



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89108589.0

[51] Int. Cl.³
C07D501/18

[43] 公开日 1990年5月16日

[22] 申请日 89.10.7

[30] 优先权

[32] 88.10.7 [33] JP [31] 253253/88

[71] 申请人 三共株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 小岛孝一 小山和男
雨宫茂雄 岩田正之

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 杨九昌

C07D501/26 A61K 31/545

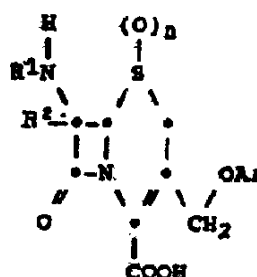
说明书页数: 153 附图页数:

[54] 发明名称 3-芳氧甲基-头孢菌素衍生物, 它们的制备和医药上的用途

[57] 摘要

式(I)的化合物及其药用盐和酯

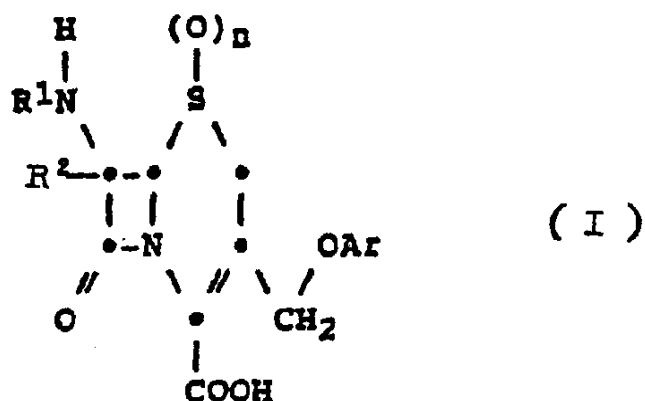
(其中: R^1 是氢或酰基; R^2 是氢或 C_1-C_4 烷氧基, 并且 Ar 是苯基或取代的苯基) 它有价值的杀菌活性, 包括杀葡萄球菌属抗二甲氧苄青霉素菌株。本发明也提供了一种制备该化合物的工艺和使用它们的方法和组合物。



<20>

(BJ) 第1456号

1. 一种制备式 I 的化合物或者其药用盐或酯的方法



〔其中

R^1 代表一个氢原子或一种下述酰基基团： C_1-C_{10} 链烷酰基团；取代的 C_1-C_{10} 链烷酰基团，它至少有一个如下定义的取代基 (a)； C_3-C_{10} 链烯酰基团；取代的 C_3-C_{10} 链烯酰基团，它至少有一个如下定义的取代基 (a)； C_3-C_{10} 链炔酰基团；碳环芳香羧酰基团，它有 7 到 11 个碳原子并且是没有取代的或者至少有一个如下定义的取代基 (b)；式 $Het-CO-$ 基团，其中 Het 表示 4 到 7 个环原子的杂环基团，环原子有 1 到 4 个氮和/或氧和/或硫杂原子，该杂环基团是没有取代的或者至少有一个如下定义的取代基 (c)；环烷基羧基团，其中环烷基部分有 3 到 7 个环碳原子并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (b)；和

R^2 代表氢原子或者 C_1-C_4 烷氧基团;

A_r代表苯基团或者取代的苯基团，它至少有一个如下定义的取代基（b）；

取代基 (a) :

C_1-C_6 烷氧基团; C_1-C_6 烷硫基团; 取代的 C_1-C_6 烷氧基团, 它至少有一个如下述定义的取代基 (d), 取代 C_1-C_6 烷硫基团, 它至少有一个如下定义的取代基 (d); 式 $H \text{ o } t-O-$ 基团, 其中 $H \text{ o } t$ 定义如上; 式 $H \text{ o } t-S-$ 基团, 其中 $H \text{ o } t$ 定义如上; 芳氧基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e); 芳硫基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个如下述定义的取代基 (e); 氨基团; 单和二烷氨基团, 其中该基团或每一个烷基部分有 1 到 6 个碳原子; 氨基甲酰基团; 单烷基和二烷基氨基甲酰基团, 其中该基团或每一个烷基部分有 1 到 6 个碳原子; 羧基团; C_2-C_{11} 烷氧羰基团; 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e); 芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e); C_1-C_6 脂族羧酸酐基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团, 它至少有一个如下定义的取代基 (f); 碳环芳香羧酸酐基团; 其中芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e); C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团, 它至少有一个如下定义的取代基 (f); 碳环芳香羧酸酐氧基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e); 式 $H \text{ o } t-CO-O-$ 基团, 其中 $H \text{ o } t$ 定义如上; 式 $H \text{ o } t-CO-NH-$ 基团, 其中 $H \text{ o } t$ 定义如上; C_1-C_6 脂族羧酸酐氨基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氨

基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f)；芳香羧酸酰氨基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)； C_1-C_6 烷基亚磺酰基团； C_1-C_6 烷基磺酰基团；芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；巯基团；式 $=NO R^3$ 基团；有 5 到 7 个环原子的杂环基团，这些环原子中 1 到 4 个是氮和/或氧和/或硫杂原子，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (c)； C_6-C_{10} 碳环芳基团，它是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；磺基团，环脂族烃基团，它有 5 到 7 个环碳原子和一或两个碳—碳双键；环烷基团，它有 3 到 7 个环碳原子：

R^3 表示：氢原子； C_1-C_6 烷基团；取代的 C_1-C_6 烷基团，它至少有一个如下定义的取代基 (g)； C_2-C_6 链烯基团； C_2-C_6 链炔基团；芳烷基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 并且该基团有 1 到 3 个芳基部分，每个芳基是 C_6 ，或者该基团有一个芳基部分，它是 C_6-C_{14} ，所说的芳基部分或多个芳基部分是没有取代的或者至少有一个如下定义的取代基 (e)； C_3-C_7 环烷基团； C_1-C_6 脂族羧酰基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酰基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f)；芳香羧酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；式 $Hoe t-CO-$ 基团，其中 $Hoe t$ 定义如上； C_2-C_{11} 烷氧基团； C_4-C_8 环烷氧—基团；芳氧基团，其

中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e); 芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 并且该基团或每一个芳基团是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e), 杂环基团, 它有 5 到 7 个环原子, 环原子中 1 到 4 个是氮和/或氧和/或硫杂原子, 所说的杂环基团是单环的或稠合到苯环上或稠合到另一个这样的杂环基团上并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e); 2-苯并 (c) 呋喃酮基团, 它是没有取代的或者至少有一个如下定义的取代基 (e); 氨基甲酰基团; 或单烷基或二烷基氨基甲酰基团, 其中该基团或每个烷基团部分有 1 到 6 个碳原子;

取代基 (b):

C_1-C_6 烷基团; C_1-C_6 烷氧基团; C_1-C_6 烷硫基团; 取代的 C_1-C_6 烷基团, 它至少有一个如下定义的取代基 (f); 取代的 C_1-C_6 烷氧基团, 它至少有一个如下定义的取代基 (f); 取代的 C_1-C_6 烷硫基团, 它至少有一个如下定义的取代基 (f); C_2-C_6 链烯基团; C_2-C_6 链炔基团; 芳烷氧基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 并且该基团或每一个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (h); 氨基团; 单烷基氨基和二烷基氨基基团, 其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子; 氨基甲酰基团; 单烷基氨基甲酰基和二烷基氨基甲酰基团, 其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子; 羧基团; C_2-C_{11} 烷氧羰基团; C_2-C_{11} 烷氧羰氧基团; 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (h); 芳氧羰氧基团, 其中该芳基部分是

C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或者至少有一个选自如下定义的取代基 (h); 芳烷氧基羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (h); 芳烷氧基羰氧基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义取代基 (h); C_1-C_6 脂族羧酸酐基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团, 它至少有一个选自如下定义的取代基 (f); 芳香羧酸酐基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (h); C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团, 它至少有一个选自如下定义的取代基 (f); 芳香羧酸酐氧基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (h); C_1-C_6 脂族羧酸酐氨基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氨基团, 它至少有一个选自如下定义的取代基 (f); 芳香羧酸酐氨基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (h); C_1-C_6 烷基亚磺酰基团; C_1-C_6 烷基磺酰基团; C_1-C_6 烷基磺酰氨基团; 芳基亚磺酰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或者至少有一个如下定义的取代基 (h); 芳基磺酰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义取代基 (h); 磺基团; 芳基磺酰氨基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (h); C_1-C_4 亚烷基团; C_1-C_3 亚烷基二氧基团; 硝基团;

氰基团；卤原子；羟基团；和巯基团；

取代基 (c)：

氧原子； C_1-C_6 烷基团；羟基团；巯基团； C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；单烷基氨基甲酰基和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；

C_1-C_6 亚烷基团；取代的 C_1-C_6 亚烷基团，它至少有一个选自如下定义的取代基 (i)； C_1-C_6 脂族羧酸酐基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团，它至少有一个如下定义的取代基 (d)；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)； C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团，它至少有一个如下定义的取代基 (d)；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)； C_1-C_6 烷硫基团；取代的 C_1-C_6 烷硫基团，它至少有一个选自如下定义的取代基 (d)；芳硫基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} ，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)； C_1-C_6 烷亚磺酰基团； C_1-C_6 烷磺酰基团；芳亚磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)；芳磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；单烷基氨基磺酰基团和二烷基氨基磺酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；和磺基；

取代基 (d):

卤原子, 氰基团, 氨基团, 单烷基氨基团和二烷基氨基团, 其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子, 羧基团, C_2-C_7 烷氧羰基团, 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e), 和芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e);

取代基 (e):

羟基团, C_1-C_6 烷基团; C_1-C_6 烷氧基团, C_1-C_6 氨烷基团, 硝基团, 氰基团和卤原子;

取代基 (f):

C_1-C_6 烷氧基团; C_1-C_6 烷硫基团; 取代的 C_1-C_6 烷硫基团, 它至少有一个氨基团和单烷基氨基团和二烷基氨基团, 其中该基团或每个烷基部分是 C_1-C_6 ; 氨基团; 单烷基或二烷基氨基团, 其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子; 氨基甲酰基团; 单烷基或二烷基氨基甲酰基团, 其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子; 羧基团; C_2-C_7 烷氧羰基团; 芳氧羰基团, 其中该芳基是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少一个如上定义的取代基 (e), 芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e); C_1-C_6 脂族羧酸酐基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团, 至少有一个选自如上定义的取代基

(d); 芳香羧酸酐基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e); C_1-C_6 脂族羧酸酐基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团, 它至少有一个选自如下定义的取代基(d); 芳香羧酸酐基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e); 磺基团; C_1-C_6 烷基亚磺酰基团; C_1-C_6 烷基磺酰基团; 芳香亚磺酰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e); 芳基磺酰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e); 硝基团; 氰基团; 卤原子; 羟基团; 和巯基团;

取代基(g)

卤原子; 羰基团; C_2-C_7 烷氧羰基团; 取代的 C_2-C_7 烷氧羰基团, 它至少有一个选自如上述定义的取代基(d); 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e); 芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e); C_2-C_7 烷氧羰氧基团; 取代的 C_2-C_7 烷氧羰氧基团, 它至少有一个选自如上定义的取代基(d); 芳氧羰氧基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e); 芳烷氧羰氧基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 并且该基团或每一个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或

至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；杂环基团，它有 5 到 7 个环原子，环原子中 1 和 4 个是选自氮和/或氧和/或硫杂原子，该杂环基团是单环的或稠合到苯环上或稠合到另一个这样的杂环基团上，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (c)； C_1-C_6 烷硫基团；取代的 C_1-C_6 烷硫基团，它至少有一个选自如上定义的取代基 (d)；芳硫基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)； C_1-C_6 烷基亚磺酰基团； C_1-C_6 烷基磺酰基团；芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；单烷基氨基磺酰基团和二烷基氨基磺酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；磺基团；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 和 6 个碳原子；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子； C_3-C_7 环烷基团； C_6-C_{10} 碳环芳基团，它是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；

取代基 (h)

C_1-C_6 烷基团； C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；氨基团；单烷基氨基和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；羧基团；

C_2-C_7 烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)； C_1-C_6 脂族羧酸酐基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团，它至少有一个选自如上定义的取代基 (d)；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)； C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团，它至少有一个选自如上定义的取代基 (d)；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)； C_1-C_6 烷基亚磺酰基团； C_1-C_6 烷基磺酰基团；芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；和巯基团；

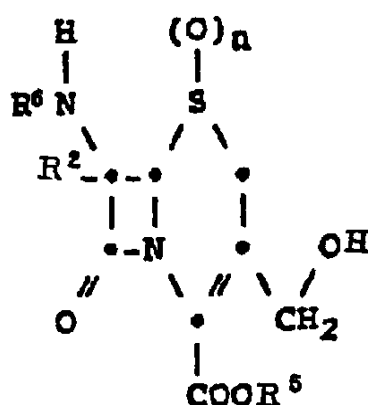
取代基 (i)

羧基团；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子； C_2-C_7 烷氧羰基团；芳氧羰基团；其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10}

C₁₀ 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)：

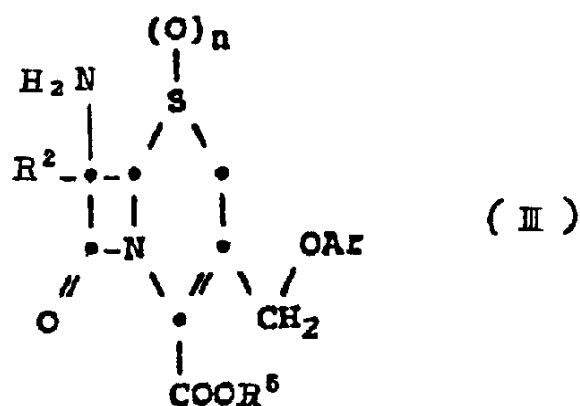
这个方法包括如下步骤：

(a) 一种式 (IV) 的化合物



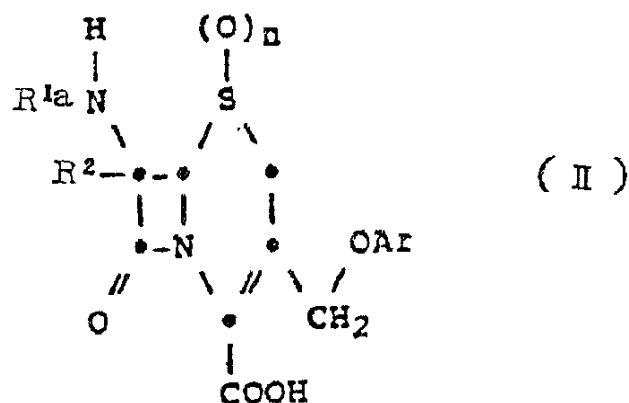
(其中 R² 和 n 定义如上；R⁵ 表示氢原子或者羧基保护基团；R⁶ 表示氨基保护基团)

在三苯胺和一种偶氮二羧酸酯存在下与式 Ar—OH (其中 Ar 定义如上) 的化合物或者与一种反应基团被保护起来的化合物反应，如果需要，除去任何保护基团，制得式 (III) 的化合物



(其中 Ar、 R^2 、 R^5 和 n 定义如上;

(b) 如果需要, 用一种式 $R^{1a}-OH$ 的酸 (其中 R^{1a} 表示一个 C_1-C_{10} 链烷酰基团; C_1-C_{10} 链烷酰基团, 它至少有一个如上定义的取代基 (a); C_3-C_{10} 链烯酰基团; C_3-C_{10} 链烯酰基团, 它至少有一个如上定义的取代基 (a); C_3-C_8 链炔酰基团; 碳环芳香羧酸酰基团, 它有 7 到 11 个碳原子, 是没有取代的或至少有一个如上定义的取代基 (b); 式 $Het-CO-$ 基团, 其中 Het 定义如上; 或环烷基-羰基团, 其中环烷基部分有 3 和 7 个环碳原子, 并且是没有取代的或至少有一个如上定义的取代基 (b)) 或用一种它的活性衍生物, 酰化如上定义的式 (III) 的 7-氨基化合物, 得到式 (II) 的化合物



[其中: Ar、 R^{1a} 、 R^2 和 n 定义如权利要求 1], 如果需要, 除以任何保护基因。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式 I 化合物或者该化合物的盐或酯那样选择, 其中 Ar 表示苯基团或取代的苯基团, 它至少有一个如下的取代基:

C_1-C_4 烷基团； C_1-C_4 烷氧基团； C_1-C_4 烷硫基团；取代的 C_1-C_4 烷基、烷氧基或烷硫基团，它至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (f)； C_2-C_4 ； C_2-C_4 链炔基团；芳烷氧基团，其中该烷基部分是 C_1-C_3 并且该基团或每一个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 4 个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 4 个碳原子；羧基团； C_2-C_7 烷氧羰基团； C_2-C_7 烷氧羰氧基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)；芳氧羰氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_3 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)；芳烷氧羰氧基团，其中该烷基部分是 C_1-C_3 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)； C_1-C_5 脂族羧酸酐基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (f)；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)； C_1-C_5 脂族羧酸酐氧基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (f)；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)； C_1-C_5 脂族羧

酸酐氨基团，它可以是未取代的或可以是至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (f)；芳香羧酸酐氨基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)；磺基团； C_1-C_4 烷基亚磺酰基团； C_1-C_4 烷基磺酰基团； C_1-C_4 烷基磺酰氨基团；芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)；芳基磺酰氨基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (h)； C_1-C_4 亚烷基团； C_1-C_3 亚烷二氧基团；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；和巯基团。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中该试剂和反应条件依照制备式 (I) 化合物或者该化合物盐或酯那样选择，其中 A_r 表示未取代的苯基团或取代的苯基团，它至少有一个如下定义的取代基 (b^1)：

取代基 (b^1)：

C_1-C_6 烷基团； C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；取代的 C_1-C_6 烷基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f^1)；取代的 C_1-C_6 烷氧基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f^1)；取代的 C_1-C_6 烷硫基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f^1)； C_2-C_4 链炔基团； C_2-C_4 链烯基团；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基

团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；羧基团； C_2-C_6 烷氧羰基团； C_1-C_6 脂族羧酸酐基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团，它至少有一个如下定义的取代基（ R^1 ）；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基（ e ）； C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团，它至少有一个如下定义的取代基（ R^1 ）；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基（ e ）； C_1-C_4 烷基亚磺酰基团； C_1-C_4 烷基磺酰基团；芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基（ e ）；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基（ e ）；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；和巯基团；

取代基（ R^1 ）：

C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分是 1 到 6 个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 4 个碳原子；羧基团； C_2-C_6 烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基（ e ）；芳基烷氧基羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_3 并且该基团或每个芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基（ e ）；

C_1-C_6 脂族羧酸酐基团；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是苯

基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)；C₁—C₆脂族羧酸酰氧基团；芳香羧酸酰氧基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)；C₁—C₄烷基亚磺酰基团；C₁—C₄烷基磺酰基团，芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；巯基团。

4. 根据权利要求3中的方法，其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物的盐或酯那样选择，其中A_r表示取代的苯基团，它至少有一个如权利要求3中定义的取代基(b¹)。

5. 根据权利要求1中的方法，其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物盐或酯那样选择，其中A_r表示：苯基团或取代的苯基团，它至少有1到5个下面的取代基团：氰基团；卤原子；羧基团；甲基团；乙基团；甲氧基羰基团；三氟甲基团；氨基甲酰基团；氰甲基团；甲硫基团；甲氧基团；甲基亚磺酰基团；甲基磺酰基团；硝基团；二甲基氨基团；羟甲基团；2-羟乙基团；羧甲基团；甲氧羰甲基团；二甲基氨基甲基团；2-氨基乙硫基甲基团；2-二甲基氨基乙基团；羟基团；乙酰基团；乙烯基团；乙炔基团；2-巯乙基团；巯基团；乙酰氨基团和甲基磺酰基氨基团。

6. 根据权利要求1的方法，其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物盐或酯那样选择，其中A_r表示：4-羧基苯基，4-甲基苯基，3-甲基苯基，3-乙基苯基，4-乙基苯基。

基, 3-甲氧基羰基苯基, 4-甲氧基羰基苯基, 4-氟苯基, 3-氟苯基, 4-氟苯基, 3-氟苯基, 2-氟苯基, 4-溴苯基, 3, 4-二氟苯基, 2, 4-二氟苯基, 4-氯-2-氟苯基, 4-三氟甲基苯基, 3-三氟甲基苯基, 4-氨基甲酰基苯基, 3-氨基甲酰基苯基, 4-氟基苯基, 3-氟基苯基, 2-氟基苯基, 4-(氟基甲基)苯基, 3-(氟基甲基)苯基, 2-(氟基甲基)苯基, 3-乙氧羰基苯基, 4-乙氧羰基苯基, 2, 4-二氯苯基, 4-甲硫基苯基, 4-甲氧基苯基, 3-甲硫基苯基, 3-甲氧基苯基, 4-甲基亚磺酰基苯基, 3-甲基亚磺酰基苯基, 3-甲基磺酰基苯基, 4-甲基磺酰基苯基, 4-硝基苯基, 3-硝基苯基, 苯基, 4-二甲基氨基苯基, 4-(羟甲基)苯基, 2-(2-羟乙基)苯基, 4-(2-羟乙基)苯基, 4-(羧甲基)苯基, 4-(甲氧羰基甲基)苯基, 2-(2-二甲氨基乙基)苯基, 4-((2-氨基乙基)硫甲基)苯基, 4-(2-氨基乙硫基)苯基, 4-羟基苯基, 3-羟基苯基, 4-乙酰基苯基, 4-乙酰基-3-羟基苯基, 4-乙烯基苯基, 4-乙炔基苯基, 3-氨基甲酰基甲基苯基, 3-(2-巯基乙基)苯基, 4-巯基苯基, 3-(氟甲基)苯基, 4-乙酰氨基苯基和3, 4, 5-三甲氧基苯基或4-甲基磺酰基氨基苯基团。

7. 根据权利要求1到6的任意一种方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物的盐或酯那样选择, 其中 R^1 表示氢原子。

8. 根据权利要求1到6的任意一种方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物盐或酯那样选择, 其中 R^1 表示取代的 C_1-C_{10} 链烷酰基团, 其中它(i)有噻唑基或

1, 2, 4-噻二唑基乙酰基取代基, 其中该噻唑基或噻二唑基团有一个或多个如权利要求1中定义的取代基(c); (ii)也可以被式 $=NOR^3$ 基团, 卤原子或烷基团取代, 其中 R^3 如权利要求1定义。

9. 根据权利要求1到6的任意一种方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物盐或酯那样选择, 其中 R^1 表示噻唑基乙酰基或1, 2, 4-噻二唑基乙酰基团, 其中该噻唑基或1, 2, 4-噻二唑基乙酰基部分是没有取代的或有一个或多个所述的取代基(c)并且其中的乙酰基部分也被所述的 $=NOR^3$ 基团、卤原子或烷基在 α -碳原子上取代。

10. 根据权利要求9中的方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物的盐或酯那样选择, 其中所述取代基(c)在该噻唑基团的2位或者在噻二唑基团的5一位。

11. 根据权利要求10中的方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物的盐或酯那样选择, 其中所述取代基(c)是氨基团。

12. 根据权利要求1到6中的任意一种方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物的盐或酯那样选择, 其中 R^1 表示 C_1-C_6 链烷酰基团, 它至少有一个如下定义的取代基(a^1):

取代基(a^1)

C_1-C_6 烷氧基团; C_1-C_6 烷硫基团; 取代的 C_1-C_6 烷氧基团, 它至少有一个如下定义的取代基(d^1); 取代的 C_1-C_6 烷硫基团, 它至少有一个如下定义的取代基(d^1); 式 Het^1-O-

基团，其中 Het^1 定义如下：式 Het^1-S- 基团，其中 Het^1 如下定义；苯氧基团，其中该苯基部分是没有取代的或至少有一个权利要求 1 中定义的取代基 (e)；苯硫基团，其中该苯基部分是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；羧基团； C_2-C_7 烷氧羰基团；苯氧羰基团，其中该苯基部分是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} ，并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；式 $Het^1-CO-NH-$ 基团，其中 Het^1 如下定义； C_1-C_6 脂族羧酸酰氨基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酰氨基团，它至少有一个如下定义的取代基 (r^1)；芳香羧酸酰氨基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；氰基团；卤原子；羟基团；式 $=NOR^3$ 基团；杂环基团，它有 5 到 7 个环原子，环原子中的 1 到 4 个是氮和/或氧和/或硫杂原子，并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (c)； C_6-C_{10} 碳环芳基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；磺基团；环脂族烃基团，它至少有 5 到 7 个环碳原子和一到二个碳—碳双键；环烷基团，它有 3 到 7 个环碳原子；

Het^1 表示杂环基团，它有 4 到 6 个环原子，环原子中 1 到 4 个是氮和/或氧和/或硫杂原子，它们是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (c)；

R^3 表示：氢原子； C_1-C_6 烷基团；取代的 C_1-C_6 烷基团，

它至少有一个如权利要求1中定义的取代基(g)； C_3 或 C_4 链烯基团； C_3 或 C_4 链炔基； C_1-C_6 脂族羧酸酐基；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团，它至少有一个如下定义的取代基(f^1)；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)；式 Het^2-CO- 基团，其中 Het^2 表示杂环基团，它有5或6个环原子，环原子中一个是氮原子，并且1或2是附加的氮和/或氧和/或硫杂原子，所述的杂环基团是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(c)； C_2-C_{11} 烷氧羰基团； C_5 或 C_6 环烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)；或芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_3 并且该基团或每个芳基部分是芳基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)；

取代基(d^1)

卤原子；氰基团；氨基团；单烷基氨基团或二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有1到4个碳原子；羧基团； C_2-C_6 烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_3 ，并且该基团或每个芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)；

取代基(f^1)

C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分是 1 到 6 个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 和 4 个碳原子；羧基团； C_2-C_6 烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；芳基烷氧基羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_3 并且该基团或每个芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)； C_1-C_6 脂族羧酸酐基团；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)； C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)； C_1-C_4 烷基亚磺酰基团； C_1-C_4 烷基磺酰基团，芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；和巯基团。

13. 根据权利要求 1 到 12 中的任意一个方法，其中该试剂和反应条件依照制备式 (I) 化合物或者该化合物盐或酯那样选择，其中 R^2 表示氢原子或甲氧基团。

14. 根据权利要求 1 到 12 中任意一个方法，其中该试剂和反应条件依照制备式 (I) 化合物或者该化合物之盐或酯那样选择，其中 R^2 表示氢原子。

15. 根据权利要求1中的方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物的盐或酯那样选择, 其中 R_1 表示 C_1-C_6 链烷酰基团, 它至少有一个如下定义的取代基(a^1)

取代基(a^1)

C_1-C_6 烷氧基团; C_1-C_6 烷硫基团; 取代的 C_1-C_6 烷氧基团, 它至少有一个如下定义的取代基(a^1); 取代的 C_1-C_6 烷硫基团, 它至少有一个如下定义的取代基(a^1); 式 Het^1-O- 基团, 其中 Het^1 定义如下; 式 Het^1-S- 基团, 其中 Het^1 如下定义; 苯氧基团, 其中该苯基部分是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e); 苯硫基团其中该苯基部分是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e); 氨基团; 单烷基氨基团和二烷基氨基团, 其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子; 羧基团; C_2-C_7 烷氧羰基团; 苯氧羰基团, 其中该苯基部分是没有取代的或至少有1个如权利要求1中定义的取代基(e); 芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有1个如权利要求1中定义的取代基(e); 式 $Het^1-CO-NH-$ 基团, 其中 Het^1 如下定义; C_1-C_6 脂族羧酸酰氨基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酰氨基团, 它至少有一个如下定义的取代基(f^1); 芳香羧酸酰氨基团, 其中该芳基部分是苯基团, 它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e); 氰基团; 卤原子; 羰基团; 式 $=NOR^3$ 基团; 杂环基团, 它有5和7个环原子, 环原子的1到4个是氮和/或氧和/或硫杂原子, 并且是没有取代的或至

少有一个如权利要求1中定义的取代基(e); C₄—C₁₀ 碳环芳基团,它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e); 磺基团; 环脂族烃基团,它有5到7个环碳原子和一到二个碳—碳双键; 环烷基团,它有3和7个环碳原子;

H e t¹ 表示杂环基团,它有4到6个环原子,环原子中1到4个是氮和/或氧和/或硫杂原子,它们是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(c),

R³ 表示氢原子; C₁—C₆ 烷基团,取代的C₁—C₆ 烷基团,它至少有一个如权利要求1中定义的取代基(g); C₃或C₄ 链烯基; C₃或C₄ 链炔基团; C₁—C₆ 脂族羧酸酐基团; 取代的C₁—C₆ 脂族羧酸酐基团,它至少有一个如下定义的取代基(f¹); 芳香羧酸酐基团,其中该芳基部分是C₆—C₁₀ 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e);

式H e t²—C O—基团,其中H e t² 表示杂环基团,它有5或6个环原子,环原子中一个是氮原子并且1或2是附加的氮和/或氧和/或硫杂原子,所述的杂环基团是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(c); C₂—C₁₁ 烷氧羰基团;

C₆或C₁₀ 环烷氧羰基团; 芳氧羰基团,其中该芳基部分是苯基团,它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e); 芳烷氧羰基团,其中该烷基部分是C₁—C₂ 并且该基团或每个芳基部分是苯基团,它是没有取代的或至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e);

取代基 (d¹)

卤原子；氰基团；氨基团；单烷基氨基团或二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 4 个碳原子；羧基团； C_2-C_6 烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_6 并且该基团或每个芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；

