

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D501/48

A61K 31/545

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91105783.8

[45] 授权公告日 2001 年 1 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1061046C

[22] 申请日 1991.7.24 [24] 颁证日 2000.10.21

[21] 申请号 91105783.8

[30] 优先权

[32] 1990.7.24 [33] GB [31] 9016189.4

[32] 1991.5.2 [33] GB [31] 9109540.6

[73] 专利权人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 J·H·贝特森 G·伯顿

S·C·M·费尔

审查员 田欣

[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

权利要求书 9 页 说明书 137 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 头孢菌素衍生物的制备方法

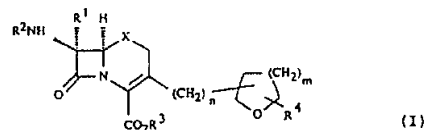
[57] 摘要

式(I)β-内酰胺或其盐抗菌素:

其中 R¹ 为氢, 甲氧基或甲酰氨基;

R² 为酰基;

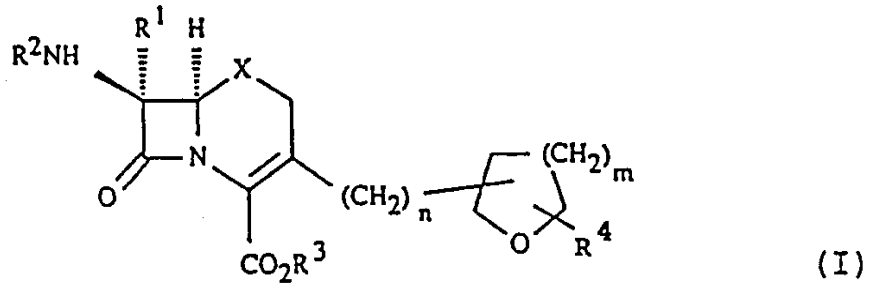
CO₂R³ 为羧基或羧酸根阴离子, 或 R² 为易被消去的羧基保护基; R⁴ 代表至多 4 个取代基; X 为 S, SO, SO₂, O 或 CH₂; m 为 1 或 2; n 为 0, 用于治疗人体和动物的细菌感染。



ISSN 1008-4274

权利要求书

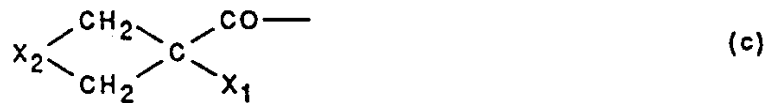
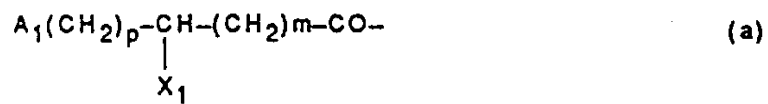
1. 一种制备式 (I) 化合物或其盐的方法:

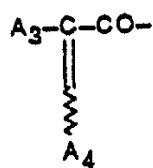


其中

R¹ 为氢;

R² 为式(a)到(f)的酰基:



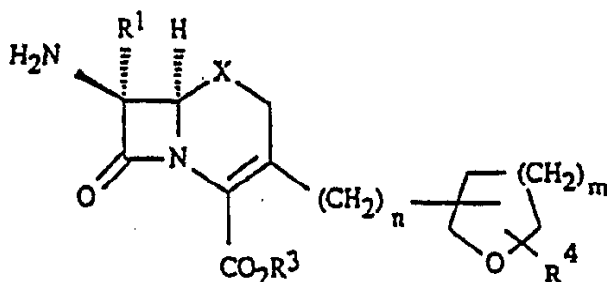


(f)

其中P为0, 1或2; m'为0, 1或2; A₁为C₁₋₆烷基, 取代的C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, 环己烯基, 环己二烯基, 芳香或杂芳香基; X₁为氢或卤原子, 羧基, 羧酸酯, 磺酸, 叠氨基, 四唑基, 羟基, 酰氧基, 氨基, 脲基, 酰氨基, 杂环氨基, 胍基或酰脲基; A₂为芳香或杂芳香基, 取代的烷基;或取代的二噻烷;X₂为-CH₂ OCH₂ -, -CH₂ S CH₂ -, 或亚烷基; X₃为氧或硫原子; A₃为芳基或杂芳基; A₄为氢, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基羰基C₁₋₆烷基, C₂₋₆链烯基, 羧基C₁₋₆烷基, C₂₋₆炔基, 芳基或被至多三个芳基取代的C₁₋₆烷基;

CO₂ R³ 为羧基或羧酸根阴离子, 或者R³为易被去掉的羧基保护基; R⁴代表至多4个取代基, 选自: C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基CO₂ R (其中的R为氢或C₁₋₆烷基), 这些基因可以相同或不同, 而且其中的任一R⁴烷基取代基可被任何其它的R⁴取代基任意取代; X为S, SO, SO₂或CH₂; m为1或2; n为0, 此方法包括:

(a) 将式(II)化合物或其盐:



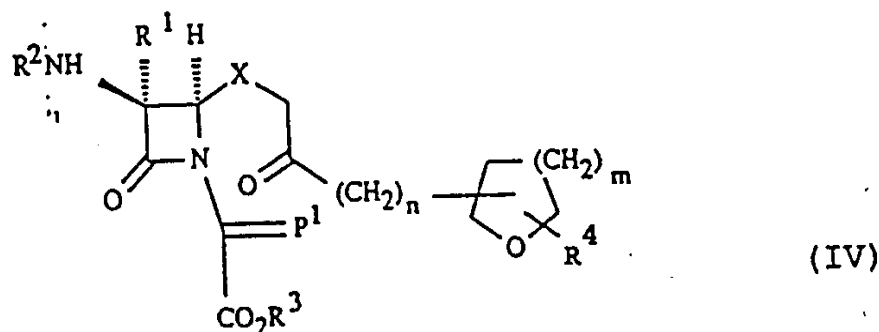
(II)

其中 R^1 , CO_2R^3 , R^4 , m , n 和 X 定义同式 (I), 其中的任何反应基团可被保护, 氨基可被允许酰化的基团任意取代; 用式 (III) 酸的 N-酰化衍生物处理:



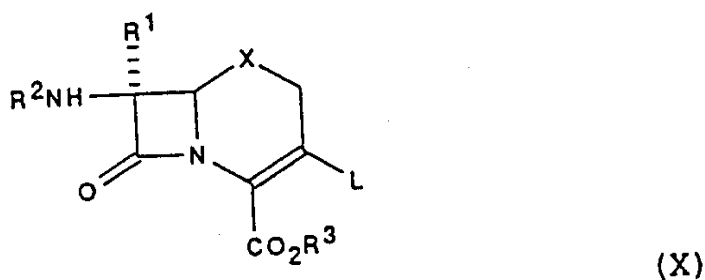
其中 R^2 定义如式 (I), 而且其中的任何反应基团可被保护; 或

(b) 将式 (IV) 化合物环化:



其中 X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , n 和 CO_2R^3 如式 (I) 中定义, P^1 为含磷残基; 或

(c) 将式 (X) 化合物:



其中 R^1 , R^2 , CO_2R^3 和 X 定义如式 (I), L 为离去基团, 用式 (XI) 化合物处理:





其中 Z 为有机铜酸根基团，且 R^4 和 m 的定义如式 (I) 的含义；

此后，如需要或适宜，进行下列一个步骤：

i) 去掉任何保护基；

ii) 转化基团 $CO_2 R^3$ 为不同的基团 $CO_2 R^3$ ；

iii) 转变基团 R^2 为不同的基团 R^2 ；

iv) 转变基团 X 为不同的基团 X；

v) 转变产物成盐。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中

R^1 是 H；

R^2 是选自下列的取代基：2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基、(R)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酰氨基和 2-(呋喃-2-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基；和

R^4 代表至多两个选自氢、 CH_3O 、 CH_3 、甲氧基羰基、乙酰氧基甲基和甲氧基甲基。

3. 根据权利要求 1 的方法，制备具有式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐或其在体内可代谢的盐

苄基、4-甲基苄基、1 或 2-萘基、2,3 或 4-苯基苄基，4-甲氧羰苄基、2,6-二氯苄基、2-氟苄基和五氟苄基。有代表性的是 R_1 与 R_2 相同



4. 根据权利要求1、2或3的方法，其中 A_1 为任意取代的苯基， X_1 为氢或氨基， A_2 为任意取代的苯基， X_3 为氧， A_3 为氨基噻唑基，氨基噻二唑基，或呋喃基， A_4 为氢， C_{1-6} 烷基，或羧基 C_{1-6} 烷基。

5. 根据任何权利要求1、2或3的方法，其中 CO_2R^3 为羧基或羧酸根阴离子或 R^3 为叔丁基，4-甲氧基苄基，二苯基甲基，乙酰氧基甲基，乙酰氧基乙基，新戊酰氧甲基，丙-2-基氧基羧基氧基乙基或2-乙氧羧基-丁-2-烯基。

6. 根据任何权利要求1、2或3的方法，其中键接于头孢菌素环3-位的环醚为未取代的或被至多三个选自 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧羧基， C_{1-6} 链烷酰基，氧基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

7. 根据任何权利要求1、2或3的方法，其中 m 为1。

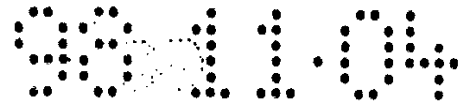
8. 根据任何权利要求1、2或3的方法，其中环醚基为四氢呋喃-2-基或四氢吡喃-2-基。

9. 根据权利要求1的方法，制备了下列化合物：

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠；

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧基甲酯；

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢吡喃 - 2



-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠;

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(RS)-四氢吡喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸新戊酰氧甲酯。

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-羟基亚氨基乙酰氨基]-3-[(RS)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸;

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(S)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠;

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(S)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯;

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(R)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠;

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(R)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸新戊酰氧基甲酯;

(6R, 7R)-7-苯基乙酰氨基-3-[(RS)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸二苯甲酯;

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(RS)-四氢呋喃-3-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠;



(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸乙酰氧基甲酯;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - (5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - (Z) - 戊 - 2 - 烯酰胺基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠;

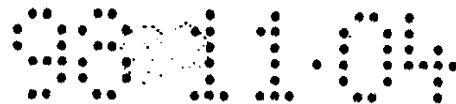
(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - (RS) - 1 - 乙酰氧基乙酯;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 羧基 - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸二钠盐;

(6R, 7R) - 7 - [(R) - 2 - 氨基 - 2 - (4 - 羟基苯基) - 乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠;

(1S, 6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 - 1 - 氧化物; 或



7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) - 1 - carba - 1 - dethia 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 - 1 , 1 - 二氧化物 ;

(6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - (R S) - 1 - (丙 - 2 - 基) 氧基羧氧基乙酯 ;

(6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(5 R , 2 S R) - 5 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6 R , 7 R) - 7 - [2 - (呋喃 - 2 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 5 , 5 - 二甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - (5 - 甲氧羰基四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [3 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头

孢-3-烯-4-羧酸钠；或

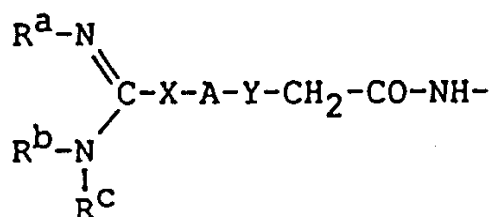
(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(S)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸-2-乙氧羰基-(Z)-丁-2-烯酯。

说明书

头孢菌素衍生物的制备方法

本发明涉及新的β-内酰胺类化合物，其制备和使用，尤其是一类新颖的头孢菌素。这类化合物具有抗菌性质，用于人体和动物体，可治疗由广域有机体引起的细菌感染。

GB 1, 385, 831 (Hoechst) 公开了在7-位上由下列基团取代的7-酰氨基-头孢烯-羧酸类化合物



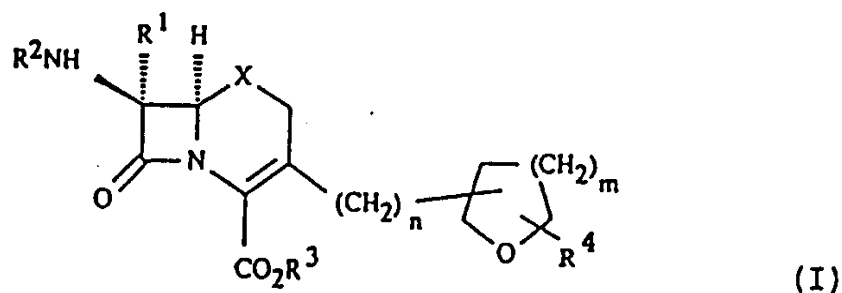
其中， R^a 和 R^b 可以相同或不同，每个代表氢原子或具有1-5个碳原子的烷基，或 R^a 和 R^b 一起代表可被取代的亚烷基， R^c 代表氢原子或具有1-5个碳原子的烷基，X代表一单键或NH基团，A代表可被取代的亚苯基或亚噻吩基，Y代表一单键或一氧原子：

以及在3-位上被1-5个碳原子的烷基或3-7个环碳原子（其中可含1个或多个杂环原子）的环烷基取代的上述化合物。在所列的14个基团中，四氢呋喃基作为3-位取代基的例子。在头孢菌环的3-位上仅描述了甲基，乙基和异丙基的例子。

我们现已发现在头孢菌素环的3-位上具有环醚取代的一类特别

的头孢菌素，它具有延长、高效的抗菌活性，肠胃外和口服，尤其是口服显示良好的吸收。

本发明提供式 (I) 化合物或其盐：



其中：

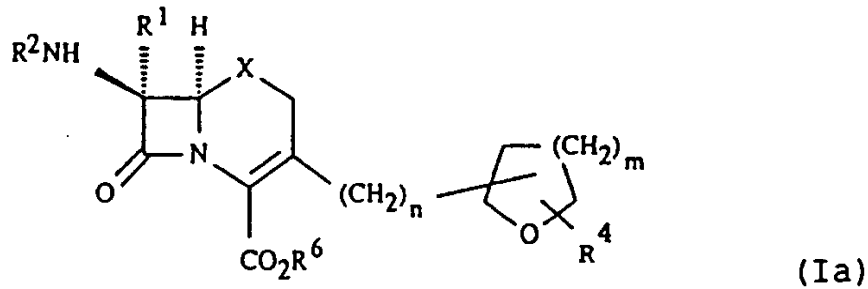
R^1 为氢，甲氧基或甲酰胺基；

R^2 为酰基，尤其是具有抗菌活性的头孢菌素； CO_2R^3 为羧基或羧酸根阴离子，或 R^3 为易被去掉的羧基保护基（如药学可接受的在体内可水解的酯基）； R^4 代表至多 4 个取代基，选自：烷基，链烯基，炔基，烷氧基，羟基，卤素，氨基，烷氨基，酰氨基，二烷基氨基， CO_2R ， $CONR_2$ ， SO_2NR_2 （其中的 R 为氢或 C_{1-6} 烷基），芳基和杂环基，这些基因可以相同或不同，而且其中的任一 R^4 烷基取代基可被任何的其它 R^4 取代基任意取代；X 为 S，SO， SO_2 ，O 或 CH_2 ；m 为 1 或 2；n 为 0。

环醚部分上连到头孢菌环上的所接碳原子通常是不对称的。本发明不仅包括其立体异构体，也包括两种异构体的混合体。

在 R^1 为甲酰胺基的式 (I) 化合物中。甲酰胺基存在于 -NH-CHO 部分的氢原子为 cis- 或 trans-形式的构象中；其中 cis 构象通常占优势。

因为本发明抗菌的 β -内酰胺化合物以药物组合物形式用作治疗剂，因而值得重视的是：式(I)的优选化合物是药学上可接受的，即式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或其药学可接受的在体内可水解的酯：



其中 R^1 ， R^2 ， R^4 ， m ， n 和 X 如式(I)定义，基团 CO_2R^6 为 CO_2R^3 ， CO_2R^3 为羧基或羧酸根阴离子。

如前述，本发明提供式(Ia)化合物或其药学上可接受盐或其体内可水解的酯，作治疗剂的使用，特别是用作口服给药治疗剂的在体内可水解的酯。

本发明进一步提供式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯，治疗细菌感染的用途，特别是用于口服治疗细菌感染的、在体内可水解的酯。

本发明也包括在人体和动物体上治疗细菌感染的方法，包括以治疗有效量的本发明的式(Ia)抗菌化合物或药学上可接受的在体内可水解的酯给药，特别是以其治疗有效量的在体内可水解的酯口服给药。

此外，本发明也包括式(Ia)化合物或其药学上可接受盐或其体内可水解的酯的使用，治疗细菌感染药剂的制备，特别是用其在体内可水解的酯作口服治疗细菌感染的药剂的制备。

那些 R^3 为易被去掉的羧基保护基而非药学上可接受的，在体内可水解的酯的式 (I) 化合物，或以非药学上可接受盐形式存在的式 (I) 化合物，主要用其作为制备式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的在体内可水解的酯的中间体。

适宜的易去掉的羧基保护基 R^3 包括可形成羧酸的酯衍生物的基团，包括在体内可水解的酯。上述衍生物优选的是在体内可裂解的那些。

值得注意的是，包含在本发明范围内还有在式 (I) 或 (Ia) 化合物中可以任意取代基存在的羧基的盐和羧基保护的衍生物，包括在体内可水解的酯。本发明的范围也包括在式 (I) 或 (Ia) 化合物中可以任意取代基存在的氨基或取代氨基的酸加成盐。

适宜的形成酯的羧基保护基在通常条件下可被去掉。这样的基团包括苄基，对甲氧基苄基，苯甲酰基甲基，对硝基苄基，4-吡啶基甲基，2, 2, 2-三氯乙基，2, 2, 2-三溴乙基，叔丁基，叔戊基，烯丙基，二苯基甲基，三苯基甲基，金刚烷基，2-苄氧基苯基，4-甲硫基苯基，四氢呋喃-2-基，四氢吡喃-2-基，五氯苯基，丙酮基，对甲苯磺酰基乙基，甲氧基甲基，甲硅烷基，甲锡烷基或含磷基团，具有式 $-N=CHR^7$ 的脞基（其中 R^7 为芳基或杂环基），或如下定义的在体内可水解的酯基。

此外所用的术语“芳基”包括苯基和萘基，每个都可被至多5个，优选的为至多3个选自下列基团的取代基任意取代，可选择的基团为卤素，巯基， C_{1-6} 烷基，苯基， C_{1-6} 烷氧基，羟基 C_{1-6} 烷基，巯基 C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基，羟基，氨基，硝基，羧基， C_{1-6} 烷基羧基，烷氧基羧基，甲酰基，或 C_{1-6} 烷基羧基。

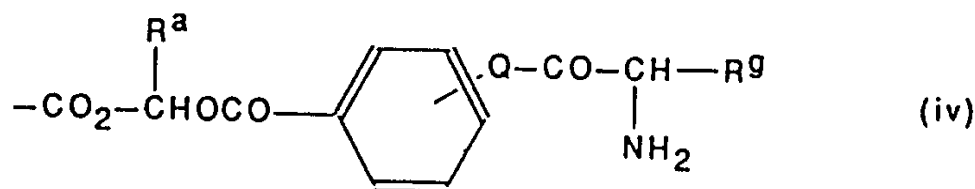
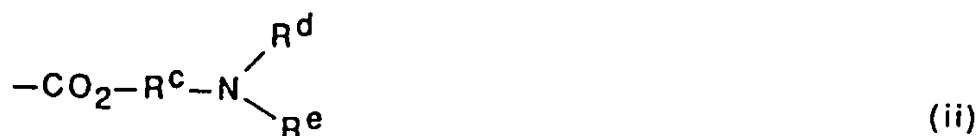
此处所用的术语“杂环基”和“杂环的”包括芳香和非芳香的单一和稠合的环，每个环上适宜含有至多4个选自氧，氮和硫的杂原子，这些环可以是未被取代的，或被至多三个选自下列基团的取代基取代，这些基团为卤素，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，卤代C₁₋₆烷基，羟基，羧基，羧酸盐，羧酸酯如C₁₋₆烷氧基羰基，C₁₋₆烷氧基羰基C₁₋₆烷基，芳基，和氧代基。每个杂环基团适宜地含有4-7个环原子，优选的为5或6个环原子。术语“杂芳基”指的是杂芳香杂环。稠杂环体系可包含碳环且必须仅含一个杂环。含有杂环的本发明的化合物依杂环的性质可以两种或多种互变异构形式存在；所有的这些互变异构形式都包含于本发明的范围中。

此处使用的术语“烷基”链烯基，炔基和“烷氧基”包括直链和支链含1到6个碳原子的基团，如甲基，乙基，丙基和丁基。特指的烷基是甲基。

这里所用的术语“卤素”指氟，氯，溴和碘。

羧基可由一般方法从上述适宜的特别R³基团的酯再生，如酸和碱催化水解，或通过酶催化水解，或通过氢解。其反应是在分子的其它部分基本不受影响的条件下进行。

适宜的药学上可接受的在体内可水解的酯基的例子包括那些可在人体内离解而保留母体酸或其盐。此类适宜的酯基包括式(i)，(ii)，(iii)，(iv)和(v)



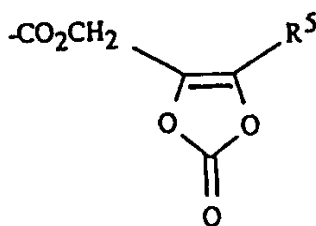
其中 R^a是氢，C₁₋₆烷基，C₃₋₇环烷基，甲基或苯基，R^b是C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，苯基，苄基，C₃₋₇环烷基，C₃₋₇环烷氧基，C₁₋₆烷基C₃₋₇环烷基，1-氨基C₁₋₆烷基，或1-C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基；或R^a和R^b共同形成被一个或两个甲氧基任意取代的1,2-亚苯基；R^c代表被一个甲基或乙基任意取代C₁₋₆亚烷基，R^d和R^e独立地代表C₁₋₆烷基；R^f代表C₁₋₆烷基；R^g代表氢或被至多三个选自卤素，C₁₋₆烷基，或C₁₋₆烷氧基的基团任意取代的苯基；Q是氧或NH；R^h是氢或C₁₋₆烷基；Rⁱ是氢，被卤素任

意取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 芳基或杂芳基; 或 R^h 和 R^i 一起形成 C_{1-6} 亚烷基; R^j 代表氢, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基羰基; R^k 代表 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基或芳基。

适宜的在体内可水解的酯基包括: 酰氧基烷基如乙酰氧基甲基, 新戊酰氧基甲基, α -乙酰氧基乙基, α -新戊酰氧基乙基, 1-(环己基羰基氧基)丙-1-基, (1-氨基乙基)羰氧基甲基; 烷氧基羰氧基烷基如乙氧基羰氧基甲基, α -乙氧基羰氧基乙基和丙氧基羰氧基乙基; 二烷基氨基烷基特别是二低级烷基氨基烷基如二甲基氨基甲基, 二甲氨基乙基, 二乙氨基甲基或二乙氨基乙基; 2-(烷氧基羰基)-2-链烯基如 2-(异丁氧基羰基)戊-2-烯基和 2-(乙氧基羰基)丁-2-烯基; 内酯基如 2-苯并[c]呋喃酮基, 二甲氧基-2-苯并[c]呋喃酮基; 和连接于第二 β -内酰胺抗生素或 β -内酰胺酶抑制剂的酯。

优选的在体内可水解的酯基是新戊酰氧基甲基酯。

更适宜的药学上可接受的在体内可水解的酯基具有下列结构式



其中 R^5 为氢, C_{1-6} 烷基或苯基。

适宜的药学上可接受的式 (I) 化合物的羧基盐包括金属盐, 如铝, 碱金属盐如钠或钾, 特别是钠, 碱土金属盐如钙或镁, 铵或取代

的铵盐，如低级烷基胺如三乙胺，羟基-低级烷基胺如2-羟基乙胺，双(2-羟乙基)胺或三-(2-羟乙基)胺，环烷基胺如二环己基胺，或普鲁卡因，二苄基胺，N，N-二苄基乙二胺，1-ephedrine，N-甲基吗啉，N-乙基哌啶，N-苄基-β-苯乙胺，脱氢枞胺，N，N'-二脱氢枞胺，乙二胺，或吡啶类碱如吡啶，可力丁，喹啉，或与已知的青霉素和头孢菌素可成盐的其它胺。其它有用的盐包括锂盐和银盐。式(I)化合物的盐可用通常的盐交换方法制得。

式(I)或(Ia)化合物中，基团X可是硫或氧化的硫原子，即亚砷(SO)或砷(SO₂)基团。当X为亚砷基时，可以理解有α和β-异构体存在；这两种异构体都包含于本发明的范围之内。

X的例子有S，SO，SO₂和CH₂。

优选的X为S或CH₂。

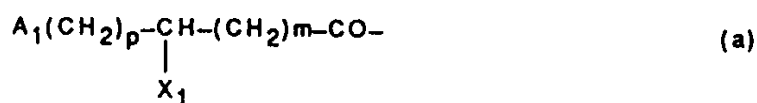
便利的R¹是氢。

适宜的，头孢菌素环3-位的环醚是未取代的或被至多三个取代基R⁴取代，这些取代基选自C₁₋₆烷基如甲基，C₁₋₆烷氧基如甲氧基，C₁₋₆烷氧羰基如甲氧羰基，C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基，如甲氧基甲基，C₁₋₆烷酰基氧基C₁₋₆烷基如乙酰氧基甲基。优选的头孢菌素3-位的环醚上无取代基。

优选的m是1。

优选的环醚是与其氧杂原子相邻的环碳原子与头孢菌素环键接。

适宜的酰基R²包括式(a)-(f)：



其中 p 是 0, 1 或 2; m 是 0, 1 或 2; A₁ 为 C₁₋₆ 烷基, 取代的 C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基, 环己烯基, 环己二烯基, 芳香 (包括杂芳香) 基团, 如苯基, 取代苯基, 噻吩基, 吡啶基, 或任意取代的噻唑基团, C₁₋₆ 烷硫基或 C₁₋₆ 烷氧基; X₁ 为氢或卤原子, 羧酸, 羧酸酯, 磺酸, 叠氮基, 四唑基, 羟基, 酰氧基, 氨基, 脲基, 酰氨基, 杂环氨基, 胍基或酰脲基; A₂ 为芳香基团, 如苯基, 2, 6-二甲氧基苯基, 2-烷氧基-1-萘基, 3-芳基异噁唑基, 或 3-芳基-5-甲基异噁唑基, 如 3-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲

基异噻唑-4-基；取代的烷基；或取代的二噻烷(dithietane)； X_2 为 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ， $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 或亚烷基； X_3 为氧或硫原子； A_3 为芳基或杂芳基如苯基，取代的苯基，呋喃基，氨基噻唑基或氨基噻二唑基(其中的氨基可任意被保护)； A_4 为氢， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{3-6} 环烷基(C_{1-6})烷基， C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 链烯基，羧基 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 炔基，芳基或被至多三个芳基取代的 C_{1-6} 烷基。

术语“杂芳基”(这里所用)意指杂芳香的杂环或环体系，适宜的每个环上具有5或6个环原子。

适宜地，当 R^2 为基团(a)时， A_1 为 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基，环己烯基，环己二烯基，苯基，取代的苯基如羟基苯基，噻吩基或吡啶基； X_1 为氢原子或卤原子，或羧基，羧酸的酯，叠氮基，四唑基，羟基，酰氧基，任意保护的氨基脲基，胍基或酰脲基。

适宜地，当 R^2 为式(d)基团时， A_2 是苯基， X_3 为氧， p 为0。

可选择地，当 R^2 为式(e)或(f)基团时，基团 A_3 适宜的含义通常包括那些在已知的具有抗菌活性的头孢菌素中含有一个脞基，取代脞基或乙烯基这些基团位于连接于头孢菌素环7-位的侧链上，如苯基，噻吩-2-基，噻吩-3-基，呋喃-2-基，呋喃-3-基，吡啶-2-基，吡啶-3-基，吡啶-4-基，5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基和2-氨基噻唑-4-基，其中每个氨基可任意被保护。

优选的 A_3 基团包括苯基，2-氨基噻唑-4-基，呋喃-2-基，噻吩-2-基，2-(2-氯乙酰氨基)噻唑-4-基，2-三

苯甲氨基-噻唑-4-基, 5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基
和4-氨基嘧啶-2-基。

在式(Ia)化合物中, 特别优选的A₃基团为2-氨基噻唑-4-基。

基团R₄适宜的含义包括氢, 甲基, 乙基, 环丙基甲基, 三苯基甲基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基, 苯基, 羧基甲基, 羧基丙基和t-丁氧基羰基甲基。

式(Ia)化合物中优选的A₄包括甲基和氢。

要注意的是R²为式(e)(或式(f))基团的本发明化合物可以以syn和anti(或E和Z)异构体或其混合体存在。两种异构体都包含于本发明的范围内。

优选的R²为基团式(e)的本发明化合物具有syn构型(即基团O A₄以syn与酰胺连接)或富集于此种异构体。

类似地, 当R²为基团式(f)时, 基团A₄优选的以cis与酰胺连接, 即当基团(f)的2-氨基-噻唑-4-基, Z-构型优选。

本发明的某些化合物含有被保护的氨基。适宜的氨基保护基是本领域技术人员熟悉的, 方便条件下可去掉而不影响分子的其它部分的那些基团。

氨基保护基的例子包括: C₁₋₆烷酰基, 苯甲酰基; 苯环上被一个或两个选自C₁₋₄烷基, C₁₋₄烷氧基, 三氟甲基, 卤素, 或硝基的取代基任意取代的苄基; C₁₋₄烷氧羰基; 苄氧羰基或如上苄基那样被取代的三苯甲基; 烯丙氧基羰基, 三氯乙氧基羰基或氯乙酰基。

本发明的一些化合物可以从如有机溶剂中结晶或重结晶。这种情况下, 可形成溶剂化物。本发明包括含水合物在内的化学计量的溶剂

化物，也包括在如在冷冻过程中产生的含不同数量水的化合物。

因为本发明具有抗菌性的化合物趋于用于药物组合物，可以理解，它们都基本上得到其纯品，如至少 60% 的纯度，较适宜的至少 75% 纯度，优选的至少 85%，特别是至少 95% 的纯度（% 是以重量百分数计）。不纯的制剂可用于制备用作药物组合物的较纯形式；这些较差纯度化合物制剂中含有至少 1%，较适宜的为至少 5%，优选的为 10 - 49% 的式 (I) 化合物或其盐。

特指的本发明的式 (Ia) 化合物包括下列药学上可接受的羧酸，盐和在体内可水解的酯：

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基 - 亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠；

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧基甲酯；

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢吡喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠；

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢吡喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧基甲酯；

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 肟基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸；

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧基甲酯 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧基甲酯 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 3 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸乙酰氧基甲酯 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - (5 - 甲氧基甲基四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - (Z) - 戊烯 - 2 - 酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻二唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 (RS) - 1 - 乙酰氧基乙酯 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 羧基甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸, 双钠盐 ;

(6R, 7R) - 7 - [(R) - 2 - 氨基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(1S, 6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 - 1 - 氧化物。

7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) - 1 - carba - 1 - 二噻头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 - 1, 1 - 二氧化物 ;

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - (RS) - 1 - (丙 - 2 - 基) 氧基

羧氧基乙酯：

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(5R, 5R) - 5 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠；

(6R, 7R) - 7 - [2 - (呋喃 - 2 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠；

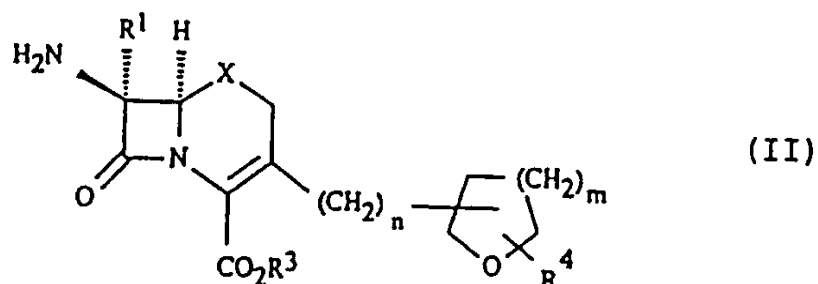
(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 5, 5 - 二甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠；

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - (5 - 甲氧基糠基四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠；

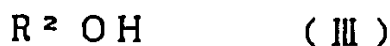
(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰基] - 3 - [1 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠；和

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 2 - 乙氧基糠基 - (Z) - 丁 - 2 - 烯基酯。

本发明进一步提供制备式 (I) 化合物的方法，包括：将式 (II) 化合物或其盐：



其中 R^1 , CO_2R^3 , R^4 , m , n 和 X 如前定义, 其中的任何反应基团可被保护; 氨基可被允许酰化的基团任意取代; 用式 (III) 酸的 N -酰化衍生物处理。



