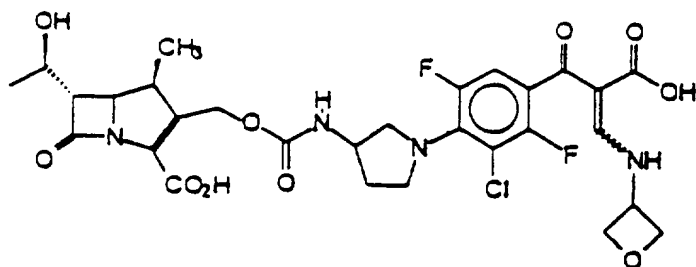
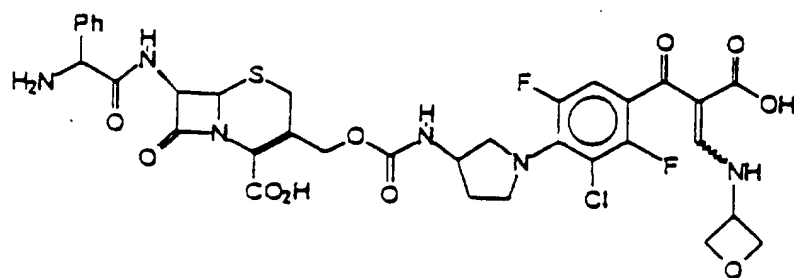


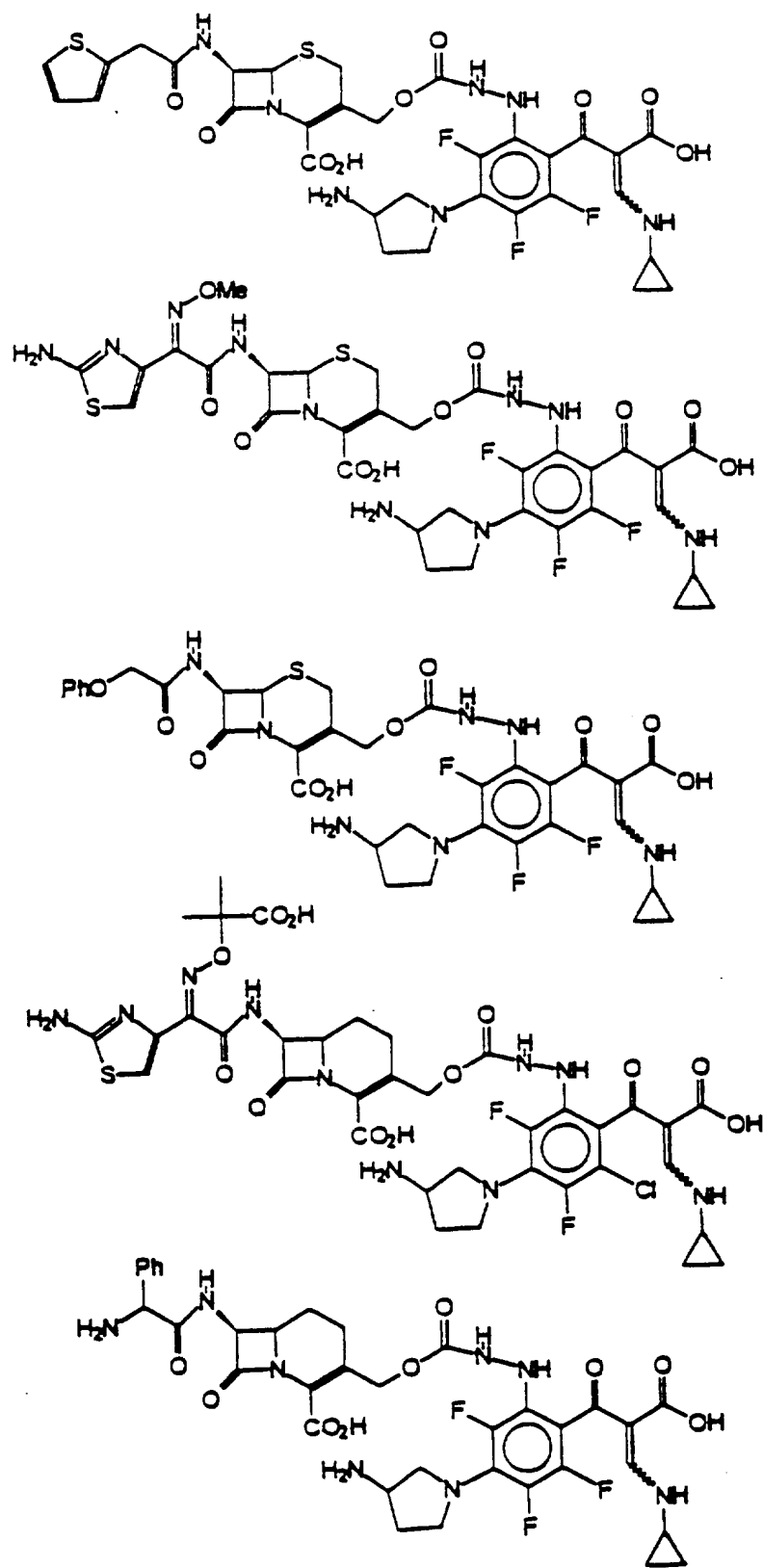


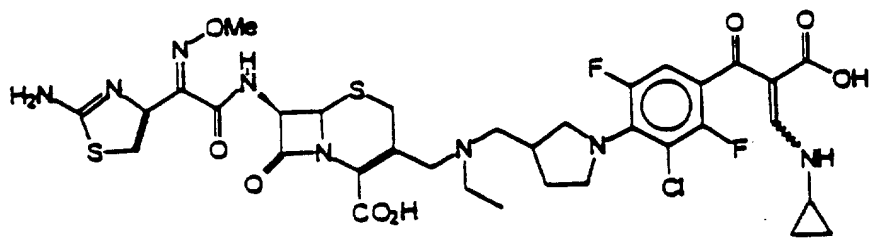
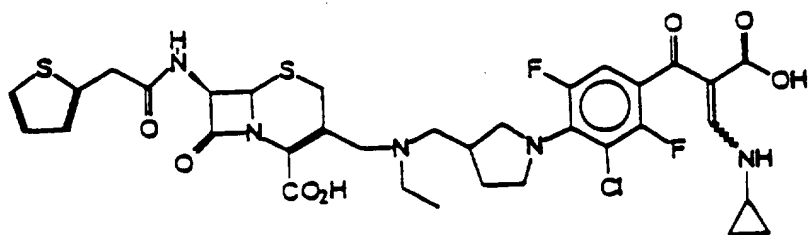
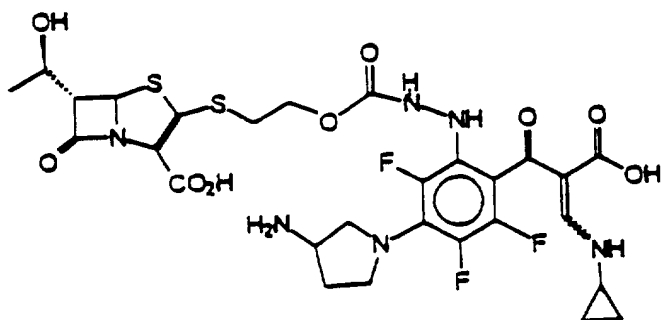
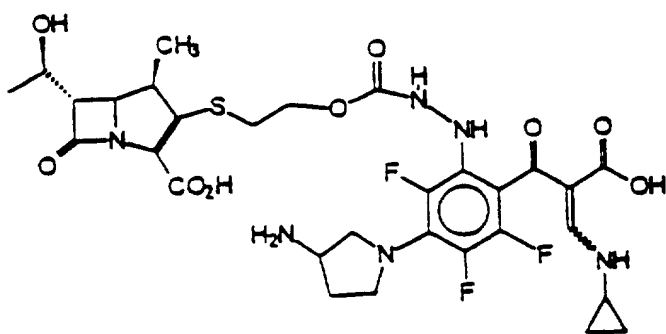
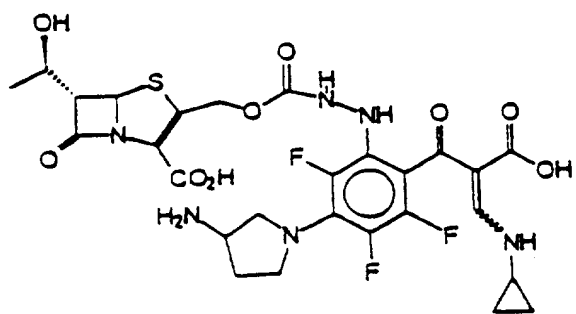