R^2 表示氢原子或甲氧基团；

A_r 表示没有取代的苯基团或取代的苯基团，它至少有一个如下定义的取代基 (b¹)；

取代基 (b¹)：

C_1-C_6 烷基团； C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；取代的 C_1-C_6 烷基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f¹)；取代的 C_1-C_6 烷氧基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f¹)；取代的 C_1-C_6 烷硫基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f¹)； C_2-C_4 链炔基团； C_2-C_4 链烯基团；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；羧基团； C_2-C_6 烷氧羰基团； C_1-C_6 脂族羧酸酐基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f¹)；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个权利要求 1 中定义的取代基 (e)； C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f¹)；

芳香羧酸酐基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e); C_1-C_4 烷基亚磺酰基团; C_1-C_4 烷基磺酰基团; 芳基亚磺酰基团, 其中该芳基部分是苯基团, 它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e); 芳基磺酰基团, 其中该芳基部分是苯基团, 它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e); 硝基团; 氰基团; 卤原子; 羟基团; 和巯基团;

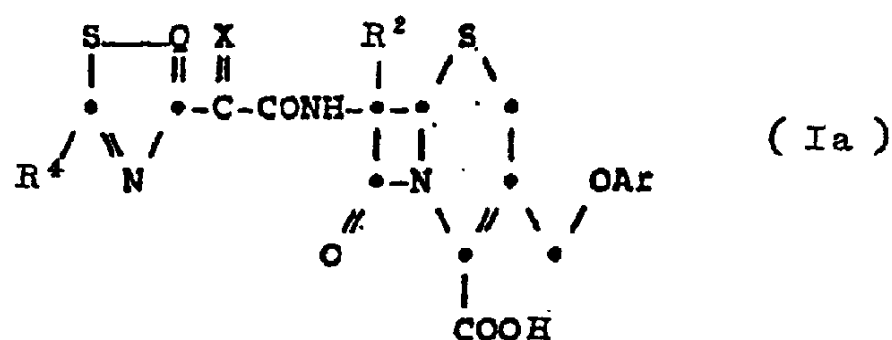
取代基 (f¹) :

C_1-C_6 烷基基团; C_1-C_6 烷基硫基团; 氨基团; 单烷基氨基团和二烷基氨基团, 其中该基团或每个烷基部分是 1 到 6 个碳原子; 氨基甲酰基团; 单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团, 其中该基团或每个烷基部分有 1 到 4 个碳原子; 羧基团; C_2-C_6 烷氧羰基团; 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是苯基团, 它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e); 芳基烷氧基羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_3 , 并且该基团或每个芳基部分是苯基团, 它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e); C_1-C_6 脂族羧酸酐基团; 芳香羧酸酐基团, 其中该芳基部分是苯基团, 它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e); C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团; 芳香羧酸酐氧基团, 其中该芳基部分是苯基团, 它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e); C_1-C_4 烷基亚磺酰基团; C_1-C_4 烷基磺酰基团; 芳基亚磺酰基团, 其中该芳基部分是苯基团, 它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e); 芳基磺酰基团,

其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (e)；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；和巯基团。

16. 根据权利要求 15 的方法，其中该试剂和反应条件依照制备式 (I) 化合物或盐或酯那样选择，其中 R^2 表示氢原子。

17. 根据权利要求 1 的方法，其中该试剂和反应条件依照制备式 (Ia) 化合物或其它的一种药用盐或酯那样选择：



(其中 Ar 和 R^2 如权利要求 1 中定义， R^4 表示氢原子或氨基团，Q 表示氮原子或 CH 基团和 X 表示 $=N-OR^3$ 基团或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 基团，这里：

R^3 如权利要求 1 中定义：

$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 相同或不同，并且每个表示氢原子，卤原子， C_1-C_{10} 烷基团或 C_1-C_{10} 烷基团，它至少有一个如权利要求 1 中的取代基 (g)；或者 X 表示两个氢原子或 1 个氢原子并且一个酰氨基团，在此该酰基部分是 C_1-C_{10} 脂族羧酸酰基团，取代的 C_1-C_{10} 脂族羧酸酰基团，它至少有一个如权利要求 1 中定义的取代基 (f)，芳香羧酸酰基团，其中该芳基团是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或

至少有一个如权利要求1中定义的取代基(e)。

18. 根据权利要求17中的方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物盐或酯那样选择, 其中X表示所述式 $=N-OR^3$ 或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 基团。

19. 根据权利要求17中的方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物的盐或酯那样选择, 其中X表示所述的式 $=N-OR^3$ 或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 基团并且 R^4 表示氨基团。

20. 根据权利要求17中的方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物的盐或酯那样选择, 其中 R^2 表示氢原子, X表示所述的式 $=N-OR^3$ 或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 并且 R^4 表示氨基团。

21. 根据权利要求17中的方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或者该化合物盐或酯那样选择, 其中:

A_r表示取代苯基团, 它至少有一个如下定义的取代基(b¹);

R^2 表示氢原子或甲氧基团;

R^4 表示氢原子或氨基团;

Q表示氮原子或CH基团;

X表示式 $=N-OR^3$ 或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 基团, 在这里:

R^3 表示: 氢原子; C_1-C_6 烷基团; 取代的 C_1-C_6 烷基团, 它至少有一个如下定义的取代基(g); C_3 或 C_4 链烯基团;

C_3 或 C_4 链炔基团; C_1-C_6 脂族羧酸酐基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团, 它至少有一个如下定义的取代基(f¹);

芳香羧酸酐基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或者至少有一个如下定义的取代基(e); 式 Het^2-CO-

基团，其中 $H \circ t^2$ 表示杂环基团，它有 5 或 6 个环原子，环原子中一个是氮原子，并且 1 或 2 个是附加的氮和/或氧和/或硫杂原子，所述杂环基团是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (c)； C_2-C_{11} 烷氧羰基团； C_5 或 C_6 环烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_2 ，并且该基团或每个芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；和 $R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 是相同或不同的，并且每个表示氢原子，卤原子， C_1-C_6 烷基团或 C_1-C_6 烷基团，它至少有一个如下定义的取代基 (g)；

取代基 (b¹)

C_1-C_6 烷基团； C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；取代的 C_1-C_6 烷基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f¹)；取代的 C_1-C_6 烷氧基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f¹)；取代的 C_1-C_6 烷硫基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f¹)； C_2-C_4 链炔基团； C_2-C_4 链烯基团；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；羧基团； C_2-C_5 烷氧羰基团； C_1-C_6 脂族羧酸酐基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f¹)；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} ，并且是没有取代的或至少有一个如下定义

的取代基 (e)； C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团，它至少有一个如下定义的取代基 (f)；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} ，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)； C_1-C_4 烷基亚磺酰基团； C_1-C_4 烷基磺酰基团；芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；芳香磺酰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；和巯基团；

取代基 (c)

氧原子； C_1-C_6 烷基团；羰基团；巯基团； C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；单烷基氨基羰基和二烷基氨基羰基，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子； C_1-C_6 亚烷基团；取代的 C_1-C_6 亚烷基团，它至少有一个选自如下定义的取代基 (d)； C_1-C_6 脂族羧酸酐基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团，它至少有一个选自如下定义的取代基 (d)；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)； C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团：它至少有一个选自如下定义的取代基 (d)；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)； C_1-C_6 烷硫基团；取代的 C_1-C_6 烷

硫基团，它至少有一个选自如下定义的取代基 (d)；芳硫基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)； C_1-C_6 烷磺酰基团； C_1-C_6 烷亚磺酰基团；芳亚磺酰基团；其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)；芳磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)；单烷基氨基磺酰基团和二烷基氨基磺酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；和磺基团；

取代基 (d)

卤原子、氰基团、氨基团、单烷基氨基团，和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子、羧基团、 C_2-C_7 烷氧羰基团、芳氧羰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (e)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (e)；

取代基 (e)：

羟基团、 C_1-C_6 烷基团、 C_1-C_6 烷氧基团、 C_1-C_6 氨基烷基团、硝基团、氰基团和卤原子；

取代基 (f¹)：

C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；氨基团；单烷基氨基团

和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分是1到6个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有1到4个碳原子；羧基团； C_2-C_9 烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如上定义的取代基(e)；芳基烷氧基羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_3 并且该基团或每个芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如上定义的取代基(e)； C_1-C_9 脂族羧酸酐基团；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如上定义的取代基(e)； C_1-C_9 脂族羧酸酐氧基团；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如上定义的取代基(e)； C_1-C_4 烷基亚磺酰基团； C_1-C_4 烷基磺酰基团；芳基亚磺酰基团，其中该苯基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如上定义的取代基(e)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是苯基团，它是没有取代的或至少有一个如上定义的取代基(e)；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；和巯基团；

取代基 (g)

卤原子；羧基团； C_2-C_7 烷氧羰基团，取代的 C_2-C_7 烷氧羰基团，它至少有一个选自如上定义的取代基(a)；芳氧羰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的，或至少有一个选自如上定义的取代基(e)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e)； C_2-C_7

烷氧羰氧基；取代的 C_2-C_7 烷氧羰氧基团；它至少有一个选自如上定义的取代基 (a)；芳氧羰氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；芳烷氧羰氧基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每一个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；杂环基团，它有 5 到 7 个环原子，环原子中 1 到 4 个是选自氮、和/或氧和/或硫杂原子，该杂环基团是单环的或稠合到苯环上或稠合到另一个这样的杂环基团上，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (c)； C_1-C_6 烷硫基团；取代的 C_1-C_6 烷硫基团，它至少有一个选自如上定义的取代基 (a)；芳硫基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)； C_1-C_6 烷基亚磺酰基团； C_1-C_6 烷基磺酰基团；芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；单烷基氨基磺酰基团和二烷基氨基磺酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；磺基团；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子； C_3-C_7 环烷基团； C_6-C_{10} 碳环芳基团；它是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)；

取代基 (i) :

羧基团; 氨基甲酰基团; 单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团, 其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子; C_2-C_7 烷氧羰基团; 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e); 芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e)。

22. 根据权利要求 17 中的方法, 其中该试剂和反应条件依照制备式 (I) 化合物或者该化合物盐或酯那样选择, 其中该头孢烯系的 7 位基团是: 4-噻唑基乙酰基、2-氨基-4-噻唑基乙酰基、2-(2-氨基噻唑-4-基)-4-羧基-丁-2-烯酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -甲酰氨基乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -羟基亚氨基乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -甲氧亚氨基乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -乙氧亚氨基乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -烯丙氧基亚氨基乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(2-丙炔氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(羧甲氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(1-羧基-1-甲基乙氧基亚氨基)乙酰基、 α -(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)- α -羟基亚氨基乙酰基、 α -(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)- α -甲氧亚氨基乙酰基、 α -(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)- α -乙氧亚氨基乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(乙氧羰氧亚氨基)乙酰

基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(甲氧羰氧亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(异丙氧羰氧亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —甲基氨基甲酰氧基亚氨基乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —乙基氨基甲酰氧基亚氨基乙酰基)、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(环己氧羰氧基亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(2—氧代—5—甲基—1,3—二恶烯基—4—基甲氧亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基) β —氯丙烯酰基、 α —(2—氨基乙氧亚氨基)— α —(2—氨基噻唑—4—基)乙酰基、 α —(2—氨基—2—羧乙氧亚氨基)— α —(2—氨基噻唑—4—基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(2—甲基氨基乙氧亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(2—二甲基氨基乙氧亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(氰甲氧亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(氟甲氧亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(二氟甲氧亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(丁酰氧基亚氨基)乙酰基、 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(2—氨基乙氧羰氧亚氨基)乙酰基或 α —(2—氨基噻唑—4—基)— α —(α —羧基—3,4—二羟苄氧亚氨基)乙酰基团。

23、根据权利要求1中的方法，其中该试剂和反应条件依照制备式(I)化合物或该化合物盐或酯那样选择，其中在头孢烯系统的7位基团是： α —氨基— α —苄基乙酰基， α —氨基— α —(4—羟基—苄基)乙酰基， α —羟基— α —苄基乙酰基， α —甲酰氧基— α —苄基乙酰基， α —磺基— α —苄基乙酰基， α —羧基— α —(4—

羟基苯基)乙酰基, α -(4-羟基烟酰基氨基)- α -(4-羟基苯基)乙酰基, α -(4-乙基-2,3-二氧-1-咪唑基羰基氨基)- α -(4-羟基苯基)乙酰基, α -(2-氨基甲基苯基)乙酰基, α -氨基- α -(环己-1,4-二烯基)乙酰基, 氰乙酰基, 2-噻吩基乙酰基, α -(甲氧基亚氨基)- α -(2-咪唑基)乙酰基, (2-氨基-4-噻唑基)乙酰基, 2-(2-氨基-4-噻唑基)-4-羧基异巴豆酰基, α -(2-氨基-4-噻唑基)- α -甲酰胺基)乙酰基, 4-咪唑基硫代乙酰基, 1-且-四唑基乙酰基, 二氟甲基硫代乙酰基, 氟甲基硫代乙酰基、氰甲基硫代乙酰基、(2-氨基-2-羧乙硫基)乙酰基或4-(α -氨基甲酰基- α -羧亚甲基)-1,3-二硫杂丁环基羰基团。

24. 根据权利要求1到23中的任意一种方法, 其中该试剂和反应条件依照制备如下的诸化合物, 它们的药用盐或酯那样选择, 这些化合物是:

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-羟基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸;

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-羟基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸;

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-羟基亚氨基)乙氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸;

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-羟基亚氨基)乙酰氨基]-3-(4-甲亚磺酰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸;

7—〔2—(2—氨基噻唑—4—基)—2—(顺式—羟基亚氨基)乙酰氨基〕—3—(4—乙酰基苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸；

7—〔2—(2—氨基噻唑—4—基)—2—(顺式—羟基亚氨基)乙酰氨基〕—3—(4—乙酰基—3—羟基苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸；

7—〔2—(2—氨基噻唑—4—基)—2—(顺式—羟基亚氨基)乙酰氨基〕—3—(4—乙酰氨基苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸；

7—〔2—(2—氨基噻唑—4—基)—2—(顺式—羟基亚氨基)乙酰氨基〕—3—(3, 4, 5—三甲氧基苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸。

25. 根据权利要求1至23中的任意一种方法，其中该试剂和反应条件依照制备如下化合物或它们的盐或酯那样选择，这些化合物是：

7—氨基—3—(3—氟苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸；

7—氨基—3—(3, 4—二氟苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸；

7—氨基—3—(3—氰基苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸；

7—氨基—3—(4—甲亚磺酰基苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸；

7—氨基—3—(4—乙酰基苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸；

7—氨基—3—(4—乙酰基—3—羟基苯氧基)甲基—3—头孢烯—4—羧酸；

7-氨基-3-(4-乙酰氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸；

7-氨基-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸。

26. 把一种药用载体或稀释剂与一种抗菌素混合，制备治疗细菌感染用的药用组合物的方法，其中该抗菌素至少是一种在权利要求1到6和8到24中定义的一种化合物，其中 R^1 表示酰基团。

3-芳氧甲基-头孢菌素衍生物，它们的

制备和医药上的用途

本发明涉及一系列新的头孢菌素衍生物，这类物质在3-位有一个芳氧甲基基团，更确切地说有一个任意取代的苯氧甲基基团，和它们在7-位有一个氨基或者任意取代的酰氨基基团。它们是头孢菌素抗菌素或者是制备具有广谱杀菌活性的头孢菌素抗菌素的前体。本发明也提供了一种制备这类新化合物的工艺以及使用这些化合物的方法和组合物。

自从廿世纪50年代开始首次发现头孢菌素抗菌素系列以来，这类抗菌素领域始终引起人们极大的兴趣同时已经发现许多头孢菌素在治疗微生物传染病上有重要的实际用途。七十年代，这些最早发现实际使用的头孢菌素开始逐渐成为一般化地使用，它们可能被称做“第一代”并且以头孢唑啉做为代表。在这些抗菌素使用时期它们是非常好的，但是在过去和现在它们对于能够产生内酰胺酶的微生物敏感，因而这些微生物对于这种抗菌素有抗性，结果这种第一代头孢菌素抗菌素随着时间使用价值而减少。另一类头孢菌素克服了产生内酰胺酶的微生物抗性问题，它们可以称做“第二代”，这组头孢菌素抗菌素的代表是头孢美唑和cefotiam（头孢替安）。在近年里，我们已经看到了一种第三代头孢菌素抗菌素出现的苗头，通过较广的抗菌活性谱，尤其是杀革兰氏阴性菌上，可以从第二代头孢菌素中把它们区分出来。现在许多希望系于这种第三代头孢菌素抗菌素上，具体地说要找到一种抗菌素，该抗菌素具有杀葡萄球菌属抗二甲氧苯青霉素的活

性，特别在医院里已经发现该菌素是众多死亡的原因并且对于病人和医师来说它也是很困难和使人苦恼的问题。到目前写此文件为止，据我们所知，这项研究表明还没有结果。

我们现在令人吃惊地发现了一系列头孢菌素衍生物，该物有广谱的杀菌活性并且使人意料不到的是它对葡萄球菌属的抗二甲氧苯青霉素菌系显然敏感。也认为该化合物对于人和其它动物有合乎要求的低毒性，人们希望这些化合物将找到有实际意义的治疗应用。本发明的化合物特征是在3-位有任意取代的苯氧甲基基团。

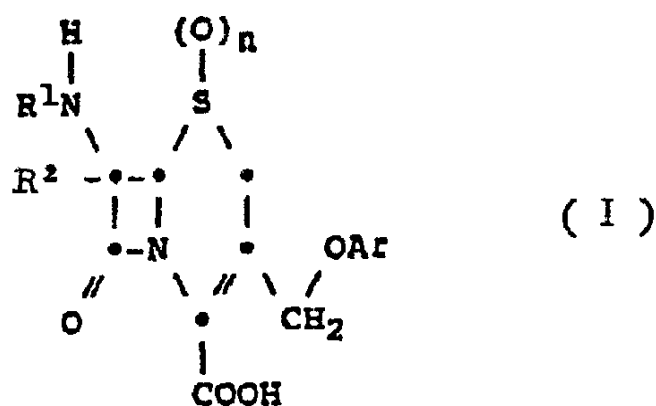
令人惊奇的是，尽管在3-位上有这种任意取代的苯氧甲基基团化合物以前没有公开披露过，但是在大量的现有技术中，这种化合物通常被参考情报概括在3-位上有一种广范围的基团，如在日本专利申请公开号（即在审查前为公众查阅披露的）No. Sho 60-41681。但是显然这种基团的存在导致本发明的化合物产生没有预料到的活性。

因而本发明的一个目的是提供一系列新的头孢菌素衍生物，它的特征是在3-位存在一个任意取代的苯氧甲基基团，它是一类高活性的抗菌素，或者是高活性抗菌素的前体。

本发明的另一个目的是提供一种含有这种头孢菌素抗菌素的药用组合物，提供一种使用这样的头孢菌素抗菌素处理或预防细菌传染的方法。

本发明的其它目的和特点如同本说明书描述的方法也是显而易见的。

本发明的化合物是式I的头孢菌素衍生物和药学上可用的盐和酯



其中

R' 代表一个氢原子或一个选自下述基团的酰基团：C₁-C₁₀ 链烷酰基团；取代的C₁-C₁₀链烷酰基至少有一个选自下述定义的取代基(a)；C₃-C₁₀链烯酰基团；取代的C₃-C₁₀链烯酰基团，它至少有一个选自如下定义的取代基(a)；C₃-C₆炔酰基；碳环芳香羧酸酰基基团，它有7到11个碳原子，该碳原子是未取代的或者至少有一个选自如下定义的取代基(b)；或Het-CO-基团，基中Het表示一个杂环基团，它有4到7个环原子，这些环原子1到4个是选自氮，氧和硫杂原子组成的基团，杂环基团是没有取代的或者至少有一个选自如下定义的取代基(c)；环烷基羧基团，其中该环烷基部分有3到7个环碳原子，并且是没有取代的或者至少有一个选自如下定义的取代基(b)；

R₂代表氢原子或C₁-C₄烷氧基团；

Ar代表一个苯基团或一个取代的苯基团，它至少有一个选自如下定义的取代基(b)；

取代基 (a) :

C_1-C_6 烷氧基团; C_1-C_6 烷硫基团; 取代的 C_1-C_6 烷氧基团, 它至少有一个如下定义的取代基(d); 取代的 C_1-C_6 烷硫基团, 它至少有一个如下定义的取代基(d)式Het-O-基团, 其中Het定义如上; 式Het-S-其中Het定义如上; 芳氧基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e); 芳硫基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e); 氨基团; 单烷基和二烷基氨基团, 其中该基团或每一个烷基部分有1到6个碳原子; 氨基甲酰基团, 单烷基和二烷基氨基甲酰基团, 其中该基团或每一个烷基部分有1到6个碳原子; 羧基团; C_2-C_{11} 烷氧羰基团; 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e); 芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 该基团或每一个芳基部分是 C_6-C_{10} , 是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e); C_1-C_6 脂族羧酸酐基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团, 它至少有一个如下定义的取代基(f); 碳环芳香羧酸酐基团, 其中芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e); C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团; 取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团, 它至少有一个如下定义的取代基(f); 碳环芳香羧酸酐氧基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e); 或Het-CO-O-基团, 其中Het定义如上; 式Het-CO-NH-基团, 其中Het定义如上; C_1-C_6 脂族羧酸酐氨基团; 取代 C_1-C_6 脂族羧酸酐氨基团, 它至少有一个如下定义的取代基(f); 芳香羧酸酐氨基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e); C_1-C_6 烷基亚磺酰基团; C_1-C_6 烷基磺酰基团; 芳基亚磺酰基团, 其中该芳基部分

是C₆-C₁₀碳环，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是C₆-C₁₀碳环，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e)；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团；巯基团；式=NO-R³基团；有5到7个环原子的杂环基团，这些环原子中从1到4个是氮、氧、硫杂原子，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(c)；C₆-C₁₀碳环芳基团，它是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e)；磺基团；环脂炔基团，它有5到7个环碳原子和一个或两个碳-碳双键；环烷基团，它有3到7个环碳原子；

R³表示：氢原子；C₁-C₆烷基团；取代的C₁-C₆烷基团，它至少有一个如下定义的取代基(g)；C₂-C₆链烯基团；C₂-C₆链炔基团；芳烷基团，其中该烷基部分是C₁-C₄，并且该基团有1到3个芳基部分，每个芳基是C₆，或者该基团有一个芳基部分，它是C₆-C₁₄，所说的芳基部分或多个芳基部分是没有取代的或者至少有一个如下定义的取代基(e)；C₃-C₇环烷基团；C₁-C₆脂族羧酸酰基团；取代的C₁-C₆脂族羧酸酰基团；它至少有一个如下定义的取代基(f)；芳香羧酸酰基团，其中该芳基部分是C₆-C₁₀碳环，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e)；式Het-CO-基团，其中Het定义如上；C₂-C₁₁烷氧羰基团；C₄-C₆环烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是C₆-C₁₀碳环，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e)；芳烷基氧羰基团，其中该烷基部分是C₁-C₄，并且该基团或每一个芳基团是C₆-C₁₀碳环，并且是没有取代的或至少有一个如下定义的取代基(e)；杂环基团，它有5到7个环原子，环原子中1到4个是氮、氧、硫原子，所说的杂环基团是单环的或耦合到一个苯环上的或耦合到另一个这样的杂环基团上，并且是没

有取代的或至少有一个如下定义的取代基 (c)； 2-苯并[c]呋喃基团，它没有取代的或者至少有一个如下定义的取代基 (e)；氨基甲酰基团；或单烷基或二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；

取代基 (b)：

C_1-C_6 烷基团； C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；取代的 C_1-C_6 烷基团，它至少有一个取代基选自如下定义的取代基 (f)；取代的 C_1-C_6 烷氧基团，它至少有一个选自如下定义的取代基 (f)；取代的 C_1-C_6 烷硫基团，它至少有一个选自如下定义的取代基 (f)； C_2-C_6 链烯基团； C_2-C_6 链炔基团；芳烷氧基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (h)；氨基团；单烷基氨基和二烷基氨基基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有 1 到 6 个碳原子；羧基团； C_2-C_{11} 烷氧羰基团； C_2-C_{11} 烷氧羰氧基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (h)；芳氧羰氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或者至少有一个选自如下定义的取代基 (h)；芳烷氧基羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (h)；芳烷氧基羰氧基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基 (h)； C_1-

C_6 脂族羧酸酐基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团，它至少有一个选自如下定义的取代基(f)；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(h)； C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团，它至少有一个选自如下定义的取代基(f)；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(h)； C_1-C_6 脂族羧酸酐氨基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氨基团，它至少有一个选自如下定义的取代基(f)；芳香羧酸酐氨基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(h)； C_1-C_6 烷基亚磺酰基团； C_1-C_6 烷基磺酰基团； C_1-C_6 烷基磺酰氨基团；芳基亚磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(h)；芳基磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(h)；磺基团；芳基磺酰氨基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(h)； C_1-C_4 亚烷基团； C_1-C_3 亚烷二氧基团；硝基团；氰基团；卤原子；羟基团和巯基团；

取代基(c)

氧原子(形成一个氧代基团)； C_1-C_6 烷基团；羧基团；巯基团； C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子；单烷基氨基甲酰基和二烷基氨基甲酰基，其中该基团或每个烷基部分有1到6个

碳原子； C_1-C_6 亚烷基团；取代的 C_1-C_6 亚烷基团，它至少有一个选自如下定义的取代基(i)； C_1-C_6 脂族羧酸酐基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐基团，它至少有一个选自如下定义的取代基(d)；芳香羧酸酐基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(e)； C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团，它至少有一个选自如下定义的取代基(d)；芳香羧酸酐氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(e)； C_1-C_6 烷硫基团；取代的 C_1-C_6 烷硫基团，它至少有一个选自如下定义的取代基(d)；芳硫基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} ，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(e)； C_1-C_6 烷亚磺酰基团； C_1-C_6 烷磺酰基团；芳亚磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(e)；芳磺酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(e)；单烷基氨基磺酰基团和二烷基氨基磺酰基团，其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子；和磺基；

取代基(d)

卤原子、氰基团、氨基团、单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子、羧基团、 C_2-C_7 烷氧羰基团、芳氧羰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的和芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的。

取代基 (e):

羧基团、 $C_1 - C_6$ 烷基团、 $C_1 - C_6$ 烷氧基团、 $C_1 - C_6$ 氨基烷基团、硝基团、氰基团和卤原子;

取代基 (f):

$C_1 - C_6$ 烷氧基团; $C_1 - C_6$ 烷硫基团; 取代的 $C_1 - C_6$ 烷硫基团, 它至少有一个选自氨基团和单烷基氨基团和二烷基氨基团的取代基, 其中该基团或每个烷基部分是 $C_1 - C_6$; 氨基团; 单烷基或二烷基氨基团, 其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子; 氨基甲酰基团; 单烷基或二烷基氨基甲酰基团, 其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子; 羧基团; $C_2 - C_7$ 烷氧羰基团; 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是 $C_6 - C_{10}$ 碳环, 并且是没有取代的; 芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 $C_1 - C_4$, 并且该基团或每个芳基部分是 $C_6 - C_{10}$ 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e); $C_1 - C_6$ 脂族羧酸酰基团; 取代的 $C_1 - C_6$ 脂族羧酸酰基团, 它至少有一个选自如上定义的取代基 (d); 芳香羧酸酰基团, 其中该芳基部分是 $C_6 - C_{10}$ 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e); $C_1 - C_6$ 脂族羧酸酰氧基团; 取代的 $C_1 - C_6$ 脂族羧酸酰氧基团, 它至少有一个选自如上定义的取代基 (d); 芳香羧酸酰氧基团, 其中该芳基部分是 $C_6 - C_{10}$ 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e); 磺基团; $C_1 - C_6$ 烷基亚磺酰基团; $C_1 - C_6$ 烷基磺酰基团; 芳基亚磺酰基团, 其中该芳基部分是 $C_6 - C_{10}$ 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基 (e); 芳基磺酰基团, 其中该芳基部分是 $C_6 - C_{10}$ 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上

上定义的取代基(e);硝基团;氨基团;卤原子;羟基团;和巯基团;

取代基(g):

卤原子;羧基团; C_2-C_7 烷氧羰基团;取代的 C_2-C_7 烷氧羰基团,它至少有一个选自如上定义的取代基(d);芳氧羰基团,其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环,并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e);芳烷氧羰基团,其中该烷基部分是 C_1-C_4 ,并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环,并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e); C_2-C_7 烷氧羰氧基团;取代的 C_2-C_7 烷氧羰氧基团,它至少有一个选自如上定义的取代基(d);芳氧羰氧基团,其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环,并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e);芳烷氧羰氧基团,其中该烷基部分是 C_1-C_4 ,并且该基团或每一个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环,并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e);杂环基团,它有5到7个环原子,环原子中有1到4个是选自氮、氧和硫杂原子,所说的杂环基团是单环的或稠合到苯环上或稠合到另一个这样的杂环基团上,并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(c); C_1-C_6 烷硫基团;取代的 C_1-C_6 烷硫基团,它至少有一个选自如上定义的取代基(d);芳硫基团,其中该芳基部分是 C_6-C_{10} ,并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(e); C_1-C_6 烷基亚磺酰基团; C_1-C_6 烷基磺酰基团;芳基亚磺酰基团,其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环,并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(e);芳基磺酰基团,其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环,并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(e);单烷基氨基磺酰基团和二烷基氨基磺酰基团;