其中 R^2 定义如式 (I'), 且其中的任何反应基团可保护; 且其后, 如需要或适宜, 可进行一或多个下列步骤:

- i) 去掉任何保护基;
- ii) 将基团 CO_2R^3 转变为不同的 CO_2R^3 基团;
- iii) 转变基团 R^2 为不同的基团 R^2 ;
- iv) 转变基团 X 为不同的基团 X ;
- v) 转变产物成盐。

式 (III) 的酸可用本领域熟知的方法, 或与此类似的方法制备。适宜的方法如描述于英国专利 2, 107, 307 B, 英国专利说明书 NO. 1, 536, 281, 和英国专利说明书 No. 1,508,064。

适宜的在起始原料式 (II) 的氨基上可酰化和可任意存在的基团包括 N -甲硅烷基, N -甲锡烷基和 N -含磷基团, 例如三烷基甲硅烷基如三甲基甲硅烷基, 三烷基锡基如三正丁基锡, 式 $-PR^{20}R^{21}$ 基团, 其中 R^{20} 为烷基, 卤代烷基, 芳基, 芳烷基, 烷氧基, 卤代烷氧

基，芳氧基，芳烷氧基或二烷基氨基， R^{21} 同 R^{20} ，或为卤素，或 R^{20} 和 R^{21} 一起形成一环；适宜的磷基团为 $-P(O C_2 H_5)_2$ ， $-P(C_2 H_5)_2$



可任意引入式(II)化合物氨基上的基团是三甲基甲硅烷基。

甲硅烷基化反应最好在酰基化反应之前用不需要加附随的碱的甲硅烷基化试剂原地进行。适宜的甲硅烷基化试剂包括的例子有： N -（三甲硅基）乙酰胺， N, O -双-（三甲硅基）乙酰胺， N, O -双（三甲硅基）三氟乙酰胺， N -甲基- N -三甲硅基乙酰胺， N -甲基- N -三甲硅基三氟乙酰胺， N, N' -双（三甲硅基）脲，和 N, O -双（三甲硅基）氨基甲酸酯。优选的甲硅烷基化试剂为 N, O -双（三甲硅基）乙酰胺。甲硅烷基化反应可方便地于惰性无水的有机溶剂如二氯甲烷中，在室温或提高的温度如 $30 - 60^\circ\text{C}$ ，优选的 $40 - 50^\circ\text{C}$ 下进行。

上述方法也可在少量如0.1当量的卤代甲硅烷存在下进行，卤代甲硅烷如卤代三 C_{1-6} 烷基甲硅烷，特别是氯代三甲硅烷。

(III)式酸的反应的 N -酰基化衍生物用上述方法。当然，反应衍生物的选择受酸取代基的化学性质的影响。

适宜的 N -酰基化衍生物包括：酰卤，优选为酰氯或酰溴或其对称或混合酸酐。酰化可在酸结合剂存在下进行，酸结合剂的例子有叔胺（如吡啶或二甲基苯胺），分子筛，无机碱（如碳酸钙或碳酸氢钠）或环氧乙烷，它们可与酰化反应中放出的卤化氢键合。环氧烷烃优选的为 $C_{1-6} - 1, 2$ -环氧烷烃——如环氧乙烷或环烷丙烷。用酰

卤进行的酰化反应可在 $-50^{\circ} - 50^{\circ}\text{C}$ ，优选的在 $-20^{\circ} - 20^{\circ}\text{C}$ 范围内，水溶液或无水介质如水，丙酮，四氢呋喃，乙酸乙酯，二甲基乙酰胺，二甲基甲酰胺、乙腈，二氯甲烷，1, 2-二氯乙烷，或其混合物中进行。可选择地，反应也可在不稳定的与水不溶混的乳剂中进行，特别是脂肪酯或酮，如甲基异丁基酮或乙酸丁酯。用酰卤或酸酐的酰化作用适宜在碱性催化剂如吡啶或2, 6-二甲基吡啶存在下进行。

酰卤可用(III)式酸或其盐或其反应衍生物与卤化(氯化或溴化)剂如五氯化磷，亚硫酸氯，草酰氯或光气反应制得。

适宜的混合酸酐是碳酸单酯，三甲基乙酸，硫代乙酸，二苯基乙酸，苯甲酸，磷酸(如磷酸，亚磷酸，磷酸)或芳香或脂肪磺酸(如对甲苯磺酸或甲磺酸)等等的酸酐。

可选择的，酸(III)的N-酰基化衍生物可是酰基叠氮，或是活性酯如和2-巯基吡啶，氨基甲醇，对硝基苯酚，2, 4-二硝基苯酚，硫酚，卤代苯酚(包括五氯苯酚)，单甲氧基苯酚，N-羧基琥珀酰亚胺，N-羧基苯并三唑，或8-羧基喹啉等形成的酯；或酰胺如N-酰基邻磺酰苯甲酰亚胺，N-酰基噻唑烷-2-硫酮或N-酰基邻苯二甲酰亚胺；或酸(III)与脒反应制得的亚烷基亚胺酯。

酸(III)的其它反应性N-酰化衍生物包括原地与缩合剂形成的反应性中间体，这些缩合剂如碳化二亚胺，又如N, N'-二乙基-，二丙基-或二异丙基碳化二亚胺，N, N'-二-环己基碳化二亚胺，或N-乙基-N'-[3-(二甲氨基)丙基]碳化二亚胺；适宜的羰基化合物，如N, N'-羰基二咪唑或N, N'-羰基二-三唑；异噁唑鎓盐，如N-乙基-5-苯基异噁唑鎓-3-磺酸盐或N-(1-丁基-5-甲

基异噻唑鎓高氯酸盐；或N-烷氧基羰基-2-烷氧基-1,2-二氢噻啉如N-乙氧基羰基-2-乙氧基1,2-二氢噻啉。其它的缩合剂包括路易斯酸（如 $BBr_3 - C_6H_6$ ）；或磷酸缩合剂如二乙基磷酸基氟化物。缩合反应优选地于有机反应介质中进行，如二氯甲烷，二甲基甲酰胺，乙腈，乙醇，苯，二甲烷或四氢呋喃。

式（III）酸的N-酰化衍生物形成的进一步方法，是用羰基卤化物，优选的是草酰氯，或磷酰卤如磷酰氯加到卤代烃溶剂（含有低级酰基叔酰胺，优选的是N,N-二甲基甲酰胺），优选的是二氯甲烷中形成的溶液或悬浮液处理式（III）的酸。这样衍生的式（III）酸的N-酰基衍生物然后和式（II）化合物反应。酰化反应可方便地于 $-40^\circ - 30^\circ C$ 下进行，如需要，在如吡啶的酸结合剂存在下进行。如4-二甲基氨基吡啶的催化剂也可任意加入。上述酰化反应优选的溶剂是二氯甲烷。

在 R^2 任意转化为不同的 R^2 ， $CO_2 R^3$ 转化为不同的 $CO_2 R^3$ 和X转化为不同的X，以及任意盐的形成过程中，采用头孢菌素和表霉素化学领域熟知的方法，可进行任意还原步骤。

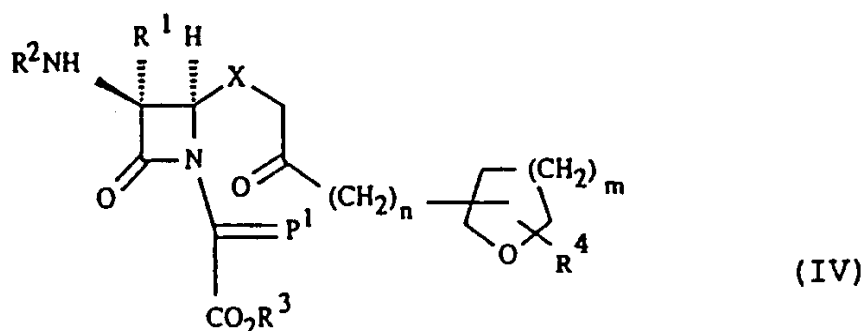
例如，当X基为S，SO，或 SO_2 时，基团X可用如欧洲申请公开NO. 0, 114, 752中描述的头孢菌素和青霉素合成领域熟知的氧化或还原方法，转化为不同的基团X。例如，亚砷（其中X是SO）可从对应的硫化物（其中X为S），与适宜的氧化剂如m-氯过氧苯甲酸那样的有机过酸氧化而得。

还原步骤通常以 β -内酰胺化学领域熟知的方法进行，如使用三氯化磷的二甲基甲酰胺溶液。

在以前和以后描述的方法中，去掉保护基是必需的。去保护以本

领域任何方便熟知方法进行以减少不要副反应。用标准方法分离不要副产物。

本发明的进一步方法中，式（I）化合物通过式（IV）化合物的环化制备：



其中X，R¹，R²，R⁴，m，n和CO₂R³定义如前，P¹为含磷残基；此后如需要或适宜，进行一步或多步下列步骤：

- i) 去掉任何保护基；
- ii) 转化基团CO₂R³为不同的基团CO₂R³；
- iii) 转化基团R²为不同的基团R²；
- iv) 转化基团X为不同的基团X；
- v) 转化产物成盐。

环化反应是为分子内Wittig型反应，典型地，在有机溶剂体系如甲苯中，任意的适宜酸如苯甲酸存在下，通过加热式（IV）化合物进行。

含磷残基P¹典型地为三烷基亚磷基如三-正丁基亚磷，或三芳基亚磷基残基如三苯基亚磷基。

当式（I）化合物中的R²需有区别式（IV）化合物中的R²

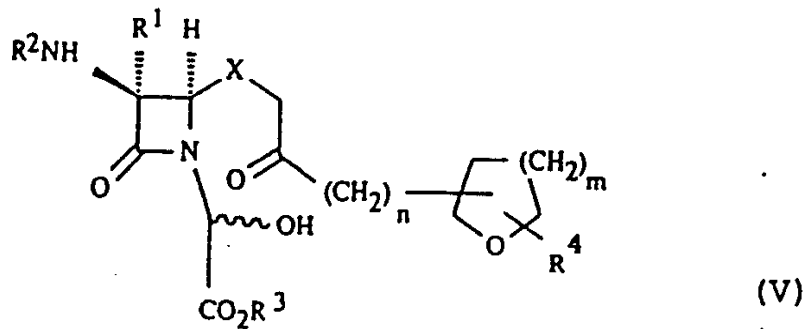
基时，转化可通过在头孢菌素环 7 - 位上有一个氨基的式 (II) 化合物的中间体进行。

R^2 侧链可通过 β - 内酰胺化学中常用的 Delft 方法去掉。

适宜的反应条件包括在降减温度下用五氯化磷和 N - 甲基吗啉处理。

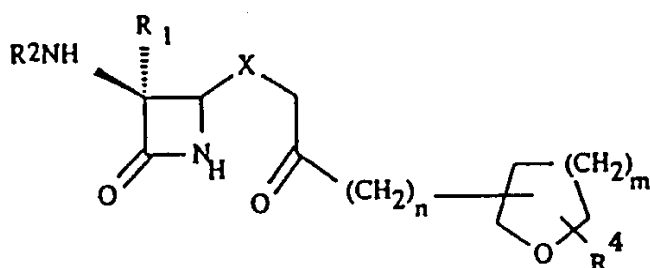
式 (II) 化合物是新颖化合物，也为本发明的一部分。

式 (IV) 化合物可由式 (V) 化合物



其中 X, R^1 , R^2 , R^4 , m, n 和 CO_2R^3 定义如前，与卤化试剂反应制备，适宜的氯化试剂如亚硫酸二氯，式 (V) 羟基被卤素，适宜地为氯取代的反应，典型地于降温条件下，在惰性溶剂如四氢呋喃中，碱存在下进行，典型吡啶衍生物如 2, 6 - 二甲基吡啶，正磷的形成可通过卤代一中间体与适宜的磷衍生物，如三 - 正丁基磷或三苯基磷，在室温，惰性溶剂如二噁烷中反应得到。

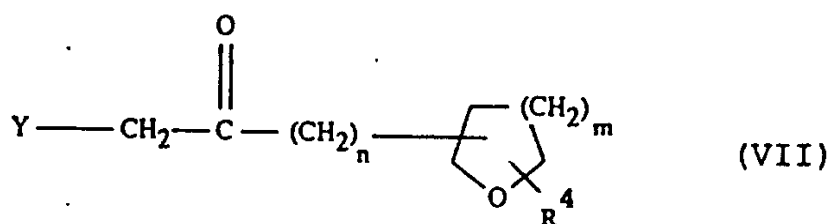
式 (V) 化合物可用式 (VI) 化合物



(VI)

其中X, R^1 , R^2 , R^4 , m和n定义如前, 与二羧乙酸的酯
($OCHCO_2R^3$)在三乙胺存在下反应制得。

在X为硫的式(VI)化合物典型的制法中, 将式(VII)化合物



(VII)

其中Y为离去基团, R^4 , m和n定义如前, 与式(VIII)化合物反应:

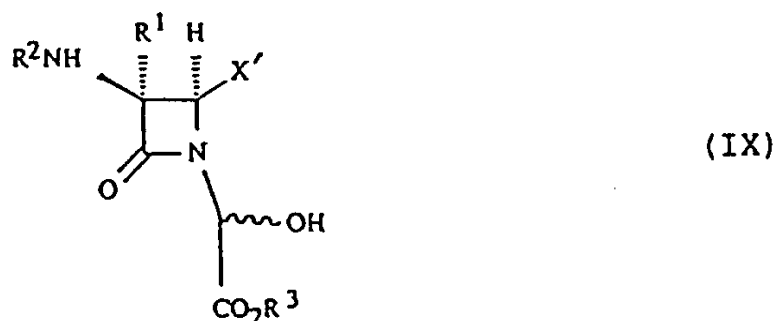


(VIII)

其中 R^1 和 R^2 定义如前。

适宜的, 离去基团Y是卤素, 如氯。反应在室温惰性溶剂如丙酮
或二甲基甲酰胺中, 碱如碳酸钾存在下进行。

式(V)化合物也可由式(IX)化合物



其中 R^1 , R^2 和 CO_2R^3 定义如前, X' 是 X 基团的前体, 与定义如前的式 (VII) 化合物反应制备。

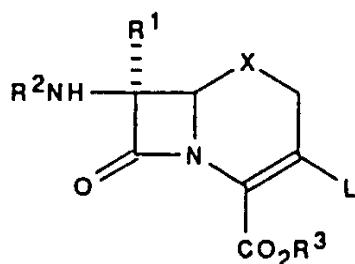
在 X 为硫的式 (V) 化合物典型制备中, 式 (VII) 化合物中的 Y 离去基团 (适宜的为卤素如氯或溴) 被式 (IX) 化合物中 X 巯基取代。反应在室温, 惰性溶剂如丙酮中进行, 完成之前, 加入碱如碳酸钾。

式 (VIII) 和 (IX) 氮杂环丁烷-2-酮化合物可用杂环合成化学尤其是 β -内酰胺化学领域已知的方法制备。如式 (VIII) 化合物可根据 Osborne N.F. 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 146, 1980 的方法制备。

X' 为巯基的式 (IX) 化合物根据 Masayuki Narisada 等, *Tetrahedron Lett.*, 1755 (1978) 的方法, 由 4-硫代-2,6-二氮杂双环 [3.2.0]-庚-2-烯-7-酮衍生物开环制得。

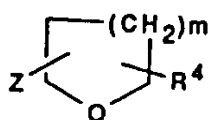
式 (VII) 化合物为已知化合物或者用标准工艺法制得。例如, Y 为氯或溴的式 (VII) 化合物可用相应的羧酸 ($Y = COOH$) 形成酰氯, 然后用重氮甲烷处理, 将所得的重氮化合物与氯化氢或溴化氢反应制得。

本发明的进一步方法中, 式 (I) 化合物可直接用有机铜酸盐取代式 (X) 化合物 3-位的离去基团, 制得:



(X)

其中 R^1 , R^2 , CO_2R^3 和 X 定义如前, L 为离去基团, 适宜的为甲磺酸根, 三氟甲烷磺酸盐 (triflate) 或氟磺酸根离去基团, 即和式 (X I) 化合物反应制得:

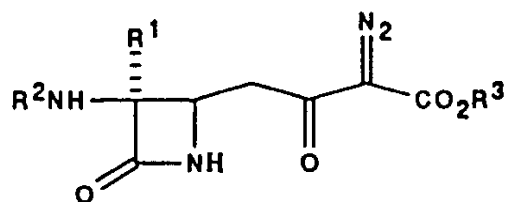


(XI)

其中 Z 是有机铜酸根基团, R^4 和 m 的定义如前。

3-位有离去基团 L (其中 X 为硫) 的化合物可以 Farina V. 等, *J. Org. Chem.*, 54, 4962, (1989) 的方法制得。

3-位有离去基团 L (其中 X 为 CH_2) 可用式 (X II) 重氮二羰基化合物的过渡金属催化的卡宾插入反应制备。



(XII)

其中 R^1 , R^2 和 CO_2R^3 如前定义, 然后和一个适宜的酸酐如三氟甲磺 (triflic) 酸酐反应制得。式 (X II) 化合物可根据 Bodurow

C. 和 Carr M.A.; Tetrahedron Lett., 30 4801, (1989)的方法制备。

必须注意的是, 在本发明的方法中, Δ^2 - 头孢烯在合成过程中可作为中间体, 其次根据头孢菌素化学中已知的方法进行的异构化步骤, 提供本发明的 Δ^3 - 头孢烯。

本发明也提供由式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或基本体内可水解的酯以及和药学上可接受的载体所组成的药学组合物。本发明的组合物包括适用于口服, 局部或肠胃外使用的形式, 用于治疗哺乳动物包括人的细菌感染。

根据本发明的抗菌化合物同其它抗菌素类似可制成用于人体药或兽药的任何方便形式给药。

组合物可制成通过任何途径给药, 如口服, 局部或肠胃外, 特别是口服。组合物可以是片剂, 胶囊, 粉末, 颗粒, 锭剂, 乳油或液体制剂, 如口服或无菌肠胃外的溶液或悬浮液等形式。

本发明的局部制剂可以是软膏, 乳油或洗剂, 眼药软膏和眼或耳用滴液, 浸渍敷料和烟霉剂, 在软膏和乳油中可含有适宜常用的添加剂如防腐剂, 辅助药物渗透的溶剂和润滑药。

制剂也可含有相容常用的载体, 如乳油或软膏基质和洗剂中的乙醇或油醇。所述载体的含量约占制剂的1%到98%。较常用的是其约占制剂的80%。

口服给药的片剂和胶囊可为单位剂量形式, 可含有常用的赋形剂如粘合剂, 例如糖浆, 阿拉伯胶, 明胶, 山梨醇, 黄耆胶, 或聚乙烯吡咯烷酮; 填充剂如乳糖, 糖, 玉米淀粉, 磷酸钙, 山梨醇或甘氨酸; 压片润滑剂, 如硬脂酸镁, 滑石, 聚乙二醇或硅石; 崩解剂, 如马铃薯淀粉; 或可接受的湿润剂如月桂基硫酸钠。片剂可根据通常药学实

践熟知的方法涂层。口服液体制剂形成的例子有水溶液或油悬浮液，溶液，乳剂，糖浆或酏剂，或者制成在使用前有水或其它适宜赋形剂再生的干品。此液体制剂可含有常用的添加剂，如悬浮剂，例山梨醇，甲基纤维素，葡萄糖浆，明胶，羟乙基纤维素羧甲基纤维素，硬脂酸铝凝胶，或氢化食用脂肪，乳化剂，例卵磷脂，脱水山梨醇单油酸酯，或阿拉伯胶；无水赋形剂（可含食用油），如杏仁油，油酯，（甘油，丙二醇或乙醇）；防腐剂；如P-羟基苯甲酸的甲酯或丙酯，或山梨酸，如适宜，常用的调味剂或着色剂。

栓剂可含有常用的栓剂基剂，如可可-黄油或其它甘油酯。

对肠胃外给药，流体单位剂量形式可用化合物和无菌赋形剂优选的为水来制备。依赖于赋形剂和所用浓度的化合物可悬浮或溶于赋形剂中。制备溶液时，化合物溶于注射用水中，在注进适宜的管形瓶或安瓿密封前，过滤消毒。

便利地，局部麻醉剂，防腐剂和缓冲剂等试剂可溶于赋形剂中。为了提高稳定性，组合物在充进管形瓶之后可冷冻，真空去水。经冷冻干燥的干粉然后封于管形瓶中。附着的管形瓶中的注射用水在使用前可提供再生液体。除了将化合物悬浮于赋形剂代替溶解，以及不经过过滤消毒，肠胃外的悬浮剂以基本上同样的方式制备，在悬浮于无菌的赋形剂中之前，化合物可用环氧乙烷作用消毒。便利地，表面活性剂或湿润剂可包含于组合物中以使化合物易于均匀分布。

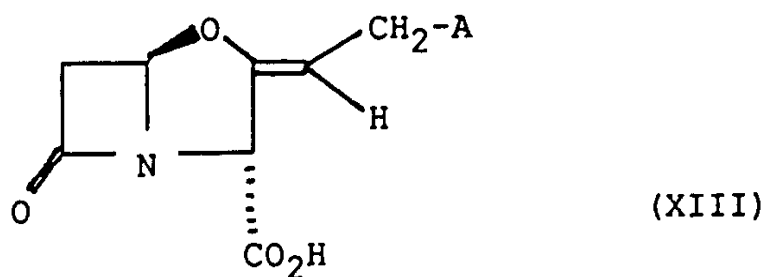
依赖于给药方法，组合物可含有0.1%以上，优选的是10-60%重量的活性原料。组合物由好多剂量单位组成，每个单位优选地含有50-500mg的活性成分。成人使用的治疗剂量优选范围在100-3000mg/天，如根据给药方式及次数，1500mg/天。此剂

量相应为每天 1.5 - 50 mg/Kg。适宜的剂量是每天 5 - 20 mg/Kg。

式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或在体内可水解的酯以上述剂量给药时, 未出现非接受的毒物反应。

式 (Ia) 化合物可作为本发明组合物中唯一的治疗剂, 或和它的抗生素或和 β -内酰胺酰抑制剂结合使用。

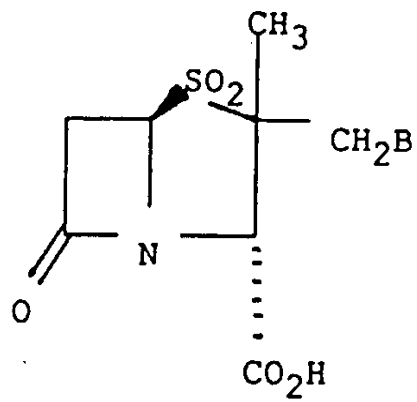
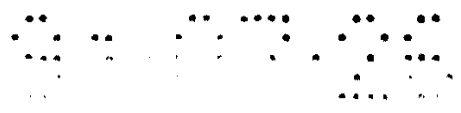
便利地, 组合物也可由式 (XIII) 化合物或其药学上可接受的盐或酯组成:



其中:

A 为羟基, 取代的羟基, 硫羟基, 取代的硫羟基, 氨基, 单一或双-羟基-取代的氨基, 或单一或双-酰基氨基, 任意取代的三唑基; 或如 EP-A-0, 053, 893 中描述的任何取代的四唑基。

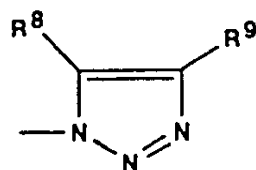
更便利的组合物含有式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或其在体内可水解的酯与式 (XIV) 化合物在一起或其药学上可接受的盐或其在体内可水解的酯:



(XIV)

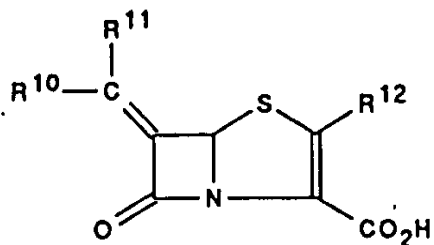
其中

B 代表氢，卤素或下式基团：



其中 R^8 和 R^9 相同或不同，每个代表氢， C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基，或其药学上可接受盐。

更适宜的 β -内酰胺酶抑制剂包括式 (XV) 的 6-亚烷基 penems：



(XV)

或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯，其中 R^{10} 和 R^{11} 相同

或不同，各自代表氢，或被一个官能团任意取代的 C₁₋₁₀ 烷基或杂环基；R¹² 代表氢或 R¹³ 或 -SR¹³ 基团，此处的 R¹³ 为如 EP-A-0,041,768 中所述的任意取代的 C₁₋₁₀ 烷基或杂环基。

更适宜的 β-内酰胺酶抑制剂包括 6β-溴青霉素和其药学上可接受的盐或其在体内可水解的酯，6β-碘青霉素或其药学上可接受的盐或其在体内可水解的酯，其例描述于 EP-A-0,410,768 和 EP-A-0,154,132 (皆为 Beecham Group)。

包括 β-内酰胺酶抑制量的 β-内酰胺酶抑制剂的上述本发明组合物用本领域已知本身方法和技术上常用的方式制得。

本发明的抗菌化合物对广谱的有机体显活性，包括如 E. Coli 的对 Gram-阴性有机体以及如 S. aureus 的对 Gram-阳性有机体。

下列实例说明本发明化合物和其中间体的制备。下列的生物学数据说明本发明化合物以 MIC 值 (最小抑制浓度) 显示对样品 E. coli 有机体 (NCTC 10418) 和样品 S. aureus 有机体 (S. aureus Oxford) 的活性。

实施例 1

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (RS) - 2 - 氯乙酰基四氢呋喃

将草酰氯 (5.2 ml, 60 mmol, 和 DMF (1 滴) 加到 (RS) - 2 - 四氢呋喃甲酸 (W.E. Kaufmann 和 R. Adams, J. Amer. Chem. Soc., 1923, 45, 3029) (4.64g, 40mmol) 的二氯甲烷 (25ml) 中。混合物搅拌 1 小时，真空蒸发，加入二氯甲烷，再蒸发得 2 - 四氢呋喃酰

氯, $\nu_{\max}(\text{CH}_2 \text{Cl}_2)$ 1795 cm^{-1} 。乙醚 (25 ml) 和二氯甲烷 (10 ml) 中的 2-四氢呋喃酰氯滴加入冰浴冷却下的重氮甲烷 (大约 80 mmol) 的乙醚 (150 ml) 溶液中。反应混合物搅拌 0.25 小时, 然后将氯化氢气流通入溶液约 2 分钟, 此后再搅拌 0.25 小时, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 通过快速硅胶色谱, 以含 5, 7.5 和 10% 乙酸乙酯的己烷洗脱得标题化合物 (2.46 g, 41%); (实测: M^+ , 148.0279. $\text{C}_8 \text{H}_9 \text{ClO}_2$ 计算值 M , 148.0291); $\nu_{\max}(\text{CH}_2 \text{Cl}_2)$ 1739, 1395, 1071 和 936 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.8-2.4 (4H, m) 和 3.9-4.6 (5H, m)。

(b) (3R, 4R)-3-苯氧乙酰氨基-4-[(RS)-四氢呋喃-2-基羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮

搅拌 DMF (10 ml) 中的 (RS)-2-氯乙酰基四氢呋喃 (2.46 g, 16.5 mmol), (3R, 4R)-4-巯基-3-苯氧乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮 (4.157 g, 16.5 mmol) 和碳酸钾 (2.227 g, 16.5 mmol) 2 小时, 乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗两次, 干燥浓缩, 用快速色谱法纯化, 以 40, 30, 20, 10 和 0% 己烷的乙酸乙酯洗脱得标题化合物泡胶 (3.547 g, 59%);

$\nu_{\max}(\text{CH}_2 \text{Cl}_2)$ 3405, 1785, 1693, 1520, 1496, 和 1240 cm^{-1} ;
 $\delta(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.9-2.3 (4H, m) 3.42 和 3.62, 3.46 和 3.56 (共 2H, 2 ABq, J 15.8Hz, 15.4Hz), 3.85-4.0 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 4.58 (2H, s), 5.01, 5.04 (共 1H, 2d, J 4.7Hz), 5.59 (1H, dd, J 8.8, 4.5Hz) 6.62, 6.68 (共 1H, 2s), 6.9-7.4 (5H, m) 和 7.45, 7.47 (共 1H, 2d, J 8.8Hz). [质谱: M^+ (364)].