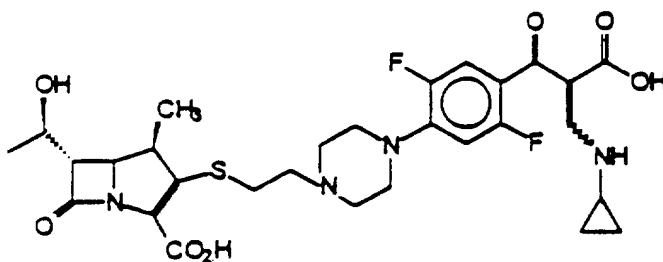
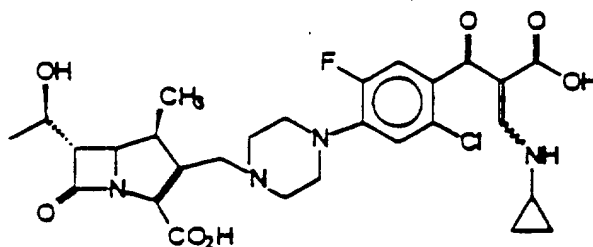
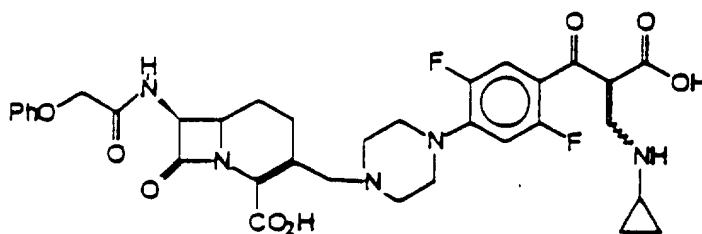
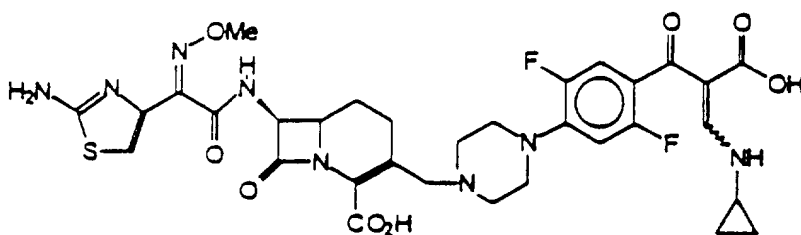
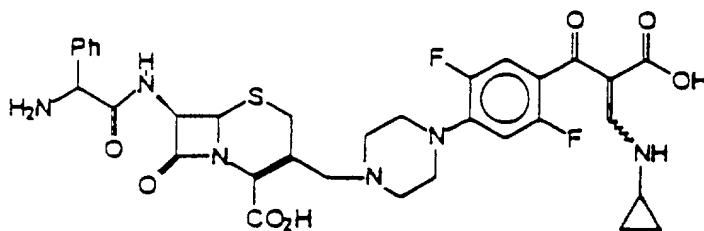
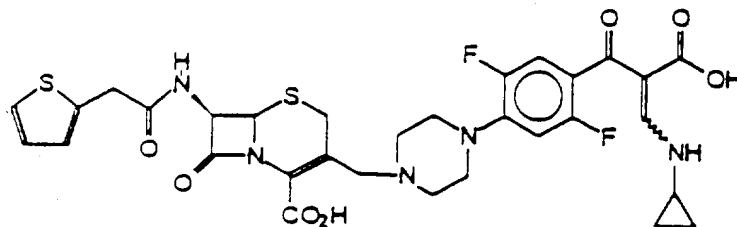