磺酰基，其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子；磺基团；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子；氨基团；单烷基氨基团和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子； C_3-C_7 环烷基团； C_6-C_{10} 碳环芳基团，它是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e)；

取代基(h)：

C_1-C_6 烷基团； C_1-C_6 烷氧基团； C_1-C_6 烷硫基团；氨基团；单烷基氨基和二烷基氨基团，其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子；氨基甲酰基团；单烷基氨基甲酰基和二烷基氨基甲酰基团，其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子；羧基团； C_2-C_7 烷氧羰基团；芳氧羰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e)；芳烷氧羰基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e)； C_1-C_6 脂族羧酸酰基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酰基团，它至少有一个选自如上定义的取代基(d)；芳香羧酸酰基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e)； C_1-C_6 脂族羧酸酰氧基团；取代的 C_1-C_6 脂族羧酸酰氧基团，它至少有一个选自如上定义的取代基(d)；芳香羧酸酰氧基团，其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e)； C_1-C_6 烷基亚磺酰基团； C_1-C_6 烷基磺酰基团；芳基亚磺酰基团；其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取

代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e);芳基磺酰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e);硝基团; 氰基团; 卤原子; 羟基团; 和巯基团;

取代基(i)

羧基团; 氨基甲酰基团; 单烷基氨基甲酰基团和二烷基氨基甲酰基团, 其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子; C_2-C_7 烷氧羰基团; 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e);芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环, 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取代基(e);

本发明也提供了一种处理细菌感染的药学组合物并且包括一种有效量的抗菌素, 其中该抗菌素选自如上表明的式 I 化合物及其它们药用的盐和酯, 在该化合物中 R' 表示所述的酰基团。

本发明进而提供了一种处理动物的方法, 最好是哺乳动物, 它可以是人, 该动物受到了一种细菌传染(包括抗二甲氧苯青霉素的葡萄球菌), 通过对所说动物给予有效量的抗生素, 其中该抗菌素选自如上表明的式 I 化合物及其它们药用盐和酯, 在该化合物中 R' 表示所述的酰基团。

在本发明的化合物中, Ar表示苯基团, 它可以是没有取代的或至少可以有一个选自如上定义和如下例举的取代基(b)。在Ar表示一个取代的苯基团时, 它可以有1到5个这样的取代基同时有两个或多个取代基时, 这些取代基彼此之间可以是相同的或不同的。这样的取代基例子有:

C₁-C₆烷基团，它可以是有1到6个碳原子的直链或支链的烷基团，这种烷基团的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、己基、异己基和2-甲基戊基团，在这些基团中优选甲基、乙基、丙基和丁基团，一般甲基团为最佳；

C₁-C₆烷氧基团，它可以有1到6个碳原子的直链或支链的烷氧基团，这种烷氧基团的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基、戊氧基、异戊氧基、2-甲基丁氧基、己氧基、异己氧基和2-甲基戊氧基团，在这些基团中优选甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基团，一般甲氧基团为最佳。

C₁-C₆烷硫基团，它可以是有1到6个碳原子的直链或支链的烷硫基团，这种烷硫基团的例子包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲-丁硫基、叔-丁硫基、戊硫基、异戊硫基、2-甲基丁硫基、己硫基、异己硫基和2-甲基戊硫基团，在这些基团中优选甲硫基、乙硫基、丙硫基和丁硫基团，一般甲硫基团为最佳。

取代的C₁-C₆烷基、烷氧基、或烷硫基团，这至少有一个选自如上定义并且如下例举的取代基(f)，如上面例举的是该母体的烷基、烷氧基和烷硫基团，有关取代的基团和取代基一般例举在另外处；这种取代基团的具体例子包括三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、氟甲基、1-氟基乙基、2-氟基乙基、3-氟基丙基、3-氟基丁基、4-氟基丁基、5-氟基戊基、6-氟基己基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、6-羟己基、羧甲基、甲氧羰基甲基、2-甲氧羰基乙基、氨基甲基、2-氨基乙基、(甲基氨基)甲基、(二甲基氨基)甲基、2-(二甲基氨基)乙基、(2-氨基乙基硫基)甲基、2

-氨基乙硫基、氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、4-氨基甲酰基丁基、5-氨基甲酰基戊基、6-氨基甲酰基己基、(二甲基氨基甲酰基)甲基、2-(二甲基氨基甲酰基)乙基、硫基甲基和2-硫基乙基团和取代的烷氧基和相应于这些取代烷基团的烷硫基团； C_2-C_6 链烯基团，它们有2到6个碳原子并且可以是直链或支链的基团；这些实例包括乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、异丙烯基、甲代烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-丙基烯丙基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-丁基乙烯基、2-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、3-甲基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、3-甲基-1-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基和3-甲基-1-己烯基团，这些烯基团中优选乙烯基、烯丙基、丁烯基和戊烯基团，乙烯基和烯丙基团最好。

C_2-C_6 链炔基团，它们有2到6个碳原子，并且可以是直链或支链的基团；这些实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(即炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、3-甲基-1-丁炔基、3-甲基-2-丁炔基、3-甲基-3-丁炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-甲基-2-戊炔基、3-甲基-3-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基和3-甲基-1-己炔基，这些炔基团中优选乙炔基、炔丙基、丁炔基和戊炔基团，乙炔基和炔丙基最好；

芳烷氧基团，其中该烷基部分是 C_1-C_4 ，并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} 碳环，并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义的取

代基(h);该烷基部分可以是如上列举的有1到4个碳原子的任意一个烷基团,但优选的是甲基、乙基或丙基团,较好的是甲基或乙基团,并且最佳的是甲基团,该芳基部分优选是苯基或萘基(1或2萘基)团,它可以是取代的或没有取代的;优选芳烷氧基团是苄氧基、苄乙氧基、1-苄基乙氧基、3-苄基丙氧基、2-苄基丙氧基、1-苄基丙氧基和4-苄基丁氧基团;

氨基团;

单烷基氨基和二烷基氨基团,其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子,例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、戊基氨基、异戊基氨基、己基氨基、异己基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基、二丁基氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、甲基丁基氨基和乙基丙基氨基团。

氨基甲酰基团;

单烷基氨基甲酰基和二烷基氨基甲酰基团,其中该基团或每个烷基部分有1到6个碳原子,例如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基、异丁基氨基甲酰基、仲-丁基氨基甲酰基、叔-丁基氨基甲酰基、戊基氨基甲酰基、异戊基氨基甲酰基、己基氨基甲酰基、异己基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、二丙基氨基甲酰基、二异丙基氨基甲酰基、二丁基氨基甲酰基、甲基乙基氨基甲酰基、甲基丙基氨基甲酰基、甲基丁基氨基甲酰基和乙基丙基氨基甲酰基团;

羧基团

$C_2 - C_{11}$, 优选 $C_2 - C_7$, 烷氧基羧基团 (即该烷氧基部分有1到10

个, 优选有 1 到6个碳原子, 并且可以是如上列举的任意烷氧基团, 例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲-丁氧基羰基、叔-丁氧基羰基、1-乙基丙氧基羰基、1,1-二丙基丁氧基羰基、戊氧基羰基、异戊氧基羰基、2-甲基丁氧基羰基、己氧基羰基、异己氧基羰基、2-甲基戊氧基羰基、庚氧基羰基、辛氧基羰基、2-乙基己氧基羰基、壬氧基羰基和癸氧基羰基;

C_2-C_{11} 烷氧羰基团, 优选是 C_2-C_7 烷氧羰基团 (即烷氧基部分有1到10个碳原子, 优选有1到6个碳原子, 并且可以是任意如上例举的烷氧基团), 例如甲氧羰氧基、乙氧羰氧基、丙氧羰氧基、异丙氧羰氧基、丁氧羰氧基、异丁氧羰氧基、仲-丁氧羰氧基、叔-丁氧羰氧基、1-乙基丙氧羰氧基、1,1-二丙基丁氧羰氧基、戊氧羰氧基、异戊氧羰氧基、2-甲基丁氧羰氧基、己氧羰氧基、异己氧羰氧基、2-甲基戊氧羰氧基、庚氧羰氧基、辛氧羰氧基、2-乙基己氧羰氧基、壬氧羰氧基和癸氧羰氧基; 芳氧羰基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义和如下例举的取代基(h), 尤其是苯氧羰基团和萘氧羰基(1和2-)基团, 它们可以是取代的或没有取代的;

芳氧羰氧基团, 其中该芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义和如下例举的取代基(h), 尤其是苯氧羰氧基和萘氧羰氧基(1-和2-)基团, 它们可以是取代的或没有取代的;

芳烷氧羰基团, 其中该烷基部分是 C_1-C_4 , 优选是 C_1-C_3 , 并且较好是 C_1 或 C_2 , 并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} , 并且是没有取代的或至少有一个选自如上定义和如下例举的取代基(h), 尤其是苯氧羰基、苯乙氧羰基、1-苯基乙氧羰基、3-苯基丙氧羰基, 对-硝基苯

氧羰基和苯甲氧羰基(1-和2-)基团,它们可以是取代的或没有取代的;

芳烷氧羰氧基团,其中该烷基部分是 C_1-C_4 ,优选是 C_1-C_3 ,并且较好是 C_1 或 C_2 ,并且该基团或每个芳基部分是 C_6-C_{10} ,并且是没有取代的或至少有一个如上定义和如下例举的取代基(h),尤其是苄氧羰氧基、苄乙氧羰氧基、1-苄乙氧羰氧基、3-苄丙氧羰氧基、对-硝基苄氧羰氧基和苯甲氧羰氧基(1-和2-)基团,它们可以是没有取代的或取代的;

C_1-C_6 脂族羧酸酐基团,它可以是没有取代的或可以至少有一个如上定义和如下例举的取代基(f);它们可以是有1到6个碳原子的直链或支链的链烷酐基团,这些基团的实例包括甲酐基、乙酐基、丙酐基、丁酐基、异丁酐基、戊酐基、异戊酐基、新戊酐基和己酐基团,在这些基团中甲酐基和乙酐基团是较好的;

芳香羧酸酐基团,其中该芳基部分是 C_6-C_{10} ,并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(h),例如苯甲酐基,1-萘酐基和2-萘酐基团并且这样基团带一个或多个取代基(h);

C_1-C_6 脂族羧酸酐氧基团,它可以是没有取代的或至少有一个选自如上定义和如下例举的取代基(f);这些基团可以是有1到6个碳原子的直链或支链链烷酐氧基团,这些基团的实例包括甲酐氧基、乙酐氧基、丙酐氧基、丁酐氧基、异丁酐氧基、戊酐氧基、异戊酐氧基、新戊酐氧基和己酐氧基团,在这些基团中甲酐氧基和乙酐氧基团是较佳的;这样的基团可以是取代的或没有取代的。

芳香羧酸酐氧基团,其中该芳基部分是 C_6-C_{10} ,并且是没有取代的或至少有一个选自如下定义的取代基(h),例如象苯甲酐氧基、1-萘酐氧基和2-萘酐氧基团并且这样的基团带一个或多个取代基(h);

C_1-C_{10} 脂族羧酸酐基团，它可以是没有取代的或可以至少有一个选自如上定义和如下例举的取代基(f)；这些基团可以是有1到6个碳原子的直链或支链的链烷酐基团，这些基团的实例包括甲酐氨基、乙酐氨基、丙酐氨基、丁酐氨基、异丁酐氨基、戊酐氨基、异戊酐氨基、新戊酐氨基和己酐氨基团，在这些基团中甲酐氨基和乙酐氨基是较佳的；这样的基团可以是取代的或没有取代的。

芳香族羧酐氨基，其芳基部分为 C_6-C_{10} ，是未取代的或至少有一个选自下面定义的取代基(h)的取代基，例如苯甲酐氨基、1-萘甲酐氨基和2-萘甲酐氨基基团，以及带有一个或多个取代基(h)的这类基团；

磺基基团；

C_1-C_{10} 烷基亚磺酐基团，可以是含有1-6个碳原子的直链或支链烷基亚磺酐基团，实例包括甲基亚磺酐基、乙基亚磺酐基、丙基亚磺酐基、异丙基亚磺酐基、丁基亚磺酐基、异丁基亚磺酐基、仲丁基亚磺酐基、叔丁基亚磺酐基、戊基亚磺酐基、异戊基亚磺酐基、2-甲基丁基亚磺酐基、己基亚磺酐基、异己基亚磺酐基和2-甲基戊基亚磺酐基团，其中甲基亚磺酐基、乙基亚磺酐基、丙基亚磺酐基和丁基亚磺酐基是优选的，一般甲基亚磺酐基是最优选的；

C_1-C_{10} 烷基磺酐基团，可以是含有1-6个碳原子的直链或支链烷基磺酐基团，实例包括甲基磺酐基、乙基磺酐基、丙基磺酐基、异丙基磺酐基、丁基磺酐基、异丁基磺酐基、仲丁基磺酐基、叔丁基磺酐基、戊基磺酐基、异戊基磺酐基、2-甲基丁基磺酐基、己基磺酐基、异己基磺酐基和2-甲基戊基磺酐基，其中甲基磺酐基、乙基磺酐基、丙基磺酐基和丁基磺酐基是优选的，一般甲基磺酐基是最优选的；

$C_1 - C_6$ 烷基磺酰氨基团，可以是含有1 - 6个碳原子的直链或支链烷基磺酰氨基团，实例包括甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基、丙基磺酰氨基、异丙基磺酰氨基、丁基磺酰氨基、异丁基磺酰氨基、仲丁基磺酰氨基、叔丁基磺酰氨基、戊基磺酰氨基、异戊基磺酰氨基、2 - 甲基丁基磺酰氨基、己基磺酰氨基、异己基磺酰氨基和2 - 甲基戊基磺酰氨基，其中甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基、丙基磺酰氨基和丁基磺酰氨基是优选的，一般甲基磺酰氨基是最优选的；

芳基亚磺酰基团，其中芳基部分为 $C_6 - C_{10}$ ，是未取代的或至少有一个选自下面定义的取代基(h)的取代基，如苯亚磺酰基，1 - 萘亚磺酰基和2-萘亚磺酰基，以及带有一个或多个取代基(h)的这类基团，例如对甲苯亚磺酰基团；

芳基磺酰基团，其中芳基部分为 $C_6 - C_{10}$ ，是未取代的或至少有一个选自下面定义的取代基(h)的取代基，如苯磺酰基、1-萘磺酰基和2 - 萘磺酰基团，以及带有一个或多个取代基(h)的这类基团，例如对甲苯磺酰基团；

芳基磺酰氨基基团，其中芳基部分为 $C_6 - C_{10}$ ，是未取代的或至少有一个选自下面定义的取代基(h)的取代基，如苯磺酰氨基、1 - 萘磺酰氨基和2 - 萘磺酰氨基基团，以及带有一个或多个取代基(h)的这类基团，例如对甲苯磺酰氨基团；

$C_1 - C_4$ 亚烷基基团，可以是直链或支链的基团，如亚甲基、二亚甲基、三亚甲基、四亚甲基、1 - 甲基亚甲基、1 - 甲基二亚甲基、1 - 甲基三亚甲基、2 - 甲基三亚甲基和1 - 乙基二亚甲基基团，其中三亚甲基是优选的；

$C_1 - C_3$ 亚烷基二氧基基团，可以是直链或支链的基团，如亚甲

二氧基、二亚甲基二氧基、三亚甲基二氧基或 1 - 甲基亚甲二氧基基团，其中亚甲二氧基是优选的；

硝基；

氰基。

卤素原子，例如氟、氯、碘和溴原子，其中氟、氯和溴原子是优选的，氟和氯原子是最优选的；

羟基；和

巯基。

可用 A_r 表示的基团的优选实例包括苯基本身和带有一个或多个（多至 5 个）选自下列基团的取代基的苯基，这些取代基基团包括：氰基基团；卤素原子；羧基基团；甲基基团；乙基基团；甲氧羰基基团；三氟甲基基团；氨基甲酰基基团；氰甲基基团；甲硫基基团；甲氧基基团；甲基亚磺酰基基团；甲基磺酰基基团；硝基基团；二甲氨基基团；羟甲基基团；2 - 羟基乙基基团；羧甲基基团；甲氧羰基甲基基团；二甲氨基甲基基团；2 - 氨基乙硫基甲基基团；2 - 二甲氨基乙基基团；羟基基团；乙酰基基团；乙烯基基团；乙炔基基团；2 - 巯基乙基基团；巯基基团；乙酰氨基基团和甲基磺酰氨基基团。含有两个和多个这些基团时，它们可以相同或不同。

可以用 A_r 表示的基团的具体优选实例包括 4 - 羧基苯基、4 - 甲基苯基、3 - 甲基苯基、3 - 乙基苯基、4 - 乙基苯基、3 - 甲氧羰基苯基、4 - 甲氧羰基苯基、4 - 氯代苯基、3 - 氯代苯基、4 - 氟代苯基、3 - 氟代苯基、2 - 氟代苯基、4 - 溴代苯基、3, 4 - 二氟苯基、2, 4 - 二氟苯基、4 - 氯 - 2 - 氟苯基、4 - 三氟甲基苯基、3 - 三氟甲基苯基、4 - 氨基甲酰基苯基、3 - 氨基甲酰基苯基、4 - 氰基苯基、3 - 氰基苯基、2 - 氰基苯基、4 - (氰甲基)苯

基、3-(氟甲基)苯基、2-(氟甲基)苯基、3-乙氧羰基苯基、4-乙氧羰基苯基、2,4-二氟苯基、4-甲硫基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲硫基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲基亚磺酰基苯基、3-甲基亚磺酰基苯基、3-甲基磺酰基苯基、4-甲基磺酰基苯基、4-硝基苯基、3-硝基苯基、苯基、4-二甲氨基苯基、4-(羟甲基)苯基、2-(2-羟乙基)苯基、4-(2-羟乙基)苯基、4-(羧甲基)苯基、4-(甲氧基羰基甲基)苯基、2-(2-二甲氨基乙基)苯基、4-[(2-氨基乙基)硫甲基]苯基、4-(2-氨基乙硫基)苯基、4-羟基苯基、3-羟基苯基、4-乙酰基苯基、4-乙酰基-3-羟基苯基、4-乙烯基苯基、4-乙炔基苯基、3-氨基甲酰基甲基苯基、3-(2-巯基乙基)苯基、4-巯基苯基、3-(氟甲基)苯基、4-乙酰氨基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基和4-甲基磺酰氨基苯基基团。

本发明的那些其中 R^1 表示氢原子的化合物是7-氨基化合物，它们在制备其它衍生物，包括本发明化合物时是有价值的。一般说来，这些7-氨基化合物在它们本身的专利权中并没有被预料到具有任何基本的抗菌活性。

当 R^1 表示酰基时，可以是任意取代的 C_1-C_{10} 烷酰基；任意取代的 C_3-C_{10} 链烯酰基； C_3-C_6 炔酰基；未取代的或至少有一个取代基(b)的具有7-11个碳原子的芳酰基；式Het-CO-的一组基团，其中Het表示杂环基，或任意取代的环烷基-羰基基团；

当 R^1 表示任意取代的 C_1-C_{10} 烷酰基时，可以是直链或支链的基团。这些基团的实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、2-甲基丙酰基、戊酰基、2-甲基丁酰基、新戊酰基、(正)

戊酰基、异戊酰基、己酰基、2-甲基戊酰基、3-甲基戊酰基、4-甲基戊酰基、庚酰基、2-甲基己酰基、3-乙基己酰基、辛酰基、2-甲基庚酰基、3-乙基庚酰基、2-乙基-3-甲基戊酰基、3-乙基-2-甲基戊酰基、壬酰基、2-甲基辛酰基、7-甲基辛酰基、4-乙基庚酰基、3-乙基-2-甲基己酰基、2-乙基-1-甲基己酰基、癸酰基、2-甲基壬酰基、8-甲基壬酰基、5-乙基辛酰基、3-乙基-2-甲基庚酰基和3,3-二乙基己酰基基团。这些基团可以是未取代的，或者可以带有一个或多个上面定义的并在下文一般举例的取代基(a)。为了无损于这些取代基团定义的普遍性，在这些取代基团的实例中包括有噻唑基乙酰基和1,2,4-噻二唑乙酰基基团，以及在噻唑基或噻二唑基上带有一个或多个取代基(c)（优选的是取代基在噻唑基的2-位上或在噻二唑基的5-位上，在噻唑基的2-位和噻二唑基的5-位上带有氨基更为优选）和/或在乙酰基的 α -碳原子上带有式 $=NOR^3$ 基团、卤素原子或烷基的此类基团，正如下文所详述的。这种取代烷酰基的其它实例包括乙醇酰基、乳酸基、甘油酰基、托品酰基、二苯乙醇酰基、丙氨酰基、 β -丙氨酰基、苯丙氨酰基、组氨酰基、高丝氨酰基、异亮氨酰基、亮氨酰基、赖氨酰基、蛋氨酰基、正亮氨酰基、正缬氨酰基、鸟氨酰基、肌氨酰基、苏氨酰基、甲状腺原氨酰基、酪氨酰基、缬氨酰基、半胱氨酰基、高半胱氨酰基、色氨酰基、马尿酰基、 α -苯丙酰基、 α -氨基- α -苯基乙酰基、 α -氨基- α -(对-羟基苯基)乙酰基、 α -羟基- α -苯基乙酰基、 α -甲酰氧基- α -苯基乙酰基、 α -苯基- α -磺基乙酰基、 α -羧基- α -苯基乙酰基、 α -羧基- α -(对-羟基苯基)乙酰基、 α -(4-羟基烟酰胺基)- α -(p-羟基苯基)乙酰基，

取代基 α -(4-乙基-2,3-二氧-1-吡嗪基)羧

基氨基) - α - (对-羟基苯基)乙酰基、苯基乙酰基、邻-氨基甲基苯基乙酰基、 α -氨基 - α - 环己-1, 4-二烯基乙酰基、氰基乙酰基、噻吩基乙酰基、呋喃基乙酰基、 α -呋喃基 - α -肟基乙酰基、 α -呋喃基 - α -甲氧亚氨基乙酰基、4-吡啶基硫基乙酰基、4-吡啶基氧基乙酰基、四唑基乙酰基、(二氟甲基硫基)乙酰基、(氟甲基硫基)乙酰基、氯代乙酰基和(2-氨基-2-羧基乙基硫基)乙酰基基团。

当 R^1 表示任意取代的 C_3-O_{10} 链烯酰基基团时，该基团可以是直链或支链基团。未取代基团的实例包括丙烯酰基、甲基丙烯酰基、丁烯酰基、异丁烯酰基和癸烯酰基基团。这些基团可以是未取代的，或可以带有一个或多个上文定义并在下文举例的取代基(a)。这些取代的基团的实例包括阿托酰基、肉桂酰基和 2-(2-氨基噻唑基)-4-羧基丁-2-烯酰基基团。

当 R^1 表示 C_3-C_8 炔酰基基团时，该基团可以是直链或支链基团，这些基团的实例包括丙炔酰基。

当 R^1 表示碳环芳香族羧酰基时，该基团具有 7-11 个碳原子，是未取代的或至少有一个选自上文定义并在下文举例的取代基(b)的取代基。未取代基团的实例包括苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基基团。这些取代的基团的实例包括邻-羧基苯甲酰基、间-羧基苯甲酰基、对-羧基苯甲酰基、邻-甲苯甲酰基、对-甲苯甲酰基、间-甲苯甲酰基、水杨酰基、茴香酰基、香草酰基、藜芦酰基、胡椒基酰基、原儿茶酰基和倍酰基基团。

当 R^1 表示式 Het-CO- 基团时，Het 表示具有 4-7 个环原子的杂环基团，更优选的是 4-6 个环原子，其中 1-4 个环原子是选自氮、

氮和硫的杂原子。更优选的是杂环基团有 0 或 1 - 4 个氮原子, 0、1 或 2 个氧原子和 0、1 或 2 个硫原子, 条件是杂原子总数至少是 1, 并且不超过 4 或不超过比环原子数少 1 的数。杂环基团可以是未取代的或至少有一个选自取代基 (C) 的取代基, 取代基 (C) 已在上文定义并在下文举例。这些取代的和未取代的杂环羰基基团的具体实例包括烟酰基、异烟酰基、糠酰基、噻吩甲酰基、甲代吡啶基、脯氨酸基和 4 - (α - 氨基甲酰基 - α - 羧基亚甲基) - 1, 3 - 二硫杂丁环基羰基基团。

当 R^1 表示环烷羰基基团时, 环烷基部分具有 3 - 7 个环碳原子, 是未取代的或至少有一个选自取代基 (b) 的取代基, 取代基 (b) 已在上文定义并在下文举例。这些基团的实例包括环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基和环庚基羰基基团, 以及带有一个或多个取代基 (b) 的这类基团。

当取代基 (a) 是 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代的 C_1 - C_6 烷硫基、一或二烷基氨基、一或二烷基氨基甲酰基、 C_2 - C_{11} 的, 优选的是 C_2 - C_7 的烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、 C_1 - C_6 脂肪族羧酰基、取代的 C_1 - C_6 脂肪族羧酰基、芳香族羧酰基、 C_1 - C_6 脂肪族羧酰氧基、取代的 C_1 - C_6 脂肪族羧酰氧基、芳香族羧酰氧基、 C_1 - C_6 脂肪族羧酰氨基、取代的 C_1 - C_6 脂肪族羧酰氨基、芳香族羧酰氨基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基或卤素原子时, 它们可以是上文例举的包括在取代基 (b) 之内的同样的基团和原子。

在式 Het-O-、Het-S-、Het-CO-O- 和 Het-CO-NH- 基团的情况下, Het 表示具有 4 - 7 个环原子, 其中 1 - 4 个是选自氮、氧和硫的杂原

子的杂环基团。更优选的是，用Het表示的杂环基团有0或1-4个氮原子，0、1或2个氧原子和0、1或2个硫原子，条件是杂原子总数至少为1和不超过4或者不超过比环原子数少1的数。更优选的是，该基团具有1-3个这样的杂原子，而氮原子的最大数目为3。杂环基团可以是未取代的或至少有一个选自取代基(c)的取代基，取代基(c)已在上文定义并在下文举例。这种未取代的杂环基团的实例包括噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、三唑基、恶唑基、异恶唑基、吡啶基、吡嗪基、噻啶基、哒嗪基、呋咱基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基(如哌啶子基和4-哌啶基)、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和吡庚因基基团。这种取代的杂环基团的实例包括6-氯-3-吡啶基、6-(三氟甲基)-3-吡啶基、5-氯-2-吡啶基、5-(三氟甲基)-2-呋喃基、5-(三氟甲基)-2-噻吩基、5-氯-2-噻吩基、4-羟基-3-吡啶基、5-甲基-2-氧代-1,3-二恶烯-4-基和4-乙基-2,3-二氧代-1-哌嗪基基团。

当取代基(a)是芳氧、芳硫或芳基基团时，芳基或芳氧基、芳硫基的芳基部分具有6-10个环碳原子，是未取代的或被一个或多个下文定义的取代基(e)所取代。优选的未取代芳基是苯基和萘基(1-和2-)基团。取代的基团的优选实例包括4-甲基苯基、3-甲基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、4-氯代苯基、3-氯代苯基、4-氟代苯基、3-氟代苯基、2-氟代苯基、4-溴代苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-氟基苯基、3-氟基苯基、2-氟基苯基、2,4-二氯苯基、

4-硝基苯基、5-硝基苯基、4-氨基甲基苯基、4-羟基苯基、3-羟基苯基和4-乙酰基-3-羟基苯基基团。

当取代基(a)是酰氨基基团时,每个酰基部分是具有1-6个碳原子的脂肪族羧酰基,如烷酰基、链烯酰基、炔酰基,或者是芳香族羧酰基,其中芳香族部分是具有6-10个环碳原子并且未被取代的芳基。这种酰氨基和二酰氨基基团的实例包括乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、异丁酰氨基、(正)戊酰氨基、异戊酰氨基、新戊酰氨基、己酰氨基、N,N-二乙基酰氨基、N,N-二丙基酰氨基、苯甲酰氨基、邻-、间-和对-甲苯甲酰氨基和萘酰氨基基团。

当取代基(a)是杂环基团时,具有5-7个环原子,其中1-4个环原子是选自氮、氧和硫的杂原子,该杂环基团可以是未取代的或至少有一个选自取代基(c)的取代基,取代基(c)已在上文定义并在下文举例。更优选的是杂环基团具有0或1-4个氮原子,0、1或2个氧原子和0、1和2个硫原子,条件是杂原子总数至少为1和不超过4,或者不超过比环原子数小1的数。这种杂环基团的实例包括噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、三唑基、恶唑基、异恶唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基(如哌啶子基和4-哌啶基)、哌嗪基、吗啉基(如吗啉代基)、硫代吗啉基(如硫代吗啉代基)、吡啶庚因基、6-氯-3-吡啶基、6-(三氟甲基)-3-吡啶基、5-氯-2-吡啶基、5-(三氟甲基)-2-呋喃基、5-(三氟甲基)-2-噻吩基、5-氯-2-噻吩基和5-甲基-2-氧代-1,3-二氧环戊烯-4-基基团。

当取代基 (a) 是带有 1 或 2 个碳-碳双键的环脂族烃基基团时, 具有 5 - 7 个环碳原子, 当它是环烷基基团时, 具有 3 - 7 个环碳原子, 实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基和环己二烯基基团。

