

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D477/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92110017.5

[45]授权公告日 1997年9月24日

[11] 授权公告号 CN 1035946C

[22]申请日 92.9.5 [24]颁证日 97.6.28

[21]申请号 92110017.5

[73]专利权人 格拉克斯公司意大利分公司

地址 意大利维罗纳

[72]发明人 A·佩邦尼 D·多纳蒂

G·塔尔齐亚

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

审查员 陈真

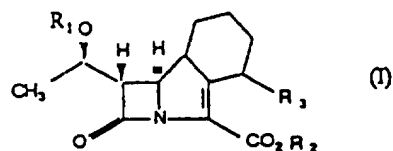
权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 杂环化合物的制备方法

[57]摘要

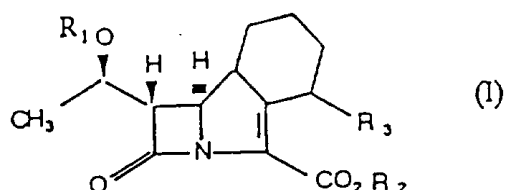
通式(I)的化合物及其盐、代谢不稳定的酯和溶剂化物以及它们的制造方法。

式中, R_1 表示氢原子或羟基保护基, R_2 表示氢原子或羟基保护基, R_3 表示 $N(R_4)-CH=NR_5$ 基团, 其中 R_4 表示氢原子, R_5 表示氢原子。(I)式的化合物是一种抗菌剂和/或用于制造抗菌剂的中间化合物。



权 利 要 求 书

1. 制备通式(I)的化合物及其盐、代谢不稳定的酯和溶剂化物的方法，式(I)为：



式中 R_1 表示氢原子或羟基保护基；

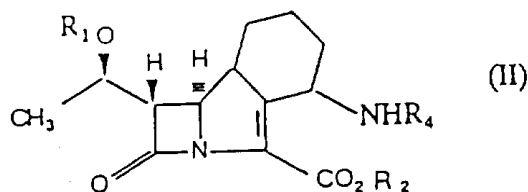
R_2 表示氢原子或羧基保护基；

R_3 表示 $-N(R_4)-CH=NR_5$ 基团，其中， R_4 表示氢原子， R_5 表示 C_{1-4} 烷基，或者 R_4 表示 C_{1-4} 烷基， R_5 表示氢原子；

该方法包括，使通式 (II) 的化合物与用来引入上述 R_3 基团的脒化剂反应，如果需要的话，随后对所得到的化合物进行下列的一种或多种操作：

(a) 除去一个或多个保护基，

(b) 将 R_2 是氢原子或羧基保护基的化合物转变成相应的盐、代谢不稳定的酯或溶剂化物；式(II)为：



式中 R_1 、 R_2 和 R_4 的定义同上。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中，用于引入权利要求 1 中所定义的 R_3 基团的脒化剂是式 (III) 的化合物，式 (III) 为：



式中， R_5 与权利要求1中的定义相同， R_6 表示离去基团。

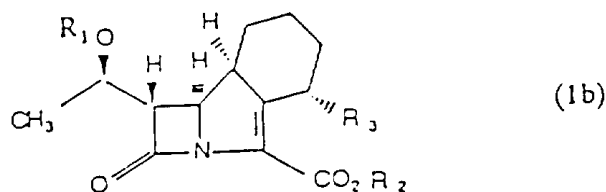
3.根据权利要求1的方法，其中制得的化合物中的 R_1 和 R_2 表示氢原子。

4.根据权利要求1的方法，其中制得的化合物中的 R_4 表示甲基， R_5 表示氢原子，或者 R_4 表示氢原子， R_5 表示甲基。

5.根据权利要求1的方法，其中制得的化合物中的 R_4 表示甲基， R_5 表示氢原子。

6.根据权利要求1的方法，其中制得的化合物中的 R_1 表示氢原子， R_2 表示氢原子或生理学上可以允许的阳离子。

7.根据权利要求1至6中任一项的方法，其中制得的化合物是具有下面所示的构型的化合物，所说构型为：



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 与其在权利要求1中的定义相同。

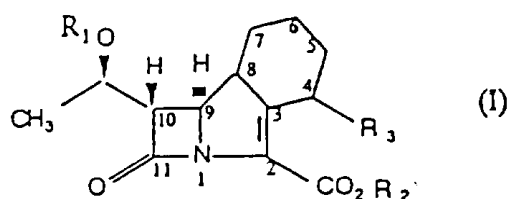
8.根据权利要求1或2的方法，其中制备的化合物是(4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-(N-甲基亚胺甲基氨基)-10-(1-羟乙基)-11-氧代-1-氮杂三环[7.2.0^{3,8}]十-碳-2-烯-2-羧酸及其生理上可以接受的盐、代谢不稳定的酯和溶剂化物。

说明书

杂环化合物的制备方法

本发明涉及具有抗菌活性的杂环衍生物、它们的制备方法、含有它们的组合物以及它们在医药上的应用。

本发明提供了通式(I)的化合物以及这些化合物的盐、代谢不稳定的酯和溶剂化物。



式中, R_1 表示氢原子或羟基保护基;

R_2 表示氢原子、羧基保护基或者由无机碱或有机碱得到的阳离子;

R_3 表示 $-N(R_4)-CH=NR_5$ 基团, 其中, R_4 表示氢原子, R_5 表示 C_{1-4} 烷基, 或者 R_4 表示 C_{1-4} 烷基, R_5 表示氢原子。