(e) (RS)-2-羟基-2-[(3R, 4R)-3-苯氧乙酰氨基-4-[(RS)-四氢呋喃-2-基羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯。

将1, 2-二氯乙烷(20 ml)中的0.5 M乙醛酸叔丁酯和三乙胺(140 μ l, 1 mmol)加到1, 2-二氯乙烷(10 ml)的(3R, 4R)-苯氧乙酰氨基-4-[(RS)-四氢呋喃-2-基羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮(3.547 g, 9.7 mmol)中。混合物搅拌1小时, 真空浓缩, 经快速色谱纯化, 以50, 60, 70%乙酸乙酯的己烷洗脱(3.663 g, 76%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3471, 3407, 1782, 1736, 1692, 1521, 1290, 1154, 和 1083 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.53 (9H, s), 1.85-2.25 (4H, m), 3.4-3.7 (2H, m), 3.8-4.0 (2H, m), 4.3-4.45 (1H, m), 4.57 (2H, s), 5.07, 5.09, 5.16, 5.18 (共 1H, 4d, J 4.8Hz), 5.25-5.45 (1H, m), 5.48, 5.58 (共 1H, 2dd, J 4.8, 8.8Hz), 6.9-7.4 (5H, m) 和 7.41, 7.56 (共 1H, 2d, J 8.7 Hz)。[质谱: +ve 离子(硫甘油) MH^+ (495)]。

(d) 2-[(3R, 4R)-3-苯氧乙酰氨基-4-[(RS)-四氢呋喃-2-基羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]-2-三正丁基正膦亚基乙酸叔丁酯

在-20 $^{\circ}\text{C}$ 下, THF (5 ml)中的二氯亚砷(0.81 ml, 11.1 mmol)滴加入上述羟基化合物(3.663 g, 7.4 mmol)和2,6-二甲基吡啶(1.29 ml, 11.1 mmol)的THF (15 ml)溶液中。搅拌混合物0.5小时, 过滤, 滤液真空蒸发, 加入甲苯, 再蒸发得泡胶状的(RS)-2-氯-2-[(3R, 4R)-

3-苯氧乙酰氨基-4-[(RS)-四氢呋喃-2-基羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯(4.222g)。

将三正丁基磷(4.06ml, 16.3mmol)加到上述粗品氯代的二噁烷(10ml)溶液中,溶液搅拌0.75小时,以乙酸乙酯稀释,用稀的碳酸氢钠溶液水和盐水洗涤,干燥浓缩,在快速硅胶色谱上纯化,以30,40,50,60,70,80%乙酸乙酯的己烷洗脱得标题化合物,为一泡胶(3.827g, 76%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3417, 1764, 1731, 1690, 1628, 1523, 1171 和 1082 cm^{-1} [质谱: +ve 离子(硫甘油) MH^+ (679)]。

(e) (6R, 7R)-7-苯甲氧基乙酰氨基-3-[(RS)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸叔丁酯

甲苯(75ml)中的上述正磷化合物(3.827g)和苯甲酸(20mg)用氩气洗涤,在氩气氛中,油浴中130℃下加热6小时。溶液放冷,于快速硅胶色谱上纯化,以30%乙酸乙酯的己烷洗脱得标题化合物泡胶(2.267g, 87%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3406, 1785, 1697, 1519, 1155, 和 1054 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.53, 1.54 (共 9H, 2s), 1.5-2.5 (4H, m), 3.29 和 3.61, 3.39 和 3.56 (共 2H, 2ABq, J18.6, 18.0Hz), 3.8-4.0 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.9-5.0, 5.05-5.2 (共 1H, 2m), 5.01, 5.02 (共 1H 2d, J4.8Hz), 5.84, 5.91 (共 1H, 2dd, J4.8, 9.4Hz) 和 6.9-7.4 (6H, m). [质谱 +ve 离子(3-硝基苄醇, 5, 乙酸钠) MNa^+ (483)]。

(f) (6R, 7R)-7-氨基-3-(四氢呋喃-2-基)头孢-3-烯-4-羧酸叔丁酯

在-25℃,将溶于二氯甲烷(39ml)中的五氯化磷(1.538g,

7.5 mmol) 加到 (6R, 7R) - 7 - 苯氧基乙酰氨基 - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁基 (2.267 g, 4.9 mmol) 和 N - 甲基吗啉 (1.1 ml, 10 mmol) 的二氯甲烷 (20 ml) 溶液中。反应在 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌 0.75 小时, 然后立即加入甲醇 (10 ml), 搅拌 0.75 小时, 然后加入水 (20 ml) 激烈搅拌 1 小时。真空下蒸去二氯甲烷。水溶液残留物用乙醚洗涤, 在乙酸乙酯存在下用氢氧化铵调节至 pH 7。混合物用乙酸乙酯提取两次, 提取液干燥, 浓缩, 经快速硅胶色谱纯化, 以 30, 40, 50% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得标题化合物较易流动的 (S) - 非对映异构体 (0.431 g, 27%) (实测值 M^+ , 326.1299. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 计算值 M , 326.1300); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1777, 1716, 1158 和 1052 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.52 (9H, s), 1.55-1.8 (1H, m), 1.85-2.05 (4H, m), 2.3-2.45 (1H, m), 3.30 和 3.59 (2H, ABq, J 18.4Hz), 3.8-4.0 (2H, m), 4.75 (1H, d, J 5.0Hz) 和 4.9-5.0 (2H, m)。再用 60% 乙酸乙酯的己烷洗脱得更大极性的 (R) - 非对映异构体 (0.533g, 33%); (实测: M^+ 326.1299. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 计算值 M , 326.1300) $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1776, 1721, 1158 和 1052 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.41 (2H, bs), 1.54 (9H, s), 1.6-1.85 (1H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 2.05-2.2 (1H, m), 3.40 和 3.55 (2H, ABq, J 17.8Hz) 3.8-4.0 (2H, m), 4.67 (1H, d, J 5.0Hz), 4.93 (1H, d, J 5.0Hz), 5.0-5.15 (1H, m)。

(g) (6R, 7R) - 7 - [2 - (Z) - 甲氧基亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙酰氨基] - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁基

-40℃时, 将甲磺酰氯(141 μl, 1.8 mmol)加到2-(Z)-甲氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酸盐(0.744 g, 1.65 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(576 μl, 3.3 mmol)的DMF(5 ml)溶液中。反应混合物在-30±10℃下搅拌0.5小时, 加入(6R, 7R)-7-氨基-3-(四氢呋喃-2-基)头孢-3-烯-4-羧酸叔丁基较易流动的非对映异构体(0.431 g, 1.3 mmol)DMF(5 ml)的溶液, 再加入吡啶(147 μl, 1.8 mmol)。在不进一步冷却下搅拌1小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤两次, 干燥, 浓缩, 在快速硅胶色谱上纯化, 以30, 35和40%乙酸乙酯的己烷洗脱, 得标题化合物泡胶(0.83 g, 84%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3396, 3277, 1782, 1732, 1683, 1526, 1248, 1156 和 1051 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}, 250\text{MHz}]$ 1.47 (9H, s), 1.55-1.75 (1H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.05-2.2 (1H, m), 3.44 和 3.50 (2H, ABq, J18.3 Hz), 3.65-3.95 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.6-4.7 (1H, m), 5.14 (1H, d, J4.8 Hz), 5.66 (1H, dd, J4.8, 7.9 Hz), 6.70 (1H, s), 7.2-7.4 (15H, m), 8.88 (1H, s) 和 9.54 (1H, d, J7.9 Hz)。质谱: +ve 离子(3-硝基苄醇, 乙酸钠), MNa^+ (774)]。

(h) (6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(RS)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠。

(6R, 7R)-7-[2-(Z)-甲氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酰氨基]-3-(四氢呋喃-2-基)头孢-3-烯-4-羧酸叔丁基的单一非对映异构体(0.832 g,

1.1 mol) 溶于 0.1 M 盐酸和 90% 甲酸 (11 ml), 放置 1 小时, 向其中加入浓盐酸 (200 μ l), 再放置 1.5 小时, 然后真空蒸发至干。残留物于水中 (约 5 ml), 用 1 M 的氢氧化钠溶液调节 pH 至 6.5, 在 HP 20 S S 上用色谱法纯化, 以 0, 1, 2 和 3% THF 的水洗脱。用 h.p.l.c 分析含产物的流分, 合并, 浓缩以及冷却干燥得标题化合物, 为非对映异构体的混合物 (271 mg, 52%), ν_{max} (KBr) 1762, 1669, 1603, 1530, 1388 和 1039 cm^{-1} ; δ_H [(CD_3)₂SO, 250 MHz] 1.4-2.05 (4H, m), 3.19 和 3.36, 3.26 和 3.83 (共 2H, 2ABq, $J_{17.5, 16.8\text{Hz}}$), 3.55-3.85 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.85-4.95, 5.15-5.25 (共 2H, 2m), 4.96, 4.97 (共 1H, 2d, $J_{4.7\text{ Hz}}$), 5.49, 5.53 (共 1H, 2dd, $J_{4.7, 7.9\text{Hz}}$), 6.74, 6.75 (共 1H, 2s), 7.24 (2H, s), 9.49, 9.52 (共 1H, 2d, $J_{7.9\text{Hz}}$) [质谱 +ve ion (硫甘油) MH^+ (476), MNa^+ (498)]。

用步骤 (f) 中分离到的其它异构体进行反应可得到同样的非对映异构体混合物。

实施例 2

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 新戊酰氧基甲酯

新戊酰氧基甲基溴 (0.15 g) 和碘化钠 (0.15 g) 于丙酮 (1 ml) 搅拌 0.5 小时, 过滤, 滤液蒸发得碘化物。甲苯 (0.5 ml) 中的碘化物加到 (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 (0.191 g)

的N-甲基吡咯烷酮(1 ml)中, 搅拌0.5小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗两次, 干燥, 浓缩, 经快速硅胶色谱纯化, 以80%乙酸乙酯的己烷洗脱得标题化合物(130 mg, 57%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3478, 3391, 1787, 1752, 1685, 1125, 1098 和 1052cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$, 1.23 (9H, s), 1.6-2.5 (4H, m), 3.37 和 3.66, 3.43 和 3.62 (共2H, 2ABq, J18.8, 17.8Hz), 3.8-4.05 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.85-5.0, 5.15-5.25 (共1H, 2m), 5.07, 5.08 (共1H, 2d, J4.8, 4.7Hz), 5.8-6.05 (3H, m), 6.95, 6.96 (共1H, 2s) 和 7.54, 7.65 (共1H, 2d, J8.8, 8.5Hz). [质谱: +ve 离子(硫甘油) MH^+ 568)].

实施例 3

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢吡喃 - 2 - 基] - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) 四氢吡喃 - 2 - 羧酸

水(30 ml)中的3, 4-二氢-2H-吡喃-2-羧酸钠盐(5.0 g)用10%钨-碳催化剂(0.2 g)处理混合物加氢至没有氢气再吸收为止, 用硅藻土过滤混合物, 滤液通过Amberlite IR 120(H^+)柱, 真空蒸发残物溶于二氯甲烷, 干燥和蒸发得无色油标题化合物(3.3 g, 76%)。实测值: M^+ , 130.0631. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$, 计算值: M , 130.0630; $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl})$ 3500-2750 (v.br), 1772, 1725cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$, 1.5-1.7 (4H, m), 1.8-2.1 (2H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.99-4.14 (2H, m) 和 7.28 (1H, br.s).

(b) 2 - (2 - 氯乙酰基) 四氢吡喃

用草酰氯 (4.8 g, 3.3 ml) 和 DMF (2-3 滴) 处理干燥的二氯甲烷 (60 ml) 中的四氢吡喃-2-羧酸 (3.3 g)。初始的泡腾停止后, 在室温再放置 1 小时。真空移去溶剂和过量的草酰氯, 所得的油 [$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1830 cm^{-1}] 溶于二氯甲烷 (20 ml) 中。此酰氯溶液滴加入新制的冷至 0-5 °C 下的重氮甲烷 (约过量 2 倍) 的醚溶液中, t.l.c. 分析 (60% 乙酸乙酯的己烷) 显示出只有一个可移动点, 样品的 i.r. 谱显示完全转化成重叠酮 [$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 2100 cm^{-1}]。氯化氢气体鼓泡通过溶液至用 t.l.c. 观察不到起始原料为止。混合物用盐水洗涤, 干燥, 减压去溶剂, 残留物用快速硅胶色谱纯化。得淡黄色油状标题化合物 (2.8 g, 68%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1740 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.4-1.7 (4H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 3.95-4.07 (2H, m) 和 4.48 (2H, s) [质谱: +ve 离子 (NH_3), MH^+ (163), MNH_4^+ (180)]。

(c) (3R, 4R) - 3-苯基乙酰氨基-4-[(RS)-四氢吡喃-2-基羧基甲基]氮杂环丁烷-2-酮

室温下, 用碳酸钾 (1.6 g) 处理 DMF (20 ml) 中的 3R, 4R-羧基 3-苯基乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮 (2.6 g) 和 2-(2-氯乙酰基) 四氢吡喃 (1.6 g) 约 2 小时, 直到 t.l.c. (80% 乙酸乙酯的己烷) 显示原料消失。反应混合物以乙酸乙酯稀释, 以水 (三次), 盐水洗涤, 干燥浓缩。经快速色谱法纯化得标题化合物 (60%, 70% 乙酸乙酯的己烷, 乙酸乙酯), 非对映异构体的混合物, 无色泡胶 (1.7g, 70%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$, 3380 (v), 1783, 1726, 1684 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.3-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (2H,

m), 3.3-3.6 (3H, m), 3.66 (2H, s), 3.86-3.90 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.92 (1H, d, J4.6Hz), 5.51 (1H, dd, J4.4, 8.6 Hz) 6.42 (d, J8.7Hz), 6.48, 6.51 (共 1H, 2s) 和 7.27-7.36 (5H, m). 质谱: M^+ (362)].

(d) (RS)-2-羟基-2-[(3R, 4R)-2-苯基乙酰氨基-4-[(RS)-四氢吡喃-2-基羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯

1, 2-二氯乙烷 (20 ml) 中的 (3R, 4R)-3-苯基乙酰氨基-4-[(RS)-四氢吡喃-2-基-羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮 (1.7 g) 依次用 1, 2-二氯乙烷 (10 ml) 的 0.5 M 乙醛酸叔丁酯和三乙胺 (50 mg, 70 μ l) 处理, 用 t.l.c. (乙酸乙酯) 监测, 直到不再有原料存在, 浓缩反应混合物, 经快速色谱法纯化 (70% 乙酸乙酯的己烷, 乙酸乙酯) 得黄色泡胶标题化合物 (1.9 g, 82%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3400 (w), 1780, 1736, 1687 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.49 (9H, s) 重叠 1.44-1.61 (4H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.35-3.58 (3H, m), 3.65 (2H, s), 3.81-3.92 (1H, m), 4.01-4.06 (1H, m), 4.28-4.43 (1H, m), 4.99, 5.00, 5.07 (共 1H, 3d, J4.7Hz), 5.21, 5.32, 5.33 (共 1H, 3d, J6.8, 7.7, 7.6Hz), 5.42, 5.50 (共 1H, 2dd, J4.8, 8.7Hz), 6.35, 6.36, 6.61 (共 1H, 3d, J8.7Hz) 和 7.27-7.38 (5H, m).

(e) 2-[(3R, 4R)-3-苯基乙酰氨基-4-[(RS)-四氢吡喃-2-基羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]-2-三-正丁基正磷亚基乙酸叔丁酯

干燥 THF (10 ml) 中的 2-羟基-2-[(3R, 4R)-

3-苯基乙酰氨基-4-[(RS)-四氢吡喃-2-基羧基甲硫基]氮杂-2-酮-1-基]乙酸叔丁基(1.9g)用2,6-二甲基吡啶(0.62g, 0.67ml)处理后,于 $< -20^{\circ}\text{C}$,氩气保护下滴加二氯亚砷(0.69g, 0.42ml)的THF(5ml)溶液。反应混合物可缓慢升至约 0°C ,此时用t.l.c.(乙酸乙酯)观察不到原料。过滤反应混合物,真空去溶剂,残物溶于甲苯,蒸发得粗品(RS)-2-氟-2-[(3R,4R)-3-苯基乙酰氨基-4-[(RS)-四氢吡喃-2-基羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸叔丁酯棕色胶。此物溶于干燥过的二噁烷(10ml),以三正丁基磷(1.79g, 2.2ml)处理。反应混合物搅拌,直到t.l.c.(乙酸乙酯)观察到原料消失为止,其间约需0.5小时。真空移去溶剂后,经快速色谱法纯化(以50,60,80%乙酸乙酯的己烷,乙酸乙酯洗脱)得浅棕色泡胶标题化合物(1.95g, 75%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3417(w), 1762, 1681, 1625cm^{-1} . [质谱 +ve ion (硫甘油) MH^+ (677)].

(f) (6R,7R)-7-苯基乙酰氨基-3-[(RS)-四氢吡喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸叔丁酯

在氩气保护下,回流于甲苯(50ml)中的2-[(3R,4R)-3-苯基乙酰氨基-4-[(RS)-四氢吡喃-2-基]羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]-2-三正丁基正磷亚基乙酸叔丁酯(1.95g)8小时。真空去溶剂,经快速色谱法(30%乙酸乙酯的二氯甲烷)纯化得黄色泡胶标题化合物(1.15g, 87%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$, 3415(w), 1783, 1721, 1687cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$, 1.54, 1.56(共9H, 2s)重叠 1.46-1.68(4H, m), 1.76-1.97(2H,

m), 3.42-3.68 (5H, m), 3.97-4.06 (2H, m), 4.52-4.65 (1H, m), 4.98 (1H, d, J4.8Hz), 5.68, 5.71 (共1H, dd, J4.7) 和 7.23-7.36 (5H, m)。[质谱: +ve 离子(3-硝基苄醇, 乙酸钠) MNa^+ (481)]
(g) (6R, 7R) - 7-氨基-3-[(RS)-四氢吡喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸叔丁酯

在氩气氛中, $-20^{\circ}C$ 下, 依次用N-甲基吗啉(0.55g, 0.6ml)和五氯化磷(0.65g, 40mg/ml干燥的二氯甲烷溶液16.25ml)处理干的二氯甲烷(50ml)中的(6R, 7R)-7-苄基乙酰氨基-3-[(RS)-四氢吡喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸叔丁酯(1.1g)搅拌0.75小时。加入甲醇(50ml), 反应混合物可在约0.5小时热至室温。加入水(50ml), 激烈搅拌反应混合物0.5小时。真空去二氯甲烷, 加入乙酸乙酯, 以0.880的氨调节水溶液层pH8, 再用乙酸乙酯提取。有机层用水和盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 经快速硅胶色谱纯化(以70, 80%乙酸乙酯的己烷, 乙酸乙酯洗脱)。洗脱出的第一个异构体(异构体A)为白色泡胶(300mg, 37%); $\nu_{max}(CH_2Cl_2)$ 1776, 1717 cm^{-1} ; $\delta_H(CDCl_3)$, 1.53 (9H, s) 重叠 1.4-1.7 (4H, m), 1.73-1.97 (2H, m), 3.35-3.55 (1H, m), 重叠3.49 和 3.55 (2H, ABq, J18.4Hz), 3.96-4.00 (1H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 4.72 (1H, d, J5.0Hz) 和 4.93 (1H, d, J5.0Hz)。[质谱: M^+ (340)]. 得到第二个异构体(异构体B)为白色泡胶(400mg, 49%); $\nu_{max}(CH_2Cl_2)$, 1715, 1721 cm^{-1} ; $\delta_H(CDCl_3)$ 1.56 (9H, s) 重叠 1.49-1.66 (4H, m), 1.84-2.05 (2H, m), 3.44 和 3.62 (2H, ABq, J 17.8) 重叠 3.45-3.54 (1H, m), 4.01-4.11 (1H, m), 4.56

-4.61 (1H, m), 4.69 (1H, d, J5.0Hz) 和 4.93 (1H, d, J5.0Hz).
[质谱: M^+ (340)].

(h) (6R, 7R) - 7 - [2 - (Z) - 甲氧基亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙酰氨基] - 3 - [四氢吡喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁基

在 -50 °C, 氩气下将甲磺酰氯 (121 mg, 82 μ l) 加到 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙酸盐 (466 mg) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (252 mg, 340 μ l) 的干 DMF (10 ml) 溶液中, -50 °C 下搅拌 1 小时。然后向其中加入 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - (四氢吡喃 - 2 - 基) - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁酯 (异构体 A, 300 mg) 的干 DMF (5 ml) 溶液, 接着加入吡啶 (70 mg, 72 μ l), 反应混合物再放置 1 小时, 同时热至室温。反应混合物于乙酸乙酯和水中配分, 再以乙酸乙酯提取, 有机提取液以水 ($\times 3$) 和盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 经快速色谱 (以 30, 40, 50, 60% 乙酸乙酯的己烷) 洗脱, 得淡黄色泡胶标题化合物 (420 mg, 62%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3420, 1784, 1732 (肩峰), 1717, 1685 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$, 1.53 (9H, s) 重叠 1.4-1.7 (4H, m), 1.73-1.94 (2H, m), 3.38-3.58 (3H, m), 3.95-4.00 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.54-4.59 (1H, m), 5.02 (1H, d, J4.8Hz), 5.90 (1H, dd, J4.5, 9.1Hz) 6.74 (1H, s), 6.86 (1H, d, J8.8Hz), 7.04 (1H, s) 和 7.30 (15H, s).
[质谱: +ve 离子 (3-硝基苄醇, 乙酸钠) $M\text{Na}^+$ (788)].

(i) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢吡喃 - 2

-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠。

(6R, 7R)-7-[2-(Z)-甲氧基亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酰氨基]-3-(四氢吡喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸叔丁酯(400mg)溶于0.1M盐酸的90%甲酸(5.22ml)中,保持0.5小时,加入浓盐酸(50 μ l),再放置1.5小时。混合物真空蒸发,水稀释,用碳酸氢钠调其pH至6.7,在HP20SS上用色谱法纯化,先以水然后是1, 2, 4, 6, 8%THF的水洗脱。标题化合物非对映异构体混合物(h.p.l.c)的馏分,真空浓缩,冷冻干燥(170mg, 66%); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1770, 1670, 1600, 1535 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, 1.3-1.5(4H, m), 1.6-1.85(2H, m), 3.24-3.44(m, 由HOD峰标记), 3.83(3H, s)重叠3.76-3.95(1H, m), 4.46-4.50, 4.82-4.86(共1H, 2m), 4.94(1H, d, $J_{4.7\text{Hz}}$), 5.46-5.53(1H, m), 6.74 6.75(共1H, 2s), 7.23(2H, s)和9.48, 9.51(共1H, 2d $J_{5.6, 5.5\text{Hz}}$)。[质谱: +ve 离子(硫甘油) MH^+ (490), MNa^+ (512)]。

步骤(g)中洗脱得的第二个异构体(异构体B)(400mg)如前经过步骤(h)产生淡黄色泡胶(550mg, 61%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$, 3420, 1783, 1729, 1687 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.55(9H, s)重叠1.44-1.68(4H, m), 1.82-1.96(2H, m), 3.44和3.65(2H, ABq, $J_{18.0}$)重叠3.42-3.58(1H, m), 4.07(3H, s)重叠3.96-4.10(1H, m), 4.66-4.69(1H, m), 4.66-4.69(1H, m), 5.01(1H, d, $J_{4.7\text{Hz}}$), 5.86(1H, dd, $J_{4.8, 8.9\text{Hz}}$), 6.75(1H, s)重叠6.75-6.78(1H, m), 7.01(1H, s)和7.30(15H, s)。[质谱: +ve 离子(3-硝基苄

醇, 乙酸钠) MNa^+ (788)]. 此物经步骤(i)得同样的非对映异构体的混合物。

实施例 4

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢吡喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧基甲酯

用例 3 的化合物, 以例 2 描述的方法制得标题化合物淡黄色泡胶 (59%); $\nu_{max}(CH_2Cl_2)$; 3388, 1787, 1752, 1688 cm^{-1} ; $\delta_H(CDCl_3)$ 1.25 (9H, s), 1.42-1.64 (4H, m), 1.74-1.90 (2H, m), 3.40-3.75 (3H, m), 4.07, 4.08 (共 3H, 2s) 重叠 3.96-4.10 (1H, m), 4.56-4.59, 4.80-4.83 (共 1H, 2m), 5.07, 5.08 (共 1H, 2d, $J_{4,8}, 4.7Hz$), 5.66 (2H, br.s), 5.85-6.03 (3H, m), 6.86, 6.89 (共 1H, 2s) 和 7.59 (1H, d, $J_{8,9}Hz$). [质谱 +ve 离子 (硫甘油) MH^+ (582); MNa^+ (604)].

实施例 5

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) 羟基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸

(a) (6R, 7R) - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 7 - [2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 三苯甲氧基亚氨基乙酰氨基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁酯

在 $< -40^\circ C$ 下, 向含 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 三苯甲氧基亚氨基乙酸钠 (852 mg, 1.2 mmol) 的 DMF (2 ml) 中加入甲磺酰氯 (96 μl , 1.25 mmol)。混合物

于 $-30 \pm 10^\circ\text{C}$ 下搅拌 0.5 小时，然后向其中加入 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁基 (326 mg, 1 mmol) 的 DMF (2 ml) 溶液，再加入吡啶 (101 μl , 1.25 mmol)。反应在无进一步冷却情况下搅拌 1 小时，以乙酸乙酯稀释，水和盐水洗两次，干燥，真空浓缩，经快速色谱法纯化，以 25, 30% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得无色泡胶标题化合物 (665 mg, 68%)； $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3395, 1787, 1722, 1687, 1527, 1449, 1156 和 1051 cm^{-1} ； $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OH})$ 1.55 (9H, s), 1.65-2.25 (4H, m), 3.32 和 3.40 (2H, ABq, J 17.6 Hz), 3.8-4.0 (2H, m), 5.08 (1H, d, J 4.8 Hz), 5.13 (1H, dd, J 7.0, 8.1 Hz), 5.91 (1H, d, J 4.5 Hz), 6.56 (1H, s), 7.2-7.5 (30H, m)。[质谱：+ve 离子 (3-硝基苄醇，乙酸钠) MNa^+ (1002)]。

(b) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 肟基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸

(6R, 7R) - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 7 - [2 - (2 - 三苯甲氨基噻唑 - 2 - 基) - 2 - (Z) - 三苯甲氧基亚氨基乙酰氨基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁酯 (660 mg) 溶于 0.1 M 盐酸的 90% 甲酸 (7 ml) 中，放置 1 小时，向其中加入浓盐酸 (250 μl)，再放置 0.75 小时。混合物真空蒸发至干，残留物用水稀释以 0.25 M 的氢氧化钠调节到 pH 3.2，经过 HP 20SS，用色谱法纯化，以 0-15% THF 的水洗脱。合并含标题化合物 (h.p.l.c. 分析) 的馏分，浓缩，冷冻干燥得无色

固体 (1 0 2 mg, 3 5 %) ; $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3315, 1763, 1663, 1626, 1178 和 1045cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.6-2.2 (4H, m), 3.35-3.9 (4H, m), 4.73, 4.95 (共 1H, 2dd, J 8.3, 9.1Hz), 5.13, 5.15 (共 1H, 2d, J 4.6Hz), 5.7-5.8 (1H, m), 6.66, 6.68 (共 1H, 2s), 7.14 (2H, s), 9.44, 9.48 (1H, 2d, J 7.9Hz), 11.30, 11.31 (共 1H, 2s). [质谱: +ve 离子 (硫甘油) MH^+ (440)].

实施例 6

(6 R, 7 R) - 7 - 氨基 - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸酯的非对映异构体

(a) (R S) - 2 - 溴乙酰基四氢呋喃

向冰浴冷却下的 (R S) - 四氢呋喃酰氯 [如例 2 (a) 所述从 (R S) - 四氢呋喃羧酸 (3 . 4 8 g, 3 0 mmol) 制得] 二氯甲烷 (6 0 ml) 溶液中, 通入含重氮甲烷 (从 N - 甲基 - N - 亚硝基甲苯 - 4 - 磺酰胺得, 18.0 g) 的氩气流 [P. Lombardi, Chem. and Ind., 1990, (21), 708]。当重氮甲烷加成完全后, 加入 4 8 % 的溴化氢水溶液 (5 . 6 ml, 3 3 . 2 mmol)。混合物搅拌 0 . 2 5 小时, 然后水洗两次, 干燥, 浓缩, 经过快速硅胶色谱纯化, 以 1 0 % 乙酸乙酯的己烷洗脱得标题化合物浅黄色油 (4 . 4 4 g, 7 7 %); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1733, 1245, 1073 和 938cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.85-2.35 (4H, m), 3.85-4.05 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.54 (1H, dd, J 6.1, 8.2Hz). [质谱: +ve 离子 (氨) MNH_4^+ (210)].

(b) (2 R S) - 2 - 羧基 - 2 - [(3 R, 4 R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [(R S) - 四氢呋喃 - 2 - 基 - 羧基甲硫基] 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 - 4 - 甲氧基苄酯

将水 (15 ml) 中的甲苯-4-磺酸 (6.0 g) 31.5 mmol) 加到 (2RS)-2-羟基-2-[1R, 5R)-3-苄基-4-硫-2, 6-二氮杂双环[3, 2, 0]庚-2-烯-7-酮-6-基]乙酸-4-甲氧基苄酯 (7.42 g, 18.0 mmol) (从青霉素G制得, 根据S. Yamamoto, N. Haga, T. Aoki, S. Hayashi, H. Tanida, 和 W. Nagata 在 Heterocycles. 1977, 8, 283 中描述的以青霉素V衍生二苯甲酯的方法) 的二氯甲烷 (30 ml) 和丙酮 (30 ml) 溶液中。室温搅拌 2.5 小时后, 反应混合物以二氯甲烷稀释, 水 (×2) 洗, 干燥, 真空浓缩得粗品 (2RS)-2-羟基-2-[(3R, 4R)-4-巯基-3-苄基乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸-4-甲氧基苄酯黄色泡胶。

上述粗品硫醇溶于丙酮 (35 ml) 中, 以 (RS)-2-溴乙酰基四氢呋喃 (3.48 g, 18.0 mmol) 的丙酮 (5 ml) 处理。

10 分钟后, 加入碳酸钾 (1.24 g, 8.9 mmol), 混合物再搅拌 30 分钟。反应混合物以乙酸乙酯稀释, 依次用水 (×2) 和盐水洗涤, 干燥, 浓缩。残留物通过快速硅胶色谱纯化, 以 50, 70 和 80% 乙酸乙酯的己烷洗脱得无色泡胶标题化合物 (5.40 g, 55%) : $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$: 3409, 1781, 1745, 1684, 1613, 1516 cm^{-1} 。[质谱 +ve 离子 (3-硝基苄醇, 乙酸钠) MNa^+ (565)]。

(c) 2-[(3R, 4R)-3-苄基乙酰氨基-4-[(RS)-四氢呋喃-2-基羧基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]-2-三正丁基正膦亚基乙酸-4-甲氧基苄酯

于 -20 °C 下, 将二氯亚砷 (1.36 ml, 18.6 mmol) 的 THF (10 ml) 溶液滴加入上述羟基化合物 (6.72 g, 12.4 mmol)

和 2, 6-二甲基吡啶 (2.16 ml, 18.6 mmol) 的 THF (30 ml) 溶液中。搅拌 1 小时后, 反应混合物用一填充的硅藻土过滤, 滤液真空蒸发。加入甲苯, 再蒸发得 (RS)-2-氯-2-[(3R, 4R)-3-苯基乙酰氨基-4-[(RS)-四氢咪喃-2-基羰基甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸-4-甲氧基苄酯油。

将上述粗品氯化物溶于二噁烷 (30 ml), 以三苯基膦 (6.8 ml, 27.3 mmol) 处理, 搅拌 30 分钟后。室温下, 反应混合物以乙酸乙酯稀释, 依次用稀的碳酸氢钠溶液, 水和盐水洗涤。干燥有机溶液, 浓缩, 然后经快速硅胶色谱纯化, 依次以 50, 80% 乙酸乙酯的己烷洗脱得标题化合物泡胶 (6.54 g, 73%); ν_{\max} (CH_2Cl_2) 3422, 1763, 1732, 1680, 1613, 1515, 1174 cm^{-1} 。[质谱 +ve 离子/硫甘油) MH^+ (727), MNa^+ (749)]

(d) (6R, 7R)-7-苯基乙氨基-3-[(RS)-四氢咪喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸-4-甲氧基苄酯

上述正膦 (6.40 g, 8.82 mmol), 化合物和苯甲酸 (20 mg) 的甲苯 (100 ml) 溶液在氩气下, 油浴加热 130 °C 10 小时。冷却反应混合物, 浓缩, 残留物经快速硅胶色谱法纯化, 以 20, 30, 40, 50% 乙酸乙酯的己烷洗脱得黄色油状标题化合物 (3.50 g, 75%) ν_{\max} (CH_2Cl_2) 3411, 1783, 1723, 1688, 1515 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1.50-2.39 (共 4H, m), 3.27 和 3.60, 3.32 和 3.49 (共 2H, 2ABq, J 18.7, 17.9 Hz), 3.58 和 3.70, 3.63 和 3.73 (共 2H, 2ABq, J 16.2, 16.1 Hz), 3.80, 3.82 (共 3H, 2s), 3.84-3.97 (共 2H, 2m), 4.91, 5.18 (共 1H, 2m), 4.90, 4.94 (共 1H, 2d, J 4.7 Hz), 5.17 (2H, s), 5.73, 5.82

(共 1H, 2dd, J 9.1, 4.7Hz), 5.98, 6.02 (共 1H, 2d, J 9.1Hz), 6.87 和 6.90 (共 2H, 2d J 8.6Hz), 7.23-7.40 (7H, m). [质谱 +ve离子 (3-硝基苄醇, 乙酸钠) MNa⁺ (531)].

(e) (6R, 7R) - 7-氨基 - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯

在 -25 °C, 将五氯化磷 (2.15 g, 10.32 mmol) 的二氯甲烷 (108 ml) 溶液加入到 (6R, 7R) - 7-苯基乙酰氨基 - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯 (3.40 g, 6.69 mmol) 和 N-甲基吗啉 (1.50 ml, 13.64 mmol) 的二氯甲烷 (30 ml) 溶液中。反应在 -10 ± 5 °C 下搅拌 45 分钟, 然后向其中加入甲醇 (14 ml), 继续于室温下搅拌 45 分钟。加入水 (27 ml), 混合物再激烈搅拌 1 小时。真空蒸去二氯甲烷, 水溶液残存物用乙醚洗涤, 在乙酸乙酯存在下用氨水调节 pH 为 7。混合物以乙酸乙酯提取 (×2), 干燥, 真空浓缩。残物经快速硅胶色谱纯化, 以 50, 70, 80% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得 (6R, 7R) - 7-氨基 - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯 (980 mg, 38%), 为一黄色泡胶; $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1777, 1721, 1613, 1516, 1152 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.53-1.71 (1H, m), 1.84-2.02 (4H m, 2 exch.), 2.25-2.40 (1H, m), 3.31 和 3.60 (2H, ABq, J 18.5Hz), 3.78-3.98 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.72 (1H, d, J 5.0Hz), 4.86-4.93 (2H, m), 5.19 (2H, s), 6.88 (2H, d, J 8.6Hz), 7.33 (2H, d, J 8.6Hz). [质谱: M⁺ (390)].