当 R^3 表示 $C_1 - C_8$ 烷基、取代的 $C_1 - C_8$ 烷基、 $C_2 - C_8$ 链烯基、 $C_2 - C_8$ 炔基、 $C_3 - C_7$ 环烷基、 $C_2 - C_{11}$ 的, 优选的为 $C_2 - C_7$ 的烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、脂肪族或芳香族酰基, 式 Het-CO-基团, 氨基甲酰基或其中的每个烷基部分具有 1 - 6 个碳原子的一或二烷基氨基甲酰基时, 这些基团可以是上文例举的包括在取代基 (a) 中的同样基团。

当 R^3 表示芳烷基基团时, 烷基部分为 $C_1 - C_4$ (可以是上面例举的任一具有 1 - 4 个碳原子的那些烷基)。该基团也可有 1 - 3 个芳基部分, 其中每个为 C_6 , 或者具有一个 $C_6 - C_{14}$ 的芳基部分, 所说芳基部分 (一个或多个) 是未取代的或至少有一个选自取代基 (e) 的取代基, 取代基 (e) 将在下文定义; 这些芳基部分优选的是苯基 (C_6)、萘基 (1 - 或 2 -, C_{10}) 或蒽基 (C_{14})。优选的实例包括苄基、苯乙基、1 - 苯乙基、3 - 苯丙基、2 - 苯丙基、1 - 苯丙基、4 - 苯丁基、二苯甲基和蒽甲基基团。

当 R^3 表示杂环基团时, 具有 5-7 个环原子, 其中 1-4 个是选自氮、氧和硫的杂原子, 所说的杂环基团是单环的, 或是与苯环或其它此类杂环稠合的, 该杂环基团是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (c) 的取代基。这类基团的实例包括噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡嗪基、噻啶基、哒嗪基、中氮茚基、异吲哚基、3 H - 吲哚基、嘌呤基、噻

唑基、噻二唑基、唑啉基、异恶唑基、吡咯烷基、吡咯炔基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、吡唑啉基、嘧啶基、二氢吡啶基和吗啉基基团。

当 R^3 表示 C_4-C_6 环烷氧基羰基基团时, 可以是环丙氧基羰基、环丁氧基羰基、环戊氧基羰基、环己氧基羰基或环庚氧基羰基基团。可用 R^3 表示的具体的优选基团包括氢原子、甲基基团、乙基基团、氟甲基基团、二氟甲基基团、三氟甲基基团、氯甲基基团、二氯甲基基团、三氯甲基基团、碘甲基基团、溴甲基基团、氰甲基基团、丁酰基基团、2-氨基乙氧羰基基团、苯甲酰基基团、烯丙基基团、2-丙炔基基团、羧甲基基团、1-羧基-1-甲基乙基基团、乙氧羰基基团、异丙氧羰基基团、甲基氨基甲酰基基团、甲氧羰基基团、环己基羰基基团、2-氧代-5-甲基-1,3-二氧环戊烯-4-基甲基基团、2-氨基乙基基团、2-氨基-2-羧基乙基基团、2-甲氨基乙基基团、2-二甲氨基乙基基团和 α -羧基-3,4-二羟基苄基基团, 其中氢原子、甲基基团、乙基基团、氟甲基基团、二氟甲基基团、三氟甲基基团、氯甲基基团和二氯甲基基团是特别优选的。

可以包括在取代基 (c) 和 (i) 中的基团和原子都可以是上文中列举的相应基团和原子, 下面的除外。

取代基 (e) 的氨基烷基基团, 是 C_1-C_6 的基团, 其中的烷基部分可以是直链或支链基团, 实例包括氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-氨基丙基、4-氨基丁基、1-氨基丁基、5-氨基戊基和 6-氨基己基基团;

取代基 (c) 的 C_1-C_6 亚烷基和取代的 C_1-C_6 亚烷基基团, 其中实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚异丁

基、亚戊基和亚己基基团，以及具有一个或多个上文定义的取代基 (i) 的此类基团；以及

一和二烷基氨基磺酰基团，其中每个烷基部分有 1 - 6 个碳原子，例如甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、丙基氨基磺酰基、异丙基氨基磺酰基、丁基氨基磺酰基、异丁基氨基磺酰基、仲-丁基氨基磺酰基、叔-丁基氨基磺酰基、戊基氨基磺酰基、异戊基氨基磺酰基、己基氨基磺酰基、异己基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基、二乙基氨基磺酰基、二丙基氨基磺酰基、二异丙基氨基磺酰基、二丁基氨基磺酰基、甲基乙基氨基磺酰基、甲基丙基氨基磺酰基、甲基丁基氨基磺酰基和乙基丙基氨基磺酰基基团。

本发明优选的化合物是上面定义的那些类别的式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐和酯，其中：

(A) R^1 表示具有至少一个选自取代基 (a^1) 的取代基的 C_1 - C_6 烷酰基基团，取代基 (a^1) 在下文中定义；

(B) R^2 表示氢原子或甲氧基；

(C) Ar 表示未取代的苯基或至少有一个选自取代基 (b^1) 的取代基的取代苯基基团，取代基 (b^1) 在下文中定义，更优选的是取代的苯基基团；

取代基 (a^1) ：

C_1 - C_6 烷氧基基团； C_1 - C_6 烷硫基基团；至少有一个选自下文定义的取代基 (d^1) 的取代基的取代的 C_1 - C_6 烷氧基基团；至少有一个选自下文定义的取代基 (d^1) 的取代基的取代的 C_1 - C_6 烷硫基基团；式 Het¹-O-基团，其中 Het¹ 如下文定义；式 Het¹-S-基团，其中 Het¹ 如下文定义；苯氧基基团，其中苯基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基；苯硫基基团，其中苯

基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基；氨基基团；一和二烷基氨基基团，其中每个烷基部分有 1 - 6 个碳原子；羧基基团；C₂-C₇烷氧羰基基团；苯氧羰基基团，其中苯基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基；芳烷氧羰基基团，其中烷基部分为 C₁-C₄，且每个芳基部分为 C₆-C₁₀，是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基；式 Het¹-CO-NH-基团，其中 Het¹ 如下文定义；C₁-C₆脂肪族羧酰氨基基团；至少有一个选自下文定义的取代基 (f¹) 的取代基的取代的 C₁-C₆脂肪族羧酰氨基基团；芳香族羧酰氨基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的取代的苯基基团；氰基基团；卤素原子；羟基基团；式 =NOR³基团；具有 5 - 7 个环原子，其中 1 - 4 个是选自氮、氧和硫的杂原子的杂环基团，且该杂环基团是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (c) 的取代基；未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的 C₆-C₁₀碳环芳基基团；磺基基团；具有 5 - 7 个环碳原子和 1 至 2 个碳-碳双键的环脂族烃基基团；以及具有 3 - 7 个环碳原子的环烷基基团；

Het¹表示具有 4 - 6 个环原子，其中 1 - 4 个是选自氮、氧和硫的杂原子的杂环基团，该基团是未取代的或至少有一个选自下文定义的取代基 (c) 的取代基；

R³表示氢原子；C₁-C₆烷基基团；至少有一个选自上文定义的取代基 (g) 的取代基的取代的 C₁-C₆烷基基团；C₃或 C₄链烯基基团；C₃或 C₄炔基基团；C₁-C₆脂肪族羧酰基基团；至少有一个选自下文定义的取代基 (f¹) 的取代基的取代的 C₁-C₆脂肪族

羧基基团；芳香族羧基，其中芳基部分为 C_6-C_{10} ，是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基；式 Het^2-CO- 基团，其中 Het^2 表示具有 5 - 6 个环原子，其中一个是氮原子，另外有 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的杂环基团，所说的杂环基团是未取代的或至少有一个选自下文定义的取代基 (c) 的取代基， C_2-C_{11} 烷氧羰基基团； C_5 或 C_6 环烷氧羰基基团；芳氧羰基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基基团；或芳烷氧羰基基团，其中烷基部分为 C_1-C_2 ，每个芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基基团；

取代基 (b¹)

C_1-C_6 烷基基团； C_1-C_6 烷氧基基团； C_1-C_6 烷硫基基团；至少有一个选自下文定义的取代基 (f^1) 的取代基的取代的 C_1-C_6 烷基基团；至少有一个选自下文定义的取代基 (f^1) 的取代基的取代的 C_1-C_6 烷氧基基团；至少有一个选自下文定义的取代基 (f^1) 的取代基的取代的 C_1-C_6 烷硫基基团； C_2-C_4 链烯基基团； C_2-C_4 炔基基团；氨基基团；一和二烷基氨基基团，其中每个烷基部分有 1 - 6 个碳原子；氨基甲酰基基团；一和二烷基氨基甲酰基基团，其中每个烷基部分有 1-6 个碳原子；羧基基团； C_2-C_6 烷氧羰基基团； C_1-C_6 脂肪族羧基基团；至少有一个选自下文定义的取代基 (f^1) 的取代基的取代的 C_1-C_6 脂肪族羧基基团；芳香族羧基基团，其中芳基部分为 C_6-C_{10} ，是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基； C_1-C_6 脂肪族羧基基团；至少有一个选自下文定义的取代基 (f^1) 的取代基的取代的 C_1-C_6 脂肪

族羧酰氧基基团；芳香族羧酰氧基基团，其中芳基部分是 C_6-C_{10} ，是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基； C_1-C_4 烷基亚磺酰基基团； C_1-C_4 烷基磺酰基基团；芳基亚磺酰基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基基团；芳基磺酰基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基基团；硝基基团；氰基基团；卤素原子；羟基基团；和巯基基团；

取代基 (d¹)：

卤素原子；氰基基团；氨基基团；一或二烷基氨基基团，其中每个烷基部分有 1 - 4 个碳原子；羧基基团； C_2-C_5 烷氧羰基基团；芳氧羰基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基基团；以及芳烷氧羰基基团，其中烷基部分为 C_1-C_3 ，每个芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基基团；

取代基 (f¹)：

C_1-C_6 烷氧基基团； C_1-C_6 烷硫基基团；氨基基团；一和二烷基氨基基团，其中每个烷基部分有 1 - 6 个碳原子；氨基甲酰基基团；一和二烷基氨基甲酰基基团，其中每个烷基部分有 1 - 4 个碳原子；羧基基团； C_2-C_6 烷氧羰基基团；芳氧羰基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基基团；芳烷氧羰基基团，其中烷基部分为 C_1-C_3 ，且每个芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基基团； C_1-C_6 脂肪族羧酰基基团；芳香族羧酰基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基

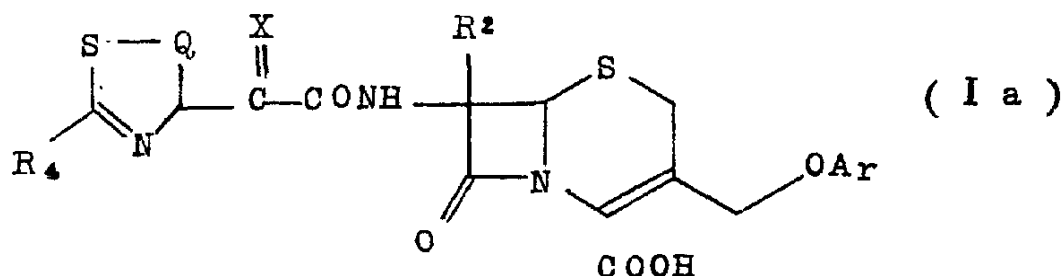
的苯基基团； C_1-C_6 脂肪族羧酰氧基基团；芳香族羧酰氧基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基（e）的取代基的苯基基团； C_1-C_4 烷基亚磺酰基基团； C_1-C_4 烷基磺酰基基团；芳基亚磺酰基基团，其中的芳基是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基（e）的取代基的苯基基团；芳基磺酰基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基（e）的取代基的苯基基团；硝基基团；氰基基团；卤素原子；羟基基团；和巯基基团。

更优选的化合物是其中 R^1 如上文（A）所定义， R^2 如上文（B）所定义，以及 Ar 如上文（c）所定义的那些化合物。

本发明化合物中更为优选的化合物类别之一是：

（D）其中 R^1 表示在其 α -碳原子上有噻唑基或 1, 2, 4, -噻二唑基基团的烷酰基基团，并且在 α -碳原子上还任意带有一个式 $=N-OR^3$ 或 $=C.R^{3'}$ $R^{3''}$ 基团的那些（I）式化合物和其药学上可接受的盐和酯。

这些化合物是可用式（Ia）表示的化合物及其药学上可接受的盐和酯：



(其中 A_r 和 R^2 如上文定义, R^4 表示氢原子或氨基, Q 表示氮原子或 CH 基团, 以及 X 表示式 $=NOR^3$ 或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 基团, 其中:

R^3 如上文定义;

$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 分别选自下面一组基团: 氢原子、卤素原子、 C_1-C_6 烷基基团和至少有一个选自上文定义并举例的取代基 (g) 的取代基的 C_1-C_6 烷基;

或 X 表示二个氢原子或一个氢原子和一个酰氨基, 该酰氨基的酰基部分是 C_1-C_6 脂肪族羧酰基, 至少有一个选自上文定义的取代基 (f) 的取代基的取代的 C_1-C_6 脂肪族羧酰基, 或者是芳香族羧酰基, 其中芳基部分为 C_6-C_{10} , 并且是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基)。

较优选的是式 (I a) 中 X 表示式 $=NOR^3$ 或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 基团的那些化合物, 更为优选的是其中 X 表示式 $=NOR^3$ 或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 基团, 且 R^4 表示氨基的那些化合物, 最优选的是其中 R^2 表示氢原子, X 表示式 $=NOR^3$ 或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 基团, 且 R^4 表示氨基的那些化合物。

在式 (I a) 化合物中, 我们特别优选这些化合物, 其中:

A_r 表示具有至少一个选自上文定义的取代基 (b¹) 的取代基的取代苯基;

R^2 表示氢原子或甲氧基;

R^4 表示氢原子或氨基;

Q 表示氮原子或 CH 基团; 以及

X 表示式 $=NOR^3$ 或 $=CR^{3'}R^{3''}$ 基团, 其中:

R^3 表示氢原子; C_1-C_6 烷基基团; 至少有一个选自上文定义

的取代基 (g) 的取代基的取代的 C_1-C_6 烷基基团； C_3 或 C_4 链烯基基团； C_3 或 C_4 炔基基团； C_1-C_6 脂肪族羧酰基基团；至少有一个选自上文定义的取代基 (f¹) 的取代基的取代的 C_1-C_6 脂肪族羧酰基基团；芳香族羧酰基基团，其中芳基部分为 C_6-C_{10} ，是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基；式 Het^2-CO- 基团，其中 Het^2 表示具有 5 或 6 个环原子，其中一个是氮原子，另外有 1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子的杂环基团，所说的杂环基团是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (c) 的取代基； C_2-C_{11} 烷氧羰基基团； C_5 或 C_6 环烷氧羰基基团；芳氧羰基基团，其中芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基基团；或芳烷氧羰基基团，其中烷基部分为 C_1-C_2 ，且每个芳基部分是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基 (e) 的取代基的苯基，以及

$R^{3'}$ 和 $R^{3''}$ 分别选自下述一组基团：氢原子、卤素原子、 C_1-C_6 烷基基团和至少有一个选自上文定义并举例的取代基 (g) 的取代基的 C_1-C_6 烷基基团；

在式 (I a) 化合物的情况下，可在头孢烯体系 7 - 位上的优选的噻唑基烷酰基和噻二唑基烷酰基基团包括：4 - 噻唑基乙酰基、2 - 氨基 - 4 - 噻唑基乙酰基、2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 4 - 羧丁 - 2 - 烯酰基、 α - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - α - 甲酰氨基乙酰基、 α - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - α - 肟基乙酰基、 α - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - α - 甲氧基亚氨基乙酰基、 α - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - α - 乙氧基亚氨基乙酰基、 α - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - α - 烯丙氧基亚氨基乙酰基、 α - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - α -

(2-丙炔氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)-
 α -(羧基甲氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)-
 α -(1-羧基-1-甲基乙氧基亚氨基)乙酰基、 α -(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)- α -肟基乙酰基、 α -(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)- α -甲氧基亚氨基乙酰基、
 α -(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)- α -乙氧基亚氨基乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(乙氧羰氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(甲氧羰氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(异丙氧羰氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -甲基氨基甲酰氧基亚氨基乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -乙基氨基甲酰氧基亚氨基乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(环己氧羰氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(2-氧代-5-甲基-1,3-二恶烯-4-基甲氧基亚氨基)乙酰基、
 α -(2-氨基噻唑-4-基)- β -氯代烯丙酰基、 α -(2-氨基乙氧基亚氨基)- α -(2-氨基噻唑-4-基)乙酰基、 α -(2-氨基-2-羧基乙氧基亚氨基)- α -(2-氨基噻唑-4-基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(2-甲氨基乙氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(2-二甲氨基乙氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(氟基甲氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(氯代甲氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(二氟甲氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)- α -(丁酰氧基亚氨基)乙酰基、 α -(2-氨基噻唑-4-基)

- α - (2 - 氨基乙氧羰氧基亚氨基) 乙酰基和 α - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - α - (α - 羧基 - 3 , 4 - 二羟基苄氧基亚氨基) 乙酰基基团。

用 R^1 表示的并可处于本发明化合物 7 - 位上的其它优选的酰基基团包括 α - 氨基 - α - 苯基乙酰基、 α - 氨基 - α - (4 - 羟基苯基) 乙酰基、 α - 羟基 - α - 苯基乙酰基、 α - 甲酰氧基 - α - 苯基乙酰基、 α - 磺基 - α - 苯基乙酰基、 α - 羧基 - α - (4 - 羟基苯基) 乙酰基、 α - (4 - 羟基烟酰氨基) - α - (4 - 羟基苯基) 乙酰基、 α - (4 - 乙基 - 2 , 3 - 二氧代 - 1 - 哌嗪基羰基氨基) - α - (4 - 羟基苯基) 乙酰基、 α - (2 - 氨基甲基苯基) 乙酰基、 α - 氨基 - α - (环己 - 1 , 4 - 二烯基) 乙酰基、氰基乙酰基、2 - 噻吩基乙酰基、 α - (甲氧基亚氨基) - α - (2 - 呋喃基) 乙酰基、(2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) 乙酰基、2 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 4 - 羧基异巴豆酰基、 α - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - α - (甲酰氨基) 乙酰基、4 - 吡啶基硫基乙酰基、1 H - 四唑基乙酰基、二氟甲基硫基乙酰基、氟甲基硫基乙酰基、氟甲基硫基乙酰基、(2 - 氨基 - 2 - 羧基乙硫基) 乙酰基和 4 - (α - 氨基甲酰基 - α - 羧基亚甲基) - 1 , 3 - 二硫杂丁环基羰基基团。

R^1 表示氢原子的那些式 (I) 化合物，也就是 7 - 氨基化合物，是制备具有可应用的抗菌活性的本发明的其它化合物的有价值的中间体，正如下文所解释的。本发明的另外某些其它化合物作为中间体比作为抗菌素更有价值。

现在确信作为抗菌素可能是最有价值的化合物是上文定义的式 (I a) 化合物。

本发明的化合物在 4 - 位上含有羧基，因此可以形成酯，它们也是本发明的一部分。对这些酯的性质没有限制，但结果化合物被用于治疗目的时，正如现有技术所熟知的，它应是药学上可接受的，即与相应的式 (I) 化合物，即游离酸相比，该化合物不能有还原活性 (或不可接受的还原活性) 或增加的毒性 (或不可接受的增加的毒性) 。然而，当化合物用于非治疗目的时，如制备其它化合物时用作中间体，就不用受这种限制，选择酯基团的性质只要简单的注意工艺标准即可。可用来取代 4 - 位上羧基的氢原子的适用的酯基包括：

C₁ - C₂₀ 烷基基团，更优选的是 C₁ - C₆ 烷基基团，例如对取代基 (b) 等所列举的基团，以及现有技术中已知的较高级烷基基团，例如庚基、1 - 甲基己基、2 - 甲基己基、5 - 甲基己基、3 - 乙基戊基、辛基、2 - 甲基庚基、5 - 甲基庚基、2 - 乙基己基、2 - 乙基 - 3 - 甲基戊基、3 - 乙基 - 2 - 甲基戊基、壬基、2 - 甲基辛基、7 - 甲基辛基、4 - 乙基庚基、3 - 乙基 - 2 - 甲基己基、2 - 乙基 - 1 - 甲基己基、癸基、2 - 甲基壬基、8 - 甲基壬基、5 - 乙基辛基、3 - 乙基 - 2 - 甲基庚基、3, 3 - 二乙基己基、十一烷基、2 - 甲基癸基、9 - 甲基癸基、4 - 乙基壬基、3, 5 - 二甲基壬基、3 - 丙基辛基、5 - 乙基 - 4 - 甲基辛基、十二烷基、1 - 甲基十一烷基、10 - 甲基十一烷基、3 - 乙基癸基、5 - 丙基壬基、3, 5 - 二乙基辛基、十三烷基、11 - 甲基十二烷基、7 - 乙基十一烷基、4 - 丙基癸基、5 - 乙基 - 3 - 甲基癸基、3 - 戊基辛基、十四烷基、12 - 甲基十三烷基、8 - 乙基十二烷基、6 - 丙基十一烷基、4 - 丁基癸基、2 - 戊基壬基、十五烷基、13 - 甲基十四烷基、10 - 乙基十三烷基、7 - 丙基十二烷基、5 - 乙基 - 3 - 甲基十二

烷基、4-戊基癸基、十六烷基、14-甲基十五烷基、6-乙基十四烷基、4-丙基十三烷基、2-丁基十二烷基、十七烷基、15-甲基十六烷基、7-乙基十五烷基、3-丙基十四烷基、5-戊基十二烷基、十八烷基、16-甲基十七烷基、5-丙基十五烷基、十九烷基、17-甲基十八烷基、4-乙基十七烷基、二十烷基、18-甲基十九烷基和3-乙基十八烷基基团，但最优选的是甲基、乙基和叔丁基基团；

C_3-C_7 环烷基基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基基团；

芳烷基基团，其中的芳香基团为 C_6-C_{14} ，可以是取代的或未取代的，如果是取代的，可有至少一个选自上文定义并举例的取代基 (e) 的取代基，这种芳烷基基团的实例包括苄基、苄乙基、1-苄基乙基、3-苄基丙基、2-苄基丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2-(1-萘基)乙基、2-(2-萘基)己基、二苯甲基（即二苄基甲基）、三苄基甲基、双（邻硝基苄基）甲基、9-蒽基甲基、2,4,6-三甲基苄基、4-溴代苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、2-硝基苄基、4-甲氧基苄基和胡椒基基团；

链烯基，如上文对取代基 (b) 定义并列举的那些基团，但可以是取代的或未取代的，如果是取代的，至少有一个选自上文定义的取代基 (f) 的取代基；在上文对取代基 (b) 的定义中已给出了未取代基团的实例，优选的基团包括烯丙基、2-氯代烯丙基和2-甲基烯丙基基团；

卤代的 C_1-C_6 的、优选的是 C_1-C_4 的烷基基团，其中的烷基部分是由取代基 (b) 表示的已被定义和举例的烷基等，卤素原子是

氟、氯、溴或碘，例如 2, 2, 2-三氯乙基、2-卤代乙基（如 2-氯乙基、2-氟乙基、2-溴乙基或 2-碘乙基）、2, 2-二溴乙基和 2, 2, 2-三溴乙基基团；

取代的甲硅烷基烷基基团，其中的烷基部分是可以以取代基（b）表示的已被定义和举例的烷基等，甲硅烷基有多至三个选自 C_1-C_6 烷基和苯基的取代基，它们可以是未取代的或有至少一个选自上文定义并举例的取代基（e）的取代基，例如 2-三甲基甲硅烷基乙基基团；

苯基基团，其中苯基是取代的或未取代的，优选的是带有至少一个 C_1-C_4 烷基或酰氨基，如苯基、甲苯基和苯甲酰氨基苯基基团；

苯甲酰基基团，可以是未取代的或至少有一个选自上文定义并举例的取代基（e）的取代基，例如苯甲酰基本身或对-溴苯甲酰基基团；

环状或无环萜烯基团，如牻牛儿基、橙花基、里哪基、植基、葑基（特别是间-和对-葑基）、苧基、薏苡烷基、蒎烷基、冰片基、降薏苡烷基、降蒎烷基、降冰片基、葑烯基、苧烯基和降冰片烯基基团；

萜烯羧基烷基和萜烯氧羧基烷基基团，其中萜烯基举例如上，优选的是环状萜烯基，例如 1-（葑基氧基羧基）乙基、1-（葑基羧基）乙基、葑基氧基羧基甲基、葑基羧基甲基、1-（3-蒎烷基氧基羧基）乙基、1-（3-蒎烷基羧基）乙基、3-蒎烷基氧基羧基甲基和 3-蒎烷基羧基甲基基团；

烷氧基甲基基团，其中烷氧基部分为 C_1-C_6 ，优选的是 C_1-C_4 ，且它本身可以被单个未取代的烷氧基取代，如甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丁氧基甲基和甲氧基乙氧基甲基基团；

团；

脂肪族酰氧基甲基基团，其中的酰基基团优选的是烷酰基，更为优选的是 $C_2 - C_6$ 烷酰基基团，如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基、异丁酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基基团

较高级脂肪族酰氧基烷基基团，其中酰基部分优选的是烷酰基，更优选的是 $C_2 - C_6$ 烷酰基，且烷基部分是 $C_2 - C_6$ ，优选的是 $C_2 - C_4$ ，如 1-新戊酰氧基乙基、1-乙酰氧基乙基，1-异丁酰氧基乙基、1-新戊酰氧基丙基、2-甲基-1-新戊酰氧基丙基、2-新戊酰氧基丙基、1-异丁酰氧基乙基，1-异丁酰氧基丙基，1-乙酰氧基丙基，1-乙酰氧基-2-甲基丙基、1-丙酰氧基乙基、1-丙酰氧基丙基，2-乙酰氧基丙基和 1-丁酰氧基乙基基团；

环烷基取代的脂肪族酰氧基烷基基团，其中的酰基优选的是烷酰基，更优选的是 $C_2 - C_6$ 烷酰基，环烷基取代基是 $C_3 - C_7$ ，烷基部分是 $C_1 - C_6$ 的烷基，优选的是 $C_1 - C_4$ 烷基，如（环己基乙酰氧基）甲基、1-（环己基乙酰氧基）乙基、1-（环己基乙酰氧基）丙基，2-（甲基）-1-（环己基乙酰氧基）丙基、（环戊基乙酰氧基）甲基，1-（环戊基乙酰氧基）乙基、1-（环戊基乙酰氧基）丙基和 2-甲基-1-（环戊基乙酰氧基）丙基基团；

烷氧基羧氧基烷基基团，特别是 1-（烷氧基羧氧基）乙基基团，其中烷氧基部分是 $C_1 - C_{10}$ ，优选的是 $C_1 - C_6$ ，更优选的是 $C_1 - C_4$ ，烷基部分是 $C_1 - C_6$ ，优选的是 $C_1 - C_4$ ，例如 1-甲氧基羧氧基乙基，1-乙氧基羧氧基乙基，1-丙氧基羧氧基乙基，1-异丙氧基羧氧基乙基，1-丁氧基羧氧基乙基，1-异丁氧基羧氧基乙基，1-仲丁氧基羧氧基乙基，1-叔丁氧基羧氧基乙基，1-（1

-乙基丙氧基羰氧基)乙基和1-(1,1-二丙基丁氧基羰氧基)乙基基团,以及其它的烷氧基羰氧基烷基基团,其中烷氧基和烷基二者都是 C_1-C_6 ,优选的是 C_1-C_4 ,例如2-甲基-1-(异丙氧基羰氧基)丙基,,2-(异丙氧基羰氧基)丙基,异丙氧基羰氧基甲基,叔丁氧基羰氧基甲基,甲氧基羰氧基甲基和乙氧基羰氧基甲基基团;

环烷基羰氧基烷基和环烷氧基羰氧基烷基基团,其中环烷基是 C_3-C_{10} ,优选的是 C_3-C_7 ,是单环或多环,并可由至少一个(优选的是只有一个) C_1-C_4 烷基(例如选自上文例举的那些烷基基团)任意取代,烷基基团是 C_1-C_6 ,更优选的是 C_1-C_4 烷基(例如选自上文例举的那些烷基基团),最优选的是甲基、乙基或丙基,例如1-甲基环己基羰氧基甲基,1-甲基环己氧基羰氧基甲基,环戊氧基羰氧基甲基、环戊基羰氧基甲基,1-环己氧基羰氧基乙基,1-环己基羰氧基乙基,1-环戊氧基羰氧基乙基,1-环戊基羰氧基乙基,1-环庚氧基羰氧基乙基,1-环庚基羰氧基乙基,1-甲基环戊基羰氧基甲基,1-甲基环戊氧基羰氧基甲基,2-甲基-1-(1-甲基环己基羰氧基)丙基,1-(1-甲基环己基羰氧基)丙基,2-(1-甲基环己基羰氧基)丙基,1-(环己基羰氧基)丙基,2-(环己基羰氧基)丙基,2-甲基-1-(1-甲基环戊基羰氧基)丙基,1-(1-甲基环戊基羰氧基)丙基,2-(1-甲基环戊基羰氧基)丙基,1-(环戊基羰氧基)丙基,2-(环戊基羰氧基)丙基,1-(1-甲基环戊基羰氧基)乙基,1-(1-甲基环戊基羰氧基)丙基,金刚烷氧基羰氧基甲基,金刚烷基羰氧基甲基,1-金刚烷氧基羰氧基乙基和1-金刚烷基羰氧基乙基基团;