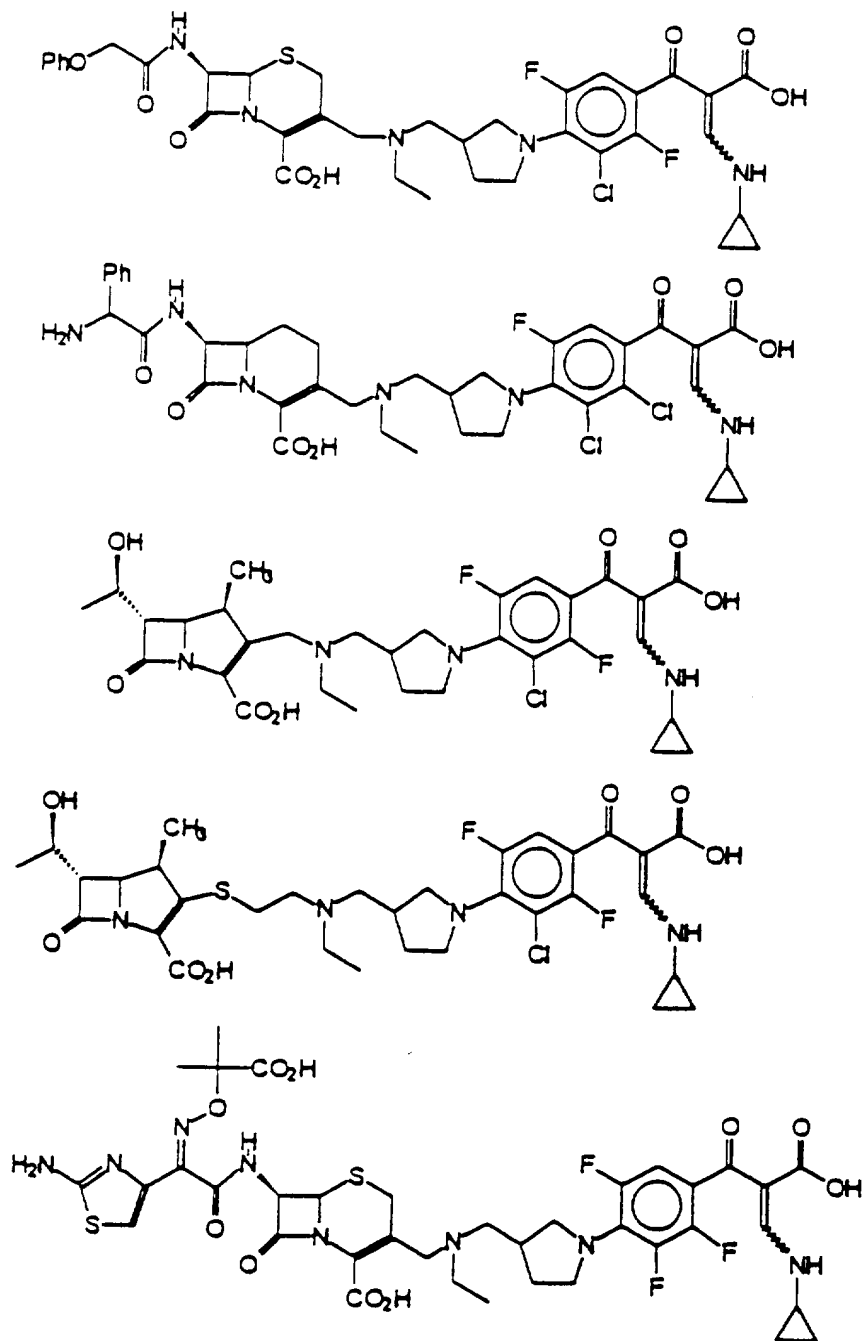


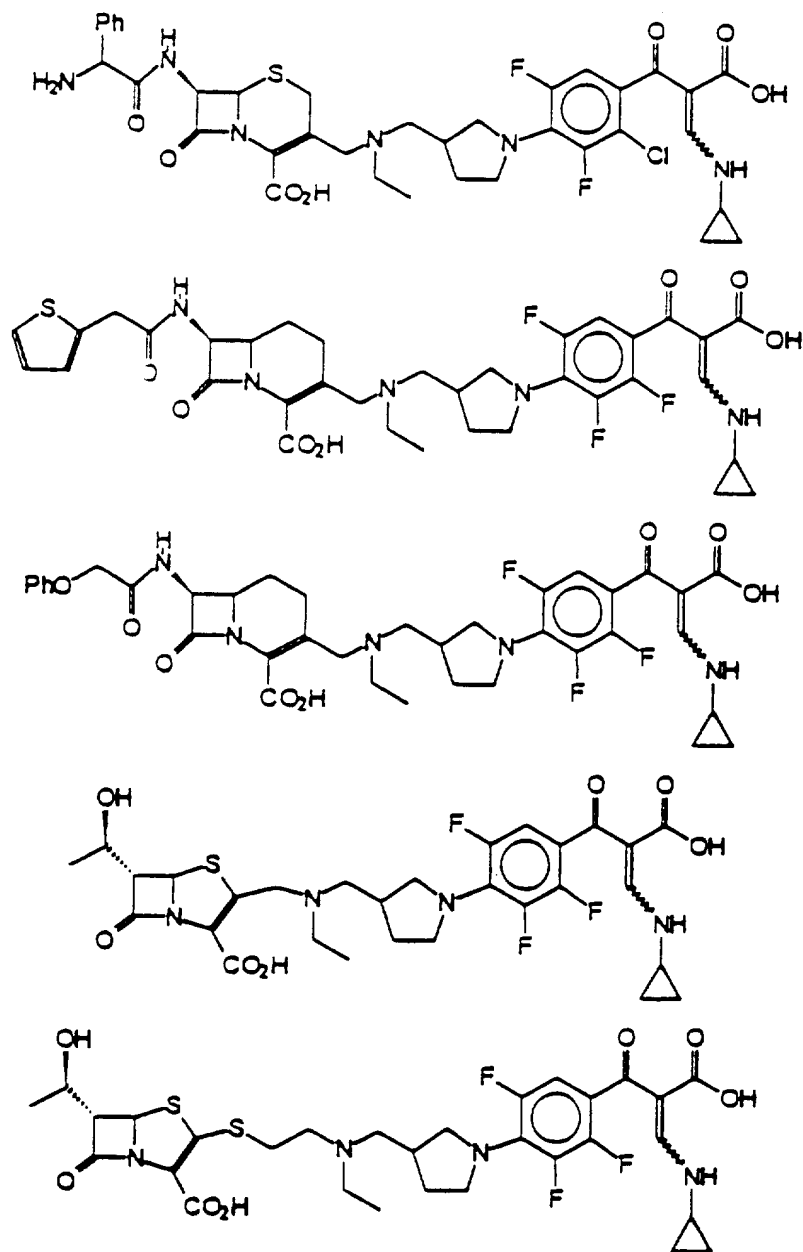


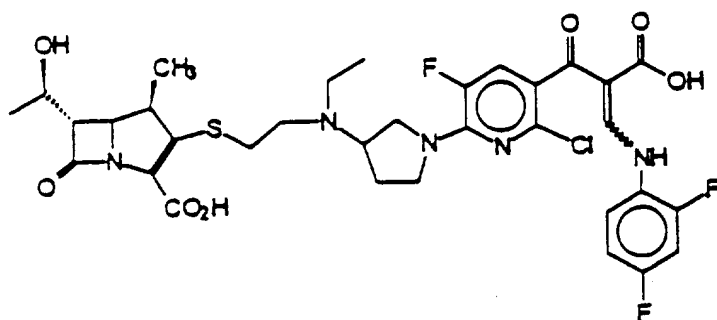