(I) 式化合物的盐包括这些化合物的酸加成盐以及与羧酸基 ($R_2 = H$) 形成的内盐。

除了(I)式中规定的固定的立体化学排列之外, 该分子在8位上还含有一个不对称碳原子, 在4位上含有另一个不对称碳原子。可

以理解，所有立体异构体，包括由于这些附加的不对称中心而产生的它们的混合物，都在（I）式化合物的范围之内。

（I）式的化合物是抗菌剂并且/或者可以用来作为中间产物来制备通式（I）中的其它活性化合物。一般地说，（I）式中 R_1 表示羟基保护基和/或 R_2 表示羧基保护基的那些化合物是用来制备（I）式中的其它化合物的中间产物。

适宜的羟基保护基 R_1 和羧基保护基 R_2 包括在缓冲条件下或者在非水条件下可以通过水解将其除去的那些保护基。

当 OR_1 基团是羟基被护基时，这是醚或酰氧基。特别适宜的醚的实例包括其中的 R_1 是烃基甲硅烷基例如三烷基甲硅烷基（如三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基）的醚。若 OR_1 基团表示酰氧基，则适宜的 R_1 基团的实例包括：链烷酰基（例如乙酰基、新戊酰基），链烯酰基（例如烯丙基羧基），芳酰基（例如对硝基苯甲酰基），烷氧基羧基（例如叔丁氧基羧基），卤代烷氧基羧基（例如2，2，2-三氯乙氧基羧基或1，1，1-三氯-2-甲基-2-丙氧基羧基），芳烷氧基羧基（例如苄氧基羧基或对硝基苄氧基羧基），或烯氧基羧基（例如烯丙氧基羧基）。

特别合适的 R_1 保护基是叔丁基二甲基甲硅烷基。

适宜的羧基保护基的实例有：芳甲基（例如苄基、对硝基苄基或三苯甲基），链烯基（例如烯丙基或取代的烯丙基、叔丁基），卤代烷基（例如三氯乙基），或三烷基甲硅烷基（例如三甲基甲硅烷基乙基）。优选的 R_2 保护基是芳甲基，例如苄基或烯丙基。

特别适合于在医学上用作抗菌药的（I）式化合物是其中的 R_1 基团表示氢原子、 R_2 表示氢原子或生理上可以允许的阳离子的那些

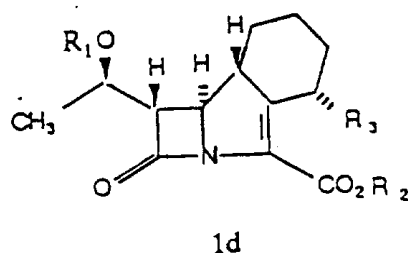
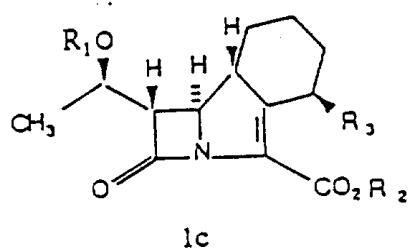
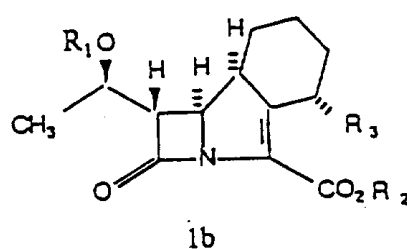
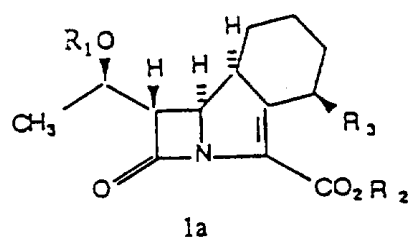
化合物或其内盐，或者 R_2 是氢原子的那些化合物的酸加成盐。这些化合物对于范围很广的革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌、需氧的和厌氧的致病微生物具有抗菌活性。

R_2 是生理上可以允许的阳离子时，适宜的阳离子包括碱金属（例如钠或钾）、碱土金属（例如钙）、氨基酸（例如赖氨酸、精氨酸）以及有机碱（例如普鲁卡因、苯基苄胺、二苄基亚乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺和 N-甲基葡萄糖胺）。

如果 R_2 是生理学上不允许的阳离子，那么这些化合物可以作为中间化合物用来制备和/或分离本发明的其它化合物。

(I) 式化合物的适用的酸加成盐包括与下列酸形成的酸加成盐：无机酸（例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸），有机酸（例如乙酸、马来酸、富马酸、甲酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、酒石酸），以及有机磺酸（例如对甲苯磺酸和甲磺酸）。

通式 (I) 至少包括 4 种立体异构体及其组合物，它们可以用下列结构式 1a、1b、1c 和 1d 来表示。



楔形键 $\blacktriangle$ 表示, 该键是在这张纸所在平面的上方, 断开的键 $\cdots$ 表示, 该键是在这张纸所在平面的下方。

对于结构式 1 a 和 1 b 中 8 位上的碳原子所示出的构型在下文中称之为 β 构型, 而结构式 1 c 和 1 d 中 8 位上碳原子所示构型称为 α 构型。

对于结构式 1 b 和 1 d 中 4 位上的碳原子所示出的构型下文中称之为 α 构型, 而结构式 1 a 和 1 c 中 4 位上碳原子所示的构型称为 β 构型。

一般说来, 下面所指出的具体化合物中, 8 位上的 β 构型相当于 S 异构体, 4 位上的 β 构型相当于 R 异构体。8 位上的 α 构型相当于 R 异构体, 4 位上的 α 构型相当于 S 异构体。指定 4 位和 8 位上的 R 或 S 构型是按 Cahn, Ingold and Prelog, *Experientia* 1956, 12, 81 中的规则进行的。

