

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D519/00

A61K 31/425

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96190177.2

[45]授权公告日 2000 年 10 月 4 日

[11]授权公告号 CN 1057091C

[22]申请日 1996.3.8 [24]颁证日 2000.5.25

[21]申请号 96190177.2

[30]优先权

[32]1995.3.10 [33]JP [31]51616/1995

[86]国际申请 PCT/JP96/00573 1996.3.8

[87]国际公布 WO96/28455 日 1996.9.19

[85]进入国家阶段日期 1996.11.11

[73]专利权人 明治制果株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 栗饭原一弘 狩野汤古 盐川宗二郎

佐佐木锐郎 势津文仁 丰冈佑美子

石井美幸 渥美国夫 岩松胜义 田村淳

[56]参考文献

JP04-230290 1992.8.19 C07D519/00

JP04-230290 1992.8.19 C07D519/00

JP62-61985 1987.3.18 C07D519/00

JP62-61985 1987.3.18 C07D519/00

JP62061985 1987.3.18 C07D519/00

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 段承恩

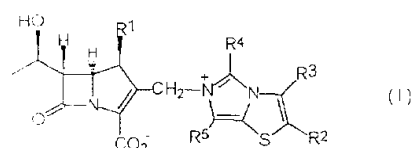
审查员 田 欣

权利要求书 2 页 说明书 69 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的碳青霉素烯衍生物

[57]摘要

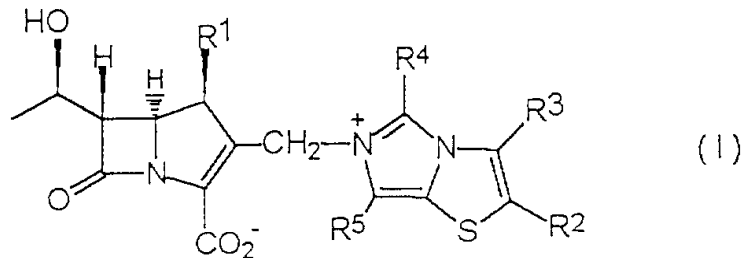
本发明公开了下式(I)代表的在 2-位有取代或未取代的咪唑并(5,1-b)噻唑金翁-6-基甲基的新的碳青霉素烯衍生物。式(I)代表的化合物对革兰氏阳性菌到革兰氏阴性菌,包括绿脓杆菌,具有强力广谱抗菌性。另外,它们还对各种产生 β -内酰胺酶的细菌和 MRSA 具有强力抗菌活性,并且对 DHP-1 非常稳定。



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

权 利 要 求 书

1. 下式 (I) 表示的碳青霉素烯衍生物及其药物上可接受的盐:



其中

R^1 代表氢原子或 C_{1-4} 烷基; 及

R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 , 可以相同或不同, 代表
氢原子;

甲酰基;

C_{1-4} 烷基;

C_{1-4} 烷硫基;

C_{1-4} 烷氧羰基;

氨基甲酰基;

$N-C_{1-4}$ 烷基氨基甲酰基;

C_{1-4} 烷基羰基;

氨基;

$N-C_{1-4}$ 烷基氨基;

C_{1-4} 烷氧基羰基氨基;

芳基,

条件是, 在上述 C_{1-4} 烷基上的一个或多个氢原子可以被下列基团取代: 卤原子; 羟基; 羧基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 烷硫基; 氨基甲酰基; 羟基氨基羰基; C_{1-4} 烷基羰氧基; 氨基; $N-C_{1-4}$ 烷基- $N-C_{2-4}$ 链烯基氨基; 甲酰氨基; C_{1-4} 烷基羰基氨基; 羟基 C_{1-4} 烷基羰基氨基; $N-C_{1-4}$ 烷基- N -甲酰氨基; 脲基; 草酰基; C_{1-4} 烷基磺酰氨基; (氨基磺酰基) 氨基 (其中两个氨基上的氢原子可以被 C_{1-4} 烷基, 羟基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基羰基或氨基磺酰氧基 C_{1-4} 烷基取代); 脞基; 氨基甲酰氧基; 和 (氨

基磺酰基) 氮氧基, 或

R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 中的任意两个结合在一起形成含有一个氧原子和一个氮原子的 5 元饱和杂环, 该环可以被氧 (=O) 取代, 或 R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 中的任意两个结合形成 C_{3-6} 亚烷基。

2. 权利要求 1 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 代表氢原子。

3. 权利要求 1 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^2 代表羟甲基。

4. 权利要求 1 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^2 代表氨基甲酰基。

5. 权利要求 1 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^2 代表(甲酰氨基)甲基。

6. 权利要求 1 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^3 代表氨基甲酰基。

7. 权利要求 6 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^2 , R^4 和 R^5 代表氢原子。

8. 权利要求 1 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^3 代表羟甲基。

9. 权利要求 8 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^2 , R^4 和 R^5 代表氢原子。

10. 权利要求 1 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^3 代表(氨基磺酰基)氨基甲基。

11. 权利要求 10 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^2 , R^4 和 R^5 代表氢原子。

12. 权利要求 1 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 R^4 代表羟甲基。

13. 一种药物组合物, 含有权利要求 1-12 任何一个中的化合物, 及其药物上可接受的载体。

14. 权利要求 1-12 任何一个中的化合物用于制备抗菌剂的用途。

说明书

新的碳青霉烯衍生物

本发明涉及对广谱细菌具有强力抗菌活性的碳青霉烯衍生物。更具体地，本发明涉及在碳青霉烯环的 2 位有取代或未取代的咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基甲基的新的碳青霉烯衍生物。

碳青霉烯衍生物，由于其具有强力广谱抗菌活性的优点，现在已被作为有用的 β -内酰胺剂而被广泛、深入地研究；伊米派南(Imipenem)，潘尼派南(Panipenem)和麦罗派南(Meropenem)已被用于临床。

然而，由于伊米派南对肾脱氢肽酶-1 (“DHP-1”)的不稳定性，以及为了减少潘尼派南对肾的毒性，通常将伊米派南和潘尼派南混合使用。

近些年，已经研究和开发了在 1 β -位有甲基的碳青霉烯衍生物，由于它们自身对 DHP-1 有很高的稳定性而将这些化合物作为制剂中的单一活性成分。然而，许多现在开发中的化合物包括最近被推向市场的麦罗派南，在其化学结构的 2 位具有吡咯烷骨架，因而它们对抗二甲氧苯青霉素的金黄色葡萄球菌 (MRSA)，抗青霉素的肺炎链球菌 (PRSP) 和抗青霉素的绿脓杆菌，并非总有令人满意的抗菌活性。因此，需要新的碳青霉烯衍生物以改进对这些细菌的抗菌活性。

在碳青霉烯的 2 位有亚甲基的 N-金翁盐型碳青霉烯衍生物在特开昭 61-151191 号中已公开。但是，在该公报中，既没有具体说明任何 5+5 型双环杂环，也没有涉及任何本发明所提到的咪唑并[5,1-b]噻唑。

本发明者首先发现了在头孢菌烷环上的 3-位有新的杂环咪唑并[5,1-b]噻唑的头孢菌烷衍生物具有极好的广谱抗菌性 (日本专利申请 230573/1993 和 211908/1994)。

现在，本发明者已经能够成功地合成在 2-位有取代或未取代咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基甲基的新碳青霉烯衍生物，并且发现这些衍生物对从革兰氏阳性菌到革兰氏阴性菌，包括绿脓杆菌 (Pseudomons

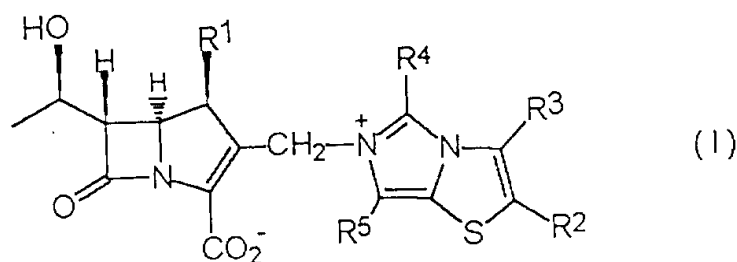
aeruginosa) 具有强力抗菌活性。另外，它们还对产生 β -内酰胺酶的细菌和 MRSA 具有强力抗菌活性。

因此，本发明的一个目的是提供具有强力广谱抗菌性的新的碳青霉烯衍生物。

本发明另一个目的是提供含有本发明的碳青霉烯衍生物的药物组合物。

本发明进一步的目的是提供治疗感染性疾病的方法，包括使用本发明的碳青霉烯衍生物的工序。

本发明化合物是由下面结构式 (I) 表示的碳青霉烯衍生物及其药物上可接受的盐：



其中

R^1 代表氢原子或低级烷基；

R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 , 可以相同或不同，代表
氢原子；

卤原子；

羟基；

硝基；

氟基；

羧基；

甲酰基；

低级烷基；

低级环烷基；

C_{2-4} 链烯基；

C_{2-4} 炔基；

低级烷氧基；

低级烷硫基；

低级烷氧羰基；

氨基甲酰基；

N-低级烷基氨基甲酰基；

N-(氨基低级烷基)氨基甲酰基；

N-(羟基低级烷基)氨基甲酰基；

羟基氨基羰基；

低级烷基羰基；

低级烷基羰氧基；

氨基；

N-低级烷基氨基；

N-低级烷基-N-C₂₋₄链烯基氨基；

甲酰氨基；

羟基低级烷基羰基氨基；

低级烷基羰基氨基；

N-低级烷基-N-甲酰氨基；

低级烷氧基羰基氨基；

低级烷氧基氨基；

脲基；

N-低级烷基脲基；

草酰基；

低级烷基磺酰氨基；

(氨基磺酰基)氨基，其中在两个氨基上的氢原子可以被低级烷基，羟基低级烷基，低级烷氧基羰基或氨基磺酰氧基低级烷基取代；

(氨基磺酰基)氧基；

肟基；或

芳基，

条件是，在上述的低级烷基，低级环烷基，C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基上的一个或多个氢原子可以被下列基团取代：卤原子；羟基；硝基；氨基；羰基；

基；甲酰基；低级烷基氧基；低级烷基硫基；低级烷基羰基；氨基甲酰基；N-低级烷基氨基甲酰基；羟基氨基羰基；低级烷基羰基；低级烷基羰氧基；氨基；低级烷基氨基；N-低级烷基-N-C₂₋₄烯基氨基；甲酰氨基；低级烷基羰基氨基；羟基低级烷基羰基氨基；N-低级烷基-N-甲酰氨基；低级烷基羰基氨基；低级烷基氧基氨基；脲基；N-低级烷基脲基；草酰基；低级烷基磺酰氨基；（氨基磺酰基）氨基（其中在两个氨基上的氢原子可以被低级烷基，羟基低级烷基，低级烷基羰基或氨基磺酰氧基低级烷基取代）；胍基；N-低级烷基胍基；亚氨基；亚氨基低级烷基氨基；脒基；低级烷基亚氨基；氨基甲酰氧基；和低级烷基氨基甲酰氧基，

或者，R²，R³，R⁴和R⁵中的任意两个结合在一起形成含有一个氧原子和一个氮原子的5元饱和杂环，该环可以被氧(=O)取代，或R²，R³，R⁴和R⁵中的任意两个结合形成C₃₋₆亚烷基（其中，亚烷基中的一个或多个亚甲基可以被-NH-，-O-，-S-，或-CO-取代）。

上述式(I)代表的化合物对从革兰氏阳性菌和包括绿脓杆菌在内的革兰氏阴性菌具有强力广谱抗菌性。并且，它们还显示出对各种产生β-内酰胺酶的细菌和MRSA具有强力抗菌活性，并且对DHP-1非常稳定。

在本说明书中，作为基团或基团的一部分的“低级烷基”指直链或支链的C₁₋₆烷基，优选直链或支链的C₁₋₄烷基。这样基团的具体实例包括甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基和叔丁基。“低级环烷基”优选指C₃₋₇环烷基。“卤原子”指氟原子，氯原子，溴原子或碘原子。“芳基”优选指苯基，萘基，甲苯基等等。

在式(I)中，R¹代表的低级烷基优选甲基。

此外，式(I)中的R²，R³，R⁴和R⁵可以相同或不同，而且定义同上。

根据本发明的优选方案，在R²，R³，R⁴和R⁵代表的低级烷基中的一个或多个氢原子可以被取代，而且这些取代基选自：

卤原子；

羟基；

硝基；

氨基；

羧基；

甲酰基；

低级烷氧基；

低级烷硫基；

低级烷氧羰基；

氨基甲酰基；

N - 低级烷基氨基甲酰基；

羟基氨基羰基；

低级烷基羰基；

低级烷基羰氧基；

氨基；

N - 低级烷基氨基；

N - 低级烷基 - N - C₂₋₄ 烯基氨基；

甲酰氨基；

低级烷基羰基氨基；

羟基低级烷基羰基氨基；

N - 低级烷基 - N - 甲酰氨基；

低级烷氧基羰基氨基；

低级烷氧基氨基；

脲基；

N - 低级烷基脲基；

草酰基；

低级烷基磺酰氨基；

(氨基磺酰基) 氨基 (其中两个氨基上的氢原子可以被低级烷基, 羟基低级烷基, 低级烷氧基羰基或氨基磺酰氧基低级烷基取代)；

胍基；

N - 低级烷基胍基；

亚氨基；

亚氨基低级烷基氨基;

肟基;

低级烷氧基亚氨基;

氨基甲酰氧基; 和

低级烷基氨基甲酰氧基。

其中 R^2 和/或 R^3 代表上述取代烷基的化合物是特别优选的。作为特别优选的取代的烷实例可列举的有卤原子; 羟基; 羧基; 甲酰基; 低级烷氧基; 低级烷氧羰基; 氨基甲酰基; 低级烷基羰氧基; 甲酰氨基; 低级烷基羰基氨基; 羟基低级烷基羰基氨基; 草酰基; 低级烷基磺酰氨基; N-低级烷基-N-甲酰氨基; (氨基磺酰基)氨基(其中两个氨基上的氢原子可以被低级烷基, 羟基低级烷基, 低级烷氧基羰基或氨基磺酰氧基低级烷基取代); (氨基磺酰基)氨基氧基; 肟基; 氨基甲酰氧基。

根据本发明的优选实施方案, R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 中的任意两个结合在一起形成含有一个氧原子和一个氮原子的 5 元饱和杂环, 该环可以被氧(=O)取代, 或 R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 中的任意两个结合形成 C_{3-6} 亚烷基, 其中, 亚烷基中的一个或多个亚甲基可以被-NH-, -O-, -S-, 或-CO-取代。作为具有这样环结构的化合物实例可列举的有其中 R^2 和 R^3 代表丙酸基的化合物和其中 R^3 和 R^4 代表 1-氧-2-氮杂丙酸基的化合物。

作为本发明式 (I) 的碳青霉素烯衍生物的具体化合物可列举的有如下化合物:

1. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
2. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
3. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
4. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
5. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]

- 噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
6. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-脲基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
7. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
8. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-N-(2-羟甲基)氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
9. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-氨基甲酰氧基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
10. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-乙氧基羰基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素 -2-烯-3-羧酸盐;
11. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-甲酰氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
12. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(2-羟甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
13. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[2-(氨基磺酰基)氨基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
14. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(2-氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
15. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(5-甲酰氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
16. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(5-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
17. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[5-((S)-1-甲酰氨基-2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
18. (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(7-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;
19. (5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;

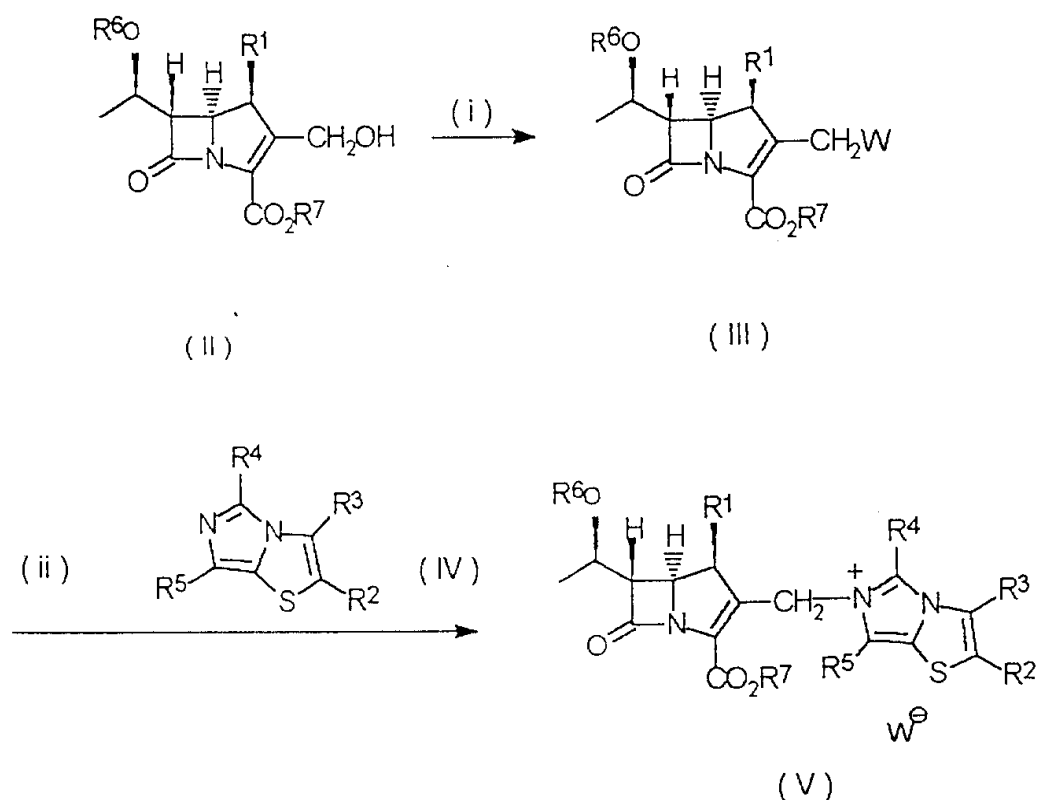
20. (5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐；及

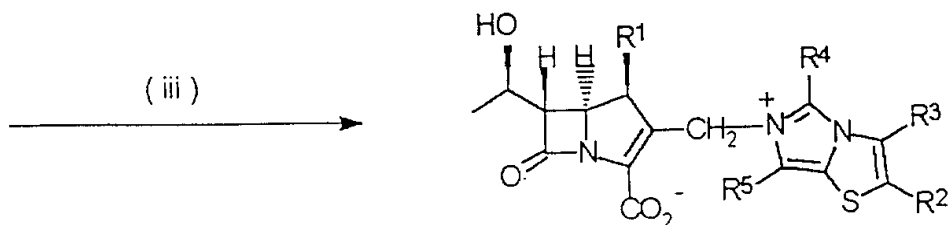
21. (5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐。

本发明式 (I) 化合物可以是其药物上可接受的盐的形式。这些盐的实例包括医学上可接受的无毒盐。与氨基和/或咪唑并噻唑金翁形成的盐的优选实例包括氢卤酸盐，如氢氟酸，氢氯酸，氢溴酸和氢碘酸的盐等；无机酸盐，如硫酸盐，硝酸盐，磷酸盐，过氯酸盐和碳酸盐等；羧酸盐如乙酸，三氯乙酸，三氟乙酸，羟基乙酸，乳酸，柠檬酸，酒石酸，草酸，苯甲酸，扁桃酸，丁酸，马来酸，丙酸，甲酸和苹果酸盐等；酸性氨基酸盐如天冬氨酸和谷氨酸盐；和有机酸盐如甲磺酸和对甲苯磺酸盐等。羧基形式的盐包括碱金属盐如钠，钾和锂的盐；碱土金属盐如钙和镁的盐；铵盐；有机胺盐如三乙胺，三甲胺，二乙胺，吡啶，乙醇胺，三乙醇胺，二环己胺，普鲁卡因，苄胺，N-甲基吡啶，N-甲基吗啉，和二乙基苯胺等；及碱性氨基酸盐如赖氨酸，精氨酸和组氨酸盐等。

化合物的制备

本发明通式 (I) 化合物优选可以按照下列流程来制备：





其中

(1)

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 和 R^5 定义同式 (I),

R^6 代表氢原子或羟基保护基 (例如, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 三甲基甲硅烷基, 三乙基甲硅烷基, 烯丙氧羰基, 对甲氧基苄氧羰基, 或对硝基苄氧羰基),

R^7 代表羧基保护基 (例如, 二苯基甲基, 苄基, 对硝基苄基, 对甲氧基苄基, 叔丁基, 2,2,2-三氯乙基或烯丙基),

W 代表离去基团, 优选, 卤原子或二苯基磷酰氧基, 对甲苯磺酰氧基, 甲磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基等。

在工序(i)中, 可以根据已知方法, 通过式 (II) 化合物与羟基活性剂在酸性结合剂存在下反应, 可以很容易地将式 (II) 化合物转化成式 (III) 化合物。即, 在酸性结合剂如三乙胺, 吡啶, 二异丙基乙胺, N,N-二甲氨基吡啶等存在下, 在惰性溶剂 (如丙酮, 乙腈, 二氯甲烷, 乙酸乙酯, 四氢呋喃, 二噁烷, N,N-二甲基甲酰胺, 六甲基磷酰三胺, 甲苯或它们两个或多个的混合物) 中, 在 $-60 - 50^\circ\text{C}$ 下将式 (II) 化合物与二苯基磷酰氯, 对甲苯磺酰氯, 甲磺酰氯或三氟甲磺酰氯等反应 30 分钟至 5 小时。反应完成之后, 将反应溶液用常规方法进行后处理, 可得到式 (III) 化合物。对于其中 W 代表卤原子的化合物, 用等当量或过量的卤化钠, 卤化钾等, 在惰性溶剂 (如丙酮, 乙腈, 二甲亚砜, 二噁烷, 四氢呋喃, N,N-二甲基甲酰胺, 六甲基磷酰三胺, 乙酸乙酯, 或二氯甲烷) 中, 处理二苯基磷酰氧基形式的化合物, 可得到目标化合物。进而碘形式的化合物可以通过式 (II) 化合物与碘在三苯基磷存在下反应来制备。

在工序(ii)中, 式 (III) 化合物是与式 (IV) 化合物反应。具体地, 式 (III) 化合物与等当量或过量的式 (IV) 化合物, 在适当溶剂 (如丙酮, 甲乙酮, 乙酸乙酯, 二氯甲烷, 四氢呋喃, 二噁烷, N,N-二甲基甲酰胺, 乙腈, 六甲基磷酰三胺, 甲苯, 甲醇, 乙醇等等, 或它们两个或多

个的混合物)中,在-20 - 50 ℃反应 30 分钟至 48 小时。反应完成之后,将反应溶液用常规方法进行后处理,可得到式 (V) 化合物。

在工序(iii)中,除去化合物 (V) 的保护基 R^6 和 R^7 ,即得到本发明式 (I) 化合物。保护基 R^6 和 R^7 可以采用现有技术中常用的常规方法通过脱保护反应除去。如果保护基中任何一个或全部可以在酸性条件下除去,则该化合物用无机酸如盐酸等处理,或用有机酸如甲酸,乙酸,柠檬酸等处理,或用 Lewis 酸如四丁基氟化铵或氯化铝等。另一方面,如果在还原条件下可以除去保护基中的任何一个或全部,则脱保护反应可以在一种或多种催化剂存在下通过接触还原完成,或用金属还原剂如锌或铁处理该化合物来完成。而且,当 R^6 代表烯丙氧羰基且 R^7 代表烯丙基时,用各种钯复合物处理化合物便可以很容易地除去保护基。

如此得到的式 (I) 化合物可以通过非离子大孔树脂柱色谱,或通过硅胶过滤或通过交联葡聚糖的反相色谱等,以及结晶或其它方法分离和纯化。

式 (II) 化合物可以采用已知方法或类似的方法来制备。具体地说,式 (II) 化合物可以根据 S.M. Schmitt, T.N. Salzmann, D.H. Shih 和 B.G. Christtensen, *J. Antibiotics*, 41, 780 (1988)所述方法制备。

本发明化合物对从革兰氏阳性菌到包括绿脓杆菌在内的革兰氏阴性菌都具有强力广谱抗菌性。特别是,它们对各种产生 β -内酰胺酶的细菌,甚至对抗甲氧苯青霉素的金黄色葡萄球菌 (MRSA) 等具有强力抗菌活性。而且,它们有低毒性并对 DHP-1 稳定。因此,本发明化合物可以用于治疗动物,包括人类,的由各种病原性细菌引起的感染性疾病。

以本发明化合物或其药物上可接受盐为活性成分的药物组合物既可以给人或其它动物口服给药,也可以胃肠外给药,例如,静脉注射,肌肉注射,皮下给药,直肠给药,经皮给药。以本发明化合物为活性成分的药物组合物可以制成适于给药途径的制剂。具体地说,主要可以制成下列制剂形式中的任何一种:用于静脉或肌肉注射的注射液;适于口服的囊剂,片剂,粒剂,粉剂,丸剂,细微粒(subtilaes),或锭剂;用于直肠给药的制剂;及油脂性栓剂。上述各种制剂可以采用常规方法用赋形剂,填充剂,结合

剂，润湿剂，崩解剂，表面活性剂，润滑剂，分散剂，缓冲剂，防腐剂，溶解辅助剂，保存剂，调味剂，镇痛剂，稳定剂等等。上述无毒并可用于制剂的辅剂的实例包括乳糖，果糖，葡萄糖，淀粉，明胶，碳酸镁，人工合成的硅酸镁，滑石，硬脂酸镁，甲基纤维素或其盐，阿拉伯胶，聚乙二醇，糖浆，凡士林，甘油，乙醇，丙二醇，柠檬酸，氯化钠，亚硫酸钠和磷酸钠等。

本发明化合物的使用剂量主要取决于使用方法，患者的年龄和性别，以及病情。然而，对于感染性疾病的治疗，本发明化合物对成年人每天的用量通常为约 100mg 到 2000mg，优选 200 - 1000mg，可一天一次或几次给药。

制备例 1

2-羟甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 1.56g 硼氢化钠加到 60ml 含 1.684g 的 2-乙氧羰基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的乙醇溶液中，然后将混合物在室温搅拌 4 天。减压馏去溶剂，然后加水。用二氯甲烷萃取两次，有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，得到 1.33g 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 2.39 (3H, s), 4.70 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.84 (1H, s)

制备例 2

2-(甲酰氨基)甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 2-苯二甲酰亚氨基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

在氩气氛及室温下，将 0.705ml 偶氮二羧酸二乙酯滴加到含有 505mg 2-羟甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑，662mg 苯二甲酰亚胺和 1180mg 三苯膦的 10ml 无水四氢呋喃溶液中，然后将混合物在室温搅拌 4.5 小时。减压馏去溶剂得到一种油，将该油通过硅胶柱色谱，接着是 Cephadex LH-20 纯化，得到 389.3mg 2-苯二甲酰亚氨基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑为柠檬色结晶。

NMR (CDCl₃) δ : 2.60 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.73-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 7.87 (1H, s)
MS (EI): 297 (M⁺)

b) 2-氨基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 0.052ml 无水肼加到含有 380mg 2-苯二甲酰亚氨基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 15ml 无水甲醇溶液中, 接着, 加热回流 6 小时。将反应溶液在冰冷, 滤出产生的晶体用少量冷甲醇洗涤。减压浓缩滤液, 然后在所得剩余物中加入 15ml 二氯甲烷。之后, 溶液用 15ml 2N 盐酸萃取, 盐酸萃取液用氢氧化钾碱化。从水相中用二氯甲烷 (40ml $\times$ 3) 萃取的有机相用无水碳酸钾干燥, 然后过滤。减压馏去溶剂, 得到 185mg 2-氨基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑为乳白色粉末。

NMR (CDCl₃) δ : 2.36 (3H, s), 3.91 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.82 (1H, s)
MS (EI): 167 (M⁺)

c) 2-(甲酰氨基)乙基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将事先在 55 $^{\circ}$ C 彼此反应了 20 分钟的 0.26ml 无水乙酸和 0.52ml 甲酸的混合溶液在室温下加到含有 92mg 2-氨基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 5ml 无水二氯甲烷溶液中, 接着在室温搅拌 1 小时。然后, 向反应溶液中加入 2ml 水, 并在搅拌的同时用无水碳酸钾碱化该溶液。用二氯甲烷 (15ml $\times$ 3) 萃取的有机相用无水碳酸钾干燥, 然后过滤, 并减压馏去溶剂。所得粗产物用硅胶柱色谱纯化, 得到 101.5mg 标题化合物为无色针状晶体。

NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.33 (1H, br.s), 7.06 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.26 (1H, s)
MS (EI): 195 (M⁺)

制备例 3

3-〔N-烯丙氧羰基-N-(氨基磺酰)氨基〕甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

在 -51 $^{\circ}$ C, 氩气气氛中, 将 0.71ml 偶氮二羧酸二乙酯滴加到含有 463mg 3-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 811mg N-烯丙氧羰基-N-氨基磺酰胺和 1180mg 三苯膦的 5ml 无水四氢呋喃溶液中, 然后将混合物在 -51 $^{\circ}$ C 到 -37

℃搅拌 15 分钟，接着在加热溶液至室温的过程中再搅拌 70 分钟。减压馏去溶剂，得到一种油。将该油溶解于 50ml 乙酸乙酯，用 2N 盐酸（30ml × 2）萃取，合并的水相用 20ml 乙酸乙酯洗涤。用碳酸氢钠中和到 pH7 后用乙酸乙酯（100ml × 2）萃取。萃取的有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤，并减压馏去溶剂。之后，通过硅胶柱色谱接着用 Cephadex LH-20 纯化所得的油，得到 145.6mg 标题化合物为乳白色非晶状物质。