进一步用乙酸乙酯洗脱得 (6R, 7R) - 7-氨基 - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯

R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯 (590 mg, 23%) 较大极性的非对映异构体。产品经乙酸乙酯 - 己烷重结晶得浅白色固体, m.p. 131-134°C, $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1775, 1726, 1613, 1516, 1156 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.58-1.70(1H, m), 1.83-2.06 (4H, m, 2 exch.), 3.38 和 3.57 (2H, ABq, J17.8 Hz), 3.77-3.93 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.68 (1H, d, J 4.9Hz), 4.92 (1H, d, J 4.9Hz), 5.07 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.90 (2H, d, J 8.6Hz), 7.35 (2H, d, J 8.6Hz). [质谱: M^+ (390)]。

实施例 7

(6 R, 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (6 R, 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯

在 - 30°C 下, 将甲磺酰氯 (203 μl , 2.62 mmol) 加入 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酸 (528 mg, 2.63 mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (458 μl , 2.63 mmol) 的 DMF (8 ml) 溶液中。在 - 30 \pm 10°C, 搅拌 30 分钟后, 向其中加入 (6 R, 7 R) - 7 - 氨基 - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯 (930 mg, 2.38 mmol) 的 DMF (5 ml) 溶液, 接着加入吡啶 (213 μl , 2.63 mmol)。反应混合物移至冰浴上, 继续搅拌 1 小时。用乙酸乙酯稀释后, 溶液依次用饱和碳酸氢钠溶液, 5% 的柠檬酸水溶液,

水($\times 2$)和盐水洗涤,干燥,然后真空浓缩。残留物在硅胶色谱上纯化,以50,70,90%乙酸乙酯的己烷洗脱,得标题化合物黄色泡胶(1.138g,83%): $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3389,1783,1732,1682,1516 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.53-1.70 (1H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.28-2.41 (1H, m), 3.33和3.62 (2H, ABq, J 18.7Hz), 3.79-3.98 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.94 (1H, dd, J 9.0, 6.7Hz), 5.04 (1H, d, J 4.8Hz), 5.18 (2H, s), 5.88 (2H, br s, exch.), 5.98 (1H, dd, J 9.0, 4.8Hz), 6.90 (2H, d, J 8.6Hz), 6.94 (1H, s), 7.35 (2H, d, J 8.6Hz), 7.50 (1H, br. d, J 9.0Hz, exch.). [质谱: +ve 离子(硫甘油) MH^+ (574)]。

(b) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

- 20 $^{\circ}\text{C}$, 将氯化铝(162mg, 1.21mmol)加入到苯甲醚(7ml)和干的二氯甲烷(3.5ml)中,搅拌15分钟。冷浴温度降至-40 $^{\circ}\text{C}$ 后加入(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯(235mg, 0.41mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液。10分钟后,溶液用柠檬酸三钠(0.5M, 12ml)处理,然后在室温激烈搅拌10分钟。分离水溶液相,以二氯甲烷($\times 2$)洗涤,真空浓缩。残物经过HP20SS用色谱法纯化,以水洗脱,再用1%THF的水洗脱。含产物的馏分(h.p.l.c.分析)合并,冷冻-干燥得标题化

合物 (126 mg, 65%) : $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 3401, 1761, 1669, 1603, 1533, 1040 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{d}_6\text{-DMSO}, 250\text{MHz})$ 1.43-1.59 (1H, m), 1.71-1.88 (2H, m), 2.0-2.12 (1H, m), 3.18 和 3.37 (2H, ABq, J 17.4Hz), 3.58 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.87 (1H, dd, J 8.7, 6.7Hz), 4.97 (1H, d, J 4.7Hz), 5.50 (1H, dd, J 8.1, 4.7Hz), 6.74 (1H, s), 7.21 (2H, br.s, exch), 9.48 (1H, d, J 8.1Hz, exch.). [质谱: +ve 离子 (硫甘油) MH^+ (476), MNa^+ (498)].

实施例 8

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧基甲酯

将丙酮 (3 ml) 中的新戊酰氧基甲基溴 (440 mg, 2.26 mmol) 和碘化钠 (440 mg, 2.93 mmol) 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤液真空浓缩。将甲苯 (2 ml) 中的上述所得的碘化物加到 (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 (560 mg, 1.18 mmol) 的 N - 甲基吡咯烷酮 (5 ml) 溶液中。室温搅拌 45 分钟后, 反应混合物以乙酸乙酯稀释, 依次用水 ($\times 3$) 和盐水洗涤, MgSO_4 干燥, 真空浓缩。残物在硅胶色谱上纯化, 以 80% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得标题化合物黄色泡胶 (486 mg, 73%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3390, 1776, 1749, 1681, 1532 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.22 (9H, s), 1.65 (1H, m), 1.99 (2H, m), 2.41 (1H, m), 3.37 和 3.68 (2H, ABq, J 18.8

Hz), 3.80-4.01 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.92 (1H, dd, J 8.9, 6.8Hz), 5.08 (1H, d, J 4.8Hz), 5.85 和 5.92 (2H, ABq, J 5.6 Hz), 5.98 (1H, dd, J 8.4, 4.8Hz), 6.07 (2H, br.s, exch.), 7.03 (1H, s), 7.40 (1H, br. d, exch. J 8.4Hz). [质谱: +ve 离子 (硫甘油) MH⁺ (568)]。

实施例 9

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯

甲磺酰氯 (198 μ l, 2.56 mmol) 于 -30 $^{\circ}$ C 下, 加入到 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酸 (515 mg, 2.56 mmol) 和 N, N - 二异丙基乙胺 (447 μ l, 2.57 mmol) 的 DMF (8 ml) 溶液中。在 -30 \pm 10 $^{\circ}$ C 搅拌 30 分钟后, 加入 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯 (915 mg, 2.35 mmol) 的 DMF (5 ml) 溶液接着加入吡啶 (207 μ l, 2.56 mmol)。反应混合物移至冰浴上, 再继续搅拌 1.5 小时。用乙酸乙酯稀释后, 溶液依次用饱和碳酸氢钠溶液, 5% 柠檬酸水溶液, 水 (\times 2) 和盐水洗涤, 干燥, 然后真空浓缩。残留物用乙醚研制几次得浅白色固体标题化合物 (1.06 g, 79%); ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3390, 1783, 1730, 1687, 1606, 1516 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃, 250MHz)

1.55-1.70 (1H, m), 1.86-1.98 (2H, m), 2.0-2.14 (1H, m), 3.40 和 3.59 (2H, ABq, J 17.8Hz), 3.78-3.93 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.12 (3H, s), 5.04 (1H, d, J 4.7Hz), 5.15 (1H, dd, J 7.7, 7.7 Hz), 5.21 (2H, s), 5.87 (1H, dd, J 8.7, 4.7Hz), 6.55 (2H, br. s, exch.), 6.90 (2H, d, J 8.6Hz), 7.05 (1H, s), 7.36 (2H, d, J 8.6Hz), 7.65 (1H, br. d, J 8.7Hz). [质谱: +ve 离子 (硫甘油) MH⁺ (574).]

(b) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

- 20 °C 下, 将氯化铝 (740 mg, 5.55 mmol) 加到茴香醚 (32 ml) 和干的二氯甲烷 (15 ml) 中, 搅拌 15 分钟, 冷浴温度降至 - 40 °C 后, 加入 (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 甲氧基苄酯 (1.06 g, 1.85 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液。10 分钟后, 此溶液用柠檬酸三钠 (0.5 M, 54 ml) 处理, 然后于室温剧烈搅拌 10 分钟。分离水溶液相, 以二氯甲烷 (× 2) 洗, 真空浓缩。残留物经过 HP 20 SS, 用色谱法纯化, 以水, 1% THF 的水洗脱, 含产物的馏分 (h. p. l. c. 分析) 合并, 冷冻干燥得标题化合物 (560 mg, 64%); ν_{\max} (KBr) 3399, 1762, 1669, 1603, 1529, 1038 cm^{-1} ; δ_{H} (d₆-DMSO, 250MHz) 1.50-1.91 (4H, m), 3.25 和 3.38 (2H, ABq, J 16.8Hz), 3.60-3.82 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.96 (1H, d, J 4.7Hz), 5.20 (1H, dd, J 8.6, 6.0Hz), 5.48

(1H, dd, J 8.1, 4.7Hz), 6.76 (1H, s), 7.23 (2H, br.s exch.), 9.50 (1H, d, J 8.1Hz, exch.). [质谱: +ve 离子(硫甘油) MH⁺ (476), MNa⁺ (498)].

实施例 10

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 - 4 - 新戊酰氧基甲酯

丙酮 (5 ml) 中的新戊酰氧基甲基溴 (247 mg, 1.27 mmol) 和碘化钠 (247 mg, 1.65 mmol) 搅拌 30 分钟, 过滤滤液真空浓缩。所得的碘化物的甲苯 (3 ml), 加到 (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 (320 mg, 0.67 mmol) 的 N - 甲基吡咯烷酮 (5 ml) 溶液中。室温搅拌 30 分钟后, 反应混合物以乙酸乙酯稀释, 依次以水 (× 3) 和盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 真空浓缩。残留物经硅胶色谱纯化, 以 80% 乙酸乙酯的己烷洗脱得标题化合物黄色泡胶 (297 mg 78%); $\nu_{max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3387, 1786, 1752, 1735, 1686, 1605 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.22 (9H, s), 1.69 (1H, m), 1.98 (2H, m), 2.18 (1H, m), 3.43 和 3.62 (2H, ABq, J 18.0Hz), 3.80-3.96 (2H, m), 4.10 (3H, s), 5.08 (1H, d, J 4.7Hz), 5.19 (1H, m), 5.83-5.92 (3H, m), 6.32 (2H, br.s exch), 7.02 (1H, s), 7.63 (1H, br. d, exch., J 8.6Hz). [质谱: +ve 离子(硫甘油) MH⁺ (568)].

实施例 11

(6R, 7R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - [(RS) - 四氢喹啉 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸二苯基甲酯

(a) (6R, 7R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - (四氢喹啉 - 2 - 基) 头孢 - 2 - 烯 - 4 - 羧酸二苯基甲酯

将 (四氢喹啉 - 2 - 基) 三正丁基锡烷 (J.S.Sawyer, A. Kuce-
rov, T.L. MacDonald. 和 G.J. McGarvey, J. Amer. Chem. Soc.,
1988, 110, 842) (3.0g, 8.30 mmol) 的 THF (20ml) 溶液冷至 -78°C。
然后加入正丁基锂 (6.23 ml 1.6 M 的己烷溶液, 9.97
mmol) 并将溶液在 -78°C 下搅拌 15 分钟。将包含有悬浮于二甲基
硫化物 (15 ml) 和 THF (30 ml) 中的溴化铜 (I) · 二甲基硫
化物配合物 (0.854 g, 4.14 mmol) 的第二个烧瓶冷至 -78
°C。在 -78°C 下将 α -锂四氢喹啉通过套管转入溴化铜悬浮液中,
将红褐色均匀溶液在 -78°C 下搅拌 30 分钟。然后将包含有 7 - 苯
基乙酰氨基 - 3 - 三氟甲磺酰氧基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸二苯基甲
酯 (V. Farina, S.R. Baker, 和 S.I. Hanck, J.Org. Chem.,
1989, 54, 4962) (1.9g, 3.0mmol) 的 N - 甲基吡咯烷酮 (20 ml) 和
THF (50 ml) 溶液的第三个烧瓶冷至 -78°C。在 -78°C 下将
铜酸盐通过套管转入三氟甲磺酸酯溶液中。将反应混合物在 -78°C
下搅拌 1 小时然后通过加入饱和氯化铵水溶液 (30 ml) 使其骤冷。
所得混合物热至室温然后用水 (100 ml) 稀释并用乙酸乙酯 (100
ml, 30 ml) 萃取。合并的有机相用水, 盐水洗涤, 然后通过硫酸镁
干燥。减压除去溶剂后粗的反应产品通过硅胶的快速色谱纯化, 用
10 - 30% 的乙酸乙酯 / 二氯甲烷作洗脱剂。3 - 正丁基头孢烯洗
脱后, 得到标题化合物的 Δ^2 和 Δ^3 头孢烯的非对映异构体混合物

(1.014 g, 61%)。

(b) (6R, 7R) - 1 - 氧代 - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - (四氢咪喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸二苯基甲酯

将由实施例 11 (a) 中得到的头孢烯 (1.014 g, 1.83 mmol) 在二氯甲烷 (20 ml) 中的混合物冷至 0 °C, 然后加入间氯过苯甲酸 (0.52 g, 60% 纯, 1.81 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液并将溶液在 0 °C 下搅拌 10 分钟。将该溶液用饱和碳酸氢钠水溶液及水洗涤然后干燥 (MgSO₄)。蒸发溶剂得到标题化合物 (1.005 g, 96%) 的非对映异构体混合物; ν_{\max} (KBr) 1786, 1728 和 1648 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 1.41-2.29 (4H, m), 2.99-3.27 (共 1H, 2d, J 19 Hz), 3.63 (2H, 宽 s), 3.63-3.87 (2.5H, m), 4.20 (0.5H, d), 4.41, 4.43 (共 1H, m), 4.97, 5.14 (共 1H, 宽 t, J 7.5 Hz, 和 dd, J 9, 6.9 Hz), 6.05, 6.09 (共 1H, 2dd, J 10, 4.7 Hz), 6.70, 6.82 (共 1H, 2d, J 10.1 Hz), 6.87, 6.94 (共 1H, 2s) 和 7.26-7.40 (15H, m)。 [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa⁺ (593)]。

(c) (6R, 7R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - (四氢咪喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸二苯基甲酯

将由实施例 11 (b) 得到的亚砷 (0.975 g, 1.71 mmol) 的 DMF (20 ml) 溶液冷至 -25 °C。然后加入三氯化磷 (0.30 ml, 3.44 mmol) 并将溶液在 -25 °C 下搅拌 10 分钟。将反应混合物倾入冰、水和乙酸乙酯的混合物中。将有机萃取液用水, 盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。快速色谱法纯化, 得到标题化合物的非对映异构体混合物 (0.811 g, 86%); ν_{\max} (KBr) 1780,

1723 和 1663 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1.5-2.3 (4H, m), 3.24 (0.5H, d, J 18.6Hz), 3.40 (0.5H, d, J 17.3Hz), 3.56-3.89 (5H, m), 4.84 (0.5H, dd, J 9.1, 6.7Hz), 4.95 (1H, d, J 4.8Hz), 5.01 (0.5H, 宽 t, J 8Hz) 5.76, 5.85 (共 1H, 2dd, J 8.9, 4.8Hz), 6.01, 6.08 (共 1H, 2d, J 8.9Hz), 6.86, 6.94 (1H, 2s) 和 7.26-7.38 (15H, m) [质谱: M^+ (554)]。

实施例 1.2

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧甲酯

(a) (6R, 7R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧甲酯

将由实施例 1.1 (c) 得到的头孢烯 (0.811 g, 1.46 mmol) 的茴香醚 (5 ml) 溶液冷至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入三氟乙酸 (10 ml) 并将混合物在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 5 分钟。加入甲苯并蒸掉溶剂。将残余物在水和乙酸乙酯之间分配, 通过加入饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调至 7。水层加入到乙酸乙酯中并通过加入 1 M HCl 将 pH 调至 2。有机相用水, 盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。残余物溶解在 N - 甲基吡咯烷酮 (3 ml) 中。加入碳酸钾 (0.426 g, 3.08 mmol), 继之加入新戊酸碘甲酯 (如实施例 2 由 0.438 g 溴化物制得) 的甲苯 (3 ml) 溶液。混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入水和乙酸乙酯。有机相用水, 盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。残余物通过色谱法纯化, 得到标题化合物的 (5 : 1) 非对映异构体混合物 (0.478 g, 65%); 主要非对映异构体 (S) δ_{H} (CDCl_3)

1.22 (9H, s), 1.56 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.35 (1H, m), 3.27 (1H, d, J 18.8Hz), 3.60 (1H, d), 3.65 (2H, ABq, J 16.2Hz), 3.88 (2H, m), 4.86 (1H, dd, J 9.0, 6.7Hz), 4.94 (1H, d, J 4.8Hz), 5.79-6.05 (4H, m) 和 7.26-7.38 (5H, m).

(b) (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧甲酯

将由实施例 1 2 (a) 得到的非对映异构体 (0.478 g, 0.95 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液冷至 -30°C 。加入 N - 甲基吗啉 (0.206 ml, 1.87 mmol), 继之加入五氯化磷 (0.30 g, 1.44 mmol) 的二氯甲烷 (7.5 ml) 溶液。混合物于 -30°C 下搅拌 30 分钟。加入甲醇 (2.0 ml) 并将混合物在 30 多分钟内热至室温。然后加入水 (2.6 ml) 并将混合物剧烈搅拌 1 小时。将混合物减压蒸发浓缩并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配用 1 M 氨水溶液将 pH 调至 7。有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。通过快速色谱法分离非对映异构体得到 (S) - 异构体 (0.195 g); (实测值: M^+ , 384.1363. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 计算值: M , 384.1355); ν_{max} (KBr) 3408, 2977, 1780 和 1750cm^{-1} ; δ (CDCl_3), 1.23 (9H, s), 1.64 (1H, m), 1.98 (2H, m), 2.10 (2H, 宽 s), 2.39 (1H, m), 3.35 (1H, d, J 18.7Hz), 3.63 (1H, d, J 18.6Hz), 3.90 (2H, m), 4.79 (1H, d, J 5.0Hz), 4.88 (1H, dd, J 9.1, 6.7Hz), 4.94 (1H, d, J 5.0Hz) 和 5.86 (2H, m). (R) - 异构体 (0.046mg); δ (CDCl_3) 1.23 (9H, s), 1.6-2.4 (6H, m), 3.43 (1H, d, J 18Hz), 3.64 (1H, d, J 17.6Hz), 3.88 (2H, m), 4.79 (1H, d, J 4.9Hz), 4.99 (1H, d, J 4.9Hz), 5.17 (1H, t, J 7.5

Hz) 和 5.87 (2H, m).

(c) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧甲酯

将 (Z) - 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧亚氨基乙酸 (0.108 g, 0.537 mmol) 的 DMF (2 ml) 溶液冷至 - 50 °C。加入 N, N - 二异丙基乙基胺 (0.103 ml, 0.59 mmol), 继之加入甲磺酰氯 (0.046 ml, 0.59 mmol)。将混合物在 - 50 °C 下搅拌 30 分钟, 进一步加入 N, N - 二异丙基乙基胺 (0.086 ml, 0.493 mmol) 并将该混合物在 0 °C 下加入预冷的 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧甲酯 (0.185 g, 0.482 mmol) 的 DMF (2 ml) 溶液中。所得混合物在 0 °C 下搅拌 40 分钟, 然后将其在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用水, 盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。残余物通过快速色谱法纯化, 然后用乙醚研制得到白色固体状标题化合物 (0.193 g, 71%)。光谱数据与实施例 8 所得的相同。

(d) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸新戊酰氧甲酯

将 (Z) - 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - 甲氧亚氨基乙酸 (27 mg, 0.134 mmol) 的 DMF (1 ml) 溶液冷至 - 50 °C。加入 N, N - 二异丙基乙基胺 (26 μl, 0.15 mmol), 继之加入甲磺酰氯 (11.5 μl, 0.15 mmol) 并将混合物在 - 50 °C 下搅

拌30分钟。进一步加入N,N-二异丙基乙基胺(22 μl, 0.126 mmol)并将该混合物在0℃下加入预冷的(6R, 7R)-7-氨基-3-[(R)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸新戊酰氧甲酯(46 mg, 0.12 mmol)的DMF(1 ml)溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌40分钟,然后将其在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用水,盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发。残余物通过快速色谱法纯化,然后用乙醚研制得到白色固体状标题化合物(49.6 mg, 73%)。光谱数据与实施例10相同。

实施例13

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基-3-[(RS)-四氢呋喃-3-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠

(a) (RS)-3-氯乙酰基四氢呋喃

如实施例1(a)所述,用草酰氯(11.43 g)处理(RS)-3-四氢糠酸(3.48 g)的二氯甲烷(40 ml)溶液。然后将所得的二氯甲烷(40 ml)中的酰基氯用过量的乙醚(100 ml)中的重氮甲烷(60 mM)继之用氯化氢处理。溶液用盐水洗涤一次,干燥并浓缩。在硅胶上进行快速色谱,用40%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到浅黄色油状标题化合物(3.924 g, 88%); $\nu_{max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1735 和 1716 cm^{-1} ; 2.17 (2H, dt, J 7.0, 7.5 Hz), 3.47-3.58 (1H, m), 3.77-4.04 (4H, m) 和 4.18 (2H, s); [质谱: +ve 离子 (氨) MNH_4^+ (166)]。

(b) (3R, 4R)-3-苯基乙酰氨基-4-[四氢呋喃-3-基羧甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮

按实施例 1 (b) 所述用碳酸钾 (0.304 g) 将 (RS) - 3 - 氯乙酰基四氢呋喃 (0.297 g) 与 (3R, 6R) - 4 - 巯基 - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 (0.519 g) 的 DMF (4 ml) 溶液偶合。处理完后, 粗品在热乙酸乙酯中被吸收并冷却。滤出结晶的产品。从滤液中除去溶剂并用二氯甲烷研制残余物。合并结晶状产品得到标题化合物的一个非对映异构体 (0.187 g, 27%) ; m. p. 145-155°C (分解); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3410, 1748, 1709 (肩峰) 和 1688cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$ 1.74-2.07 (2H, m), 3.26-3.38 (1H, m), 3.48 和 3.56 (2H, ABq, J 16.5Hz), 3.60-3.75 (4H, m), 4.87 (1H, d, J 4.5Hz), 5.24 (1H, dd, J 4.5, 8.4Hz. 衰减到 1H, d, J 4.5Hz 用 D_2O) 和 9.02 (1H, d, J 8.4 Hz, 可与 D_2O 交换); [质谱: +ve 离子 (3NOBA, Na⁺) MNa⁺ (371)] . 将对二氯甲烷可溶的残余物用乙酸乙酯进行快速色谱。得到标题化合物的无色泡沫状的第二种非对映异构体 (0.162 g, 23%) ; $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3407, 3302 (宽峰), 1783 和 1681cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$ 光谱与前一个异构体相同, 除去 3.44-3.58 (2H, m); [质谱: +ve 离子 (3NOBA, Na⁺) MH⁺ (349), MNa⁺ (371)] .

(c) (RS) - 2 - 羧基 - 2 - [(3R, 4R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [(RS) - 四氢呋喃 - 3 - 基羧基甲硫基] 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸叔丁酯

室温下将在 1, 2 - 二氯乙烷 (20 ml) 中的乙醛酸叔丁酯 (1.601 g) 加到在 1, 2 - 二氯乙烷 (5 ml) 中有三乙胺 (0.079 g, 0.108 ml) 的 (3R, 4R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [(RS) - 四氢呋喃 - 3 - 基羧基甲硫基] 氮杂环丁烷 -

2-酮 (2.712 g) 中; 1 小时后浓缩该溶液并进行快速色谱, 用 70, 80 及 90% 的乙酸乙酯/己烷得到无色泡沫状标题化合物 (2.719 g, 73%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3415 (宽峰), 1780, 1735, 1685 和 1509cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.48 和 1.51 (9H, 2s's), 2.03-2.18 (2H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.46 (1H, d, J 17.5Hz), 3.66 (2H, s), 3.69-3.97 (5H, m), 4.37 和 4.49 (1H, 2 宽 d' s, J 6.8 和 7.3 Hz, 可用 D_2O 交换), 4.98 和 5.05 (1H, 2d' s, J 4.7 和 4.6Hz), 5.15-5.50 (2H, 4m' s), 6.43-6.74 (1H, 3m' s) 和 7.32 (5H, m); [质谱: +ve 离子 (3NOBA, Na^+) MNa^+ (501)].

(d) 2 - [(3R, 4R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [(RS) - 四氢呋喃 - 3 - 基羧基甲硫基] 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 三正丁基正磷基亚基乙酸叔丁酯

如实施例 1 (d) 所述, 用亚硫酸酐 (1.01 g, 0.615 ml) 和 2, 6 - 二甲基吡啶 (0.913 g, 0.989 ml) 处理在 THF (20 ml) 中的 (RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(3R, 4R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [(RS) - 四氢呋喃 - 3 - 基羧基甲硫基] 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸叔丁酯 (2.719 g)。处理完后, 用正丁基磷 (2.53 g, 3.11 ml) 处理在二噁烷 (30 ml) 中的粗的氯化物。快速色谱纯化后, 用 50, 70% 乙酸乙酯/己烷然后用乙酸乙酯得到浅黄色泡沫状标题化合物 (1.496 g, 40%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3420, 1762, 1717 (肩峰), 1681 和 1625cm^{-1} . [质谱: +ve 离子 (3NOBA, Na^+), MH^+ (663), MNa^+ (685)].

(e) (6R, 7R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - [(RS) - 四

氢咪喃-3-基]头孢-3-烯-4-羧酸叔丁酯

将 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [(R S) - 四氢咪喃 - 3 - 基羧基甲硫基] 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 三正丁基正磷基亚基乙酸叔丁酯 (1 . 4 9 6 g) 在甲苯 (3 0 ml) 中按实施例 1 (e) 进行热解并通过快速色谱法纯化, 用 4 0 , 5 0 及 6 0 % 乙酸乙酯 / 己烷得到黄色泡沫状标题化合物 (0 . 2 8 g , 2 8 %) ; $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3411, 1702, 1718 和 1687 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.52 (9H, s), 1.43-2.39 (3H, m' s), 3.23 和 3.44 与 3.27 和 3.44 (2H, 2ABq' s J 17.7Hz), 3.51-4.03 (6H, m' s), 4.94 和 4.96 (1H, 2d' s, J 4.7 和 4.7Hz), 5.74-5.82 (1H, m), 6.03 和 6.04 (1H, 2d' s, J 8.8 和 8.9Hz) 和 7.26-7.42 (5H, m). [质谱: +ve 离子 (3NOBA, Na^+) MNa^+ (467)].

(f) (6 R , 7 R) - 7 - 氨基 - 3 - [(R S) - 四氢咪喃 - 3 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁酯

如实施例 2 (f) 所述, 将在二氯甲烷 (1 5 ml) 中的 (6 R , 7 R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - [(R S) - 四氢咪喃 - 3 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁酯 (0 . 9 g) 与 N - 甲基吗啉 (0 . 4 5 g , 0 . 4 9 ml) 连续地用在二氯甲烷 (1 3 . 7 4 ml) 中的五氯化磷 (0 . 5 4 9 g) 溶液, 甲醇 (1 0 ml) 和水 (1 0 ml) 处理, 通过硅胶的快速色谱纯化后, 用 6 0 , 8 0 % 的乙酸乙酯 / 己烷以及乙酸乙酯洗脱, 得到黄色固态标题化合物 (0 . 4 8 1 g , 7 3 %) ; (实测值: M^+ , 326.1304. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 计算值: M , 326.1300); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3408, 1775 和 1716 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.55 (9H, s), 1.69-2.41 (3H, m' s), 3.31 和 3.48 与 3.34 和 3.49 (2H, 2ABq'

s, J 17.5 和 17.5Hz), 3.69-3.83 (4H, 2s' s 重叠的 m), 3.97-4.05 (2H, m), 4.72 和 4.74 (1H, 2d' s, J 4.3 和 4.4Hz) 和 4.95 和 4.97 (1H, 2d' s, J 4.3 和 4.4Hz).

(g) (6R, 7R) - 7 - [2 - (Z) - 甲氧亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 3 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁酯

如实施例 1 (g) 所述用甲磺酰氯 (0.179 g, 0.121 ml) 和二异丙基乙基胺 (0.404 g, 0.544 ml) 处理 DMF (5 ml) 中的和二异丙基乙基胺 (0.404 g, 0.544 ml) 处理 DMF (5 ml) 中的 2 - (Z) - 甲氧亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙酸氢氯化物 (0.751 g)。然后将其用 DMF (5 ml) 中的 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 3 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁酯 (0.464 g) 和吡啶 (0.112 g, 0.114 ml) 处理。处理完成后通过快速色谱纯化, 用 40, 50 和 60% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到黄色泡沫状标题化合物 (0.874 g, 82%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3398, 1783, 1731 (肩峰), 1718 和 1688 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.53 (9H, s), 1.69-2.43 (3H, m' s), 3.29 和 3.46 与 3.34 和 3.48 (2H, 2ABq' s, J 17.7 和 17.7Hz), 3.63-4.07 (6H, m' s 和 s), 5.03 和 5.06 (1H, 2d' s, J 4.8 和 4.8Hz), 5.84-5.90 (1H, m), 6.73 和 6.74 (1H, 2s), 6.76 和 6.90 (1H, 2d' s, J 8.7 和 8.7Hz 与 D_2O 交换), 7.02 (1H, 宽 s, 与 D_2O 交换) 和 7.31 (15H, s). [质谱: +ve 离子 (3NOBA, Na^+) MNa^+ (774)].

(h) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) -

2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基 - 3 - [(R S) - 四氢咪喃 - 3 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

如实施例 1 (h) 所述将 (6 R , 7 R) - 7 - [2 - (Z) - 甲氧亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙酰氨基] - 3 - [(R S) - 四氢咪喃 - 3 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸叔丁酯 (0 . 8 5 9 g) 在 1 0 % 1 M 盐酸的甲酸 (1 1 . 4 ml) 中去保护。处理完后用碳酸氢钠水溶液将溶液的 pH 调至 8 , 将产品通过柱色谱在 H P 2 0 S S 上纯化, 用 1 , 2 , 4 和 6 % T H F / 水洗脱。将含有通过 h . p . l . c . 分析的产品的组分合并, 浓缩并冷冻干燥, 得到非晶型白色固体状标题化合物 (0 . 4 g , 7 4 %) ; ν_{max} (KBr) 1757, 1670, 1596 和 1532 cm^{-1} ; δ_H ((CD₃)₂SO) 1.61-2.08 (3H, m's), 3.15 和 3.37 与 3.18 和 3.37 (2H, 2ABq' s, J 16.6 和 16.7Hz), 3.45-3.66 (2H, m), 3.76-3.95 (5H, 在 3.84 τ 重叠的 s), 4.96 和 4.97 (1H, 2d's, J 4.3 和 4.6Hz), 5.46-5.54 (1H, m), 6.75 和 6.76 (1H, 2s's), 7.25 (2H, 宽 s, 可与 D₂O 交换)。 [质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH⁺ (476), MNa⁺ (498)] .

实施例 1 4

(6 R , 7 R) - 7 - 氨基 - 3 - ((R) - 四氢咪喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

(a) (R) - 2 - 溴乙酰基四氢咪喃

如前面实施例 1 (a) 所述, 用草酰氯 (9 g , 6 . 1 8 ml) 将 (R) - 2 - 四氢糠酸 (2 . 7 3 9 g , E P A 0 3 8 2 5 0 6) 转化成其酰基氯。将其溶解在二氯甲烷中。在冰 / 水中冷却并用过量重氮甲烷饱和, 用氩气气泡通过溶液。然后加入 4 8 % 溴化氢水溶液

(4.41 ml) 并剧烈搅拌反应混合物。10 分钟后用盐水洗涤溶液，并将该溶液干燥并浓缩。将其进行快速色谱，用 5% 及 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到浅黄色油状标题化合物 (3.519 g, 77%)； $[\alpha]_D + 60.9$ (C 1.01 CHCl₃)。

(b) (RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(3R, 4R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - ((R) - 四氢咪喃 - 2 - 基羧基甲硫基) 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 6 (b) 中对非对映异构体混合物所描述的那样将二氯甲烷 (15 ml) 和丙酮 (15 ml) 中的 (RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(1R, 5R) - 3 - 苄基 - 4 - 硫杂 - 2, 6 - 二氮杂双环 [3.2.0] 庚 - 2 - 烯 - 7 - 酮 - 6 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯 (4.103 g) 用水 (8 ml) 中的 4 - 甲苯磺酸水合物 (3.33 g) 开环并用碳酸钾 (0.687 g) 与丙酮 (20 ml) 中的 (R) - 2 - 溴乙酰基四氢咪喃 (2.11 g) 偶合。快速色谱法纯化后，得到黄色凝胶状标题化合物 (2.618 g, 49%)； $[\alpha]_D - 10.7$ (C 1.00 CHCl₃)。

(c) 2 - [(3R, 4R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [(R) - 四氢咪喃 - 2 - 基羧基甲硫基] 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 三正丁基正磷基亚基乙酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 6 (b) 中的非对映异构体混合物所描述的那样将 (RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(3R, 4R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - ((R) - 四氢咪喃 - 2 - 基羧基甲硫基) 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯 (2.558 g) 用亚硫酸酐 (0.842 g, 0.51 ml)，2, 6 - 二甲基吡啶 (0.757 g, 0.82 ml) 和三 - 正

丁基膦 (2 . 1 g , 2 . 5 8 ml) 转化成标题化合物。得到褐色凝胶状产品 (2 . 1 6 g , 6 3 %) 。

(d) (6 R , 7 R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - [(R) - 四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

将在甲苯 (5 0 ml) 中的由实施例 1 4 (c) 制得的正膦 (2 . 1 6 g) 加热回流 8 小时。除去溶剂, 色谱法得到黄色固体状标题化合物 (1 . 0 0 8 g , 6 7 %) 。

(e) (6 R , 7 R) - 7 - 氨基 - 3 - ((R) - 四氢咪喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 6 (e) 中对非对映异构体混合物所描述的, 将实施例 1 4 (d) 制备的头孢烯 (0 . 9 8 g) 用在二氯甲烷 (1 3 . 1 ml) 中的五氯化磷 (0 . 5 2 3 g) 和 N - 甲基吗啉 (0 . 4 2 9 g , 0 . 4 6 6 ml) 处理, 然后用甲醇 (1 0 ml) 和水 (1 0 ml) 处理。处理后, 从甲苯中结晶纯化, 得到无色固体状标题化合物 (0 . 2 5 2 g , 3 3 %); m . p . 130-132°C; $[\alpha]_D +11.5$ (C 1.00 CHCl₃); ¹H n.m.r. 与实施例 6 (e) 制备的 (R)-异构体相同。

实施例 1 5

(6 R , 7 R) - 7 - 氨基 - 3 - ((S) - 四氢咪喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

(a) (S) - 2 - 溴乙酰基四氢咪喃

将 (S) - 2 - 四氢糠酸 (5 . 9 4 g) 用草酰氯 (1 3 . 0 0 g) 转化成其酰基氯。然后如实施例 1 4 (a) 所述用重氮甲烷和 4 8 % 溴化氢水溶液 (9 . 5 8 ml) 将其转化成标题化合物。分离后, 得到浅黄色油状产品 (8 . 7 8 g , 8 9 %); $[\alpha]_D - 6 2 . 8$

(C 1 . 0 0 , C H C l ₃) 。

(b) (R S) - 2 - 羧基 - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - ((S) - 四氢呋喃 - 2 - 基羰基甲硫基) 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯

将在 5 0 % 丙酮 / 二氯甲烷 (1 0 0 ml) 中的 (R S) - 2 - 羧基 - 2 [(1 R , 5 R) - 3 - 苄基 - 4 - 硫杂 - 2 , 6 - 二氮杂双环 [3 . 2 . 0] 庚 - 2 - 烯 - 7 - 酮 - 6 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯 (1 5 . 0 9 g) 在水 (2 5 ml) 中的 4 - 甲苯磺酸 (1 2 . 2 5 g) 裂解。该产品与实施例 1 5 (a) 得到的丙酮 (4 0 ml) 中的粗的溴化物 (8 . 7 8 g) 在碳酸钾 (2 . 5 3 g) 存在下如实施例 1 4 (b) 所述的方式反应。得到黄色泡沫状标题化合物 (1 2 . 3 6 6 g , 6 2 %) 。

(c) 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基羰基甲硫基] 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 三正丁基正磷亚基乙酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 1 4 (c) , 将 1 5 (b) 得到的醇 (1 2 . 3 6 6 g) 用亚硫酸氯 (2 . 4 7 ml) 和 2 , 6 - 二甲基吡啶 (3 . 9 9 ml) 继之用三正丁基磷 (1 2 . 5 5 ml) 转化成标题化合物。纯化后, 得到褐色凝胶状正磷 (1 0 g , 6 0 %) 。

(d) (6 R , 7 R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 1 4 (d) , 将由实施例 1 5 (c) 得到的正磷 (1 0 g) 在回流的甲苯 (2 0 0 ml) 中成环。分离后, 得到黄色泡沫状标题化合物 (5 . 4 5 2 g , 7 8 %) 。

(e) (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - ((S) - 四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 14 (e), 将自 15 (d) 得到的头孢烯 (5.452 g) 用在二氯甲烷 (125 ml) 中的五氯化磷 (2.96 g) 和 N - 甲基吗啉 (2.9 ml) 处理, 继之再用甲醇 (50 ml) 和水 (50 ml) 处理。用 0.880 氢氧化铵将 pH 调至 7 并纯化后, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (2.803 g, 67%); ^1H n.m.r. 与实施例 6 (c) 中制得的 S - 异构体相同。

实施例 16

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸乙酰基甲酯

(a) (6R, 7R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸乙酰基甲酯

向 (6R, 7R) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 (0.303 g, 0.78 mmol) (由实施例 12 制得) 的 N - 甲基吡咯烷酮 (5 ml) 溶液中加入碳酸钾 (0.37 g, 2.66 mmol)。在 1 个多小时内将乙酸溴甲酯 (0.30 g, 1.95 mmol) 滴加入该混合物中。混合物进一步搅拌 1 小时, 然后加入乙酸乙酯和水。将有机相用水, 盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。残余物通过色谱法纯化, 得到标题化合物的非对映异构体混合物 (0.198 g, 56%); 主要异构体 (S); $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.59 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.38 (1H, m), 3.28 (1H, d, J 18.9 Hz), 3.59 (1H, d), 3.65 (2H, ABq, J

16.4Hz), 3.88 (2H, m), 4.89 (1H, dd, J 9.0, 6.7Hz), 4.93 (1H, d, J 4.9Hz), 5.84 (3H, m), 6.01 (1H, d, 9.1Hz) 和 7.34 (5H, m).