R_4 表示 $C_1 - 4$ 烷基时, 这些基团的实例包括甲基、乙基、丙基和丁基。

R_5 表示 $C_1 - 4$ 烷基时, 这些基团的实例包括甲基、乙基、丙基和丁基。

在 (I) 式的化合物中, 较为理想的是 8 位上的碳原子处在上面结构式 1 a 和 1 b 中所示 β 构型中的一组化合物。在这组化合物中, 优先选择 4 位上的碳原子处在上面结构式 1 b 中所示 α 构型中的那些化合物。

本发明的化合物中更为理想的是这样一组化合物, 其中, R_4 是甲基, R_5 是氢原子, 或者 R_4 是氢原子, R_5 是甲基。其中, 优先选择 R_4 为甲基的那些化合物。

在 (I) 式化合物中特别理想的是这样一组化合物以及它们的代谢不稳定的酯、盐和溶剂化物，在这些化合物中，8 位上的碳原子是在 β 构型中，4 位上的碳原子是在 α 构型中， R_1 表示氢原子， R_2 表示氢原子或生理上可以接受的阳离子。

最理想的化合物是 (4S , 8S , 9R , 10S , 12R) - 4 - (N - 甲基亚胺甲基氨基) - 10 - (1 - 羟乙基) - 11 - 氧代 - 1 - 氮杂三环 [7. 2. 0. 0^{3,8}] 十一碳 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸及其盐 (例如钠盐或钾盐)、内盐或酸加成盐。

本发明的化合物不仅对范围很宽的致病微生物显示出广谱抗菌活性，而且对于所有的 β - 内酰胺酶都具有很高的抗受能力。本发明的化合物对于肾的脱氢肽水解酶也是比较稳定的。

业已发现，本发明的化合物对于下列细菌的菌株显示出有效的活性水平：表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、粪链球菌、肺炎链球菌、酿脓链球菌、无乳链球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、肺炎克氏杆菌、Klebsiella oxytoca、Citrobacter diversus、弗氏柠檬酸细菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、奇异变形杆菌、雷氏变形菌、普通变形菌、摩氏摩根氏菌、粘质沙雷氏菌、乙酸钙不动杆菌、粘膜炎症布兰汉氏球菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、产气荚膜梭菌以及脆弱拟杆菌。

因此，本发明的化合物可用于治疗各种由于致病的细菌而引起的人和动物的疾病。

根据本发明的另一个方面，我们提供了一种结构式 (I) 的化合物用于治疗或预防人或动物全身或局部细菌感染。

根据本发明的又一个方面，我们提供了将 (I) 式的化合物用于

制备治疗人或动物体全身或局部细菌感染的治疗药剂的应用。

根据本发明的再一个方面，我们提供了一种治疗人或人以外的动物体以消除细菌感染的方法，该方法包括将有效量的（I）式化合物对人或动物体给药。

本发明的化合物可以配制成药剂以供在人或兽医学中以任何便利的方式给药，因此，本发明的范围还包括含有适合用于人或兽药的本发明化合物的药物组合物。这些组合物可以借助于一种或多种适宜的载体或赋形剂以常规方式提供使用。本发明的组合物包括专为注射、口服、含服、直肠用药、局部用药、植入、眼用、鼻用或生殖系一膀胱使用而配制的药物组合物。

本发明的化合物可以配制成供注射（例如静脉快速浓注、滴注、或通过肌肉、皮下或鞘内路线注射）用的人或兽药，可以以单位剂量形式装在安瓿或其它单位剂量容器内提供，也可以装在多剂量容器内提供，必要时可加入防腐剂。注射用的药物组合物可以采取在油或水载体中的悬浮液、溶液或乳剂的形式，可以含有配制剂，例如悬浮剂、稳定剂、加溶剂和/或分散剂。另外，活性组分可以是无菌粉末的形式，在使用之前用适当的载体例如灭菌注射用蒸馏水重新溶解，然后给药。

本发明的化合物还可以以适合于口服或含服给药的形式提供人或兽使用，例如以溶液、凝胶、糖浆、漱口液或悬浮液的形式，或者以干燥粉末形式提供，临床治疗时用水或其它适宜的载体重新溶解后使用，可以任选地加入调味剂和着色剂。此外还可以使用固体组合物，例如片剂、胶囊、糖锭、锭剂、丸剂、大丸剂、粉剂、膏剂、颗粒剂、药丸或预混制剂。用于口服的固体或液体组合物可按本技术领域内熟

知的方法制备。这些组合物还可以含有一种或多种药学上可以允许的载体和赋形剂，这些载体和赋形剂可以是固体的也可以是液体的。

在兽医治疗中，本发明的化合物还可以以兽用顿服药的形式口服给药，例如活性组分与可药用的载体或赋形剂的溶液、悬浮液或分散液。

本发明的化合物还可以配制成含有常规的栓剂基质的栓剂用于人或兽药，或者配制成阴道栓剂，例如含有普通阴道栓剂基质的阴道栓剂。

本发明的化合物可以配制成软膏、乳油、凝胶、洗剂、洗头水、粉剂（包括喷射粉剂）、阴道栓剂、止血垫、喷雾剂、浸渍剂、气溶胶、滴剂（例如眼、耳或鼻滴剂）或喷射剂，供人或兽医治疗时局部用药。

使用适当的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜的气体，通过加压包装可以十分方便地进行气溶胶喷涂。