NMR (CDCl₃) δ: 4.85 (2H, dt, J₁=5.9 Hz, J₂=1.2 Hz), 5.01 (2H, s), 5.36-5.48 (2H, m), 5.93-6.07 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.1 (2H, br.s), 8.01 (1H, s)

MS (FD): 317 (M⁺+1)

制备例 4

2-(N-烯丙氧羰基-N-氨基磺酰氨基) 甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

在-37℃氮气气氛中，将 0.51ml 偶氮二羧酸二乙酯滴加到含有 365mg 2-羟甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑，586mg N-烯丙氧羰基-N-氨基磺酰胺和 854mg 三苯膦的 6.7ml 无水四氢呋喃溶液中，然后将混合物在-37℃到-20℃搅拌 110 分钟。减压馏去溶剂，得到一种油。将该油悬浮于 50ml 乙酸乙酯中，用 2N 盐酸（15ml × 2）萃取该悬浮液，合并的水相用 20ml 二氯甲烷洗涤。用无水碳酸钾碱化后溶液进一步用二氯甲烷（30ml × 3）萃取。合并的有机相用半饱和盐水溶液洗涤，用无水硫酸镁/无水碳酸钾（1：1）干燥，然后过滤，并减压馏去溶剂。之后，通过硅胶柱色谱，接着用 Cephadex LH-20 纯化所得的油，得到 208.5mg 标题化合物为乳白色粉末。

NMR (CD₃COCD₃) δ: 2.49 (3H, s), 4.81 (2H, dt, J₁=5.6 Hz, J₂=1.4 Hz), 4.98 (2H, s), 5.27 (1H, dq, J₁=10.5 Hz, J₂=1.4 Hz), 5.36 (1H, dq, J₁=16.7 Hz, J₂=1.6 Hz), 5.98-6.11 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.12 (2H, br.s), 7.99 (1H, s)

MS (EI): 330 (M⁺)

制备例 5

3-[2-(N-烯丙氧羰基-N-氨基磺酰氨基) 乙基]咪唑并[5,1-b]噻唑

在-38℃氮气中，将 0.77ml 偶氮二羧酸二乙酯滴加到含有 550mg 3-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑，884mg N-烯丙氧羰基-N-氨基磺酰胺和 1286mg 三苯膦的 10ml 无水四氢呋喃溶液中，然后将混合物在-38℃到-32

℃ 搅拌 30 分钟，接着在加热溶液至 0℃ 的过程中再搅拌 10 分钟。减压馏去溶剂，得到一种油。将该油溶解于 50ml 二氯甲烷，用 2N 盐酸（20ml × 2）萃取，合并的水相用 10ml 二氯甲烷洗涤。之后，用无水碳酸钾调节溶液至 pH9，然后用二氯甲烷（30ml × 2）萃取。有机相用无水硫酸镁/无水碳酸钾（1：1）干燥，然后过滤，并减压馏去溶剂。之后，通过硅胶柱色谱纯化所得的油，得到 548mg 标题化合物为乳白色非晶体。

NMR (CDCl₃) δ: 3.12 (2H, br.t), 3.98-4.03 (2H, m), 4.62-4.64 (2H, m), 5.26-5.37 (2H, m), 5.76-5.89 (1H, m), 6.58 (1H, s), 6.6 (2H, br.s), 7.04 (1H, s), 8.12 (1H, s)

制备例 6

3-脲基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 1ml 冰冷水和 0.5ml 5N 盐酸加到 200mg 3-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑和 0.5g 冰的混合物中，然后将混合物在 80℃ 下搅拌 5 分钟。接着加入 254mg 氰酸钠，并在相同温度下搅拌 1 小时。冷却到室温后，反应溶液用乙醚洗涤一次。然后将分离出的水相用碳酸钾碱化，再加入甲醇将溶液充分搅拌，然后过滤除去不溶物。减压浓缩所得滤液，并放置在 0℃ 过夜，过滤收集析出的晶体，得到 38mg 3-脲基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑。通过过滤收集晶体的母液用 Diaion HP-2 Resin 柱色谱纯化，得到 49mg 标题化合物。

NMR (DMSO-d₆) δ: 4.37 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.69 (2H, br), 6.59 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.20 (1H, s)

制备例 7

3-N-(2-羟乙基)氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 62mg 乙醇胺加到含有 170mg 3-乙氧羰基咪唑并[5,1-b]噻唑的 3ml 乙醇溶液中，并将混合物加热回流 4 小时。将反应溶液冷却，减压浓缩，然后用 Diaion HP-20 Resin 柱色谱纯化，得到 190mg 标题化合物。

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.57 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.53 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.11 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.78 (1H, s)

MS (EI): 211 (M⁺)

制备例 8

3- [N-(2-烯丙氧羰基氨基乙基)氨基甲酰基]咪唑并[5,1-b]噻唑

将 7mg 乙二胺加到 319ml 3-乙氧羰基咪唑并[5,1-b]噻唑中，然后将混合物在室温搅拌 30 分钟。减压馏去乙二胺，接着与甲苯共沸。在所得剩余物中加入 6ml 二氯甲烷和 6ml 水，并在冰冷却下加入 0.95ml 氯甲酸烯丙醇。之后，加入碳酸氢钠溶液，并在冰冷却下搅拌 5 小时，同时将水相调节至 pH8。分离有机相，用二氯甲烷萃取水相三次。用无水硫酸镁干燥有机相，通过过滤除去干燥剂，并减压馏去溶剂。所得剩余物用硅胶柱色谱纯化，得到 311mg 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 3.4-3.6 (4H, m), 4.60 (2H, m), 5.15-5.35 (3H, m), 5.8-5.95 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.60 (1H, br.s), 8.70 (1H, s)

制备例 9

3- [(烯丙氧羰基氨基甲基)羰基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 5ml 含有 307mg N-烯丙氧羰基甘氨酸的二氯甲烷溶液在冰上冷却，接着在冰冷的混合物中加入 287mg 1-羟基苯并三唑和 438mg 1,3-二环己基碳化二亚胺，并继续在冰冷却下搅拌 2 小时。然后，加入 5ml 含有 3-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的二氯甲烷和 10ml DMF。减压馏去溶剂，然后在室温搅拌 1.5 小时。在反应溶液中加入盐水溶液，用乙酸乙酯萃取三次。所得有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤除去干燥剂。减压馏去溶剂，所得剩余物经硅胶柱色谱纯化，得到 387mg 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 3.89 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.51 (2H, d, J=5.5 Hz), 5.1-5.3 (2H, m), 5.75-5.95 (1H, m), 6.08 (1H, br.s), 6.74 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.78 (1H, br.s), 8.04 (1H, s)

实施例 1

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

- (1) 在氩气气氛，-30℃下，将含有 0.416ml 二苯基磷酰氯和 244mg 4-二甲氨基吡啶的 1ml 二氯甲烷溶液加到含有 696mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-(烯丙氧羰基)乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯的 4ml 二氯甲烷溶液中，并将混合物在此温度搅拌 1 小时。用 15ml 二氯甲烷稀释后加入 5ml 半饱和碳酸氢钠水溶液，然后再搅拌 5 分钟。分离出的有机相依次用 0.1N 盐酸和半饱和盐水溶液洗涤，接着用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂后加入 4ml DMF。减压馏去除去二氯甲烷，得到磷酸盐的 DMF 溶液。
- (2) 向上述(1)中得到的全部磷酸盐 DMF 溶液中依次加入 426mg 碘化钠和 440mg 3-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑，闭光下室温搅拌 45 分钟。该溶液用 200ml 乙酸乙酯稀释，用饱和盐水溶液洗涤三次。无水硫酸镁干燥，减压馏去溶剂。
- (3) 在上述(2)中得到的混合物的 40ml 二氯甲烷溶液中连续加入 149mg 三苯膦，363mg 2-乙基己酸钾，0.316ml 2-乙基己酸和 438mg 四(三苯膦)钨，并将混合物在室温搅拌 2 小时。然后，在反应溶液中加入 50ml 水，剧烈搅拌之后分离有机相，并用水萃取两次。减压浓缩合并的水相，然后冷冻干燥。所得混合物用 Diaion HP-20 柱色谱和 Cephadex LH-20 柱色谱纯化，得到 140mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.09 (3H, d, J =7.2 Hz), 1.25 (3H, d, J =6.3 Hz), 3.04 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.21 (2H, m), 4.87 (2H, s), 5.19 (1H, d, J =15.0 Hz), 5.80 (1H, d, J =15.0 Hz), 7.47 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.43 (1H, s)

实施例 2

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 91mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 155mg 咪唑并[5,1-b]噻唑外，其它重复实施例 1 的步骤，得到 21.6mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.14 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.31 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.10 (1H, m), 3.52 (1H, dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=3.1$ Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 5.24 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.82 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 9.41 (1H, s)

实施例 3

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 113mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 260mg 3-氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 9.6mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.12 (3H, d), 1.28 (3H, d), 3.05 (1H, m), 3.50 (1H, dd), 4.15-4.30 (2H, m), 5.25 (1H, d), 5.83 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.77 (1H, s)

实施例 4

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[5-(甲酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 142mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 350mg (5-甲酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 10.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.12 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.98 (1H, m), 3.48 (1H, dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=2.8$ Hz), 4.14-4.28 (2H, m), 4.99 (2H, s), 5.20 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.75 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 8.21 (1H, s)

实施例 5

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[5-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 134mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 185mg 5-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 8.6mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.17 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.98 (1H, m), 3.50 (3H, m), 3.86-4.04 (2H, m), 4.13-4.29 (2H, m), 5.12 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=4.4$ Hz)

实施例 6

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(2-羟甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 135mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 186mg 2-羟甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 9.3mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.12 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.49 (3H, m), 3.04 (1H, m), 3.49 (1H, dd, $J=6.1$ Hz, 3.0 Hz), 4.17-4.30 (2H, m), 4.80 (2H, s), 5.18 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.82 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.70 (1H, s), 9.36 (1H, s)

实施例 7

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(7-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 149mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 201mg 7-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 1.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.14 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.96 (1H, m), 3.50 (1H, dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 4.16-4.28 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.18 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 5.88 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 9.41 (1H, s)

实施例 8

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(2-(甲酰氨基)甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻

唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 91.3mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 100mg 2-(甲酰氨基)甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.11 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.51 (3H, s), 2.98-3.08 (1H, m), 3.49 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.18-4.28 (2H, m), 4.58 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.80 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.68 (1H, s), 8.19 (1H, s)

实施例 9

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(7-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 103mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 117mg 7-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 重复实施例 1 的步骤, 得到 7.8mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.15 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.92 (1H, m), 3.50 (1H, dd, $J_1=6.2$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.14-4.30 (2H, m), 5.15 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 5.84 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=4.3$ Hz)

实施例 10

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 187mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 212mg 3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 42.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.09 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.47 (3H, s), 3.01 (1H, m), 3.45 (1H, dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.14-4.23 (2H, m), 5.15 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.81 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.35 (1H, s)

实施例 11

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 87mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 100mg 3-(2-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 25mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.10 (3H, d), 1.26 (3H, d), 3.02 (1H, m), 3.13 (2H, t), 3.47 (1H, dd), 3.98 (2H, t), 4.15-4.30 (2H, m), 5.18 (1H, d), 5.80 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.72 (1H, s), 9.43 (1H, s)

实施例 12

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-氨基甲酰基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 95mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 70mg 3-氨基甲酰基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 4.1mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.09 (3H, d), 1.27 (3H, d), 3.03 (1H, m), 3.49 (1H, dd), 4.06 (2H, s), 4.15-4.30 (2H, m), 5.23 (1H, d), 5.79 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.43 (1H, s)

实施例 13

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(2-氨基甲酰基氧乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 95mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 110mg 3-(2-氨基甲酰基氧乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 的步骤, 得到 26.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.11 (3H, d), 1.27 (3H, d), 3.04 (1H, m), 3.27 (2H, t), 3.48 (1H, dd), 4.15-4.30 (2H, m), 4.42 (2H, t), 5.20 (1H, d), 5.81 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.73 (1H, s), 9.48 (1H, s)

实施例 14

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 91.3mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 145mg 3-[N-烯丙氧羰基-N-(氨基磺酰基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外,其它重复实施例 1 的步骤,得到 2.8mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.08 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.25 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.00-3.11 (1H, m), 3.48 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.18-4.27 (2H, m), 4.55 (2H, s), 5.24 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.74 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.76 (1H, s)

实施例 15

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-脲基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 135mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 87mg 3-脲基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外,其它重复实施例 1 的步骤,得到 6mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.05 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.80 (2H, s), 5.21 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.75 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.37 (1H, s)

实施例 16

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-甲基-2-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除了在脱保护反应中使用两种催化剂，即 23.4mg 三(二亚苺基丙酮)二钯和 59.1mg 四(三苺膦)钯，并且作为捕获剂使用 0.14ml 的苺胺，以及使用 110.3mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 196mg 2-[N-烯丙氧羰基-N-(氨基磺酰基)氨基]甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外，其它重复实施例 1 的步骤，得到 14.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.12 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.98-3.09 (1H, m), 3.49 (1H, dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.18-4.29 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.81 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.70 (1H, s)

实施例 17

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(甲酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 88mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 70mg 3-(甲酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外，其它重复实施例 1 的步骤，得到 1.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.12 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.07 (1H, m), 3.51 (1H, dd, $J=6.1$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 4.72 (2H, s), 5.23 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.81 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.37 (1H, s)

实施例 18

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-[N-(2-氨基乙基)氨基甲酰基]咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除了在脱保护反应中用双甲酮作捕获剂，以及使用 145mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 340mg 3-[N-(2-烯丙氧羰基氨基乙基)氨基甲酰基]咪唑并[5,1-b]噻唑外，其它重复实施例 1 的步骤，得到 9.3mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.13 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.09 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.51 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 3.77 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.27 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.82 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.78 (1H, s)

制备例 10

2-[(N,N-二甲氨基磺酰基)氨基]甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 780mg 4-N,N-二甲氨基吡啶加到含有 534mg 2-氨基甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 10ml 二氯甲烷溶液中, 再加入 0.69ml N, N-二甲氨基磺酰氯, 接着在室温搅拌 1 小时。之后, 将溶液加热回流 260 分钟。然后再加入 780mg 4-N,N-二甲氨基吡啶和 0.69ml N, N-二甲氨基磺酰氯, 并将溶液加热回流 4 小时。用 50ml 二氯甲烷稀释后用蒸馏水洗涤两次, 然后用无水硫酸镁干燥后减压馏去溶剂, 剩余物用 Cephadex LH-20 纯化, 得到 413.2mg 标题化合物为浅黄绿色固体。