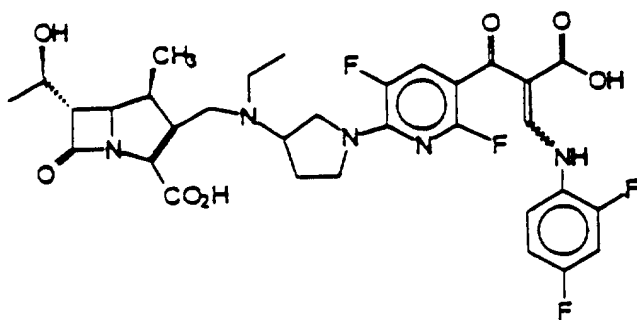
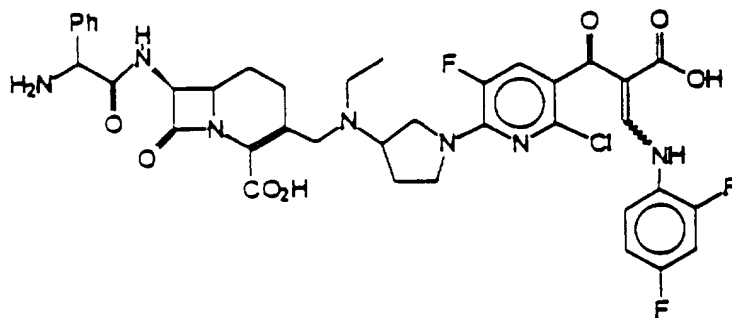
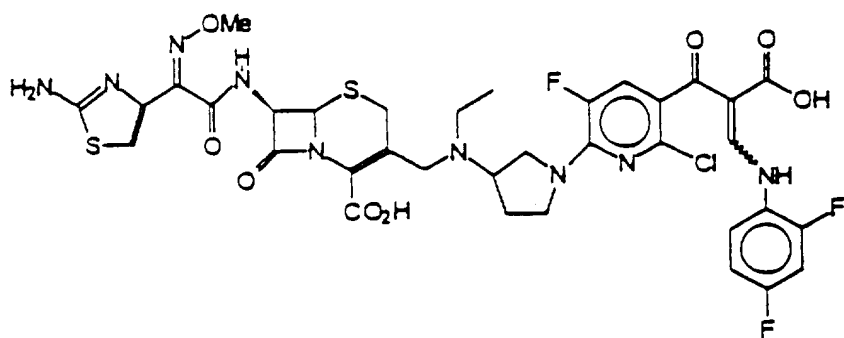
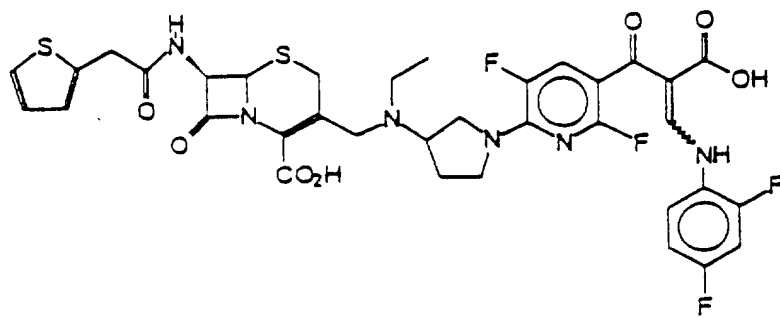