对于通过收入来局部给药，本发明的化合物可以通过喷雾器来提供人或兽医治疗使用。

用于局部给药的药物组合物还可以适当含有其它活性组分，例如皮质甾类或抗真菌药。

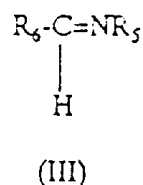
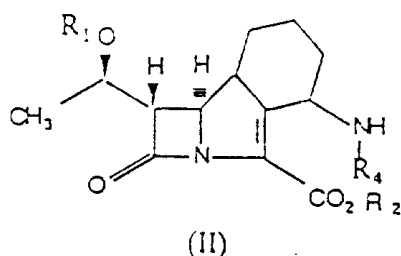
这些组合物可含有 0.01 — 99% 的活性物质，例如，对于局部给药来说，该组合物通常含有 0.01 — 10%、最好是 0.01 — 1% 的活性物质。

对于全身给药来说，成人治疗每日使用的剂量范围是 5 — 100 mg/kg 体重，最好是 10 — 60 mg/kg 体重，根据给药途径和病

人的情况，这一剂量可以分 1—4 次给药。如果这一组合物是由剂量单位构成，那么每一单位最好是含有 200 mg—1 g 活性组分。

治疗持续时间由反应速率而不是由任意天数决定。

(I) 式的化合物可按下述方法制备：使 (II) 式的化合物（式中 R_1 、 R_2 和 R_4 与 (I) 式中定义相同）与脘化剂反应，然后根据需要，除去 R_1 和/或 R_2 保护基。脘化剂是用来引入上面 (I) 式中定义



的 R_3 基团，适用的脘化剂包括 (III) 式的化合物，式中 R_5 的含义与上面 (I) 式中的定义相同， R_6 表示离去基团例如卤原子（如氯或溴原子）、 C_{1-4} 烷氧基例如甲氧基或乙氧基、或者任意地取代的苄氧基例如苄氧基或对硝基苄氧基。上述反应在溶剂中及 0°C — 30°C 温度范围内进行，十分方便，所述溶剂例如可以是四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、水或它们的混合物。以酸加成盐例如氢氯化物盐的形式使用 (III) 式的化合物（式中 R_6 是烷氧基或任意取代的苄氧基）进行这一反应十分便利，在这种情况下，要向反应混合物中加入适宜的碱例如氢氧化钠溶液。

在 R_1 和/或 R_2 基团是羟基和羧基保护基的情况下，可以用常规方法按任意先后次序将它们除去，不过，最好是先除去羟基保护基

R_1 ，然后再除去羧基保护基。这种保护基的去除是本发明的又一个特征。

羟基保护基可以按照“Protective Groups in Organic Chemistry”，46—119页，J.F.W McOmie 编著（Plenum 出版社，1973年）中所述的那些人们熟知的标准方法将其除去。例如， R_1 是叔丁基二甲基甲硅烷基时，可以用氯化四丁铵和乙酸处理将其去除。这一方法在四氢呋喃之类的溶剂中进行，十分方便。同样地，当 R_1 是三氯乙氧羰基时，可用锌和乙酸处理，将其除去。

羧基保护基 R_2 也可以用“Protective Groups in Organic Chemistry”，192—210页，J F W McOmie 编著（Plenum 出版社，1973年）中所述的标准方法除去。例如， R_2 是芳甲基时可以使用氢和金属催化剂例如钯按常规方法将其除去。如果 R_2 基团是烯丙基或取代的烯丙基，那么最好是在有四（三苯膦）钯及任选地有三苯膦存在的情况下用烯丙基接受体进行处理，以将其除去。适宜的烯丙基接受体包括：空间位阻胺（例如叔丁基胺），环状仲胺（例如吗啉或硫代吗啉），叔胺（例如三乙胺），脂族或环脂族 β -二羰基化合物（例如乙酰丙酮、乙酰乙酸乙酯或双甲酮），以及链烷酸或其碱金属盐（例如乙酸、丙酸、2-乙基己酸或者它们的钾盐或钠盐）。

特别适宜的烯丙基接受体是双甲酮。

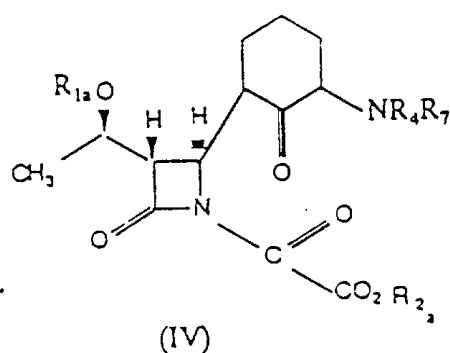
反应最好是在惰性溶剂中进行，例如在醚（如二乙醚或四氢呋喃）、链烷醇（如乙醇）、酯（如乙酸乙酯）、卤代烃（如二氯甲烷）或它们的混合物中进行。反应在0—40℃温度范围内进行，在室温下进

行则更好。

在本发明的化合物中， R_2 是生理学上可以接受的阳离子的那些化合物可以由本发明的化合物中 R_2 是氢的那些化合物通过用适当的碱加以处理来制备。盐可以在溶液中十分简便的形成，然后，如果需要的话加入非溶剂例如非极性非质子传递溶剂使其沉淀。另外，钠盐或钾盐可以使用 2-乙基己酸钠或 2-乙基己酸钾在非极性溶剂如二乙醚中的溶液处理 (I) 式化合物 (其中 R_2 是氢原子) 的溶液来制备。

(II) 式的化合物可以采用 EP-A-0416953A2 中所述的方法制备。

(II) 式的化合物 (其中 R_1 、 R_2 和 R_4 基团的含义同上) 可按以下方法制备：使 (IV) 式的化合物环化，然后除掉烯丙氧基羰基，如果需要的话再除去羟基和/或羧基保护基。