环烷基烷氧羰氧基烷基基团，其中烷氧基有一单个的环烷基取代基，该环烷基取代基是 $C_3 - C_{10}$ ，优选的是 $C_3 - C_7$ ，是单环或多环的，例如环丙基甲氧羰氧基甲基，环丁基甲氧羰氧基甲基，环戊基甲氧羰氧基甲基，环己基甲氧羰氧基甲基，1 - (环丙基甲氧羰氧基) 乙基，1 - (环丁基甲氧羰氧基) 乙基，1 - (环戊基甲氧羰氧基) 乙基和 1 - (环己基甲氧羰氧基) 乙基基团：

(5-烷基 - 或 5 - 苯基 - 2 - 氧代 -1,3-二氧环戊烯 - 4 - 基) 烷基基团，其中每个烷基 (可以相同或不同) 是 $C_1 - C_6$ ，优选的是 $C_1 - C_4$ ，苯基可以是未取代的或至少有一个选自取代基 (e) 的取代基，例如 (5 - 甲基 - 2 - 氧代 -1,3-二氧环戊烯 - 4 - 基) 甲基、(5 - 苯基 - 2 - 氧代 -1,3-二氧环戊烯 - 4 - 基) 甲基、(5 - 异丙基 - 2 - 氧代 -1,3-二氧环戊烯 - 4 - 基) 甲基、(5 - 叔丁基 - 2 - 氧代 -1,3-二氧环戊烯 - 4 - 基) 甲基和 1 - (5 - 甲基 - 2 - 氧代 -1,3-二氧环戊烯 - 4 - 基) 乙基基团；和

其它基团，特别是在体内容易去除的基团，如 2 - 苯并 [c] 咪唑酮基，2, 3 - 二氢化茚基和 2 - 氧代 - 4, 5, 6, 7 - 四氢 - 1, 3 - 苯并二氧环戊烯 - 4 - 基基团。

在上述基团中，我们特别优选在体内容易去除的那些基团，最优选的是脂肪族酰氧基甲基基团，较高级脂肪族酰氧基烷基基团、环烷基 - 脂肪族酰氧基烷基基团，烷氧基羰氧基烷基基团、环烷基羰氧基烷基基团和环烷基 - 烷氧基羰氧基烷基基团。

本发明的化合物，特别是那些其中 R^1 表示氨基嘧啶基烷酰基或氨基嘧二唑基烷酰基基团的化合物可以含有一碱性基团，因此可形成酸加成盐。此外，该化合物可在 4 - 位上的羧基形成盐。这些盐的性

质对本发明来说不是关键性的，但是，当化合物打算作为治疗应用是，其盐是药学上可接受的，正如上文所解释的。然而当该化合物用作其它用途时，如作为制备其它化合物的中间体，就无须有这种限制，可仅仅根据工艺标准来选择盐的性质。

可形成这种酸加成盐的酸的实例包括：无机酸，如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸或硝酸；有机磺酸，如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸；以及有机羧酸，如甲酸、草酸、酒石酸、柠檬酸、马来酸、琥珀酸、乙酸苯甲酸、扁桃酸、抗坏血酸、乳酸、葡糖酸和苹果酸。

式 (I) 化合物还可与阳离子形成盐，其实例包括：

金属原子，特别是碱金属原子，如钠和钾原子，碱土金属原子，如钙原子和其它原子，如铁、镁、铝和钴原子；

铵基团；

由三烷基胺，如三乙基胺，或由其它的有机碱，如普鲁卡因、二甲苄基胺、苄乙胺、2-苄基乙基苄基胺、乙醇胺、二乙醇胺、多羟基烷基胺或N-甲基葡糖胺和碱性氨基酸，如赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸和组氨酸得到的阳离子。

在以上这些盐之中，优选的是碱金属盐或无机酸盐。

本发明具体化合物的实例以下面式 (I - 1) 至 (I - 4) 的形式给出，其中的取代基分别在相应的表 1 - 4 中定义 [即表 1 涉及式 (I - 1)，表 2 涉及式 (I - 2)，表 3 涉及 (I - 3) 和表 4 涉及 (I - 4)]。在表中使用了下面的缩写：

Ac 乙酰基

All 烯丙基

BoZ	苯甲酰基
Byr	丁酰基
<u>i</u> Byr	异丁酰基
BZ	苄基
Car	氨基甲酰基
<u>i</u> Cro	异巴豆酰基
Dox	(5 - 甲基 - 2 - 氧代 -1,3- 二氧环戊烯-4- 基) 甲基
Et	乙基
Etc	乙氧羰基
Fo	甲酰基
Fur	呋喃基
<u>c</u> Hx	环己基
Me	甲基
Mec	甲氧羰基
Mes	甲基磺酰基
Nic	烟酰基
Ph	苯基
Piv	新戊酰基
Piz	哌嗪基
Pre	丙氧羰基
<u>i</u> Pre	异丙氧羰基
Prg	炔丙基 (= 2 - 丙炔基)
Pyr	吡啶基

Sfo	磺基
Tez1	1 <u>H</u> - 四唑基
Tfm	三氟甲基
Thi	噻吩基
Thiz	噻唑基

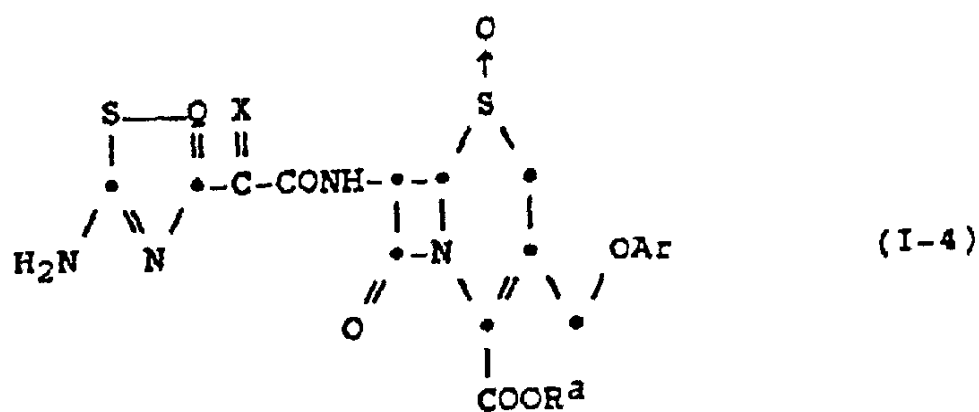
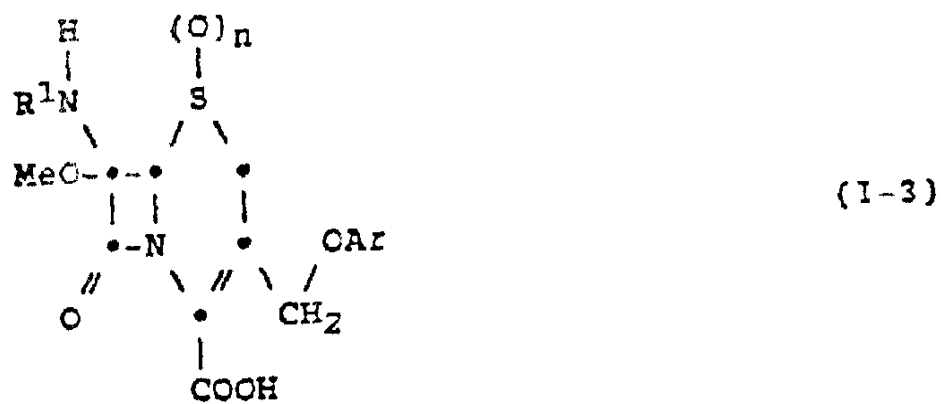
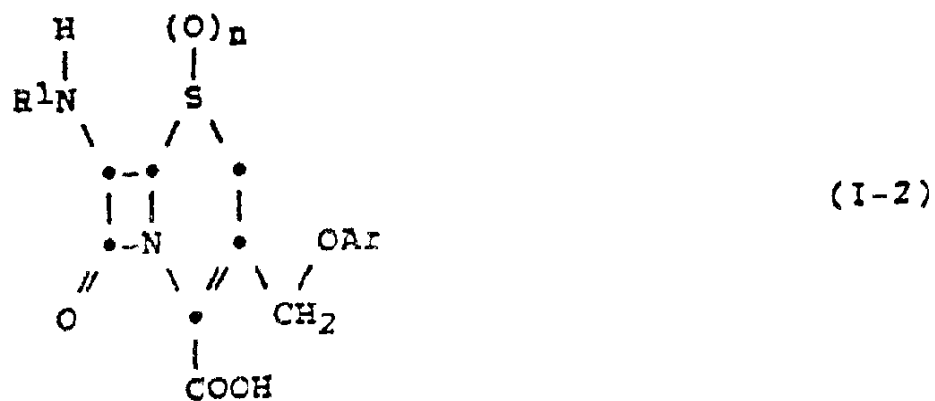
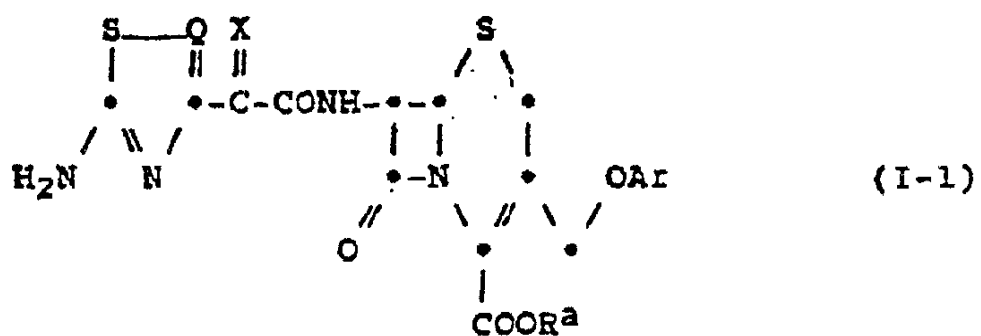


表 1

化合物 编号	Q	X	R ^a	Ar
1-1	CH	>NOH	H	4-HOOCPh
1-2	CH	>NOH	H	4-MePh
1-3	CH	>NOH	H	3-MePh
1-4	CH	>NOH	H	3-EtPh
1-5	CH	>NOH	H	3-MecPh
1-6	CH	>NOH	H	4-ClPh
1-7	CH	>NOH	H	4-FPh
1-8	CH	>NOH	H	3-FPh
1-9	CH	>NOH	H	2-FPh
1-10	CH	>NOH	H	4-BrPh
1-11	CH	>NOH	H	3,4-diFPh
1-12	CH	>NOH	H	2,4-diFPh
1-13	CH	>NOH	H	4-Cl-2-FPh
1-14	CH	>NOH	H	4-TfmPh
1-15	CH	>NOH	H	3-TfmPh
1-16	CH	>NOH	H	4-CarPh
1-17	CH	>NOH	H	3-CarPh
1-18	CH	>NOH	H	4-CNPh
1-19	CH	>NOH	H	3-CNPh
1-20	CH	>NOH	H	2-CNPh
1-21	CH	>NOH	H	4-(CNMe)Ph
1-22	CH	>NOH	H	3-(CNMe)Ph
1-23	CH	>NOH	H	2-(CNMe)Ph
1-24	CH	>NOH	H	3-EtcPh
1-25	CH	>NOH	H	2,4-diClPh
1-26	CH	>NOH	H	4-MeSPh
1-27	CH	>NOH	H	4-MeOPh
1-28	CH	>NOH	H	3-MeSPh
1-29	CH	>NOH	H	3-MeOPh

表 1 (续)

化合物 编号	Q	X	R ^a	Ar
1-30	CH	>NOH	H	4-MeSO ₂ Ph
1-31	CH	>NOH	H	3-MeSO ₂ Ph
1-32	CH	>NOH	H	4-MeSO ₂ Ph
1-33	CH	>NOH	H	4-NO ₂ Ph
1-34	CH	>NOH	H	Ph
1-35	CH	>NOH	H	4-NMe ₂ Ph
1-36	CH	>NOH	H	4-(HOMe)Ph
1-37	CH	>NOH	H	2-(2-HOEt)Ph
1-38	CH	>NOH	H	4-(2-HOEt)Ph
1-39	CH	>NOH	H	4-(HOOCMe)Ph
1-40	CH	>NOH	H	4-(MecMe)Ph
1-41	CH	>NOH	H	2-(2-NMe ₂ Et)Ph
1-42	CH	>NOH	H	4-[(2-NH ₂ Et)SMe]Ph
1-43	CH	>NOH	H	4-(2-NH ₂ EtS)Ph
1-44	CH	>NOH	H	4-HOPh
1-45	CH	>NOH	H	3-HOPh
1-46	CH	>NOH	H	4-AcPh
1-47	CH	>NOH	H	4-Ac-3-HOPh
1-48	CH	>NOH	H	3-NO ₂ Ph
1-49	CH	>NOH	H	4-乙烯基
1-50	CH	>NOH	H	4-乙炔基
1-51	CH	>NOH	H	4-MecPh
1-52	CH	>NOH	H	3-CarMePh
1-53	CH	>NOH	H	3-(2-HSEt)Ph
1-54	CH	>NOH	H	4-HSPh
1-55	CH	>NOMe	H	4-BrPh
1-56	CH	>NOMe	H	4-HOOCPh
1-57	CH	>NOMe	H	3-FPh
1-58	CH	>NOEt	H	4-FPh

表 1 (续)

化合物 编 号	Q	X	R ^a	Ar
1-59	CH	>NOAl1	H	4-CNPh
1-60	CH	>NOPrg	H	3-CNPh
1-61	CH	>NOCH ₂ COOH	H	3-FPh
1-62	CH	>NOCH ₂ COOH	H	3-CNPh
1-63	CH	>NOCH ₂ COOH	H	3-TfmPh
1-64	CH	>NOCMe ₂ COOH	H	4-TfmPh
1-65	N	>NOH	H	Ph
1-66	N	>NOH	H	3-CNPh
1-67	N	>NOH	H	3-FPh
1-68	N	>NOH	H	4-TfmPh
1-69	N	>NOH	H	3-MeSO ₂ Ph
1-70	N	>NOH	H	4-MeSO ₂ Ph
1-71	N	>NOMe	H	3-TfmPh
1-72	CH	>NOH	PivOMe	3-CNPh
1-73	CH	>NOEtc	PivOMe	3-FPh
1-74	CH	>NOiPrc	1-iPrcOEt	3-CNPh
1-75	CH	>NO(MeCar)	PivOMe	4-TfmPh
1-76	CH	>NOMec	iPrcOMe	4-MesPh
1-77	CH	>NOCOOcHx	Dox	Ph
1-78	CH	>NODox	Dox	3-CNPh
1-79	CH	>NOCH ₂ COOH	1-(cHxOOCO)Et	3-(CNCH ₂)Ph
1-80	CH	>CHCl	H	3-CNPh
1-81	CH	>CHCl	H	4-FPh
1-82	CH	>CHCl	H	4-CNPh
1-83	CH	>CHCl	PivOMe	3-FPh
1-84	CH	>CHCl	1-(iByrO)Et	3-TfmPh
1-85	CH	>NOH	H	4-AcNHPh
1-86	CH	>NOH	H	3,4,5-triMeOPh
1-87	CH	>NOH	H	4-MesNHPh

表 1 (续)

化合物 编号	Q	X	R ^a	Ar
1-88	CH	>NOH	H	2-TfmPh
1-89	CH	>CH ₂ Et	H	4-MeSOPh
1-90	CH	>CH ₂ Et	H	3-FPh
1-91	CH	>CH ₂ Et	H	3-CNPh
1-92	CH	>NOCH ₂ CN	H	4-MeSOPh
1-93	CH	>NOCH ₂ CN	H	3-FPh
1-94	CH	>NOCHF ₂	H	3-FPh
1-95	CH	>NOCHF ₂	H	4-MeSOPh
1-96	CH	>NOCHF ₂	H	3-CNPh
1-97	CH	>NOCH ₂ F	H	4-MeSOPh
1-98	CH	>NOCH ₂ F	H	3-FPh
1-99	CH	>NOCH ₂ F	H	3-CNPh
1-100	CH	>NOByr	PivOMe	3-FPh
1-101	CH	>NOCH ₂ F	PivOMe	3-FPh
1-102	CH	>NO(2-NH ₂ Etc)	PivOMe	3-FPh
1-103	CH	>NOH	(2-NH ₂ Etc)OMe	3-FPh
1-104	CH	>NOH	(HOOC.Mec)OMe	3-CNPh
1-105	CH	>NOH	(HOOC.Mec)OMe	3-FPh
1-106	CH	>NOCH ₂ F	(2-HOOC.Etc)OMe	3-FPh
1-107	CH	>NOCH ₂ F	(2-HOOC.Etc)OMe	4-MeSOPh
1-108	CH	>NOCH ₂ F	(3-HOOC.Prc)OMe	4-MeSOPh
1-109	N	>NOCH ₂ F	H	4-MeSOPh
1-110	N	>NOCH ₂ F	H	3-FPh
1-111	N	>NOCH ₂ F	H	4-AcNHPh
1-112	CH	>NOBoz	PivOMe	3-FPh
1-113	CH	>NOCH ₂ F	(2-NH ₂ Etc)OMe	4-MeSOPh
1-114	CH	>NOCH ₂ F	(2-NH ₂ Etc)OMe	3-FPh
1-115	CH	>NOCH ₂ F	1- <u>i</u> PrCOEt	3-CNPh
1-116	CH	>NO(2-NH ₂ Et)	H	4-MeSOPh

表 1 (续)

化合物 编号	Q	X	R ^a	Ar
1-117	CH	>NO(2-NH ₂ Et)	PivOMe	4-MeSOPh
1-118	CH	>NO(2-NH ₂ Et)	H	3-FPh
1-119	CH	>NO(2-NH ₂ Et)	PivOMe	3-FPh
1-120	CH	>NO(2-NH ₂ -2-HOOC ₂ Et)	H	4-MeSOPh
1-121	CH	>NO(2-NH ₂ -2-HOOC ₂ Et)	H	3-FPh
1-122	CH	>NO(2-MeNH ₂ Et)	H	4-MeSOPh
1-123	CH	>NO(2-MeNH ₂ Et)	H	3-FPh
1-124	CH	>NO(2-Me ₂ NEt)	H	4-MeSOPh
1-125	CH	>NO(2-Me ₂ NEt)	H	3-FPh
1-126	CH	>NOH	(HOOC·CH ₂ - -CarO)Me	4-MeSOPh
1-127	CH	>NOH	(HOOC·CH ₂ - -CarO)Me	3-FPh
1-128	CH	>NO(α-HOOC-3,4-diHOBz)	(HOOC·CH ₂ - -CarO)Me	4-MeSOPh
1-129	CH	>NO(α-HOOC-3,4-diHOBz)	(HOOC·CH ₂ - -CarO)Me	3-FPh

表 2

化合物 编号	R ¹	Ar
2-1	$\alpha\text{-NH}_2\text{-}\alpha\text{-PhAc}$	3-FPh
2-2	$\alpha\text{-NH}_2\text{-}\alpha\text{-PhAc}$	4-MeSOPh
2-3	$\alpha\text{-NH}_2\text{-}\alpha\text{-PhAc}$	3-CNPh
2-4	$\alpha\text{-NH}_2\text{-}\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	3-FPh
2-5	$\alpha\text{-NH}_2\text{-}\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	4-MeSOPh
2-6	$\alpha\text{-NH}_2\text{-}\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	3-CNPh
2-7	$\alpha\text{-HO-}\alpha\text{-PhAc}$	3-FPh
2-8	$\alpha\text{-HO-}\alpha\text{-PhAc}$	4-MeSOPh
2-9	$\alpha\text{-HO-}\alpha\text{-PhAc}$	3-CNPh
2-10	$\alpha\text{-FoO-}\alpha\text{-PhAc}$	3-FPh
2-11	$\alpha\text{-FoO-}\alpha\text{-PhAc}$	4-MeSOPh
2-12	$\alpha\text{-FoO-}\alpha\text{-PhAc}$	3-CNPh
2-13	$\alpha\text{-Sfo-}\alpha\text{-PhAc}$	3-FPh
2-14	$\alpha\text{-Sfo-}\alpha\text{-PhAc}$	4-MeSOPh
2-15	$\alpha\text{-Sfo-}\alpha\text{-PhAc}$	3-CNPh
2-16	$\alpha\text{-HOOC-}\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	3-FPh
2-17	$\alpha\text{-HOOC-}\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	4-MeSOPh
2-18	$\alpha\text{-HOOC-}\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	3-CNPh
2-19	$\alpha\text{-(4-HONicNH)-}\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	3-FPh
2-20	$\alpha\text{-(4-HONicNH)-}\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	4-MeSOPh
2-21	$\alpha\text{-(4-HONicNH)-}\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	3-CNPh
2-22	$\alpha\text{-(4-Et-2,3-二氧代-1-PizCONH)-}$ $\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	3-FPh
2-23	$\alpha\text{-(4-Et-2,3-二氧代-1-PizCONH)-}$ $\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	4-MeSOPh
2-24	$\alpha\text{-(4-Et-2,3-二氧代-1-PizCONH)-}$ $\alpha\text{-(4-HOPh)Ac}$	3-CNPh
2-25	$\alpha\text{-(2-NH}_2\text{CH}_2\text{-Ph)Ac}$	3-FPh
2-26	$\alpha\text{-(2-NH}_2\text{CH}_2\text{-Ph)Ac}$	4-MeSOPh

表 2

化合物 编号	R^I	Ar
2-27	$\alpha-(2-NH_2CH_2-Ph)Ac$	3-CNPh
2-28	$\alpha-NH_2-\alpha-$ 环己 -1,4-二烯基 -Ac	3-FPh
2-29	$\alpha-NH_2-\alpha-$ 环己 -1,4-二烯基 -Ac	4-MeSOPh
2-30	$\alpha-NH_2-\alpha-$ 环己 -1,4-二烯基 -Ac	3-CNPh
2-31	NCAc	3-FPh
2-32	NCAc	4-MeSOPh
2-33	NCAc	3-CNPh
2-34	2-ThiAc	3-FPh
2-35	2-ThiAc	4-MeSOPh
2-36	2-ThiAc	3-CNPh
2-37	$\alpha-(MeO.N=)-\alpha-(2-Fur)Ac$	3-FPh
2-38	$\alpha-(MeO.N=)-\alpha-(2-Fur)Ac$	4-MeSOPh
2-39	$\alpha-(MeO.N=)-\alpha-(2-Fur)Ac$	3-CNPh
2-40	$(2-NH_2-4-Thiz)Ac$	3-FPh
2-41	$(2-NH_2-4-Thiz)Ac$	4-MeSOPh
2-42	$(2-NH_2-4-Thiz)Ac$	3-CNPh
2-43	$2-(2-NH_2-4-Thiz)-4-HOOC.iCro$	3-FPh
2-44	$2-(2-NH_2-4-Thiz)-4-HOOC.iCro$	4-MeSOPh
2-45	$2-(2-NH_2-4-Thiz)-4-HOOC.iCro$	3-CNPh
2-46	$\alpha-(2-NH_2-4-Thiz)-\alpha-(FoNH)Ac$	3-FPh
2-47	$\alpha-(2-NH_2-4-Thiz)-\alpha-(FoNH)Ac$	4-MeSOPh
2-48	$\alpha-(2-NH_2-4-Thiz)-\alpha-(FoNH)Ac$	3-CNPh
2-49	4-PyrSAC	3-FPh
2-50	4-PyrSAC	4-MeSOPh
2-51	4-PyrSAC	3-CNPh
2-52	Tez_1Ac	3-FPh
2-53	Tez_1Ac	4-MeSOPh
2-54	Tez_1Ac	3-CNPh

表 3

化合物 编 号	R^1	Ar
3-1	F_2CHSAc	3-FPh
3-2	F_2CHSAc	4-MeSOPh
3-3	F_2CHSAc	3-CNPh
3-4	$NC.CH_2SAc$	3-FPh
3-5	$NC.CH_2SAc$	4-MeSOPh
3-6	$NC.CH_2SAc$	3-CNPh
3-7	$(2-NH_2-2-HOOC.EtS)Ac$	3-FPh
3-8	$(2-NH_2-2-HOOC.EtS)Ac$	4-MeSOPh
3-9	$(2-NH_2-2-HOOC.EtS)Ac$	3-CNPh
3-10	4-(α -Car- α -HOOC-亚甲基)- -1,3-二硫杂丁环基 .CO-	3-FPh
3-11	4-(α -Car- α -HOOC-亚甲基)- -1,3-二硫杂丁环基 .CO-	4-MeSOPh
3-12	4-(α -Car- α -HOOC-亚甲基)- -1,3-二硫杂丁环基 .CO-	3-CNPh

表 4

化合物 编 号	Q	X	R^a	Ar
4-1	CH	>NOH	H	3-FPh
4-2	CH	>NOH	H	3,4-diFPh
4-3	CH	>NOH	H	3-CNPh
4-4	CH	>NOH	H	4-MeSOPh
4-5	CH	>NOH	H	4-AcPh

在上面列出的化合物中，优选的化合物是表 1 的化合物，更优选的化合物是编号为 1-8, 1-11, 1-19, 1-30, 1-46, 1-47, 1-57, 1-60, 1-61, 1-62, 1-66, 1-67, 1-72, 1-73, 1-74, 1-78, 1-80, 1-83, 1-85, 1-86, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-95, 1-96, 1-97, 1-98, 1-99, 1-100, 1-101, 1-102, 1-103, 1-104, 1-105, 1-106, 1-107, 1-108, 1-109, 1-110, 1-111, 1-112, 1-113, 1-114, 1-115, 1-116, 1-117, 1-118, 1-119, 1-120, 1-121, 1-122, 1-123, 1-124, 1-125, 1-126, 1-127, 1-128 和 1-129 化合物，最优选的化合物是：

1-8 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸；

1-11 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸；

1-19 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸；

1-30 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-甲基亚磺酰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸；

1-46 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-乙酰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸；

1-47 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-乙酰基-3-羟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸；

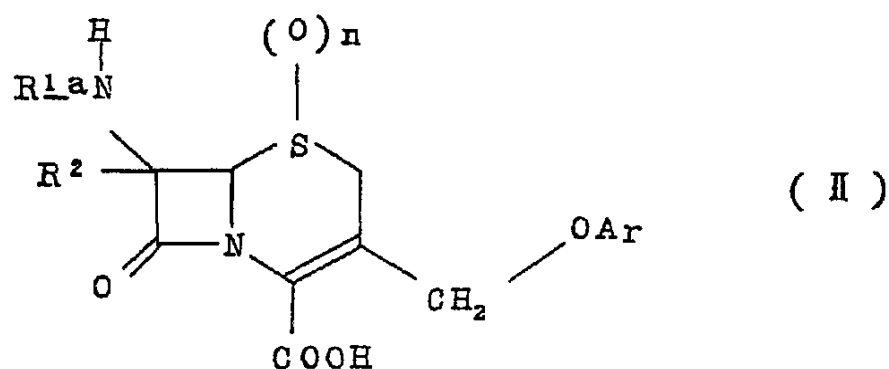
1-85 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-乙酰氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸；

1-86 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸；

及其药学上可接受的盐和酯。

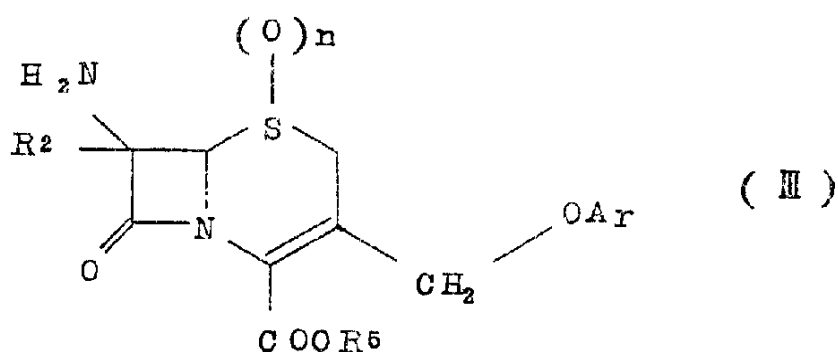
上述化合物的7-氨基取代的类似物也优选作为中间体。

一般来说，其中 R^1 表示一个前面提到的酰基基团的式 (I) 化合物，即式 (II) 化合物：



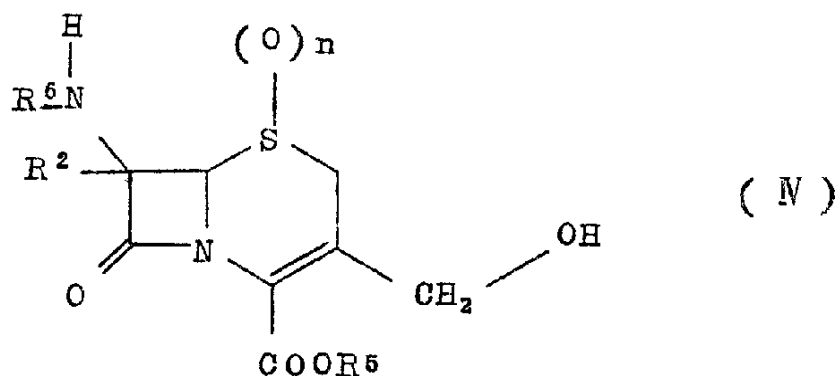
[其中：Ar、 R^2 和n如上文定义； R^1a 表示 C_1-C_{10} 烷酰基基团；至少有一个选自上文定义的取代基 (a) 的取代基的 C_1-C_{10} 烷酰基