NMR ($CDCl_3$) δ : 2.42 (2H, s), 2.80 (3H, s), 4.27 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.64 (1H, br.t), 7.08 (1H, s), 7.86 (1H, s)
MS (EI): 274 (M^+)

制备例 11

3-烯丙氧羰基氨基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑-4-羧酸

将 20ml 2N 氢氧化钠水溶液加到含有 5.727g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑-4-羧酸乙酯的 100ml 乙醇溶液中, 并将混合物在室温搅拌 45 分钟。用 2N 盐酸将溶液调至 pH5 后减压馏去溶剂。然后, 加热的同时将溶液溶解于 300ml 乙醇。滤除盐后减压馏去溶剂, 得到 4.228g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑-4-羧酸为乳白色固体。

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.41 (9H, s), 4.39 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.86 (1H, br.t, $J=6.0$ Hz), 8.34 (1H, s), 13.0 (1H, br.s)
MS (EI): 258 (M^+)

b) 4-烯丙氧羰基氨基-2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑

向含有 4.228g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑-4-羧酸的 210ml 无水 THF 溶液中加入 2.74ml 三乙胺，然后在 -12 °C 及搅拌的同时用 2 分钟将 1.94ml 氯甲酸乙酯滴加到上述溶液中，然后在相同温度下搅拌 120 分钟。在所得溶液中加入含有 1.316g 叠氮化钠的 50ml 冷水溶液，接着在 2 °C 搅拌 140 分钟。减压浓缩反应溶液至原来的一半，用 300ml 乙酸乙酯稀释，用水洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压馏去溶剂，得到无色粉末。将该粉末溶解于 200ml 无水甲苯，然后加入 3.34ml 无水烯丙醇。搅拌的同时将混合溶液在 90 °C 油温加热 3 小时。之后，减压馏去溶剂，得到一种油。将该油溶解于 400ml 乙酸乙酯，溶液用水洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压馏去溶剂，得到 4.791g 4-烯丙氧羰基氨基-2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑为橙色油。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.46 (9H, s), 4.54 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.70 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 5.25-5.40 (2+1H, m+br.s), 5.90-6.04 (1H, m), 7.20 (1H, br.s), 8.02 (1H, br.s)

MS (EI): 313 (M^+)

c) 4-烯丙氧羰基氨基-2-(甲酰氨基)甲基噻唑

将 24.0ml 三氯乙酸加到 4.791g 4-烯丙氧羰基氨基-2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑中，并将混合物在室温搅拌 50 分钟。减压馏去溶剂，得到深红色油。将该油溶解于 50ml 二氯甲烷和 50ml 蒸馏水，接着用碳酸氢钠将该溶液调至 pH5。剧烈搅拌的同时在室温用 15 分钟将 7.2ml 无水乙酸和 14.4ml 甲酸的混合液滴加到上述溶液中，再碳酸氢钠将其调至 pH5，并搅拌 2.5 小时。之后，用 25 分钟将 2.9ml 无水乙酸和 5.8ml 甲酸的混合液滴加到上述溶液中，再用碳酸氢钠调至 pH5，接着搅拌 2.5 小时。加入 250ml 二氯甲烷并充分摇晃之后，然后过滤收集沉淀，从滤液中分离有机相，干燥（硫酸镁），再过滤。将滤液与用二氯甲烷-甲醇混合溶剂洗脱沉淀得到的液体合并，减压馏去溶剂，得到 3.408g 4-烯丙氧羰基氨基-2-(甲酰氨基)甲基噻唑为浅橙色粉末。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 4.63-4.68 (4H, m), 5.22 (1H, ddd, $J_1=10.5$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, $J_3=1.4$ Hz), 5.38 (1H, dq, $J_1=17.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz), 5.93-6.06 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.94 (1H, br.s), 8.30 (1H, s), 9.35 (1H, br.s).

MS (EI): 241 (M^+)

d) 3-烯丙氧羰基氨基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 6.4ml 氧氯化磷加到通过向 3.408g 4-烯丙氧羰基氨基-2-(甲酰氨基)甲基噻唑加 17ml 无水甲苯得到的悬浮液中,然后将混合物在 100 °C 油温搅拌 45 分钟。减压馏去溶剂,在剩余物中加入 200ml 二氯甲烷和 100ml 0.1N 氢氧化钠。搅拌的同时用 2N 氢氧化钠水溶液将上述溶液调至 pH8.0。过滤除去不溶物后,从滤液中分离有机相。将其与用 100ml 二氯甲烷萃取水相得到的液体合并,干燥(硫酸镁)并过滤。减压馏去溶剂,得到褐色粉末。用硅胶柱色谱纯化该粉末,得到 2.390g 标题化合物为浅橙色粉末。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 4.69-4.72 (2H, m), 5.25 (1H, ddd, $J_1=10.5$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, $J_3=1.4$ Hz), 5.38 (1H, dq, $J_1=17.2$ Hz, $J_2=1.6$ Hz), 5.95-6.08 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.04 (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.43 (1H, br.s).

MS (EI): 223 (M^+)

制备例 12

3-(N-烯丙氧羰基-N-甲基)氨基咪唑并[5,1-b]噻唑

在 5 °C 搅拌下,用 3 分钟将 0.30ml 的 1.68M 正丁基锂/正己烷溶液滴加到含有 111.6mg 3-烯丙氧羰基氨基咪唑并[5,1-b]噻唑的 2.5ml 无水 THF 溶液中,然后将混合物在室温搅拌 5 分钟。再加入 0.040ml 甲基碘,搅拌 10 分钟后加入 0.50ml 无水 DMF 以溶解析出物,接着再搅拌 190 分钟。用 20ml 乙酸乙酯稀释反应溶液, 1/15M 磷酸缓冲液(pH7.0)洗涤,用无水硫酸镁和无水碳酸钾干燥,然后过滤,减压馏去溶剂。所得剩余物用 Cephadex LH-20 柱色谱纯化,得到 94.0mg 标题化合物为乳白色粉末。

NMR (CDCl_3) δ : 3.38 (3H, s), 4.64 (2H, br.d, $J=5.3$ Hz), 5.20 (2H, br.d, $J=11.1$ Hz), 5.79-5.93 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (EI): 237 (M^+)

制备例 13

3-甲氧羰基氨基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-4-甲氧羰基氨基噻唑

向含有 2.583g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑-4-羧酸的 50ml 无水 DMF 溶液中加入 1.53ml 三乙胺和 2.37ml 叠氮二苯基磷酸酯。混合之后在搅拌的同时在 100 °C 油温加热 10 分钟，然后立即冰冷却至室温。接着，加入 2.0ml 无水甲醇，在 80 °C 油温加热 30 分钟后，减压馏去溶剂。剩余物用 100ml 乙酸乙酯稀释，用 15 % 碳酸钾水溶液洗涤，分离乙酸乙酯相。然后将分离的有机相与用 50ml 乙酸乙酯萃取水相得到的萃取液合并。进一步用蒸馏水和饱和盐水溶液洗涤该溶液，然后用无水硫酸镁干燥。减压馏去溶剂得到一种油，该油用硅胶柱色谱纯化，得到 817mg 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-4-甲氧羰基氨基噻唑为微红色晶体。

NMR (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.81 (3H, s), 4.53 (2H, br.d, $J=5.7$ Hz), 5.28 (1H, br.s), 7.20 (1H, br.s), 7.89 (1H, br.s)

MS (EI): 287 (M^+)

b) 2-(甲酰氨基)甲基-4-甲氧羰基氨基噻唑

将 3.9ml 三氟乙酸加到 776mg 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-4-甲氧羰基氨基噻唑中，接着在室温搅拌 50 分钟。减压蒸发试剂，得到浅茶色固体。将该固体溶解于 13.5ml 二氯甲烷，并用 10ml 15% 碳酸钾水溶液将该溶液调至 pH10.0。在剧烈搅拌的同时和冰冷却下用 10 分钟滴加 2.55ml 无水乙酸和 1.27ml 甲酸的混合溶液。用碳酸钾调至 pH6 后除去冰浴，并将溶液搅拌 30 分钟。加入 100ml 二氯甲烷和 20ml 蒸馏水后充分摇晃，分离有机相。用碳酸钾将水相调至 pH11 后，用 100ml 二氯甲烷萃取两次。将萃取液与上述有机相合并，干燥（无水硫酸镁和无水碳酸钾），然后过滤。减压馏去溶剂，得到 581mg 2-(甲酰氨基)甲基-4-甲氧羰基氨基噻唑为浅黄色粉末。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 3.73 (3H, s), 4.64 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.91 (1H, br.s), 8.29 (1H, s), 9.24 (1H, br.s).

MS (二氯甲烷 α -CI): 216 (M^++1)

c) 3-甲氧羰基氨基氨基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 1.17ml 磷酰氯加到通过向 560mg 2-(甲酰氨基)甲基-4-甲氧羰基氨基

噻唑加 2.8ml 无水甲苯形成的悬浮液中，然后将混合物在 100 °C 油温搅拌 45 分钟。减压馏去溶剂，在剩余物中加入 30ml 二氯甲烷和 10ml 15 % 碳酸钾水溶液，以调节溶液至 pH9.5。分离有机相，水相用氯化钠盐析。之后，用 30ml 二氯甲烷萃取三次，萃取液与上述有机相合并，干燥（硫酸镁）并过滤。减压馏去溶剂，得到乳白色粉末。该粉末用硅胶柱色谱纯化，得到 417.5mg 标题化合物为无色粉末。

NMR (CD_3COCD_3) δ : 3.79 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.04 (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.37 (1H, br.s)

MS (甲烷-CI): 198 (M^++1)

制备例 14

3-[(N-烯丙氧羰基-N-甲基氨基)磺酰基]氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑 和

3-[N -(N-烯丙氧羰基-N-甲基氨基)磺酰基-N-甲基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 3-[(N-烯丙氧羰基氨基)磺酰基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

在氩气氛和 -43 °C 下及搅拌的同时将 0.68ml 烯丙醇滴加到含有 0.87ml 氯磺酰基异氰酸酯的无水二氯甲烷溶液中，并将混合物在 -43 - -37 °C 搅拌 30 分钟。在氩气氛和 -60 °C 将该混合溶液滴加到含有 766mg 3-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑和 1.40ml 三乙胺的 50ml 无水二氯甲烷溶液中，接着在相同温度下搅拌 1.5 小时。加入蒸馏水后，用 15 % 碳酸钾水溶液和 2N 盐酸将溶液调至 pH6.0。盐析之后用乙酸乙酯萃取 5 次，有机相用无水硫酸镁干燥。减压馏去溶剂，剩余物用硅胶柱色谱分离，然后从乙醇-乙醚重结晶，得到 1135mg 3-[(N-烯丙氧羰基氨基)磺酰基]氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑为乳白色粉末。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.34 (2H, br.d, $J=6.1$ Hz), 4.49 (2H, br.d, $J=5.5$ Hz), 5.21-5.25 (1H, m), 5.28-5.36 (1H, m), 5.82-5.95 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 7.07 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 8.60 (1H, br.t, $J=5.9$ Hz), 11.5 (1H, br.s)

MS (SIMS): 317 (M^++1)

b) 3-[(N-烯丙氧羰基-N-甲基氨基)磺酰基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑 和

3-[N - (N-烯丙氧羰基-N-甲基氨基)磺酰基-N-甲基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

在-7 - -5 °C 下及搅拌的同时, 用 3 分钟将 0.96ml 1M 双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂/THF 溶液滴加到含有 290mg 3-[(N-烯丙氧羰基氨基)磺酰基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 4.6ml 无水 DMF 溶液中, 并在相同温度下将混合物搅拌 40 分钟。加入 0.077ml 甲基碘, 并将溶液在-4 - +6 °C 搅拌 200 分钟。用 50ml 乙酸乙酯稀释之后, 依次用 5 % 碳酸氢钠和饱和盐水溶液洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥。减压馏去溶剂, 剩余物用硅胶柱色谱分离, 得到 48.9mg 低极性成分的 3-[N - (N-烯丙氧羰基-N-甲基氨基)磺酰基-N-甲基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑为浅黄色粉末。

NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.63 (2H, s), 4.72-4.75 (2H, m), 5.32-5.38 (2H, m), 5.91-6.04 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.14 (1H, s), 8.21 (1H, s)

MS (EI): 344 (M⁺)

另外, 得到 98.5mg 高极性成分的 3-[(N-烯丙氧羰基-N-甲基氨基)磺酰基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑为乳白色粉末。

NMR (CDCl₃) δ: 3.24 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, dt, J₁=5.8 Hz, J₂=1.3 Hz), 5.28-5.39 (2H, m), 5.82-5.95 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.09 (1H, s)

MS (SIMS): 331 (M⁺+1)

制备例 15

3-(N-甲氧羰基氨基)磺酰基氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

在浴温为-55 °C 和搅拌的同时将 0.081ml 甲醇滴加到含有 0.175ml 氯磺酰异氰酸酯的 0.35ml 无水二氯甲烷溶液中, 并将混合物搅拌 20 分钟。然后, 将析出物溶解于 2.0ml 无水二氯甲烷, 并在内部温度为-47 °C 下用 2 分钟将该混合溶液滴加到含有 153mg 3-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑和 0.28ml 三乙胺的 10ml 无水二氯甲烷溶液中, 然后将混合物在-47 - -35 °C 搅拌 60 分钟。加入 10ml 1/15M 磷酸缓冲液后用 5 % 碳酸氢钠水溶液将该溶液调至 pH7.5。盐析之后用 30ml 二氯甲烷萃取 5 次。之后, 用 1N 盐酸将水相调至 pH6, 用 30ml 乙酸乙酯萃取 5 次。该萃取液与上面二氯甲烷萃取液合并, 溶液用无水硫酸镁干燥, 减压馏去溶剂。剩余物从甲醇重结

晶，得到 87.4mg 标题化合物为浅黄色晶体。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.56 (3H, s), 4.33 (2H, br.d, $J=4.7$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.53 (1H, br.s), 11.4 (1H, br.s)

MS (FD): 290 (M^+)

制备例 16

3-(甲磺酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 204mg 3-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑溶解于 4ml 二氯甲烷，然后在 -10 °C 加入 0.255ml N,N-二异丙基乙胺和 0.114ml 甲磺酰氯，接着，搅拌 10 分钟。再在反应溶液中加入 3ml 二氯甲烷和 3ml 半饱和碳酸氢钠水溶液。过滤收集产生的晶体，用二氯甲烷和水洗涤，得到 275mg 标题化合物。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.95 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.81 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 8.21 (1H, s)

制备例 17

3-(N,N-二甲基氨基)磺酰基氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 210mg 3-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑溶解于 4ml 二氯甲烷，然后在室温下加入 202mg 4-二甲氨基吡啶和 0.179ml N,N-二甲基氨磺酰氯，接着，搅拌 2.5 小时。然后在反应溶液中加入半饱和碳酸氢钠水溶液，用二氯甲烷萃取三次。有机相用无水硫酸镁干燥并过滤。减压馏去溶剂，剩余物用硅胶柱色谱纯化，得到 177mg 标题化合物。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.63 (6H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.92 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 8.22 (1H, s)