式中， R_7 基团是烯丙氧基羰基， R_{1a} 和 R_{2a} 基团是上述对于 R_1 和 R_2 所定义的羟基和羧基保护基。

(IV) 式化合物的环化是在有机亚磷酸酯存在的情况下通过加热来实现的。这一反应最好是在溶剂或溶剂混合物中及 60-200°C 温

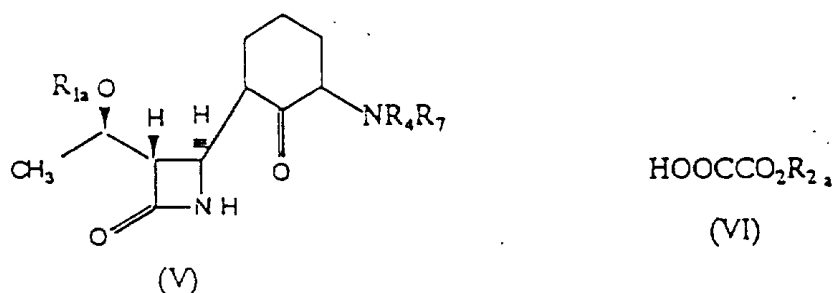
度范围内进行。适宜的溶剂包括具有适当沸点的烃，例如甲苯或二甲苯之类的芳烃。

适宜的有机亚磷酸酯包括无环的以及环状的亚磷酸三烷基酯、亚磷酸三芳基酯和混合亚磷酸烷基芳基酯。特别适用的有机亚磷酸酯是亚磷酸三烷基酯，例如亚磷酸三乙酯或亚磷酸三甲酯。

烯丙氧基羰基 R_7 可以用常规方法除去，例如采用上面所述将烯丙酯转变成相应的羧酸的那些条件。

必要时，可以使用上述方法将羟基和羧基保护基 R_1 和 / 或 R_{2a} 除去。

(V) 式的化合物可以通过用 (VI) 式的酸 (式中 R_{2a} 是上面所定义的羧基被护基) 的活化衍生物处理 (V) 式的化合物 (式中 R_{1a} 、 R_4 和 R_7 基团具有上面所给出的含义) 来制备。

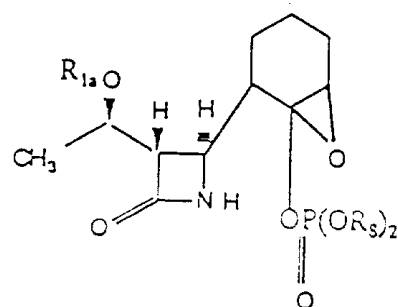


适宜的 (VI) 式酸的活化衍生物包括相应的酰基卤，例如酰基氯。

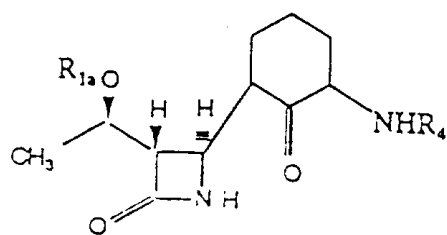
用酰基卤作为 (VI) 式的酸的活化衍生物时，反应最好是在有机叔碱之类的酸性接受体 (例如吡啶或三烷基胺) 存在的情况下在非质子传递溶剂例如二氯甲烷中进行。

(V) 式的化合物 (式中 R_{1a} 、 R_4 和 R_7 具有上面规定的含义) 可以按 EP-A-0416953A2 中所述的方法制备。

(V) 式的化合物还可以按以下所述由 (VII) 式的环氧化物制备：使该环氧化物与胺 R_4NH_2 在适当的溶剂如乙酸乙酯中反应，然后使所产生的酮胺 (VIII) 与氯甲酸烯丙酯在有叔碱例如三乙胺存在的情况下进行反应。



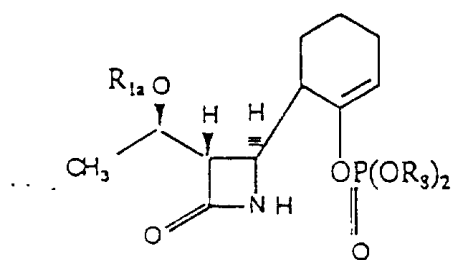
(VII)



(VIII)

式中， R_{1a} 是羟基保护基， R_3 是 $C_1 - 4$ 烷基。

(VII) 式的环氧化物可以通过将环己烯衍生物 (IX) 氧化来制备。

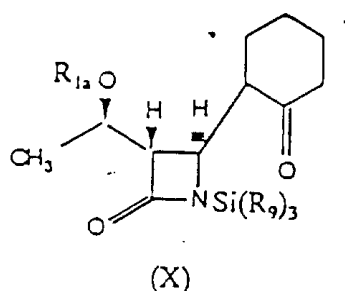


(IX)

氧化可以使用适当的过酸例如偏氯过苯甲酸在二氯甲烷之类的溶剂中进行。

(IX) 式的环己烯可按以下所述制备：用强碱例如双(三甲基甲硅烷基酰胺)钾或双(三甲基甲硅烷基酰胺)锂处理 (X) 式的酮

(式中的 R_{1a} 是羟基保护基, R_9 是 $C_1 - 4$ 烷基), 使所产生的



烯醇化物离子与氯磷酸酯 $Cl(O)P(OR_8)_2$ 反应, 然后将 N -三烷基甲硅烷基保护基 ($(Si(R_9)_3)$) 水解。

(X) 式的化合物可按 EP-A-0416953A 中所述的方法制备。

(III) 式的化合物或者是已知的化合物, 或者可以按类似的工艺路线制备。例如, (III) 式中 R_8 是卤原子的化合物可以通过用适当的五卤化磷例如 PCl_5 或 PBr_5 处理相应的酰胺 $HCONHR_5$ 来制备。