(b) (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(S) - 四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸乙酸基甲酯

如实施例 1 2 (b), 将自实施例 1 6 (a) 得到的头孢烯 (0.196 g) 用在二氯甲烷 (7 ml) 中的五氯化磷 (132 mg) 及 N - 甲基吗啉 (94 μ l) 处理, 随后用甲醇 (0.85 ml) 和水 (1.15 ml) 处理。用 1 M 氨水溶液将 pH 调至 7 并处理完后, 用快速色谱法分离非对映异构体得到 (S) - 异构体 (54.3 mg, 37%); δ_{H} (CDCl₃) 1.66 (1H, m), 1.97 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.40 (1H, m), 3.56 (2H, ABq, J 17.6Hz), 3.91 (2H, m), 5.03 (3H, m) 和 5.84 (2H, m).

(c) (6R, 7R) - 7 - [(Z) - 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢咪喃 - 2 - 基] - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸乙酸基甲酯

如实施例 1 2 (c), 用 DMF (1 ml) 中的 N, N - 二异丙基乙基胺 (34 和 27 μ l) 和甲磺酰氯 (15 μ l) 处理 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酸 (35 mg), 然后将其加入实施例 1 6 (b) 得到在 DMF (1 ml) 中的氨基化合物 (53 mg) 中。处理并层析后得到泡沫状标题化合物 (60 mg, 74%); ν_{max} (KBr) 3330, 1774, 和 1676 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl₃) 1.64 (1H, m), 1.99 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.41 (1H, m), 3.38 和 3.67 (2H, ABq, J 18.9Hz), 3.90 (2H, m), 4.11 (3H, s), 4.95 (1H, dd, J 9.0, 6.8 Hz), 5.07 (1H, d, J 4.8Hz), 5.86 (2H, m), 5.99 (1H, dd, J 8.9,

4.8Hz), 6.08 (2H, 宽), 7.00 (1H, s) 和 7.49 (1H, d, J 8.8Hz).
[质谱: +ve 离子 (氮) 526 (MH⁺)].

实施例 17

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 -
(Z) - 甲氧基亚氨乙酰氨基] - 3 - (5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2
- 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (2 R S , 5 S R) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 羧酸

将 5 - 甲氧甲基呋喃 - 2 - 羧酸 (3 . 1 0 g) 的乙酸乙酯 (4 0
ml) 溶液在大于 5 % 铑 / 碳 (2 0 0 mg) 上氢化直至氢气吸收停止。
滤去催化剂并用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液蒸发, 得到无色油状标
题化合物 (3 . 2 6 g) ; ν_{\max} (压片) 1750cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl₃) 1.75
- 2.1 (2H, m), 2.1-2.6 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J
3 和 10 Hz), 3.74 (1H, dd, J 4 和 10Hz), 4.15-4.43 (1H, m) 和
4.43-4.63 (1H, m).

(b) (2 R S , 5 S R) - 2 - 氯乙酰基 - 5 - 甲氧甲基四氢呋
喃

用草酰氯 (2 . 6 8 ml) 和二甲基甲酰胺 (1 滴) 处理 (2 R S ,
SSR) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 羧酸 (3 . 1 g) 的二氯甲
烷 (5 0 ml) 溶液。将混合物搅拌 1 小时并加热回流 1 0 分钟。蒸发
溶剂, 然后将二氯甲烷从残余物中蒸发两次。将产品溶解在二氯甲烷
(1 0 0 ml) 中并将溶液在冰浴中冷却。然后如实施例 1 4 (a) 所述
将重氮甲烷通入溶液。加成完成时将混合物在 0 °C 搅拌 0 . 5 小时,
然后向溶液中通入氯化氢气体直至所有的重氮甲酮都被消耗掉。用盐
水洗涤溶液, 通过硫酸镁干燥并蒸发。通过柱色谱分离标题化合物

(2.44 g), 采用梯度洗脱(硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 4:1 至 1:1); ν_{\max} (压片) 1740cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.6-2.35 (4H, m), 3.30-3.75 (2H, m), 3.37 (3H, s) 和 4.05-4.75 (4H, m).

(c) (3R, 4R)-4-[(2RS, 5SR)-5-甲氧甲基四氢呋喃-2-基羰基甲硫基]-3-苯氧乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮

将碳酸钾(1.0 g)加入搅拌的(3R, 4R)-4-巯基-3-苯氧乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮(1.07 g)和(2RS, 5SR)-2-氯乙酰基-5-甲氧甲基四氢呋喃(0.869 g)的二甲基甲酰胺(15 ml)混合物中。室温下将混合物搅拌1.5小时。然后将其在乙酸乙酯和水之间分配。有机相用水洗涤两次, 然后用盐水洗涤通过硫酸镁干燥并蒸发。产品通过残余物的柱色谱分离(硅胶, 乙酸乙酯作洗脱剂): $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3411, 3308, 1779 和 1689cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.63-1.77 (1H, m), 1.88-2.23 (3H, m), 3.30-3.62 (6H, m), 3.65-3.78 (1H, m), 4.15-4.30, (1H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 4.57 (2H, s), 5.04 (1H, d, J 4.0Hz), 5.60 (1H, dd, J 4.35, 9.09Hz) 6.90-7.08 (4H, m), 7.28-7.49 (2H, m) 和 7.49 (1H, t, J 8.16Hz).

(d) (2RS)-2-羟基-2-[(3R, 4R)-4-[(2RS, 5SR)-5-甲氧甲基四氢呋喃-2-基羰基甲硫基]-3-苯氧乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸4-甲氧基苯酯

将乙醛酸4-甲氧基苯酯(1.82 g)的二氯乙烷(30 ml)溶液用Dean 和 Stark 水分离器加热回流1小时。然后将溶液冷至室

温并加入在二氯乙烷 (20 ml) 中的 (3R, 4R) - 4 - [(2RS, 5SR) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基羧基甲硫基] - 3 - 苯氧乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 (2.94 g), 继之加入三乙基胺 (0.1 ml)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后旋转蒸发除去溶剂。通过残余物柱色谱分离出异构体混合物的产品 (3.23 g) (硅胶, 乙酸乙酯作洗脱剂); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3411, 1780, 1745 和 1691 cm^{-1} 。

(e) 2 - [(3R, 4R) - 4 - [(2RS, 5SR) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基羧基甲硫基] - 3 - 苯氧乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 三正丁基正磷基亚基乙酸 4 - 甲氧基苄酯

将 2, 6 - 二甲基吡啶 (0.95 ml) 加入搅拌的 (2RS) - 2 - 羧基 - 2 - [(3R, 4R) - 4 - [(2RS, 5SR) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基羧基甲硫基] - 3 - 苯氧乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯的四氢呋喃 (24 ml) 溶液中。然后在 $< -20^\circ\text{C}$ 下加入亚硫酸氯 (0.59 ml) 的四氢呋喃 (4 ml) 溶液并将混合物搅拌 2 小时。过滤该溶液并蒸发, 将残余物溶解在甲苯中并再次蒸发。将粗品在氩气下溶于二噁烷中并加入三正丁基磷 (3.0 ml)。将混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 然后用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠溶液, 水和盐水洗涤。溶液通过硫酸镁干燥并蒸发。通过残余物柱色谱用梯度洗脱 (硅胶, 1:1 的己烷: 乙酸乙酯至纯的乙酸乙酯) 分离出标题化合物 (4.25 g); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3421, 1761, 1688 和 1612 cm^{-1} 。

(f) (6R, 7R) - 3 - [(2RS, 5SR) - 5 - 甲氧甲

基四氢呋喃-2-基]-7-苯氧乙酰氨基头孢-3-烯-4-羧酸
4-甲氧基苄酯

将2-[(3R, 4R)-4-[(2RS, 5SR)-5-甲氧甲基四氢呋喃-2-基羧基甲硫基]-3-苯氧乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮-1-基]-2-三正丁基正磷基亚基乙酸4-甲氧基苄酯(4.25g)和苯甲酸(20mg)的甲苯(100ml)溶液加热回流10小时。将混合物冷却并蒸去溶剂。通过残余物柱色谱采用梯度洗脱(硅胶, 1:1的己烷:乙酸乙酯至纯的乙酸乙酯)分离出产品(1.93g); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3409, 1784, 1722 和 1695 cm^{-1} 。

(g) (6R, 7R)-7-氨基-3-(5-甲氧甲基四氢呋喃-2-基)头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯

将(6R, 7R)-3-[(2RS, 5SR)-5-甲氧甲基四氢呋喃-2-基]-7-苯氧乙酰氨基头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯(1.93g)的二氯甲烷(25ml)溶液冷至-15到-20℃, 加入N-甲基吗啉(0.75ml)随后加入五氯化磷的二氯甲烷溶液(26.5ml含40mg·ml⁻¹的溶液)。将混合物在相同温度下搅拌0.5小时, 然后加入甲醇(6.8ml)并将混合物在室温下搅拌0.5小时。然后加入水(10ml)并将混合物剧烈搅拌0.5小时。旋转蒸发除去二氯甲烷并将残余物在乙醚和水之间分配。水相与乙酸乙酯搅拌并用1N氨水溶液将pH调至6.2。有机相用水及盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发。通过残余物柱色谱采用梯度洗脱(硅胶, 1:1的己烷:乙酸乙酯至纯的乙酸乙酯)分离出产品。下面是按顺序洗脱所得到的:(6R, 7R)-7-氨基-3-[(

2 S, 5 R) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (3 8 8 mg) ; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3410, 1776 和 1725cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.59-1.78 (2H, m), 1.93-2.08 (1H, m), 2.18-2.32 (1H, m), 2.54 (2H, 宽 s), 3.33-3.54 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.00-4.11 (1H, m), 4.76 (1H, d, J 4.99Hz), 4.90 (1H, d, J 4.97Hz) 4.96 (1H, t, J 8.23Hz) 5.17 (2H, s), 6.88 (2H, d, J 8.60Hz) 和 7.33 (2H, d, J 8.61 Hz). [质谱: M^+ (434)]; (6 R, 7 R) - 7 - 氨基 - 3 - [(2 R, 5 S) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (3 0 5 mg) ; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3409, 1776 和 1725cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.60-1.81 (2H, m), 1.85-2.01 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.44 (1H, d, J 17.78Hz), 3.69 (1H, d, J 17.75Hz), 3.80 (3H, s), 4.00-4.17 (1H, m), 4.70 (1H, d, J 4.92Hz), 4.93 (1H, d, J 4.95Hz), 5.10-5.20 (1H, m), 5.18 (1H, d, J 11.88Hz), 5.24 (1H, d, J 11.89Hz), 6.88 (1H, d, J 8.65Hz) 和 7.35 (1H, d, J 8.64Hz). [质谱: M^+ (434)].

(h) (6 R, 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(2 R, 5 S) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯
 将搅拌下的 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酸 (1 5 5 mg) 和 N, N - 二异丙基乙基胺 (1 3 4 μl) 的二甲基甲酰胺 (3 ml) 溶液冷至 -30°C 到 -40°C 并加入甲磺酰氯 (6 0 μl) 。将混合物在相同温度下搅拌 0 . 5 小时, 然后加入 (6

R, 7 R) - 7 - 氨基 - [(2 R, 5 S) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (3 0 4 mg) 的二甲基甲酰胺 (3 ml) 溶液随后加入吡啶 (6 0 μ l)。将混合物在 0 $^{\circ}$ C 搅拌 1 . 5 小时, 然后将其在乙酸乙酯及柠檬酸水溶液之间分配。有机相用水洗三次, 再用盐水洗涤, 然后通过硫酸镁干燥并蒸发。通过残余物柱色谱并采用梯度洗脱 (硅胶, 1 : 1 的己烷 : 乙酸乙酯至纯的乙酸乙酯) 分离出标题化合物 (1 1 5 mg), $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3489, 3397, 3330, 1779, 1723, 1681 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.60-1.80 (2H, m), 1.78-2.05 (2H, m), 3.30-3.53 (3H, m), 3.37 (3H, s), 3.70 (1H, d, J 17.87Hz), 3.81 (3H, s), 4.08 (3H, s), 5.05 (1H, d, J 4.79Hz), 5.18 (1H, d, J 11.81Hz), 5.24 (1H, d, J 11.62Hz), 5.90 (1H, dd, J 4.75 和 8.89Hz), 6.90 (1H, d, J 9.56Hz), 6.91 (1H, s), 7.34 (1H, d, J 8.67Hz) 和 7.67 (1H, d, J 8.88Hz)。

(i) (6 R, 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(2 S R, 5 S) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

将浓盐酸 (0 . 1 5 ml) 加入搅拌的 (6 R, 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(2 R, 5 S) - 5 - 甲氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (1 1 5 mg) 的 9 5 % 甲酸 (4 ml) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 . 5 小时, 然后在旋转蒸发器上除去溶剂并从残余物中两次蒸发甲苯。将残余物与水和甲苯搅拌并用碳酸氢钠水溶液将水相 pH 调至 6 . 2。分出水相并蒸发, 通过残余物柱

色谱得到异构体混合物的标题化合物 (36 mg) (HP 20 SS 用逐渐增加丙酮含量的水作洗脱剂)。含产品的组份合并, 蒸发, 并将残余物溶解在水 (5 ml) 中并冷冻干燥; $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1762, 1671 和 1602 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.4-2.15 (4H, m), 3.14-3.48 (4H, m), 3.24 和 3.27 (3H, 2s), 3.83 (3H, s), 3.87-3.98 和 4.03-4.18 (1H, m), 4.96 (1H, d, J 4.66Hz), 5.00 和 5.22 (1H, 2t, J 7.47Hz), 5.46-5.57 (1H, m), 6.74 和 6.75 (1H, 2s), 7.25 (2H, s) 和 9.49 和 9.53 (1H, 2d, J 8.12Hz)

实施例 18

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - (Z) - 戊 - 2 - 烯酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - (Z) - 戊 - 2 - 烯酰氨基 - 3 - [(S) 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

在 -20°C 下将甲磺酰氯 (70 μl) 加入 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - (Z) - 戊 - 2 - 烯酸 (178 mg) 和 N, N - 二异丙基乙基胺 (160 μl) 的 DMF (5 ml) 和二氯甲烷 (5 ml) 溶液中。将反应混合物在 -20°C 下搅拌 1 小时然后加入冰冷却的 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (370 mg) 和 N, N - 二异丙基乙基胺 (160 μl) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液中。搅拌 1 小时, 浓缩并在硅胶上进行快速色谱, 用含 30, 50, 60 和 70% 己烷的乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (90 mg); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1782, 1720,

1674, 1614, 1516, 1134 和 1107 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250MHz) 1.12 (3H, t, J 7.5Hz) 1.50-2.45 (6H, m), 3.30-3.95 (7H, m), 4.85-5.05(2H, m), 5.18 (2H, s), 5.85-5.95 (1H, m), 6.44 (1H, s), 6.52 (1H, t, J 7.8Hz), 6.90 和 7.32 (4H, ABq, J 8.6Hz) 和 7.43 (1H, d, J 8Hz). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (689)].

(b) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - (Z) - 戊 - 2 - 烯酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

将 (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - (Z) - 戊 - 2 - 烯酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (80 mg) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液在 - 50 °C 氩气氛下滴加到氯化铝 (47 mg) 和茴香醚 (1.03 ml) 在二氯甲烷 (2 ml) 的混合物中。将混合物在 - 40 °C 下搅拌 15 分钟并加入 0.5 M 柠檬酸三钠 (3.42 ml), 在室温下搅拌 15 分钟然后用二氯甲烷 (10 ml) 和水 (10 ml) 稀释。收集水层, 用二氯甲烷洗涤并在 HP 20 S S 上层析, 用含 0, 1, 2, 5 及 10 % 丙酮的水洗脱。将含产品 (h.p.l.c 分析) 的组分合并, 浓缩并冷冻干燥, 得到标题化合物 (22 mg); ν_{max} (KBr) 3407, 1757, 1609, 1527, 1375, 1338 和 1041 cm^{-1} ; δ_{H} (D_2O , 250 MHz) 1.03 (3H, t, J 7.5Hz), 1.65-2.30 (6H, m), 3.32 和 3.51 (2H, ABq, J 7.7Hz), 3.70-3.95 (2H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 5.20 (1H, d, J 4.7Hz), 5.74 (1H, d, J 4.7Hz), 6.33 (1H, t, J 8Hz) 和 6.47 (1H, s). [质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH^+

(473)] .

实施例 19

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻二唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (6R, 7R) - 7 - [2 - (Z) - 甲氧亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻二唑 - 4 - 基) 乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

在 - 20 °C 下将甲磺酰氯 (65 μ l) 加入 2 - (Z) - 甲氧亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻二唑 - 4 - 基) 乙酸 (370 mg) 和 N, N - 二异丙基乙基胺 (146 μ l) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液中。将反应混合物在 - 20 °C 下搅拌 1 小时, 然后加入冰冷却的 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (335 mg) 和吡啶 (70 μ l) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液中。反应搅拌 1 小时, 浓缩并在硅胶上进行快速色谱, 用含 30, 50, 60 和 70% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到泡沫状标题化合物 (300 mg); ν_{max} (CHCl₃) 3398, 1784, 1724, 1691, 1516, 1134 和 1107 cm^{-1} ; δ_H (CDCl₃, 250MHz) 1.55-1.75 (1H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 3.30 和 3.61 (2H, ABq, J 18.3Hz), 3.75-4.00 (2H, m), 3.81 (3H, m), 4.16 (3H, m), 4.85-5.00 (1H, m), 5.00 (1H, d, J 4.8Hz), 5.17 (2H, s), 5.92 (1H, dd, J 4.8Hz), 6.72 (1H, d, J 7.8Hz) 和 6.88 和 7.30 (19H, m)。 [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa⁺ (839)] .

(b) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻二唑 - 4 - 基)

- 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

室温下将三氟乙酸 (5 ml) 加入 (6 R , 7 R) - 7 - (2 - (Z) - 甲氧亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻二唑 - 4 - 基) 乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (1 0 0 mg) 和茴香醚 (1 ml) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液中并搅拌 1 小时。将混合物蒸发并用甲苯 (1 0 ml) 重蒸。将残余物溶解在 1 % 碳酸氢钠溶液 (1 ml) 中, 用乙醚洗涤并在 HP 2 0 S S 上层析, 用含 0 , 0 . 5 和 1 % 丙酮的水洗脱。将含产品的组份 (H.P.L.C. 分析) 合并, 浓缩并冷冻干燥, 得到标题化合物 (3 5 mg) : ν_{max} (KBr) 3381, 1758, 1669, 1602, 1527, 1399 和 1042cm^{-1} ; δ_H (D₂O) 1.64-2.25 (4H, m), 3.30 和 3.49 (2H, ABq, J 17.8Hz), 3.70-3.95 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.65-4.75 (1H, m), 5.19 (1H, d, J 4.7Hz) 和 5.77 (1H d, J 4.7Hz). [质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH⁺ (477)] .

实施例 2 0

(6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 (R S) - 1 - 乙酰氧基乙酯

在 1 个小时内, 将 (R S) - 1 - 乙酰氧基乙基溴 (2 6 7 mg) 的 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (2 ml) 溶液滴加入冰冷却的 (6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 (1 9 0 mg) 和碳酸钾 (1 1 0 mg) 在 1 - 甲基 - 2 - 吡

咯烷酮 (1 ml) 的混合物中。15 分钟后, 用乙酸乙酯稀释混合物, 用水, 盐水洗涤混合物, 干燥 (MgSO₄), 浓缩并在硅胶上进行快速色谱, 用含 50, 70, 80 及 90% 的乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到标题化合物 (172 mg); ν_{max} (CHCl₃) 3019, 2929, 1786, 1683, 1520, 1376 和 1135 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃, 250 MHz) 1.45-1.75 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.09 和 2.10 (共 3H, 2s), 2.30-2.50 (1H, m), 3.36 和 3.65 (2H, ABq, J 18.8 Hz), 4.93-5.10 (2H, m), 5.90-6.05 (1H, m), 6.94 和 7.04 (共 1H, q, J 5.8 Hz), 7.10 和 7.15 (共 1H, 2s) 和 7.60 和 7.67 (共 1H, 2d, J 7.4 Hz); [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄醇, 乙酸钠) MNa⁺ (562)].

实施例 21

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 羧基甲氧亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸二钠盐

(a) (6R, 7R) - 7 - [2 - (Z) - 叔丁氧羰基甲氧亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

将 2 - [(2) - 叔丁氧羰基甲氧亚氨基] - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙酸 (179 mg, 0.31 mmol) 的 DMF (4ml) 溶液在 -25 °C 下用 N, N - 二异丙基乙基胺 (52 μ l, 0.31 mmol) 和甲磺酰氯 (24 μ l, 0.31 mmol) 处理 30 分钟。加入 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (119 mg, 0.31 mmol) [见实施例 6] 和吡啶 (26 μ l, 0.31 mmol) 溶解在 DMF

(4 ml) 中的混合物并在 0 °C 下持续搅拌 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和稀的碳酸氢钠水溶液之间分配，有机层用柠檬酸水溶液及水洗涤，干燥 (硫酸镁) 并蒸发至少量。残余物在硅胶上层析，用乙酸乙酯/己烷混合物洗脱，得到奶油色无定型固体状标题化合物 (190 mg, 69%)； δ_{H} (CDCl₃) 1.43 (9H, s), 1.54-1.68 (2H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 3.34 和 3.50 (2H, ABq, J 18Hz), 3.76-3.91 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.76 (2H, 宽 s), 5.02 (1H, d, J 5Hz), 5.16-5.22 (1H, m), 5.78 (1H, dd, J 5.8Hz), 6.84 (1H, s), 6.8 (2H, d, J 9Hz), 7.0 (1H, 宽 s, 交换) 和 7.26-7.36 (17H, m)。 [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄醇, 乙酸钠) MNa⁺ (938)]。

(b) (6R, 7R) - 7 - [2-氨基噻唑-4-基] - 2 - (Z) - 羧甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃-2-基] - 头孢-3-烯-4-羧酸二钠盐

将实施例 21 (a) 的产品 (174 mg, 0.19 mmol) 溶解在三氟乙酸; 二氯甲烷及茴香醚混合物 (4:4:1, 5 ml) 中并在室温下保持 2 小时。将溶液减压蒸发至干, 残余物用乙醚洗两次, 将残余固体溶解在水中并用碳酸氢钠使其达到 pH 7.5, 然后将该溶液在 HP 20SS 上层析, 用水洗脱。异构体部分分开但是大多数产品是 (R) 和 (S) 四氢呋喃基异构体的混合组份, 将其冷冻干燥得到白色固体 (42 mg, 44%), ν_{max} (KBr) 1761, 1660 (肩峰), 1601 和 1533 cm⁻¹; δ_{H} (D₂O) (主要异构体) 1.69-2.18 (4H, m), 3.32 和 3.51 (2H, ABq, J 18Hz), 3.74-3.93 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.19 (1H, d, J 5Hz), 5.77 (1H, d, J 5Hz) 和 7.01 (1H, s); (次要异

构体)(特别), 3.37 和 3.57 (ABq, J 17Hz), 5.17 (d, J 5Hz) 和 5.76 (d, J 5Hz). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa⁺ (563)].

实施例 2 2

(6R, 7R) - 7 - [(R) - 2 - 氨基 - 2 - (4 - 羟苯基) 乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠.

(a) (6R, 7R) - 7 - [(R) - 2 - 叔丁氧羰基氨基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙酰氨基] - 3 - [(R) - 四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

在冰浴中将 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(R) - 四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (136 mg, 0.35 mmol) [见实施例 6] 的 THF (10 ml) 溶液与二环己基碳化二亚胺 (108 mg, 0.52 mmol) 一起搅拌, 然后在 2 分多钟内滴加入 (R) - 2 - 叔丁氧羰基氨基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙酸 (139 mg, 0.52 mmol) 的 THF (3 ml) 溶液。将混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 30 分钟。将其过滤并蒸发, 残余物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯/己烷混合物洗脱。得到白色固体状标题化合物 (212 mg, 95%); $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.0-2.0 (4H, m), 1.42 (9H, s), 3.18 和 3.43 (2H, ABq, J 17Hz), 3.80 (3H, s), 3.77-3.88 (2H, m), 4.89 (1H, d, J 5Hz), 5.10 (1H, t, J 7Hz), 5.11 (1H, d, J 5Hz), 5.19 (2H, s), 5.65 (1H, d, J 5Hz 交换), 5.69 (1H, dd, J 4.9Hz), 6.72 (2H, d, J 8Hz), 6.81 (1H, d, J 9Hz 交换), 6.88 (2H, d, J 9Hz), 7.10 (2H, d, J 8Hz) 和 7.33

(2H, d, J 9Hz). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (938)].

(b) (6R, 7R) - 7 - [(R) - 2 - 氨基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

将实施例 2 2 (a) 的产品 (42 mg, 0.66 mmol) 按实施例 2 1 (b) 所述处理。最后在 HP 20 SS 上层析产生两个组份。第一个被稀释的组份是纯的 (S) - 四氢呋喃 - 2 - 基异构体 (53 mg, 19%), 是一个白色冷冻干燥的固体; ν_{max} (KBr) 1762, 1690 和 1600cm^{-1} ; δ_H (D_2O) 1.62-1.74 (1H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 3.10 和 3.39 (2H, ABq, J 18Hz), 3.72-3.90 (2H, m), 4.66 (1H, t, J 8Hz), 5.04 (1H, d, J 4.5Hz), 5.61 (1H, d, J 4.5Hz), 6.90 (1H, d, J 9Hz) 和 7.31 (2H, d, J 9Hz)。柱子进一步洗脱得到非对映异构体混合物 (84 mg, 30%)。

实施例 2 3

(1S, 6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 - 1 - 氧化物

(a) (1S, 6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 - 1 - 氧化物

将 (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (见实施例 7) (250 mg,

0.44 mmol) 的乙酸乙酯 (25 ml) 溶液在冰浴下搅拌并加入间氯过苯甲酸 (75 mg, 0.44 mmol) 的乙酸乙酯 (5 ml) 溶液。10 分钟后将反应混合物用稀的碳酸氢钠水溶液及水洗滌, 随后干燥 (硫酸镁) 并减压蒸发。残余物在硅胶上层析, 用丙酮/乙酸乙酯混合物洗脱, 得到白色固体状标题化合物 (179 mg, 69%); ν_{\max} (CHCl₃) 1800, 1730, 1680 和 1610 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 1.48-1.64 (1H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.33-2.47 (1H, m), 3.29 和 3.75 (2H, ABq, J 19Hz), 3.82 (3H, s), 3.84-3.96 (2H, m), 4.09 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J 7, 9Hz), 5.22 (2H, s), 5.55-5.8 (1H, 宽 s, 交换), 6.16 (1H, dd, J 4.5, 10Hz), 6.91 (2H, d, J 7, 9Hz), 6.98 (1H, s), 7.35 (2H, d, J 9Hz) 和 7.55-7.65 (1H, 宽, 交换)。[质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH⁺ (590)]。

(b) (1S, 6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 - 1 - 氧化物

将无水氯化铝 (115 mg, 0.86 mmol) 加入被冷至 -20 °C 的茴香醚 (5 ml) 及二氯甲烷 (3 ml) 混合物中。在 -20 °C 下 15 分钟后将混合物冷至 -40 °C, 然后加入实施例 2.3 (a) 产物 (170 mg, 0.29 mmol) 的二氯甲烷 (4 ml) 溶液。将混合物在 -40 °C 下搅拌 10 分钟同时加入 0.5 M 的柠檬酸三钠水溶液 (9 ml)。在室温下剧烈搅拌后分出水层, 用二氯甲烷洗滌两次然后减压浓缩。残余物在 H P 20 S S 上层析, 用含不超过 2% 乙腈的水洗脱。合并纯组份 (HPLC 检测) 并冷冻干燥, 得到白色固体状标题化合物 (71 mg, 50%); ν_{\max} (KBr) 1775, 1669, 和 1607 (宽) cm⁻¹; δ_{H} (D₂O) 1.54-

1.70 (1H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.15-2.28 (1H, m), 3.44 和 3.85 (2H, ABq, J 18Hz), 3.8-4.0 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.86 (1H, t, J 8Hz), 4.99 (1H, d, J 4.5Hz), 5.95 (1H, d, J 4.5Hz) 和 7.01 (1H, s). [质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH⁺ (492)].