基团； C_3-C_{10} 链烯酰基基团；带有至少一个选自上文定义的取代基（a）的取代基的 C_3-C_{10} 链烯酰基基团； C_3-C_6 炔酰基基团；具有7-11个碳原子的碳环芳香族羧酰基基团，该基团是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基（b）的取代基；式Het-CO-基团，其中Het表示具有4-7个环原子，其中1-4个是选自氮、氧和硫的杂原子的杂环基团，且是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基（c）的取代基；或环烷羧基基团，其中环烷基部分有3-7个环碳原子，且是未取代的或至少有一个选自上文定义的取代基（b）的取代基]可通过相应的式（III）7-氨基化合物



(其中 A^r 、 R^2 和 n 如上文定义, R^5 表示氢原子或羧基保护基) 与式 R^1-CH_2OH 的酸 (R^1 如上文定义) 或与它们的活性衍生物进行酰化反应来制备。

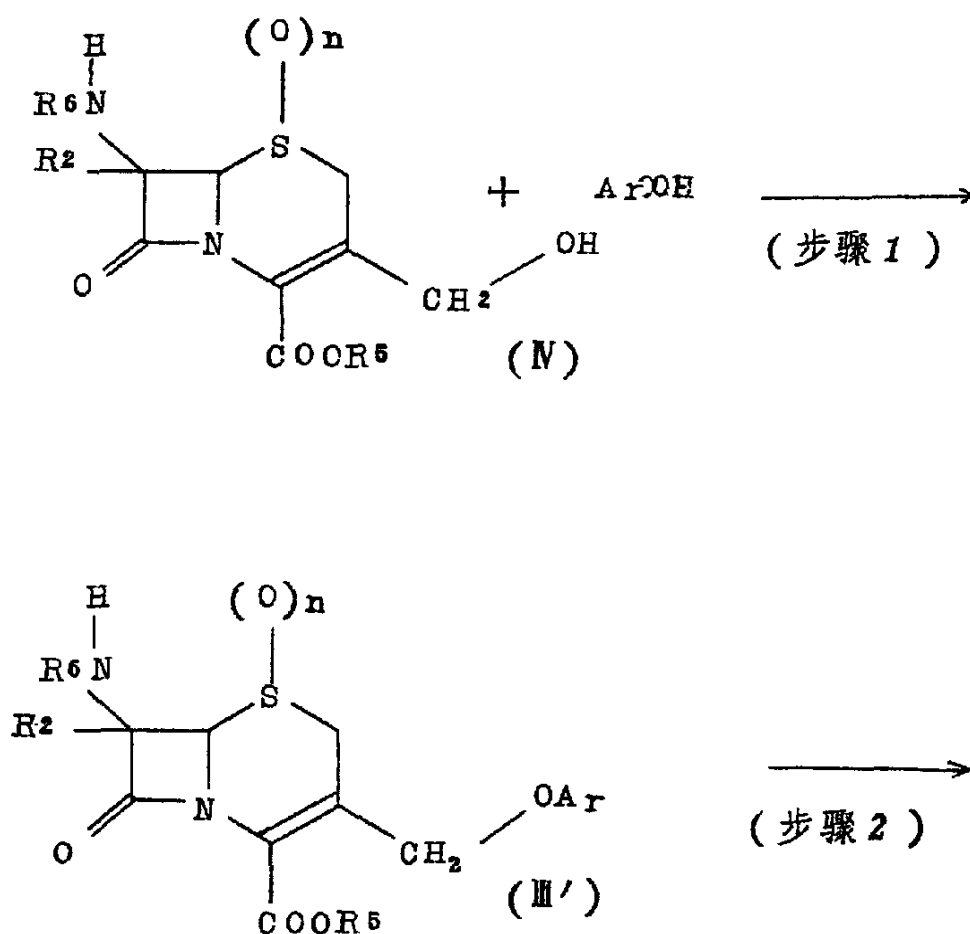
上面定义的式(III)化合物可通过式(IV)化合物(其中 R^2 、

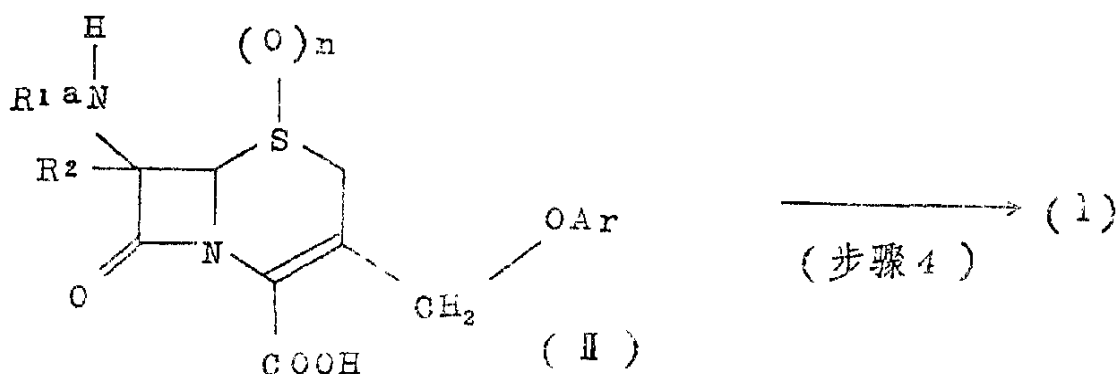
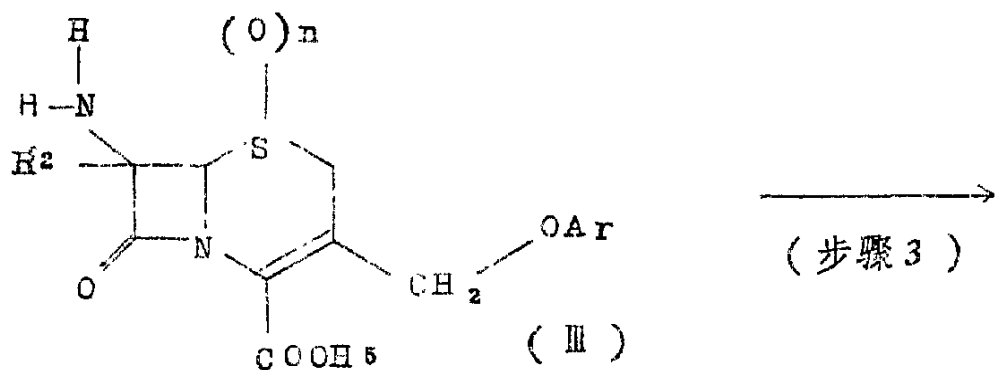


R^5 和 n 的定义同上, R^6 代表氨基保护基)与式 A_r-OH 化合物(其中 A_r 的定义同上)反应来制备,或与这样一类其中任意反应基团都在三苯基磷和偶氮二羧酸酯的存在下被保护的化合物进行反应来制备。如果需要的话,可去掉任意保护基团。

式(II)和式(III)中 R^2 代表 C_1-C_6 烷氧基的那些化合物可按照常规方法由 R^2 代表氢原子的相应化合物来制备。例如,象在美国专利No.4051320或No.4048155中描述的那样,这里引入了这两个专利揭示的方法,以供参考。

更具体地说,本发明的化合物可由下面所示的反应历程来制备:





上式中， R^{1a} 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 Ar 和 n 的定义同上。

在本发明优选的化合物中，其 R^{1a} 代表氨基噻唑基或氨基噻二唑基，我们建议，氨基也应该保护。在这种情况下，所使用的保护基团可与为保护式 (IV) 化合物中的 7-氨基所使用的保护基团相同或不同。

在上述化合物包含有酯基时，它最好也被保护起来。

由 R^6 表示的并可用于保护上述化合物中其它任意氨基的氨基保护基的例子包括各种酰基、取代的氧烷基、酯内基和取代的甲基。

适宜的酰基的例子包括邻苯二甲酰基、琥珀酰基、苯甲酰基和取代的苯甲酰基基团（如苯甲酰基、4-甲氧基苯甲酰基和 4-硝基苯甲酰基）、甲酰基、乙酰基和取代的、酰基基团（如乙酰基、取代乙酰基、溴代乙酰基、苯乙酰基和苯氧基乙酰基）及其它的烷酰基基团。

(如丙酰基、丁酰基和新戊酰基)。

适宜的氧羰基基团的例子包括苄氧基羰基和取代的苄氧基羰基基团(如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基和4-硝基苄氧基羰基)、烷氧基羰基基团(如叔-丁氧基羰基)和烯丙氧基羰基。

适宜的取代甲基的例子包括三苯甲基基团。

可由 R^6 表示的适宜的羧基保护基基团的例子包括二苯甲基、叔-丁基、苄基、4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、三甲基甲硅烷基和叔-丁基二甲基甲硅烷基。

适宜的羟基保护基并可用于保护肟基的基团的例子包括三苯甲基、叔-丁基和苄氧基羰基。

但是，一定要意识到，所有这些保护基在现有技术中都是人们熟知的，且可被其它的同样熟知的保护基团所代替，对于本专业技术人员来说，这是显而易见的。

在步骤1中，式(III')化合物可由式(IV)化合物通过与式 $ArOP$ 化合物在有三苯基磷和偶氮二羧酸酯的存在下进行反应来制备。该反应通常且最好是在有适宜的溶剂存在下进行，对所使用的溶剂的性质没有特别限制，只要它对该反应及其所涉及的试剂没有不利影响即可。适宜的溶剂的例子包括醚，如二恶烷、四氢呋喃和二乙醚；卤代烃，特别是卤代脂肪烃，如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷；酯，如乙酸乙酯；酰胺，特别是脂肪族酰胺，如N,N-二甲基甲酰胺。这个反应可在很宽的温度范围内进行，对于本发明来说，精确的反应温度是不重要的。一般地说，我们发现该反应适宜在 -20°C 到 90°C 的温度范围内进行。这个反应需要的时间也可在很宽的范围变化，这依赖于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质。但是，如果反应是在

上面概述的优选条件下进行，一般0.1-8小时的反应时间就足够了。

如果需要的话，象上面描述的那样得到的产物，在下一步使用以前通过常规方法进行提纯。

如果需要的话，这步的产物，即 n 为 0 的式 (III') 化合物，可通过用适当还原剂氧化的方法转化成 n 为 1 的式 (III') 化合物。优选的还原剂是过酸，在这个反应中可使用的过酸的例子包括间-氯代过苯甲酸和过乙酸。这个反应最好在有溶剂的存在下进行，对所使用的溶剂的性质无特别要求，只要它对该反应及其有关的试剂无不利影响即可。适宜的溶剂的例子包括水；酮，如丙酮；醚，如四氢呋喃；腈，如乙腈；酯，如乙酸乙酯；酰胺，特别是脂肪族酰胺，如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺；以及这些溶剂中任意两种或多种的混合物。这个反应可在很宽的温度范围内进行，对于本发明来说，精确的反应温度是不重要的。一般说来，我们发现该反应适于在 -70°C 到 30°C 的温度范围内进行。反应所需的时间也有很大的变化范围，这依赖于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质。但是，如果这个反应是在上面概述的优选条件下进行，一般0.5-24小时的反应时间就足够了。

另外，如果希望的话， n 为 0 的化合物可在这个反应系列的任何一步反应之后通过相同的反应转化成 n 为 1 的相应化合物。

在步骤 2 中，去除氨基保护基 R^a 。当然，去除这个基团所采用的反应的性质，依赖于被去除基团的性质，这在现有技术中是众所周知的。例如，保护基团是酰基时，它可通过用亚氨基卤化剂处理，接着用醇处理，随后水解的方法去除[J. Antibiotic, 40, 380 (1987)]。在保护基团是卤代酰基的情况下，它可通过用硫脲或 N -甲基二硫代氨基甲酸钠处理去除[T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis,

J.E.Wiley & Sons ed.,269(1981); Japanese Patent Provisional Publication Tokkai No. Sho 63-152389(1988)]。在保护基团是邻苯二甲酰基或琥珀酰基时，它可通过用肼处理去除[T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,J.E.Wiley & Sons ed.,265 (1981)]。在保护基团是取代的氧羰基时，它可通过用酸或还原剂处理去除[T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,J.E.Wiley & Sons ed., 223-248(1981)]。在保护基团是烯丙基或烯丙氧基羰基时，它可通过用三苯基膦铷或四(三苯基膦)铷-三苯基膦处理去除[T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,J.E.Wiley & Sons.ed.,235 (1981); J.Org.Chem.,47,587 (1982)]。在保护基团是三苯甲基或甲酰基时，它可通过用酸处理去除[T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis,J.E.Wiley & Sons ed., 247 and 250 (1981)]。

在步骤3中，式(II)化合物由式(III)化合物通过与酰化剂反应制备。这种酰化剂可以是式 $R^{1a}-OH$ (式中 R^{1a} 的定义同上)的酸，它也可以是羧酸的反应活性衍生物。该反应最好在有适宜的溶剂存在下进行。对所使用的溶剂的性质无特别限制，只要它对该反应及其涉及的试剂无不利影响即可。适宜溶剂的例子包括：醚，如丙酮，二恶烷或四氢呋喃；酯，如乙酸乙酯；卤代烃，特别是卤代脂肪烃，如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿；腈，如乙腈；以及酰胺，如N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺。

该反应可在宽的温度范围内进行，对本发明来说，精确的反应温度是不重要的。一般地说，我们发现这个反应适于在 $-30^{\circ}C$ 到 $90^{\circ}C$ 的温度范围内进行。反应所需的时间变化也比较大，依赖于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质。但是，如果该反应是在上面概述

的优选条件下进行，一般0.1-8小时的反应时间就足够了。

特别是在酰化剂为游离羧酸的情况下，我们认为该反应应在有缩合剂的存在下进行。该反应中使用的适宜的缩合剂包括二环己基碳化二亚胺和2-乙氧基-1-(2-H)-噻唑羧酸酯。

除酸本身外，也可使用酸的活性衍生物。适宜的活性衍生物的例子包括酰基卤、酸酐、活性酰胺或活性酯。在酰基卤中，我们优选酰基氯和酰基溴；酸酐，例如可以是异丁基甲酸和式 $R^{1a}-OH$ 化合物的混合酸酐；活性酰胺，例如可以是式 $R^{1a}-OH$ 化合物与4-取代噻唑、二甲基吡唑、苯并三唑或四唑的酰胺；活性酯，例如可以是式 $R^{1a}-OH$ 化合物与4-硝基酚、1-羟基-1H-苯并三唑、1-羟基-6-氯-1H-苯并三唑、巯基吡啶、2-巯基苯并噻唑或4-硝基苯硫酚的酯。

该反应可以且最好是在有碱的存在下进行，对所使用的碱的性质无特别限制，只要它对分子的其它部分，特别是 β -内酰胺环，没有不利的影响即可。适宜的碱包括碱金属碳酸盐，如碳酸钠；叔胺，如N,N-二乙基苯胺或三乙胺。

如果式(II)化合物含有被保护的氨基，那么，保护基团就在步骤3完成后去除。为去除这个保护基团采用的反应与步骤2采用的那些反应相同。

在步骤4中，当化合物含有被保护的酯基时，去除这个保护基，由 R^b 表示的羧基保护基也去除。这步的反应可按照现有技术中众所周知的方式进行，各个去除反应的确切性质，皆取决于被去除的保护基团的性质。

羟基保护基团的去除

在保护基团是三苯甲基或叔-丁基时，它可通过用酸处理来去除 [T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J.E.Wiley & Sons ed., 35 and 26 (1981)]。在保护基团是苄氧基羰基时，它可通过用硝基甲烷-氯化铝处理来去除 [T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J.E.Wiley & Sons ed., 68(1981)]。

羧基保护基团的去除

在保护基团是二苯甲基或叔-丁基时，它可通过用酸处理来去除 [T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J.E.Wiley & Sons ed., 174 and 168 (1981)]。在保护基团是苄基、4-甲氧基苄基或4-硝基苄基时，它可通过还原的方法或用硝基甲烷-氯化铝处理来去除 [T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J.E.Wiley & Sons ed., 171-172(1981)]。

R^{1a} 代表具有 $=NOR^3$ 取代基（其中 R^3 代表酰基、氧羰基或任意取代的氨基甲酰基）的烷基的式（II）化合物，可从 R^3 代表氢原子的相应的式（II）化合物（它本身也可以通过从被保护的酯基上去除羧基保护基来制备），采用常规的方法通过该酯基化合物与式 $CLCOR^7$ 、 $CLCOOR^8$ 或 $R^8R^{10}N=C=O$ 代表的化合物反应来制备，其中：

R^7 代表任意取代的 C_1-C_6 脂肪羧酸酰基；芳香羧酸酰基；或式 $Het-CO-$ 表示的基团，其中 Het 的定义同上；所有的基团都与上文 R^3 的定义相同；

R^8 代表 C_1-C_6 烷基； C_2-C_7 环烷基； C_6-C_{10} 芳基，其未被取代或至少有一个选自下文定义的取代基（ e ）的取代基；或芳烷基，其中烷基部分为 C_1-C_4 ，各芳基部分为 C_6-C_{10} ，未被取代或

至少有一个选自下文定义的取代基 (e) 的取代基；

R^9 和 R^{10} 分别选自氢原子和 $C_1 - C_6$ 烷基。

更具体地说， R^3 代表式 $-COR^7$ 或 $-COOR^8$ 的式 (II) 化合物，可通过使相应的其中 R^3 代表氢原子的式 (II) 化合物与式 C_1COR^7 或 C_1COOR^8 化合物在溶剂和碱的存在下反应来制备。对所使用的溶剂的性质无特别限制，只要它对该反应及其有关的试剂无不利影响即可。适宜的溶剂的例子包括：脂肪烃，如己烷；醚，如四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷或二恶烷；卤代烃，特别是卤代脂肪烃，如二氯甲烷或氯仿。该反应可在宽的温度范围内进行，对本发明来说，精确的反应温度是不重要的。一般地说，我们发现该反应适于在 -20°C 到 50°C 的温度范围内进行。该反应所需的时间也可在宽的范围内变化，其依赖于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质。但是，如果该反应是在上面概述的优选条件下进行，一般 0.1-5 小时的反应时间就足够了。该反应中使用的碱的例子包括三乙胺、吡啶和 N, N-二乙基苯胺。

R^3 代表 $-CONR^9R^{10}$ 基的式 (II) 化合物可通过使相应的其中 R^3 代表氢原子的式 (II) 化合物与式 $R^9R^{10}N=C=O$ 化合物在有溶剂的存在下进行反应来制备。对所使用的溶剂的性质无特别限制，只要它对该反应及其有关试剂无不利影响即可。适宜的溶剂的例子包括，脂肪烃，如己烷；醚，如四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷或二恶烷；酰胺，特别是脂肪族酰胺，如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺；卤代烃，特别是卤代脂肪族烃，如二氯甲烷或氯仿。该反应可在宽的温度范围内进行，精确的反应温度对本发明是不重要的。一般地说，我们发现该反应适宜在 $0^\circ - 100^\circ\text{C}$ 的温度下进行。反应所需

时间也可在宽的范围内变化，其依赖于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质。但是，如果该反应是在上面概述的优选条件下进行，一般0.1-10小时的反应时间就足够了。

当该化合物含有烷硫基或芳硫基时，可利用本专业技术人员熟知的方法，通过氧化将其转化成相应的烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基亚磺酰基或芳基磺酰基。具体地说，该氧化反应可利用上文所述的将 n 为 0 的化合物氧化成 n 为 1 的化合物所采用的氧化剂和氧化条件来进行。

式 (I) 化合物的盐和酯可通过常规的成盐或酯化方法来制备， β -内酰胺抗菌素领域的技术人员对此有全面的了解。

本发明的化合物在很宽的活性范围内具有优良的抗菌活性，而且还能耐受 β -内酰胺酶。正如由琼脂板稀释法所测定的那样，它们显示了能抗很宽范围的病原微生物的活性，包括格兰氏阳性病菌（如金黄色酿脓葡萄球菌和枯草杆菌）和格兰氏阴性病菌（如大肠杆菌、弗氏老贺氏菌，肺炎杆菌、普通变形杆菌、沙雷氏菌种属，如粘质沙雷氏菌、肠杆菌种属，如 *Enterobacter cloacae*、肠炎沙门氏菌和绿脓杆菌），因而，它们对于治疗由这些微生物对人和动物引起的各种疾病是非常有用的。特别是，已发现它们具有抗耐新青霉素 I 的葡萄球菌的活性，这一点具有非常重要的潜在开发价值。在实验室动物试验中，它们也显示了低毒性。

表 6 借助于最小抑制浓度 ($\mu\text{g/ml}$) 列出了本发明的几种化合物抗各种细菌的活性。在这个表中，发明的每个化合物都由前面表 1-5 中相应的一个所编序号和后面说明其制备的实施例的序号标出。

表 6

化合物 编号	化合物的 实施例号	A	B	C	D
8	3	< 0.01	0.05	0.8	0.8
11	10	<0.01	0.05	1.5	1.5
19	12	< 0.01	0.1	0.4	0.8
30	57	0.02	0.1	0.1	0.4
46	13	< 0.01	0.05	0.4	0.8
47	22	< 0.01	< 0.01	0.8	0.8
85	52	< 0.01	0.1	0.2	0.4
86	51	0.02	0.2	0.2	0.8

上表中的微生物是：

A：金黄色酿脓葡萄球菌 2 0 9 (S)

B：金黄色酿脓葡萄球菌-5 6 9 (R)

C：大肠杆菌 N I H J (S)

D：大肠杆菌 N I H J (R)

上述结果表明，本发明的化合物可用来治疗和预防由各种各样的病菌引起的疾病。

本发明的化合物可通过口服或非肠道给药，治疗由病原微生物引起的人和其它动物，特别是哺乳动物的疾病。这些化合物可配制成任何适宜服用的剂制形式，例如，对于口服给药，适宜的剂制形式包括片

剂、丸剂、胶囊、粉剂和糖浆，而非肠道给药的制剂形式包括肌肉注射用，或更好是静脉注射用的注射液。

本发明化合物的使用剂量将根据患者的年龄、体重和身体条件以及给药的形式和次数而变化。不过，一般的成人日剂量要求是 250—3000mg 的化合物，可以一次用药，也可以分几次用药。

本发明的某些化合物的制备方法由下面的实施例加以说明。

实施例 1

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-苯氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

1(5) 7-苯氧基乙酰氨基-3-苯氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

在 15 分钟内将 0.55ml 偶氮二羧酸二甲酯的 40ml 四氢呋喃溶液滴加到 2.00g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯 990mg 三苯基磷和 430mg 苯酚的 40ml 四氢呋喃溶液中，同时用冰冷却并搅拌。在冰冷却下再搅拌混合物 15 分钟后，用乙酸乙酯稀释反应混合物，并用饱和的氯化钠水溶液洗涤，然后将乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥，并减压蒸出溶剂使其浓缩，将所得剩余物用硅胶柱色谱提纯，得到 250g 粉末状目的化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃) δ, ppm:

3.62	(2H,	单峰);	
4.75	(2H,	单峰);	
4.62	(1H	双重峰,	J=14Hz);
4.27	(1H,	双重峰,	J=14Hz);

5.03 (1H, 双重峰, J=5Hz);
5.96 (1H, 两个双重峰 J=5和9Hz);
6.7-7.5 (22H, 多重峰)。

1(b) 3-苯氧甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

在室温下, 将0.36ml吡啶滴加到800mg五氯化磷的18ml氯仿溶液中, 然后搅拌15分钟。将1.00g7-苯氧乙酰氨基-3-苯氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯(按上文步骤(a)制备)的8ml氯仿溶液滴加到混合物中, 同时用冰冷却并搅拌。然后混合物再在15℃搅拌1小时。然后, 把反应混合物冷却到-30℃, 并与2.2ml丙醇混合, 然后使其逐渐升温至室温。反应混合物用二氯甲烷稀释, 之后用饱和的氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后通过减压下蒸馏从溶剂中汽提出溶剂, 所得剩余物用二异丙醚洗涤, 得到粉末状7-氨基-3-苯氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯的盐酸盐。

向该盐酸盐的20ml二氯甲烷溶液中, 依次加入1.2ml二乙基苯胺、1.30g2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酸和0.18ml磷酰氯, 同时用冰冷却并搅拌。在同样温度下搅拌反应混合物30分钟以后, 将其用乙酸乙酯稀释, 所得溶液依次用3.5% (V/V) 盐酸水溶液、5% (W/V) 碳酸氢钠水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后有机层用无水硫酸钠干燥, 之后减压蒸除溶剂。所得剩余物通过硅胶柱色谱提纯, 得到1.19g粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.40 (1H, 双重峰, J=19Hz);

3.55 (1H, 双重峰, J=19Hz);
 4.80 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 5.00 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 5.05 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 6.10 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.42 (1H, 单峰);
 6.97 (1H, 单峰)。

1(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-苯氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

将1.16g 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-苯氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(b)制备]溶于5ml甲醇和5ml甲酸的混合物中,并将溶液在45℃搅拌1小时。然后,反应混合物通过减压蒸馏浓缩,所得剩余物溶于乙酸乙酯,该溶液依次用5%(W/V)碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,剩余物通过硅胶柱色谱提纯,得到367mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.74 (2H, 单峰);
 5.24 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.91 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 6.67 (1H, 单峰);
 6.95 (1H, 单峰);
 9.51 (1H, 双重峰, J=8Hz);

11.31 (1H, 宽的单峰)。

1(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-苄基)乙酰氨基]-3-苯氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

将1.5ml三氟乙酸滴加到350mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-苄基)乙酰氨基]-3-苯氧甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(c)制备]溶在0.5ml二氯甲烷和1ml苯甲醚的混合物的溶液中,同时用冰冷却,然后将混合物搅拌1小时。之后,向反应混合物中加入二异丙醚,过滤收集沉积的沉淀物,得到213mg的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.85 (2H, 单峰);
5.19 (1H, 双重峰, J=5Hz);
5.80 (1H, 两个双重峰; J=5和8Hz);
6.74 (1H, 单峰);
9.57 (1H, 双重峰, J=8Hz);
11.67 (1H, 宽的单峰)。

实施例2

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-苄基)乙酰氨基]-3-(2-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

2(a) 3-(2-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(a)所述步骤,但使用2.00g 3-羟甲基-7-苯氧基乙酰

苄基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和邻-氟代苯酚，得到510mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

4.57 (2H, 单峰);
4.88 (1H, 双重峰, $J=14\text{Hz}$);
5.04 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.06 (1H, 双重峰, $J=14\text{Hz}$);
5.97 (1H, 两个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.7-7.5 (21H, 多重峰)。

2(b) 3-(2-氟苯氧基甲基)-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述步骤，但使用700mg3-(2-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述(a)步骤制备]，得到903mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.45 (1H, 双重峰, $J=18\text{Hz}$);
3.61 (1H, 双重峰, $J=18\text{Hz}$);
4.86 (1H, 双重峰, $J=14\text{Hz}$);
5.06 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.07 (1H, 双重峰, $J=14\text{Hz}$);
6.12 (1H, 两个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.43 (1H, 单峰);
6.96 (1H, 单峰)。

2(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(2-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)的步骤，但使用900mg 3-(2-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(b)制备]，得到351mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.81	(2H,	单峰);
5.26	(1H,	双重峰, J=5Hz);
5.92	(1H,	两个双重峰, J=5和8Hz);
6.67	(1H,	单峰);
6.94	(1H,	单峰);
9.52	(1H,	双重峰, J=8Hz);
11.31	(1H,	宽的单峰)。

2(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(2-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)的步骤，但使用345mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(2-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(c)制备]，得到193mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.93	(2H,	单峰);
5.21	(1H,	双重峰, J=5Hz);
5.82	(1H,	两个双重峰, J=5和8Hz);
6.74	(1H,	单峰);

9.58 (1H, 双重峰, J=8Hz);

11.67 (1H, 宽的单峰)。

实施例3

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

3(a) 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(a)的步骤, 但使用2.00g 3-羧甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和间-氟代苯酚, 得到357mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

4.58 (2H, 单峰);

4.79 (1H, 双重峰, J=14Hz);

4.92 (1H, 双重峰, J=14Hz);

5.06 (1H, 双重峰, J=5Hz);

5.97 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);

6.6-7.5 (21H, 多重峰)。

3(b) 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)的步骤, 但使用480mg 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(a)制备], 得到620mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDC1₃) δ ppm:

3.33 (1H, 双重峰, J=19Hz);
3.54 (1H, 双重峰, J=19Hz);
4.77 (1H, 双重峰, J=14Hz);
4.94 (1H, 双重峰, J=14Hz);
5.07 (1H, 双重峰, J=5Hz);
6.11 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
6.43 (1H, 单峰);
6.97 (1H, 单峰)。

3-(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)步骤, 但使用610mg 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(b)制备], 得到170mg粉末状标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.73 (2H, 单峰);
5.24 (1H, 双重峰, J=5Hz);
5.91 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
6.67 (1H, 单峰);
6.95 (1H, 单峰);
9.51 (1H, 双重峰, J=8Hz);
11.31 (1H, 宽的单峰)。

1(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)的步骤, 但使用160mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(c)制备], 得到105mg 粉末状标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.82 (1H, 双重峰, J=12Hz);
4.89 (1H, 双重峰, J=12Hz);
5.19 (1H, 双重峰, J=5Hz);
5.81 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
6.70 (1H, 单峰);
9.52 (1H, 双重峰, J=8Hz);
11.50 (1H, 宽的单峰)。

