

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D477 / 14

A61K 31 / 41



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 94194676.2

[43]公开日 1997 年 12 月 10 日

[11] 公开号 CN 1167486A

[22]申请日 94.10.25

[30]优先权

[32]93.10.29[33]GB[31]9322284.2

[32]94.6.1 [33]GB[31]9410929.5

[86]国际申请 PCT / GB94 / 02347 94.10.25

[87]国际公布 WO95 / 11905 英 95.5.4

[85]进入国家阶段日期 96.6.27

[71]申请人 史密斯科莱·比奇曼公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72]发明人 斯蒂文·库尔顿 杰里米·D·欣克斯

埃里克·亨特

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

权利要求书 8 页 说明书 94 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 2-(吡唑-3-基)碳代青霉烯衍生物

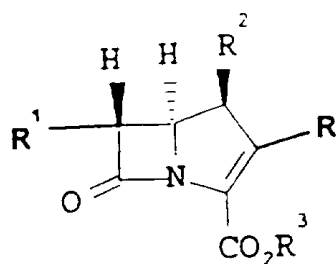
[57]摘要

通式 (I) 化合物, 其中 R 为式 (a), 其中 R^a 为氢, 任意取代的 (C₁₋₆) 烷基或任意取代的芳基; R^b 为氢, 任意取代的 (C₁₋₆) 烷基或任意取代的芳基; 或 R^a 和 R^b 共同形成任意取代的 5 或 6 员杂环, 具有或不具有附加杂原子; R¹ 为 (C₁₋₆) 烷基, 可被氟, 被任意易离去羟基保护基保护的羟基, 或被任意易离去氨基保护基保护的氨基取代或未取代; R² 为氢或甲基; 且 -CO₂R³ 为羟基或羧酸盐阴离子或 R³ 为易离去羟基保护基。通式 (I) 化合物包括其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯, 具有广谱抗菌活性, 且对 DHP-1 稳定性良好。



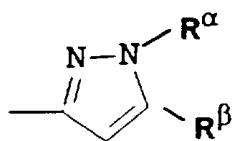
权 利 要 求 书

1、通式(I)化合物:



(I)

其中R为:



其中

R^α为氢, 任意取代的(C₁₋₆)烷基或任意取代的芳基;

R^β为氢, 任意取代的(C₁₋₆)烷基或任意取代的芳基; 或

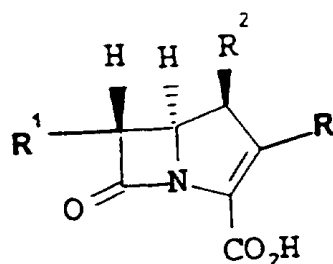
R^α和R^β共同形成任意取代的5或6员杂环, 具有或不具有附加杂原子;

R¹为(C₁₋₆)烷基, 可被氟, 被任意易离去羟基保护基保护的羟基,
或被任意易离去氨基保护基保护的氨基取代或未取代;

R²为氢或甲基; 且

-CO₂R³为羧基或羧酸盐阴离子或R³为易离去羧基保护基。

2、权利要求1的化合物, 具有通式(Ia)结构:



(Ia)

其中R, R¹和R²定义如上(权利要求1)或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的体内可水解的酯。

3、权利要求1或2的化合物, 其中对于R^a和R^b而言的(C₁₋₆)烷基包括具有1到6个碳原子的直链和支链烷基。

4、权利要求1, 2或3的化合物, 其中R^a和R^b可分别或同时是甲基, 乙基, 正丙基和异丙基。

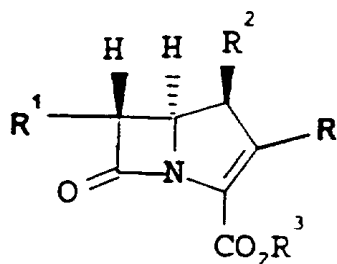
5、按照权利要求1-4的任一化合物, 其中R^a是乙基且R^b是甲基。

6、按照权利要求1-5的任一化合物, 其中芳基包括任意最多被5个取代基取代的苯基和萘基。

7、按照上述任一权利要求的化合物, 其中R¹是(R)-1-羟乙基。

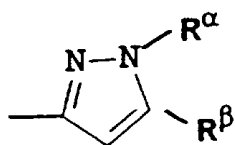
8、按照上述任一权利要求的化合物, 其中R²是氢。

9、制备通式(I)化合物的方法:



(I)

其中R为:



其中

R^{α} 为氢, 任意取代的 (C_{1-6}) 烷基或任意取代的芳基;

R^{β} 为氢, 任意取代的 (C_{1-6}) 烷基或任意取代的芳基; 或

R^{α} 和 R^{β} 共同形成任意取代的5或6员杂环, 具有或不具有附加杂原子;

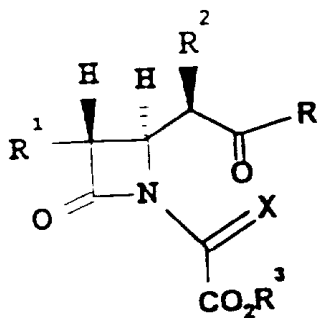
R^1 为 (C_{1-6}) 烷基, 可被氟, 被任意易离去羟基保护基保护的羟基,

或被任意易离去氨基保护基保护的氨基取代或未取代;

R^2 为氢或甲基; 且

$-\text{CO}_2R^3$ 为羧基或羧酸盐阴离子或 R^3 为易离去羧基保护基,

该方法包括在形成碳代青霉烯环的条件下处理通式 (II) 化合物:



(II)

其中, R , R^1 和 R^2 定义如上,

R^3 是易离去的羧基保护基, 且

X 是氧或基团 $PR^4R^5R^6$,

其中 R^4 , R^5 和 R^6 可相同或不同, 分别是任意取代的(C_{1-6})烷基或任意取代的芳基;

然后, 如果需要, 进行下面步骤中任意步骤或全部步骤:

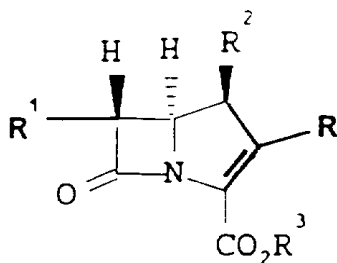
除去任意保护基;

将含有羟基取代基的 R^1 转化为含有氨基或氟的 R^1 ; 和/或将产物转化为盐。

10、权利要求9的方法, 其中 R^4 , R^5 和 R^6 分别是苯基。

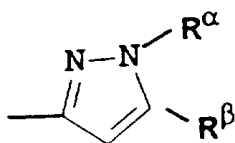
11、权利要求9的方法, 其中 R^4 , R^5 和 R^6 分别是正丁基。

12、制备通式(I)化合物的方法:



(I)

其中 R 为:



其中

R^a 为氢, 任意取代的(C_{1-6})烷基或任意取代的芳基;

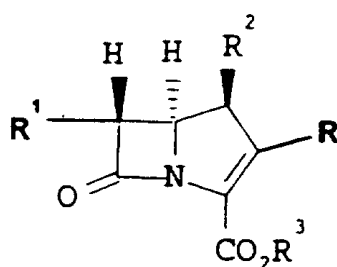
R^b 为氢, 任意取代的(C_{1-6})烷基或任意取代的芳基; 或

R^a 和 R^b 共同形成任意取代的5或6员杂环，具有或不具有附加杂原子；
 R^1 为 (C_{1-6}) 烷基，可被氟，被任意易离去羟基保护基保护的羟基，或被任意易离去氨基保护基保护的氨基取代或未取代；

R^2 为氢或甲基；且

$-CO_2R^3$ 为羧基或羧酸盐阴离子或 R^3 为易离去羧基保护基。

该方法包括使通式(X)化合物：



(X)

其中， R^1 和 R^2 定义如上， R^3 为易离去的羧基保护基，且 X^1 为离去基团，与通式(XI)化合物反应：



其中，M为金属基团且R定义如上；

反应是在交叉-偶合反应催化剂存在下的交叉-偶合反应条件下进行的，反应后，如果需要可除去保护基和/或将产物转化为盐。

13、权利要求12的方法，其中 X^1 是三氟甲烷磺酰氧，甲烷磺酰氧，4-甲苯磺酰氧，氟磺酰氧，氯，溴，碘和二苯氧磷酰氧。

14、权利要求13的方法，其中M是 $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ ， $B(OR)_2$ 和 $ZnCl$ ，其中 R^{14} ， R^{15} 和 R^{16} 可相同或不同，分别是 (C_{1-6}) 烷基。

15、权利要求14的方法，其中M是 $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ ，且 $R^{14} = R^{15} = R^{16} =$ 甲基或正丁基。

16、权利要求12-15的任一方法，其中M是有机锡烷 $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ ，且 $R^{14} = R^{15} = R^{16} =$ 甲基或正丁基。

17、权利要求12-16的任一方法，其中交叉偶合催化剂为钯化合物。

18、化合物选自：

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1, 5 - 二甲基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠,

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 羟乙基] - 2 - (1 - 苯基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠,

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 羟乙基] - 2 - (1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (5 - 甲基 - 1 - 苯乙基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [1 - (2 - 苯乙基)吡唑 - 3 - 基] - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶并 - (1, 2 - b) - 吡唑 - 2 - 基] - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠,

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (5 - 甲基 - 1 - 苯基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠,

(5R, 6S) - 2 - [5, 6 - 二氢 - 4H - 吡咯并(1, 2 - b) - 吡唑 - 2 - 基] - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1, 5 - 二乙基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1 - 乙基 - 5 - 甲基吡唑 - 3

-基)-碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠,

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟乙基]-2-[1-(2-羟乙基)-5-甲基吡唑-3-基]-碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠,

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟乙基]-2-[-1-甲氧乙基)-5-甲基吡唑-3-基]}-碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠,

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟乙基]-2-(5-苄基-1-甲基吡唑-3-基)-碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠,

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟乙基]-2-{[5-甲基-1-[2-(1-甲基-四唑-5-基硫代)乙基]-吡唑-3-基]}-碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠,

(5R, 6S)-2-[1-(2-乙酰氨基乙基)-5-甲基吡唑-3-基)-6-[(1R)-1-羟乙基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠,

(5R, 6S)-2-[1-(2-甲基硫代乙基)-5-甲基吡唑-3-基)-6-[(1R)-1-羟乙基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠,

(5R, 6S)-6-[1(R)-1-羟乙基]-2-(1-甲基-5-乙基吡唑-3-基)-碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠,

(5R, 6S)-2-(1, 5-二甲基吡唑-3-基)-6-[(R)-1-羟乙基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸叔丁氧羰氧甲酯,

(5R, 6S)-2-(1, 5-二甲基吡唑-3-基)-6-[(R)-1-羟乙基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸环己氧羰氧甲酯,

(5R, 6S)-2-(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)-6-[(R)-1-羟乙基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸环己氧羰氧甲酯,

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-[5-甲基-1-(2-甲基磺酰基乙基)吡唑-3-基)-碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠, 和

(5R, 6S) - 2 - [1 - (2 - (N, N - 二甲基氨基羰基氧) 乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 6 - [(1R) - 1 - 羟乙基] 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠。

19、一种药物组合物，含有通式 (Ia) 化合物 (如权利要求2定义) 和药学上可接受的载体。

20、作为治疗物质的通式 (Ia) 的化合物 (如权利要求2定义)。

21、用作制备治疗细菌感染包括免疫损伤患者的药物的通式 (Ia) 的化合物 (如权利要求2定义)。

22、一种治疗人体和动物细菌感染的方法，该方法包括给予治疗有效剂量的本发明通式 (Ia) 抗菌化合物 (如权利要求2定义) 或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯。

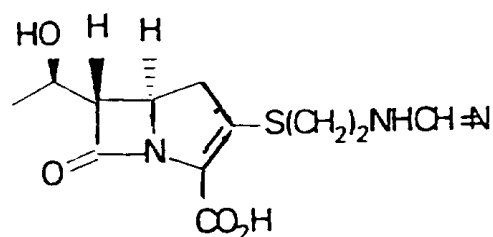
说明书

2-(吡唑-3-基)碳代

青霉烯衍生物

本发明涉及一类抗菌化合物，具体地说涉及碳代青霉烯类，它们的制备方法，含这类化合物的药物和兽医用组合物，它们的中间体，以及它们用于抗菌治疗的用途。

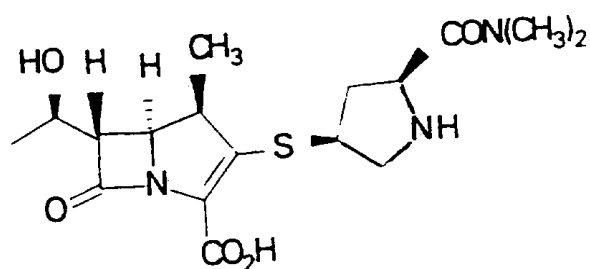
碳代青霉烯如伊米配能(imipenem)，式(A)化合物：



(A)

具有强的，较广的抗菌谱。(参见US 3 950 357和US 4 194 047; Merck和Co.)但是，这类碳代青霉烯对于肾脏脱氢肽酶-1 (DHP-1)的水解作用很脆弱，因此限制了它在化学治疗中的应用。对于伊米配能来说，可通过与DHP-1抑制剂联合给药来解决这个问题。

也可以通过对碳代青霉烯核进行化学改进使它对于DHP-1具有稳定性，例如引入1 β -甲基取代基，如化合物麦罗派南(meropenem)，式(B)化合物：



(B)

(参见Shih D.H. et al., Heterocycles, 1984, 21, 29和Sunagawa M. et al., J. Antibiotics, 1990, 43, 519)。近来, 已发展为 1β -氨基烷基取代基(参见EP 0 433 759, Bristol-Meyers Squibb)。

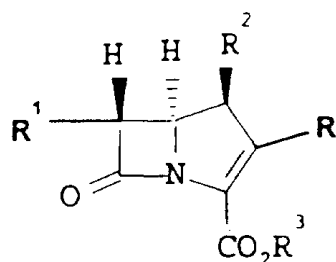
另一可选择的使其对DHP-1的稳定性增加的途径是使用2-位碳取代的碳代青霉烯, 例如, 2-芳基, 2-杂芳基(heteroaryl)和2-芳香杂环(heteroaromatic)碳代青霉烯(US 4 543 257, US 4 260627, US 4 962 101, US 4 978 659, EP 0 14 493, EP 0 414 489, EP 0 010 316和EP 0 030 032 Merck & Co)和2-(取代的)甲基碳代青霉烯(Schmidt et al, J. Antibiotics, 41, 1988, 780)。

英国专利1 593 524, Merck & Co.公开了一系列5-员芳杂环碳代青霉衍生物, 包括二唑基和四唑基化合物。但是, 当是吡唑基衍生物时, 杂环化合物连接到碳代青霉烯核的C-4位。

其它结构改进是在2-位引入取代的乙烯基 $-C(R_a)=CHR_b$, 其中, 例如, R_a 为氢, 或甲基, 且 R_b 为氢或低级烷基(EP 0 330 108; Fujisawa)或 R_a 和 R_b 选自氢, 低级烷基, 氨基羰基, 低级烷氧基, 氰基, 硝基和低级烷氧羰基(EP 0 430 037, Banyu Pharmaceutical Co.)。在 1β -甲基取代基存在下, 这些改进并不显示有对DHP-1的稳定性。

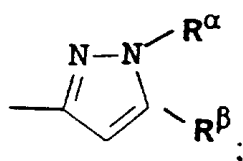
我们惊奇地发现在2-位的其它类型的结构改进具有很大的进步。

依照本发明，提供了具有通式(I)结构的化合物：



(I)

其中R为：



其中R^α为氢，任意取代的(C₁₋₆)烷基或任意取代的芳基；其中R^β为氢，任意取代的(C₁₋₆)烷基或任意取代的芳基；或

R^α和R^β共同形成任意取代的5或6员杂环，具有或不具有附加杂原子；

R¹为(C₁₋₆)烷基，可被氟，被任意易离去羟基保护基保护的羟基，

或被任意易离去氨基保护基保护的氨基取代或未取代；

R²为氢或甲基；

-CO₂R³为羧基或羧酸盐阴离子或R³为易离去羧基保护基。

通式(I)化合物具有广谱抗菌活性，并显示出对DHP-1的良好稳定性。

对于R^α和R^β来说，适宜的(C₁₋₆)烷基包括具有1至6个碳原子的直链和支链烷基，例如，甲基，乙基，正丙基和异丙基，优选乙基和

甲基。

R^a 和 R^b 为 C_{1-6} 烷基的代表性例子是 R^a 和 R^b 同时为甲基或乙基。特别优选的例子是当 R^a 为乙基时 R^b 为甲基。

对于 R^a 和 R^b 来说,适宜的(C_{1-6})烷基的取代基包括,例如,卤素,羟基, (C_{1-6})烷氧基,羧基及其盐, (C_{1-6})烷氧羰基,氨基甲酰基,单-或二(C_{1-6})烷基氨基甲酰基,氨基磺酰基,单-或二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基,氨基,单-或二(C_{1-6})烷基氨基, (C_{1-6})酰基氨基,脲基, (C_{1-6})烷氧羰基氨基,氨基羧氧和单-或二(C_{1-6})烷基氨基羧氧, 2, 2, 2-三氯乙氧羰氨基,芳基,杂环基,氧代,酰基,杂芳基, (C_{1-6})烷硫基,芳硫基,杂环硫基, (C_{1-6})烷烃-亚磺酰基,芳基亚磺酰基, (C_{1-6})烷烃-磺酰基,芳基磺酰基, (C_{1-6})烷氧亚氨基,脞基,亚脞基, benzohydroxyimoyl, 和2-硫代苯carbohydroxyimoyl。优选的取代基包括,氨基甲酰基,芳基。特别是苯基,和杂芳基。