制备例 18

3-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 770mg 3-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑溶解于 15ml DMF，然后在 -60 °C 加入 4.78ml N,N-二异丙基乙胺和 1.04g 4-氨磺酰氯，接着，在 -30 - -20 °C 搅拌 4 小时。减压浓缩反应溶液，然后溶解于 30ml 水，并用碳酸氢钠水

溶液调至 pH7.5。用 Diaion HP-20 柱色谱纯化之后，从甲醇结晶，得到 636mg 标题化合物。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.25 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 6.85 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.31 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 8.23 (1H, s)

制备例 19

5-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

除了使用 112mg 5-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑之外，其它重复制备例 18 过程，得到 120mg 标题化合物。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.32 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.77 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=4.2$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=4.2$ Hz)

制备例 20

7-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

除了使用 396mg 7-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑之外，其它重复制备例 18 过程，得到 136mg 标题化合物。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.11 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.60 (2H, s), 6.94 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 7.17 (1H, t, $J=4.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.11 (1H, s)

制备例 21

3-(N-氨基磺酰基-N-甲基氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 3-(N-甲基氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

向含有 120mg 盐酸甲胺的 0.5ml 甲醇中加入 46mg 氢氧化钾和 90mg 3-甲酰咪唑并[5,1-b]噻唑，然后在室温搅拌 6.5 小时。接着，加入 64mg 氨基硼氢化钠，然后将混合物在室温搅拌 17 小时。减压馏去溶剂，在剩余物中加入 20ml 水，用二氯甲烷萃取两次。有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤，减压馏去溶剂，得到 47.6mg 3-(N-甲基氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑。

NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.08 (1H, s), 8.11 (1H, s)

b) 3-(N-氨基磺酰基-N-甲基氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 47mg 3-(N-甲基氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑溶解于 1ml DMF，并在 -45 °C 加入 0.305ml N,N-二异丙基乙胺和 100mg 氯磺酰氯。搅拌 8 小时，同时将溶液加热至室温。减压浓缩反应溶液，加入 10ml 水和碳酸氢钠水溶液，将溶液调至 pH9.0。用二氯甲烷萃取四次，有机相用无水硫酸镁干燥并过滤。减压馏去溶剂，剩余物用硅胶柱色谱纯化，得到 37.4mg 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ: 2.78 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.10 (1H, s), 8.22 (1H, s)

制备例 22

3-(N-烯丙氧羰基-N-甲氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

向 207mg 比例约为 1:1 的 3-(N-甲氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑和 3-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的混合物中加入 10ml 二氯甲烷和 3ml 水，然后在冰冷却下加入 0.092ml 氯甲酸丙烯酯。冰冷却下将混合物搅拌 30 分钟，通过添加碳酸氢钠溶液将水相调至 pH8.5。分离有机相，水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物用硅胶柱色谱纯化，得到 73.6mg 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ: 2.90 (3H, s), 4.65 (4H, m), 5.20-5.40 (2H, m), 5.87-6.05 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.11 (1H, s), 8.14 (1H, s)

制备例 23

3-(N-甲酰基-N-甲氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将事先在 50 °C 反应了 5 分钟的 0.25ml 无水乙酸和 0.50ml 甲酸的混合溶液在冰冷条件下加到含有 294mg 3-(N-甲氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 6ml 二氯甲烷溶液中，然后在同样温度搅拌 30 分钟。在反应溶液中加入水，并在搅拌的同时用无水碳酸钾碱化，接着，用二氯甲烷萃取三次。有机相用无水碳酸钾干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物用硅胶柱色谱纯化，

得到 174mg 标题化合物。

NMR (CDCl_3) δ : 2.91 (0.6H, s), 2.93 (2.4H, s), 4.58 (0.4H, s), 4.69 (1.6H, s), 6.77 (1H, s), 7.10 (0.8H, s), 7.30 (0.2H, s), 7.88 (0.2H, s), 8.09 (0.8H, s), 8.17 (0.8H, s), 8.37 (0.2H, s)

制备例 24

3-[N-氨基磺酰基-N-(2-羟乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑和 3-[N-氨基磺酰基-N-(2-氨基磺酰基氧乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 3-[N-(2-羟乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 0.25ml 4N 盐酸/二噁烷溶液和 76mg 3-甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑加到含有 0.181ml 2-氨基乙醇的 2ml 甲醇溶液中，并将混合物在室温搅拌 30 分钟。然后在其中加入 42mg 氨基硼氢化钠，并将混合物在室温搅拌 3 小时。之后，加入 0.25ml 4N 盐酸/二噁烷溶液，并在室温搅拌 15 小时。减压馏去溶剂，剩余物中加入无水碳酸钾水溶液，使溶液达到 pH10.8。用二氯甲烷萃取三次，有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物用 Cephadex LH-20 纯化，得到 61mg 标题化合物。

NMR (CDCl_3) δ : 2.80-2.88 (2H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 3.99 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.09 (1H, s), 8.12 (1H, s)

b) 3-[N-氨基磺酰基-N-(2-羟乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑和 3-[N-氨基磺酰基-N-(2-氨基磺酰基氧乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 410mg 3-[N-(2-羟乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑溶解于 6ml DMF，并在 -30 °C 加入 1.40ml 三乙胺和 491mg 氯磺酰氯，然后在 -30 - -20 °C 搅拌 4 小时。减压浓缩反应溶液，剩余物溶解于水。用碳酸氢钠水溶液将之调至 pH7.5，用 Diaion HP-20 和 Cephadex LH-20 纯化，从 Cephadex LH-20 的第一半流分中得到 59mg 3-[N-氨基磺酰基-N-(2-羟乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.10-3.18 (2H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 4.45 (2H, s), 4.75 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 7.07 (3H, m), 7.23 (1H, s), 8.18 (1H, s)

从 Cephadex LH-20 的后一半流分中得到 85mg 3-[N-氨基磺酰基-N-(2-氨基磺酰氧乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.35-3.44 (2H, m), 3.96-4.02 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.27 (2H, s), 7.48 (2H, s), 8.15 (1H, s)

制备例 25

3-草酰氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 586mg 草氨酸乙酯加到含有 255mg 3-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 12ml 乙醇溶液中, 并将混合物在室温搅拌 4 天。通过过滤回收结晶, 用乙醇洗涤, 得到 319mg 标题化合物。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.48 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.44 (1H, t, $J=6.1$ Hz)

制备例 26

3-羟基乙酰氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

向含有 296mg 3-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 4ml 甲醇和 4ml THF 的混合溶液中加入 162mg 乙醇酸, 26mg 1-羟基苯并噻唑和 439mg 1,3-二环己基碳化二亚胺, 并将混合物在室温搅拌 1 小时。通过过滤除去不溶物, 用甲醇洗涤, 减压浓缩滤液。在剩余物中加入二氯甲烷和碳酸钾水溶液, 然后过滤回收结晶。从滤液中分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取 5 次。合并的有机相用无水硫酸镁干燥, 然后过滤, 减压馏去溶剂。所得剩余物与上述晶体合并, 然后从乙酸乙酯中重结晶。将 20ml 水和 2.7ml 1N 盐酸水溶液加到所得晶体中, 然后过滤除去不溶物。将无水碳酸钾溶解于滤液, 通过过滤回收产生的结晶, 然后用二氯甲烷和水洗涤, 得到 267mg 标题化合物。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.87 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.47 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.57 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.52 (1H, t, $J=6.0$ Hz)

制备例 27

2-乙酰氧基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-甲酰基噻唑

向含有 5.5g (纯度 65 %) 氯丙二醛的 33ml DMF 溶液中加入 4.7g 碳酸钙、4.8g 溴化钠和 5.8g (N-叔丁氧羰基)氨基乙酰硫代酰胺, 并将混合物在 60 °C 搅拌 11 小时。减压馏去溶剂, 将剩余物溶解于 300ml 乙酸乙酯。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用盐水溶液洗涤一次。用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。减压馏去溶剂, 剩余物用硅胶柱色谱纯化, 得到 4.57mg 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-甲酰基噻唑。

NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 4.66 (2H, d, J=6.2 Hz), 5.33 (1H, br.s), 8.32 (1H, s), 10.00 (1H, s)

b) 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-羟甲基噻唑

冰冷却条件下将 330mg 硼氢化钠加到含有 4.12 g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-甲酰基噻唑的 25ml 甲醇溶液中, 然后将混合物在室温搅拌 1 小时。减压馏去溶剂, 剩余物中加水, 并用乙酸乙酯 (80ml $\times$ 3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 然后过滤, 减压馏去溶剂, 得到 2.17g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-羟甲基噻唑。

NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.21 (1H, br.s), 4.57 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.83 (2H, d, J=4.1 Hz), 5.30 (1H, br.s), 7.54 (1H, s)

c) 5-乙酰氧基甲基-2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑

将 6ml 无水乙酸加到含有 2.17g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-羟甲基噻唑的 10ml 二氯甲烷和 20ml 吡啶的混合溶液中, 然后将混合物放置在室温 17 小时。减压馏去溶剂, 剩余物溶解于 120ml 氯仿。该溶液用水洗涤一次, 再用 10 % 食盐水溶液洗涤两次。无水硫酸钠干燥, 然后过滤, 减压馏去溶剂, 得到 2.47g 5-乙酰氧基甲基-2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑。

NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 2.08 (3H, s), 4.59 (2H, d), 5.23 (2H, m), 7.64 (1H, s)

d) 5-乙酰氧基甲基-2-(甲酰氨基)甲基噻唑

冰冷却下将 8ml 三氟乙酸加入到 2.46g 5-乙酰氧基甲基-2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑进行溶解, 并将混合物在室温放置 1 小时。减压馏去溶剂,

冰冷却下将剩余物溶解于 24.6ml 二氯甲烷。再加入 40ml 饱和碳酸氢钠水溶液，然后搅拌。冰冷却下向该溶液滴加 10 %碳酸钠水溶液和事先在 50 °C 反应了 30 分钟的 3.7ml 甲酸和 2.0ml 乙酐的混合酸酐溶液，使反应溶液的 pH 值在 3.0 到 6.5 之间。之后，分离有机相，减压浓缩水相直到原来的一半。接着，用氯仿（15ml × 4）萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，得到 1.74g 5-乙酰氧基甲基-2-(甲酰氨基)甲基噻唑。

NMR (CDCl₃) δ: 2.08 (3H, s), 4.77 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.24 (2H, br.s), 6.51 (1H, br.s), 7.65 (1H, s), 8.30 (1H, s)

e) 2-乙酰氧基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 3.8ml 氧氯化磷加到含有 1.74g 5-乙酰氧基甲基-2-(甲酰氨基)甲基噻唑的 8.7ml 甲苯溶液中，并在 100 °C 搅拌 2 小时。减压馏去溶剂，在剩余物中加入 70ml 氯仿和 52ml 饱和碳酸氢钠水溶液。搅拌后分离有机相，水相用氯仿（26ml × 2）萃取。将所有有机相合并，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次，无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物用硅胶柱色谱纯化，得到 974g 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ: 2.12 (3H, s), 5.12 (2H, d, J=0.8 Hz), 7.07 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.96 (1H, s)

制备例 28

2-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 846mg 2-乙酰氧基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑溶解于 17ml 甲醇和 1ml 饱和碳酸钾水溶液的混合溶液中，接着在室温搅拌 1.5 小时。过滤反应溶液，减压浓缩滤液，所得剩余物用硅胶柱色谱纯化，得到 550mg 标题化合物。

NMR (CD₃OD) δ: 4.64 (2H, d, J=1.1 Hz), 7.00 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, s)

制备例 29

2-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-邻苯二甲酰亚氨基甲基噻唑

在氩气气氛下，冰冷下向含有 1.06g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-羟甲基噻唑的 20ml THF 溶液中加入 959mg 苯邻二甲酰亚胺，1.7g 三苯胺和 1.03ml 偶氮二羧酸二乙酯，并将混合物在室温搅拌 1 小时。减压馏去溶剂，剩余物依次用硅胶柱色谱和 Cephadex LH-20 纯化，得到 1.02g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-邻苯二甲酰亚氨基甲基噻唑。

NMR (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.55 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 5.00 (2H, br.s), 7.71-7.75 (3H, m), 7.85-7.88 (2H, m)

MS (SIMS): 374 (M^++1)

b) 2-邻苯二甲酰亚氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

冰冷下将 25ml 的三氯乙酸加入到 1.64g 的 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-邻苯二甲酰亚氨基甲基噻唑中，然后将混合物在室温放置 1 小时。减压馏去溶剂，冰冷下向所得剩余物中加入 75ml 二氯甲烷和 25ml 饱和碳酸氢钠水溶液，继续搅拌。分离水相后，有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次，无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，所得 997mg 剩余物溶解于 9ml 二氯甲烷，并在冰冷下加入事先在 50 °C 反应了 30 分钟得到的 0.446ml 乙酐和 0.446ml 甲酸混合溶液组成的混合酸酐溶液。2 小时后在反应溶液中加入 9ml 饱和碳酸氢钠水溶液，所得溶液用二氯甲烷 (9ml $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，向所得 1.22g 剩余物中加入 8.9ml 氧氯化磷，并加热到 100 °C 搅拌 1 小时。减压浓缩反应溶液，在冰冷却下用 21ml 二氯甲烷稀释剩余物。冰冷却下向所得溶液加入 9ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 3.2ml 饱和碳酸钾水溶液，搅拌之后分离有机相。水相用二氯甲烷 (27ml $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物连续用硅胶柱色谱和 Cephadex LH-20 纯化，得到 412g 2-邻苯二甲酰亚氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑。

NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ : 4.96 (2H, br.s), 7.42 (1H, s), 7.79-7.88 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.90-7.93 (2H, m), 8.52 (1H, s)

MS (FD): 283 (M^+)

c) 2-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 0.067ml 无水肼加到含有 406mg 2-邻苯二甲酰亚氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 16ml 乙醇溶液中, 并将该溶液在 90 °C 加热回流 1.5 小时。在冰上冷却反应溶液, 然后过滤, 并将滤液减压浓缩。剩余物用 8ml 二氯甲烷稀释, 然后用 1N 氢氧化钠溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥之后过滤。减压馏去溶剂, 所得 188mg 剩余物溶解于 4ml DMF。在 -60 °C 下向该溶液中加入 0.963ml 二异丙基乙胺和 212mg 氨基磺酰氯, 接着在 -60 °C 搅拌 4 小时。减压馏去溶剂, 剩余物用 Diaion HP-20 Resin 纯化, 得到 180mg 标题化合物。

NMR (CD_3OD) δ : 4.28 (2H, br.s), 7.01 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.12 (1H, s)

MS (EI): 232 (M^+)