实施例4

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

4(a) 3-(4-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(a)所述的步骤, 但使用2.00g 3-羟甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和对-氟代苯酚, 得到400mg 粉末状标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

4.57 (2H, 单峰);
 4.77 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 4.91 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 5.04 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.81 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.5-7.5 (21H, 多重峰)。

4(b) 3-(4-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述步骤,但使用633mg 3-(4-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(a)制备],得到601mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDC1₃) δ ppm:

3.38 (1H, 双重峰, J=18Hz);
 3.53 (1H, 双重峰, J=18Hz);
 4.76 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 4.93 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 5.06 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 6.10 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.43 (1H, 单峰);
 6.97 (1H, 单峰)。

4(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-苧基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述步骤, 但使用590mg 3-(4-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(b)制备], 得到257mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.70 (2H, 单峰);
5.24 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.91 (1H, 两个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.67 (1H, 单峰);
6.95 (1H, 单峰);
9.51 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
11.31 (1H, 宽的单峰)。

4(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)所述步骤, 但使用245mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[按上述步骤(c)制备], 得到168mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.80 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
4.85 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
5.18 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.81 (1H, 两个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.71 (1H, 单峰);
9.53 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

11.55 (1H, 宽的单峰)。

实施例5

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)-乙酰氨基]-3-(2,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

5(a) 3-(2,4-二氟苯氧基甲基)-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(a)所述方法, 但使用2.00g 3-羟甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和2,4-二氟苯酚, 得到500mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

4.57 (2H, 单峰);
4.84 (1H, 双重峰, J=14Hz);
4.99 (1H, 双重峰, J=14Hz);
5.04 (1H, 双重峰, J=5Hz);
5.97 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
6.6-7.5 (20H, 多重峰)。

5(b) 3-(2,4-二氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述方法, 但使用1.00g 3-(2,4-二氟苯氧基)-7-苯氧基乙酰氨基甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)所制备], 得到1.33g粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.44	(1H,	双重峰,	J=19Hz);
3.61	(1H,	双重峰,	J=19Hz);
4.82	(1H,	双重峰,	J=14Hz);
5.00	(1H,	双重峰,	J=14Hz);
5.07	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
6.11	(1H,	两个双重峰,	J=5和9Hz);
6.43	(1H,	单峰);	
6.95	(1H,	单峰);	

5(c). 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(2,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述方法, 但使用1.30g 3-(2,4-二氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备], 得到500mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.78	(2H,	单峰);	
5.25	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.92	(1H,	两个双重峰,	J=5和8Hz);
6.67	(1H,	单峰);	
6.93	(1H,	单峰);	
9.52	(1H,	双重峰,	J=8Hz);
11.31	(1H,	宽的单峰)。	

5(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(2,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)所述方法,但使用490mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(2,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(c)所制备],得到215mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

- 4.90 (2H, 单峰);
- 5.20 (1H, 双重峰, J=5Hz);
- 5.82 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
- 6.73 (1H, 单峰);
- 9.57 (1H, 双重峰, J=8Hz);
- 11.66 (1H, 宽的单峰)。

实施例6

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(4-溴苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

6(a) 3-(4-溴苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(a)所述方法,但使用2.00g 3-羧甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和对-溴苯酚,得到420mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

- 4.57 (2H, 单峰);

4.77 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 4.92 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 5.03 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.96 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.61 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 6.8-7.5 (21H, 多重峰)。

6(b) 3-(4-溴苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述方法, 但使用890mg 3-(4-溴苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)所制备], 得到940mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.37 (1H, 双重峰, J=18Hz);
 3.53 (1H, 双重峰, J=18Hz);
 4.76 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 4.94 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 5.06 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 6.11 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.42 (1H, 单峰);
 6.62 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 6.97 (1H, 单峰)。

6(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-溴

苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述方法, 但使用910mg 3-(4-溴苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备], 得到350mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.72	(2H,	单峰);
5.23	(1H,	双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.91	(1H,	两个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.67	(1H,	单峰);
6.75	(2H,	双重峰, $J=9\text{Hz}$);
6.94	(1H,	单峰);
9.50	(1H,	双重峰, $J=8\text{Hz}$);
11.30	(1H,	单峰)。

6(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-溴苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)所述方法, 但使用340mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-溴苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(c)所制备], 得到230mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.82	(1H,	双重峰, $J=13\text{Hz}$);
4.87	(1H,	双重峰, $J=13\text{Hz}$);
5.19	(1H,	双重峰, $J=5\text{Hz}$);

5.81 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 6.76 (1H, 单峰);
 6.94 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 7.46 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 9.59 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.81 (1H, 宽的单峰)。

实施例 7

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氟基苯氧基)
 甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

7(a) 3-(4-氟基苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二
 苯基甲酯

重复实施例1(a)所述方法, 但使用2.00g 3-羟甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和对-氟基苯酚, 得到270mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDC1₃) δ ppm:

4.58 (2H, 单峰);
 4.85 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 4.98 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 5.05 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.98 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.7-7.7 (21H, 多重峰)。

7(b) 3-(4-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述方法, 但使用503mg 3-(4-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)所制备], 得到524mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.37	(1H,	双重峰,	J=19Hz);
3.54	(1H,	双重峰,	J=19Hz);
4.84	(1H,	双重峰,	J=13Hz);
5.00	(1H,	双重峰,	J=13Hz);
5.08	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
6.12	(1H,	两个双重峰,	J=5和9Hz);
6.44	(1H,	单峰);	
6.79	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
6.97	(1H,	单峰);	
7.51	(2H,	双重峰,	J=9Hz);

7(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述方法, 但使用518mg 3-(4-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备], 得到226mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.87	(1H,	双重峰,	J=13Hz);
5.01	(1H,	双重峰,	J=13Hz);
5.09	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.97	(1H,	两个双重峰,	J=5和8Hz);
6.80	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
6.98	(1H,	单峰);	
7.51	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
11.30	(1H,	宽的单峰)。	

7(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)所述方法,但使用220mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(c)所制备],得到145mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.90	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
4.97	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.20	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.82	(1H,	两个双重峰,	J=5和8Hz);
6.72	(1H,	单峰);	
7.14	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
7.78	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
9.54	(1H,	双重峰,	J=8Hz);
11.57	(1H,	宽的单峰)。	

实施例8

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-羧基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

8(a) 3-(4-二苯甲氧羰基苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(a)所述方法, 但使用2.00g 3-羧甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和对-(二苯基甲氧羰基)苯酚, 得到864mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDC1₃) δ ppm:

4.57	(2H,	单峰);	
4.86	(1H,	双重峰,	J=13Hz);
5.02	(1H,	双重峰,	J=13Hz);
5.04	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.97	(1H,	两个双重峰,	J=5和9Hz);
6.77	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
8.02	(2H,	双重峰,	J=9Hz);

8(b) 3-(4-二苯甲氧羰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述方法, 但使用900mg 3-(4-二苯甲氧羰基苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)所制备], 得到1.11g 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃) δ ppm:

3.37	(1H,	双重峰,	J=19Hz);
3.53	(1H,	双重峰,	J=19Hz);
4.84	(1H,	双重峰,	J=14Hz);
5.05	(1H,	双重峰,	J=14Hz);
5.06	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
6.11	(1H,	两个双重峰,	J=5和9Hz);
6.42	(1H,	单峰);	
6.77	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
6.98	(1H,	单峰);	
7.09	(1H,	单峰);	
8.02	(2H,	双重峰,	J=9Hz);

8(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-(4-二
苯甲氧羰基-苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述方法, 但使用1.10g3-(4-二苯甲氧羰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备], 得到430mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱 (六氘代二甲亚砜): δ ppm:

4.85	(2H,	单峰);	
5.24	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.92	(1H,	两个双重峰,	J=5和8Hz);
6.67	(1H,	单峰);	

6.92 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 6.95 (1H, 单峰);
 7.02 (1H, 单峰);
 7.99 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 9.51 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.31 (1H, 单峰)。

8(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-羧基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)所述方法, 但使用420mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-二苯甲氧羰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(c)所制备], 得到250mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.92 (2H, 单峰);
 5.20 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.82 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 7.04 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 7.89 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 9.55 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.63 (1H, 宽的单峰)。

实施例9

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氨基甲酰基

苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

9(a) 7-烯丙氧基甲酰氨基-3-(4-氨基甲酰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

在冰冷和搅拌下，将0.3ml偶氮二羧酸二甲酯的20ml四氢呋喃溶液于15分钟内滴加到1.00g 7-烯丙氧基甲酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯，660mg三苯磷和350mg对-羟基苯甲酰胺的20ml四氢呋喃溶液中。在冰冷下再搅拌反应混合物15分钟后，用乙酸乙酯稀释。然后混合物用饱和的氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂，所得的剩余物用硅胶柱色谱提纯，得到207mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

4.62	(2H,	双重峰,	J=5Hz);
4.82	(1H,	双重峰,	J=14Hz);
5.00	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.02	(1H,	双重峰,	J=14Hz);
5.70	(1H,	两个双重峰,	J=5和9Hz);
6.78	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
6.97	(1H,	单峰);	
7.70	(2H,	双重峰,	J=9Hz);

9(b) 3-(4-氨基甲酰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

将200mg7-烯丙氧基甲酰氨基-3-(4-氨基甲酰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)所制备], 40mg 四(三苯膦)钨和9mg三苯膦的10ml二氯甲烷 溶液在15℃下搅拌1小时。然后, 在冰冷和搅拌下, 将0.2ml二乙苯胺, 275mg2-顺式-三苯甲氧基亚氨基)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酸和0.04ml磷酰氯依次加到此溶液中。在同样温度下将反应混合物再搅拌30分钟后, 用乙酸乙酯稀释, 然后依次用3.5%V/V盐酸水溶液, 5%V/V碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液洗涤。再用无水硫酸钠干燥。然后减压蒸馏除去溶剂, 所得的剩余物用硅胶柱色谱提纯, 得到283mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.81	(1H,	双重峰,	J=16Hz);
5.01	(1H;	双重峰,	J=16Hz);
5.28	(1H,	双重峰,	J=4Hz);
5.75	(1H,	两个双重峰,	J=4和7Hz);
6.65	(1H,	单峰);	
6.74	(2H,	双重峰,	J=8Hz);
6.99	(1H,	单峰);	
7.80	(2H,	双重峰,	J=8Hz);
9.90	(1H,	双重峰,	J=7Hz);

9(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氨基甲酰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述的方法, 但使用270mg3-(4-氨基甲酰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基

基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备], 得到120mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.82	(1H,	双重峰,	J=16Hz);
5.02	(1H,	双重峰,	J=16Hz);
5.13	(1H,	双重峰,	J=4Hz);
5.70	(1H,	两个双重峰,	J=4和7Hz);
6.72	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
6.85	(1H,	单峰);	
6.98	(1H,	单峰);	
7.85	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
9.60	(1H,	单峰);	
11.30	(1H,	宽的单峰)。	

9(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氨基甲酰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)所述方法, 但使用110mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-氨基甲酰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(c)所制备], 得到83mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.94	(1H,	双重峰,	J=16Hz);
5.00	(1H,	双重峰,	J=16Hz);
5.11	(1H,	双重峰,	J=4Hz);

5.78 (1H, 两个双重峰, J=4和7Hz);
 6.77 (2H, 双重峰, J=8Hz);
 6.85 (1H, 单峰);
 7.83 (2H, 双重峰, J=8Hz);
 9.59 (1H, 双重峰, J=7Hz);
 11.67 (1H, 宽的单峰)。

实施例10

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

10(a) 3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(a)所述方法, 但使用2.00g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和3,4-二氟苯酚, 得到326mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

4.58 (2H, 单峰);
 4.75 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 4.86 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 5.05 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.97 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.4-7.5 (20H, 多重峰)。

10(b) 3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述方法, 但使用450mg3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)所制备], 得到464mg粉末状的标题化合物

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.37	(1H,	双重峰,	J=18Hz);
3.54	(1H,	双重峰,	J=18Hz);
4.73	(1H,	双重峰,	J=13Hz);
4.89	(1H,	双重峰,	J=13Hz);
5.07	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
6.11	(1H,	两个双重峰,	J=5和9Hz);
6.43	(1H,	单峰);	
6.97	(1H,	单峰)。	

10(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-苄基)乙酰氨基]-3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述方法, 但使用456mg3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备], 得到172mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.69	(2H,	单峰);
------	------	------

5.24 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.91 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 6.84 (1H, 单峰);
 6.95 (1H, 单峰);
 9.52 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.31 (1H, 宽的单峰)。

10(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)所述方法, 但使用155mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(3,4-二氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(c)所制备], 得到63mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.79 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 4.87 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 5.19 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.81 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 6.72 (1H, 单峰);
 9.54 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.57 (1H, 宽的单峰)。

实施例11

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

11(a) 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

接着实施例1(b)所述这同样方法, 将500mg 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由实施例3(a)所制备]转化为它的盐酸盐, 然后与411mg 2-(顺式-甲氧基亚氨基)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酸反应, 得到475mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

4.08	(3H,	单峰);
4.79	(1H,	双重峰, J=13Hz);
4.93	(1H,	双重峰, J=13Hz);
5.07	(1H,	双重峰, J=5Hz);
5.97	(1H,	两个双重峰, J=5和9Hz);
6.75	(1H,	单峰);
6.96	(1H,	单峰);

11(b) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述方法, 但使用463mg 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)所制备], 得到246mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.85	(3H,	单峰);
4.73	(2H,	单峰);

5.25	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.90	(1H,	两个双重峰,	J=5和8Hz);
6.75	(1H,	单峰);	
6.95	(1H,	单峰);	
9.66	(1H,	双重峰,	J=8Hz);

11(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]
-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)所述方法, 但使用240mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备], 得到190mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.58	(1H,	双重峰,	J=18Hz);
3.70	(1H,	双重峰,	J=18Hz);
3.87	(3H,	单峰);	
4.82	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
4.90	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.20	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.81	(1H,	两个双重峰,	J=5和8Hz);
6.80	(1H,	单峰);	
9.68	(1H,	双重峰,	J=8Hz);

实施例12

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-(3-氟基苯氧基)

甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

12(a) 3-(3-氟基苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(a)所述方法，但使用2.00g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羧甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和间-氟基苯酚，得到490mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) · δ ppm:

4.58 (2H, 单峰);
4.80 (1H, 双重峰, J=13Hz);
4.90 (3H, 双重峰, J=13Hz);
5.06 (1H, 双重峰, J=5Hz);
5.98 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
6.8-7.6 (21H, 多重峰)

12(b) 3-(3-氟基苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述方法，但使用571mg 3-(3-氟基苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)所制备]，得到514mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) · δ ppm:

3.34 (1H, 双重峰, J=19Hz);
3.56 (1H, 双重峰, J=19Hz);
4.79 (1H, 双重峰, J=13Hz);
4.93 (1H, 双重峰, J=13Hz);
5.09 (1H, 双重峰, J=5Hz);

6.12 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.44 (1H, 单峰);
 6.97 (1H, 单峰)。

12(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述方法, 但使用502mg 3-(3-氟基苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备], 得到170mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.87 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 5.01 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 5.25 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.92 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 6.67 (1H, 单峰);
 6.95 (1H, 单峰);
 9.52 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.31 (1H, 宽的单峰)。

12(d) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1(d)所述方法, 但使用163mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸

二苯基甲酯[由上述步骤(c)所制备]，得到125mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.85	1H,	双重峰,	J=12Hz);
4.94	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.20	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.82	(1H,	两个双重峰,	J=5和8Hz);
6.72	(1H,	单峰);	
9.55	(1H,	双重峰,	J=8Hz);
11.57	(1H,	宽的单峰)。	

实施例13

3-(4-乙酰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

13(a) 3-(4-乙酰基苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(a)所述方法，但使用2.00g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羧甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和对-羟基乙酰苯，得到482mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

2.55	(3H,	单峰);	
4.57	(2H,	单峰);	
4.87	(1H,	双重峰,	J=13Hz);
5.02	(1H,	双重峰,	J=13Hz);

5.04 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.97 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.78 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 6.9-7.5 (17H, 多重峰);
 7.89 (2H, 双重峰, J=9Hz);

13(b) 3-(4-乙酰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述方法, 但使用530mg 3-(4-乙酰基苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)所制备], 得到524mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

2.55 (3H, 单峰);
 3.39 (1H, 双重峰, J=19Hz);
 3.55 (1H, 双重峰, J=19Hz);
 4.86 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 5.05 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 5.07 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 6.12 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
 6.43 (1H, 单峰);
 6.79 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 6.98 (1H, 单峰);
 7.86 (2H, 双重峰, J=9Hz);

**13(c) 3-(4-乙酰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-
肟基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯**

重复实施例1(c)所述方法，但使用510mg 3-(4-乙酰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备]，得到216mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

2.52	(3H,	单峰);	
4.90	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
4.97	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.24	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.92	(1H,	两个双重峰,	J=5和8Hz);
6.71	(1H,	单峰);	
6.96	(1H,	单峰);	
7.87	(2H,	双重峰;	J=9Hz);
9.52	(1H,	双重峰,	J=8Hz);
11.31	(1H,	宽的单峰),	

**13(d) 3-(4-乙酰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-
肟基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐**

重复实施例1(d)所述方法，但使用208mg 3-(4-乙酰基苯氧基)甲基-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(c)所制备]，得到140mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱 (六氘代二甲亚砜) δ ppm:)

2.52 (3H, 单峰);
4.92 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
4.97 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
5.20 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.82 (1H, 两个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.73 (1H, 单峰);
7.06 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
7.93 (2H, 双重峰, $J=9\text{Hz}$);
9.55 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
11.60 (1H, 宽的单峰)。

实施例14

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-(4-甲氧基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1的步骤(a), (b), (c)和(d)所述的方法, 但在初始的步骤中使用1.00g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和300mg对-甲氧基苯酚, 得到40mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱 (六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.69 (3H, 单峰);
4.79 (2H, 单峰);
5.18 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.80 (1H, 两个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.72 (1H, 单峰);

6.86 (4H, 单峰);
 9.54 (2H, 双重峰, J=8Hz);
 11.57 (1H, 宽的单峰)。

实施例15

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(4-溴苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例11的步骤(b), (e)和(d)所述的方法, 但使用628mg 3-(4-溴苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯 [由实施例6(a)所制备], 得到114mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱 (六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.88 (3H, 单峰);
 4.82 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 4.87 (1H, 双重峰, J=13Hz);
 5.18 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.82 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 6.76 (1H, 单峰);
 6.94 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 7.45 (2H, 双重峰, J=9Hz);
 9.62 (1H, 双重峰, J=8Hz);

实施例16.

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(4-氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例11的步骤(b),(c)和(d)所述的方法,但使用330mg 7-苯氧基乙酰氨基-3-(4-二苯甲氧羰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由实施例8(a)所制备],得到52mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.87	(3H,	单峰);
4.92	(2H,	单峰);
5.20	(1H,	双重峰, J=5Hz);
5.81	(1H,	两个双重峰, J=5和8Hz);
6.79	(1H,	单峰);
7.04	(2H,	双重峰, J=9Hz);
7.89	(2H,	双重峰, J=9Hz);
9.66	(1H,	双重峰, J=8Hz);

实施例17

7-[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

17(b) 7-[2-(5-叔丁氧羰基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

接着实施例1(b)所述的同样方法,将460mg 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由实施例3(a)所制备]转化为它的盐酸盐,然后与330mg 2-(5-叔丁氧羰基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-顺式-三苯甲氧基亚氨基乙酸反应,得到483mg粉末状的标

题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.44 (1H, 双重峰, J=19Hz);
3.57 (1H, 双重峰, J=19Hz);
4.78 (1H, 双重峰, J=13Hz);
4.94 (1H, 双重峰, J=13Hz);
5.07 (1H, 双重峰, J=5Hz);
6.12 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
6.46-6.71 (3H, 多重峰);
6.98 (1H, 单峰)。

17(c) 7-[2-(5-叔-丁氧羰基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(c)所述方法, 但使用470mg 7-[2-(5-叔-丁氧羰基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(b)所制备], 得到83mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.5 (2H, 多重峰);
4.84 (1H, 双重峰, J=13Hz);
4.99 (1H, 双重峰, J=13Hz);
5.11 (1H, 双重峰, J=5Hz);
6.00 (1H, 两个双重峰, J=5和9Hz);
6.48-6.71 (3H, 多重峰);

6.98 (1H, 单峰);

10.41 (1H, 双重峰, J=9Hz);

17(d) 7-[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

将0.6ml三氟乙酸滴加到110mg7-[2-(5-叔-丁氧羰基氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(c)所制备]的苯甲醚溶液中,将混合物在室温下搅拌1小时,然后,将二异丙醚加到反应混合物中,使沉淀沉积。过滤收集沉淀得到64mg标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.82 (1H, 双重峰, J=12Hz);

4.87 (1H, 双重峰, J=12Hz);

5.16 (1H, 双重峰, J=5Hz);

5.84 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);

6.75-6.88 (3H, 多重峰);

7.27-7.36 (1H, 多重峰);

8.04 (2H, 单峰);

9.45 (1H, 双重峰, J=8Hz);

实施例18

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸钠

将90mg2-乙基己酸钠的1ml甲醇溶液加到90mg7-[2-(2-氨基噻唑-

4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯加[由实施例3所制备]的甲醇溶液中，将混合物搅拌15分钟。然后，将二异丙醚加到反应混合物中，使粉末沉积。过滤收集粉末得到82mg标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

4.91 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
 4.98 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
 4.99 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
 5.62 (1H, 两个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
 6.73 (1H, 单峰);
 9.55 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 11.50 (1H, 宽的单峰)。

实施例19

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯

在冰冷下，将0.04ml新戊酰氧基甲基碘加到75mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸钠(由实施例18所制备)的2ml二甲基乙酰胺的溶液中，并将混合物搅拌1小时。然后，将反应混合物倾入水中，用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂，所得的剩余物用硅胶柱色谱提纯，得到58mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

4.81 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);

5.23 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.81 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.82 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 5.90 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 6.66 (1H, 单峰);
 9.49 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.30 (1H, 宽的单峰)。

实施例20

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-甲氧基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1所述方法, 但使用 6.50g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和 2.0ml 间-甲氧基苯酚, 得到 242mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱 (六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.72 (3H, 单峰);
 4.84 (2H, 单峰);
 5.16 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.80 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 6.65 (1H, 单峰);
 9.46 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.28 (1H, 单峰)。

实施例21

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-羟基苯氧基)

甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1所述方法，但使用5.00 g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和2.50g对-[(2-甲氧基)乙氧基甲氧基]苯酚，得到56mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

4.69	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
4.75	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.51	(1H,	双重峰,	J=4Hz);
6.04	(1H,	两个双重峰,	J=4和8Hz);
6.67	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
6.76	(1H,	单峰);	
6.78	(2H,	双重峰,	J=9Hz);
9.43	(1H,	双重峰,	J=8Hz);
11.64	(1H,	单峰);	

实施例22

3-(4-乙酰基-3-羟基苯氧基)甲基-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐

重复实施例1所述方法，但使用6.00g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和3.50g 4-乙酰基-3-[2-(甲氧基)乙氧基甲氧基]苯酚，得到25mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

2.57	(3H,	单峰);
------	------	------

4.89 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 4.96 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 5.19 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.82 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 6.71 (1H, 单峰);
 9.52 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.51 (1H, 单峰);
 12.58 (1H, 单峰)。

实施例23

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸1-(异丙氧基羰氧基)乙酯(非对映异构体的混合物)

用实施例19所述的这同样方法,将200mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸钠(由已述的实施例18制备)与150mg 1-(异丙氧基羰氧基)乙基碘反应并处理,得到89mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.20和1.22(总共6H, 双重峰 $\times 2$, J=6Hz);
 1.46和1.48(总共3H, 双重峰 $\times 2$, J=6Hz);
 4.6-4.9 (1H, 多重峰);
 4.81 (2H, 单峰);
 5.21和5.23 (总共1H, 双重峰 $\times 2$, J=5Hz);
 5.8-6.0 (1H, 多重峰);

6.65 (1H, 单峰);
 9.47 (1H, 双重峰, $J=3\text{Hz}$);
 11.29 (1H, 单峰)。

实施例24

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸1-乙酰基乙酯(非对映异构体的混合物)

用实施例19所述的同样方法, 将200mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸钠(由已述的实施例18制备)与130mg 1-乙酰基乙基碘反应并处理, 得到102mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.44和1.46 (总共3H, 双单峰 $\times 2$, $J=6\text{Hz}$);
 1.92和2.05 (总共3H, 单峰 $\times 2$);
 4.79 (2H, 单峰);
 5.20和5.22 (总共1H, 双重峰 $\times 2$, $J=5\text{Hz}$);
 5.8-6.0 (1H, 多重峰);
 6.80 (1H, 单峰);
 9.47 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 11.29 (1H, 单峰)。

实施例25

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸1-(乙氧基羰氧基)乙酯(非对映异构体的混合

物)

用实施例19所述的同样方法, 将200mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸钠(由已述的实施例18制备)与150mg 1-(乙氧基羰氧基)乙基碘反应并处理, 得到190mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.19和1.20 (总共3H, 三重峰 $\times 2$, $J=7\text{Hz}$);

1.47和1.49 (总共3H, 双重峰 $\times 2$, $J=5\text{Hz}$);

4.1-4.4 (2H, 多重峰);

4.79和4.82 (总共2H, 单峰 $\times 2$);

5.21和5.23 (总共1H, 双重峰 $\times 2$, $J=5\text{Hz}$);

5.8-6.0 (1H, 多重峰);

6.65和6.66 (总共1H, 单峰 $\times 2$);

9.48 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

11.30 (1H, 单峰)。

实施例26

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸甲酯

用实施例19所述的同样方法, 将150mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸钠(由已述的实施例18制备)与0.1ml 甲基碘反应并处理, 得到64mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.78	(3H,	单峰),	
4.73	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
4.85	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.21	(1H,	双重峰,	J=4Hz);
5.84	(1H,	两个双重峰,	J=4和8Hz);
6.65	(1H,	单峰);	
9.48	(1H,	双重峰,	J=8Hz);
11.29	(1H,	单峰)。	

实施例27

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯

用实施例18和19所述的同样方法, 将200mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐(由已述的实施例12制备)与0.1ml新戊酰氧基甲基碘反应并处理, 得到160mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.83	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
4.89	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.25	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.81	(1H,	双重峰,	J=6Hz);
5.85	(1H,	两个双重峰	J=5和8Hz);
5.90	(1H,	双重峰,	J=6Hz);
6.74	(1H,	单峰);	
9.58	(1H,	双重峰,	J=8Hz);

11.05 (s, 单峰)。

实施例28

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-(3-氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸 1-(乙氧基羰氧基)乙酯 (非对映异构体的混合物)

用实施例18和19所述的同样方法，将200mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-(3-氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐(由已述的实施例12制备)与150mg 1-(乙氧基羰氧基)乙醇碘反应并处理，得到150mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.19和1.20 (总共3H, 三重峰 $\times 2$, $J=7\text{Hz}$);

1.47和1.49 (总共3H, 双重峰 $\times 2$, $J=6\text{Hz}$);

4.0-4.4 (2H, 多重峰);

4.83和4.86 (总共2H, 单峰 $\times 2$);

5.22和5.24 (总共1H, 双重峰 $\times 2$, $J=5\text{Hz}$);

5.8-6.0 (1H, 多重峰);

6.65和6.66 (总共1H, 单峰 $\times 2$);

9.48 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

11.30 (1H, 单峰)。

实施例29

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-(3-氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸 1-(异丙氧基羰氧基)乙酯 (非对映异构体的混合物)

混合物)

用实施例18和19所述的同样方法, 将200mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐(由已述的实施例12制备)与150mg 1-(异丙氧基羰氧基)乙基碘反应并处理, 得到150mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.20和1.21 (总共6H, 双重峰 $\times 2$, $J=6\text{Hz}$);

1.46和1.48 (总共2H, 双重峰 $\times 2$, $J=6\text{Hz}$);

4.6-4.9 (1H, 多重峰);

4.85 (2H, 单峰);

5.22和5.24 (总共1H, 双重峰 $\times 2$, $J=5\text{Hz}$);

5.8-6.0 (1H, 多重峰);

6.65 (1H, 单峰);

9.48 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

11.30 (1H, 单峰)。

实施例30

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸 1-乙氧基乙酯(非对映异构体的混合物)

用实施例18和19所述的同样方法, 将150mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐(由已述的实施例12制备)与130mg 1-乙氧基乙基碘反应并处理, 得到120mg 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.43和1.46 (总共3H, 双重峰 $\times 2$, $J=6\text{Hz}$);
 1.92和2.05 (总共3H, 单峰 $\times 2$);
 4.87 (2H, 单峰);
 5.2-5.4 (1H, 多重峰);
 5.8-6.0 (1H, 多重峰);
 6.66 (1H, 单峰);
 9.48 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 11.30 (1H, 单峰)。

实施例31

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸(5-甲基-2-氧代-1,3-二恶烯-4-基)甲酯

用实施例18和19所述的同样方法, 将100mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酸盐(由已述的实施例12制备)与55mg 4-溴甲基-2-氧代-5-甲基-1,3-二恶烯反应并处理, 得到55mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

2.12 (3H, 单峰);
 4.83 (2H, 单峰);
 5.09 (1H, 双重峰, $J=14\text{Hz}$);
 5.22 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
 5.23 (1H, 双重峰, $J=14\text{Hz}$);
 5.86 (1H, 两个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
 6.66 (1H, 单峰);