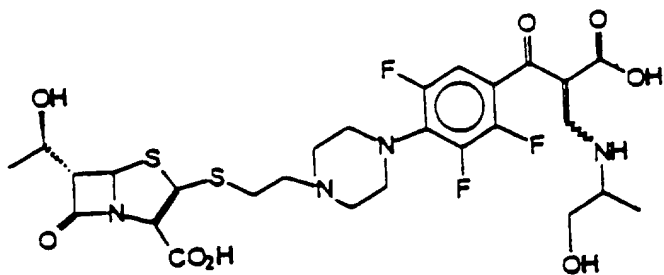
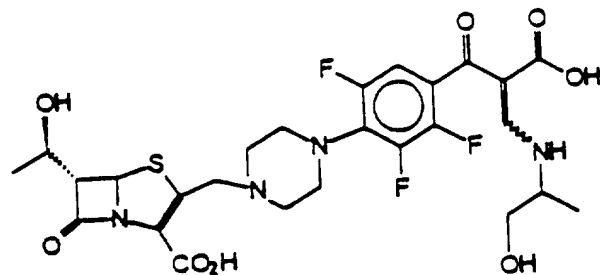
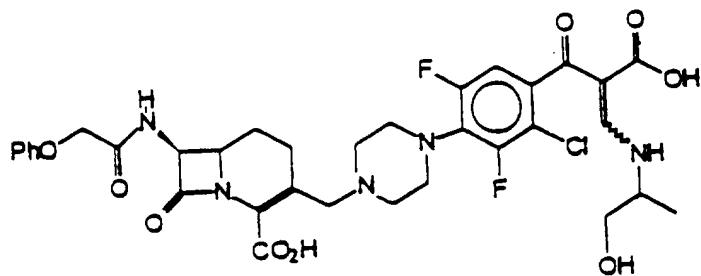
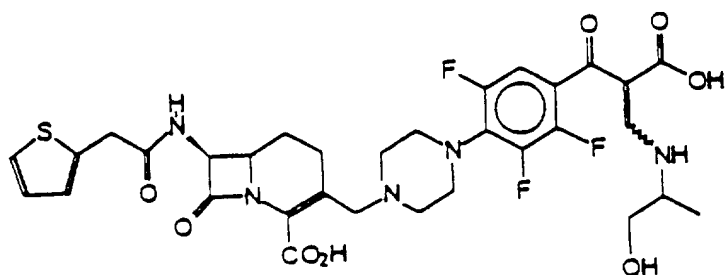
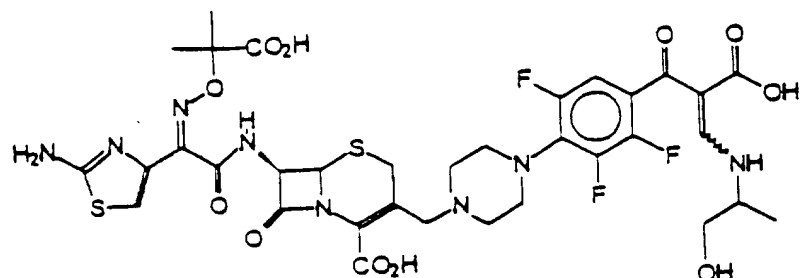


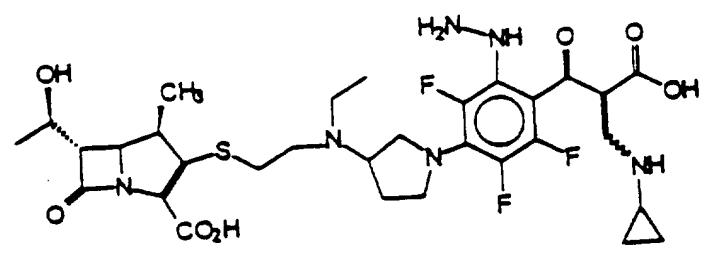
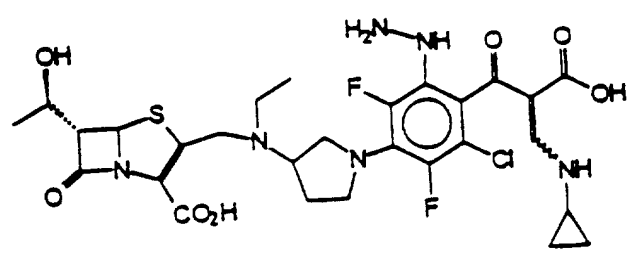
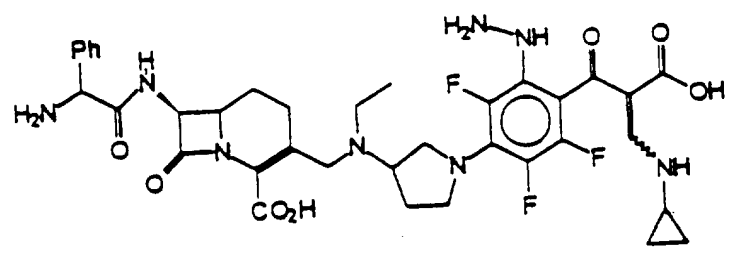
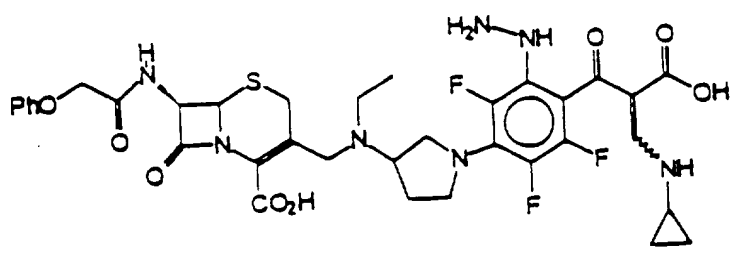
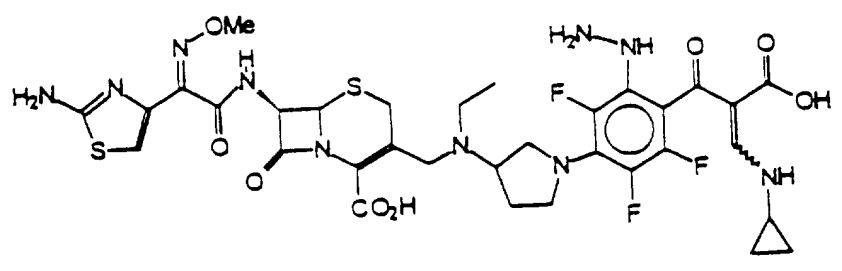
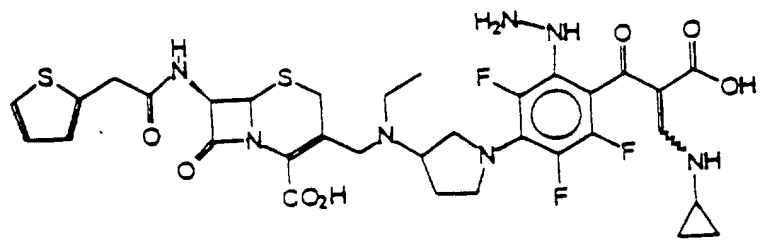