制备例 30

2-(甲酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 2-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 0.046ml 无水肼加到含有 278.6mg 2-邻苯二甲酰亚氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 10ml 无水乙醇溶液中, 并将该溶液加热回流 2 小时。在冰上冷却反应溶液, 通过过滤滤出产生的晶体, 用少量二氯甲烷洗涤。减压浓缩滤液, 剩余物中加入 15ml 二氯甲烷, 所得溶液用 1N 氢氧化钠碱化。水相用二氯甲烷 (20ml $\times$ 10) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸镁干燥之后过滤。减压馏去溶剂, 得到 154.6mg 2-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑。

NMR (CDCl_3) δ : 3.91 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, s)

b) 2-(甲酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将事先在 50 °C 反应了 15 分钟的 0.14ml 乙酸和 0.28ml 甲酸的混合溶液于室温加到含有 154.6mg 2-氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 3ml 无水二氯甲

烷中，并将混合物在室温搅拌 1 小时。然后在反应溶液中加入 2ml 水，搅拌的同时用无水碳酸钾将该溶液碱化。用二氯甲烷（15ml × 3）萃取，合并的有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，所得粗产品用硅胶柱色谱纯化，得到 118.4mg 标题化合物为无色固体。

NMR (CDCl₃) δ: 4.52 (2H, d, J=6.3 Hz), 6.05 (1H, br.s), 7.06 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.24 (1H, s)

制备例 31

2,5-二羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 2-(乙草酰氨基)甲基-5-乙氧羰基噻唑

冰冷却下将 13ml 三氟乙酸加到 4.00g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-5-乙氧羰基噻唑中，然后将混合物在相同温度下搅拌 1 小时。减压浓缩馏去溶剂，剩余物中加入 15ml 二氯甲烷和 5ml 饱和碳酸氢钠水溶液。再加入粉状碳酸氢钠直到溶液达到中性。用 10 分钟向该溶液滴加溶有 32ml 氯乙醛酸乙酯的 10ml 二氯甲烷，并通过添加碳酸氢钠和水使反应溶液保持在中性。用二氯甲烷（10ml × 5）萃取，萃取液用水（20ml）洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，所得粗产品用硅胶柱色谱纯化，得到 3.65g 2-(乙草酰氨基)甲基-5-乙氧羰基噻唑。

NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (6H, m), 4.40 (4H, m), 4.87 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.85 (1H, br.s), 8.16 (1H, s)

MS (ESI): 287 (M⁺+H)

b) 2,5-二乙氧羰基咪唑并[5,1-b]噻唑

冰冷却下将 20ml 氧氯化磷加到 3.53g 2-(乙草酰氨基)甲基-5-乙氧羰基噻唑中，然后将该溶液加热回流 15 小时。冷却后减压浓缩反应溶液至干，然后加入 20ml 水和 20ml 二氯甲烷溶解。冰冷却下加入碳酸钾使溶液碱化。用二氯甲烷（10ml × 4）萃取，合并的有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，所得粗产品用硅胶柱色谱纯化，得到 2.37g 2,5-二乙氧羰基咪唑并[5,1-b]噻唑。

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (6H, m), 4.42 (4H, q, J=7.1 Hz), 7.33 (1H, s), 7.60 (1H, s)

MS (ESI): 269 (M⁺+H)

c) 2,5-二羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 9.4ml 1.5M 氢化二异丁基铝/正己烷溶液加到含有 0.758g 2,5-二乙氧羰基咪唑并[5,1-b]噻唑的 10ml 无水四氢呋喃溶液中, 并将混合物在 -78 °C 搅拌 2 小时。然后, 在反应溶液中加入 10ml 甲醇, 搅拌 30 分钟后, 溶液用硅藻土过滤。减压馏去溶剂, 所得粗产品用硅胶柱色谱纯化, 得到 383.3mg 标题化合物。

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.70 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.76 (2H, d, J=5.5 Hz), 5.43 (1H, t, J=5.5 Hz), 5.65 (1H, t, J=5.5 Hz), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, s)

制备例 32

3-(烯丙氧羰基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 30mg 乙醇钠粉末加到含有 314.2mg 3-乙氧羰基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 6.2ml 烯丙醇溶液中, 然后将混合物加热回流 7 小时。冷却后减压浓缩反应溶液, 用二氯甲烷 (10ml $\times$ 4) 萃取的有机相用无水硫酸镁干燥, 然后过滤。减压馏去溶剂, 所得粗产品用硅胶柱色谱纯化, 得到 240.4mg 标题化合物为无色固体。

NMR (CDCl₃) δ : 3.82 (2H, s), 4.65 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.29 (2H, m), 5.90 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.96 (1H, s)

MS (EI): 222 (M⁺)

制备例 33

3-(羟基氨基羰基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

向含有 204.3mg 3-乙氧羰基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 2ml 乙醇溶液中加入 108.2mg 盐酸胍和 210.2mg 乙醇钠粉末, 并将混合物在室温搅拌 2 小时。冰冷却下向反应溶液中加入 0.4ml 1N 盐酸使之中和。减压馏去溶剂, 剩余物用 Diaion HP-20 Resin 纯化, 得到 140mg 标题化合物。

NMR (D₂O) δ (HOD=4.75 ppm): 3.80 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.06 (1H, s), 8.07 (1H, s)

MS (EI): 197 (M⁺)

制备例 34

3-苯基咪唑并[5,1-b]噻唑

除使用 1.9g (N-叔丁氧羰基氨基)乙酰硫酰胺和 2.49g 2'-溴乙酰苯酮外, 其它重复制备例 10 同样步骤, 得到 1.32g 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 6.78 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.52 (3H, m), 7.65 (2H, m), 8.18 (1H, s)

制备例 35

3-乙酰基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 651mg 3-(1-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑溶解于 130ml 二氯甲烷, 然后加入 9.77g 活性二氧化锰, 接着在室温搅拌 4 小时。反应完全后, 滤出不溶物用二氯甲烷洗涤。滤液减压浓缩至干, 得到 550mg 标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 2.58 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.78 (1H, s)

制备例 36

2-氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 294mg 2-乙氧羰基咪唑并[5,1-b]噻唑溶解于 8ml 2M 氨/甲醇溶液, 并将混合物在室温搅拌 4 天。减压浓缩之后, 在剩余物中加入 3ml 二氯甲烷。过滤收集的沉淀用二氯甲烷洗涤, 然后减压干燥, 得到 226mg 标题化合物。

NMR (DMSO-d₆) δ : 7.05 (1H, s), 7.72 (1H, br.s), 8.19 (1H, br.s), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, s)

制备例 37

3-(1-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑

在氨气氛和 -78 °C 下将 1ml 3.0M 甲基溴化镁-乙醚溶液滴加到含有 304mg 3-甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑的 15ml 无水 THF 溶液中, 并将混合物

在同样温度搅拌 3.5 小时。将氯化铵水溶液加到反应溶液中，然后用乙酸乙酯萃取三次。有机相用无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物在硅胶柱色谱上纯化，得到 296mg 标题化合物为无色晶体。

NMR (CD_3OD) δ : 1.65 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 5.01 (1H, q, $J=7.5$ Hz), 6.61 (1H, s), 6.97 (1H, s), 8.09 (1H, s)

制备例 38

2,3-二(乙氧羰基)咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 4,5-二(乙氧羰基)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑

向含有 7.39g 2-氯-3-氧琥珀酸二乙酯的 100ml 无水 DMF 溶液中依次加入 5.7g (N-叔丁氧羰基氨基)乙酰硫酰胺，1.65g 碳酸钙和 3.09g 溴化钠，然后将混合物在室温搅拌 5 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释，用硅藻土过滤，然后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物在硅胶柱色谱上纯化，得到 8.5g 4,5-二(乙氧羰基)-2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基噻唑。

NMR (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.40 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.47 (9H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.43 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.60 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 5.26-5.36 (1H, br.s)

MS (EI): 359 (M^++1)

b) 2,3-二(乙氧羰基)咪唑并[5,1-b]噻唑

将 30ml 三氯乙酸加到 10.24g 4,5-二(乙氧羰基)-2-叔丁氧羰基氨基甲基噻唑中，并将混合物在室温搅拌 1 小时。减压浓缩反应溶液，然后加入饱和碳酸氢钠水溶液将该溶液调至约 pH8。在其中加入 150ml 二氯甲烷，剧烈搅拌的同时在室温加入事先在 50 °C 反应了 30 分钟的 27ml 甲酸和 13.5ml 乙酐的混合物，并进一步搅拌 1 小时。分离有机相，水相用二氯甲烷萃取三次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，然后干燥。减压馏去溶剂，在所得不纯的 4,5-二(乙氧羰基)-2-(甲酰氨基)甲基噻唑中加入 30ml 甲苯和 13.3ml 氧氯化磷，并在 100 °C 搅拌 80 分钟。冷却至室温后减压浓缩反应溶液。剩余物用二氯甲烷稀释，然后加碳酸钾水溶液将溶液调至约 pH8。

分离有机相，水相用二氯甲烷萃取4次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱纯化，得到6.6g标题化合物。

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.41 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.49 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.16 (1H, s), 8.43 (1H, s)

MS (EI): 269 (M⁺+1)

制备例 39

2,3-二羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

在氩气氛和-78℃下将1.33ml 1.5M 二异丁基氢化铝-甲苯溶液滴加到含有268mg 2,3-二(乙氧羰基)咪唑并[5,1-b]噻唑的5ml 无水THF溶液中，并将混合物在相同温度下搅拌1小时。用5ml 乙醚稀释反应溶液，然后加入1.5ml 水。在室温搅拌2小时后溶液用硅藻土过滤。滤液用无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱纯化，得到148mg 标题化合物为无色晶体。

NMR (CD₃OD) δ : 4.70 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.04 (1H, s), 8.20 (1H, s)

MS (EI): 184 (M⁺)

制备例 40

2,3-二氧基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑

室温下将30ml 2.0M 氧/甲醇溶液加到268mg 2,3-二(乙氧羰基)咪唑并[5,1-b]噻唑中，接着在相同温度搅拌一天。过滤回收生成的沉淀并减压干燥，得到188mg 标题化合物。

NMR (DMSO-d₆) δ : 7.14 (1H, s), 8.20-8.50 (4H, m), 8.90-9.10 (1H, br.s)

MS (EI): 210 (M⁺)

制备例 41

3-羟甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 2-(N-叔丁氧羰基氧基)甲基-4-乙氧羰基-5-甲基噻唑

向含有24.6g 3-溴-2-氧琥珀酸乙酯的250ml 无水DMF溶液中加入

21.5g (N-叔丁氧羰基氨基)乙酰硫酰胺和 6.9g 碳酸钙，并将混合物在 40 °C 搅拌 15 小时。用乙酸乙酯稀释后用硅藻土过滤，接着，依次用水，饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱纯化，得到 23.5g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-4-乙氧羰基-5-甲基噻唑为黄色晶体。

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.75 (3H, s),
4.41 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.55 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.26-5.36
(1H, br.s)

MS (EI): 300 (M⁺)

b) 3-乙氧羰基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 30ml 三氯乙酸加到 9.0g 2-(N-叔丁氧羰基氨基)甲基-4-乙氧羰基-5-甲基噻唑中，并将混合物在室温搅拌 1 小时。减压浓缩之后，加入饱和碳酸氢钠水溶液将溶液调至约 pH8。加入 150ml 二氯甲烷，并在剧烈搅拌的同时和室温下加入事先混合并在 50 °C 反应了 30 分钟的 28.4ml 甲酸和 14.2ml 乙酐的混合物，然后继续搅拌 1 小时。分离有机相，事先用二氯甲烷萃取 4 次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，然后干燥。减压馏去溶剂，在所得不纯的 4-乙氧羰基-2-(甲酰氨基)甲基-5-甲基噻唑中加入 30ml 甲苯和 14ml 氧氯化磷，并在 100 °C 甲苯 1 小时。冷却至室温后减压浓缩反应溶液，剩余物用二氯甲烷稀释，并用碳酸钾水溶液将溶液调至约 pH8。分离有机相，水相用二氯甲烷萃取 5 次。合并的有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，得到 5.43g 3-乙氧羰基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑。

NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.71 (3H, s),
4.46 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.08 (1H, s), 8.49 (1H, s)

MS (EI): 210 (M⁺)

c) 3-羟甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 1.91g 硼氢化钠加到含有 2.10g 3-乙氧羰基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 30ml 甲醇溶液中，并将混合物在室温搅拌 2 小时。减压馏去溶剂，在剩余物中加水，所得溶液用二氯甲烷萃取 5 次。有机相用无水硫酸镁干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱纯化，得到 1.4g 标题化合物为黄色晶体。

NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.96 (1H, s), 8.00 (1H, s)

MS (EI): 168 (M⁺)

制备例 42

3-(甲酰氨基)甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

a) 3-邻苯二甲酰亚氨基甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

在氩气氛和室温下将 1.8ml 偶氮二羧酸二乙酯滴加到含有 962mg 3-羟甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 1.68g 邻苯二甲酰亚胺和 3.0g 三苯膦的 30ml 无水 THF 溶液中, 然后将混合物在室温搅拌 2 小时。减压馏去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到 1.7g 3-邻苯二甲酰亚氨基甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑。

NMR (CDCl₃) δ : 2.61 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.73-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 8.27 (1H, s)

b) 3-氨基甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将 0.42ml 水合肼加到含有 1.7g 3-邻苯二甲酰亚氨基甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 30ml 无水乙醇中, 并将混合物加热回流 2 小时。将反应溶液冰冷却, 滤出产生的晶体用少量冷甲醇洗涤。减压浓缩滤液, 在剩余物中加入二氯甲烷。所得溶液用 1N 盐酸萃取, 萃取液用 1N 氢氧化钾水溶液碱化。从水相中用二氯甲烷萃取的有机相用无水硫酸镁干燥, 然后过滤。减压浓缩滤液, 得到 820mg 3-氨基甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑为绿色粉末。

NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 4.00 (2H, s), 7.03 (1H, s), 8.08 (1H, s)

MS (EI): 167 (M⁺)

c) 3-(甲酰氨基)甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

将事先在 50 °C 反应了 30 分钟的 0.94ml 甲酸和 0.47ml 乙酐的混合物在室温下加到含有 167mg 3-氨基甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 5ml 无水二氯甲烷溶液中, 并将混合物在同样温度搅拌 1 小时。加入碳酸钾水溶液使

反应溶液碱化。分离有机相，水相用二氯甲烷萃取 5 次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，然后过滤。减压馏去溶剂，得到 117mg 标题化合物。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s), 4.46 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.00 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.60-8.70 (1H, br.s)

MS (EI): 195 (M^+)

制备例 43

3-(氨基磺酰基)氨基甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑

在氮气氛围和 -40 °C 下将 0.84ml 三乙胺滴加到含有 334mg 3-氨基甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑的 5ml 无水 DMF 溶液中，再加入 347mg 氨基磺酰氯，并在 -40 - -10 °C 搅拌 3 小时。用水稀释反应溶液之后，用碳酸氢钠将溶液调至约 pH7.5，然后直接用 Diaion HP-20 Resin 纯化该溶液，得到 110mg 标题化合物为浅绿色粉末。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.41 (2H, s), 4.29 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 6.95 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 8.23 (1H, s)