对于 R^1 来说,适宜的(C_{1-6})烷基包括具有1至6个碳原子的直链和支链烷基。优选的烷基包括,甲基,乙基,异丙基,其中,特别优选乙基。

对于 R^1 来说,优选的(C_{1-6})烷基是一般在烷基的1-位具有羟基,氟或氨基取代基的烷基。特别优选的 R^1 是(R)-1-羟乙基。

适宜的 R^2 是氢。

这里所述的“芳基”包括苯基和萘基。

适宜的芳基,包括苯基和萘基,可被最多为5个,优选最多为3个取代基任意取代。

R^a 或 R^b 为芳基的代表例是苯基。

芳基上适宜的任意取代基包括卤素, (C_{1-6}) 烷基, 芳基 (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-6}) 烷氧基, (C_{1-6}) 烷氧 (C_{1-6}) 烷基, 卤代 (C_{1-6}) 烷基, 羟基, 氨基, 单-和二-N- (C_{1-6}) 烷基氨基, 酰基氨基, 羧基, 羧酸盐, 羧酸酯, 氨基甲酰基, 单-和二-N- (C_{1-6}) 烷基氨基甲酰基, (C_{1-6}) 烷氧羰基, (C_{1-6}) 烷氧羧酸酯, 芳氧羰基, (C_{1-6}) 烷氧羰基- (C_{1-6}) 烷基芳基, 氧基, 脲基, 胍基, 磺酰氨基, 氨基磺酰基, (C_{1-6}) 烷硫基, (C_{1-6}) 烷基亚磺酰基, (C_{1-6}) 烷基磺酰基, 杂环基和杂环基 (C_{1-4}) 烷基。另外, 两个相邻环上的碳原子可通过 (C_{3-5}) 亚烷基相连, 形成一碳环。

这里所说的“杂原子”包括一个或多个氧, 氮, 硫原子。

这里所说的“杂芳基”包括每个环中最多含有4个杂原子的单个和稠合芳香环。杂原子选自氧, 氮, 硫。环可以是未取代的或取代的, 例如, 最多3个取代基。每个杂芳环一般具有5或6个环原子。稠合杂芳环可以包括碳环且必须包括仅一个杂芳环。

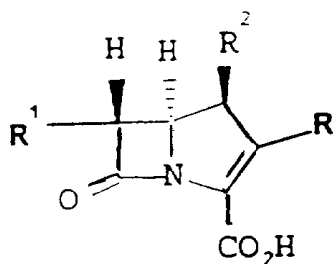
这里所说的“杂环基”和“杂环的”, 除非另外定义, 包括芳香的或非芳香的单环和稠环。每个环中最多含有4个杂原子, 杂原子选自氧, 氮, 硫。环可以是未取代的或取代的, 例如, 最多3个取代基。每个杂环一般具有4至7个, 优选5或6个环原子。稠合杂环可以包括碳环且必须包括仅一个杂环。

优选的杂芳基或杂环上的取代基选自卤素, (C_{1-6}) 烷基, 芳基 (C_{1-4}) 烷基 (C_{1-6}) 烷氧基, (C_{1-6}) 烷氧 (C_{1-6}) 烷基, 卤代 (C_{1-6}) 烷基, 羟基, 氨基, 单-和二-N- (C_{1-6}) 烷基氨基, 酰基氨基, 羧酸盐, 羧酸酯, 氨基甲酰基, 单-和二-N- (C_{1-6}) 烷基羰基, (C_{1-6}) 烷氧羧酸酯, 芳氧羰基, (C_{1-6}) 烷氧羰基 (C_{1-6}) 烷基, 芳基, 氧基, 脲基,

胍基, 磺酰氨基, 氨基磺酰基, (C_{1-6}) 烷基硫基, (C_{1-6}) 烷基亚磺酰基, (C_{1-6}) 烷基磺酰基, 杂环基和杂环基 (C_{1-4}) 烷基。

R^1 中合适的羟基和氨基保护基是现有技术中已知的, 它们可在常规条件下除去, 且不破坏分子的剩余部分。例如在“有机化学中的保护基”(T.W.Greene, Wiley-Interscience, New York, 2nd edition, 1991)中, 已详细讨论了如何保护羟基和氨基的方法以及分裂所得被保护的衍生物的方法。特别适合的羟基保护基包括, 例如, 三有机硅烷基如, 三烷基甲硅烷基和有机氧羰基, 如烯丙氧羰基, 三氯乙氧羰基, 4-甲氧苄氧羰基和4-硝基苄氧羰基。特别适合的氨基保护基包括烷氧羰基, 4-甲氧苄氧羰基和4-硝基苄氧羰基。

由于本发明的碳代青霉烯要用于药物组合物, 应理解在通式(I)中的优选化合物是药学上可接受的, 即通式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的在体内可水解的酯:



(Ia)

其中R, R^1 和 R^2 定义如上。

通式(I)化合物中 R^3 为氢时, 是非药学上可接受的盐, 它主要用作中间体制备通式(I)中 R^3 为氢的化合物, 或其药学上可接受的盐。通式(I)化合物中的盐可通过常规盐交换反应制备。

同样地，通式(I)的羧基保护衍生物，即通式(I)中 R^3 为离去的羧基保护基的化合物，可用于制备通式(I)中 R^3 为氢的化合物或其药学上可接受的盐。包括在 R^3 范围内的易离去的羧基保护基是酯基包括药学上可接受的在体内可水解的酯基。

适用于基团 $-CO_2R^3$ 的易离去的羧基保护基包括形成羧酸酯衍生物的基团，包括在体内可水解的酯。优选易分裂保护基的衍生物。

适合的形成酯的羧基保护基是那些在常规条件下易离去的基团。对于 R^3 来说，这些基团包括苄基，4-甲氧苄基，苯甲酰甲基，4-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，二苄氧苯基，4-甲基硫代苯基，四氢呋喃-2-基，四氢吡喃-2-基，五氯苯基，丙酮基，对甲苯磺酰乙基，甲氧甲基，甲硅烷基，甲锡烷基，或含磷基团，通式 $-N=CHR^x$ 的肟基，其中 R^x 为芳基或杂环基，或如下定义的在体内可水解的酯基。

可从上述任意酯中根据特定的 R^3 基团采用相应的常规方法再生羧基，例如，酸或碱催化的水解，酶催化的水解或光化学方法，反应条件应保证分子的剩余部分基本不受影响。

优选的形成酯的羧基保护基是4-甲氧苄基，它可通过使用氯化铝和苯甲醚除去；4-硝基苄基，它可通过使用铁粉和氯化铵(1M溶液)或使用钨-炭催化剂氢化或锌粉和磷酸盐缓冲液除去，如在Heterocycles, 1993, 36(2), 1727; 或烯丙基，它可通过使用三苯基膦钨和三苯基膦除去。

优选地，当使用羟基，氨基和羧基保护基时，选择可在同样条件下，在一步简单反应中可除去的保护基；例如，烯丙氧羰基（羟

基保护基) 和烯丙基(羧基保护基) 在使用三苯基膦钯和三苯基膦时可同时除去。 另一适合的组合是三烷基甲硅烷基(羟基保护基) 和4-甲氧苄基(羧基保护基), 在使用氯化铝和苯甲醚时可同时除去。

药学上可接受的在体内可水解的酯基的例子包括那些在体内易断裂并留下母体酸或其盐的基团。合适的酯基包括通式(a), (b), (c) 和(d) 的酯基:



其中:

R^a 是氢, (C_{1-6}) 烷基, (C_{3-7}) 环烷基, 甲基, 或苯基;

R^b 是 (C_{1-6}) 烷基, (C_{1-6}) 烷氧基, (C_{3-7}) 环烷基氧, 苯基, 苄基, (C_{3-7}) 环烷基, (C_{1-6}) 烷基 (C_{3-7}) 环烷基, 1-氨基 (C_{1-6}) 烷基, 1- (C_{1-6}) 烷基) 氨基 (C_{1-6}) 烷基; 或

R^a 和 R^b 一起形成由一个或两个甲氧基任意取代的1, 2-亚苯基;

R^c 是任意被甲基或乙基取代的 (C_{1-6}) 亚烷基;

R^d 和 R^e 可相同或不同, 为 (C_{1-6}) 烷基;

R^f 为 (C_{1-6}) 烷基;

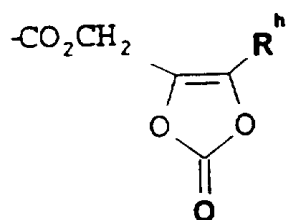
R^g 为氢或最多被三个取代基任意取代的苯基, 取代基选自卤素,

(C₁₋₆) 烷基, 或 (C₁₋₆) 烷氧基; 且

Y 为氧或NH。

合适的药理学上可接受的在体内可水解的酯基的例子包括, 例如, 酰氧烷基如乙酰氧甲基, 新戊酰氧甲基, α -乙酰氧乙基, α -新戊酰氧乙基, 1-(环己基氧羰氧)乙基, 和(1-氨基乙基)-羧氧甲基; 烷氧羧氧烷基, 如乙氧羧氧甲基和 α -乙氧羧氧乙基; 环烷氧羧氧烷基, 如环己基氧羧氧甲基(hexmetil)和1-(环己基氧羧氧)乙基(hexetil); 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, 二甲基氨基乙基, 二乙基氨基甲基或二乙基氨基乙基; 内酯基如2-苯并[c]呋喃酮基和二甲氧2-苯并[c]呋喃酮基; 和连接于第二个 β -内酰胺抗生素或 β -内酰胺酶抑制剂的酯基。

另一个药理学上可接受的在体内可水解的酯基具有下列通式结构:



其中Rⁿ是氢, (C₁₋₆) 烷基或苯基。

合适的药理学上可接受的通式(I)化合物的羧酸盐包括金属盐, 例如铝, 碱金属盐如钠或钾, 碱土金属盐如钙或镁; 和铵盐或取代的铵盐, 例如那些与低级烷胺如三乙胺, 羟基-低级烷胺如2-羟基乙胺, 双-(2-羟基乙基)-胺或三-(2-羟基乙基)-胺, 环烷基胺如二环己基胺, 或与普鲁卡因, 二苄胺, N, N-二苄基亚乙基二胺, 1-ephedrine, N-甲基吗啉, N-乙基哌啶, N-苄基-b-苯乙胺, 脱氢枞胺, N, N'-双-脱氢枞胺, 亚乙基二胺或N-甲基葡萄糖胺; 或碱性氨基酸如赖氨酸、精氨酸、或吡啶型碱如吡啶, 可力丁

或喹啉；或其它已知可与青霉素和头孢菌素成盐的胺。其它可用的盐包括锂盐和银盐。

由于本发明的碳代青霉烯化合物要用于药物组合物，应理解所提供的化合物为基本纯的形式。例如，至少50%纯度，优选75%纯度，更优选95%纯度(%为重量比)。

制备的不纯的化合物可制备其更纯的形式用于药物组合物。尽管对本发明中间体化合物的纯度无苛刻要求，但应理解为使用基本纯的形式制备碳代青霉烯化合物。优选地，只要可能，本发明化合物以晶体形式获得。

当本发明的化合物从有机溶剂中结晶或重结晶时，结晶用的溶剂可能留在结晶产物中。本发明包括这些溶剂化物。同样地，本发明的一些化合物可能从含水溶剂中结晶或重结晶，在这种情况下，结晶产物中可能有水合水。本发明包括化学计量的水合物以及制备方法如冷冻干燥所得的含水量不同的化合物。

本发明范围内的特定化合物及其药学上可接受的盐和体内可水解的酯如下：

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1, 5 - 二甲基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 羟乙基] - 2 - (1 - 苯基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 羟乙基] - 2 - (1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (5 - 甲基 - 1 - 苯乙基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [1 - (2 - 苯乙基)吡唑 - 3 - 基] - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶并 - (1, 2 - b) - 吡唑 - 2 - 基] - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (5 - 甲基 - 1 - 苯基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 2 - [5, 6 - 二氢 - 4H - 吡咯并(1, 2 - b) - 吡唑 - 2 - 基] - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1, 5 - 二乙基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1 - 乙基 - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [1 - (2 - 羟乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [1 - 甲氧乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (5 - 苄基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - {[5 - 甲基 - 1 - [2 - (1 - 甲基 - 四唑 - 5 - 基硫代)乙基] - 吡唑 - 3 - 基]} - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 2 - [1 - (2 - 乙酰氨基乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 6 - [(1R) - 1 - 羟乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,

(5R, 6S) - 2 - [1 - (2 - 甲基硫代乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 6

- [(1R) - 1 - 羟乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,
 (5R, 6S) - 6 - [1(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1 - 甲基 - 5 - 乙基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸,
 (5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基磺酰基乙基)吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸, 和
 (5R, 6S) - 2 - [1 - (2 - (N, N - 二甲基氨基羰基氧)乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 6 - [(1R) - 1 - 羟乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸。

本发明的碳代青霉烯化合物可按现有技术中关于抗生素的制备技术将其制成各种制剂以传统方式对人体给药或作为兽医用药, 因而发明本身也包括了含有本发明的抗菌化合物的药物组合物, 例如, 通式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐或其体内可水解的酯, 与药学上可接受的载体或赋形剂形成的药物组合物。可将组合物制成适于任何途径给药的形式, 例如, 口服, 胃肠外给药或局部施用。可将组合物制成片剂, 胶囊, 粉剂, 颗粒, 锭剂, 乳液或液体制剂, 如口服或无菌的胃肠道外给药溶液或悬浮液。用于口服给药的片剂和胶囊可制成单元剂量形式并可含有常规赋形剂, 例如, 阿拉伯胶糖浆, 明胶, 山梨醇, 黄蓍胶, 或聚乙烯吡咯烷酮; 填充物, 例如, 乳糖, 蔗糖, 玉米淀粉, 磷酸钙, 山梨醇或甘氨酸; 成片润滑剂, 例如, 硬脂酸镁, 滑石, 聚乙二醇或硅胶; 崩解剂, 例如马铃薯淀粉; 或可接受的润湿剂如十二烷基硫酸钠。片剂可按常规药学实践中的熟知方法进行包衣。口服液体制剂可制成例如, 水剂或油状悬浮液, 溶液剂, 乳剂, 糖浆剂或酏剂, 或制成干燥产品使用前再与水或其它合适的赋形剂混合再生。这些液体制剂可含有常规添加剂

如悬浮剂，例如，山梨醇，甲基纤维素，葡糖浆，明胶，羟甲基纤维素，羧甲基纤维素，硬脂酸铝胶或氢化可食用脂肪；乳化剂，例如，卵磷脂，脱水山梨醇单油酸酯，或阿拉伯胶；非水赋形剂（可含有可食用油），例如，杏仁油，油酸，甘油，丙二醇或乙醇；防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲酯或乙酯或山梨酸；如果需要可加入常规矫味剂或着色剂。栓剂含有常规栓剂基质，例如，可可脂或其它甘油酯。

对于非肠道给药而言，可使用本发明化合物的无菌赋形剂（优选水）制成液体单位剂量形式。根据所使用的赋形剂和浓度，可将化合物悬浮或溶于赋形剂。制备溶液时可将化合物溶于注射用水并在装入药瓶或安瓿封闭之前过滤灭菌。优选地，试剂如局麻剂，防腐剂和缓冲剂可溶于赋形剂中。为了增加稳定性，可将组合物装入药瓶冷冻，真空除水。然后将冷冻干燥的干粉封入药瓶并同时提供一瓶注射用水以便在使用前再配为液体。制造非肠道给药的悬浮液基本上采用相同的方法，只是将化合物悬浮于赋形剂代替溶于赋形剂，而且不能使用过滤灭菌的方法。可将化合物悬浮于无菌赋形剂之前暴露于环氧乙烷中灭菌。优选地，组合物中还包括表面活性剂和润湿剂，以便于化合物的均匀分布。

按照给药方法的不同，组合物可含有0.1% - 99.5%重量的，优选10 - 60%重量的活性组分。含有剂量单位的药物组合物，每单位优选含有50 - 500 mg的活性组分。根据给药途径和频率的不同，对成人治疗使用的剂量优选范围为100 mg - 12 g每天/平均成人患者（体重70 kg），例如，每天1500 mg。相应的剂量约1.5 - 170 mg/kg每天。优选的剂量为每天1 - 6 g。

本发明化合物的给药日剂量适于在24小时内分几次给药。一般地, (每次) 250 mg一天给药4次, 但是, 最适用于个体患者的给药剂量和频率随患者的年龄, 体重和反应不同而不同, 个别情况下, 医生可选择较高或较低的剂量和不同的给药频率。这些给药方案包括在本发明的范围内。

当本发明通式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯在上述剂量范围内给药时, 无毒性效果。

本发明还包括治疗人体和动物细菌感染的方法, 该方法包括给予治疗有效剂量的本发明抗菌通式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

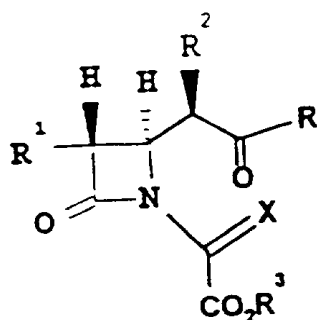
另一方面, 本发明也提供了将通式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯用于生产治疗细菌感染药物的用途。

本发明的通式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯对较大范围的革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌具有抗菌活性, 它可用于治疗较大范围的细菌感染, 包括免疫损伤患者。

在其它用途中, 本发明的通式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯可用于治疗人体的皮肤, 软组织, 呼吸道和尿道感染, 还可用于治疗牛的乳腺炎。

本发明的抗菌活性化合物的特殊优点是它们对 β -内酰胺酶的稳定性, 因此它们可有效地抵抗产生 β -内酰胺酶的生物体。

本发明进一步提供制备通式(I)化合物的方法, 它包括在形成碳代青霉烯环的条件下处理通式(II)化合物:



(II)

其中, R , R^1 和 R^2 定义如上,

R^3 是易离去的羧基保护基,

X 是氧或基团 $PR^4R^5R^6$, R^4 , R^5 和 R^6 可相同或不同, 分别是任意取代的 (C_{1-6}) 烷基或任意取代的芳基, 优选正丁基或苯基;

然后, 如果需要, 进行下面步骤中的几步或全部:

除去任意保护基;

将含有羟基取代基的 R^1 转化为含有氨基或氟取代基的 R^1 ;

和/或将产物转化为盐。

合适的碳代青霉烯环形成条件是本领域熟知的。

当 X 为氧时, 合适的环形成条件包括用通式(III)的三价有机磷化合物处理通式(II)化合物:



其中:

R^7 是 (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-3}) 烷氧基或任意被 (C_{1-3}) 烷基取代的苯基; R^8 和 R^9 可相同或不同, 分别为 (C_{1-4}) 烷基, 烯丙基, 苄基, 或任意被 (C_{1-3}) 烷基或 (C_{1-3}) 烷氧基取代的苯基; 可类比在EP 0 476 649 - A (Hoechst AG)中描述的方法。通式(III)的合适试剂包括亚磷酸三甲酯, 亚磷酸三乙酯, 二甲基甲基膦和二乙基甲基膦。一般地, 反应在有