(III) 式中 R_8 是烷氧基或任选地取代的苄氧基的那些化合物可以按已知的用于制备这类亚氨酸酯的常规方法来制备。例如, (III) 式中 R_8 是卤原子的化合物通过与相应的醇盐 R_8O^- 反应可以转变成 (III) 式中 R_8 是 $C_1 - 4$ 烷基或任选地取代的苄氧基的化合物。作为一种供选择的方案, 这些化合物可以由酰胺 $HCONHR_5$ 制备, 例如使所述酰胺与乙醇 R_8OH 在有适当的酰基氯存在的条件下反应, 或者使该酰胺与氟硼酸盐 $(R_8)_3O^+BF_4^-$ 反应。

在上述 (I) 至 (X) 中的任一结构式中, 如果有不对称碳原子并且未说明具体构型, 那么该结构式包括了所有可能的构型。

在结构式 1a、1b、1c 和 1d 中规定的 (I) 式化合物的特定立体异构体 (基本上没有其它的立体异构体) 可以采用上述惯用方法

由 (V) 式的适当的立体异构体来制备。

上述用于制备 (V) 式化合物的方法通常得到的是若干立体异构体的混合物。

(V) 式化合物的各立体异构体可以采用常规方法将它们彼此分离开, 例如用分级结晶法, 或者按相关的实例中所述用柱色谱法, 例如使用硅胶柱, 后一方法更为可取。

另一方法是, 由二种或二种以上 (V) 式的立体异构体的混合物开始, 进行合成, 在合成过程中的另一阶段, 用惯用方法分离出所需要的特定立体异构体。例如, 可以用分级结晶法和/或柱色谱法分离这些化合物。

为了能够更充分地理解本发明, 下面给出一些实施例, 这些实施例只是用来说明本发明的。

除非另有说明, 在下述制备和实施例中:

熔点 (m.p.) 是在 Gallenkamp 熔点测定器上测定的并且没有加以修正。所有温度都是 °C。

红外光谱图是在氯仿- d_1 溶液中用 FT-IR 仪器测定的。质子磁共振 ($^1\text{H-NMR}$) 谱是在 300 MHz 记录的。化学位移是在 ppm 低磁场 (δ) 中由 Me_4Si (用来作为内标) 记录的, 并被确定为单峰 (s)、双峰 (d)、双重双峰 (dd) 或多峰 (m)。

HPLC 指的是高性能液相色谱法。

磷酸盐缓冲液指的是磷酸二氢钾和磷酸氢二钾的水溶液, 其 pH 值是 7, 总的磷酸盐浓度是 0.05 M。

中间化合物 1

(3 S, 4 R) - 1 - (叔丁基二甲基甲硅烷基) - 4 - 乙酰氧

基-3 [(R)- (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基] 氮杂环丁烷-2-酮

向 (3S, 4R) - 4-乙酰氧基-3 [(R)- (1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基] - 2-吡啶酮 (112g) 在二氯甲烷 (800 ml) 中的经过搅拌的冰冷溶液中, 加入叔丁基二甲基氯硅烷 (73g) 和三乙胺 (80 ml)。将该混合物在室温下搅拌20小时, 然后用水 (1 l) 和盐水 (300 ml) 洗涤。将有机层干燥并蒸发, 得到油 (160g), 把它溶解在环己烷/乙酸乙酯 (95/5) (1600 ml) 混合液中, 用硅胶 (480g) 处理。将这悬浮液搅拌15分钟, 然后过滤。固体物用环己烷/乙酸乙酯 (95/5, 4.8 l) 洗涤, 蒸发掉溶剂, 得到浅黄色油状标题化合物。 (Rf = 0.85 汽油/二乙醚 = 2/1)

IR(CDCl₃) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 1747(C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): 6.14(d), 4.15(m), 3.07(dd), 2.03(s), 1.2(d), 0.9(s), 0.84(s), 0.22(s), 0.055(s), 0.35(s), 0.005(s)ppm.

中间化合物 2

(3S, 4R) - 1 - (叔丁基二甲基甲硅烷基-3 - [(R) - 1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基] - 4 - [2' - (1' - 氧代-环己基)] 氮杂环丁烷-2-酮

在氮气气氛中及-40℃温度下, 将四氯化锡 (35.4 ml) 滴加到经过搅拌的乙腈 (400 ml) 中, 生成白色固体物质并产生白色烟雾, 用氮冲洗消除白色烟雾。使所得到的悬浮液升温到-10℃, 然后在10分钟内加入1-三甲基甲硅烷氧基环己烯 (60.6 ml) 和

中间化合物(1) (110g) 在乙腈(300 ml) 中的溶液。在0℃下将这一黄色溶液搅拌10分钟, 然后注入由10%的氢氧化钠水溶液(1 l)、二乙醚(1 l) 和冰(500g) 构成的经过搅拌的冰冷混合物中。分离有机层, 用氢氧化钠(500 ml) 然后用饱和氯化铵溶液洗涤, 将其干燥、蒸发, 得到黄色固体(117.7 g)。在40℃下将该固体溶解于异丙醇(300 ml) 中, 冷却至室温, 一面搅拌一面缓慢地加入水(300 ml), 得到一种固体物, 在0℃下将其搅拌30分钟, 过滤, 用1:1的异丙醇/水混合液(100 ml) 洗涤, 在真空中及40℃温度下干燥, 得到标题化合物(76 g), 是2'R和2'S 异构体按70%和30%的比例构成的混合物(二种异构体之间的比例是以己烷/乙醇(99/1) 为洗脱液采用HPLC方法测定的)。