MS (FD): 246 (M^+)

实施例 19

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 Cosmosil 40C18-PREP 进行纯化外，还使用了 3.5g (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 2.78mg 3-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑，其它重复实施例 14 相同步骤，得到 683mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.08 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.25 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.00-3.11 (1H, m), 3.48 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.18-4.27 (2H, m), 4.55 (2H, s), 5.24 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.74 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.76 (1H, s)

实施例 20

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-[2-(氨基磺酰基)氨基乙基]咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用苯胺在脱烯丙基反应中作捕获剂和用 Diaion CHP-20 进行纯化外, 还使用了 129mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 233mg 3-[2-(N-烯丙氧羰基-N-(氨基磺酰基) 氨基甲基]咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 18.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.11 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.27 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.99-3.10 (1H, m), 3.18 (2H, t, $J_1=6.3$ Hz), 3.47-3.52 (3H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.80 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.74 (1H, s)

MS (SIMS): 470 (M^++1)

实施例 21

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-乙氧羰基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 102.7mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 110mg 3-乙氧羰基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 14 相同步骤, 得到 3.6mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.13 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 1.45 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.08 (1H, m), 3.51 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 4.53 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.29 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 5.84 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.74 (1H, s)

实施例 22

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(甲磺酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用苯胺在脱保护反应中作捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 162mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 205mg 3-(甲磺酰基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 2.5mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.11 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.29 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.10 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 4.21-4.29 (2H, m), 4.66 (2H, s), 5.30 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.76 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.82 (1H, s), 9.44 (1H, s)

实施例 23

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3- (N,N-二甲基氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 113mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 165mg 3- (N,N-二甲氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 4.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.08 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.25 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.75 (6H, m), 3.06 (1H, m), 3.48 (1H, dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=2.8$ Hz), 4.56 (2H, s), 5.27 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 5.74 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.80 (1H, s), 9.41 (1H, s)

实施例 24

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3- (N-2-羟乙基)氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 93mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 80mg 3- (N-2-羟乙基)氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 15mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.82$ ppm): 1.11 (3H, d), 1.29 (3H, d), 3.05 (1H, m), 3.49 (1H, dd), 3.58 (2H, t), 3.77 (2H, t), 4.19-4.27 (2H, m), 5.25 (1H, d), 5.83 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.75 (1H, s)

实施例 25

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-苯基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 104mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲

基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 86mg 3-苯基咪唑并[5,1-b]噻唑外，其它重复实施例 1 相同步骤，得到 16.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.82$ ppm): 1.11 (3H, d), 1.27 (3H, d), 3.04 (1H, m), 3.48 (1H, dd), 4.17-4.24 (2H, m), 5.17 (1H, d), 5.83 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.62 (3H, m), 7.72 (2H, m), 7.80 (1H, s), 9.54 (1H, s)

实施例 26

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(2-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 103mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 87mg 2-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外，其它重复实施例 1 相同步骤，得到 3.3mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.09 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 3.04 (1H, m), 3.48 (1H, m), 4.17-4.25 (1H, m), 4.80 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 5.78 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.30 (1H, s)

MS (SIMS): 377 (M^++1)

实施例 27

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[2-[(N,N-二甲氨基磺酰基)氨基]甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 113.7mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 128mg 2-[(N,N-二甲氨基磺酰基)氨基]甲基-3-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外，其它重复实施例 1 相同步骤，得到 11.1mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.10 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.25 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.48 (3H, s), 2.79 (6H, s), 3.02 (1H, m), 3.47 (1H, dd, $J_1=5.8$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 4.14-4.28 (2H, m), 4.43 (2H, s), 5.16 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 5.80 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.70 (1H, s), 9.35 (1H, s)

实施例 28

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[2-(氨基磺酰基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻

唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 89.0mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 70mg 2-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 7.5mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.09 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=5.8$ Hz), 3.00-3.06 (1H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 4.16-4.25 (2H, m), 4.47 (2H, s), 5.17 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 5.75 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.93 (1H, s)

实施例 29

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(乙氧基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 120mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 97mg 2-乙氧基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 17.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.09 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.15 (3H, s), 3.01-3.07 (1H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 4.17-4.25 (2H, m), 5.18 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.30 (2H, s), 5.72 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 7.70 (1H, s), 8.04 (1H, s)

MS (SIMS): 421 ($M^+ + 2$)

实施例 30

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[5-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用反相 HPLC(Cosmosil 5C18-MS) 进行纯化和使用 92.8mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 295mg 5-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 3.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.14 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.25 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.95 (1H, m), 3.47 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.1$ Hz), 4.10-4.27 (2H, m), 4.85 (2H, s), 5.16 (1H,

d, J=15.7 Hz), 6.01 (1H, d, J=15.7 Hz), 7.60 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.77 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=4.3 Hz)

实施例 31

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(5-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 109.8mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 231.7mg 5-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 3.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.75 ppm): 1.08 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.5 Hz), 2.90 (1H, m), 3.42 (1H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.11 (1H, d, J=15.5 Hz), 5.89 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.53 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.69 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=4.1 Hz)

实施例 32

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-氨基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 105.5mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 97mg 3-烯丙氧羰基氨基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 1.2mg 标题化合物 (与亚胺类的平衡混合物)。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.04 (1.2H, d, J=7.3 Hz), 1.10 (1.8H, d, J=7.4 Hz), 1.25 (1.2H, d, J=6.2 Hz), 1.26 (1.8H, d, J=6.3 Hz), 2.86-3.08 (1H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 3.74 (0.8H, s), 4.12-4.28 (2H, m), 4.93 (0.4H, d, J=15.1 Hz), 5.19 (0.6H, d, J=15.1 Hz), 5.49 (0.4H, d, J=15.1 Hz), 5.78 (0.6H, d, J=15.1 Hz), 6.32 (0.6H, s), 7.66 (0.6H, s), 7.68 (0.4H, s), 8.17 (0.4H, s), 9.27 (0.6H, s)

实施例 33

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-[(氨基磺酰基)氨基氧基]甲基咪唑并[5,1-

b)[塞唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 97.7mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 101.3mg 3-[(氨基磺酰基)氨基氧基]甲基咪唑并[5,1-b]塞唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 1.3mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.75 ppm): 1.06 (3H, d, J =7.0 Hz), 1.21 (3H, d, J =6.5 Hz), 2.99 (1H, m), 3.44 (1H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 5.14 (2H, s), 5.17 (1H, d, J =15.0 Hz), 5.73 (1H, d, J =15.0 Hz), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, s), 9.44 (1H, s)

实施例 34

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(N-氨基磺酰基-N-甲氨基)甲基咪唑并[5,1-b]塞唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 83.1mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 90.1mg 3-(N-氨基磺酰基-N-甲氨基)甲基咪唑并[5,1-b]塞唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 6.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.08 (3H, d, J =7.2 Hz), 1.26 (3H, d, J =6.3 Hz), 2.78 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.49 (1H, dd, J_1 =5.4 Hz, J_2 =2.5 Hz), 4.19-4.29 (2H, m), 4.53 (1H, d, J =15.8 Hz), 4.59 (1H, d, J =15.8 Hz), 5.27 (1H, d, J =15.0 Hz), 5.70 (1H, d, J =15.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.77 (1H, s)

实施例 35

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[2,3-丙酰基咪唑并[5,1-b]塞唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐(内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 122.7mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 82.8mg 2,3-丙酰基咪唑并[5,1-b]塞唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 16.7mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.75 ppm): 1.05 (3H, d, J =7.2 Hz), 1.21 (3H, d, J =6.4 Hz), 2.60- (2H, m), 2.88 (4H, m), 2.98 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J_1 =6.1 Hz, J_2 =3.0 Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 5.09 (1H, d, J =15.1 Hz), 5.71 (1H, d, J =15.1 Hz), 7.60 (1H, s)

实施例 36

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(1-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 155mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 107mg 3-(1-羟乙基)咪唑并[5,1-b]噻唑外,其它重复实施例 1 相同步骤,得到 40.0mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.09 (3H, d, J =7.2 Hz), 1.24 (3H, d, J =6.4 Hz), 1.65- (3H, d, J =6.6 Hz), 3.01-3.06 (1H, m), 3.44-3.47 (1H, m), 4.15-4.23 (2H, m), 5.11-5.22 (2H, m), 5.78 (1H, d, J =14.9 Hz), 7.41 (1H, s), 7.74 (1H, s), 9.46 (1H, s)

实施例 37

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-[N-(N-甲氧基磺酰基)-N-甲氧基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁 -6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用苯胺在除去烯丙基反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18-PREP 进行纯化外,还使用了 80.0mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 92.0mg 3-[N-[N-烯丙氧羰基-N-甲氧基]磺酰基-N-甲氧基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑,其它重复实施例 1 相同步骤,得到 10.7mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.08 (3H, d, J =7.1 Hz), 1.27 (3H, d, J =6.3 Hz), 2.70 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.04-3.07 (1H, m), 3.49 (1H, q, J =3.0 Hz), 3.52-3.68 (1H, m), 4.19-4.27 (2H, m), 4.66 (1H, d, J =15.9 Hz), 4.74 (1H, d, J =15.9 Hz), 5.28 (1H, d, J =14.8 Hz), 5.72 (1H, d, J =14.8 Hz), 7.62 (1H, s), 7.79 (1H, s), 9.28 (0.5H, s, 部分与 D 交换)

实施例 38

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-[(N-甲氧基)磺酰基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱烯丙基反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18-PREP 进行纯化外, 还使用了 129.9mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 158mg 3-[(N-烯丙氧羰基-N-甲氧基磺酰基氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 31.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.08 (3H, d, J =7.4 Hz), 1.26 (3H, d, J =6.4 Hz), 2.61 (3H, s), 3.00-3.11 (1H, m), 3.48 (1H, q, J =3.0 Hz), 4.18-4.28 (2H, m), 4.50 (2H, s), 5.26 (1H, d, J =14.8 Hz), 5.75 (1H, d, J =14.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.79 (1H, s), 9.42 (0.5H, s, 部分与 D 交换)

实施例 39

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-二氟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 97mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 70mg 3-二氟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 7.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.82 ppm): 1.12 (3H, d), 1.28 (3H, d), 3.05 (1H, m), 3.50 (1H, dd), 4.18-4.29 (2H, m), 5.22 (1H, d), 5.87 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.85 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.67 (1H, s)

实施例 40

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(肟基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 102mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 70mg 3-(肟基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 2.3mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.12 (3H, d), 1.28 (3H, d), 3.06 (1H, m), 3.50 (1H, dd), 4.18-4.30 (2H, m), 5.25 (1H, d), 5.81 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.81 (1H, s)

实施例 41

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 93mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 58mg 3-甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 3.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.82$ ppm): 1.12 (3H, d), 1.29 (3H, d), 3.04 (1H, m), 3.50 (1H, dd), 4.19-4.30 (2H, m), 5.27 (1H, d), 5.88 (1H, d), 7.92 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.88 (1H, s), 9.97 (1H, s)

实施例 42

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-N-甲氧基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱烯丙基反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18-PREP 和 Cephadex LH-20 进行纯化外, 还使用了 103mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 94mg 3-(N-烯丙氧羰基-N-甲氧基)咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 5.1mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.06 (3H, d, $J=11.6$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 2.59 (2 $\times$ 1/3H, s), 2.66 (3 $\times$ 1/3H, s), 2.91 (3 $\times$ 1/3H, s), 2.97-3.07 (1H, m), 3.47 (1H, q, $J=3.0$ Hz), 4.12-4.28 (2H, m), 5.19 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.77 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 6.08 (1 $\times$ 2/3H, s), 7.67 (1H, s), 9.26 (0.8H, s, 部分与 D 交换)

实施例 43

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[2-(甲酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C 18 进行纯化外, 还使用 97.2mg (1S,5R,6S)-6-

[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 73.0mg 2-(甲酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑，其它重复实施例 1 相同步骤，得到 5.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.75 ppm): 1.04 (3H, d, J =7.4 Hz), 1.21 (2H, d, J =6.4 Hz), 2.99 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J_1 =6.0 Hz, J_2 =3.0 Hz), 4.12-4.21 (2H, m), 4.56 (2H, s), 5.13 (1H, d, J =15.0 Hz), 5.70 (1H, d, J =15.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.16 (1H, s), 9.26 (1H, s)

实施例 44

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(N-烯丙基-N-甲氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外，还使用了 80.5mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 73.6mg 3-(N-烯丙氧羰基-N-甲氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑，其它重复实施例 1 相同步骤，得到 2.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.09 (3H, d, J =7.3 Hz), 1.26 (3H, d, J =6.3 Hz), 2.40 (3H, s), 3.04 (1H, m), 3.29 (2H, m), 3.48 (1H, dd, J_1 =6.0 Hz, J_2 =3.0 Hz), 4.00 (2H, s), 4.18-4.27 (2H, m), 5.20 (1H, d, J =14.9 Hz), 5.34 (2H, m), 5.78 (1H, d, J =14.9 Hz), 5.90 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.76 (1H, s)

实施例 45

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[7-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 79.5mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 136mg 7-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外，其它重复实施例 1 相同步骤，得到 1.3mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.13 (3H, d, J =7.2 Hz), 1.26 (3H, d, J =6.5 Hz), 2.93 (1H, m), 3.49 (1H, dd, J_1 =5.9 Hz, J_2 =2.8 Hz), 4.16-4.28 (2H, m), 4.51 (2H, s), 5.19 (1H,

d, J=15.6 Hz), 5.91 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.56 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.92 (1H, d, J=4.2 Hz)

实施例 46

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[5-[(R)-1-(甲酰氨基)乙基]咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 102.2mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 292.4mg 5-[(R)-1-(甲酰氨基)乙基]咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 4.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.75 ppm): 1.15 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.60 (2H, d, J=7.4 Hz), 2.92 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J_1 =60 Hz, J_2 =2.9 Hz), 4.07-4.20 (2H, m), 5.08 (1H, d, J=15.5 Hz), 5.47 (1H, q, J=7.4 Hz), 6.15 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.56 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.08 (1H, s)

实施例 47

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 72.2mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 82mg 5-甲硫基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 1.9mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.20 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.26 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.52 (3H, s), 2.94 (1H, s), 3.50 (1H, dd, J_1 =6.1 Hz, J_2 =3.0 Hz), 4.14 (1H, dd, J_1 =10.2 Hz, J_2 =3.0 Hz), 4.23 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.03 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.68 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.91 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=4.3 Hz)

实施例 48

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(2,3-二羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进

行纯化外，还使用了 117mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 88mg 2,3-二羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑，其它重复实施例 1 相同步骤，得到 3.0mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.11 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.02-3.08 (1H, m), 3.48 (1H, dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 4.18-4.22 (2H, m), 4.85 (2H, s), 4.88 (2H, s), 5.18 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 5.79 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 7.74 (1H, s)