机溶剂如四氢呋喃，乙酸乙酯，芳香溶剂如苯，甲苯，二甲苯或苯或卤代烃溶剂如二氯甲烷，三氯甲烷，或1, 1, 2-三氯乙烷，温度在50-180°C之间，优选70-165°C之间进行。

当X为基团 $PR^4R^5R^6$ ，可按照熟知的Wittig环化路线制备碳代青霉烯(Gunthikonda et al, J. Med. Chem., 1987, 30, 871)的方法获得通式(I)化合物。例如，当 R^4 ， R^5 和 R^6 分别为苯基时，该过程包括闭环消除三苯基氧化膦。闭环优选的反应条件是在40-145°C，更优选80-140°C，在惰性溶剂中如苯，甲苯或二甲苯条件下加热通式(II, $X = PR^4R^5R^6$)化合物，优选在干燥，并在惰性气体氛围下和任意存在自由基消除剂如氢醌的条件下进行。当 R^4 ， R^5 和 R^6 分别为正丁基时，环化反应适宜在低温，例如高于50°C进行，可参比在WO 92/01695 (Beecham Group, 用于青霉烯类似物)中描述的方法。

在取代基 R^1 中，如果存在羟基或氨基，可任意被保护。合适的羟基保护基包括有机甲硅烷基，例如，三烷基甲硅烷基，如，三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基，或三氯乙氧羰基，4-硝基苄氧羰基，4-甲氧苄氧羰基和烯丙氧羰基。合适的氨基保护基包括烷氧羰基，4-甲氧苄氧羰基和4-硝基苄氧羰基。

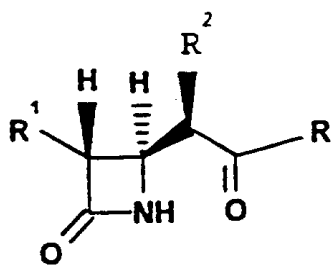
对于保护基 R^3 合适的选择包括烯丙基，4-甲氧苄基和4-硝基苄基。当然，除去保护基所需的条件依赖于保护基的精确属性。例如，当 R^3 为4-甲氧苄基时，所用条件是三氯化铝和苯甲醚在二氯甲烷中，温度为-30至-70°C，当 R^3 为烯丙基(丙-2-烯-1-基)时，可在乙酸乙酯/MDC中结合使用三苯基膦，2-乙基己醇钠以及使用四-(三苯基膦)钯(0)，当 R^3 为对硝基苄基时，可使用在含水溶剂中如含水的1, 4-二噁烷，THF，乙醇等，在钯-炭催化剂存在下氢

化。

通式(II)化合物为新化合物, 可作为制备通式(I)化合物的中间体。

因此, 本发明的另一方面提供了通式(II)化合物, 定义如上。

通式(II)化合物中, X为氧时, 可通过在酰化条件下使通式(IV)化合物:



(IV)

其中, R, R¹和R²定义如上, 与通式(V)化合物反应获得:



其中R³为易离去的羧基保护基; 可参比Tetrahedron Letters, 25, 1984, 2395中描述的方法进行。

通式(IV)化合物为新化合物, 可作为制备通式(II)化合物的中间体。

因此, 本发明的另一方面提供了通式(IV)化合物, 定义如上。

通式(II)化合物中, X为PR⁴R⁵R⁶时, 可通过通式(IV)化合物从下列步骤反应获得:

(a) 在脱水条件下, 例如共沸除水条件下, 与合适的保护的通式(VI)的二羧乙酸衍生物或其官能等价体如水合物反应;



其中, R³为易离去的羧基保护基;

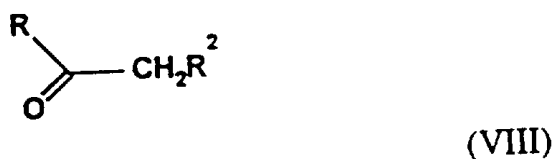
(b) 在合适的碱如2, 6-二甲基吡啶存在下, 用卤化试剂如亚硫酸酐处理步骤(a)中得到的中间体; 且

(c) 在合适的碱如2, 6-二甲基吡啶存在下, 用通式(VII)的磷化试剂处理步骤(b)中得到的中间体:



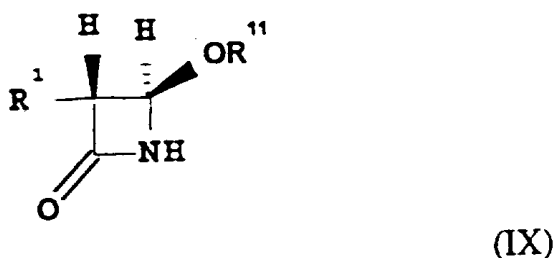
其中, R^4 , R^5 和 R^6 定义如上。

通式(IV)化合物可按Tetrahedron lett., 1987, 28, 507和Can. J. Chem, 1988, 66, 1537中描述的方法制备。在碱如六甲基二硅氮锂(Lithium hexamethyldisilazide, LHMDs)存在下, 用通式(IX)化合物处理通式(VIII)化合物:



其中R和 R^2 定义如上;

通式(IX)化合物

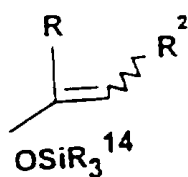


其中, R^1 定义如上, 且

R^{11} 为酰基, 如乙酰基;

通式(IV)化合物也可通过在路易斯酸如氯化锌或三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸盐存在下, 在惰性有机溶剂如卤代烃溶剂, 例如二氯甲烷中, 在室温用通式(IXa)化合物处理通式(VIIIa)化合物制备。

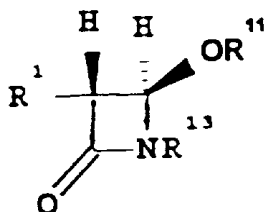
通式 (VIIIa) 化合物



(VIIIa)

其中, R 和 R^2 定义如上且 SiR_3^{14} 为三烷基甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基,

通式 (IXa) 化合物



(IXa)

其中 R^1 和 R^{11} 定义如上, 且 R^{13} 可以是氢或氨基保护基, 例如三烷基甲硅烷基如三甲基甲硅烷基;

通式 (VIIIa) 化合物可通过用三烷基甲硅烷基氯或三烷基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (triflate) 和三乙胺在 MDC 中处理通式 (VIII) 化合物制备。

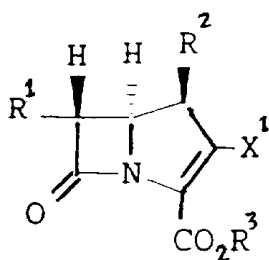
如果通式 (IXa) 中的氨基保护基 R^{13} 需要在以后的步骤中除去, 可通过常规方法做到, 如弱酸处理, 例如当 R^{13} 为三甲基甲硅烷基时, 使用甲醇和盐酸或对甲苯磺酸吡啶盐。

通式 (VIII) 化合物是本领域内熟知的, 可通过下列实施例中的标准合成方法获得。

通式 (IX) 化合物是本领域内熟知的, 可通过下列例子中的标准合成方法获得。例如, Het., 1982, 17, 201 (IX, R^1 为 1-羟基乙基) 和 EP 0 234 484 (IX, R^1 为 1-氟乙基)。

R^1 为氨基取代的烷基或环烷基的通式(I)化合物可通过常规方法将相应的 R^1 含羟基的通式(I)化合物使用Mitsunobu型叠氮置换其羟基,接着催化还原,如J Chem Soc. Perkin I.1982, 3011.中描述的方法来制备。

通式(I)化合物还可通过下述方法制备,该方法包括通式(X)化合物:



(X)

其中, R^1 和 R^2 定义如上, R^3 为易离去的羧基保护基, 且 X^1 为离去基团,

与通式(XI)化合物反应:



其中, M为金属且R定义如上;

反应条件是在根据金属的特性选择的交叉-偶合反应催化剂存在下的交叉-偶合反应条件下进行的, 反应后, 如需要可除去保护基和/或将产物转化为盐。

合适的保护基 R^3 包括4-甲氧苄基, 4-硝基苄基。

合适的离去基团 X^1 的例子包括例如, 三氟甲烷磺酰氧, 甲烷磺酰氧, 4-甲苯磺酰氧, 氟磺酰氧, 氯, 溴, 碘和二苯氧磷酰氧。

对于金属基团M合适的金属是本领域内公知的, 包括锡, 铝,

锌，硼，汞和镉。

金属基团M优选的例子包括例如 $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ ， $B(OR)_2$ 和 $ZnCl$ ，其中 R^{14} ， R^{15} 和 R^{16} 可相同或不同，分别是 (C_{1-6}) 烷基。优选地，金属基团M为有机锡烷 $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ ，且 $R^{14} = R^{15} = R^{16} =$ 甲基或正丁基。

合适的交叉-偶合催化剂是本领域内公知的，包括钯化合物，特别是钯(0)和钯(II)化合物，如在“Palladium Reagents in Organic Synthesis”，RF Heck Academic Press Ltd. 1985。其中的例子包括三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)，四(三苯基膦)钯(0)，反式二甲基双(三苯基膦)钯(II)，和乙酸钯(II)，苄基双(三苯基膦)钯(II)氯化物，双(三苯基膦)钯(II)二氯化物。这些钯试剂优选与卤化物如氯化锌或氯化锂结合使用，并可任意存在钯的膦配体，例如化合物三芳基膦，如三(4-甲氧苯基)膦或三(2, 4, 6-三甲氧苯基)膦；三杂芳基膦，如三咪唑基膦，或三芳基膦，如三苯基膦。

当M是有机锡烷 $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ -时，优选的催化剂系统是三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)，并在氯化锌和膦化合物存在下。当M是 $ZnCl$ ，优选的催化剂是三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)，并在膦化合物存在下。

反应适宜在惰性非质子传递极性配位溶剂如四氢呋喃，乙醚，二噁烷，2-二甲氧乙烷，乙腈，二甲基甲酰胺，二甲基亚砷等中，在干燥，惰性气体如氩气氛围下进行。一般地，反应起始温度较低，如约 $-78^{\circ}C$ ，反应的最后相在室温。

在EP 0 444 889 (Merck & Co.)和EP 0 430 037 (Banyu Pharmaceutical Co.)中有类似方法的描述，其中M为有机锡烷。

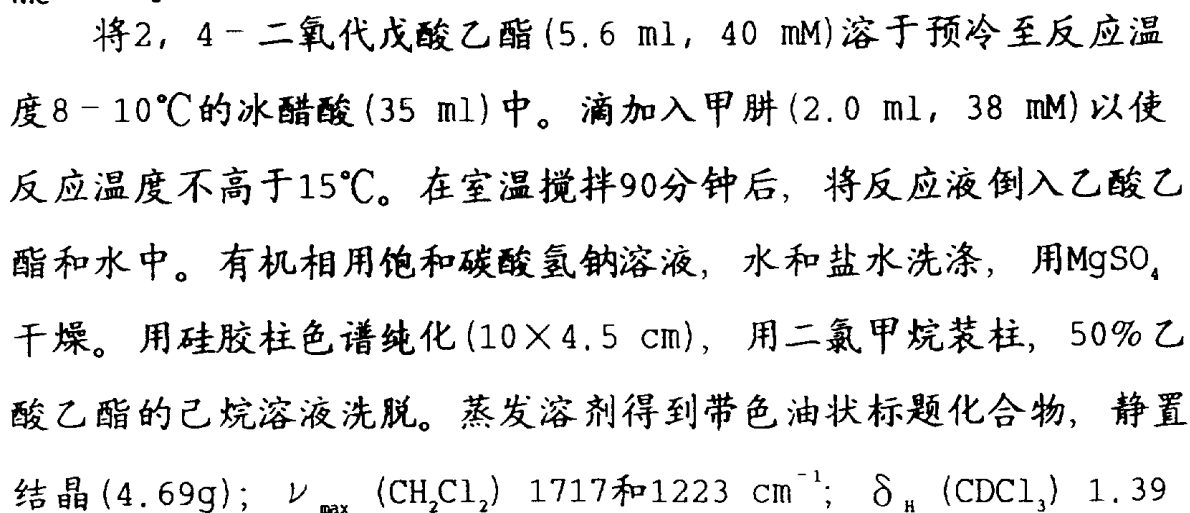
通式(X)的化合物是本领域内公知的，可按照在EP 0 444 889

Figure 1. The effect of the number of trials on the number of correct responses. The number of correct responses was significantly higher than the number of incorrect responses in all cases. The number of correct responses was significantly higher than the number of incorrect responses in all cases. The number of correct responses was significantly higher than the number of incorrect responses in all cases.

下列实施例举例说明本发明，并不以任何方式限制本发明的范围。一般说明：溶液使用无水硫酸镁干燥，且溶剂在减压下使用旋转蒸发仪除去。硅胶柱色谱使用Merck硅胶60，颗粒度 $< 0.063\text{ mm}$ 。另注：Me, Et, ^tBu, Ac, Ph分别为甲基，乙基，叔丁基，乙酰基，苯基。

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1, 5 - 二甲基吡唑 - 3 - 基)
- 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

1, 5-二甲基吡唑-3-羧酸乙酯



(3H, t, J 7.13 Hz), 2.30 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.39 (2H, q, J 7.21 Hz), 6.57 (1H, s); E.I. m/e 168 (25%)。

制备2

3-乙酰基-1,5-二甲基吡唑

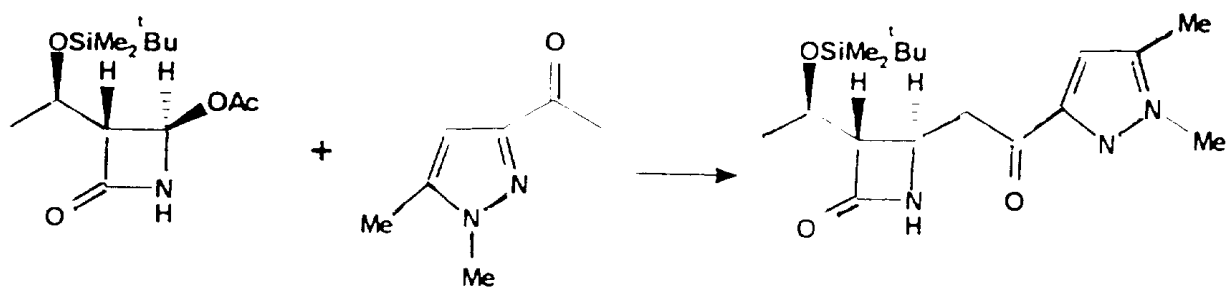


将1,5-二甲基吡唑-3-羧酸乙酯(3.59 g, 21.4 mM)溶于无水四氢呋喃(70 ml)中并冷却到 -100°C 在氩气氛围下吹气。然后快速滴加入三甲基甲硅烷基氯(13.5 ml, 107 mM)。然后滴加入甲基锂(77.7 ml, 1.1 M的乙醚溶液, 85.5 mM), 使中间反应温度不超过 -85°C 。滴加完毕后多相反应允许升温至室温。真空除去大部分溶剂, 然后用乙醇(6 ml)再用水(6 ml)处理。剧烈搅拌5分钟后, 混合物用乙酸乙酯和水稀释。用饱和碳酸氢钠溶液将pH调到7。分出有机相用盐水洗涤用 MgSO_4 干燥。用硅胶柱色谱纯化(12 $\times$ 4.25 cm), 用二氯甲烷装柱, 先用40%再用60%的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。除去溶剂得到带色油状标题化合物, 室温静置固化(1.42 g):

ν_{max} (CH_2Cl_2) 1679, 1551, 1448和1373 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 2.30 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.53 (1H, d, J 0.55 Hz); E.I. m/e 138 (95%), NH_3DCI m/e 139 (100%)。

制备3

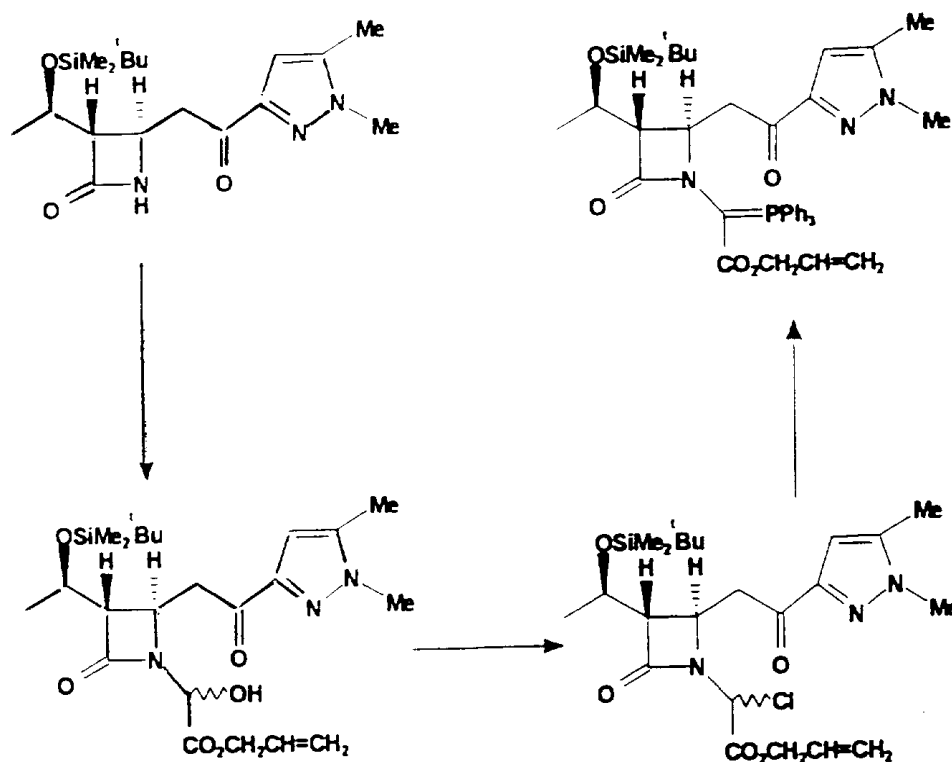
(3S, 4R) - [(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧乙基] - 4 - [(1,5-二甲基吡唑-3-基羰基)甲基]氮杂环丁-2-酮