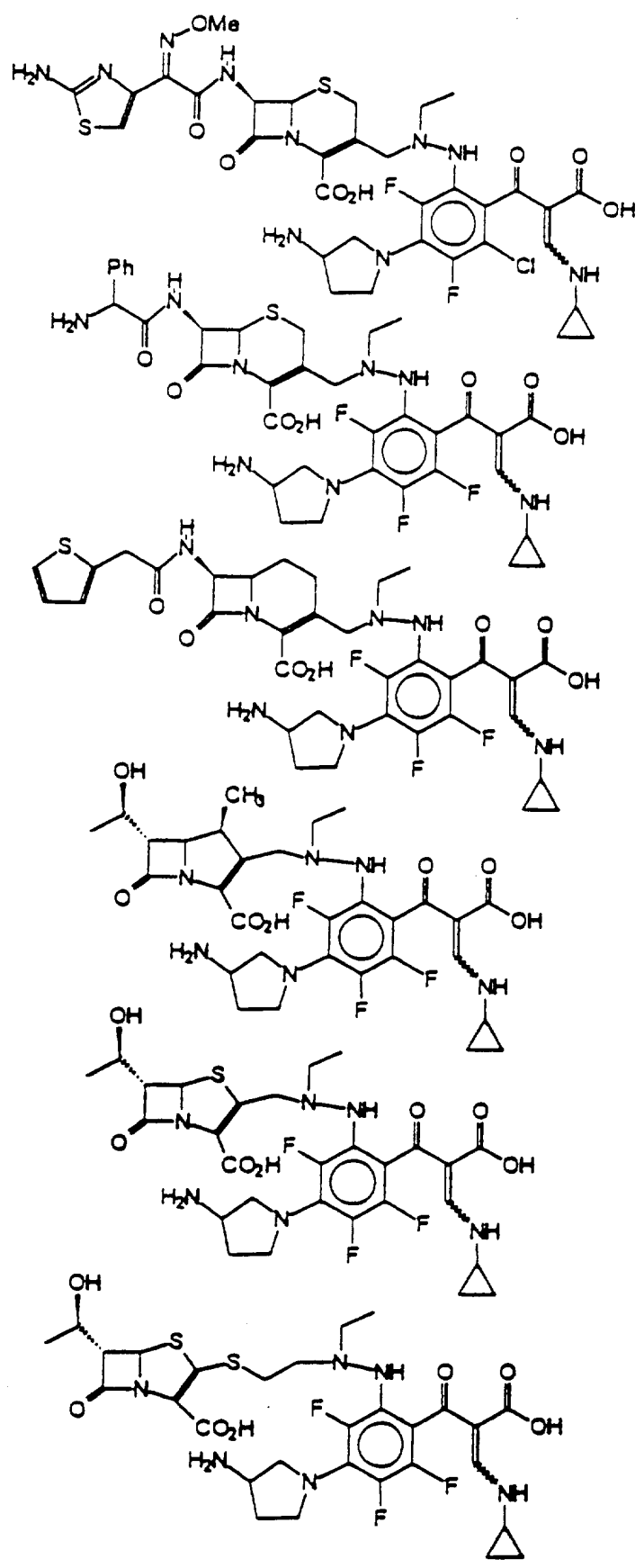


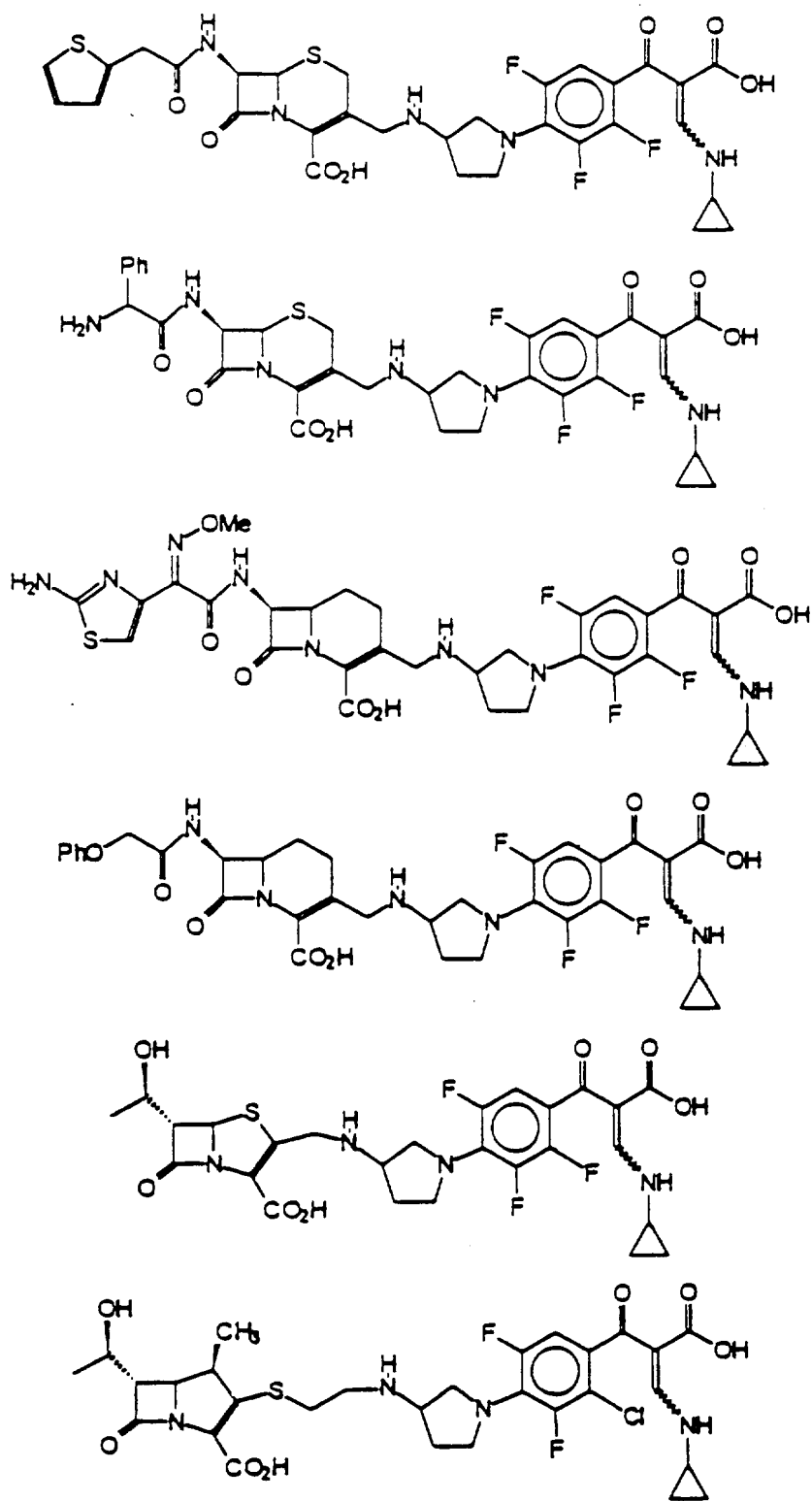


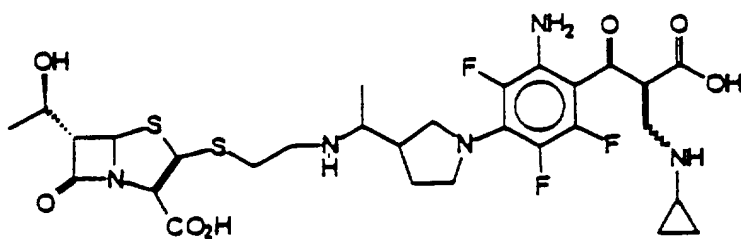
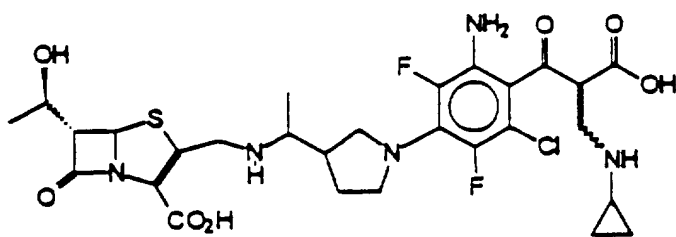
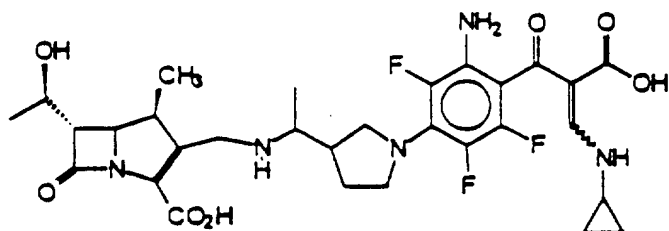
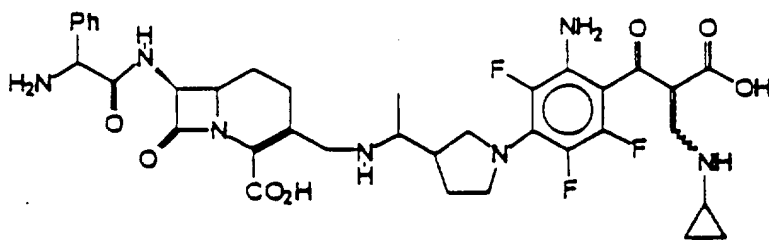
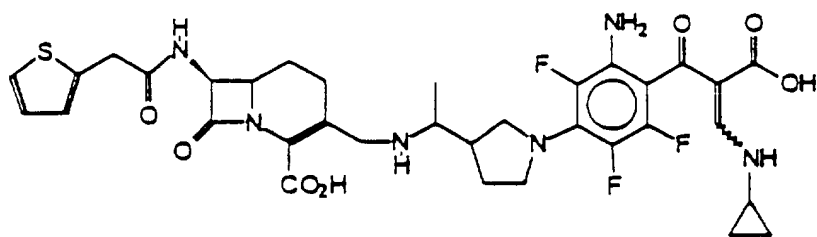
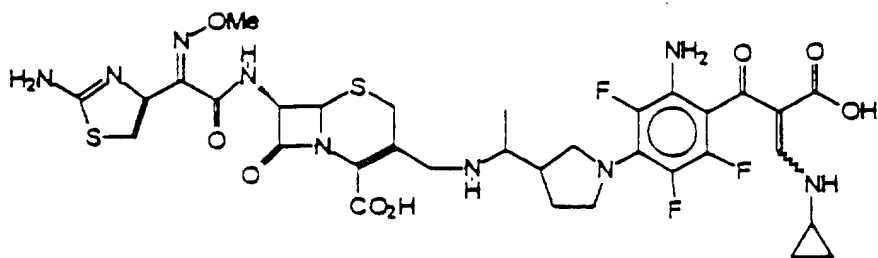