实施例 49

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(2,5-二羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外，还使用了 84.3mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 209.0mg 2,5-二羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑，其它重复实施例 1 相同步骤，得到 2.7mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.75$ ppm): 1.09 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.21 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 2.90 (1H, m), 3.42 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.92 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.19 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.77 (1H, s)

实施例 50

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-羧基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外，还使用了 98.8mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 97.9mg 3-烯丙氧羰基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑，其它重复实施例 1 相同步骤，得到 1.8mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.75$ ppm): 1.04 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.21 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.96 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.12-4.18 (2H, m), 5.15 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.76 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.31 (1H, s)

实施例 51

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(羟基氨基羰基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 92.0mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 76.1mg 3-(羟基氨基羰基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 6.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.75 ppm): 1.02 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.18 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 2.89 (1H, m), 3.17 (2H, m), 3.41 (2H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.85 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.47 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.29 (1H, s), 8.00 (1H, s)

实施例 52

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(N-甲氧羰基氨基)磺酰基氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 84.1mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 90.5mg 3-(N-甲氧羰基氨基)磺酰基氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 1.7mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.75 ppm): 1.06 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.21 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.18 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.53 (3H, s), 4.14-4.22 (2H, m), 4.48 (2H, s), 5.18 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 5.77 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.73 (1H, s), 9.40 (1H, s)

实施例 53

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(N-甲酰基-N-甲氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 119mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯

丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 87mg 3-(N-甲酰基-N-甲氧基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外,其它重复实施例 1 相同步骤,得到 5.7mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.10 (3H, m), 1.27 (3H, m), 2.88 (0.9H, s), 3.03 (2.1H, s), 3.06 (0.3H, m), 3.21 (0.7H, m), 3.48 (1H, m), 4.12-4.30 (2H, m), 4.81 (1.4H, s), 4.87 (0.6H, s), 5.21 (1H, m), 5.77 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.76 (0.7H, s), 7.80 (0.3H, s), 8.17 (0.7H, s), 8.37 (0.3H, s), 9.20 (0.7H, s), 9.39 (0.3H, s)

实施例 54

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 88mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 87mg 3-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外,其它重复实施例 1 相同步骤,得到 14.2mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.82 ppm): 1.26 (3H, d), 2.86 (2H, m), 3.41 (1H, dd), 4.15-4.30 (2H, m), 4.57 (2H, s), 5.43 (1H, d), 5.64 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.40 (1H, s)

实施例 55

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-[N-氨基磺酰基-N-(2-羟乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 83.9mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 75mg 3-[N-氨基磺酰基-N-(2-羟乙基)氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外,其它重复实施例 1 相同步骤,得到 2.1mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.07 (3H, d, J =7.2 Hz), 1.26 (3H, d, J =6.4 Hz), 3.07 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.49 (1H, dd, J_1 =5.4 Hz, J_2 =3.3 Hz), 3.61 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.69 (2H, m), 5.28 (1H, d, J =14.5 Hz), 5.68 (1H, d, J =14.5 Hz), 7.58 (1H, s), 7.76 (1H, s), 9.36 (1H, s)

实施例 56

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-[N-氨基磺酰基-N-[2-(氨基磺酰基)氧乙基]氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 73mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 83mg 3-[N-氨基磺酰基-N-[2-(氨基磺酰基)氧乙基]氨基]甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 5.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.11 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 3.10 (1H, m), 3.45-3.60 (3H, m), 4.10-4.30 (4H, m), 4.62 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 4.71 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 5.23 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.75 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.76 (1H, s), 9.28 (1H, s)

实施例 57

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(2,3-二氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮在第二步作为溶剂, N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 97mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 84mg 2,3-二氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 7.0mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ (HOD=4.80 ppm): 1.15 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.49-3.52 (1H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.22 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.79 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 7.86 (1H, s), 9.45 (1H, s)

实施例 58

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 43mg (5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-

1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 31mg 咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 5.1mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.82$ ppm): 1.26 (3H, d), 2.85 (2H, m), 3.41 (1H, dd), 4.15-4.28 (2H, m), 5.38 (1H, d), 5.63 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d), 9.35 (1H, s)

实施例 59

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(5-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑 鎓 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 43mg (5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 96mg 5-羟甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 3.3mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.82$ ppm): 1.26 (3H, d), 2.80 (2H, m), 3.39 (1H, dd), 4.12-4.25 (2H, m), 5.18 (2H, s), 5.42 (1H, d), 5.74 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, d)

实施例 60

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-甲氧羰基氨基咪唑并[5,1-b]噻唑 鎓 -6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18-PREP 进行纯化外, 还使用了 107.1mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 75.1mg 3-甲氧羰基氨基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 23.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.09 (3H, d, $J=7.4$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.99-3.10 (1H, m), 3.48 (1H, q, $J=3.0$ Hz), 4.18-4.27 (2H, m), 5.21 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 5.78 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.38 (1H, s)

MS (FAB⁺): 421 (M^+)

实施例 61

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-乙酰基咪唑并[5,1-b]噻唑 鎓 -6-基)甲

基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 104mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 95mg 3-乙酰基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 15.7mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.82 ppm): 1.14 (3H, d), 1.30 (3H, d), 2.72 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.51 (1H, dd), 4.20-4.30 (2H, m), 5.28 (1H, d), 5.87 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.95 (1H, s)

实施例 62

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-甲氧基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 76mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 53mg 3-甲氧基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 8.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.82 ppm): 1.13 (3H, d), 1.31 (3H, d), 3.08 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.52 (1H, dd), 4.20-4.33 (2H, m), 4.82 (2H, s), 5.26 (1H, d), 5.85 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, s), 9.48 (1H, s)

实施例 63

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-羟甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑鎓-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 120mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 83mg 3-羟甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 12.0mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.09 (3H, d, J =7.3 Hz), 1.25 (3H, d, J =6.3 Hz), 2.46 (3H, s), 3.01-3.06 (1H, m), 3.45-3.48 (1H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 4.85 (2H, s), 5.16 (1H, d, J =15.0 Hz), 5.76 (1H, d, J =15.0 Hz), 7.66 (1H, s), 9.33 (1H, s)

实施例 64

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(3-草酰氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 114.2mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 105mg 3-草酰氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 7.7mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.07 (3H, d, J =7.3 Hz), 1.26 (3H, d, J =6.3 Hz), 3.04 (1H, m), 3.48 (1H, dd, J_1 =6.0 Hz, J_2 =3.0 Hz), 4.08-4.28 (2H, m), 4.75 (2H, s), 5.23 (1H, d, J =14.6 Hz), 5.72 (1H, d, J =14.6 Hz), 7.51 (1H, s), 7.76 (1H, s), 9.34 (1H, s)

实施例 65

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(甲酰氨基)甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑金翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 102mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 82mg 3-(甲酰氨基)甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 18.0mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($\underline{HOD}$ =4.80 ppm): 1.08 (3H, d, J =7.4 Hz), 1.25 (3H, d, J =6.3 Hz), 2.49 (3H, s), 3.00-3.06 (1H, m), 3.46-3.48 (1H, m), 4.16-4.23 (2H, m), 4.65 (2H, s), 5.17 (1H, d, J =15.0 Hz), 5.73 (1H, d, J =15.0 Hz), 7.66 (1H, s), 8.16 (1H, s), 9.22 (1H, s)

实施例 66

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[3-(羟基乙酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑翁-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除用 Cosmosil 40C18 进行纯化和使用 93.6mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 85mg 3-(羟基乙酰氨基)甲基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 3.1mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.09 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.25 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.05 (1H, m), 3.48 (1H, dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 4.12 (2H, s), 4.16-4.28 (2H, m), 4.70 (2H, s), 5.20 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.76 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.74 (1H, s), 9.34 (1H, s)

实施例 67

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[2-甲基-3-(氨基磺酰基)氨基甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-6-基]甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 N-甲基苯胺在脱保护反应中充当捕获剂和用 Cosmosil 40C18 进行纯化外, 还使用了 128mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 103mg 3-(氨基磺酰基)氨基甲基-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 4.0mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.80$ ppm): 1.07 (3H, d, $J=8.1$ Hz), 1.25 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.48 (3H, s), 3.02-3.08 (1H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 4.18-4.25 (2H, m), 4.51 (2H, s), 5.22 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 5.70 (1H, d, $J=14.9$ Hz), 7.68 (1H, s), 9.27 (1H, s)

实施例 68

(1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(2-氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑-6-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐 (内盐)

除使用 107mg (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-烯丙氧羰基氧乙基]-2-羟甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸烯丙酯和 74mg 2-氨基甲酰基咪唑并[5,1-b]噻唑外, 其它重复实施例 1 相同步骤, 得到 7.4mg 标题化合物。

NMR (D_2O) δ ($HOD=4.82$ ppm): 1.05 (3H, d), 1.21 (3H, d), 3.02 (1H, m), 3.43 (1H, dd), 4.13-4.22 (2H, m), 5.18 (1H, d), 5.74 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.51 (1H, s)

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	CH ₃	H	CH ₂ OH	H	H
2	†	H	H	H	H
3	†	H	CONH ₂	H	H
4	†	H	H	CH ₂ NHCHO	H
5	†	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	H
6	†	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
7	†	H	H	H	CH ₂ OH
8	†	CH ₂ NHCHO	CH ₃	H	H
9	†	H	H	H	CH ₃
10	†	H	CH ₃	H	H
11	†	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	H
12	†	H	CH ₂ CONH ₂	H	H
13	†	H	CH ₂ CH ₂ OCONH ₂	H	H
14	†	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
15	†	H	CH ₂ NHCONH ₂	H	H
16	†	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	CH ₃	H	H
17	†	H	CH ₂ NHCHO	H	H
18	†	H	CONHCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
19	†	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
20	†	H	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
21	†	H	COOC ₂ H ₅	H	H
22	†	H	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	H	H
23	†	H	CH ₂ NHSO ₂ N(CH ₃) ₂	H	H
24	†	H	CONHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
25	†	H	Ph	H	H

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
26	†	CH ₂ OH	H	H	H
27	†	CH ₂ NHSO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H
28	†	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H	H
29	†	CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H
30	†	H	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H
31	†	H	H	CH ₂ OH	H
32	†	H	NH ₂	H	H
33	†	H	CH ₂ ONHSO ₂ NH ₂	H	H
34	†	H	CH ₂ N-SO ₂ NH ₂	H	H
35	†	(CH ₂) ₃	CH ₃	H	H
36	†	H	-CH-CH ₃	H	H
			OH		
37	†	H	CH ₂ N-SO ₂ NHCH ₃	H	H
			CH ₃		
38	†	H	CH ₂ NHSO ₂ NHCH ₃	H	H
39	†	H	CHF ₂	H	H
40	†	H	-CH=N~OH	H	H
41	†	H	CHO	H	H
42	†	H	NHCH ₃	H	H
43	†	CH ₂ NHCHO	H	H	H
44	†	H	CH ₂ N-CH ₂ CH=CH ₂	H	H
			CH ₃		
45	†	H	H	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂
46	†	H	H	CH ₃ NHCHO	H
47	†	H	H	SCH ₃	H
48	†	CH ₂ OH	CH ₂ OH	H	H
49	†	CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	H
50	†	H	CH ₂ COOH	H	H

实施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
51	↑	H	CH ₂ CONHOH	H	H
52	↑	H	CH ₂ NHSO ₂ NHCOOCH ₃	H	H
53	↑	H	CH ₂ N-CHO CH ₃	H	H
54	H	H	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
55	CH ₃	H	CH ₂ N-SO ₂ NH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H
56	↑	H	CH ₂ NSO ₂ NH ₂ CH ₂ CH ₂ OSO ₂ NH ₂	H	H
57	↑	CONH ₂	CONH ₂	H	H
58	H	H	H	H	H
59	H	H	H	CH ₂ OH	H
60	CH ₃	H	NHCOOCH ₃	H	H
61	↑	H	COCH ₃	H	H
62	↑	H	CH ₂ OCH ₃	H	H
63	↑	CH ₃	CH ₂ OH	H	H
64	↑	H	CH ₂ NHCCNH ₂ O	H	H
65	↑	CH ₃	CH ₂ NHCHO O	H	H
66	↑	H	CH ₂ NHCCH ₂ OH	H	H
67	↑	CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ NH ₂	H	H
68	↑	H	CONH ₂	H	H

注：其中“↑”代表 R₁ = CH₃。

制备例

注射剂的制备

将含有本发明化合物的药物组合物无菌封装到小瓶中使每个小瓶含有 1000mg（药效）本发明化合物。

本发明化合物	250 份（药效）
乳糖	60 份（药效）
硬脂酸镁	5 份（药效）

用于直肠给药的软胶囊制剂的制备

橄榄油	160 份
聚氧乙烯月桂醚	10 份
六偏磷酸钠	5 份

在上述成分的均匀混合物中加入 25 份（药效）本发明化合物，并将该混合物均匀混合。将所得混合物装入软胶囊并使每个胶囊含有 250mg（药效）本发明化合物，以用于直肠给药。

抗菌活性试验

本发明化合物的抗菌活性是采用常规倍数稀释法测量，由该化合物对各种细菌的最小抑制浓度（MIC）来确定。其结果列于下列表中。

试验菌株	实施例 1 的化合物	实施例 8 的化合物	实施例 14 的化合物	实施例 68 的化合物	化合物 A	化合物 B
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
<i>S. aureus</i> M126*	6.25	6.25	3.13	6.25	50	25
<i>E. faecalis</i> W-73	6.25	3.13	3.13	6.25	12.5	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.20	0.20	0.10	0.20	0.39	0.10
<i>K. pneumoniae</i> PC1602	0.39	0.39	0.20	0.20	3.13	0.39
<i>E. coli</i> 255	0.20	0.20	0.10	0.20	0.39	0.20
<i>P. vulgaris</i> GN76	1.56	1.56	0.78	0.78	12.5	3.13
<i>C. freundii</i> GN346	0.20	0.20	0.10	0.10	0.39	0.20
<i>E. cloacae</i> GN7471	0.20	0.20	0.10	0.20	0.39	0.20
<i>S. marcescens</i> GN10857	0.78	0.78	0.39	0.39	1.56	0.39
<i>Ps. aeruginosa</i> M-0148	6.25	6.25	1.56	3.13	6.25	1.56
<i>Ps. aeruginosa</i> E-2	6.25	6.25	0.78	3.13	6.25	1.56

*: 抗甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌

化合物 A: (1S,5R,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-(吡啶金翁-1-基)甲基-1-甲基-1-碳青霉素-2-烯-3-羧酸盐;

化合物 B: 伊米派南/Cilastatin

静脉给药急性毒性

给 3 只 ICR 雄鼠以 1500mg/kg 剂量静脉注射实施例 14 化合物。所有动物存活。