在氩气氛围下，将3-乙酰基-1,5-二甲基吡唑(0.770 g, 5.1 mM)溶于无水四氢呋喃(10 ml)中。将溶液冷却至 -78°C 并快速滴加入六甲基二硅氮锂(1M己烷溶液, 5.1 ml; 5.1 mM)。在 -78°C 搅拌30分钟后加入4-乙酰氧-3-[(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧乙基]-氮杂环丁-2-酮的THF(10 ml)溶液。在 -78°C 继续搅拌2小时。将反应液用饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯处理。升温至室温后，有机相用水和盐水处理，用 MgSO_4 干燥。用硅胶柱色谱纯化(10 $\times$ 3 cm)，用二氯甲烷装柱，用70%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。分离出胶状标题化合物(0.539 g)。 ν_{max} (CH_2Cl_2) 3411, 1761, 和 1679 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 0.08 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.21 (3H, d, J 6.28 Hz), 2.31 (3H, s), 2.89 (1H, dd, J 4.84, 2.37 Hz), 3.13 (1H, dd, J 17.12, 10.05 Hz), 和 3.48 (1H, dd J 17.10, 3.41 Hz) (ABX), 3.84 (3H, s), 4.09 (1H, dt, J 9.13, 2.46 Hz) 4.13-4.25 (1H, m), 6.09 (1H, bs), 和 6.54 (1H, s); m/e 365.2134 ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 理论值 365.2135)。

制备4

{(3S, 4R) - [(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧乙基] - 4 - [(1, 5-二甲基吡唑-3-基羧基)甲基] - 2-氮杂环丁烷-1-基} 三苯基-正膦亚基乙酸烯丙酯



在氩气氛围下，共沸除水条件下，将(3*S*, 4*R*) - 3 - [(*R*) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧乙基] - 4 - [(1, 5 - 二甲基吡唑 - 3 - 基羰基)甲基]氮杂环丁 - 2 - 酮(0.736 mg, 2.0 mM)和乙醛酸烯丙酯一水合物(0.662 g, 5.0 mM)溶于苯(25 ml)中，并将混合物加热回流。反应回流1小时后冷却至室温。加入三乙胺(约4滴)并将反应混合物在室温搅拌16小时。减压蒸除溶剂，剩余物溶于70%乙酸乙酯的己烷溶液。用硅胶柱色谱纯化(12×3 cm)，用70%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。分离得到1:1的非对映的hemiaminals，为黄色油状物(0.983g)； $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂) 3683, 3517(broad), 1757, 1677, 和1375 cm⁻¹。

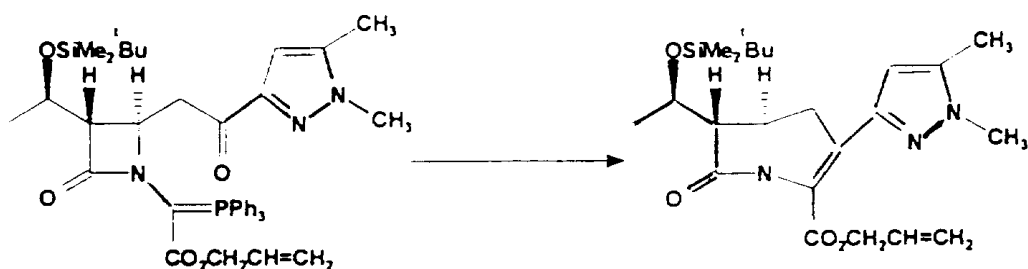
在氩气氛围下，-10℃，用2, 6 - 二甲基吡啶(0.357 ml, 3.0 mM)和亚硫酸氯(0.225 ml, 3.0 mM)处理THF (15 ml)中的非对映的hemiaminals混合物(0.983 g, 2.0 mM)。混合物-10℃搅拌1小时，

所得多相溶液用甲苯处理，并通过Keiselguhr过滤。减压蒸除溶剂。所得剩余物用甲苯研制，并通过Keiselguhr过滤。减压蒸除溶剂得到黄色油状的非对映的氯化物混合物(1.064 g)。

将上述产物溶于二噁烷(6 ml)，并在氩气氛围下，用三苯膦(2.15 g, 8 mM)和2, 6-二甲基吡啶(0.262 ml, 2.2 mM)处理。反应液在室温搅拌4小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯，所得有机相连续用5%柠檬酸(a.q.)，饱和碳酸氢钠(a.q.)和盐水洗涤。用MgSO₄干燥后除去溶剂，粗产物用硅胶柱色谱纯化(10×4.5 cm)，用二氯甲烷装柱，70%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。分离出泡沫状标题化合物(1.01 g)。ν_{max} (CH₂Cl₂) 1736, 1678, 和1610 cm⁻¹; m/e (NH₄DCI) 724 (MH⁺), (EI) 723 (M⁺)。

制备5

{(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧乙基] - 2 - [(1, 5 - 二甲基吡唑 - 3 - 基)碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙酯}

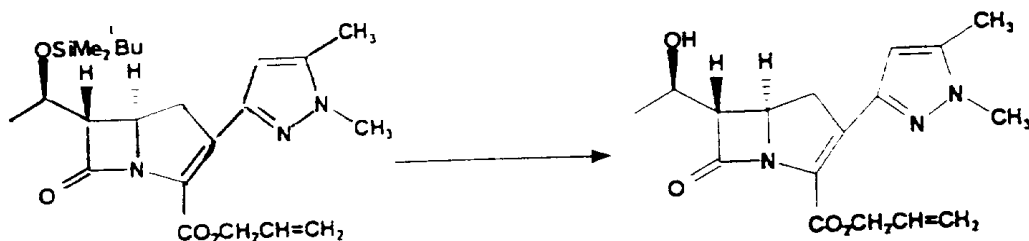


在氩气氛围下，将制备2获得的正膦(0.75 g)和氢醌(1 mg)溶于无水甲苯(75 ml)中。将反应物加热至回流并搅拌5小时。冷却后，蒸除溶剂，产物用硅胶柱色谱纯化(7×3 cm)，用二氯甲烷装柱，用50%乙酸乙酯的己烷溶液，再用乙酸乙酯洗脱。分离出结晶固体标题化合物(0.314 g); m.p. (乙酸乙酯/己烷)119°C。ν_{max} (CH₂Cl₂) 2931, 1773, 1716, 1600, 和1548 cm⁻¹; δ_H (CDCl₃) 0.09 (6H,

s), 0.08 (9H, s), 1.27 (3H, d, J 6.2 Hz) 2.27 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J 6.68, 2.74 Hz), 3.23 (1H, dd, J 18.44, 9.06 Hz) 和 3.54 (1H, dd, J 18.37, 9.98 Hz) (ABX), 3.77 (3H, s), 4.11-4.27 (2H, m), 4.67-4.86 (2H, m) 5.25 (1H, dd, J 10.54, 1.21 Hz), 5.45 (1H, dd, J 17.25, 1.58 Hz), 5.91-6.07 (1H, m) 7.02 (1H, s); m/e 445.2395 (C₂₃H₃₅N₃O₄Si 理论值 445.2397)。

制备6

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [(1, 5 - 二甲基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙酯

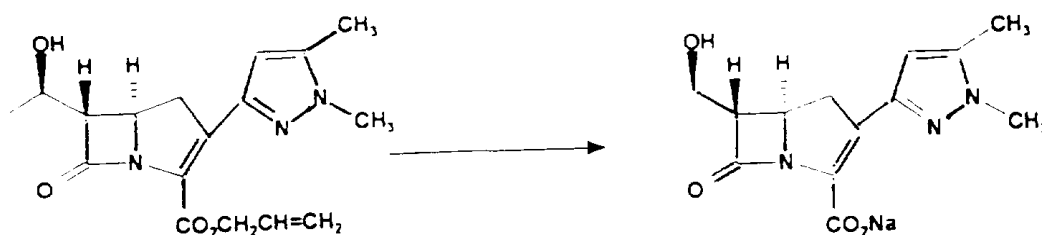


将制备3获得的叔丁基二甲基甲硅烷基醚 (0.355 g, 0.68 mM) 溶于无水THF (40 ml) 中, 并用冰醋酸 (0.411 mg) 和四正丁基氟化铵 (2.05 ml, 1.0 M 的THF溶液) 处理, 然后室温搅拌24小时。将混合物用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层用MgSO₄干燥并减压蒸馏。剩余物用硅胶柱色谱纯化 (4×2.5 cm), 用乙酸乙酯, 再用2% 甲醇的乙酸乙酯溶液装柱和洗脱。除去溶剂, 得到结晶固体标题化合物 (0.071 g)。ν_{max} (CH₂Cl₂) 3603, 3506, 2973, 1774, 1719 (shoulder), 和1702 cm⁻¹; δ_H (d₆-丙酮) 1.28 (3H, d, J 6.3 Hz), 2.22 (3H, s), 2.94-3.34 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J 18.5, 10.1 Hz), 3.78 (3H, s), 4.05-4.25 (2H, m), 4.64-4.83 (2H, m) 5.18-5.24 (1H, m), 5.43-5.52

(1H, m), 5.92 – 6.05 (1H, m), 6.96 (1H, s); m/e 331.1534
(C₁₇H₂₁N₃O₄ 理论值 331.1532)。

制备7

(5R, 6S) – 6 – [(R) – 1 – 羟乙基] – 2 – [(1, 5 – 二甲基吡唑 – 3 – 基) 碳代青霉 – 2 – 烯 – 3 – 羧酸钠



将制备4得到的烯丙酯 (0.017 g, 0.21 mM), 三苯膦 (0.006 g, 0.021 mM), 2 – 乙基己醇钠 (0.428 ml, 0.5 M 乙酸乙酯溶液) 和四 (三苯膦) 钯 (0) (0.008 mg, 0.006 mM) 在二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:1, 8 ml) 中的溶液在氩气氛围下搅拌1小时。真空除去溶剂直至出现沉淀, 将此多相混合物转入离心管中, 离心前加入醚研制, 离心后除去上清液。再用醚研制固体, 离心并倾析收集固体。将固体在氩气流下干燥, 再将固体溶于水并过滤 (GF/F, 0.7 μm)。冷冻干燥后分离得到白色松散的固体标题化合物 (0.044 g); λ_{max} (H₂O) 297.5 nm (ε 8769); ν_{max} (KBr disc) 1795, 1771, 1612, 和 1586 cm⁻¹; δ_H (D₂O) 1.28 (3H, d, J 6.42 Hz), 2.23 (3H, s), 3.16 – 3.21 (2H, m), 3.47 (1H, dd, J 5.93, 2.85 Hz) 3.70 (3H, s), 4.21 – 4.28 (2H, m), 6.43 (1H, s); m/e (硫甘油, FAB) 314 (MH⁺), 336 (MNa⁺)。

实施例2

(5R, 6S) – 6 – [(1R) – 1 – 羟乙基] – 2 – (1 – 苯基吡唑 – 3 – 基) 碳

代青霉-2-烯-3-羧酸钠

制备1

(5R, 6S)-6-[(1R)-羟乙基]-2-(1-苯基吡唑-3-基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸对硝基苄酯

在氩气氛围下, 将(3R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-2-氧代-碳代青霉烯-3-羧酸对硝基苄酯(460 mg, 1.32 mmol)在THF (14 ml)中的溶液在丙酮/干冰浴中冷却, 向其中加入二异丙胺(215 μ l, 1.53 mmol), 过5分钟后再加入三氟甲烷磺酸酐(255 μ l, 1.52 mmol)。所得黄色溶液在冷却下搅拌30分钟。

同时, 在氩气氛围下, 将三苯膦(42 mg, 0.14 mmol)加入到 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63 mg, 0.07 mmol)的THF (5 ml)溶液中。室温搅拌5分钟后, 将此深红色溶液加入到粗的三氟甲磺酸酯溶液中, 且烧瓶用THF (2 ml)漂洗。将氯化锌(2.76 ml, 1.0 M的乙醚溶液, 2.76 mmol)和氯化锂固体(117 mg, 2.76 mmol)加入混合物, 然后再加入1-苯基-3-三丁基甲锡烷基-吡唑(600 mg, 1.38 mmol)的THF (10 ml)溶液(使用T.Sakamoto, F.Shiga, D.Uchiyama, Y.Kondo and H.Yamanaka, Heterocycles, 1992, 33, 813中描述的方法制备)。将反应混合物从冷浴中移开并搅拌3小时。然后将混合物浓缩, 色谱纯化(硅胶, 乙酸乙酯/己烷), 部分纯化的产物用醚研制, 得到标题化合物(417 mg, 67%)。 $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1776, 1722

cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 8.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.70 (4H, m), 7.47 (3H, m), 7.32 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 5.56 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 5.30 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 4.31 (2H, m), 3.78 (1H, dd, $J=18.8, 10.0$ Hz), 3.45

(1H, dd, $J = 18.8, 9.0$ Hz), 3.28 (1H, dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz), 1.74 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 1.41 (3H, d, $J = 6.3$ Hz); m/z 474.1545 (M^+), 计算值 $C_{25}H_{22}N_4O_6$ 474.1538。

制备2

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1 - 苯基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

将制备1得到的产物(260 mg, 0.43 mmol)悬浮于THF (1 ml)中, 用(1:3) THF/0.35 M磷酸盐缓冲液(pH 6), 接着用锌粉(2g, 0.03mol)处理。将混合物在室温快速搅拌2小时。过滤混合物, 剩余物用水彻底洗涤。将滤液的pH调至7, 然后用乙酸乙酯洗涤。将水相浓缩至约10 ml, 粗产物用反相色谱纯化(HP 20SS, THF/水混合物)。将含有产物的部分浓缩并冷冻干燥, 得到标题化合物(72 mg, 46%)。UV (H_2O) λ_{max} 307 nm (16027); ν_{max} (KBr disc) 1750 cm^{-1} ; δ_H (D_2O) 8.02 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.49 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.23 (2H, m), 3.48 (1H, dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz), 3.27 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 1.27 (3H, d, $J = 6.3$ Hz); m/z (硫甘油) 384 (MNa^+), 362 (MH^+)。

实施例3

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

制备1

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 羟乙基] - 2 - (1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸对硝基苄酯

按照实施例2制备1的方法得到标题化合物(185 mg, 65%)。 $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1775, 1713 cm^{-1} ; δ_{H} (d^6 丙酮) 8.26 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 5.37 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.28 (1H, td, $J = 9.6, 2.6$ Hz), 4.19 (1H, quintet, $J = 6.1$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.60 (1H, dd, $J = 18.7, 9.9$ Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 18.7, 9.0$ Hz), 3.36 (1H, dd, $J = 6.3, 3.0$ Hz), 1.47 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.31 (3H, d, $J = 6.2$ Hz); m/z 412.1389 (M^+), 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$, 412.1384。

制备2

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

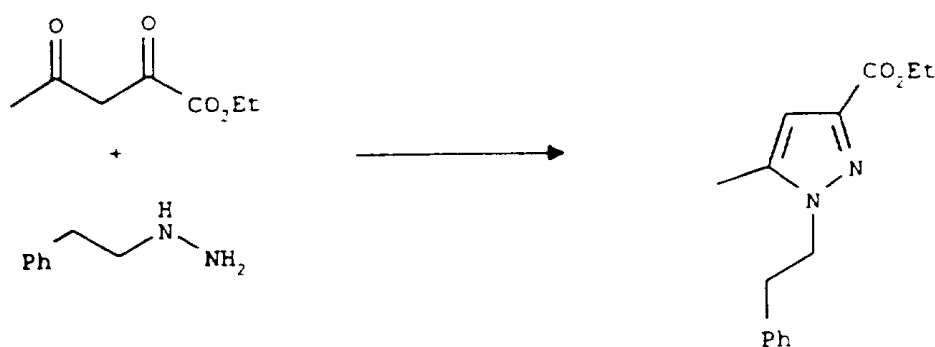
将制备1得到的化合物按照实施例2制备2的方法脱保护, 得到标题化合物(16.7 mg, 13%)。UV (H_2O) $\lambda_{\max}$ 296 nm (7413); $\nu_{\max}$ (KBr disc) 1761 cm^{-1} ; δ_{H} (D_2O) 7.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.28 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.50 (1H, m), 3.28 (1H, dd, $J = 17.0, 8.6$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 17.0, 9.7$ Hz), 1.31 (3H, d, $J = 6.5$ Hz)。

实施例4

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - (5 - 甲基 - 1 - 苯基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

制备1

5 - 甲基 - 1 - 苯基吡唑 - 3 - 羧酸乙酯

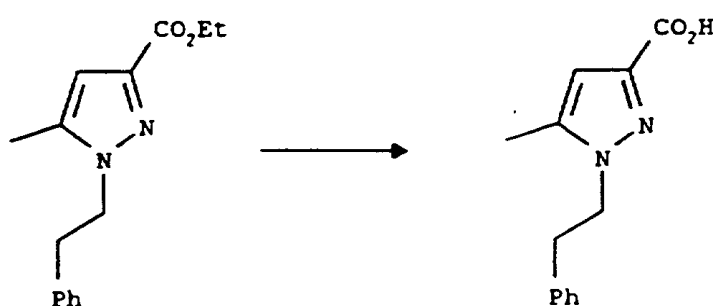


按照实施例1制备1的方法，从苯乙基肼(3.92 g, 0.029 M) (从J.H. Biel US专利3,000,903中描述的方法获得)和2,4-二氧代戊酸乙酯(4.55 g, 0.029 M)制备得到黄色油状标题化合物(3.84 g, 52%)。

$\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1720 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.40 (3H, t, J 7 Hz), 1.90 (3H, s), 3.14 (2H, t, J 7 Hz), 4.30 (2H, t, J 7 Hz), 4.41 (2H, q, J 7 Hz), 6.48 (1H, s), 6.97–7.09 (2H, m), 和7.20–7.37 (3H, m); E.I.m/e 258。

制备2

5-甲基-1-苯基吡唑-3-羧酸

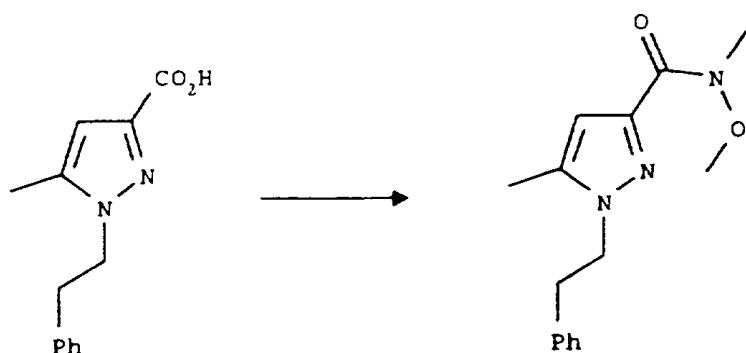


将5-甲基-1-苯基吡唑-3-羧酸乙酯(3.84 g, 14.9 mM)的乙醇(30 ml)溶液与氢氧化钠(0.6 g, 14.9 mM)在室温搅拌3天。然后用乙酸乙酯和水稀释混合物并分层。有机相进一步用水萃取。合并水萃取物并用5 M盐酸酸化至pH 2.0, 再用二氯甲烷萃取。有机萃取