中间化合物 3

(3S, 4R, 6'R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷基-3-[[(R) - 1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基] - 4 - [6' - (1' - 二乙氧基氧磷基氧代环己-1'-烯)] 氮杂环丁烷-2-酮

将1M的双(三甲基甲硅烷基) 酰胺锂在己烷(9 ml) 中的溶液加到四氢呋喃(15 ml) 中, 在氮气氛下将该混合物冷却到-70℃, 然后在10分钟时间里添加中间化合物2(1.9g) 在四氢呋喃(10 ml) 中的溶液。所得溶液搅拌45分钟, 然后在2分钟内加入氯磷酸二乙酯(1.4 ml)。将反应混合物搅拌30分钟, 使其升温至-20℃, 然后注入饱和氯化铵溶液中, 用二乙醚萃取所得到的混合物。用5%的乙酸冰冷溶液、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层, 将其干燥、蒸发, 得到黄色的油, 在硅胶($r_f = 0.65$ 二

乙醚)上提纯后得到无色油状标题化合物(1.8g)。

IR 1732(C=O), 1670(C=C)

NMR : 5.73(m), 4.2-4(m), 3.83(m), 3.02(dd), 2.68(m), 2.09(m), 1.79-1.45(m), 1.34(t), 1.25(d), 0.96(s), 0.88(s), 0.30(s), 0.20(s), 0.087(s) 和 0.066(s)。

中间化合物 4

(3S, 4R, 6'R) - 3 - [(R) - 1 - (叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙基 - 4 - [6' - (1' - 二乙氧基氧磷基氧代环己 - 1' - 烯) 氮杂环丁烷 - 2 - 酮

在室温下将中间化合物 3 (1g) 溶解于甲醇 (25 ml) 中, 用氟化钾 (500 mg) 处理。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后在减压下蒸发掉部分溶剂。把所得到的稠悬浮液注入饱和氯化铵溶液中, 用二乙醚萃取所产生的混合物。用盐水洗涤有机层, 将其干燥、蒸发, 得到浅黄色油状 (rf = 0.6 乙酸乙酯) 标题化合物 (750 ml)。

IR : 1755(C=O), 1676(C=C)

NMR : 5.99(m), 5.69(m), 4.25-4.10(m), 4.06(dd), 3.04(dd), 2.57(m), 1.9-1.5(m), 1.33(t), 1.21(d), 0.87(s) 和 0.076(s)。

中间化合物 5

(3S, 4R, 6'R, 2'R, 1'S) - 3 - [(R) - 1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基 - 4 - [6' - (1' - 二乙氧基氧磷基氧代环己 - 2' - 烯氧化物) 氮杂环丁烷 - 2 - 酮

在 0°C 下将中间化合物 4 (700 mg) 溶于二氯甲烷 (25 ml) 中, 再加入碳酸氢钠 (250 mg) 和偏氯过苯甲酸 (700 mg)。所

得悬浮液在0℃下搅拌1小时，在室温下搅拌1小时，然后注入冰冷的3%亚硫酸钠水溶液中。分离有机层，在20℃下蒸发，得到一种油，将其溶解于乙酸乙酯中，用冰冷的氢氧化钠稀溶液、水和盐水洗涤，干燥并蒸发后得到黄色的油，将这粗产物化合物在硅胶（ $r_f = 0.5$ 乙酸乙酯）上提纯，得到纯的标题化合物（400mg）。

IR : 3416(NH), 1757(C=O)

NMR : 5.91(m), 4.25(m), 4.21(dd), 4.12(m), 3.79(d), 3.08(t), 2.49(m), 2.0-1.9(m), 1.8-1.7(m), 1.65-1.45(m), 1.45-1.3(m) 1.34(mn), 1.24(d), 0.33(s), 0.087(s) 和 0.081(s).

中间化合物 6

(3S, 4R) - 3 - ((R) - 1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 乙基) - 4 - ((1'S, 2'S, 6'R) - 2' - N-烯丙氧基羰基 - N-甲氨基) - 1' - 氧代环己 - 6' - 基) 氮杂环丁烷-2-酮

在氮气氛围中和0℃温度下，向中间化合物5（49 g）与碳酸钾（213 g）在乙酸乙酯（500 ml）中的溶液内加入甲胺（16 g，40%水）。在0℃下将反应混合物搅拌1小时，然后除去乙酸乙酯，残留的固体用乙酸乙酯（100 ml）洗涤。用水（3×600 ml）和盐水（1×500 ml）洗涤该有机溶液，将其干燥，在真空中浓缩至500 ml，然后冷却到0℃。向该溶液中加入氯甲酸烯丙酯（17 ml）和三乙胺（22 ml）。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟，然后用饱和氯化铵水溶液（300 ml）、水（2×500 ml）和盐水（300 ml）洗涤，将其干燥并在真空中蒸发。通过在回流下在石油

醚 (250 ml) 中研制, 将残留物提纯, 得到白色粉末状标题化合物 (24.9 g, 熔点 159 - 161 °C , 薄层色谱法: 二乙醚/乙酸乙酯 = 3/2 Rf = 0.68)。

IR_{max} (CDCl₃) 3414, 1753, 1688 cm⁻¹;

¹H-NMR (300 Mhz CDCl₃): 6.2(bs), 5.9(m), 5.2(m), 4.6(m), 4.2(m), 4.04(m), 3.87(dd), 3.8(m), 3.17(ddd), 2.86(s), 2.26(m), 1.8-1.2(m), 1.30(d), 0.89(s), 0.10(s), 0.09(s).