实施例 2 4

7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - (四氢呋喃 - 2 - 基) - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) 2 - 重氨基 - 3 - 氧 - 5 - [(3 S R , 4 R S) - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 4 - 基] 戊酸 4 - 甲氧基苄酯

在 0 °C 下将 3 - 氧 - 5 - [(3 S R , 4 R S) - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 4 - 基] 戊酸 4 - 甲氧基苄酯 (1 . 3 8 g , 3 . 1 5 mmol) [由 C. Bodurow 和 M.A. Carr, Tetrahedron Lett., 1989, 30, 4801] 描述的 3 - 氧 - 5 - [(3 S R , 4 R S) - 3 - 苯氧乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 4 - 基] 戊酸 4 - 硝基苄酯的方法制备] 的乙腈 (6 0 ml) 溶液用 4 - 甲苯磺酰叠氮化物 (8 7 0 mg , 4 . 4 2 mmol) 和 N , N - 二异丙基乙基胺 (8 2 2 μ l , 4 . 7 3 mmol) 处理。10 分钟后, 移去冰浴并在室温下继续搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。用 MgSO₄ 干燥后, 真空蒸发溶剂, 残余物在硅胶上通过色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (1 . 2 7 g , 8 7 %); ν_{\max} (KBr) 2134, 1775, 1717, 1654, 1513 和 1304 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃, 250MHz) 1.59-1.70 (2H, m), 2.68-2.95 (2H, m), 3.55 和 3.65 (2H, ABq, J 15.6Hz), 3.78 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.19 (2H, s), 5.25 (1H, ddd, J 8.1,

4.9, 1.0Hz), 6.25 (1H, 宽 s, 交换), 6.49 (1H, 宽 d, J 8.1Hz, 交换), 6.90 (2H, d, J 8.7Hz) 和 7.23-7.70 (7H, m). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (487)].

(b) (6RS, 7SR) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - (三氟甲磺酰氧基) - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

在催化量的乙酸铯 (II) 二聚物的存在下将 2 - 重氨基 - 3 - 氧 - 5 - [(3SR, 4RS) - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 4 - 基] 戊酸 4 - 甲氧基苄酯 (1.54 g, 3.32 mmol) 的氯仿 (40 ml) 溶液加热回流。加热 45 分钟后, 将反应混合物冷至 0 °C 并用 N, N - 二异丙基乙基胺 (1.16 ml, 6.66 mmol) 和三氟甲磺酸酐 (0.61 ml, 3.65 mmol) 连续处理。在 0 °C 下搅拌 30 分钟后, 将混合物真空下浓缩。残余物在硅胶上通过色谱法纯化, 用含 30 然后用含 50% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到橙色泡沫状标题化合物 (1.20 g, 64%); $\nu_{max}(CH_2Cl_2)$ 3417, 1783, 1733, 1684, 1516 和 1430 cm^{-1} ; $\delta_H(CDCl_3, 250MHz)$ 1.45 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.56 (2H, m), 3.58 和 3.64 (2H, ABq, J 16.1Hz), 3.80 (3H, s), 3.87 (1H, m), 5.14-5.35 (3H, m), 5.89 (1H, 宽 d, J 6.2Hz, 交换), 6.87 (2H, d, J 8.7Hz) 和 7.22-7.41 (7H, m), [质谱: +ve 离子 (氨) MH^+ (569), MNH_4^+ (586)].

(c) (6RS, 7SR) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 - [(RS) - 四氢咪喃 - 2 - 基] - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

用铜酸盐类处理 (6RS, 7SR) - 7 - 苯基乙酰氨基 - 3 -

(三氟甲基磺酰氧基)-1-碳代-1-去硫杂头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯(1.13g, 199 μmol)的THF(15 ml)溶液, 其中铜酸盐类是如实施例11(a)所述由(四氢呋喃-2-基)三正丁基锡烷(1.97g, 5.46 μmol), 正丁基锂(4.1 ml 1.6 M的己烷溶液, 6.56 μmol)和溴化铜(I)二甲基硫化物配合物(565 mg, 2.75 μmol)制得。处理完成后, 粗反应产品在硅胶上通过色谱法纯化, 用含10, 20和30%乙酸乙酯的己烷洗脱。洗出3-正丁基碳代头孢烯(340 mg, 36%)后, 得到标题化合物的非对映异构体混合物(478 mg, 50%); (实测值: M^+ , 490.2096, $C_{28}H_{30}N_2O_6$ 计算值: M^+ 490.2104); $\nu_{max}(CH_2Cl_2)$ 3422, 1769, 1719, 1682, 1515 和 1389 cm^{-1} ; δ_H (CDCl₃, 250MHz) 1.45-2.70 (8H, m), 3.58 和 3.67 (2H, ABq, J 16.0Hz), 3.72-3.90 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.93 和 5.09 (共 1H, 2dd, J 8.9, 6.8 和 7.9, 7.9Hz), 5.13-5.28 (3H, m), 5.80 和 5.85 (共 1H, 2d, J 6.6, 7.7Hz, 交换), 6.89 (2H, d, J 8.7 Hz) 和 7.20-7.41 (7H, m).

(d) (6RS, 7SR)-7-氨基-3-四氢呋喃-2-基)-1-碳代-1-去硫杂头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯

如实施例1(f)所述, 用五氯化磷(357 mg, 1.71 μmol)的二氯甲烷(9 ml), 甲醇(2.5 ml)和水(5 ml)的溶液连续处理(6RS, 7SR)-7-苯基乙酰氨基-3-[(RS)-四氢呋喃-2-基]-1-碳代-1-去硫杂头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯(560 mg, 1.14 μmol)和N-甲基吗啉(250 μl, 2.27 μmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液。在硅胶上通过色谱

法纯化，用乙酸乙酯然后用含 5% 甲醇的乙酸乙酯洗脱，得到无色泡沫状 (6R S, 7S R) - 7-氨基 - 3 - [(S R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (166 mg, 39%) ; $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3401, 1761, 1716, 1613 和 1516 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.50-1.68 (2H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.12-2.32 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.70 (2H, 宽 s, 交换), 3.70-3.92 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.58 (1H, d, J 5.3Hz), 4.94 (1H, dd, J 8.8, 7.0Hz), 5.16 (2H, s), 6.87 (2H, d, J 8.7Hz) 和 7.31 (2H, d, J 8.7Hz). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (395)]. 柱子进一步洗脱得到浅黄色泡沫状极性较强的非对映异构体 (6R S, 7S R) - 7-氨基 - 3 - [(R S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 132mg, 31%; $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3408, 1761, 1722, 1613 和 1516 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.52-1.72 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.50-2.78 (4H, m, 2H 交换), 3.69-3.90 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.51 (1H, d, J 5.3Hz), 5.06 (1H, dd, J 7.8, 7.8Hz), 5.20 (2H, s), 6.87 (2H, d, J 8.6Hz) 和 7.34 (2H, d, J 8.6Hz). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (395)].

(e) (6R S, 7S R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧氨基乙酰氨基] - 3 - [(S R) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 7 (a) 所述用甲磺酰氯 (38 μl , 0.49 mmol) 和 N,

N-二异丙基乙基胺 (86 μ l, 0.49 mmol) 处理 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸 (99 mg, 0.49 mmol) 的 DMF (5 ml) 溶液。然后将其用(6RS, 7SR)-7-氨基-3-[(SR)-四氢呋喃-2-基]-1-碳代-1-去硫杂头孢-3-烯-4-羧酸 4-甲氧基苄酯 (160 mg, 0.43 mmol) 的 DMF (5 ml) 溶液和吡啶 (40 μ l, 0.49 mmol) 连续处理。处理完后, 在硅胶上通过色谱法纯化产品, 用乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (169 mg, 71%); ν_{\max} (KBr) 3313, 1763, 1717, 1676, 1612 和 1514 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl₃, 250MHz) 1.48-1.62 (2H, m), 1.83-1.98 (2H, m), 2.10-2.49 (6H, m, 2H 交换), 3.78-3.98 (3H, m), 3.79 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.98 (1H, dd, J 8.8, 6.9 Hz), 5.13 和 5.20 (2H, ABq, J 12.2Hz), 5.48 (1H, dd, J 7.0, 5.0Hz), 6.89 (2H, d, J 8.6Hz), 7.00 (1H, s), 7.35 (2H, d, J 8.6Hz) 和 7.82 (1H, 宽 s, 交换)。[质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MH⁺ (556) MNa⁺ (578)]。

(f) (6RS, 7SR)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨乙酰氨基]-3-[(RS)-四氢呋喃-2-基]-1-碳代-1-去硫杂头孢-3-烯-4-羧酸 4-甲氧基苄酯

如实施例 7 (a) 所述用甲磺酰氯 (29 μ l, 0.37 mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (64 μ l, 0.37 mmol) 处理 2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酸 (74 mg, 0.37 mmol) 的 DMF (5 ml) 溶液。然后将其连续用 (6RS, 7SR)-7-氨基-3-[(RS)-四氢呋喃-2-基]-1-碳代-1-

—去硫杂头孢—3—烯—4—羧酸4—甲氧基苄酯(125 mg, 0.34 mmol)的DMF(5 ml)溶液及吡啶(30 μ l, 0.37 mmol)处理。处理完后,通过用乙醚研制纯化产品,得到标题化合物(148 mg, 78%) : ν_{\max} (KBr) 3343, 1751, 1718, 1678 和 1515 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250MHz) 1.25-1.30 (2H, m), 1.50-2.78 (8H, m, 2H交换), 3.75-3.95 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.12 (3H, s), 5.12 (1H, dd, J 7.8, 7.4Hz), 5.19 (2H, s), 5.43 (1H, dd, J 7.3, 5.1Hz), 6.88 (2H, d, J 8.7Hz), 7.05 (1H, s), 7.35 (2H, d, J 8.7Hz) 和 8.09 (1H, 宽 s, 交换)。[质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MH^+ (556), MNa^+ (578)]。

(g) (6RS, 7SR) - 7 - [2 - (氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(SR) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

如实施例 7 (b) 所述, 将 (6RS, 7SR) - 7 - [2 - (氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(SR) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (160 mg, 0.29 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液加入氯化铝 (115 mg, 0.85 mmol) 的茴香醚 (4.5 ml) 及二氯甲烷 (2.5 ml) 溶液中。用柠檬酸三钠 (0.5 M, 9 ml) 骤冷并随即处理后, 将产品在 HP 20SS 上通过色谱法纯化, 用水, 然后用含 1 及 2% THF 的水洗脱。合并含产品的组份 (h.p.l.c. 分析) 并将其冷冻干燥, 得到标题化合物 (94 mg, 71%) : ν_{\max} (KBr) 1745, 1663, 1595, 1532 和 1387 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO, 250MHz) 1.38-1.55 (2H, m), 1.70-1.88 (3H, m), 1.97-

2.16 (3H, m), 3.52-3.79 (3H, m), 3.82 (3H, s,), 4.95 (1H, dd, J 8.4, 7.0Hz), 5.22 (1H, dd, J 8.6, 4.9Hz), 6.73 (1H, s), 7.23 (2H, 宽 s, 交换) 和 9.18 (1H, d, J 8.6Hz, 交换).

[质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH⁺ (458)].

(h) (6RS, 7SR) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

如实施例 7 (b) 所述将 (6RS, 7SR) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧氨基乙酰氨基] - 3 - [(RS) - 四氢呋喃 - 2 - 基] - 1 - 碳代 - 1 - 去硫杂头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4'-甲氧基苄酯 (140 mg, 0.25 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液加入氯化铝 (101 mg, 0.76 mmol) 的茴香醚 (4.5 ml) 及二氯甲烷 (2.5 ml) 溶液中。用柠檬酸三钠 (0.5 M, 8 ml) 骤冷并随即处理后, 将产品在 HP 20SS 上通过色谱法纯化, 用水, 然后用含 1 及 2% THF 的水洗脱。合并含有产品的组份 (h.p.l.c. 分析) 并冷冻干燥, 得到标题化合物 (54 mg, 4.7%): $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1746, 1662, 1596, 1532 和 1387 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO, 250MHz) 1.42-1.62 (2H, m), 1.68-1.88 (4H, m), 2.01 (1H, m), 2.27 (1H, m), 3.56-3.78 (3H, m), 3.85 (3H, s), 5.20 (2H, m), 6.75 (1H, s), 7.24 (2H, 宽 s, 交换) 和 9.25 (1H, d, J 8.7Hz). [质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH⁺ (458)].

实施例 25

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基]

头孢-3-烯-4-羧酸钠-1, 1-二氧化物

(a) (6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基]-3-[(S)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯-1, 1-二氧化物

向冰冷却的(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基]-3-[(S)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯(见实施例7)(300mg, 0.52mmol)的乙酸乙酯(40ml)溶液中加入间氯过苯甲酸(270mg, 1.56mmol)的乙酸乙酯(10ml)溶液。将该溶液室温搅拌1小时然后用稀碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发。残余物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯/己烷混合物洗脱, 得到奶油色固体状标题化合物;(50mg, 15%)。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1810, 1730 和 1690cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.52-1.70 (1H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 3.55 和 3.85 (2H, ABq, J 19Hz), 3.19 (3H, s), 3.3-3.43 (2H, m), 4.1 (3H, s), 4.90 (1H, d, J 5Hz), 4.97 (1H, t, J 7Hz), 5.20 (2H, s), 5.94-6.3 (2H, m, 交换), 6.20 (1H, dd, J 5, 10Hz), 6.91 (2H, d, J 8Hz), 7.06 (1H, s); 7.32 (2H, d, J 8Hz) 和 7.86 (1H, d, J 10Hz, 交换)。[质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH^+ (606)]。

(b) (6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基]-3-[(S)-四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠-1, 1-二氧化物

用实施例23(b)的方法处理实施例25(a)的产品得到冷冻干燥的白色固体状标题化合物(51%); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1783, 1675 和

1610 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO) 1.45-1.50 (1H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 3.48 和 3.87 (2H, ABq, J 18Hz), 3.76 (3H, s), 3.50-3.86 (2H, m), 4.85 (1H, t, J 7Hz), 5.22 (H, d, J 5Hz), 5.61 (1H, dd, J 5, 7Hz), 6.79 (1H, s), 7.13 (2H, s, 交换) 和 9.33 (1H, d, J 7Hz 交换). [质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH^+ (508)].

实施例 26.

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基]-3-[(S)-四氢咪喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸(RS)-1-(丙-2-基)氧羰氧基乙酯

在大于 45 分钟内将 (RS)-1-碘-1-(丙-2-基)氧羰氧乙烷 (516 mg) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (2 ml) 溶液滴加入冰冷却的 (6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基]-3-[(S)-四氢咪喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠 (237 mg) 和细的粉末状碳酸钙 (276 mg) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (5 ml) 中的混合物中。将混合物再搅拌 15 分钟, 用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 干燥 (硫酸镁), 浓缩并在硅胶上进行快速色谱, 用含 50, 60, 70, 80% 乙酸乙酯的己烷洗脱得到泡沫状标题化合物 (58 mg); ν_{max} (CHCl_3) 2960, 1787, 1760, 1682, 1633, 1519 和 1377 cm^{-1} ; δ (CDCl_3 , 250MHz) 1.20-2.50 (13H, m), 3.35-3.80 (2H, m), 3.80-4.20 (2H, m), 4.22 (3H, s), 4.83-5.10 (2H, m), 5.85-6.00 (1H, m), 6.85-7.08 (1H,

m), 7.27 (1H, s), 和 7.76 (1H, 宽 m),. [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (606)].

实施例 27

(6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基]-3-[(5R, 2SR)-5-甲基四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠

(a) 5-甲基-2-糠酸甲酯

将 5-氟甲基-2-糠酸甲酯 (5.0 g, 28.7 mmol) 的乙酸乙酯 (40 ml) 溶液在 10% 钨/碳 (50 mg) 上氢化 3 小时。过滤掉催化剂并用乙酸乙酯洗涤。合并的滤液真空下浓缩, 残余物在硅胶上通过色谱法纯化, 用含 10% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到无色油状标题化合物 (3.78 g, 94%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1725, 1534, 1522, 1437 和 1311 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 90\text{MHz})$ 2.38 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.12 (1H, 宽 d, J 4Hz) 和 7.07 (1H, d, J 4Hz). [质谱: M^+ (140)].

(b) 5-甲基-2-糠酸

用氢氧化钾 (2.80 g, 50.0 mmol) 的水 (15 ml) 溶液处理 5-甲基-2-糠酸甲酯 (3.68 g, 26.29 mmol) 的甲醇 (30 ml) 溶液并将混合物在室温下搅拌 2 小时。将甲醇真空下蒸发, 残余物溶解在水中并用乙酸乙酯洗涤。水相用 5 N 盐酸酸化, 产品用乙酸乙酯萃取 ($\times 3$)。将合并的有机溶液干燥并浓缩, 得到黄色固体状标题化合物 (3.12 g, 94%); m. p. 110-112°C; (实测值: M^+ , 126.0312. $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ 计算值: M^+ 126.0317); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3300-2700, 1688, 1524, 1424, 1305, 1210 和 1167 cm^{-1} ;

δ_{H} (CDCl_3 , 90MHz) 2.40 (3H, s), 6.15 (1H, d, J 4Hz) 和 7.22 (1H, d, J 4Hz).

(c) 5-甲基-2-四氢糠酸

将5-甲基-2-糠酸(3.65 g, 28.97 mmol)的乙酸乙酯(60 ml)溶液在5%铑/碳(250 mg)上氢化直至停止吸收氢气。过滤掉催化剂并用乙酸乙酯洗涤。合并的滤液真空下浓缩,得到浅黄色油状标题化合物(3.67 g, 97%); ν_{max} (CH_2Cl_2) 3384, 3359, 1775, 1724 和 1355 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250MHz) 1.35 (3H, d, J 6.1Hz), 1.53 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.17-2.40 (2H, m), 4.21 (1H, m) 和 4.46 (1H, dd, J 8.9, 4.7Hz). [质谱: +ve 离子 (氮) MNH_4^+ (148)].

(d) 2-溴乙酰基-5-甲基四氢呋喃

在二甲基甲酰胺(3滴)的存在下用草酰氯(2.4 ml, 27.51 mmol)处理5-甲基-2-四氢糠酸(1.80 g, 13.85 mmol)的二氯甲烷(25 ml)溶液。搅拌1.25小时后,将溶剂真空蒸发。将残余物重新溶于二氯甲烷中并再次浓缩。在0℃下将过量的重叠甲烷气泡通过所得的酰基氯的二氯甲烷(30 ml)溶液。加成完成时,将混合物在0℃下搅拌10分钟,然后用48%溴化氢水溶液(2.6 ml, 15.41 mmol)处理。将混合物在室温下搅拌15分钟,用水洗涤($\times 2$),干燥并真空浓缩,得到褐色油状粗的标题化合物

(1.67 g, 58%); ν_{max} (CH_2Cl_2) 1735, 1387 和 1086 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 90MHz) 1.33 (3H, d, J 6.0Hz), 1.48 (1H, m), 1.90-2.35 (3H, m), 4.10 (1H, m), 4.25 (2H, s) 和 4.48 (1H, m).

(e) (2RS)-2-羟基-2-[(3R, 4R)-4-(5

- 甲基四氢呋喃 - 2 - 基羧基甲硫基) - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 - 4 - 甲氧基苄酯

将甲苯 - 4 - 磺酸 (3.42 g, 17.98 mmol) 的水 (8 ml) 溶液加入 (2 R S) - 2 - 羟基 - 2 - [(1 R, 5 R) - 3 - 苄基 - 4 - 硫杂 - 2, 6 - 二氮杂双环 [3.2.0] 庚 - 2 - 烯 - 7 - 酮 - 6 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯 (4.12 g, 10.0 mmol) 的二氯甲烷 (20 ml) 和丙酮 (20 ml) 溶液中。在室温下搅拌 2.5 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水洗涤 (× 2), 干燥并真空浓缩, 得到无色泡沫状粗的 (2 R S) - 2 - 羟基 - 2 - [(3 R, 4 R) - 4 - 巯基 - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯。将粗的硫醇溶解在丙酮 (50 ml) 中并用 α - 溴乙酰基 - 5 - 甲基四氢呋喃 (1.67 g, 8.1 mmol) 的丙酮 (5 ml) 溶液处理。10 分钟后, 加入碳酸钾 (687 mg, 5.0 mmol), 将混合物进一步搅拌 30 分钟, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水 (× 2) 及盐水连续洗涤, 干燥并浓缩。残余物在硅胶上通过色谱法纯化, 用含 50, 70 和 80 % 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到无色泡沫状标题化合物 (2.68 g, 60 %); $\nu_{max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3412, 1781, 1744, 1685 和 1515 cm^{-1} 。[质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (579)]。

(f) 2 - [(3 R, 4 R) - 4 - (5 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基羧基甲硫基) - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 三 - 正丁基正磷基亚基乙酸 4 - 甲氧基苄酯

在 - 20 °C 下将亚硫酸酐 (530 μl , 7.27 mmol) 的四氢呋喃 (5 ml) 溶液滴入羟基化合物 (2.68 g, 4.85 mmol) 和 2,

6-二甲基吡啶 (850 μ l, 7.29 mmol) 的四氢呋喃 (30 ml) 溶液中。搅拌 30 分钟后, 将反应混合物通过一层硅藻土过滤并将滤液真空浓缩。加入甲苯并再度蒸发, 得到 (RS)-2-氯-2-[(3R, 4R)-4-(5-甲基四氢呋喃-2-基羧基甲硫基)-3-苯基-乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸 4-甲氧基苄酯。将粗氯-化合物溶解于二噁烷 (40 ml) 中并用三正丁基膦 (2.7 ml, 10.84 mmol) 处理。室温下搅拌 30 分钟后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用稀的碳酸氢钠溶液, 水和盐水连续洗涤。将有机溶液干燥, 浓缩, 然后在硅胶上通过色谱法纯化, 用含 50, 70 和 100% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到黄色泡沫状标题化合物 (2.28 g, 64%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3420, 1762, 1732, 1681 和 1515cm^{-1} . [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MH^+ 741, MNa^+ 763].

(g) (6R, 7R)-3-(5-甲基四氢呋喃-2-基)-7-苯基乙酰氨基头孢-3-烯-4-羧酸 4-甲氧基苄酯

将正膦 (2.28 g, 3.08 mmol) 和苯甲酸 (10 mg) 的甲苯 (40 ml) 溶液在氩气氛下在 130°C 的油浴中加热 16 小时。将反应混合物冷却, 浓缩并将残余物在硅胶上通过色谱法纯化, 用含 10, 20 及 40% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到黄色油状标题化合物和一些 Δ^2 异构体的混合物 (1.27 g, 79%); (实测值: M^+ , 522.1813. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ 计算值: M^+ 522.1825); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3416, 1782, 1729, 1688, 1613 和 1515cm^{-1} .

(h) (6R, 7R)-7-氨基-3-(5-甲基-四氢呋喃-2-基)头孢-3-烯-4-羧酸 4-甲氧基苄酯

在 -25°C 下将五氯化磷 (754 mg, 3.62 mmol) 的二氯甲烷 (19 ml) 溶液加入 (6R, 7R) - 3 - (5 - 甲基四氢咪喃 - 2 - 基) - 7 - 苯基乙酰氨基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (含一些 $\Delta 2$ 异构体) (1.26 g, 2.41 mmol) 和 N - 甲基吗啉 (531 μl , 4.83 mmol) 在二氯甲烷 (15 ml) 的溶液中。将该反应在 $-10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 45 分钟, 然后加入甲醇 (5 ml) 并在室温下继续搅拌 45 分钟。然后加入水 (10 ml), 将混合物继续剧烈搅拌 1 小时。真空下将二氯甲烷蒸发后, 在乙酸乙酯存在下通过加入氢氧化铵将残余物水溶液的 pH 值调至 7。用乙酸乙酯萃取混合物 ($\times 2$), 干燥并真空浓缩。残余物在硅胶上通过色谱法纯化, 用含 30, 50, 70, 80 和 100% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(5S, 2S) - 5 - 甲基四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯的浅黄色泡沫 (310 mg, 32%); (实测值: M^+ , 404.1394. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 计算值: M^+ 404.1406); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3412, 1776, 1721, 1613, 1516 和 1393cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$, 1.24 (3H, d, J 5.8Hz), 1.48 (1H, m), 1.69 (1H, m), 2.02 (3H, m, 2H 交换), 2.25 (1H, m), 3.45 和 3.60 (2H, ABq, J 17.7Hz), 3.78 (3H, s), 3.98 (1H, m), 4.88 (1H, d, J 5.0Hz), 4.93-5.04 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.87 (2H, d, J 8.6Hz), 7.32 (2H, d, J 8.6Hz)。

用乙酸乙酯进一步洗脱柱子, 得到黄色泡沫状极性非对映异构体 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(5R, 2R) - 5 - 甲基四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (208 mg, 21%); (实测值: M^+ 404.1402. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 计算值: M^+

404.1406); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3411, 1776, 1727, 1613 和 1516cm^{-1} ;
 $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$, 1.24(3H, d, J 6.1Hz), 1.48 (1H, m),
1.69 (1H, m), 1.92-2.08 (2H, m),, 3.47 和 3.71 (2H, ABq, J
17.8Hz), 3.79 (3H, s), 4.00 (1H, dd, J 12.9, 6.4Hz), 4.83(1H,
d, J 4.8Hz), 4.92-5.17 (4H, m, 2H 交换), 5.19 (2H, s), 6.88
(2H, d, J 8.6Hz) 和 7.32 (2H, d, J 8.6Hz).

柱子进一步洗脱得到 Δ 2-头孢烯(142mg 15%)。

(i) (6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-
2-(Z)-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-[(5S, 2S)-5-
甲基四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯

如实施例7(a)所述用甲磺酰氯(64 μ l, 0.83mmol)和N,
N-二异丙基乙基胺(145 μ l, 0.83mmol)处理2-(2-氨
基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨基乙酸(167mg, 0.83
mmol)的DMF(5ml)溶液。然后将其连续用(6R, 7R)-7
-氨基-3-[(5S, 2S)-5-甲基四氢呋喃-2-基]头孢-
3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯(305mg, 0.75mmol)的
DMF(5ml)溶液和吡啶(67 μ l, 0.83mmol)处理。处理完
后,产品在硅胶上通过色谱法纯化,用含50.70和100%乙酸
乙酯的己烷洗脱,得到黄色泡沫状标题化合物(373mg, 85%);
 $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3389, 1784, 1724, 1689, 1606 和 1516cm^{-1} ; δ_{H}
($\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}$) 1.29 (3H, d, J 5.9Hz), 1.48 (1H, m), 1.69
(1H, m), 1.93 (2H, 宽s, 交换), 2.07 (1H, m), 2.29 (1H, m),
3.39 和 3.64 (2H, ABq, J 18.8Hz), 3.80 (3H, s), 4.00 (1H, dd,
J 12.8, 6.4Hz), 4.10 (3H, s), 4.96 (1H, dd, J 7.7, 7.7Hz),

5.02 (1H, d, J 4.8Hz), 5.19 (2H, s), 5.84 (1H, 宽 s, 交换), 5.94 (1H, dd, J 9.0, 4.8Hz), 6.89 (2H, d, J 8.5Hz) 和 7.02 (1H, s), 7.35 (2H, d, J 8.5Hz). [质谱: +ve 离子 (氨) MH⁺ (588)].

(j) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨乙酰氨基] - 3 - [(5R, 2R) - 5 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 7 (a) 所述用甲磺酰氯 (42 μ l, 0.54 mmol) 和 N, N - 二异丙基乙基胺 (95 μ l, 0.55 mmol) 处理 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧基亚氨基乙酸 (109 mg, 0.54 mmol) 的 DMF (3 ml) 溶液, 然后将其用 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(5R, 2R) - 5 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (200 mg, 0.50 mmol) 的 DMF (10 ml) 溶液和吡啶 (44 μ l, 0.54 mmol) 连续处理。处理完后, 产品用乙醚研制纯化, 得到标题化合物 (214 g, 73%); $\nu_{max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3388, 1784, 1726, 1688, 1606 和 1516 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 400MHz) 1.26 (3H, d, J 6.0Hz), 1.46 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.87 (2H, 宽 s, 交换), 2.00 (2H, m), 3.43 和 3.67 (2H, ABq, J 18.0Hz), 3.81 (3H, s), 4.00 (1H, dd, J 13.3, 6.3Hz), 4.09 (3H, s), 5.04 (1H, d, J 4.8Hz), 5.15-5.25 (3H, m), 5.55 (1H, 宽 s, 交换), 5.89 (1H, dd, J 8.8, 4.8Hz), 6.90 (2H, d, J 8.6Hz), 6.98 (1H, s) 和 7.34 (2H, d, J 8.6Hz). [质谱: +ve 离子 (氨) MH⁺ (588)].

(k) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) -

2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(5 S , 2 S) - 5 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

如实施例 7 (b) 所述将 (6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(5 S , 2 S) - 5 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (370 mg, 0.63 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液加入氯化铝 (252 mg, 1.89 mmol) 的茴香醚 (10 ml) 和二氯甲烷 (5 ml) 溶液中。用柠檬酸三钠 (0.5 M, 20 ml) 骤冷并随即处理后, 将产品在 H P 20 S S 上通过色谱法纯化, 用水然后用含 1, 2, 3 和 4 % T H F 的水洗脱。合并含产品的组份 (h.p.l.c. 分析) 并将其冷冻干燥, 得到标题化合物: (240 mg, 78 %); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1762, 1670, 1602, 1532 和 1390 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 - DMSO, 250MHz) 1.15 (3H, d, J 6.0Hz), 1.41 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.85-2.08 (2H, m), 3.26 和 3.42 (2H, ABq, J 17.7Hz), 3.85 (3H, s), 3.87 (1H, m), 4.87 (1H, dd, J 7.3, 7.3Hz), 5.00 (1H, d, J 4.7Hz), 5.57 (1H, dd, J 8.0, 4.7Hz), 6.74 (1H, s), 7.22 (2H, s, 交换) 和 9.51 (1H, d, J 8.0Hz, 交换). [质谱: +ve 离子 硫代甘油) MH^+ (490)].

(1) (6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑) - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(5 R , 2 S R) - 5 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

将 (6 R , 7 R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(5 R , 2 R) - 5 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (210

mg, 0.36 mmol) 在 0.1 M 盐酸的 90% 甲酸 (3.6 ml) 中静置 1 小时。然后加入浓盐酸 (2 滴), 并继续将混合物放置 2.5 小时。真空蒸发至干后, 将残余物溶解在水中, 加入 1 M 氢氧化钠溶液将 pH 调至 6.5 并将其在 HP 20 SS 上层析, 用含 0, 1, 2, 3 和 4% THF 的水洗脱。合并含产品的组份 (h.p.l.c. 分析), 浓缩并冷冻干燥, 得到非对映异构体混合物的标题化合物 (121 mg, 69%); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1763, 1663, 1598 和 1388cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO, 250 MHz) 1.10 和 1.16 (共 3H, 2d, J 6.0Hz), 1.27-2.17 (4H, m), 3.15-3.45 (共 2H, 2ABq), 3.84 (3H, s), 4.09 (1H, m), 4.93 和 4.95 (共 1H, 2d, J 4.6Hz), 5.02 和 5.18 (共 1H, 2dd, J 9.4, 5.9 和 7.6, 7.6Hz), 5.50 (1H, m), 6.74 和 6.76 (共 1H, 2s), 7.22 (2H, s, 交换) 和 9.47 和 9.52 (共 1H, 2d, J 8.4Hz, 交换)。[质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH^+ (490)]。

实施例 28

(6R, 7R) - 7 - [2 - (咪喃 - 2 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (6R, 7R) - 7 - [2 - (咪喃 - 2 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

用 N, N - 二异丙基乙基胺 (0.1 ml) 处理 2 - (咪喃 - 2 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酸 (90 mg) 在无水的 DMF (4 ml) 中的溶液, 将其冷至 -35°C 并用甲磺酰氯 (0.044 ml) 处理, 将混合物在 -35°C 搅拌 30 分钟。

加入 (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (195 mg) 的无水 DMF (3 ml) 溶液随即加入吡啶 (0.044 ml), 将混合物在冰浴温度下继续搅拌 1 小时。溶液用过量的乙酸乙酯稀释, 有机溶液用 5% 柠檬酸水溶液, 饱和碳酸氢钠水溶液和盐水连续洗涤。通过无水硫酸镁干燥后, 蒸发溶剂, 将残余物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯 - 己烷 (1:1) 作洗脱剂, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (190 mg, 73%); ν_{\max} 3400, 1785, 1725 和 1690 cm^{-1} . [质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH^+ (542)].

(b) (6R, 7R) - 7 - [2 - (呋喃 - 2 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

在 -25 °C 下将三氯化铝 (130 mg) 加入茴香醚 (6 ml) 和二氯甲烷 (4 ml) 溶液中并将混合物在 -25 °C 下搅拌 15 分钟。然后将混合物冷至 -40 °C, 将实施例 28 (a) 所得产品 (180 mg) 的二氯甲烷 (4 ml) 溶液一次加入并在 -40 °C 下搅拌 20 分钟。除去冷浴, 加入柠檬酸三钠 (10 ml, 0.5 M 水溶液) 并将混合物剧烈搅拌 20 分钟。分出水层, 用二氯甲烷洗涤两次并减压浓缩。残余物在 HP 20 SS 上层析, 用水 - 丙酮混合物洗脱。将含产品的组份 (t.l.c.; h.p.l.c. 分析) 合并, 浓缩并冷冻干燥, 得到白色固体状标题化合物 (95 mg, 66%); μ_{\max} (KBr) 1770, 1685 和 1600 cm^{-1} ; $\delta_{(1\text{H})}$ (D_2O) 1.65-1.85 (1H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 3.33 和 3.53 (2H, ABq, J 18Hz), 3.75-4.0 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.71 (1H, dd, J 8.3, 6.9Hz),

5.2 (1H, d, J 4.5Hz), 5.73 (H, d, J 4.5Hz), 6.58 (1H, dd),
6.86 (1H, d) 和 7.64 (1H, d).