9.47 (1H, 双重峰, J=8Hz);

11.29 (1H, 单峰)。

实施例32

7-[2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(顺式-乙氧基羰氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

32(a) 7-[2-(2-三苯甲基氨基嘧啶-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯

将1.30g 7-氨基-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯盐酸盐[由后述的实施例45(a)制备]溶于15ml 二氯甲烷溶液中。然后在冰冷下, 将1.3ml 二乙基苯胺和1.5摩尔等量的溴乙酰溴加到所得的溶液中, 之后将混合物搅拌15分钟。然后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 再依次用稀释的盐酸, 饱和的氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂得到1.11g 剩余物, 将其溶于8ml 乙酸中。将150mg 亚硝酸钠加到此溶液中, 然后, 将混合物在室温下搅拌30分钟。然后, 减压蒸发除去溶剂, 并将剩余物溶于乙酸乙酯中。加入碳酸氢钠水溶液, 将所得的溶液调至中性, 然后用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂得到1.10g 剩余物, 将其溶于10ml 二甲基乙酰胺中。将230mg 碳酸氢钠和690mg 三苯甲基羰脒加到此溶液中, 然后将混合物在室温下搅拌2小时。然后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂, 得到1.16g 粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.12 (9H, 单峰);
 4.35 (2H, 单峰);
 5.24 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.82 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.89 (1H, 两个双重峰, J=5和8Hz);
 5.90 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 6.80 (1H, 单峰);
 9.48 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.34 (1H, 单峰)。

32(b) 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-乙氧基羧氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯。

在冰冷下, 将0.05ml氯代甲酸乙酯滴加到300mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由上述步骤(a)所制备]和0.09ml二乙基苯胺的5ml二氯甲烷溶液中, 然后将混合物搅拌30分钟。然后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 依次用稀释的盐酸、水、碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂, 将所得的剩余物与二异丙醚混合, 得到224mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

1.20 (9H, 单峰);
 1.35 (3H, 三重峰, J=7Hz);
 4.87 (1H, 双重峰, J=14Hz);

5.04 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 5.09 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.88 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.92 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.8-6.0 (1H, 多重峰);
 6.96 (1H, 单峰)。

32(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-乙氧基羧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

将210mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-乙氧基羧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由上述步骤(b)所制备]溶于0.5ml苯甲醚, 2ml三氟乙酸和1ml二氯甲烷的混合物中, 然后将溶液在室温下搅拌4小时。然后, 将二异丙醚加到反应混合物中得到沉淀, 过滤收集沉淀得到146mg粉末状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.12 (9H, 单峰);
 1.26 (3H, 三重峰, J=7Hz);
 3.64 (1H, 双重峰, J=18Hz);
 3.76 (1H, 双重峰, J=18Hz);
 4.24 (2H, 三重峰, J=7Hz);
 4.81 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 4.86 (1H, 双重峰, J=14Hz);

5.26 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.82 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.89 (1H, 两个双重峰, J=4和8Hz);
 5.90 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 6.81 (1H, 单峰);
 9.97 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例33

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-异丁酰氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

用实施例32的步骤(b)和(c)所述的同样方法, 将300mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由已述的实施例32(a)制备]与0.06ml异丁酰氯反应并处理, 得到120mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.12 (9H, 单峰);
 1.14 (6H, 双重峰, J=7Hz);
 2.6-2.9 (1H, 多重峰);
 4.83 (2H, 单峰);
 5.27 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.81 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.90 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.9-6.1 (1H, 多重峰);
 6.80 (1H, 单峰);

9.91 (1H, 双重峰, J=8Hz);。

实施例34

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-新戊酰氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

用实施例32的步骤(b)和(c)所述的同样方法, 将300mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由已述的实施例32(a)制备]与0.05 ml新戊酰氯反应并处理, 得到160mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.12 (9H, 单峰);
1.20 (9H, 单峰);
4.84 (2H, 单峰);
5.27 (1H, 双重峰, J=5Hz);
5.80 (1H, 双重峰, J=6Hz);
5.91 (1H, 双重峰, J=6Hz);
5.8-6.0 (1H, 多重峰);
6.80 (1H, 单峰);
9.69 (1H, 双重峰, J=8Hz);。

实施例35

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丁酰氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

用实施例32的步骤(b)和(c)所述的同样方法, 将220mg 7-[2-(2-三

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由已述的实施例32(z)制得]与0.95ml、吡啶反应并处理，得到110mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

0.91 (3H, 三重峰, $J=8\text{Hz}$);
 1.11 (9H, 单峰);
 1.5-1.7 (2H, 多重峰);
 2.50 (2H, 三重峰, $J=8\text{Hz}$);
 4.87 (2H, 单峰);
 5.28 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
 5.81 (1H, 双重峰, $J=6\text{Hz}$);
 5.90 (1H, 双重峰, $J=6\text{Hz}$);
 5.8-6.0 (1H, 多重峰);
 6.82 (1H, 单峰);
 9.90 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);。

实施例36

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-乙氧基羧氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

36(a) 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯

重复实施例45的步骤(a)(以下描述)和实施例32的步骤(a)的方法，但使用2.5g 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧

酸二胺基甲酯[由已述的实施例12(a)制备], 得到1.27g粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.11 (9H, 单峰);
 4.84 (2H, 单峰);
 5.20 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
 5.74 (1H, 二个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
 5.81 (1H, 双重峰, $J=6\text{Hz}$);
 5.89 (1H, 双重峰, $J=6\text{Hz}$);
 6.61 (1H, 单峰);
 9.47 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
 11.33 (1H, 单峰)。

36(b) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-乙氧基羧氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

用实施例32的步骤(b)和(c)所述的同样方法, 将200mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由上述的步骤(a)制备]与0.06 ml 氟甲酸乙酯反应并处理, 得到134mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.11 (9H, 单峰);
 1.26 (3H, 三重峰, $J=7\text{Hz}$);
 4.24 (2H, 四重峰, $J=7\text{Hz}$);

4.84	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
4.90	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.26	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.81	(1H,	双重峰,	J=6Hz);
5.90	(1H,	双重峰,	J=6Hz);
5.91	(1H,	二个双重峰,	J=4和8Hz);
7.07	(1H,	单峰);	
9.97	(1H,	双重峰,	J=8Hz);。

实施例37

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-[顺式-(2-甲氧基乙氧基)羧氧基亚氨基]乙酰氨基-3-(3-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

用实施例32的步骤(b)和(c)所述的同样方法, 将200mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由已述的实施例36(a)制备]与0.04ml氟甲酸2-甲氧基乙酯反应并处理, 得到148mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.11	(9H,	单峰);
3.26	(3H,	单峰);
3.57	(2H,	多重峰);
4.30	(2H,	多重峰);
4.86	(2H,	单峰);

5.26 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.82 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
 7.07 (1H, 单峰);
 9.98 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例38

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-[顺式-(2-乙基己氧基)羧氧基亚氨基]乙酰氨基]-3-(3-氰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

用实施例32的步骤(b)和(c)所述的同样方法, 将200mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由已述的实施例36(a)制备]与0.07ml氯甲酸2-乙基己酯反应并处理, 得到103mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

0.85 (6H, 三重峰, J=7Hz);
 1.11 (9H, 单峰);
 4.1-4.3 (2H, 多重峰);
 4.84 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 4.91 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 5.27 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.81 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.85 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
 5.90 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 7.08 (1H, 单峰);

9.97 (1H, 双重峰, J=8Hz);

实施例39

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-(丁酰氧基亚氨基)乙酰氨基)]-3-(3-氰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

用实施例32的步骤(b)和(c)所述的同样方法, 将200mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-(3-氰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由已述的实施例36(a)制备]与0.04ml丁酰氯反应并处理, 得到115mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

0.91 (3H, 三重峰, J=8Hz);

1.11 (9H, 单峰);

1.5-1.7 (2H, 多重峰);

2.50 (2H, 三重峰, J=8Hz);

4.87 (2H, 单峰);

5.28 (1H, 双重峰, J=5Hz);

5.81 (1H, 双重峰, J=6Hz);

5.84 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);

5.90 (1H, 双重峰, J=6Hz);

7.08 (1H, 单峰);

9.90 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例40

7-[2-(顺式-2-氨基丙酰氧基亚氨基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酰氨基]

-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

将400mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由已述的实施例36(a)制备]和125mg叔-丁氧羰基-L-丙氨酸溶于10ml二氯甲烷中。将122mg二环己基碳化二亚胺加到所得的溶液中，然后将混合物在室温下搅拌1小时。在此时间的终点，过滤出析出的晶体，减压下浓缩滤液得到220mg粉末。用实施例32的步骤(c)所述的同样方法，将此粉末进行反应和处理，得到103mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

- 1.11 (9H, 单峰);
- 1.47 (3H, 三重峰, $J=7\text{Hz}$);
- 4.1-4.3 (1H, 多重峰);
- 4.88 (2H, 单峰);
- 5.30 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
- 5.82 (1H, 双重峰, $J=6\text{Hz}$);
- 5.90 (1H, 双重峰, $J=6\text{Hz}$);
- 5.92 (1H, 二个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
- 7.18 (1H, 单峰);
- 10.00 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$)。

实施例41

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-二氟甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

用实施例3 的步骤(b)、(c)和(d)所述的同样方法,将1.00g 3-(3-氟苯

氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由已述的实施例3(a)制备]与560mg2-(顺式-二氟甲氧基亚氨基)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酸反应并处理,得到282mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.58	(1H,	双重峰,	J=18Hz);
3.70	(1H,	双重峰,	J=18Hz);
4.83	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
4.90	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.23	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.83	(1H,	二个双重峰,	J=5和8Hz);
7.01	(1H,	单峰);	
7.13	(1H,	三重峰,	J=65Hz);
9.97	(1H,	双重峰,	J=8Hz)。

实施例42

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-二氟甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯

用实施例18和19所述的同样方法,将150mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-二氟甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯(由已述的实施例41制备)进行反应和处理,得到100mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.11	(9H,	单峰);	
3.64	(1H,	双重峰,	J=18Hz);

3.75 (1H, 双重峰, J=18Hz);
 4.80 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 4.87 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 5.26 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.88 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
 7.00 (1H, 单峰);
 7.12 (1H, 三重峰, J=6.9Hz);
 9.97 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例43

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-氟甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

用实施例3的步骤(b)、(c)和(d)所述的同样方法, 将1.00g 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由已述的实施例3(a)制备]与500mg 2-(顺式-氟甲氧基亚氨基)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酸反应并处理, 得到310mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.82 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 4.90 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 5.22 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.75 (1H, 双重峰, J=5.5Hz);
 5.82 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
 6.95 (1H, 单峰);
 9.86 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例44

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-氟甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯

用实施例18和19所述的同样方法，将200mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-氟甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯(由已述的实施例43制备)进行反应并处理，得到73mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

- 1.11(9H, 单峰);
- 4.82 (2H, 单峰);
- 5.26 (1H, 双重峰, J=5Hz);
- 5.75 (1H, 双重峰, J=55Hz);
- 5.82 (1H, 双重峰, J=6Hz);
- 5.89 (1H, 双重峰, J=6Hz);
- 5.8-6.0 (1H, 多重峰);
- 6.80 (1H, 单峰);
- 9.85 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例45

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-新戊酰氧基甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

45(a) 7-氨基-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲

酯盐酸化物

在冰冷下，将3.61g 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 [由已述的实施例3(a)制备]溶于0.8ml苯甲醚，4.5ml三氟乙酸和10ml二氯甲烷的混合物中，并将溶液搅拌1小时。在此时间的终点，加入二异丙醚至反应混合物中得到2.60g沉淀，过滤收集所得的沉淀，并将其溶于30ml甲醇中。在室温下，加入1.41g2-乙基己酸钠的10ml甲醇溶液，然后将混合物搅拌15分钟。加入二异丙醚得到沉淀，过滤收集沉淀得到1.80g钠盐。在冰冷下，将全部的此盐溶于1.1ml新戊酰碘的50ml二甲基乙酰胺的溶液中，搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物，用水洗涤，用无水硫酸钠干燥。此后，减压蒸馏除去溶剂得到残余物，残余物用硅胶柱色谱提纯，得到粉状的1.58g新戊酰氧基甲酯。

另一方面，在室温下，将0.43ml吡啶滴加到970mg五氯化磷的30ml氯仿溶液中，然后将混合物搅拌15分钟。将全部的新戊酰氧基甲酯(由以上所制备)的10ml氯仿溶液滴加到混合物中，同时冰冷，然后将整个混合物在室温下搅拌1小时。在此时间的终点，将混合物冷却至-30℃，加入2.7ml丙醇。然后将整个混合物逐步加热至室温。用二氯甲烷稀释反应混合物，用少量的饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压蒸发除去溶剂，在所得的残余物中加入二异丙醚使其成为粉末，而得到1.3g标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.12	(9H,	单峰);
3.80	(2H,	单峰);
4.85	(1H,	双重峰, $J=12\text{Hz}$);
4.92	(1H,	双重峰, $J=12\text{Hz}$);

5.25 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.30 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.82 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.91 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 6.7-6.9 (3H, 多重峰);
 7.2-7.4 (1H, 多重峰);

45(b) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-新戊酰氧基甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

用实施例1(b)所述的同样方法, 将420mg 7-氨基-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯盐酸化物[由上述步骤(a)制备]与700mg 2-(顺式-新戊酰氧基甲氧基亚氨基)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酸反应并处理。此后, 用三氟乙酸处理反应产物, 得到78mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.12 (9H, 单峰);
 1.15 (9H, 单峰);
 4.79 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 4.85 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 5.24 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.70 (2H, 单峰);
 5.81 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.86 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);

5.90 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 6.86 (1H, 单峰);
 9.74 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例46

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯

用实施例18和19所述的同样方法, 将100mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯(由已述的实施例11制备)进行反应和处理, 得到65mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.12 (9H, 单峰);
 3.84 (3H, 单峰);
 4.81 (2H, 单峰);
 5.23 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.81 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.89 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.8-6.0 (1H, 多重峰);
 6.75 (1H, 单峰);
 9.63 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例47

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(2-氟基苯氧

基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法，但使用2.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯与0.53g 邻-氟基苯酚，得到0.21g 粉状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

4.99	(1H,	双重峰,	$J=12\text{Hz}$);
5.06	(1H,	双重峰,	$J=12\text{Hz}$);
5.24	(1H,	双重峰,	$J=5\text{Hz}$);
5.83	(1H,	二个双重峰,	$J=5$ 和 8Hz);
6.76	(1H,	单峰);	
9.61	(1H,	双重峰,	$J=8\text{Hz}$);
11.79	(1H,	单峰)。	

实施例48

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-(4-甲硫基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法，但使用5.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和1.99g 对-甲硫基苯酚，得到0.207g 粉状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

2.41	(3H,	单峰);	
4.83	(2H,	单峰);	
5.18	(1H,	双重峰,	$J=5\text{Hz}$);
5.80	(1H,	二个双重峰,	$J=5$ 和 8Hz);

6.73 (1H, 单峰);
9.54 (1H, 双重峰, J=8Hz);
11.62 (1H, 单峰)。

实施例49

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(3-甲基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法, 但使用4.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和1.2ml 间-甲苯酚, 得到0.027g粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

2.26 (3H, 单峰);
5.04 (2H, 单峰);
5.19 (1H, 双重峰, J=5Hz);
5.94 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
6.74 (1H, 单峰);
9.61 (1H, 双重峰, J=8Hz);
11.66 (1H, 单峰)。

实施例50

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-茚基)乙酰氨基]-3-(3-三氟甲基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法, 但使用4.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和1.08ml 间-三氟甲基苯酚, 得到0.146g粉状的标题化合物。

核磁共振谱 (六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.88 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
4.96 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
5.19 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.81 (1H, 二个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.72 (1H, 单峰);
9.54 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
11.57 (1H, 单峰)。

实施例51

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-苄基)乙酰氨基]-3-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法, 但使用6.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和3.13g 3,4,5-三甲氧基苯酚, 得到0.093g粉状的标题化合物。

核磁共振谱 (六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.73 (9H, 单峰);
4.80 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
4.84 (1H, 双重峰, $J=12\text{Hz}$);
5.18 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.80 (1H, 二个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.71 (1H, 单峰);
9.53 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
11.59 (1H, 单峰)。

实施例52

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-乙酰氨基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法，但使用6.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和2.84g对-乙酰氨基苯酚，得到0.252g粉状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

1.99	(3H,	单峰);
4.81	(2H,	单峰);
5.18	(1H,	双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.79	(1H,	二个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.75	(1H,	单峰);
9.56	(1H,	双重峰, $J=8\text{Hz}$);
9.77	(1H,	单峰);
11.70	(1H,	单峰)。

实施例53

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-甲氧羰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法，但使用6.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和2.59g对-羧基苯甲酸甲酯，得到0.527g粉状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

3.81	(3H,	单峰);
4.92	(2H,	单峰);

5.20 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.81 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
 6.74 (1H, 单峰);
 9.57 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.70 (1H, 单峰)。

实施例54

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-乙氧羰基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法, 但使用5.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和2.35g对-羟基苯甲酸乙酯, 得到0.323g粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.30 (3H, 三重峰, J=8Hz);
 4.27 (2H, 四重峰, J=8Hz);
 4.92 (2H, 单峰);
 5.19 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.81 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
 6.71 (1H, 单峰);
 9.54 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.59 (1H, 单峰)。

实施例55

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-甲氧羰甲基

苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法，但使用5.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和2.35g对-羟苯基乙酸甲酯，得到0.406g粉状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

- 3.59 (3H, 单峰);
- 4.83 (2H, 单峰);
- 5.19 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
- 5.80 (1H, 二个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
- 6.72 (1H, 单峰);
- 9.54 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
- 11.61 (1H, 单峰)。

实施例56

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-[4-(2-羟乙基)苯氧基]甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1所述的方法，但使用5.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和3.30g对-三苯甲氧基乙基苯酚，得到0.029g粉状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

- 2.8-3.0 (2H, 多重峰);
- 4.82 (2H, 单峰);
- 5.18 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
- 5.80 (1H, 二个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);

6.73 (1H, 单峰);
 9.54 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.62 (1H, 单峰)。

实施例57

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(4-甲基亚硫酸基苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例1的步骤(a)、(b)和(c)所述的方法, 但使用10.0g 7-苯氧基乙酰氨基-3-羟甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和3.98g对-甲硫苯酚。将反应产物溶于66.2ml二氯甲烷和5.0ml甲醇的混合物中。加入0.196g间-过苯甲酸, 然后使混合物在-50℃至-35℃之间的温度下反应30分钟, 此后用实施例1的步骤(d)所述的同样方法处理, 得到0.142g粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

2.69 (3H, 单峰);
 4.88 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 4.94 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 5.20 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.81 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
 6.73 (1H, 单峰);
 9.56 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.65 (1H, 单峰)。

实施例58

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-苯甲酸基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-

氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

重复实施例32的步骤(b)和(c)所述的方法,但使用300mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯[由已述的实施例32(a)制备]和0.06ml苯甲酰氯,得到182mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.11	(9H,	单峰);
4.83	(2H,	单峰);
5.30	(1H,	双重峰, J=5Hz);
5.82	(1H,	双重峰, J=6Hz);
5.94	(1H,	双重峰, J=6Hz);
6.02	(1H,	二个双重峰, J=5和8Hz);
8.02	(2H,	双重峰, J=8Hz);
10.08	(1H,	双重峰, J=8Hz);

实施例59

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-羧甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

59(a) 7-氨基-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯盐
酸化物

重复实施例1(b)所述的方法,但使用700mg 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由已述的实施例3(a)制备],得到580mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.52 (1H, 双重峰, J=17Hz);

3.82 (1H, 双重峰, J=17Hz);

4.74 (1H, 双重峰, J=14Hz);

4.97 (1H, 宽单峰);

4.99 (1H, 双重峰, J=14Hz);

6.4-7.4 (18H, 多重峰)。

59(b) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-叔-丁氧羰基甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

用等摩尔量的碳酸氢钠中和上面步骤(a)得到的全部化合物, 此后, 将其与560mg 2-(氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-叔-丁氧羰基甲氧基亚氨基)乙酸苯并噻唑-2-基硫酯一起溶于5ml 二氯甲烷中。将溶液在室温下放置过夜后, 用乙酸乙酯稀释, 依次用碳酸氢钠水溶液, 氯化钠水溶液洗涤, 然后干燥。减压蒸发除去溶剂, 残余物用硅胶柱色谱提纯, 用1:1体积比乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 得到422mg 泡沫状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

1.42 (9H, 单峰);

3.53 (1H, 双重峰, J=17Hz);

3.60 (1H, 双重峰, J=17Hz);

4.5-5.0 (4H, 多重峰);

5.09 (1H, 双重峰, J=5Hz);

5.96 (1H, 二个双重峰, J=5和9Hz);

6.4-7.8 (18H, 多重峰);

8.7 (1H, 双重峰, J=7Hz)。

59(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-羧甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

将380mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-叔-丁氧羰基甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)制备]溶于1ml苯甲醚, 4ml三氟乙酸和1ml二氯甲烷的混合物中, 然后将混合物在室温下搅拌3小时, 在此时间的终点, 加入二异丙醚, 从反应混合物中沉淀出粉末, 得到133mg标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

4.61 (2H, 单峰);

4.82 (1H, 双重峰, J=12Hz);

4.90 (1H, 双重峰, J=12Hz);

5.21 (1H, 双重峰, J=5Hz);

5.84 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);

6.83 (1H, 单峰);

9.58 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例60

7-[2-(呋喃-2-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸

60(a) 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-(呋喃-2-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)

基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

重复实施例1(b)所述的方法，但使用500mg 7-氨基-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯盐酸化物[由已述的实施例59(a)制备]和192mg 2-(呋喃-2-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酸，得到250mg 泡沫状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.63	(2H,	宽单峰);
4.09	(3H,	单峰);
4.80	(1H,	双重峰, J=13Hz);
4.92	(1H,	双重峰, J=13Hz);
5.09	(1H,	双重峰, J=5Hz);
5.98	(1H,	二个双重峰, J=5和9Hz);
6.4-7.6	(19H,	多重峰)。

60(b) 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-(呋喃-2-基)-2-(顺式-甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸

重复实施例1(d)所述的方法，但使用上述步骤(a)所得到的全部化合物。用二异丙醚和己烷的混合物产生沉淀，得到120mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

3.90	(3H,	单峰);
4.82	(1H,	双重峰, J=12Hz);
4.90	(1H,	双重峰, J=12Hz);
5.22	(1H,	双重峰, J=5Hz);

5.83 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
 7.82 (1H, 双重峰, J=2Hz);
 9.84 (1H, 双重峰, J=8Hz);

实施例61

7-[2-氨基-2-苯乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸三氟乙酯

61(a) 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-苯基-2-(叔-丁氧羰基氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯

将335mg叔-丁氧羰基-右旋-苯基甘氨酸, 651mg 7-氨基-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯和330mg 2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉的5ml二氯甲烷溶液在室温下静置4小时。在此时间的终点, 将反应混合物依次用碳酸氢钠水溶液, 氯化钠水溶液, 碳酸氢钠水溶液, 氯化钠水溶液洗涤, 然后干燥。减压蒸发除去溶剂, 残余物用硅胶柱色谱提纯, 用体积比为2:3的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 得到457mg泡沫状的标题化合物。

核磁共振谱(CDC1₃) δ ppm:

1.42 (9H, 单峰);
 3.44 (1H, 双重峰, J=19Hz);
 3.53 (1H, 双重峰, J=19Hz);
 4.72 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 4.86 (1H, 双重峰, J=14Hz);
 4.93 (1H, 双重峰, J=5Hz);

5.19 (1H, 宽单峰);
 5.61 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.84 (1H, 二个双重峰, J=5和9Hz);
 6.4-7.5 (21H, 多重峰)。

61(b) 7-[2-氨基-2-苯基乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸

重复实施例1(d)所述的方法, 除了使用420mg 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-苯基-2-(叔-丁氧羰基氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由上述步骤(a)制备]和将反应在室温下进行2小时, 得到300mg 粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.78 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 4.86 (1H, 双重峰, J=12Hz);
 5.03 (1H, 单峰);
 5.08 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.79 (1H, 二个双重峰, J=5和8Hz);
 9.58 (1H, 双重峰, J=8Hz)。

实施例62

7-[(2-氨基噻唑-4-基)-3-(3-氟苯氧基)甲基-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸十四烷酰氨基甲酯

重复实施例19所述的方法, 但使用200mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸

钠(由已述的实施例18制备)和200mg十四烷酰氧基甲基碘, 得到51mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

0.85 (3H, 宽三重峰);
4.80 (2H, 单峰);
5.21 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.8-5.9 (3H, 多重峰);
6.66 (1H, 单峰);
9.48 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);
11.35 (1H, 单峰)。

实施例63

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-3-(3-氟苯氧基)甲基-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸苯甲酰基甲酯

重复实施例19所述的方法, 但使用204mg 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸钠(由已述的实施例18制备)和197mg苯甲酰基甲基碘, 得到54mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.82 (2H, 单峰);
5.25 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);
5.82 (1H, 二个双重峰, $J=5$ 和 8Hz);
6.08 (1H, 双重峰, $J=6\text{Hz}$);
6.16 (1H, 双重峰, $J=6\text{Hz}$);

6.5-8.0 (10H, 多重峰);
 9.45 (1H, 双重峰, J=8Hz);
 11.3 (1H, 单峰)。

实施例64

7-[(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-2-氨基乙氧羰氧基甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯三氟乙酸盐

重复实施例1的步骤(b)和实施例32的步骤(c)所述的方法, 但使用700mg 7-氨基-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯盐酸化物[由已述的实施例45(a)制备]和1.30g 2-(顺式-叔-丁氧羰基氨基乙氧羰氧基甲氧基亚氨基)-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酸, 得到210mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

1.11 (9H, 单峰);
 3.1-3.3 (2H, 多重峰);
 4.31 (2H, 三重峰, J=5Hz);
 4.82 (2H, 单峰);
 5.24 (1H, 双重峰, J=5Hz);
 5.72 (1H, 双重峰, J=7Hz);
 5.76 (1H, 双重峰, J=7Hz);
 5.82 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.89 (1H, 双重峰, J=6Hz);
 5.7-5.9 (1H, 多重峰);

6.88 (1H, 单峰);

9.80 (1H, 双重峰, J=8Hz);

实施例65

7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-丙基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸2-氨基乙氧羰氧基甲酯三氟乙酸盐

65(a) 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸烯丙酯

重复实施例45所述的方法, 但使用1.00g 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-苯氧基乙酰氨基-3-头孢烯-4-羧酸二苯基甲酯[由已述的实施例3(a)制备]和0.2ml烯丙基溴, 得到310mg 7-氨基-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸烯丙酯盐酸化物。重复实施例1(b)所述的方法, 但使用上面的全部产物, 得到474mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.37 (1H, 双重峰, J=19Hz);

3.57 (1H, 双重峰, J=19Hz);

4.7-4.8 (2H, 多重峰);

4.86 (1H, 双重峰, J=13Hz);

5.06 (1H, 双重峰, J=13Hz);

5.07 (1H, 双重峰, J=5Hz);

5.31 (1H, 双重峰, J=10Hz);

5.40 (1H, 双重峰, J=17Hz);

5.9-6.1 (2H, 多重峰);

6.69 (1H, 单峰)。

65(b) 3-(3-氟苯氧基)甲基-7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸钠

将460mg 7-[2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-三苯甲氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸烯丙酯[由上述步骤(a)制备], 55mg四双(三苯膦)钯和24mg三苯膦的10ml二氯甲烷溶液在室温下搅拌1小时。在此时间的终点, 减压蒸馏除去溶剂, 将残余物溶于4ml甲醇中。将115mg 2-乙基己酸钠的1ml甲醇溶液加到所得的溶液中, 然后将混合物搅拌15分钟。将二异丙醚加到反应混合物中, 过滤收集所得的沉淀, 得到400mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱(六氘代二甲亚砜) δ ppm:

4.91	(1H,	双重峰,	J=12Hz);
5.01	(1H,	双重峰;	J=12Hz);
5.03	(1H,	双重峰,	J=5Hz);
5.63	(1H,	二个双重峰,	J=5和8Hz);
6.58	(1H,	单峰);	
8.75	(1H,	单峰);	
9.84	(1H,	双重峰,	J=8Hz);

65(c) 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(顺式-肟基)乙酰氨基]-3-(3-氟苯氧基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸2-氨基乙氧羰氧基甲酯三氟乙酸盐

重复实施例19所述的方法, 但使用390mg上述步骤(b)所制备的钠盐和200mg 2-(叔-丁氧羰基氨基)乙氧羰氧基甲基碘, 得到230mg粉状的酯。将220mg的该酯, 0.2ml二氯甲烷, 0.4ml苯甲醚和2ml三氟乙酸的混合物在室温下搅拌2.5小时。在此时间的终点, 将二异丙醚加到反

应混合物中，过滤收集所得的沉淀，得到120mg粉状的标题化合物。

核磁共振谱（六氘代二甲亚砜） δ ppm:

3.0-3.2 (2H, 多重峰);

4.2-4.4 (2H, 多重峰);

4.85 (2H, 单峰);

5.24 (1H, 双重峰, $J=5\text{Hz}$);

5.8-6.0 (3H, 多重峰);

6.70 (1H, 单峰);

9.52 (1H, 双重峰, $J=8\text{Hz}$);

11.51 (1H, 宽单峰)。