中间化合物 7

(4 S, 8 S, 9 R, 10 S, 12 R) - 4 - (N-甲基亚胺
甲基氨基) - 10 - (1-羟乙基) - 11-氧代-1-氮杂三环
〔 7. 2. 0. 0^{3.8} 〕十一碳-2-烯-2-羧酸

按 EP-A-0416953A2 中所述方法由中间化合物 6 制备标题化合物。

实施例 1

(4 S, 8 S, 9 R, 10 S, 12 R) - 4 - (N-甲基亚胺
甲基氨基) - 10 - (1-羟乙基) - 11-氧代-1-氮杂三环
〔 7. 2. 0. 0^{3.8} 〕十一碳-2-烯-2-羧酸

将 (4 S, 8 S, 9 R, 10 S, 12 R) - 4 - 甲氨基-10-
(1-羟乙基) - 11-氧代-1-氮杂三环〔 7. 2. 0. 0^{3.8} 〕
十一碳-2-烯-2-羧酸 (83 mg) 溶于四氢呋喃 (15 ml)
和 75 ml 0.05M、pH=7 的磷酸盐缓冲液中。在 50 °C 下搅拌
该溶液, 加入 1 N 氢氧化钠溶液使其 pH 值保持在 8.5 , 与此同时,
在 45 分钟内加入苄基甲酰胺氢氯化物 (600 mg)。在真空中蒸发

掉四氢呋喃，将这水溶液冷冻干燥，残留物用 HPLC 法

(Lichrosorb C18 , 10 μ , CH₃CN/H₂O = 1/9) 提纯，得到标题化合物 (43 mg)。

IR:V_{max} (Nujol) 1761 cm⁻¹;

¹H-NMR δ (D₂O- 丙酮) : 7.76(s), 7.62(s), 5.18(m), 5.30(m), 4.2-4.0(m), 3.34(dd), 3.0-2.8(m+s), 2.2(m), 1.9-1.2(m) 和 1.11(d) ppm.

实施例 2

(4 S, 8 S, 9 R, 10 S, 12 R) - 4 - [(3' - 甲基) 亚胺甲基氨基) - 10 - (1 - 羟乙基) - 11 - 氧代 - 1 - 氮杂三环 [7. 2. 0. 0^{3.8}] 十一碳 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸

在 10 °C 下将 (4 S, 8 S, 9 R, 10 S, 12 R) - 4 - 氨基) - 10 - (1 - 羟乙基) - 11 - 氧代 - 1 - 氮杂三环

[7. 2. 0. 0^{3.8}] 十一碳 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸 (31 mg) 溶解在 0.05 M 磷酸盐缓冲液 (34.4 ml) 和四氢呋喃 (15.6 ml) 的混合液中，用 1 N 氢氧化钠溶液将 pH 值调整到 8.5 。在 5 分钟里分批将对硝基苄基 N - 甲基甲酰胺氢氯化物 (260 mg) 添加到经过搅拌的上述溶液中，通过添加 1 N 氢氧化钠溶液，使该反应混合物的 pH 值保持在 pH 8.5 。在 10 °C 下将反应混合物搅拌 30 分钟，添加 1 N 盐酸将该溶液调整到 pH 7.5 。用二乙醚 (2 $\times$ 100 ml) 洗涤该溶液，然后冷冻干燥。采用 HPLC 方法 (lichrosorb C18 , S10) 用乙腈 / 水 = 7 / 93 作洗脱液提纯固体粗产物，得到标题化合物 (14 mg , rt = 1.5 分钟)。

IR (nujol $V_{\max}$ cm^{-1} : 1589 (C=C, C=N), 1701 (C=O), 1763 (C=O B-内酰胺); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): 7.59 (s), 5.28(m), 4.98(m), 4.08(m), 3.97(dd), 3.28(dd), 2.93(s), 2.95-2.8(m), 1.88(m), 1.84-1.5(m), 1.38-1.2(m), 1.11(d).

药物实施例

注射用干粉

活性组分(实施例1的化合物) 538 mg/瓶

将经过消毒的管形药瓶内装入上述无菌活性组分。用无菌的氮气吹洗瓶口,用橡皮插塞和金属封盖(通过弯边施加)封闭瓶口。在临用药之前将其溶解于注射用的水(10 ml)或其它适宜的无菌载体中构成产品供注射使用。

本发明化合物的抗菌活性可以用常规试验方法测定,例如,采用标准的微量滴定肉汤连续稀释试验法测定本发明化合物的抗菌活性。在这一试验中,在肉汤中培养出约 10^5 个试验微生物的菌落形成单位,然后在有试验化合物存在的情况下在 35°C 培养18小时。采用这一试验方法得到的结果列于下面的表中,试验结果以最低抑菌浓度(MIC)的形式表示,单位是微克/毫升。

微生物		试验化合物		MIC $\mu\text{g/ml}$
		1	2	
金黄色葡萄球菌	663E	0.1		0.1

粪链球菌	850E	1	16
大肠杆菌	1852E	0.5	2
大肠杆菌TEM1	1919E	1	1
E cloacae	3647	1	4
绿脓杆菌	1911E	8	16
产气荚膜梭菌	615E	0.1	0.5
脆弱拟杆菌	2017E	0.2	0.5

试验化合物 1 是实施例 1 的化合物，试验化合物 2 是实施例 2 的化合物。

本发明的化合物在有效的治疗剂量水平上基本上是无毒的。例如，将实施例 1 的化合物以 500 mg/kg 剂量对大鼠和小鼠静脉内给药时，未观察到有害作用。