实施例 29

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑基) - 2 - (Z)
- 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 5, 5 - 二甲基四氢咪喃 -
2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (S) - 2 - 溴乙酰基 - 5, 5 - 二甲基四氢咪喃

用草酰氯 (2.4 ml, 27.51 mmol) 和二甲基甲酰胺 (3 滴)
处理 (S) - 5, 5 - 二甲基四氢咪喃 - 2 - 羧酸 (800 mg, 5.56
mmol) (I. Kitagawa, T. Nishino, M. Kobayashi, T. Matsuno, H.
Akutsu 和 Y. Kyagaku, Chem: Pharm. Bull., 1981, 29, 1942) 的
二氯甲烷 (25 ml) 溶液。将混合物搅拌 1 小时, 真空蒸发, 加入二
氯甲烷并再度蒸发。所得的酰基氯溶解在二氯甲烷 (25 ml) 中并在
冰浴中冷却。如实施例 14 (a) 所述向溶液中通入重氮甲烷。加成
完成时, 加入 48% 溴化氢水溶液 (2.6 ml), 将混合物再搅拌
10 分钟。将溶液用水 (× 2) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓
缩, 得到橙色油状标题化合物 (812 mg, 66%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$
1767 cm⁻¹; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.28 (3H, s), 1.32 (3H, s),
1.78-2.68 (4H, m), 4.27 (2H, s) 和 4.56 (1H, dd, J 8.2, 6.8Hz).

(b) (2RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(3R, 4R) - 4 -
[(S) - 5, 5 - 二甲基四氢咪喃 - 2 - 基 羰基甲硫基] - 3 - 苯
基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯

用 4 - 甲苯磺酸 (2.74 g, 14.4 mmol) 的水 (6 ml) 溶
液将在 50% 丙酮 / 二氯甲烷 (32 ml) 中的 (RS) - 2 - 羟基 -

2 - [(1 R , 5 R) - 3 - 苄基 - 4 - 硫杂 - 2 , 6 - 二氮杂双环 [3 . 2 . 0] 庚 - 2 - 烯 - 7 - 酮 - 6 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯 (3 . 3 g , 8 . 0 mmol) 裂解。将产品如实施例 6 (b) 所述与自实施例 29 (a) 得到的粗的溴化物 (8 0 8 mg , 3 . 6 6 mmol) 的含碳酸钾 (5 5 0 mg , 3 . 9 9 mmol) 丙酮 (4 0 ml) 溶液反应。处理完后, 将残余物在硅胶上通过色谱法纯化, 用含 5 0 , 7 0 和 9 0 % 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到黄色油状标题化合物 (1 . 2 5 g , 6 0 %); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3410, 1780, 1746, 1683, 1613, 和 1515 cm^{-1} . [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (593)].

(c) 2 - [(3 R , 4 R) - 4 - [(S) - 5 , 5 - 二甲基四氢咪喃 - 2 - 基羧基甲硫基] - 3 - 苄基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 三正丁基正膦亚基乙酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 6 (c) 所述, 用亚硫酸酐 (2 4 0 μl , 3 . 2 9 mmol) 和 2 , 6 - 二甲基吡啶 (3 8 3 μl , 3 . 2 9 mmol) 处理, 自实施例 2 9 (b) 得到的醇 (1 . 2 5 g , 2 . 1 9 mmol), 随即用三正丁基膦 (1 . 2 0 ml , 4 . 8 2 mmol) 处理。将产品在硅胶上通过色谱法纯化, 用含 5 0 , 7 0 , 及 1 0 0 % 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到黄色泡沫状标题化合物 (6 1 7 mg , 3 7 %); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1763, 1680, 1608 和 1515 cm^{-1} . [质谱: M^+ (754)].

(d) (6 R , 7 R) - 3 - [(S) - 5 , 5 - 二甲基四氢咪喃 - 2 - 基] - 7 - 苄基乙酰氨基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

将得自实施例 2 9 (c) 的正膦 (6 1 0 mg , 0 . 8 1 mmol) 和苯甲酸 (1 0 mg) 的甲苯 (2 0 ml) 溶液加热回流 1 6 小时。冷却后,

真空除去溶剂。残余物在硅胶上通过色谱法纯化，用含5及10%乙酸乙酯的二氯甲烷洗脱，得到黄色泡沫状标题化合物(240mg, 55%)；(实测值： M^+ , 536.1978. $C_{29}H_{32}N_2O_5S$ 计算值： M^+ 536.1981)； $\nu_{max}(CH_2Cl_2)$ 3415, 1784, 1723, 1684 和 $1515cm^{-1}$ ； $\delta_H(CDCl_3, 250MHz)$ 1.22 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.62-1.81 (3H, m), 2.28 (1H, m), 3.30 和 3.56 (2H, ABq, J 18.8Hz), 3.60 和 3.69 (2H, ABq, J 16.3 Hz), 3.82 (3H, s), 4.88 (1H, d, J 4.8Hz), 5.00 (1H, dd, J 8.6, 6.1Hz), 5.11 和 5.21 (2H, ABq, J 11.8Hz), 5.80 (1H, dd, J 9.1, 4.8Hz), 5.96 (1H, 宽d, J 9.1Hz, 交换), 6.88 (2H, d, J 8.7Hz) 和 7.24-7.40 (7H, m)

(e) (6R, 7R) - 7 - 氨基 - 3 - [(S) - 5, 5 - 二甲基四氢咪喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

在 $-25^\circ C$ 下将五氯化磷 (48mg, 0.23mmol) 的二氯甲烷 (1.2ml) 溶液加入 (6R, 7R) - 3 - [(S) - 5, 5 - 二甲基四氢咪喃 - 2 - 基] - 7 - 苯基乙酰氨基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (93mg, 0.15mmol) 和 N - 甲基吗啉 (34 μl , 0.31mmol) 的二氯甲烷 (3ml) 溶液中，将反应在 $-10 \pm 5^\circ C$ 下搅拌 45 分钟，然后加入甲醇 (0.5ml)，继续在室温下搅拌 45 分钟。然后加入水 (1ml) 并将混合物再剧烈搅拌 1 小时。真空蒸发掉二氯甲烷后，在乙酸乙酯存在下加入氢氧化铵使残余物水溶液 pH 调至 7。将混合物用乙酸乙酯萃取 ($\times 2$)，干燥并真空浓缩。将残余物在硅胶上通过色谱法纯化，用含 70% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得到标题化合物 (25mg, 39%)；(实测值： M^+ 418.1566. $C_{21}H_{26}N_2O_5S$ 计算值： M^+ 418.1562)； $\nu_{max}(CH_2Cl_2)$ 2970, 1777,

1721, 1613 和 1516cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.21 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.68-1.81 (3H, m), 2.25 (1H, m), 3.48 和 3.62 (2H, ABq, J 18.7Hz), 3.56 (2H, 宽 s, 交换), 3.79 (3H, s), 4.73-5.25 (5H, m), 6.87 (2H, d, J 8.6 Hz) 和 7.30 (2H, d, J 8.6Hz).

(f) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(S) - 5, 5 - 二甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 7 (a) 所述用甲磺酰氯 ($5\ \mu\text{l}$, $0.064\ \text{mmol}$) 和 N, N - 二异丙基乙基胺 ($11\ \mu\text{l}$, $0.063\ \text{mmol}$) 处理 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酸 ($13\ \text{mg}$, $0.065\ \text{mmol}$) 的 DMF ($2\ \text{ml}$) 溶液。然后将其连续用得自实施例 29 (e) 的胺 ($25\ \text{mg}$, $0.060\ \text{mmol}$) 的 DMF ($2\ \text{ml}$) 溶液和吡啶 ($5\ \mu\text{l}$, $0.062\ \text{mmol}$) 处理。处理完成后, 将产品在硅胶上通过色谱法纯化, 用含 50, 70 和 100% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到黄色泡沫状标题化合物 ($25\ \text{mg}$, 70%); $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3389, 1784, 1722, 1690, 1607 和 1516cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.23 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.61-1.84 (3H, m), 2.31 (1H, m), 3.40 和 3.63 (2H, ABq, J 18.7Hz), 3.81 (3H, s), 4.20 (3H, s), 4.99 (1H, d, J 4.8Hz), 5.05 (1H, dd, J 8.1, 8.1Hz), 5.13 和 5.23 (2H, ABq, J 11.8Hz), 5.90 (1H, dd, J 8.9, 4.8Hz), 6.90 (2H, d, J 8.7Hz), 7.23 (1H, s), 7.34 (2H, d, J 8.7Hz), 7.50 (2H, 宽 s, 交换) 和 7.68 (1H, 宽 d, J 8.9Hz, 交换). [质谱: +ve 离子 (氨) MH^+ (602)].

(g) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 5, 5 - 二甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

如实施例 7 (b) 所述, 将得自实施例 2 9 (f) 的酯 (2.3 mg 0.038 mmol) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液加入氯化铝 (1.5 mg, 0.112 mmol) 的茴香醚 (0.6 ml) 和二氯甲烷 (0.3 ml) 溶液中, 用柠檬酸三钠 (0.5 M, 1.3 ml) 骤冷并随即处理后, 将产品在 H P 2 0 S S 上通过色谱法纯化, 用水然后用含 1, 2, 4 及 6 % T H F 的水洗脱, 将含产品的组份 (h.p.l.c. 分析) 合并并冷冻干燥, 得到标题化合物 (1.3 mg, 6.8 %) : ν_{max} (KBr) 1762, 1664, 1605 和 1529 cm^{-1} ; δ_H (d_6 -DMSO, 250MHz) 1.13 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.59-1.73 (3H, m), 2.04 (1H, m), 3.22 和 3.37 (2H, ABq, J 17.5Hz), 3.83 (3H, s), 4.93 (1H, d, J 4.5Hz), 5.00 (1H, dd, J 7.9Hz), 5.52 (1H, dd, J 8.0, 4.5Hz), 6.75 (1H, s), 7.23 (2H, 宽 s, 交换) 和 9.48 (1H, d, J 8.0Hz, 交换). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (526)].

实施例 3 0

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - (5 - 甲氧羰基四氢呋喃 - 2 - 基) 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (2RS, 5SR) - 5 - 甲氧羰基四氢呋喃 - 2 - 基羧酸
将呋喃 - 2, 5 - 二羧酸单甲酯 (1.95 g) 和 5 % 铯 / 碳 (400 mg) 在乙酸乙酯 (50 ml) 中的混合物氢化直至停止吸收氢气。过滤掉催化剂并用乙酸乙酯洗涤。合并的滤液蒸发, 得到标题化

合物 (2 . 0 0 g) ; ν_{\max} (压片) 3170, 1765 和 1720 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.95-2.65 (4H, m), 3.85 (3H, s) 和 4.55-4.8 (2H, m).

(b) (2 R S , 5 S R) - 5 - (2 - 氯乙酰基) 四氢 - 2 - 糠酸甲酯

将草酰氯 (1 . 5 5 ml) 加入搅拌的 (2 R S , 5 S R) - 5 - 甲氧羰基四氢呋喃 - 2 - 基羧酸 (2 . 0 0 g) 的二氯甲烷 (3 0 ml) 溶液中。加入二甲基甲酰胺 (1 滴) 并将混合物在室温下搅拌 1 小时, 并加热回流 1 0 分钟。冷却混合物并在旋转蒸发仪上除去溶剂。将氯仿从残余物中蒸发二次, 将残余物溶解在二氯甲烷 (1 0 0 ml) 中并将溶液在冰浴中冷却, 然后将过量重氮甲烷通入溶液, 将混合物在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 5 分钟然后将过量氯化氢通入溶液中, 将溶液用盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥并蒸发, 通过残余物的柱层析用梯度洗脱 (硅胶, 4:1 到 1 : 1 的己烷 : 乙酸乙酯) 分离到标题化合物 (2.02 g) ; ν_{\max} (CHCl_3) 1740 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.9-2.5 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.45-4.8 (2H, m), 4.54 (1H, d, J 18Hz) 和 4.89 (1H, d, J 18Hz).

(c) (3 R , 4 R) - 4 - [(2 R S , 5 S R) - 5 - 甲氧羰基四氢呋喃 - 2 - 基羰基甲硫基] - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮

将碳酸钾 (2 . 0 g) 加入搅拌的 (3 R , 4 R) - 4 - 巯基 - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 (2 . 3 1 g) 和 (2 R S 5 S R) - 5 - (2 - 氯乙酰基) 四氢 - 2 - 糠酸甲酯 (2 . 0 2 g) 的二甲基甲酰胺 (3 0 ml) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 . 5 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。分出水相并用乙酸乙酯萃取。将

合并的有机相用水洗涤三次，然后用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥并蒸发。通过残余物的柱色谱法分离（硅胶，乙酸乙酯作洗脱剂），得到标题化合物（2.208 g）； $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3410, 3335, 1777, 1736 和 1678 cm^{-1} 。

(d) (RS)-2-羟基-2-[4-(2RS, 5SR)-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基羰基甲硫基]-3-苯基乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸 4-甲氧基苄酯

用重共沸剂的Dean和 Stark 装置将乙醛酸 4-甲氧基苄酯水合物（1.50 g）的二氯乙烷（30 ml）溶液回流下加热 1 小时。将混合物冷至室温并加入（3R, 4R）-4-[（2RS, 5SR）-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基羰基甲硫基]-3-苯基乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮（2.208 g）的二氯乙烷（20 ml）溶液随即加入三乙基胺（0.1 ml）。将混合物在室温下搅拌 1 小时，然后蒸发溶剂。通过残余物的柱色谱并采用梯度洗脱（硅胶，1:1 的己烷:乙酸乙酯至纯乙酸乙酯）得到异构体混合物的标题化合物（2.66 g）； $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3412, 1776, 1741 和 1681 cm^{-1} 。

(e) 2-（（3R, 4R）-4-[（2RS, 5SR）-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基羰基甲硫基]-3-苯基乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮-1-基）-2-三正丁基正磷亚基乙酸 4-甲氧基苄酯

将亚硫酸氯（0.51 ml）的四氢呋喃（4 ml）溶液加入搅拌的（RS）-2-羟基-2-[（2R, 4R）-4-[（2RS, 5SR）-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基羰基甲硫基]-3-苯基乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸 4-甲氧基苄酯（2.66

g) 和 2, 6-二甲基吡啶 (0.825 ml) 的四氢呋喃 (21 ml) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 2 小时。过滤掉固体并将其用四氢呋喃洗涤。将合并的滤液蒸发并将残余物溶解在甲苯中, 蒸发溶剂。将残余物在氩气氛下溶解在二噁烷 (26 ml) 中然后加入三正丁基磷 (2.6 ml)。将混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 然后加入乙酸乙酯并将溶液用碳酸氢钠溶液, 水和盐水连续洗涤, 将溶液通过硫酸镁干燥并蒸发。通过残余物的柱色谱分离, 用梯度洗脱 (硅胶, 1:1 的己烷: 乙酸乙酯至纯的乙酸乙酯), 得到标题化合物 (1.00 g); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3419, 1753, 1676 和 1612 cm^{-1} 。

(f) (6R, 7R)-3-[(2RS, 5SR)-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基]-7-苯基乙酰氨基头孢-3-烯-4-羧酸 4-甲氧基苄酯

将 2-[(3R, 4R)-4-[(2RS, 5SR)-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基羰基甲硫基]-3-苯基乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮-1-基]-2-三正丁基正磷亚基乙酸 4-甲氧基苄酯 (1.00 g) 的甲苯 (100 ml) 溶液加热回流 18 小时, 蒸发溶剂并通过残余物的柱色谱, 采用梯度洗脱 (硅胶, 1:1 的己烷: 乙酸乙酯至纯的乙酸乙酯) 分离, 得到标题化合物 (497 mg); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3409, 1785, 1738 和 1684 cm^{-1} 。

(g) (6R, 7R)-7-氨基-3-(5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基) 头孢-3-烯-4-羧酸 4-甲氧基苄酯

将 (6R, 7R)-3-[(2RS, 5SR)-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基]-3-苯基乙酰氨基头孢-3-烯-4-羧酸 4-甲氧基苄酯 (497 mg) 的二氯甲烷 (7.2 ml) 溶液冷至 -15

℃到-16℃并先后加入N-甲基吗啉(0.197 ml)和五氧化磷的二氯甲烷溶液(7.0 ml含40 mg ml⁻¹的溶液)。将混合物在相同温度下搅拌0.5小时,然后加入甲醇(1.8 ml),并将混合物在室温下搅拌0.5小时,加入水(2.4 ml)并将混合物剧烈搅拌0.5小时。蒸发二氯甲烷并将水相与乙酸乙酯搅拌,用稀氨溶液将pH调至6.2。有机相先后用水,盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并蒸发。通过柱色谱法并采用梯度洗脱(硅胶,1:1的己烷:乙酸乙酯至纯的乙酸乙酯)分离到产品。首先洗脱的是(6R,7R)-7-氨基-3-[(2S,5R)-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯(41 mg); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1778和1743 cm⁻¹; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.6-2.4 (4H, m), 2.68 (2H, 宽s) 3.65 (1H d, J 18.7 Hz), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.89 (1H, d, J 18.7 Hz), 4.49 (1H, dd, J 3.2, 8.9 Hz), 4.79 (1H, d, J 4.7 Hz), 4.93 (1H, d, J 4.7 Hz), 5.06 (1H, dd, J 4.9, 9.8 Hz), 5.17 (2H, s), 6.89 (2H, d, J 8.6 Hz) 和 7.33 (2H, d, J 8.5 Hz)。其次洗脱的是(6R,7R)-7-氨基-3-[(2R,5S)-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯(126 mg); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1777和1742 cm⁻¹; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.7-2.35 (4H, m), 2.44 (2H, 宽s), 3.59 (1H, d, J 17.8 Hz), 3.73 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.98 (1H, d, J 17.8 Hz), 4.51 (1H, dd, J 3.5, 8.8 Hz), 4.72 (1H, d, J 4.9 Hz), 4.94 (1H, d, J 4.9 Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 6.88 (2H, d, J 8.7 Hz) 和 7.34 (2H, d, J 8.7 Hz)。

(h) (6R,7R)-3-[(2R,5S)-5-甲氧羰基四

氢咪喃-2-基]-7-[2-(Z)-甲氧亚氨基-2-(2-三
苯甲基氨基噻唑-4-基)乙酰氨基]头孢-3-烯-4-羧酸4-
甲氧基苄酯

将搅拌的2-(Z)-甲氧亚氨基-2-(2-三苯甲基氨基噻
唑-4-基)乙酸氢氯化物(148mg)和N,N-二异丙基乙基胺
(0.107ml)的二甲基甲酰胺(1ml)溶液冷至-55到-60
°C并加入甲磺酰氯(0.024ml)。将混合物在相同温度下搅拌
0.5小时,然后先后加入(6R,7R)-7-氨基-3-[(2
R,5S)-甲氧羰基四氢咪喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸
4-甲氧基苄酯(126mg)的二甲基甲酰胺(1ml)溶液和吡啶
(0.023ml)。然后将混合物在0°C下搅拌1小时并在室温下搅
拌0.5小时。将混合物在乙酸乙酯和柠檬酸水溶液之间分配,将有
机相先后用水,盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并蒸发。通过残余物的柱
色谱分离得到标题化合物(100mg)(硅胶,3:7的己烷:乙酸
乙酯作洗脱剂); $\nu_{max}(\text{CHCl}_3)$ 3403, 1786, 1732 和 1681 cm^{-1} ;
 $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.66-2.36 (4H, m), 3.58 (1H, d, J 18.0Hz), 3.73
(3H, s), 3.81 (3H, s), 4.02 (1H, d, J 18.0Hz), 4.08 (3H, s),
4.53 (1H, dd, J 3.34, 8.91Hz), 5.02 (1H, d, J 4.8Hz), 5.18
(1H, d, J 11.8Hz), 5.24 (1H, d, J 12.0Hz), 5.30 (1H, dd, J 5.7,
9.9Hz), 5.86 (1H, dd, J 4.6, 8.6Hz), 6.72-6.83 (2H, m), 6.89
(2H, d, J 8.54Hz), 7.01 (1H, s) 和 7.25-7.4 (17H, m)。

(i) (6R,7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-
2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基]-3-[(2S,5S)-5-甲
氧羰基四氢咪喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠

将盐酸 (0.12 ml, 1 N) 加入搅拌的 (6 R, 7 R) - 3 - [(2 R, 5 S) - 5 - 甲氧羰基四氢呋喃 - 2 - 基] - 7 - [2 - (Z) - 甲氧亚氨基 - 2 - (2 - 三苯甲基氨基噻唑 - 4 - 基) 乙酰氨基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯 (100 mg) 的 98 % 甲酸 (2 ml) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 然后加入浓盐酸 (0.1 ml), 再将混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤除掉固体并用 9.0 % 甲酸洗涤滤饼。将合并的滤液蒸发并将甲苯从残余物中蒸发两次。将残余物与水搅拌并用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调至 6.2。将溶液过滤并蒸发, 通过残余物的色谱 (HP 20 SS, 用含逐渐增加丙酮比例的水作洗脱剂) 分离得产品。将含产品的组份合并, 蒸发并将残余物溶解在水 (4 ml) 中并冷冻干燥, 得到标题化合物的混合物 (20.7 mg); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1762, 1669 和 1603 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.54-2.35 (4H, m), 3.23 (1H, d, J 17.4Hz), 3.41 (1H, d, J 17.4Hz), 3.63 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.54 (1H, t, J 6.3Hz), 4.97 (1H, d, J 4.65Hz), 5.15 (1H, dd, J 5.9, 9.2Hz), 5.55 (1H, dd, J 4.6, 7.9Hz), 6.74 (1H, s), 7.23 (2H, s) 和 9.48 (1H, d, J 8.1Hz), 和 3-(2R,5S) 异构体; δ_{H} (特别), 3.66(s), 3.84(s), 4.42 (dd, J 3.5, 9.0Hz), 5.36 (dd, J 6.1, 9.7Hz), 6.76(s) 和 9.53 (d, J 8.3Hz)。

(j) (6 R, 7 R) - 3 - [(2 S, 5 R) - 5 - 甲氧羰基四氢呋喃 - 2 - 基] - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酰氨基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯
 将搅拌的 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酸 (20.1 mg) 和 N, N - 二异丙基乙基胺 (0.0176

ml)的二甲基甲酰胺(0.3 ml)溶液冷至-55到-60℃并加入甲磺酰氯(0.0081 ml)。将混合物在相同温度下搅拌0.5小时,然后先后加入(6R, 7R)-7-氨基-3-[(2S, 5R)-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯(41 mg)的二甲基甲酰胺(0.3 ml)溶液和吡啶(0.0073 ml)。将混合物在0℃保存1小时,然后在室温保存0.5小时。将反应混合物在乙酸乙酯和柠檬酸水溶液之间分配,有机相用水和盐水洗涤。将溶液在硫酸镁上干燥并蒸发,通过残余物的柱色谱(硅胶,乙酸乙酯作洗脱剂)分离得到标题化合物(31 mg); $v_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3496, 3397, 1784, 1733 和 1684 cm^{-1} 。

(k) (6R, 7R)-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基]-3-[(2S, 5R)-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸钠

将搅拌的茴香醚(0.75 ml)和二氯甲烷(0.38 ml)溶液冷至-20℃并加入氯化铝(19 mg)。将混合物在相同温度下搅拌15分钟,然后冷至-40℃,加入(6R, 7R)-3-[(2S, 5R)-5-甲氧羰基四氢呋喃-2-基]-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(Z)-甲氧亚氨乙酰氨基]头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯(31 mg)的二氯甲烷(2.5 ml)溶液并将混合物在相同温度下搅拌5分钟。然后加入柠檬酸三钠(1.64 ml, 0.5 M溶液)并将混合物在室温下搅拌10分钟。分出水相并用二氯甲烷洗涤两次。将溶液蒸发并通过残余物的柱色谱(HP20SS, 含逐渐增加丙酮比例的水作洗脱剂)分离得到产品。将含产品的组份合并,蒸发并将残余物溶解在水(3 ml)中,冷冻干燥,得到标题化

合物 (12 mg) ; $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1762, 1670 和 1604cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1.50-1.63 (1H, m), 1.90-2.26 (3H, m), 3.30-3.47 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.39 (1H, dd, J 3.4, 8.7Hz), 4.98 (1H, d, J 4.8Hz), 5.0 (1H, dd, J 5.1, 9.8Hz), 5.52 (1H, dd, J 4.7, 8.2Hz), 6.75 (1H, s), 7.24 (2H, s) 和 9.49 (1H, d, J 8.1Hz)。

实施例 3 1

(6 R, 7 R) - 3 - (5 - 乙酰氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基) - 7 - 苯基乙酰氨基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

(a) 5 - 乙酰氧甲基呋喃 - 2 - 羧酸

将 5 - 羟甲基呋喃 - 2 - 羧酸 (5.90 g) 无水二氯甲烷 (100 ml), 吡啶 (6.71 ml), 4 - 二甲基 - 氨基吡啶 (507 mg) 和 乙酸酐 (4.21 ml) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物用 乙酸乙酯稀释并用 5 M 盐酸和盐水 (3 次) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并 蒸发。将残余物由无水甲苯中再度蒸发二次, 得到固体状标题酸

(5.00 g); $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ 2.05 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.62 (1H, d, J 4Hz), 7.17 (1H, d, J 4Hz) 和 8.31 (1H, 宽 s)。

(b) (2 R S, 5 S R) - 5 - 乙酰氧甲基四氢呋喃 - 2 - 羧酸

将 5 - 乙酰氧甲基呋喃 - 2 - 羧酸 (5.00 g) 的乙酸乙酯 (250 ml) 溶液与脱色的碳 (5.0 g) 一起搅拌 10 分钟。将混合物通过 Kieselguhr 过滤并用乙酸乙酯 (30 ml) 洗涤残余物。将合并的滤液在 5% 铈 / 碳 (2.5 g) 上氢化直至停止吸收氢气。将混合物通过 kieselguhr 过滤并用乙酸乙酯 (30 ml) 洗涤残余物。将合并的滤液蒸发, 得到油状标题酸 (3.64 g); $\nu_{\max}(\text{压片})$ 3700-

2800 和 1742cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ 1.4-2.5 和 2.00 (7H, m+s), 3.9-4.55 (4H, m) 和 7.52 (1H, 宽 s)。[质谱: M^+ (188), MH^+ (189)]。

(c) (2 R S, 5 S R) - 2 - 乙酰氧甲基 - 5 - 溴乙酰基四氢呋喃

将无水 DMF (1 滴) 加入搅拌的得自实施例 3 1 (b) 的酸 (500 mg) 和草酰氯 (0.35 ml) 在无水二氯甲烷 (10 ml) 中的混合物中。在室温下搅拌 1 小时后将混合物蒸发, 将残余物由无水二氯甲烷中再度蒸发 ($2 \times 2\text{ml}$), 得到油状酰基氯; ν_{max} (压片) 1815, 1785 和 1744cm^{-1} 。

将酰基氯重新溶解在无水二氯甲烷 (10 ml) 中并随后如实施例 6 (a) 所述用重氮甲烷 (得自于 N - 甲基 - N - 亚硝基甲苯 - 4 - 磺酰胺, 1.65 g) 和 48% 溴化氢水溶液 (0.5 ml) 处理。在冰浴温度下搅拌 10 分钟后将混合物用水洗涤 ($2 \times 3\text{ml}$), 干燥 (MgSO_4) 并蒸发至约 5 ml, 得到标题溴酮溶液; $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1738cm^{-1} 。

(d) (3 R, 4 R) - 4 - [(2 R S, 5 S R) - 5 - 乙酰氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基羧甲硫基] - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮

在 1 分多钟内, 将无水碳酸钾 (183 mg) 分批加入搅拌的冰浴冷却的 (3 R, 4 R) - 4 - 巯基 - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 (627 mg), 无水 DMF (5 ml) 和得自实施例 3 1 (c) 的溴酮的二氯甲烷溶液的混合物中。15 分钟后撤掉冷浴并将混合物再搅拌 15 分钟。将混合物用乙酸乙酯 (30 ml) 稀释并用 5% 柠檬酸

(5 ml), 盐水 (5 ml), 饱和 NaHCO_3 (5 ml) 和盐水 (3×5 ml) 洗涤。将干燥 (MgSO_4) 的有机层蒸发, 残余物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯/己烷混合物及纯的乙酸乙酯洗脱, 得到凝胶状标题氮杂环丁烷酮 (495 mg); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3411, 3324 宽, 1778, 1734 和 1673cm^{-1} . [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (443)].

(e) (RS) - 2 - [(3R, 4R) - 4 - [(2RS, 5S R) - 5 - 乙酰氧甲基四氢咪喃 - 2 - 基羧甲硫基] - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 羟基乙酸 4 - 甲氧基苄酯

将得自实施例 3 1 (d) 的产品 (490 mg), 乙醛酸 4 - 甲氧基苄酯单水合物 (272 mg), 苯 (15 ml) 和二噁烷 (2 ml) 的混合物回流加热 1 小时以共沸除去水 (含分子筛 4 A 的 Dean 和 Stark 装置)。将混合物冷至室温并用三乙胺 (0.016 ml) 处理。在室温下搅拌 1 小时后将混合物蒸发, 得到凝胶状标题化合物; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3613-3159, 1778, 1740 和 1676cm^{-1} 。

(f) (RS) - 2 - [(3R, 4R) - 4 - [(2RS, 5S R) - 5 - 乙酰氧甲基四氢咪喃 - 2 - 基羧甲硫基] - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 氯乙酸 4 - 甲氧基苄酯

将得自实施例 3 1 (e) 的化合物溶解在无水 THF (20 ml) 中, 冷却到 -10°C , 并用 2, 6 - 二甲基吡啶 (0.20 ml) 和亚硫酸酐 (0.13 ml) 处理。在 -10°C 搅拌 10 分钟后将混合物用无水甲苯 (10 ml) 稀释, 过滤并将残余物用无水甲苯 (10 ml) 洗涤。将合并的滤液蒸发并将残余物自无水甲苯中再度蒸发 (2×3 ml), 得到凝胶状标题化合物; $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1785, 1742 和 1681cm^{-1} 。

(g) 2 - [(3 R , 4 R) - 4 - [(2 R S , 5 S R) - 5 - 乙酰氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基羧基甲硫基] - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 三正丁基正膦亚基乙酸 4 - 甲氧基苄酯

在室温下在 2 分多钟内将三正丁基膦 (0 . 6 4 ml) 滴加入搅拌的实施例 3 1 (f) 所制化合物的无水二噁烷 (1 0 ml) 溶液中。在室温下搅拌 1 小时后将混合物蒸发, 残余物用乙酸乙酯稀释并用饱和 NaHCO_3 (5 ml) 和盐水 (3×5 ml) 洗涤。将干燥的 (MgSO_4) 有机层蒸发, 残余物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯 / 己烷混合物和纯的乙酸乙酯洗脱, 得到凝胶状标题正膦 (5 1 7 mg) : $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3419, 1749, 1672 和 1611 cm^{-1} 。

(h) (6 R , 7 R) - 3 - (5 - 乙酰氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基) - 7 - 苯基乙酰氨基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

将得自实施例 3 1 (g) 的正膦 (5 1 7 mg) 的无水甲苯 (1 0 0 ml) 溶液在无水氩气氛下回流加热 8 小时并蒸发。将残余物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯 / 己烷混合物洗脱得到两个组份。极性较弱的组份含 (6 R , 7 R) - 3 - [(2 S , 5 R) - 5 - 乙酰氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基] - 7 - 苯基乙酰氨基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯, 泡沫状物 (1 0 5 mg) ; $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$ 3410, 1784, 1726 和 1683 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.53-1.83 (3H, m), 2.09 (3H, s), 2.19-2.36 (1H, m), 3.30 和 3.55 (2H, ABq, J 18.9Hz), 3.60 和 3.69 (2H, ABq, J 16.2Hz), 3.81 (3H, s), 4.01-4.21 (3H, m), 4.90 (1H, d, J 4.8Hz), 4.96 (1H, dd, J 8.3, 6.7Hz), 5.12 和 5.17 (2H, AA'q, J 12.5Hz), 5.81 (1H, dd, J 9.2, 4.8Hz), 5.97

(1H, d, J 9.2Hz), 6.85-6.92 (2H, m), 7.25-7.41 (7H, m). [质谱: +ve 离子(3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MH⁺ (581), MNa⁺ (603)]. 极性较强的组份含 (6R, 7R) - 3 - [(2R, 5S) - 5 - 乙酰氧甲基四氢呋喃 - 2 - 基] - 7 - 苯基乙酰氨基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯, 固体 (191mg), m. p. 185 - 187 °C (针状, 自乙酸乙酯/己烷); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3407, 1785, 1731 和 1682 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.53-1.78 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.08 (3H, s), 3.35 和 3.57 (2H, ABq, J 18.0Hz), 3.61 和 3.69 (2H, ABq, J 16.2Hz), 3.80 (3H, s), 4.01-4.19 (3H, m), 4.91 (1H, d, J 4.8Hz), 5.12-5.27 (3H, m), 5.74 (1H, dd, J 4.8, 9.0Hz), 6.04 (1H, d, J 9.0Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.25-7.41 (7H, m). [质谱: +ve 离子(3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MH⁺ (581), MNa⁺ (603)].