物用 MgSO_4 干燥, 蒸发得到标题化合物(3.24 g, 95%)。 ν_{max} (CH_2Cl_2) 1759和1699 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.91 (3H, s), 3.16 (2H, t, J 7 Hz), 4.31 (2H, t, J 7 Hz), 6.54 (1H, s), 6.98–7.10 (2H, m), 和7.20–7.37 (3H, m)。

制备3

5-甲基-1-苯基吡唑基-(N-甲氧-N-甲基)甲酰胺

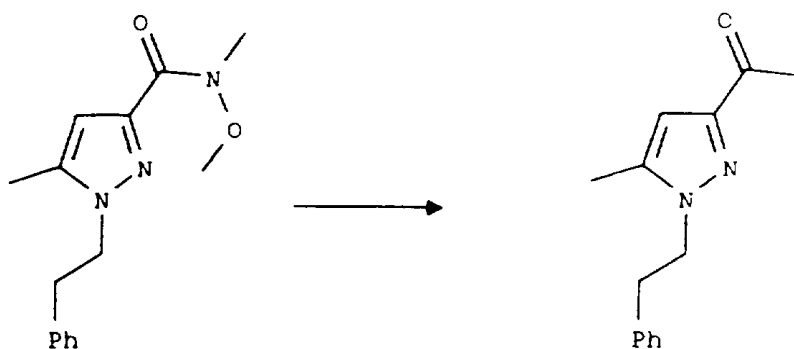


用草酰氯(1.4 ml, 16.9 mM)处理5-甲基-1-苯基吡唑-3-羧酸酯(3.24 g, 14.1 mM)的二氯甲烷(50 ml)和二甲基甲酰胺(1滴)溶液。混合物搅拌1.5小时得到澄清溶液, 将其蒸发至干。剩余物溶于甲苯并蒸发。将酰基氯溶于氯仿(75 ml)并加入N, O-二甲基羟胺(1.5 g, 15.4 mM)。将混合物冷却至低于 5°C , 并保持此温度同时加入吡啶(2.5 ml, 30.8 mM)。加完后, 将混合物在室温搅拌1.5小时, 然后蒸发。剩余物溶于1:1的二氯甲烷, 乙醚和盐水中。分出有机相, 用 MgSO_4 干燥并蒸发。用硅胶纯化, 50–67%的乙酸乙酯己烷溶液洗脱, 得到灰白色固体(3.37 g, 88%)。 ν_{max} (CH_2Cl_2) 1641 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.93 (3H, s), 3.14 (2H, t, J 7 Hz), 3.44 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.28 (2H, t, J 7 Hz), 6.43 (1H, s), 7.00–7.10 (2H, m), 和7.15–7.35 (3H, m);

NH_3DCI m/e 274 (100%)。

制备4

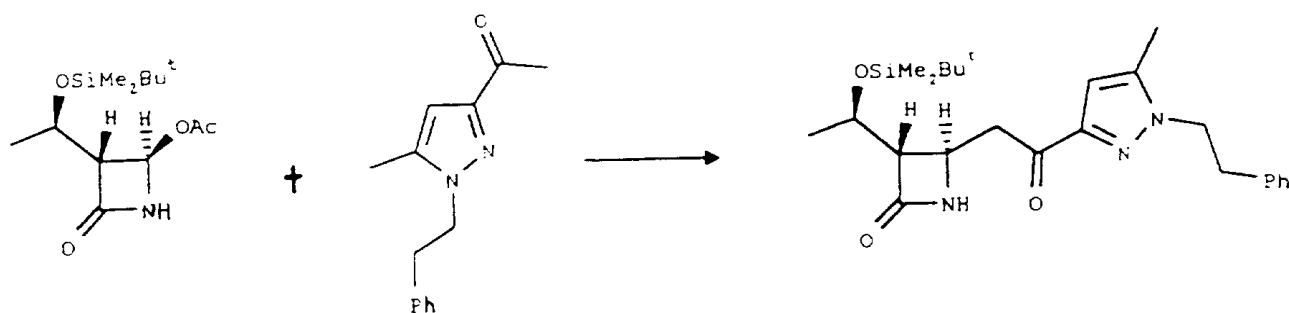
3-乙酰基-5-甲基-1-苯乙基吡唑



将5-甲基-1-苯基吡唑基-3-基-(N-甲氧-N-甲基)甲酰胺 (3.37 g, 12.3 mM) 的THF (30 ml) 溶液冷却至低于 0°C ，保持此温度同时滴加入3.0 M甲基溴化镁的THF (8.6 ml, 25.9 mM) 溶液。混合物在 0°C 搅拌1.75小时然后倒入用冰冷却的5%盐酸乙醇溶液。用1:1的二氯甲烷，乙醚和盐水稀释混合物。水相再用1:1的二氯甲烷，乙醚萃取，合并有机萃取物，用 MgSO_4 干燥并蒸发。用硅胶纯化，得到标题化合物 (2.65 g, 94%)。 ν_{max} (CH_2Cl_2) 1680 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.91 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.15 (2H, t, J 7 Hz), 4.28 (2H, t, J 7 Hz), 6.44 (1H, s), 6.96–7.07 (2H, m), 和 7.18–7.37 (3H, m); E.I. m/e 228 (93%)。

制备5

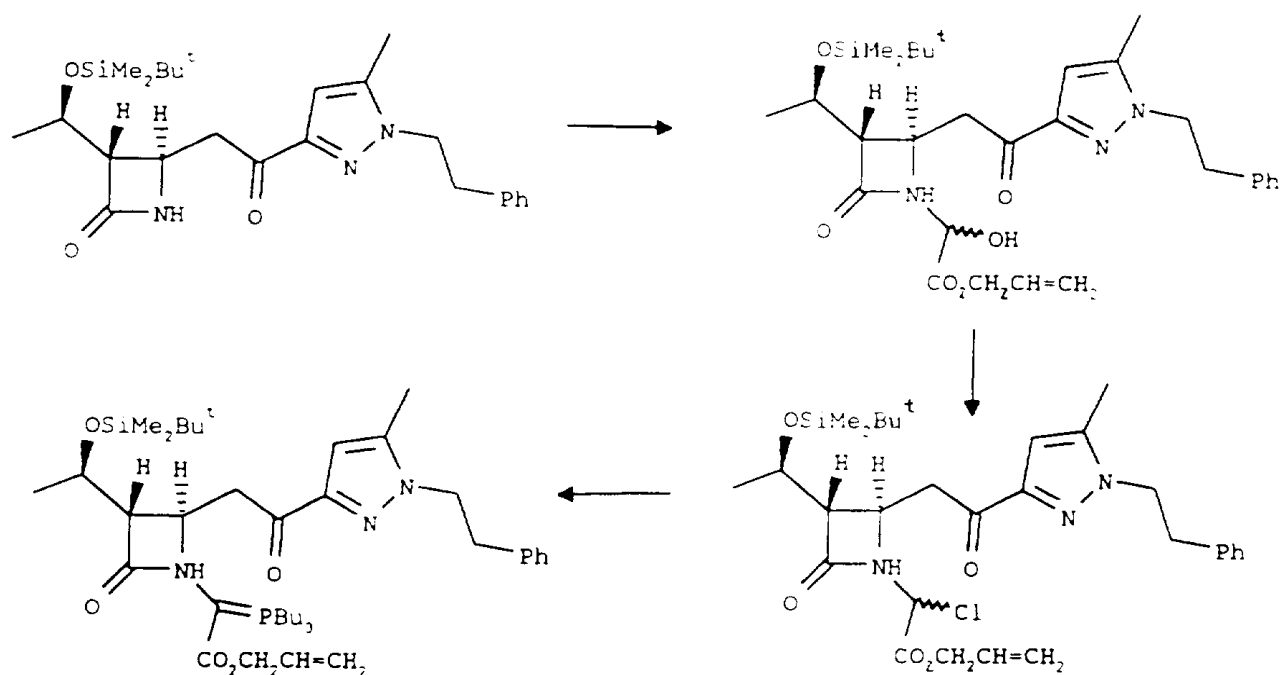
(3S, 4R) - [(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧乙基] - 4 - [(5-甲基-1-苯乙基吡唑-3-基羰基) 甲基] 氮杂环丁-2-酮



3-乙酰基-5-甲基-1-苯乙基吡唑(2.65 g, 11.6 mM)的THF (80 ml)溶液冷却至 -70°C , 用1 M六甲基二硅氮锂的己烷(11.6 ml)溶液处理。混合物在 -70°C 搅拌0.5小时, 然后用4-乙酰氧-3-[(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧乙基]氮杂环丁-2-酮的THF (20 ml)溶液处理。混合物在 -70°C 再搅拌3小时。加入饱和氯化铵溶液, 再加入乙酸乙酯。将混合物升温至室温, 分出有机相, 用水和盐水洗涤, MgSO_4 干燥, 并蒸发。用硅胶纯化, 50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到浅黄色固体标题化合物(2.11 g, 80%)。 ν_{max} (KBr) 1734和1680 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.23 (3H, d, J 7 Hz), 1.91 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J 5.2 Hz), 3.08-3.29 (3H, m), 3.53 (1H, dd, J 3.17 Hz), 4.05-4.34 (4H, m), 6.13 (1H, brs), 6.45 (1H, s), 6.95-7.07 (2H, m), 和7.13-7.38 (3H, m); NH_3DCI m/e 456 (84%)。

制备6

{(3S, 4R) - [(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧乙基] - 4 - [(5-甲基-1-苯乙基吡唑-3-基羰基)甲基] - 2-氮杂环丁烷-1-基} 三丁基正膦亚基乙酸烯丙酯



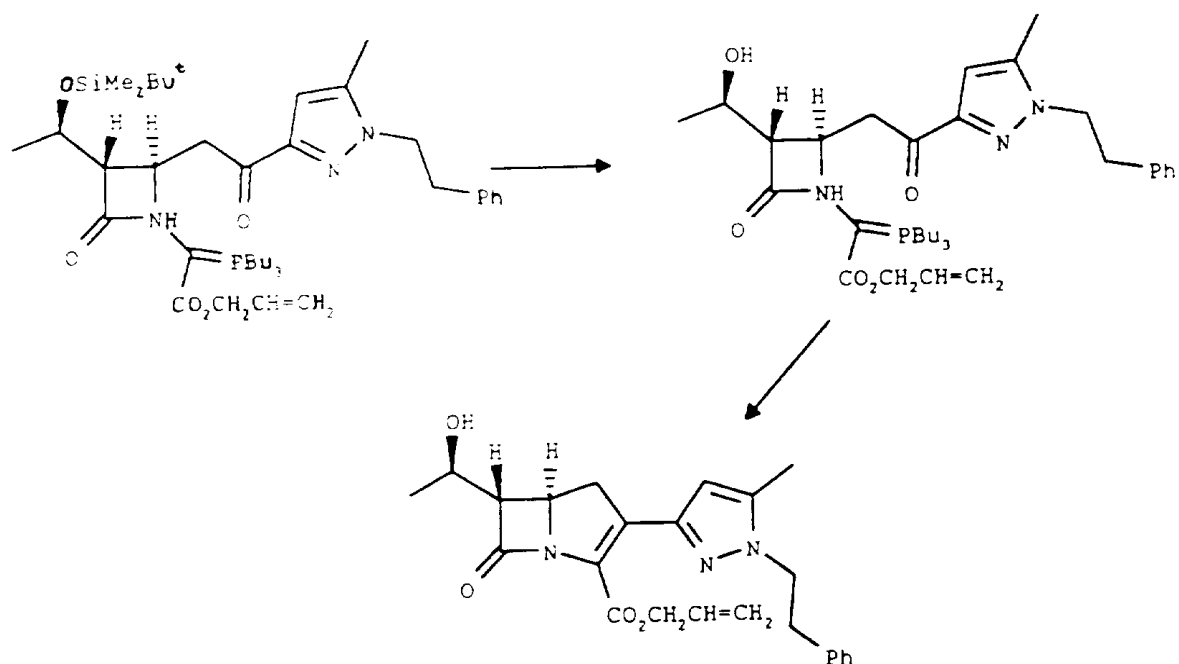
在氩气氛围下，其沸除水条件下，将(3S, 4R)-[(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧乙基]-4-[(5-甲基-1-苯乙基吡唑-3-基羰基)甲基]氮杂环丁-2-酮(2.11 g, 4.64 mM)和乙醛酸烯丙酯一水合物(1.2 g, 9.1 mM)合并于甲苯(175 ml)中，并将混合物加热回流。14小时后冷却至室温，蒸发至少量并用硅胶纯化，用50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，得到黄色油状物(1.47 g, 56%); NH_3DCI m/e 456 (50%)。

在氩气氛围下，将非对映异构的hemiaminals混合物(1.1 g, 1.93 mM)的THF(50 ml)溶液冷却至 -10°C ，连续用2, 6-二甲基吡啶(0.33 ml, 2.8 mM)和亚硫酸氯(0.22 ml, 2.5 mM)处理。所得混合物在 -5 至 -10°C 搅拌0.75小时，然后用甲苯稀释，并通过硅藻土过滤并蒸发。将上述产物溶于二噁烷(10 ml)，并在氩气氛围下，用三丁基膦(1.1 ml, 5.5 mM)处理。搅拌1.5小时后，用乙酸乙酯稀释，并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥并蒸发。

用硅胶纯化，33-50%的乙酸乙酯的己烷溶液洗脱得到无色油状物(1.016 g, 70%)。 $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1737, 1677, 和 1604 cm^{-1} 。

制备7

{(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [(5 - 甲基 - 1 - 苯乙基吡唑 - 3 - 基)羰基]甲基} - 2 - 氮杂环丁烷 - 1 - 基}三丁基正膦亚基乙酸烯丙酯

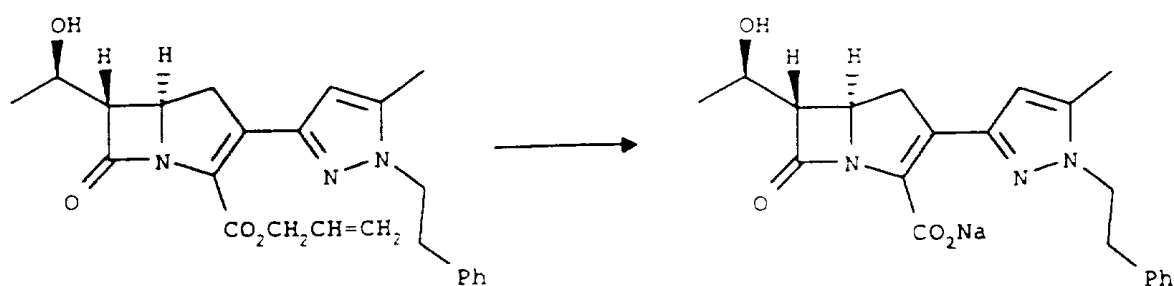


用2 M盐酸(8.1 ml)处理{(3S, 4R) - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基硅烷氧乙基] - 4 - [(5 - 甲基 - 1 - 苯乙基吡唑 - 3 - 基羰基)甲基] - 2 - 氮杂环丁烷 - 1 - 基}三丁基正膦亚基乙酸烯丙酯(0.7 g, 0.9 mM)的甲醇(30 ml)溶液并搅拌2小时。将溶液蒸发至少量并用乙酸乙酯萃取两次。合并有机萃取物，用盐水洗涤， MgSO_4 干燥并蒸发。剩余物用甲苯(5 ml)稀释并蒸发。剩余物溶于甲苯(30 ml)并加热回流2小时，然后冷却并蒸发至少量。用硅胶纯化，乙酸乙酯洗脱，得到油状物(0.164 g, 42%); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1774和 1717 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.37 (3H, d, J 6 Hz), 1.93 (3H, s), 3.09 (3H, t,

J 7 Hz), 3.22 (1H, m), 3.32 (1H, dd, J 9, 19 Hz), 3.64 (1H, dd, J 10, 19 Hz), 4.12–4.37 (4H, m), 4.64–4.90 (2H, m), 5.29 (1H, dd, J 1, 9 Hz), 5.47 (1H, dt, J 1.5, 16 Hz), 5.90–6.10 (1H, m), 6.94 (1H, s), 6.97–7.09 (2H, m), 和 7.15–7.35 (3H, m); m/e 421.2001 ($C_{24}H_{27}N_3O_4$ 理论值 421.2002)。

制备8

{(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟乙基]-2-[(5-甲基-1-苯乙基吡唑-3-基)]碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠



连续用三苯基膦(0.014 g, 0.05 mM), 2-乙基己醇钠(0.073 g, 0.04 mM)的乙酸乙酯(1.5 ml)溶液, 四(三苯基膦)钯(0.022 g, 0.019 mM)处理{(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟乙基]-2-[(5-甲基-1-苯乙基吡唑-3-基)]碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙酯(0.21 g, 0.48 mM)在1:1的二氯甲烷, 乙酸乙酯中的溶液。将混合物室温搅拌20分钟, 然后蒸发至较小体积并移入离心管。使氩气流通过混合物表面除去剩余溶剂。剩余物用乙醚研制, 然后离心除去上清液。重复此过程两次, 剩余有机固体在Diaion HP 20SS树脂上纯化, 用水, THF混合溶剂洗脱。冷冻干燥后得到浅黄色松散固体标题化合物(0.087 g, 45%); $\lambda_{\max}$ (H_2O) 298.5 nm (ϵ 8611); $\nu_{\max}$ (KBr) 1752 cm^{-1} ; δ_H (D_2O) 1.28 (3H, d, J 6.4 Hz), 1.77 (3H, s),

3.04 (2H, t, J 6.5 Hz), 3.17 (2H, m), 3.45 (1H, m), 4.22 (4H, m), 6.28 (1H, s), 6.90–7.08 (2H, m), 和7.23 (3H, m); m/e (甘油, FAB) 404 (MH^+), 426 (MNa^+).