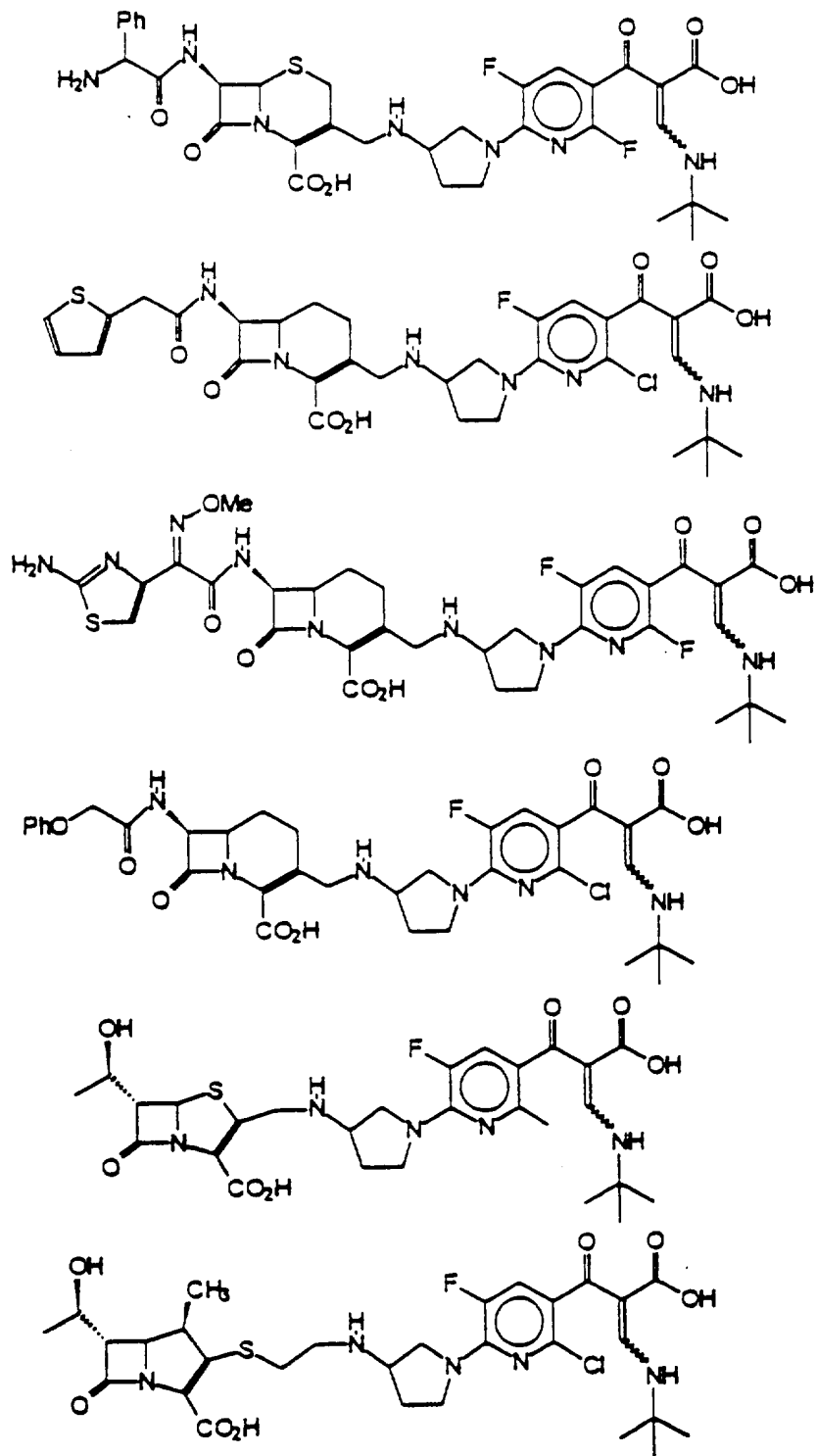


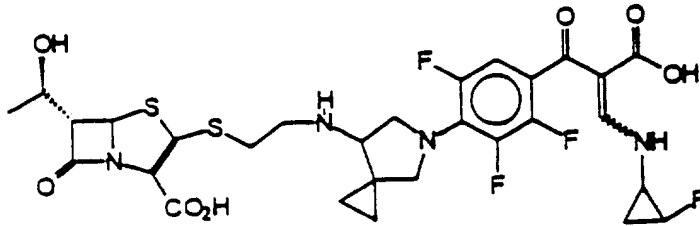
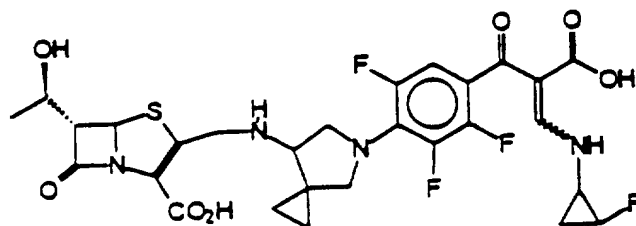
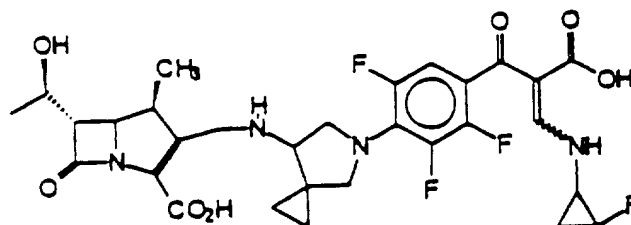
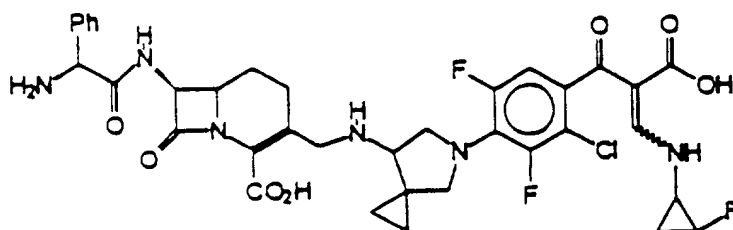
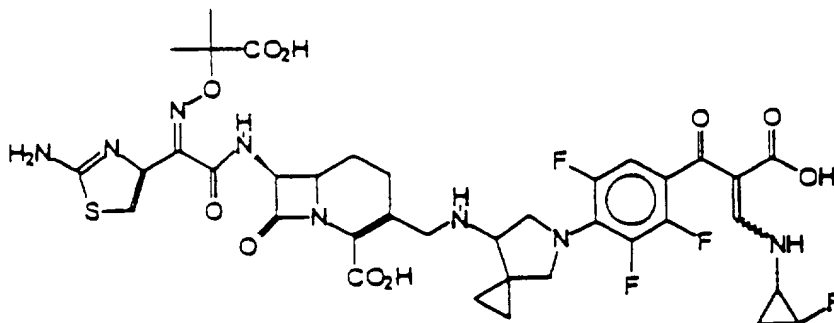
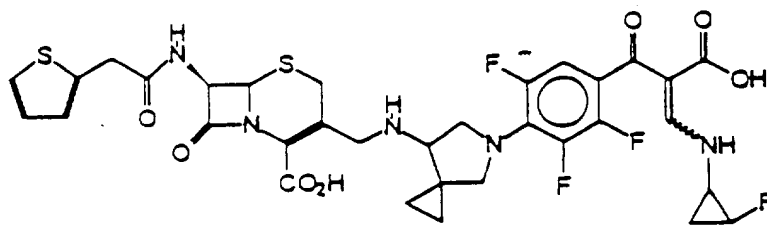