实施例 3 2

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [3 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

(a) (2RS, 3SR) - 3 - 甲基 - 2 - 四氢糠酸

在环境温度及空气下将 3 - 甲基 - 2 - 糖酸 (5g) 的乙酸乙酯 (100ml) 溶液和 5% 铑/碳催化剂 (0.5g) 进行氢化 6 - 7 小时。滤掉催化剂并再加入一定量的催化剂 (1g)。将反应混合物再氢化 7 小时。重复该程序直至不再吸收氢气。通过 kieselguhr 过滤后减压下除去溶剂, 得到无色油状标题化合物 (5.096g, 定量的); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3674, 3377(宽), 1770 和 1722 cm^{-1} ; δ_{H}

(CHCl₃) 1.08 (3H, d, J 7.1Hz), 1.72 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.68 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.47 (1H, d, J7.5 Hz) 和 9.42 (1H, 很宽的 s, 交换). [质谱: +ve 离子(氨)MNH₄⁺ (148)].

(b) (2RS, 3SR) - 2 - 溴乙酰基 - 3 - 甲基四氢呋喃

如实施例 1 (a) 所述用草酰氯 (2.54 g, 1.75 ml) 的二氯甲烷 (2.0 ml) 溶液将 (2RS, 3SR) - 3 - 甲基 - 2 - 四氢糠酸 (91.3 g) 转化为酰基氯。将重叠甲烷通过酰基氯的二氯甲烷 (20 ml) 溶液, 在冰/水中冷却直至红外分析显示无原料存在。滴加氢溴酸 (2 ml, 49% W/V 水溶液) 并将反应混合物剧烈搅拌 10 分钟。T. l. C. 分析显示完全转化成标题化合物。将溶液用水、盐水洗涤并干燥。将溶剂用水盐水洗涤并干燥, 将溶剂蒸发并将残余物在硅胶上快速层析, 用 5 和 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到几乎无色油状产品 (1.621 g, 79%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1732cm⁻¹; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 0.96 (3H, d, J 7.2Hz), 1.70 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.70 (1H, m), 3.93(1H, m), 4.12 和 4.25 (2H, ABq, J 14.7 Hz) 和 4.49 (1H, d, J7.3Hz). [质谱: +ve 离子(氨) MNH₄ (224)].

(c) (2RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(3R, 4R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [(2RS, 3SR) - 3 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基羧甲硫基]氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基]乙酸 4 - 甲氧基苄酯

如实施例 6 (b) 所述, 用甲苯 - 4 - 磺酸水合物 (10.22 g) 的水 (25 ml) 溶液在 50% 二氯甲烷 - 丙酮 (80 ml) 中水解 (2RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(1R, 5R) - 3 - 苄基 - 4 - 硫杂 - 2, 6 - 二氮杂双环 [3.2.0] 庚 - 2 - 烯 - 7 - 酮 - 6 - 基]

乙酸 4-甲氧基苄酯 (12.66 g)。这样制得粗的硫醇 (12.942 g) 在丙酮 (50 ml) 中用 (2RS, 3SR)-2-溴乙酰基-3-甲基四氢呋喃 (6.57 g) 的丙酮 (20 ml) 溶液在室温下处理 10 分钟。然后加入碳酸钾 (2.08 g) 并继续搅拌 30 分钟。将溶液用乙酸乙酯 (200 ml) 稀释, 用水 (2×)、盐水洗涤并干燥。除去溶剂得到黄色凝胶。在硅胶上快速层析, 用 50, 60, 70, 80 及 90% 的乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (10.406 g, 62%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3405 (宽), 1780, 1744, 1683 和 1613 cm^{-1} 。

(d) 2-[(3R, 4R)-3-苯基乙酰氨基-4-[(2RS, 3SR)-3-甲基四氢呋喃-2-基羧甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]-2-三正丁基正膦亚基乙酸 4-甲氧基苄酯

如实施例 6 (c) 所述用亚硫酸氯 (3.34 g, 2.02 ml) 和 2,6-二甲基吡啶 (3.00 g, 3.25 ml) 的四氢呋喃 (100 ml) 溶液将 (2RS)-2-羧基-2-[(3R, 4R)-3-苯基乙酰氨基-4-[(2RS, 3SR)-3-甲基四氢呋喃-2-基羧甲硫基]氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸 4-甲氧基苄酯 (10.406 g) 转化成其酰基氯。同样如实施例 6 (c) 那样用三正丁基膦 (6.98 ml) 将粗的氯化物的二噁烷 (80 ml) 溶液转化成产品。在硅胶上快速层析, 得到泡沫状标题化合物 (6.525 g, 47%)。[质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (763)]。

(e) (6R, 7R)-7-苯基乙酰氨基-3-[(2RS, 3SR)-3-甲基四氢呋喃-2-基]头孢-3-烯-4-羧酸 4-甲氧基苄酯

将得自实施例 3 2 (d) 的正磷 (6.525 g) 的二甲苯 (120 ml) 溶液回流下加热 6 - 7 小时直至 t. l. c. 分析 (乙酸乙酯) 显示无起始原料为止。浓缩并在硅胶上快速层析, 用含 30 及 40% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到褐色泡沫状产品的非对映异构体混合物 (1.293 g, 28%); ^1H n. m. r. 数据显示基本上是 Δ -2 异构体头孢烯的值。用偏高碘酸钠 (0.636 g) 的水 (5 ml) 溶液在室温下处理粗混合物的甲醇 (15 ml) 及二氯甲烷 (5 ml) 溶液过夜然后将其热至约 60 °C 1 小时。过滤掉沉淀并将滤液浓缩。残余物在乙酸乙酯-水之间分配。然后将有机相干燥并浓缩。将残余的胶状物在硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 50%, 70% 的乙酸乙酯-己烷及纯的乙酸乙酯洗脱。得到黄色泡沫状头孢烯的亚砷衍生物 (0.484 g, 35%)。将该泡沫状物溶解在二甲基甲酰胺 5 ml) 中, 在氩气氛下冷至 -30 °C。加入三氯化磷 (0.239 g, 0.152 ml) 并将溶液搅拌约 1 小时。将溶液用乙酸乙酯稀释并用水 (3 \times) 然后用盐水洗涤。干燥后除去溶剂, 得褐色泡沫状粗的标题化合物 (0.441 g, 97%); 将粗产物的样品在硅胶上快速层析, 用 40%, 50% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到浅黄泡沫状极性较弱的异构体; $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3415, 1783, 1722, 1688 和 1613 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 0.76 (3H, d, J 7.2Hz), 1.55 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.26 和 3.55 (2H, ABq, J 18.6Hz), 3.60-3.77 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.04 (1H, m), 4.90 (1H, d, J 4.8Hz), 4.93 (1H, d, J 7.6Hz), 5.16 (2H, s), 5.80 (1H, dd, J 4.8, 9.0 Hz), 6.04 (1H, d, J 9.0Hz), 6.88 (2H, m) 和 7.24-7.41 (7H, m). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠), MNa^+ (545)]. 然后第

二次洗脱并分离得浅黄色固状极性较强的异构体： ν_{\max} (CH_2Cl_2) 3414, 1782, 1726, 1688 和 1613 cm^{-1} ； δ_{H} (CDCl_3) 0.79 (1H, d, J 7.2Hz), 1.53 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.40 (1H, m), 3.24 和 3.49 (2H, ABq, J 18.1Hz), 3.57-3.75 (3H, m), 3.82 (3H, s), 3.91 (1H, m), 4.93 (1H, d, J 4.7Hz), 5.18 (2H, s), 5.26 (1H, d, J 6.7Hz), 5.71 (1H, dd, J 4.7, 9.0Hz), 6.08 (1H, d, J 9.0 Hz), 6.88 (2H, d, J 8.7Hz) 和 7.26-7.40 (7H, m). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MNa^+ (545)].

(f) (6R, 7R) - 7-氨基 - 3 - [(2RS, 3SR) - 3-甲基四氢呋喃 - 2-基] 头孢 - 3-烯 - 4-羧酸 4-甲氧基苄酯

将 (6R, 7R) - 7-苯基乙酰氨基 - 3 - [(2RS, 3SR) - 3-甲基四氢呋喃 - 2-基] 头孢 - 3-烯 - 4-羧酸 4-甲氧基苄酯 (0.692 g) 的无水二氯甲烷 (5 ml) 溶液在氩气氛下冷至 -20°C 。然后该溶液先后用 4-甲基吗啉 (0.268 g, 0.291 ml) 及五氯化磷的二氯甲烷溶液 (0.415 g 在 10.37 ml 中) 快速滴加处理。将该溶液热至 -5°C 并在此温度下保持 0.5 小时。一次加入甲醇 (5 ml) 并将溶液热至室温, 搅拌 0.5 小时。加入水 (5 ml) 并再将溶液快速搅拌 0.75 小时。减压蒸发二氯甲烷并用乙酸乙酯代替。用 880 氨水溶液将 pH 调至 7.5。水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层用盐水洗涤并干燥。除去溶剂并在硅胶上进行柱层析, 用含 60 及 70% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (2S, 3R) 异构体 (0.197 g, 3.7%)； ν_{\max} (CH_2Cl_2) 1777, 1720 和 1613 cm^{-1} ； δ_{H} (CDCl_3) 0.89 (3H, d, J 7.2Hz), 1.56 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.37

和 3.57 (2H, ABq, J 18.0Hz), 3.73 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.05 (1H, m), 4.79 (1H, d, J 4.8Hz), 4.93 (1H, d, 4.8Hz), 4.98 (1H, d, J 7.6Hz), 5.17 (2H, s), 6.88 (2H, d, J 8.6Hz) 和 7.33 (2H, d, J 8.6Hz). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MH⁺ (405), MNa⁺ (427)]. 洗脱出的第二种化合物是褐色凝胶状标题化合物的 (2R, 3S) 异构体. (0.193g, 36%); ν_{\max} (CH₂Cl₂) 1775, 1727 1613cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 0.84 (3H, d, J 7.0Hz), 1.54 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.45 (1H, m), 3.33 和 3.64 (2H, ABq, J 17.5Hz), 3.71 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.78 (1H, d, J 4.5Hz), 4.98 (1H, d, J 4.5Hz), 5.18 (2H, s), 5.29 (1H, d, J 8.1Hz), 6.88 (2H, d, J 8.6Hz) 和 7.33 (2H, d, J 8.6Hz). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MH⁺ (405), MNa⁺ (427)]. 还分离出了异构体的混合物, (0.083g, 15%).

(g) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2-氨基噻唑-4-基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(2S, 3R) - 3-甲基四氢咪喃-2-基] 头孢-3-烯-4-羧酸 4-甲氧基苄酯

在氩气氛及 -50 °C 下将甲磺酰氯 (0.04 ml) 加入 2 - (2-氨基噻唑-4-基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酸 (0.103 g) 和 N, N-二异丙基乙基胺 (0.089 ml) 的 DMF (1 ml) 溶液中。溶液在 -30 °C 至 -40 °C 之间维持 1 小时, 加入得自实施例 34 (f) 的 (2S, 3R) - 异构体 (0.188 g) 和吡啶 (0.038 ml) 的 DMF (1 ml) 溶液并将该溶液在 1 个多小时内热至室温。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并连续用饱和碳酸氢钠, 水, 盐水洗涤

，然后干燥真空下除去溶剂后，将残余物在硅胶上进行快速层析，用 50，70，80 及 90% 的乙酸乙酯-己烷洗脱，得到腊状固体标题化合物 (0.227 g, 83%)； $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3482, 3389, 1783, 1722, 1688, 1613 和 1516cm^{-1} ； $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 0.89 (3H, d, J 7.1Hz), 1.57 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.76 (1H, m), 3.35 和 3.61 (2H, ABq, J 18.6Hz), 3.74 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.04 (1H, m), 4.10 (3H, s), 4.98 (1H, d, J 7.6Hz), 5.04 (1H, d, J 4.8Hz), 5.19 (2H, s), 5.22 (2H, 宽 s, 交换), 5.94 (1H, dd, J 4.8, 8.9Hz, 衰减到 d, J 4.8Hz 交换), 6.91 (2H, d, J 8.6Hz), 6.99 (1H, s), 7.20 (1H, d, J 8.9Hz, 交换) 和 7.34 (1H, d, J 8.6Hz)。[质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MH^+ (588), MNa^+ (610)]。

(h) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酰氨基] - 3 - [(2R, 3S) - 3 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

将实施例 32 (h) 的 (2R, 3S) 异构体用 2 - 氨基噻唑 - 4 - 基 - 2 - (Z) - 甲氧亚氨基乙酸 (0.1 g), N, N - 二异丙基乙基胺 (0.087 ml), 甲磺酰氯 (0.039 ml) 和吡啶 (0.037 ml) 重复实施例 32 (g) 中所用的方法。处理完并纯化后，得到浅黄色泡沫状标题化合物 (0.185 g, 70%)； $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3484, 3388, 1782, 1731, 1688, 1609 和 1516cm^{-1} ； $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 0.84 (2H, d, J 7.1Hz), 1.56 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.46 (1H, m), 3.33 和 3.60 (2H, ABq, J 17.8Hz), 3.73 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.09 (3H, s), 5.07 (1H, d, J

4.6Hz), 5.21 (2H, s), 5.30(1H, d, J 6.9Hz), 5.02 (2H, 宽 s, 交换), 5.87 (1H, dd J 4.6, 8.7Hz 衰减到 d, J 4.6Hz 交换), 6.90 (2H, d, J 8.7Hz), 6.98 (1H, s) 和 7.35 (3H, d, J 8.7Hz 重叠 m, 交换). [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MN (588), MNa⁺ (610)].

(i) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(2S, 3R) - 3 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

在氩气氛下将二氯甲烷 (3 ml) 和茴香醚 (6 ml) 的混合物冷至 - 20 °C 并加入三氯化铝 (0.15 g)。将溶液搅拌 0.25 小时, 然后冷至 - 40 °C。将实施例 32 (g) 制备的头孢烯的二氯甲烷 (6 ml) 溶液一次加入。加入后立即进行的 T. l. C. 分析 (乙酸乙酯) 显示无原料存在。加入柠檬酸三钠溶液 (12 ml, 0.5 M 溶液) 并将混合物在室温剧烈搅拌 10 分钟。分出水相, 用二氯甲烷洗涤两次并浓缩至约 5 ml。在 HP 20SS 上柱层析, 用含 0, 1, 2, 和 4 % 四氢呋喃的水洗脱, 随即将相应组份浓缩并冷冻干燥, 得到无定型白色固体状标题化合物 (0.134 g, 7.3 %); ν_{\max} (KBr) 1761, 1667, 1597 和 1531 cm^{-1} ; δ (d_6 -DMSO) 0.86 (3H, d, J 7.1Hz), 1.48 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.09 和 3.37 (2H, ABq, J 17.1Hz), 3.58 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.41 (1H, m), 4.92 (1H, d, J 7.7Hz), 4.96 (1H, d, J 4.6Hz), 5.53 (1H, dd, J 4.6, 8.1Hz, 衰减到 d, J 4.6Hz 交换), 6.74 (1H, s), 7.24 (2H, 宽 s, 交换) 和 9.57 (1H, d, J 8.1Hz, 交换). [质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH⁺ (490), MNa⁺ (512)].

(j) (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(2R, 3S) - 3 - 甲基四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠

采用实施例 3 2 (i) 的方法, 用二氯甲烷 (2.5 ml), 茴香醚 (5 ml), 三氯化铝 (0.12 g) 和 (2R, 3S) 异构体 (0.178 g), 用柠檬酸三钠 (10 ml, 0.5 M 溶液) 处理后, 如所描述的分 离并纯化产品, 得到无定型白色固体状标题化合物 (0.117 g, 7.9%); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1762, 1665, 1597, 1532 和 1456 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO) 0.86 (3H, d, J 7.0Hz), 1.47 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.28 (1H, m), 3.18 和 3.38 (2H, ABq, J 16.9Hz), 3.58 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.99 (1H, d, J 4.5Hz), 5.44 (1H, d, J 7.7Hz), 5.50 (1H, dd, J 4.5, 8.6Hz, 衰减到 d, J 4.5Hz 交换), 6.76 (1H, s), 7.25 (2H, 宽 s, 交换) 和 9.50 (1H, d, J 8.6Hz, 交换). [质谱: +ve 离子 (硫代甘油) MH^+ (490), MNa^+ (512)]

实施例 3 3

(6R, 7R) - 3 - [四氢吡喃 - 4 - 基] - 7 - 苯基乙酰氨基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

(a) (2RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(3R, 4R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - (四氢吡喃 - 4 - 基 羧基) 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯

将粗品 (2RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(3R, 4R) - 4 - 羧基 - 3 - 苯基乙酰氨基氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯 (由 (2RS) - 2 - 羟基 - 2 - [(1R, 5R) - 3 - 苄基 - 4 - 硫杂 - 2, 6 - 二氮杂双环 [3.2.0] 庚 - 2 - 烯 - 7

- 酮 - 6 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯 (8 . 3 5 g , 2 0 mmol) 制得) 溶解在丙酮 (2 5 ml) 中并用 4 - 溴乙酰基四氢吡喃溶液 (G . H . Harnest 和 A . Burger , J . Amer , Chem . Soc . , 1943 , 65 , 370) (4 . 4 g , 2 0 mmol) 处理。2 0 分钟后, 加入碳酸钾 (1 . 3 8 g , 1 0 mmol) 并将混合物再搅拌 45 分钟。然后加入过量的乙酸乙酯, 有机溶液用水, 盐水洗涤并通过无水 $MgSO_4$ 干燥。蒸发溶剂并将残余物在硅胶上层析, 用含 5 0 % 己烷的乙酸乙酯至 1 0 0 % 乙酸乙酯洗脱, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (8 . 5 g , 76 %) ; $\nu_{max}(CHCl_3)$ 3420, 1780, 1750, 1680 和 1615 cm^{-1} . [质谱: +ve 离子 (3-硝基苄醇, 乙酸钠) MNa^+ (579)] .

(b) 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - [四氢吡喃 - 4 - 基羧甲硫基] 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] - 2 - 三正丁基正膦亚基乙酸 4 - 甲氧基苄酯

将亚硫酰氯 (1 . ml , 1 5 mmole) 的 THF (1 0 ml) 溶液在 - 2 0 °C 下滴加入得自实施例 3 3 (a) (5 . 5 6 , 1 0 mmol) 的羟基化合物和 2 , 6 - 二甲基吡啶 (1 . 7 5 ml , 1 5 mmol) 的 THF (3 0 ml) 溶液中。搅拌 3 0 分钟后, 将反应通过一层硅藻土过滤并将滤液蒸发。加入甲苯并再度蒸发, 得到黑褐色油状 (R S) - 2 - 氯 - 2 - [(3 R , 4 R) - 3 - 苯基乙酰氨基 - 4 - (四氢吡喃 - 4 - 基羧甲硫基) 氮杂环丁烷 - 2 - 酮 - 1 - 基] 乙酸 4 - 甲氧基苄酯。

将粗品氯代化合物溶解在二噁烷 (3 0 ml) 中并用三正丁基膦 (5 . 5 ml , 2 2 mmol) 处理。在室温下搅拌 1 小时后将反应混合物用乙酸乙酯稀释并连续用稀的碳酸氢钠水溶液, 水和盐水洗涤。通过

无水硫酸镁干燥后蒸发溶剂。将残余物在硅胶上层析，用乙酸乙酯作洗脱剂，得到褐色泡沫状标题化合物(6.2 g, 84%)； $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3450, 1760, 1675, 1615 和 1510cm^{-1} 。[质谱：+ve 离子 (3-硝基苄基醇，乙酸钠) MH^+ (741) MNa^+ (763)]。

(c) (6R, 7R) - 7 - 苄基乙酰氨基 - 3 - [四氢吡喃 - 4 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

将得自实施例 3 3 (b) 的正醇 (6 g) 和苯甲酸 (20 mg) 的二甲苯 (500 ml) 溶液回流加热 4 小时。将反应混合物冷却，浓缩并将残余物在硅胶上通过色谱法纯化，用含 50% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得到 Δ^2 头孢烯混合物的标题化合物 (1:2) (1.24 g)； $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 3420, 1780, 1730, 1680 和 1615cm^{-1} ； $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ ， Δ^3 异构体，1.20-1.90 (4H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 3.62 和 3.67 (2H, ABq, J 16.0Hz), 3.81 (3H, s), 3.85-4.05 (2H, m), 4.90 (1H, d, J 4.7Hz), 5.13 和 5.24 (2H, ABq, J 11.8Hz), 5.77 (1H, dd, J 4.7, 9.1Hz), 6.00 (1H, d, J 9.1Hz), 6.89 (2H, d, J 8.6Hz) 和 7.25-7.45 (7H, m)。[质谱：+ve 离子 (氮) 523 (MH^+), 540 (MNH_2^+)]。

实施例 3 4

(6R, 7R) - 3 - [(2R, 3R, 4S) - 3, 4 - 二甲氧基四氢吡喃 - 2 - 基] - 7 - 苄基乙酰氨基头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 4 - 甲氧基苄酯

(a) 1, 4 - 脱水 - 2, 3 - O, O - 二甲基 - 5, 6 - O - 异亚丙基 - D - 葡糖醇

将 1, 4 - 脱水 - 5, 6 - O - 异亚丙基 - D - 葡糖醇 (S.

Soltzberg, R.M. Goepf, Jr. 和 W.Freudenberg, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 919) (8.74g, 43mmol), 碘代甲烷 (11 ml, 172 mmol) 和氧化银 (29.9 g, 129 mmol) 的 DMF (50 ml) 溶液搅拌过夜, 用硅藻土过滤并真空蒸发。将残余物用乙醚萃取, 硅藻土过滤并蒸发, 得到无色油状标题化合物 (8.26 g, 83%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1675, 1457, 1381, 1270, 1216, 1108 和 1073 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 1.37 (3H, s), 1.43 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.7-4.35 (8H m).

(b) 1, 4-脱水-2, 3-O, O-二甲基-D-葡萄糖醇

将得自实施例 34 (a) 的产品 (8.26 g) 的乙醇 (32 ml) 和水 (8 ml) 溶液用 Amberlite IR 20 (H^+) (20 g 湿的) 搅拌并蒸发至干, 得到油状标题化合物 (6.50 g, 95%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3583, 3460, 1462, 1108, 1179 和 1061 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250\text{MHz})$ 2.13 (宽 s, 交换), 3.39 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.65-4.0 (7H, m), 4.09 (1H, dd, J 4.63, 9.87Hz). [质谱: +ve 离子(氮) MH^+ (193), MNH_4^+ (210)].

(c) (2S, 3R, 4S)-3, 4-二甲氧基四氢呋喃-2-基-羧醛

将偏高碘酸钠 (7.97 g, 37 mmol) 的水 (50 ml) 溶液加入冰浴冷却的 1, 4-脱水-2, 3-O, O-二甲基-D-葡萄糖醇 (6.50 g, 34 mmol) 的甲醇 (150 ml) 溶液中, 然后将混合物搅拌 0.5 小时, 过滤并将滤液真空蒸发。将残余物用二氯甲烷萃取五次, 将合并的萃取液干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 得到无色油状粗品醛 (5.734 g); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3445, 1735, 1463, 1194 和

1120 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250MHz), 3.38 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.94 (1H, d, J 3.87Hz), 4.02 (1H, d, J 9.99Hz), 4.14 (1H, d, J 4.77Hz), 4.20 (1H, dd, J 3.90, 10.07Hz), 4.39 (1H, dd, J 1.77, 4.72Hz) 和 9.65 (1H, d, J 1.80Hz). [质谱: +ve 离子(氮) MNH_4^+ (178)].

(d) (2S, 3R, 4S) - 3, 4 - 二甲氧基四氢呋喃 - 2 - 基羧酸

将Jones试剂(R.G.Curtis, I. Heilbron, E.R.H. Jones 和 G. F. Woods, J. Chem., Soc., 1953, 457) (11ml) 滴加入冰浴冷却的得自实施例 3 4 (c) 的醛 (5.73 g) 的丙酮 (125 ml) 溶液中。10 分钟后, 用丙 - 2 - 醇 (2 ml) 处理有机溶液, 再搅拌 10 分钟然后用乙醚 (125 ml) 稀释, 用硅藻土过滤并真空蒸发。将二氯甲烷中的残余物干燥 (MgSO_4), 浓缩并在硅胶上进行快速层析用含 60, 70 和 80% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得到无色油状标题化合物 (4.68 g, 72%); ν_{max} (CH_2Cl_2) 3404 (宽), 1760, 1735, 1462, 1368, 1113, 1094 和 1056 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250MHz) 3.40 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.94 (1H, d, J 3.83Hz), 4.00 (1H, d, J 9.90Hz), 4.07 (1H, d, J 4.16Hz) 和 4.21 (1H, dd, J 3.83, 9.85Hz). [质谱: +ve 离子(氮) MNH_4^+ (194)].

(e) (2S, 3R, 4S) - 2 - 溴乙酰基 - 3, 4 - 二甲氧基四氢呋喃

用草酰氯 (3.0 ml, 34.4 mmol) 和二甲基甲酰胺 (3 滴) 处理 (2S, 3R, 4S) - 3, 4 - 二甲氧基四氢呋喃 - 2 - 羧酸 (3.0 g, 17.0 mmol) 的二氯甲烷 (30 ml) 溶液。将混合物

搅拌 1 小时，真空蒸发，加入二氯甲烷并再度蒸发。将所得的酰基氯溶解在二氯甲烷 (30 ml) 中并在冰浴中冷却。如实施例 14 (a) 所述将重氮甲烷通入溶液中。当加成完成时，加入 48% 溴化氢水溶液 (3.2 ml)，将混合物再搅拌 10 分钟。将溶液用水 ($\times 2$) 洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥并真空浓缩，得到标题化合物 (3.40 g, 79%)；(实测值： M^+ 251.9986. $C_3H_{13}O_4Br$ 计算值：251.9997)； $\nu_{max}(CH_2Cl_2)$ 1739 cm^{-1} ； $\delta_H(CDCl_3, 250MHz)$ 3.37 (3H, s), 3.39 (3H, s) 和 3.41-4.70 (7H, m 系列)。

(f) (2RS)-2-羟基-2-[(3R, 4R)-4-[(2S, 3R, 4S)-3,4-二甲氧基四氢咪喃-2-基羧甲硫基]-3-苯基乙酰氨基氮杂环丁烷-2-酮-1-基]乙酸 4-甲氧基苄酯

用 4-甲苯磺酸 (5.0 g, 26.3 mmol) 的水 (12 ml) 溶液对在 50% 丙酮/二氯甲烷 (60 ml) 中的 (RS)-2-羟基-2-[(1R, 5R)-3-苄基-4-硫杂-2,6-二氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-7-酮-6-基]乙酸 4-甲氧基苄酯 (6.0 g, 14.6 mmol) 进行裂解。如实施例 6 (b) 所述将产品先后与得自于实施例 34 (e) 的粗品溴化物 (3.40 g, 13.4 mmol) 的丙酮 (70 ml) 溶液及碳酸钾 (1.0 g, 7.2 mmol) 反应。处理后，将残余物在硅胶上通过色谱法纯化，用含 50, 70 及 100% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得到标题化合物 (3.40 g, 42%)； $\nu_{max}(CH_2Cl_2)$ 3400, 1781, 1735, 1682, 1613 和 1516 cm^{-1} 。[质谱：+ve 离子 (3-硝基苄基醇，乙酸钠) MNa^+ (625)]。

(g) 2-[(3R, 4R)-4-[(2S, 3R, 4S)-3,

4-二甲氧基四氢呋喃-2-基羧甲硫基]-3-苯基乙酰氨基氮杂
环丁烷-2-酮-1-基]-2-三正丁基正磷亚基乙酸4-甲氧基
苄酯

如实施例6(c)所述先后用亚硫酸氯(623 μ l, 8.54 mmol)和2,6-二甲基吡啶(995 μ l, 8.54 mmol)和三正丁基磷(3.12 ml, 12.52 mmol)处理得自实施例35(f)的醇(3.35 g, 5.56 mmol)。将产品在硅胶上通过色谱法纯化,用含0及10%甲醇的乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物(2.68 g, 61%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1761, 1682, 1613 和 1515 cm^{-1} 。[质谱: +ve 离子 (3-硝基苄基醇, 乙酸钠) MH^+ (787), MNa^+ (809)]。

(h) (6R, 7R)-3-[(2R, 3R, 4S)-3,4-二甲氧基四氢呋喃-2-基]-7-苯基乙酰氨基头孢-3-烯-4-羧酸4-甲氧基苄酯

将得自实施例34(g)的正磷(2.60 g, 3.30 mmol)和苯甲酸(10 mg)的甲苯(40 ml)溶液加热回流16小时。冷却后,真空蒸发溶剂。将残余物在硅胶上通过色谱法纯化,用含10, 30及50%乙酸乙酯的己烷洗脱,得到含杂质 $\Delta 2$ -异构体的标题化合物(296 mg, 16%); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3418, 1783, 1732, 1682, 1612 和 1515 cm^{-1} ; δ_{H} , $\Delta 3$ -异构体 (CDCl_3 , 250MHz) 3.25 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.32-4.16 (8H, m 系列), 3.80 (3H, s), 4.92 (1H, d, J 4.8Hz), 4.98-5.28 (3H, m), 5.77 (1H, dd, J 9.2, 4.8Hz), 6.00 (1H, 宽 d, J 9.2Hz, 交换), 6.88 (2H, d, J 8.6 Hz) 和 7.22-7.41 (7H, m)。[质谱: M^+ (568)]。

实施例 3 5

(6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸 2 - 乙氧羰基 - Z - 丁 - 2 - 烯酯

用 (Z) - 2 - 溴甲基丁 - 2 - 烯酸乙酯 (0.16 g) 的 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (1 ml) 溶液处理 (6R, 7R) - 7 - [2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (Z) - 甲氧亚氨乙酰氨基] - 3 - [(S) - 四氢呋喃 - 2 - 基] 头孢 - 3 - 烯 - 4 - 羧酸钠 (0.35 g) 的 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (4 ml) 溶液并在环境温度下搅拌过夜。将溶液用乙酸乙酯稀释并用水 (3 ×), 盐水洗涤然后干燥。真空除去溶剂后, 将残余物在硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 70, 90% 的乙酸乙酯 - 己烷然后用乙酸乙酯洗脱, 得到浅黄色泡沫状标题化合物 (0.368 g, 86%); $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3480, 3389, 3320, 1781, 1726, 1682, 1606 和 1532 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.30 (4H, t, J 7.1Hz, 重叠 M), 1.66 (1H, m), 1.97 (3H, d, J 7.3 Hz), 2.35 (1H, m), 3.33 和 3.64 (2H, ABq, J 18.7Hz), 3.88 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.22 (2H, q, J 7.1Hz), 4.93 (1H, m), 5.05 (3H, m), 5.80 (2H, 宽 s, 交换), 5.99 (1H, dd, J 4.8, 9.0Hz, 衰减到 d, J 4.8Hz 交换), 6.83 (1H, s), 7.21 (1H, q, J 7.3Hz) 和 7.73 (1H, d, J 9.0Hz, 交换)。[质谱: +ve 离子(硫代甘油) MH^+ (580)]。

体外生物学数据

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

实施例号	生物体	
	大肠杆菌(NCTC 1048)	金黄色葡萄球菌(Oxford)
1	0.50	1.00
3	2.00	1.00
5	0.50	0.25
7	0.50	1.00
9	1.00	0.50
13	1.00	4.00
17	1.00	2.00
18	16.00	1.00
19	4.00	2.00
21	0.25	8.00
22	8.00	0.25
24	0.12	1.00
27	4.00	1.00
28	>32	0.50