实施例5

(5R, 6S)–6–[(R)–1–羟乙基]–2–[1–(2–苯乙基)吡唑–3–基]碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠

制备1

4–硝基苄基–2–苯乙基甘氨酸

将4–硝基苄基溴代乙酸酯(9.9 g, 36 mM)的二氯甲烷(50 ml)溶液滴加处理用冰冷却的苯乙胺(4.51 ml, 36 mM)的二氯甲烷(100 ml)和三乙胺(5.5 ml, 39.6 mM)的溶液中。混合物在室温搅拌2.5小时, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液, 盐水洗涤, MgSO_4 干燥并蒸发。用硅胶纯化, 30–100% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到橙色油状物(7.23 g, 64%); U_{max} (CH_2Cl_2) 1766, 1608, 和1526 cm^{-1} ; d_{H} (CDCl_3) 2.78–2.95 (4H, m), 3.52 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.16–7.39 (5H, m), 7.50 (2H, d, J 8 Hz), 和8.22 (2H, d, J 8 Hz);

EI m/e 315 (MH^+).

制备2

3–(2–苯乙基)–1, 2, 3–二噁唑–5–酮

将4–硝基苄基–2–苯乙基甘氨酸(7.23 g, 23 mM)的乙醇(50 ml)溶液与饱和碳酸氢钠水溶液(20 ml)在10% 钯–炭(0.4 g)存在下氢化。1.25小时后, 将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(20 ml)稀释, 并通过硅藻土过滤。减压除去乙醇, 含水混合物用二氯甲烷洗涤, 并

蒸发至干。剩余物用5 M盐酸处理。过滤白色固体沉淀用1 M HCl洗涤。将上述获得的酸悬浮于12% 盐酸(200 ml)并用亚硝酸钠(3.6 g, 52 mM)处理。将混合物加热到60°C过夜然后蒸发至干。剩余物用丙酮研制然后过滤除去不溶固体。滤液蒸发得到N-亚硝基-2-苯乙基甘氨酸(2.6 g, 54%)。U_{max} (CH₂Cl₂) 1726和1461 cm⁻¹; d_H (CDCl₃) 3.04 (2H, t, J 7.5 Hz) 4.28 (2H, s), 4.40 (2H, t, J 7.5 Hz), 7.29 (5H, m), 和1290 (1H, br s)。

将N-亚硝基-2-苯乙基甘氨酸(2.6 g, 12.4 mM)溶于二氯甲烷(25 ml)溶液用冰冷却, 向其中滴加入三氟乙酸酐(2.6 ml, 18.4 mM)。冷却下搅拌25分钟, 混合物用碳酸氢钠固体和少量水中和。分层, 水相用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤, MgSO₄干燥, 蒸发得到油状标题化合物(1.79 g, 76%)。U_{max} (CH₂Cl₂) 1752和1424 cm⁻¹; d_H (CDCl₃) 3.25 (2H, t, J 7 Hz), 4.49 (3H, t, J 7 Hz), 6.12 (1H, s), 和7.10-7.42 (5H, m); EI m/e 190 (83%)。

制备3

1-(2-苯乙基)-3-(三丁基甲锡烷基)吡唑

将3-(2-苯乙基)-1, 2, 3-噁二唑-5-酮(1.79 g, 9.4 mM)的二甲苯(20 ml)溶液与乙炔基三丁基锡(5.56 ml, 19.2 mM)加热回流18小时。然后将混合物冷却, 用硅胶纯化, 0-20% 乙醚的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物(2.0 g, 46%); U_{max} (CH₂Cl₂) 1425 cm⁻¹; d_H (CDCl₃) 0.89 (9H, t, J 7 Hz), 1.03-1.16 (6H, m), 1.25-1.42 (6H, m), 1.52-1.71 (6H, m), 3.16 (2H, t, J 7 Hz), 4.41 (2H, t, J 7 Hz), 6.25 (1H, d, J 2 Hz), 7.01-

7.08 (2H, m), 和7.16-7.35 (4H, m); NH_3DCI m/e 463 (25%)。

制备4

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [1 - (2 - 苯乙基)吡唑 - 3 - 基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸4 - 硝基苄酯

按照实施例2制备1的方法, 从1 - (2 - 苯乙基) - 3 - (三丁基甲锡烷基)吡唑 (2.0 g, 4.3 mM) 制备标题化合物 (1.57 g, 73%); $U_{\max}$

(KBr) 1769, 1740, 1604和1523 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.40 (3H, d, J 6.5 Hz), 3.15 (3H, t, J 7 Hz), 3.26 (1H, m), 3.36 (1H, dd, J 9.19 Hz), 3.68 (1H, dd, J 10, 19 Hz), 4.20-4.41 (4H, m), 5.28, 5.54 (2H, ABq, J 14 Hz), 7.03-7.39 (5H, m), 7.69 (2H, d, J 8.5 Hz), 和8.23 (2H, d, J 8.5 Hz); m/e 502.1858 ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ 理论值 502.1852)。

制备5

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [1 - (2 - 苯乙基)吡唑 - 3 - 基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

将(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [1 - (2 - 苯乙基)吡唑 - 3 - 基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸4 - 硝基苄酯 (0.20 g, 0.4 mM) 的 THF (15 ml) 溶液和0.2 M pH 7.0的磷酸盐缓冲液 (15 ml) 和碳酸氢钠 (0.066 g, 0.79 mM) 在10% 钨 - 炭 (0.10g) 存在下氢化。3.5分钟后, 通过硅藻土过滤, 用水和碳酸氢钠溶液洗涤固体, 滤液用乙醚洗涤, 然后蒸发至较小体积, 用Diaion HP20SS树脂纯化, 0-2% 四氢呋喃的水溶液洗脱, 得到白色冷冻干燥的固体标题化合物 (0.051 g, 33%); $\lambda_{\max}$ (H_2O) 297.5 (ϵ 9961); $\nu_{\max}$ 1753, 1603和1591 cm^{-1} ; δ_{H} (D_2O) 1.36 (3H, d, J 6.5 Hz), 3.17 (2H, t, J 6.5 Hz),

3.20-3.35 (2H, m), 3.55 (1H, m), 4.25-4.40 (2H, m), 4.43 (2H, t, J 6.5 Hz), 6.57 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 和7.25-7.41 (4H, m); m/e (硫甘油, FAB) 390 (MH⁺)。

实施例6

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶并 - (1, 2-b) - 吡唑 - 2 - 基] - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

制备1

4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶并 - (1, 2-c) (1, 2, 3) 噁二唑酮

用冰冷却N - 亚硝基2 - 哌啶酸(按W.Lijinsky, L.Keefer and J. Loo Tetrahedron 1970, 26, 5137描述的方法制备) (1.82 g, 11.5 mM)的二氯甲烷(15 ml)溶液, 向其中滴加入三氟乙酸(1.62 ml, 11.5 mM)。混合物冷却下搅拌6小时, 然后用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗至中性。有机相用MgSO₄干燥并蒸发, 得到黄色油状标题化合物(1.12 g, 76%)。 $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂) 1732 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 1.90-2.02 (2H, m), 2.04-2.19 (2H, m), 2.63 (2H, t, J 6 Hz)和4.25 (2H, t, J 6 Hz): EI m/e 140 (93%)。

制备2

4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶并 - 2 - 三丁基甲锡烷基(1, 2-b) - 吡唑

按照实施例5制备3的方法, 从4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶并 - (1, 2-c) (1, 2, 3) 噁二唑(1.12 g, 8.8 mM)制得标题化合物(0.458 g, 13%)。 $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂) 1526和1485 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 0.84-1.01 (9H, m), 1.02-1.12 (6H, m), 1.25-1.41 (6H, m), 1.50-1.72 (6H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.80

(2H, t, J 6 Hz) 4.21 (2H, t, J 6 Hz), 和6.05 (1H, s);

NH₃DCI m/e MH⁺ 413 (100%)。

制备3

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶并 - (1, 2-b) - 吡唑 - 2 - 基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸4 - 硝基苄酯

按照实施例2制备1的方法, 从4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶鎗 - 2 - 三丁基甲锡烷基 (1, 2-b) - 吡唑 (0.458 g, 1.11 mM) 制得标题化合物 (0.38 g, 76%)。 $\nu_{\max}$ (KBr) 1773, 1714, 1597, 1539, 和1519 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 2.39 (3H, d, J 6 Hz), 1.58 (3H, s), 1.78 - 1.92 (2H, m), 1.99 - 2.12 (2H, m), 2.79 (2H, t, J 6Hz), 3.21 - 3.25 (1H, m), 3.31 (1H, dd, J 9, 18.5 Hz), 3.63 (1H, dd, J 10, 18.5 Hz), 4.13 (2H, t, J 6 Hz), 4.17 - 4.36 (1H, m), 5.27, 5.54 (2H, ABq, J 14 Hz), 6.97 (1H, s), 7.69 (2H, d, J 9 Hz) 和8.23 (2H, d, J 9 Hz); m/e 452.1699 (C₂₃H₂₄N₄O₆ 理论值 452.1696)。

制备4

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶并 - (1, 2-b) - 吡唑 - 2 - 基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

按照实施例5制备5的方法, 从(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟乙基] - 2 - [4, 5, 6, 7 - 四氢吡啶并 - (1, 2-b) - 吡唑 - 2 - 基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸4 - 硝基苄酯 (0.20 g, 0.44 mM) 制得灰白色冷冻干燥固体标题化合物 (0.099 g, 66%)。 $\lambda_{\max}$ (H₂O) 298 nm (ϵ 7241); $\nu_{\max}$ (KBr) 1752, 1603, 和1575 cm⁻¹; δ_{H} (D₂O) 1.26

(3H, d, J 6.5 Hz), 1.77 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.73 (2H, t, J 6 Hz), 3.08–3.22 (2H, m), 3.36–3.48 (1H, m), 4.00 (2H, t, J 6 Hz), 4.12–4.28 (2H, m), 和 6.39 (1H, s); m/e 318 (MH⁺).

实施例7

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (5 - 甲基 - 1 - 苯基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

制备1

5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 3 - (三 - 正丁基甲锡烷基) 吡唑

用亚硝酸正丁基酯 (0.64 ml) 处理 N - 苯基丙氨酸 (825 mg) 的 1, 2 - 二甲氧基乙烷 (20 ml) 溶液并搅拌混合物 2.5 小时, 然后除去溶剂得到 N - 亚硝基 - N - 苯基丙氨酸粗产物, 将其溶于二氯甲烷 (10 ml) 中, 在冰浴中冷却并用三氟乙酸酐 (1.06 ml) 处理。搅拌所得的混合物 1 小时, 然后除去溶剂, 加入甲苯并通过旋转蒸发器除去。所得的残留物通过硅胶色谱纯化, 以乙醇/氯仿混合物洗脱, 得到斯德酮 (1g), $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂) 1803 (sh), 1763 (sh), 1734, 1485, 1243, 和 1065 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 2.16 (3H, s), 7.51–7.73 (5H, m); 实测值 m/z 176.0590; C₉H₈N₂O₂ 理论值 176.0586。

用乙炔基三丁基锡烷处理斯德酮的二甲苯 (8 ml) 溶液并加热回流混合物 8 小时, 在室温静置 16 小时后, 用己烷 (15 ml) 稀释所得的混合物, 将其置于硅胶上并用己烷 (100 ml), 接着用己烷/乙酸乙酯混合物洗脱, 得到 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 3 - (三 - 正丁基甲锡烷基) 吡唑 (602 mg), δ_{H} (CDCl₃) 0.87–1.76 (27 H, m), 2.35 (3H, s), 6.25 (1H, s), 7.26–7.47 (5H, m); 实测值 m/z 448.1900。

$C_{22}H_{36}N_2Sn$ 理论值 448.1900。

制备2

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (5 - 甲基 - 1 - 苯基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸对硝基苄基酯

氩气气氛中, 将 (5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - 氧代碳代青霉烯 - 3 - 羧酸对硝基苄基酯 (250 mg) 的无水四氢呋喃 (10 mL) 溶液冷却到 -78°C 并加入 N, N - 二异丙基胺 (0.11 mL)。搅拌所得的混合物 5 分钟, 然后加入三氟甲磺酸酐 (0.13 mL) 并继续搅拌 30 分钟, 得到 (5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - 三氟甲基磺酰氧基 - 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸对硝基苄基酯, 加入三苯膦 (22 mg) 和三(二亚苄基丙酮) 钯(0) (33 mg) 以及氯化锂 (60 mg) 的固体混合物, 用氩气流覆盖反应混合物。加入 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 3 - (三 - 正丁基甲锡烷基) 吡唑 (322 mg) 并用无水四氢呋喃 (3 mL) 洗涤。然后, 加入 1 M 氯化锌的乙醚 (1.44 mL) 溶液, 并采用微温的水浴使混合物温热到室温。搅拌混合物 17 小时, 然后用乙酸乙酯/水处理, 并在加入少量盐水后分离各层。用乙酸乙酯再次提取水层, 用水, 盐水洗涤合并的乙酸乙酯层, 然后干燥 (MgSO_4) 并蒸发。通过硅胶色谱纯化残留物, 二氯甲烷装柱, 以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱。合并含有产物的馏份得到被锡残留物污染的产物。再次通过色谱纯化, 接着用乙醚研制并过滤, 得到 (5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (5 - 甲基 - 1 - 苯基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸对硝基苄基酯 (247 mg), $\nu_{\max} (\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{cm}^{-1}$ 3603, 1775, 1724, 1600, 1525, 1501, 1350, 1315, 1267, 和 1184; $\delta (\text{CDCl}_3)$ 1.37 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.82 (1H, d, J 4.9 Hz), 2.33 (3H,

s), 3.25 (1H, dd, J 2.7 & 6.3 Hz), 3.38 (1H, dd, J 5.9 & 18.8 Hz), 3.70 (1H, dd, J 9.9 & 18.8 Hz), 4.22–4.33 (2H, m), 5.30 (1H, d, J 13.9 Hz), 5.56 (1H, d, J 13.9 Hz), 7.19 (1H, s), 7.37–7.52 (5H, m), 7.71 (2H, d, J 8.7 Hz), 和 8.24 (2H, d, J 8.8 Hz); $\lambda_{\max}$ (乙醇)/nm 326.5 ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}$ cm^{-1} 17, 137), 260.5 (ϵ 12.621); 实测值C 63.75, H 5.1, N 11.1, m/z 488.1698. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ 理论值C 63.9, H 4.95, N 11.5, m/z 488.1696。

制备3

(5R, 6S)–6[(1R)–1–羟乙基]–2–(5–甲基–1–苯基吡唑–3–基)碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠

用碳酸氢钠(42 mg) (10 ml)和3% Pd–C催化剂(50 mg)处理溶于四氢呋喃(THF) (10 ml)溶液和水(10 ml)中的(5R, 6S)–6[(1R)–1–羟乙基]–2–(5–甲基–1–苯基吡唑–3–基)碳代青霉–2–烯–3–羧酸对硝基苄基酯(122 mg), 并在大气压氢化所得的混合物5–10分钟。通过硅藻土过滤混合物, 用水和乙酸乙酯洗涤滤饼。采用旋转蒸发器使合并的滤液和洗液的体积减少, 加入少量的氯化钠, 在Diaion HP20SS (2×10 cm)柱上色谱纯化所得的混合物, 用水(200 ml)洗脱, 再用水/THF混合物: 2% THF (100 ml); 接着用3% THF(100 ml), 再接着用4% THF, 再用6% THF洗脱。通过紫外(uv)和高压液相(hplc)监测馏份, 合并含有产物的馏份并蒸发得到较小的体积, 然后冷冻–干燥得到(5R, 6S)–6[(1R)–1–羟乙基]–2–(5–甲基–1–苯基吡唑–3–基)碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠(80 mg)。 $\nu_{\max}$ (KBr)/ cm^{-1} 1786, 1756, 1588, 1501, 1412, 1383,

1359, 1288, 1246, 1223, 和1145; $\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O})/\text{nm}$ 300.0 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 13, 232), 236.5 (ϵ 7, 027); $\delta(\text{D}_2\text{O})$ 1.26 (3H, d, J 6.4 Hz), 2.20 (3H, s), 3.1–3.29 (2H, m), 3.46 (1H, dd, J 2.9 & 5.9 Hz), 4.16–4.28 (2H, m), 6.61 (1H, s), 7.39–7.57 (5H, m)。

实施例8

(5R, 6S)–2–[5, 6–二氢–4H–吡咯并(1, 2–b)吡唑–2–基]–6–[(R)–1–羟基乙基]碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠

制备1

2–三丁基甲锡烷基–5, 6–二氢–4H–吡咯并[1, 2–b]吡唑

从5, 6–二氢–4H–吡咯并[1, 2–c][1, 2, 3]噁二唑酮(根据Tet Letters, 24, (10), 1067, 1983所述方法制备)和根据实施例5制备3所述的步骤得到的乙炔基三丁基锡, 可以制备标题化合物; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 0.8–1.7 (27H, m), 2.62 (2H, q), 2.85 (2H, t), 4.17 (2H, t), 6.02 (1H, s)。

制备2

2–[5, 6–二氢–4H–吡咯并(1, 2–b)吡唑–2–基]–6–[(R)–1–羟基乙基]碳代青霉–2–烯–3–羧酸对硝基苄基酯

从2–三丁基甲锡烷基–5, 6–二氢–4H–吡咯并[1, 2–b]吡唑和根据实施例2制备1所述的方法制备的(3R, 5R, 6S)–6–[(1R)–羟基乙基]–2–氧代碳代青霉烯–3–羧酸对硝基苄基酯, 可以制备标题化合物; mp 187–190°C(乙酸乙酯), $\lambda_{\max}(\text{乙醇})$ 325 nm (16.262), 266 (12, 654); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 3286, 1790, 1706, 1608, 1583和1522 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{d-6 DMSO})$ 1.16 (3H, d, J, 6.2 Hz),

2.45–2.6 (3H, m), 2.82 (2H, t), 3.23–3.52 (3H, m), 3.92–4.25 (4H, m), 5.06 (1H, d, J 3.9 Hz), 5.41 (2H, q), 6.79 (1H, s), 7.73 (2H, d, J 8.5 Hz), 8.23 (2H, d, J 8.5 Hz); (实测值: C, 60.0; H, 5.0; N, 12.7% $C_{22}H_{22}N_4O_6$ 理论值: C, 60.25; H, 5.05; N, 12.8%)。