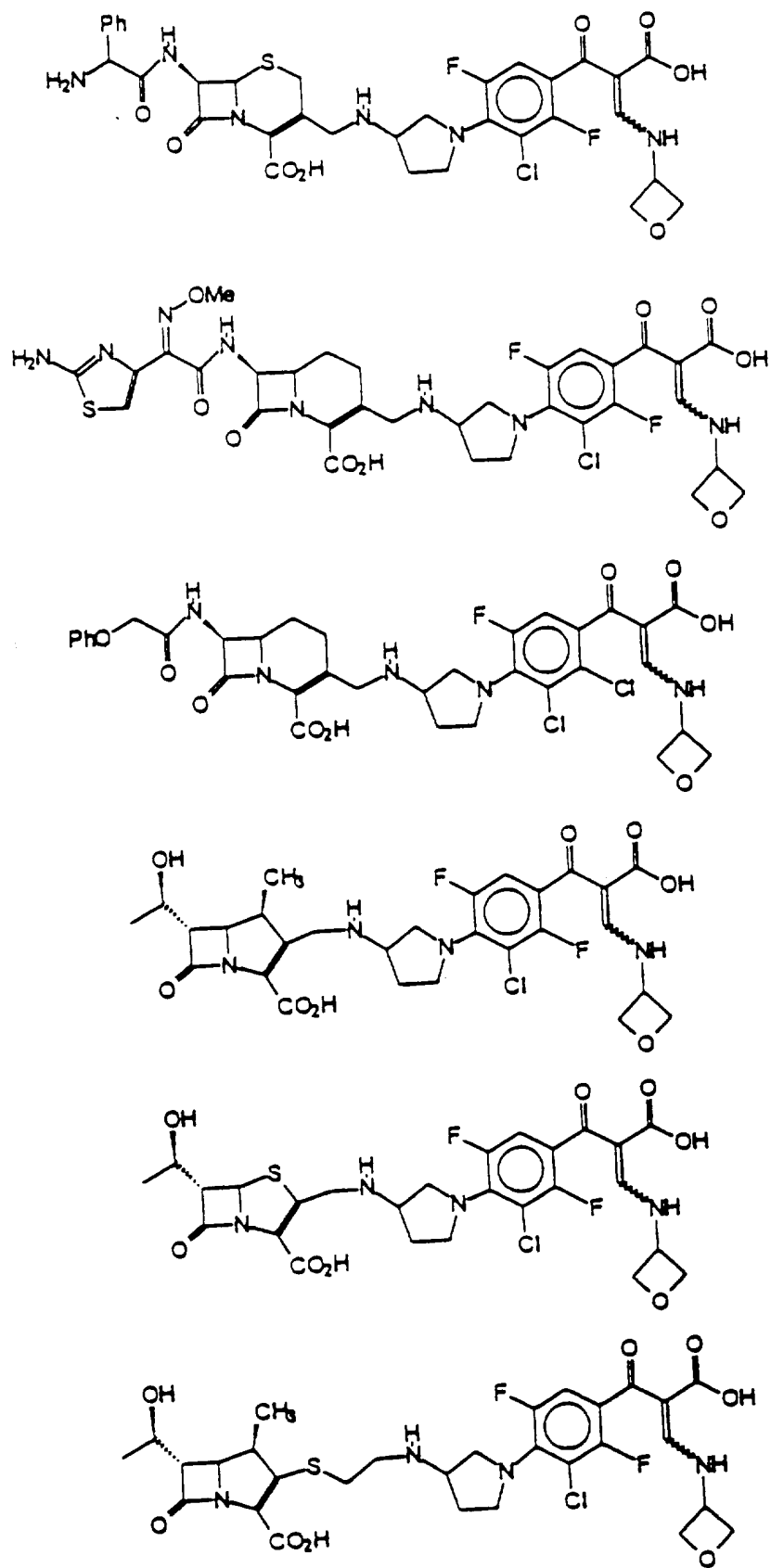


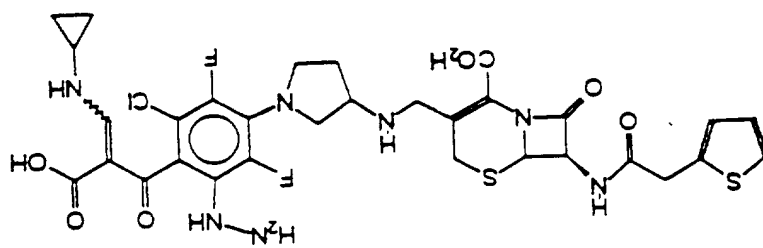
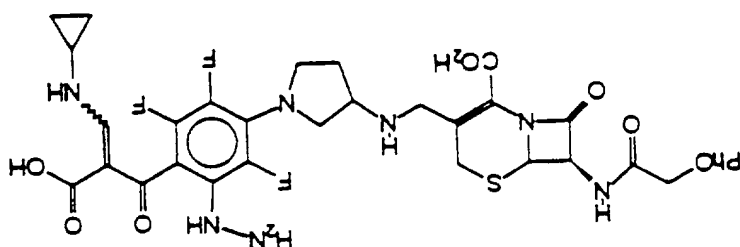
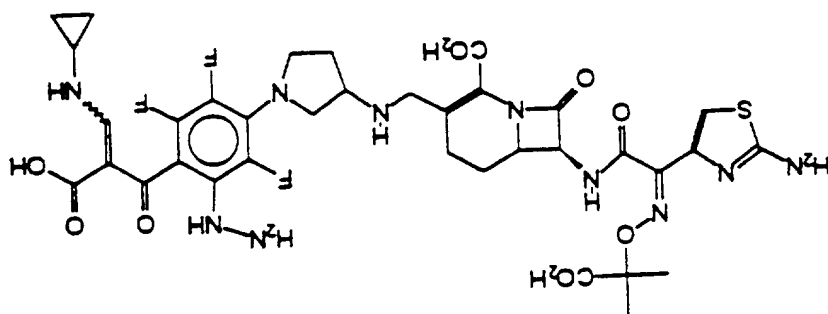
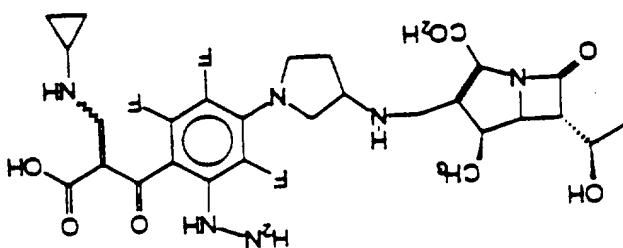
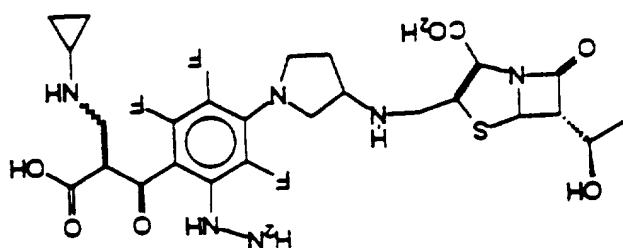
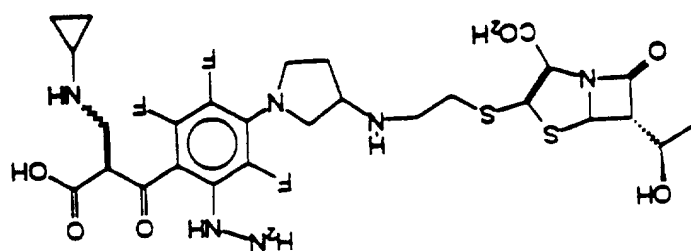




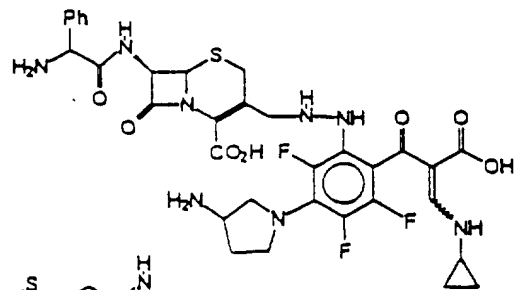




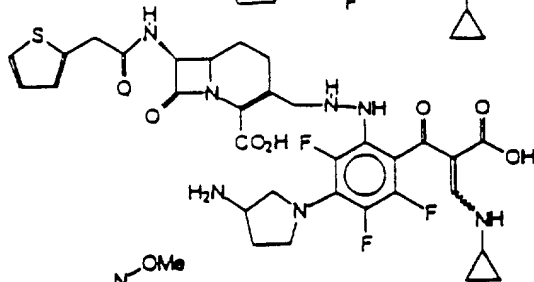




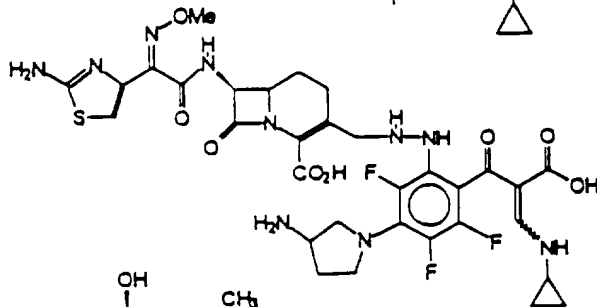
5



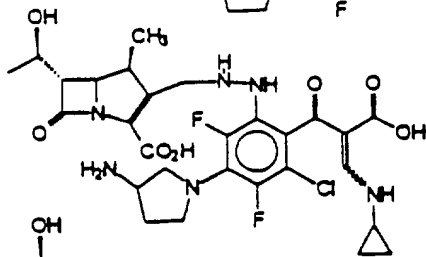
10



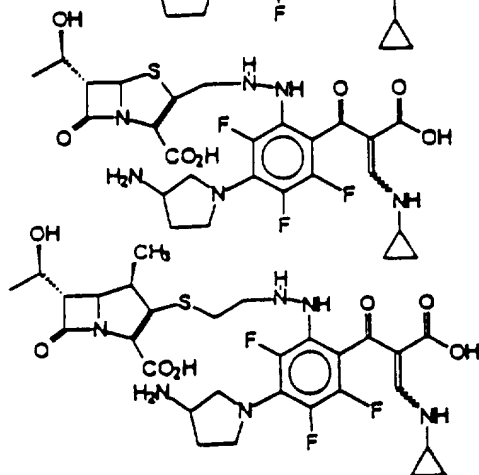
15



20



25



前文提及的全部公开文献均在此作完整的参考引用。

应该理解，在此所述的实例和具体实施方式只是出于说明目的，本领域  
 30 熟练技术人员来可据此进行多种修改，因此，这些修改都包含在本申请的精神  
 和内容，以及后文权利要求的范围内。