制备3

(5R, 6S)–2–[5, 6–二氢–4H–吡咯并(1, 2–b)吡唑–2–基]–6–[(R)–1–羟基乙基]碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠

可以根据实施例5制备5所述的方法, 从2–[5, 6–二氢–4H–吡咯并(1, 2–b)吡唑–2–基]–6–[(R)–1–羟基乙基]碳代青霉–2–烯–3–羧酸对硝基苄基酯制备标题化合物。 $\lambda_{\max}$ (H_2O) 300 nm (8.753); $\nu_{\max}$ (KBr) 3420, 1748, 1602和1573 cm^{-1} ; δ_H (D_2O) 1.29 (3H, d, J 6.5 Hz), 2.48–2.63 (2H, m), 2.85 (2H, t), 3.1–3.3 (2H, m), 3.48 (1H, dd, J 5.9, 2.8 Hz) 4.05 (2H, t) 4.15–4.3 (2H, m), 6.41 (1H, s)。

实施例9

(5R, 6S)–6–[(R)–1–羟基乙基]–2–(1, 5–二乙基吡唑–3–基)碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠

制备1

1, 5–二乙基吡唑–3–羧酸乙酯

将2, 4–二氧代己酸乙酯(21.5 g)的冰醋酸(125 ml)溶液在冰浴下冷却并用N–乙基胍草酸酯(18.75 g)处理15分钟。添加完成后, 在室温搅拌混合物3小时, 然后通过真空蒸发除去乙酸。将所得的橙色油状残留物溶于乙酸乙酯(EtOAc)中, 并用饱和碳酸氢钠

(NaHCO₃)水溶液重复洗涤所得的溶液并用盐水洗涤一次。然后用硫酸镁干燥,并真空蒸发溶剂得到1,5-二乙基吡唑-3-羧酸乙酯(20.7 g),为油状物。 δ (CDCl₃) 1.25-1.45 (9H, 3x3h, t, J 7 Hz), 2.62 (2H, q, J 7 Hz), 4.17 (2H, q, J 7 Hz), 4.38 (2H, q, J 7 Hz), 6.57 (1H, s) ppm。

制备2

1,5-二乙基吡唑-3-羧酸

用2.5 M氢氧化钠水溶液(50.6 ml)处理1,5-二乙基吡唑-3-羧酸乙酯(20.7 g)的乙醇(250 ml)溶液并搅拌混合物过夜。再加入4.2 ml 2.5 M的氢氧化钠并继续搅拌1小时,然后将混合物倾入乙酸乙酯/水中,剧烈振荡所得的混合物并除去水相。用1 M的盐酸水溶液将水相的PH调至2.0并用氯化钠饱和溶液,然后用20% 甲苯/80% THF (5×100 ml)提取水层,用硫酸镁干燥合并的有机提取物并真空蒸发,用己烷/二乙醚研制所得的残留物得到酸,为固体(14.69 g); $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂) 3450, 2750, 2596, 1697, cm⁻¹; δ (CDCl₃) 1.31 (3H, t, J 7 Hz), 1.44 (3H, t, J 7 Hz), 2.64 (2H, q, J 7 Hz), 4.20 (2H, q, J 7 Hz), 6.64 (1H, s) ppm。

制备3

N-甲氧基-N-甲基-1,5-二乙基吡唑-3-甲酰胺

用草酰氯(8.38 ml)处理含有N,N-二甲基甲酰胺(7滴)的1,5-二乙基吡唑-3-羧酸(14.69 g)的无水二氯甲烷(180 ml)溶液,在氩气气氛中搅拌所得的混合物2.25小时。真空蒸除溶剂并残留物溶于新制无水二氯甲烷中,并再真空蒸发以确保除去了残留的HCl和草酰氯。将所得的酰氯溶于氯仿中并用N,O-二甲基羟基胺盐酸

盐 (9.37 g) 处理。在氩气气氛中冰浴冷却所得的混合物并滴加入吡啶 (15.6 ml) 处理，将混合物搅拌1小时，然后用乙酸乙酯稀释，并用饱和碳酸氢钠水溶液，0.5 M 盐酸水溶液和盐水洗涤。用硫酸镁 (MgSO_4) 干燥有机层并蒸发得到油状物。使所得的油状物通过硅胶色谱纯化，溶于二氯甲烷中，并用乙酸乙酯/己烷混合物洗脱，在蒸发所需的馏份后，得到hydroxamate (标题化合物) (10.1 g); ν_{max} (CH_2Cl_2) 1641, 1487, 1461, 1444, 和 1381 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1.28 (3H, t, J 7 Hz), 1.43, (3H, t, J 7 Hz), 2.62 (2H, q, J 7 Hz), 3.43 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.12 (2H, q, J 7 Hz), 6.52 (1H, s) ppm。

制备4

3-乙酰基-1, 5-二乙基吡唑

在冰浴中冷却N-甲氧基-N-甲基-1, 5-二乙基吡唑-3-甲酰胺 (10.1 g) 的无水四氢呋喃 (180 ml) 溶液并在10分钟内滴加入 3.0 M 甲基溴化镁的乙醚 (20.68 ml) 溶液处理。搅拌1小时后，用乙醇 (5 ml) 和 5 M 盐酸水溶液 (1 ml) 的混合物处理上面得到的混合物，然后用乙酸乙酯和水稀释所得的混合物。分离有机相，并用乙酸乙酯提取水相两次，用硫酸镁干燥合并的有机提取物并真空蒸发，得到油状残留物，将其通过硅胶色谱纯化，溶于二氯甲烷中，以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱，在蒸发所需的馏份后，得到油状产物 (8.08 g)。 δ (CDCl_3) 1.29 (3H, t, J 7 Hz), 1.45 (3H, t, J 7 Hz), 2.55 (3H, s), 2.64 (2H, q, J 7 Hz), 4.14 (2H, q, J 7 Hz), 6.55 (1H, s) ppm。

制备5

(3S, 4R) - 4 - [(1, 5-二乙基吡唑-3-基) 羰基甲基] - 3 - [(R)

-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]氮杂环丁烷-2-酮

在氩气气氛中, 将3-乙酰基-1, 5-二乙基吡唑(1.65 g)的无水四氢呋喃(THF) (50 ml)溶液在丙酮/固体二氧化碳浴中冷却, 并用1 M的二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(19.8 ml)溶液处理。搅拌混合物45分钟, 然后通过注射器在约1分钟内加入(3R, 4R)-4-乙酰氧基- β -[(R)-1-叔丁氧基二甲基甲硅烷氧基乙基]氮杂环丁酮(2.84 g)的无水THF (10 ml)溶液。在冷却下搅拌混合物5小时, 然后加入饱和氯化铵水溶液, 接着加入乙酸乙酯。分离各层并用乙酸乙酯再提取水层。用饱和盐水洗涤合并的乙酸乙酯层, 干燥并蒸发。在硅胶上色谱纯化, 以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱, 得到标题化合物(1.82 g); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3412, 2957, 2885, 2857, 1761, 1677, 1473, 和1376 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 0.078 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.21 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.29 (3H, t, J 7.6 Hz), 1.45 (3H, t, J 7.3 Hz), 2.63 (2H, q, J 7.3 Hz), 2.90 (1H, dd, J 1.6 & 4.9 Hz), 3.15 (1H, dd, J 10.0 & 17.0 Hz), 3.50 (1H, dd, J 3.6 & 17.0 Hz), 4.06-4.25 (4H, m), 6.09 (1H, s), 6.56 (1H, s)。(实测值 m/z 393.2445。C₂₀H₃₅N₃O₃Si理论值m/z 393.2448)。

制备6

(2R和2S)-2-{(3S, 4R)-4-[(1, 5-二乙基吡唑-3-基)羧基甲基]-3-[(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]-2-氧代氮杂环丁烷基}-2-羟基乙酸烯丙基酯

在氩气气氛下迪安-斯达克装置中, 加热回流(3S, 4R)-4-[(1, 5-二乙基吡唑-3-基)羧基甲基]-3-[(R)-1-叔丁基二

甲基甲硅烷氧基乙基]氮杂环丁-2-酮(1.7 g)和乙醛酸烯丙基酯水合物(585 mg)的甲苯(50 ml)溶液16小时。冷却混合物,用己烷(50 ml)稀释,并在硅胶上色谱纯化,以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱。这样得到标题化合物的两种非对映体(共1.91 g);异构体1, δ (CDCl₃) 0.064 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.21 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.29 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.45 (3H, t, J 7.3 Hz), 2.63 (2H, q, J 7.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J 2.7 & 9.4 Hz), 3.39 (1H, dd, J 9.6 & 18.8 Hz), 3.54 (1H, dd, J 3.1 & 18.3 Hz), 4.0 - 4.71 (6H, m), 4.97 (1H, d, J 10.7 Hz), 5.13 - 5.28 (2H, m), 5.54 (1H, d, J 10.7 Hz), 5.72 - 5.88 (2H, m), 6.57 (1H, s), 异构体2, δ (CDCl₃) 0.036 (3H, s), 0.061 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.20 - 1.33 (6H, m), 1.45 (3H, t, J 7.3 Hz), 2.63 (2H, q, J 7.5 Hz), 2.98 (1H, dd, J 2.5 & 16.3 Hz), 3.31 (1H, dd, J 8.5 & 4.0 Hz), 3.61 (1H, dd, J 3.2 & 16.1 Hz), 4.08 - 4.26 (4H, m), 4.71 (2H, d, J 5.6 Hz), 4.81 (1H, d, J 8.2 Hz), 5.24 - 5.39 (2H, m), 5.56 (1H, d, J 8.2 Hz), 5.84 - 6.00 (1H, m), 6.60 (1H, s)。

制备7

2 - {(3S, 4R) - 4 - [(1, 5 - 二乙基吡唑 - 3 - 基)羰基甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷基} - 2 - (三 - 正丁基正膦亚基)乙酸烯丙基酯

在氩气气氛中,将(2R和2S) - 2 - {(3S, 4R) - 4 - [(1, 5 - 二乙基吡唑 - 3 - 基)羰基甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷基} - 2 - 羟基乙酸烯丙基酯(1.83

g) 的无水THF (50 ml)溶液冷却到 -20°C 并用2, 6-二甲基吡啶(0.63 ml)处理, 接着用亚硫酸氯(0.39 ml)处理。在 -20°C 搅拌混合物30分钟, 然后温热到室温并过滤, 用THF洗涤残留物。真空蒸发滤液, 加入甲苯(20 ml)并真空除去, 真空干燥残余的油状物。在氩气气氛中将所得的油状物溶于1, 4-二噁烷(20 ml)中并用三-正丁基膦(1.0 ml)处理。搅拌混合物1小时, 然后加入2, 6-二甲基吡啶(0.50 ml)并再搅拌混合物10分钟。用乙酸乙酯稀释混合物, 用水, 然后用盐水洗涤, 并干燥(MgSO_4)。除去乙酸乙酯后得到的粗产物通过硅胶色谱纯化, 以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱, 得到正膦; ν_{max} (二氯甲烷)1737, 1676, 1605, 1465, 1374, 1090和835 cm^{-1} 。

制备8

2-[(3S, 4R)-4-[(1, 5-二乙基吡唑-3-基)羰基甲基]-3-[(R)-1-羟基乙基]-2-氧代氮杂环丁烷基]-2-(三-正丁基正膦亚基)乙酸烯丙基酯

将上述制备的正膦溶于1, 4-二噁烷(30 ml)中并用5M盐酸(10 ml)处理。30分钟后, 用过量的饱和碳酸氢钠水溶液, 接着用饱和盐水小心处理所得的混合物, 用乙酸乙酯提取混合物两次, 干燥(MgSO_4)合并的提取物并蒸发。使残留物通过硅胶色谱纯化, 以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱, 得到羟基化合物(1.2 g); ν_{max} (CH_2Cl_2) 3452, 1737, 1666, 1606, 1465, 1374, 1086, 和1047 cm^{-1} 。

制备9

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羟基乙基]-2-(1, 5-二乙基吡唑-3-基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯

在氩气气氛中，将含有氢醌(20 mg)的2-[(3S, 4R)-4-[(1, 5-二乙基吡唑-3-基)羧基甲基]-3-[(R)-1-羟基乙基]-2-氧代氮杂环丁烷基]-2-(三-正丁基正膦亚基)乙酸烯丙基酯(1.2 g)的甲苯(60 ml)溶液加热回流6.5小时。将混合物冷却，然后置于硅胶(粒径0.040-0.063 mm)柱(4×15 cm)上，以乙酸乙酯洗脱，再用乙酸乙酯/乙醇(9:1)洗脱，这样得到碳代青霉烯(406 mg)；

$\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3604, 3424, 2977, 1773, 1716, 1311, 1186 cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3) 1.29 (t, J 7.4 Hz), 1.36 (d, J 6.3 Hz), 1.40 (t, J 7.3 Hz) (共9H), 1.86 (1H, d, J, 5.0 Hz), 2.62 (2H, q, J ca. 7.4 Hz), 3.19 (1H, dd, J, 2.8 & 6.7 Hz), 3.29 (1H, dd, J 9.0 & 18.5 Hz), 3.62 (1H, dd, J 9.9 & 18.5 Hz), 4.08 (2H, q, J 7.2 Hz), 4.16-4.30 (2H, m), 4.68-4.90 (2H, m), 5.27 (1H, m, 接近 d, J约 13 Hz), 5.46 (m, 接近d, J约 17 Hz), 5.93-6.06 (1H, m), 7.01 (1H, s) ppm; (实测值: m/z 359.1840。
 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 理论值 m/z 359.1485)。

制备10

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟基乙基]-2-(1, 5-二乙基吡唑-3-基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠

在氩气气氛中，用2-乙基己酸钠(135 mg)处理(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟基乙基]-2-(1, 5-二乙基吡唑-3-基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯(267 mg)的二氯甲烷(2 ml)溶液和乙酸乙酯(2 ml)，接着用三苯膦(17.5 mg)，四(三苯膦)钯(0)(28.3 mg)处理，并搅拌混合物45分钟。然后加入二乙醚(100 ml)，并且在搅拌30分钟后，将混合物离心。用乙醚洗涤固体残留物，并在氩气气

流中干燥。将所得的固体溶于少量的水中并在DIAION HP20SS树脂上色谱纯化, 用水洗脱, 接着用水/THF混合物, 2%, 3%, 4%, 6% THF洗脱。通过HPLC监测馏份, 合并含产物的馏份, 浓缩并冷冻干燥, 得到固体(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (1, 5 - 二乙基吡唑 - 3 - 基)碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠(169 mg); $\nu_{\max}$ (KBr) 1752, 1593, 1433, 1382, 1288, 和1258 cm^{-1} ; $\lambda_{\max}$ (H_2O) /nm 298 ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 9, 0 31), 260 (sh) (ϵ 5853); δ (D_2O) 1.19 (t, J 7.6 Hz), 1.27 (d, J ca. 6.8 Hz), 1.28 (d, J ca. 7.3 Hz) (共9H), 2.60 (2H, q, J 7.5 Hz), 3.18 (2H, d, J 9.8 Hz), 3.46 (1H, dd, J 2.7 & 5.9 Hz), 4.05 (2H, q, J 7.2 Hz), 4.14 - 4.26 (2H, m), 6.48 (1H, s) ppm; [实测值(电子轰击 ms) m/z 342 (MH) $^+$].

实施例10

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (1 - 乙基 - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基)碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

制备1

1 - 乙基 - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 羧酸乙酯

在冰浴中冷却N - 乙基胍草酸酯(12 g)的冰醋酸(100 ml)溶液并用2, 4 - 二氧代戊酸乙基酯(11.24 ml)处理。添加完成后在室温搅拌所得的混合物; 大约45分钟后, 温热混合物以溶解不溶的乙基胍草酸酯。再搅拌混合物2小时, 然后将其倾入水(约300 ml)/乙酸乙酯(约700 ml)中, 并在搅拌下小心地加入固体碳酸钾直到PH是中性。分离水层后用乙酸乙酯再次提取, 干燥(MgSO_4)合并的乙酸乙酯提取物, 除去溶剂得到油状物。通过硅胶色谱纯化, 将其溶于二

氯甲烷/己烷中，以乙酸乙酯/己烷混合物(2:8-1:1)梯度洗脱，得到1-乙基-5-甲基吡唑-3-羧酸乙酯(13.2 g)为油状物； $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1717, 1446, 1389和1219 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1.38 (3H, t, J 7.2 Hz), 1.42 (3H, t, J 7.3 Hz), 2.30 (3H, s), 4.17 (2H, q, J 7.3 Hz), 4.38 (2H, q, J 7.1 Hz), 6.55 (1H, s); (实测值m/z 182.1055, $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 理论值m/z 182.1055)。

制备2

1-乙基-5-甲基吡唑-3-羧酸

用KOH (3.69 g)，接着用水(30 ml)处理1-乙基-5-甲基吡唑-3-羧酸乙酯(10.93 g)，并搅拌和加热回流混合物6小时。采用旋转蒸发器除去乙醇并加入乙酸乙酯/水。将混合物的PH值调至3.0并分离各层。用乙酸乙酯再次提取水层，用过量的碳酸氢钠水溶液提取合并的乙酸乙酯层。将碳酸氢钠提取物倾入过量的酸中，然后将PH调至3，并向溶液中加入氯化钠。然后用乙酸乙酯重复提取混合物，干燥(MgSO_4)合并的提取物并蒸发，用乙醚研制残留物得到酸(5.65 g)，为固体； $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 2754, 2598, 1698, 1498, 1464, 1387和1233 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1.40 (3H, t, J 7.3 Hz), 2.32 (3H, s), 4.19 (2H, q, J 7.3 Hz), 6.61 (1H, s) ppm; (实测值m/z 154.0740, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 理论值m/z 154.0742)。

制备3

N-甲氧基-N-甲基-1-乙基-5-甲基吡唑-3-甲酰胺

在冰浴中冷却含有N, N-二甲基甲酰胺(0.26 ml)的1-乙基-5-甲基吡唑-3-羧酸(5.25 g)的无水二氯甲烷(100 ml)溶液，并滴加入草酰氯(3.27 ml)的二氯甲烷25 ml溶液处理。在冷却条件下

搅拌混合物25分钟，当观察到气体释放后，使其温热到室温。10分钟后，真空除去溶剂，并加入甲苯再除去($\times 2$)以确保除去了残余的HCl和草酰氯。将得到的酰氯再溶于无水二氯甲烷中，并用N, O-二甲基羟基胺盐酸盐(3.61 g)处理。冰浴冷却所得的混合物并用吡啶(6.0 ml)处理，使混合物在室温搅拌1.5小时，然后用乙醚(100 ml)稀释并用盐水洗涤。接着干燥(MgSO_4)有机层并蒸发得到油状物，通过硅胶色谱纯化，将其溶于二氯甲烷中，并用乙酸乙酯/己烷混合物洗脱，在蒸发所需的馏份后得到固体hydroxamate(5.2 g); ν_{max} (CH_2Cl_2) 2982, 2937, 1641, 1489, 1445, 1379, 和975 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1.43 (3H, t, J 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.13 (2H, q, J, 7.3 Hz), 6.49 (1H, s); (实测值 m/z 197.1164, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ 理论值m/z 197.1164)。

制备4

3-乙酰基-1-乙基-5-甲基吡唑

在冰浴中冷却N-甲氧基-N-甲基-1-乙基-5-甲基吡唑-3-甲酰胺(3.12 g)的无水四氢呋喃(60 ml)溶液并用3.0 M甲基溴化镁的乙醚(11.08 ml)溶液处理。在冰浴冷却下搅拌1.5小时，将混合物倾入甲醇(100 ml)和5 M盐酸水溶液(10 ml)中。然后蒸发混合物使体积减少并用二氯甲烷，水和饱和盐水的混合物处理。分离水层后用二氯甲烷再次提取水层，干燥(MgSO_4)合并的二氯甲烷提取物并蒸发得到油状物(2.26 g)，可以将其静置固化; ν_{max} (CH_2Cl_2) 1680, 1446, 1425, 1380, 1324, 1208, 和945 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1.44 (3H, t, J 7.3 Hz), 2.30 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.13 (2H, q, J 7.3 Hz), 6.51 (1H, s); (实测值 m/z 152.0949)。

$C_8H_{12}N_2O$ 理论值 m/z 152.090)。

制备5

(3S, 4R) - 4 - [(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)羰基甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲基硅烷氧基乙基]氮杂环丁-2-酮

在氩气气氛中, 将3-乙酰基-1-乙基-5-甲基吡唑(3.51 g)的无水四氢呋喃(THF) (150 ml)溶液在丙酮/固体二氧化碳浴中冷却, 并用1 M的二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(50 ml)溶液处理。搅拌混合物45分钟, 然后在氩气气氛覆盖下加入固体(3R, 4R) - 4 - 乙酰氧基 - 3 - [(1R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]氮杂环丁酮(6.6 g)。在冷却下搅拌混合物3.5小时, 然后加入饱和氯化铵水溶液, 接着加入乙酸乙酯, 并使混合物温热到室温。加入少量的水, 分离各层并用乙酸乙酯再次提取水层。用饱和盐水洗涤合并的乙酸乙酯提取物, 干燥并蒸发。在硅胶上色谱纯化, 以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱, 得到标题化合物(3.65 g); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3411, 1761, 1678, 1376, 1151, 和838 cm^{-1} ; δ ($CDCl_3$) 0.064 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.20 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.44 (3H, t, J 7.3 Hz), 2.31 (3H, s), 2.89 (1H, dd, J 1.8 & 4.9 Hz), 3.15 (1H, dd, J 10.0 & 17.1 Hz), 3.50 (1H, dd, J 3.5 & 17.0 Hz), 4.06 - 4.25 (4H, m), 6.11 (1H, s), 6.53 (1H, s)。(实测值 m/z 379.2296. $C_{19}H_{33}N_3O_3Si$ 理论值 m/z 379.2291)。

制备6

(2R和2S) - 2 - {(3S, 4R) - 4 - [(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)羰基甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷基} - 2 - 羟基乙酸烯丙基酯

在氩气气氛下迪安-斯达克装置中，加热回流(3S, 4R) - 4 - [(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)羰基甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]氮杂环丁-2-酮(3.6 g)和乙醛酸烯丙基酯水合物(1.66 g)的甲苯(100 ml)溶液3.5小时。反应混合物的薄层色谱(T.l.c)表明反应基本进行完全时，加入更多的乙醛酸烯丙基酯水合物(190 mg)并再加热回流混合物45分钟。冷却混合物，除去甲苯得到(2R和2S) - 2 - {(3S, 4R) - 4 - [(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)羰基甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷基} - 2 - 羟基乙酸烯丙基酯粗产物，它可用于下一步骤； $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3681, 3518, 1758, 1676, 1448, 1376, 1326, 1209, 1148, 1092, 954和836 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 特别 0.035(s), 0.061 (s) (共6H), 0.858 (s), 0.865 (s) (共9H), 1.21 (d, J 6.2 Hz), 1.24 (d, J 6.2 Hz), (共3H), 1.44 (3H, t, J 7.2 Hz), 2.31 (3H, s), 2.95 - 3.00 (1H, m), 3.25 - 3.64 (2H, m), 6.53 (s), 6.56 (s) ppm。

制备7

2 - {(3S, 4R) - 4 - [(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)羰基甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷基} - 2 - (三-正丁基正膦亚基)乙酸烯丙基酯

在氩气气氛中，将(2R和2S) - 2 - {(3S, 4R) - 4 - [(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)羰基甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷基} - 2 - 羟基乙酸烯丙基酯(前面制备的粗产物)的无水THF (125 ml)溶液冷却到 -20°C 并且2, 6 - 二甲基吡啶(1.98 ml)处理，接着用亚硫酸氯(1.24 ml)处理。在

-20℃搅拌混合物30分钟，然后温热到室温并过滤，用THF (20 ml)洗涤残留物。真空蒸发滤液，加入甲苯(70 ml)并真空除去，真空干燥油状残留物。在氩气气氛中将所得的油状物溶于1, 4-二噁烷(40 ml)中并用三-正丁基膦(3.11 ml)处理。搅拌混合物1小时，然后加入2, 6-二甲基吡啶(1.59 ml)并再搅拌混合物30分钟。用乙酸乙酯稀释混合物，用水，然后用盐水洗涤，并干燥(MgSO₄)。除去乙酸乙酯后得到的粗产物通过硅胶色谱纯化，以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱，得到正膦，它可用于下一步骤。

制备8

2-{(3S, 4R)-4-[(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)羰基甲基]-3-[(R)-1-羟基乙基]-2-氧代氮杂环丁烷基}-2-(三-正丁基正膦亚基)乙酸烯丙基酯

将上述制备的正膦溶于1, 4-二噁烷(60 ml)中并用5M盐酸(20 ml)处理。1小时后，用约40 ml饱和碳酸氢钠水溶液，接着用固体碳酸氢钠小心处理所得的混合物直到PH略显碱性。加入饱和盐水，混和物用乙酸乙酯萃取两次。干燥(MgSO₄)合并的提取物并蒸发。使残留物通过硅胶色谱纯化，以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱，得到羟基化合物(2.60 g); $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂) 3454, 1741, 1667, 1606, 1448, 1403, 1379, 1155, 1087, 953和811 cm⁻¹。

制备9

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟基乙基]-2-(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯

在氩气气氛中，将含有氢醌(20 ml)的2-{(3S, 4R)-4-[(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)羰基甲基]-3-[(R)-1-羟基乙基]-2-氧代氮杂环丁烷基}-2-(三-正丁基正膦亚基)乙酸烯丙基

酯 (2.6 g) 的甲苯 (120 ml) 溶液加热回流4小时, 将其静置64小时, 并再加热回流2小时。将混合物冷却, 然后置于硅胶 (粒径0.040 - 0.063 mm) 柱 (4.5×12 cm) 上, 以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱; 比例为1:1; 6:4; 7:3; 8:2; 9:1 (各250 ml), 接着用乙酸乙酯洗脱, 这样得到碳代青霉烯 (436 mg); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3604, 2976, 1774, 1716, 1600, 1546, 1311, 1189 cm^{-1} ; $\lambda_{\max}$ (乙醇)/nm 321.5 (ϵ / $\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 14, 856), δ (CDCl_3) 1.36 (d, J 6.3 Hz), 1.39 (t, J 7.3 Hz) (共5H), 1.80 (1H, d, J 5.0 Hz), 2.28 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J 2.7 & 6.7 Hz), 3.28 (1H, dd, J 9.0 & 18.6 Hz), 3.60 (1H, dd, J 9.9 & 18.5 Hz), 4.08 (2H, q, J 7.3 Hz), 4.16 - 4.30 (2H, m), 4.68 - 4.90 (2H, m), 5.27 (1H, m, 接近d, J ca. 12 Hz), 5.46 (m, 接近d, J ca. 17 Hz), 5.93 - 6.08 (1H, m), 7.00 (1H, s) ppm; [实测值m/z 345.1693。 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 理论值m/z 345.1689]。

制备10

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (1 - 乙基 - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

在氩气气氛中, 用2 - 乙基己酸钠 (183 mg) 处理 (5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (1 - 乙基 - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙基酯 (267 mg) 的二氯甲烷 (3 ml) 溶液和乙酸乙酯 (3 ml) 中的溶液, 接着用三苯膦 (24 mg), 四 (三苯膦) 钯 (0) (35 mg) 处理, 并搅拌混合物45分钟。然后加入乙醚 (100 ml), 并且在搅拌90分钟后, 将混合物离心。在氩气气流中干燥固体残留物, 然后在干燥器中干燥。将所得的固体溶于含有氯化钠的水中并

在DIAION HP20SS树脂上色谱纯化，用水洗脱，接着用水/THF混合物，1%，2%和3% THF洗脱。通过HPLC监测馏份，合并含产物的馏份，浓缩并冷冻干燥，得到固体 (5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (1 - 乙基 - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠 (168 mg); $\nu_{\max}$ (KBr) 1761, 1608, 1577, 1381, 1225 cm^{-1} ; $\lambda_{\max}$ (H_2O)/nm 298 ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 8.531); δ (D_2O) 1.26 (d, J 约 6 Hz), 1.27 (d, J 约 7 Hz) (共 5H), 2.23 (3H, s), 3.17 (2H, 接近 d, J 约 9 Hz) 3.44 (1H, dd, J 2.9 & 6.0 Hz), 4.04 (2H, q, J 7.3 Hz), 4.15 - 4.25 (2H, m), 6.41 (1H, s) ppm。

实施例11

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - [1 - (2 - 羟基乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

制备1

1 - (2 - 羟基乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 羧酸乙酯

根据实施例1制备1所述的方法，从羟基乙基肼 (3.64 g, 50 mM) 和 2, 4 - 二氧代戊酸乙酯 (8.5 g, 50 mM) 可以制备标题化合物，为无色油 (9.39g, 95%); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1700 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.39 (3H, t, J 7 Hz), 2.40 (3H, s), 2.98 (2H, t, J 7Hz), 4.33 - 4.48 (4H, m), 和 6.39 (1H, s); E.I.m/e 198 (95%)。

制备2

1 - (2 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 羧酸乙酯

将 1 - (2 - 羟基乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 羧酸乙酯 (9.39 g,

47.4 mM)的二氯甲烷(150 ml)溶液冷却到0°C以下并用三乙胺(7.19 ml, 52 mM), 接着用叔丁基二甲基甲硅烷基氯(7.85 g, 52 mM)处理, 在室温搅拌所得的混合物3天, 用盐水洗涤反应混合物, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 在硅胶上纯化, 以50%的乙酸乙酯/己烷洗脱, 定量得到标题化合物, 为浅黄色固体; $\nu_{\max}$ (薄膜) 1719, 1472和1388 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) -0.08 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.38 (3H, t, J 7 Hz), 2.33 (3H, s), 3.98 (2H, t, J 5 Hz), 4.21 (2H, t, J 5 Hz), 4.39 (2H, q, J 7 Hz)和6.53 (1H, s); NH₃DCI m/e 313 (100%)。

制备3

1-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)-5-甲基吡唑-3-羧酸

根据实施例4制备2所述的方法, 从1-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)-5-甲基吡唑-3-羧酸乙酯(16.08 g, 51.5 mM)可以制备标题化合物, 为白色固体(10.5 g, 72%); $\nu_{\max}$ (KBr) 1688, 1648, 1533和1505 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) -0.10 (6H, s), 0.81 (9H, s), 2.35 (3H, s), 4.00 (2H, t, J 5 Hz), 4.24 (2H, t, J 5 Hz), 6.60 (1H, s); NH₃DCI m/e 285 (100%)。

制备4

3-乙酰基-1-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)-5-甲基吡唑

将1-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)-5-甲基吡唑-3-羧酸(5.6 g, 19.7 mM)的乙醚(100 ml)溶液冷却到0-5°C。加入三乙胺(3.3 ml, 23.6 mM), 接着加入氯代甲酸异丁基酯(2.8 ml, 21.7 mM)。冷却下搅拌所得的混合物0.5小时, 然后过滤。用10%氢氧化钠溶液处理二甲基羟基胺盐酸盐(3.84 g, 39.4 mM)并搅拌15分

钟。然后用二氯甲烷提取混合物两次并干燥 (MgSO_4) 提取物。将溶液加到含混合酸酐的混合物中并搅拌2小时, 用盐水洗涤反应混合物, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。通过硅胶纯化, 以乙酸乙酯洗脱, 得到1-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)-5-甲基吡唑-3-基-(N-甲氧基-N-甲基)甲酰胺 (1.87 g, 29%), 为无色油状物; $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1721, 1703, 和1640 cm^{-1} ; NH_3DCI m/e 328 (100%)。

将1-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)-5-甲基吡唑-3-基-(N-甲氧基-N-甲基)甲酰胺 (1.87 g, 5.7 mM) 的THF (50 ml) 溶液冷却到 -10°C 并用3 M的甲基溴化镁 (4.0 ml, 12 mM) 溶液处理, 在 0°C 搅拌所得的混合物1.5小时, 然后再用冰冷的5% 盐酸的甲醇 (30ml) 溶液处理。蒸发混合物以除去甲醇, 然后用二氯甲烷提取, 用盐水洗涤提取物, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发得到标题化合物, 为油状物 (1.61 g, 100%); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1681和1422 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) -0.10 (6H, s), 0.80 (9H, s), 2.33 (3H, d, J 0.7 Hz), 2.54 (3H, s), 4.00 (2H, t, J 5 Hz), 4.19 (2H, t, J 5 Hz) 和 6.50 (1H, s); NH_3DCI m/e 283 (100%)。

制备5

(3S, 4R) - [(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - {[1-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)-5-甲基吡唑-3-基羰基]甲基} 氮杂环丁-2-酮

使3-乙酰基-1-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)-5-甲基吡唑 (1.42 g, 5.04 mM) 按实施例4制备5所述的方式进行反应, 得到标题化合物, 为白色固体 (1.02 g, 80%); $\nu_{\max}$ (KBr) 1736和1679 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) -0.01 (6H, s), 0.07 (6H, s), 0.81

(9H, s), 0.87 (9H, s), 1.22 (3H, d, J 6 Hz), 2.33 (3H, s), 2.88–2.93 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J 10, 17 Hz), 3.50 (1H, dd, J 3.5, 17 Hz), 3.94–4.26 (6H, m), 6.08 (1H, s)和6.51 (1H, s); m/e 509.3099 ($C_{25}H_{47}N_3O_4Si_2$ 理论值 509.3105)。

制备6

{(3S, 4R) – [(R) – 1 – 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] – 4 – {[1 – (2 – 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基) – 5 – 甲基吡唑 – 3 – 基羰基]甲基} – 2 – 氧代氮杂环丁烷 – 1 – 基}三丁基正膦亚基乙酸烯丙基酯

根据实施例4制备6所述的方法, 从(3S, 4R) – [(R) – 1 – 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] – 4 – {[1 – (2 – 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基) – 5 – 甲基吡唑 – 3 – 基羰基]甲基}氮杂环丁 – 2 – 酮(1.02 g, 2.0 mM)可以制备标题化合物, 为黄色油状物(1.05 g, 65%); $\nu_{\max}$ (二氯甲烷)1736, 1678和1605 cm^{-1} 。

制备7

{(5R, 6S) – 6 – [(R) – 1 – 羟基乙基] – 2 – [1 – (2 – 羟基乙基) – 5 – 甲基吡唑 – 3 – 基}碳代青霉2 – 烯 – 3 – 羧酸烯丙基酯

根据实施例4制备7所述的方法, 从{(3S, 4R) – [(R) – 1 – 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] – 4 – {[1 – (2 – 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基) – 5 – 甲基吡唑 – 3 – 基羰基]甲基} – 2 – 氧代氮杂环丁烷 – 1 – 基}三丁基正膦亚基乙酸烯丙基酯可以制备标题化合物, 为黄色油状物(0.246 g, 52%); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1774 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$) 1.36 (3H, d, J 6 Hz), 2.29 (3H, s), 3.18–3.40 (2H, m), 3.48–3.70 (1H, m), 3.95–4.40 (6H, m), 4.67–4.95 (2H, m), 5.21–5.54 (2H, m), 5.90–6.10 (1H, m), 和7.00 (1H, s);

NH_3DCI m/e 362 (70%)。

制备8

{(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - [1 - (2 - 羟基乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基]}碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

根据实施例4制备8所述的方法, 从{(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - [1 - (2 - 羟基乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基]}碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙基酯(0.246 g, 0.68 mM)可以制备标题化合物, 为浅黄色冻干的固体(0.05 g, 21%); $\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O})$ 297 (e 8223); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1752, 1590, 和1389 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O})$ 1.31 (3H, d, J 6.5 Hz), 2.29 (3H, s), 3.13 - 3.30 (2H, m), 3.42 - 3.56 (1H, m), 3.88 (2H, d, J 5 Hz), 4.18 (2H, t, J 5 Hz), 4.05 - 4.30 (2H, m)和6.45 (1H, s); m/e 344 (MH^+)。

实施例12

{(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - [1 - (2 - 甲氧基乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基]}碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

制备1

3 - 乙酰基 - 1 - (2 - 羟基乙基) - 5 - 甲基吡唑

用2 M盐酸(10 ml)处理3 - 乙酰基 - 1 - (2 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基) - 5 - 甲基吡唑(1.6 g, 5.7 mM)的甲醇(50 ml)溶液, 搅拌0.5小时后, 蒸发混合物以除去甲醇, 用二氯甲烷和乙酸乙酯重复提取油状残留物, 得到标题化合物, 为无色油状物(0.633 g, 66%); $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 2.30 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.98 - 4.09 (2H, m), 4.12 - 4.21 (2H, m)和6.49 (1H, s)。

制备2

3-乙酰基-1-(2-甲氧基乙基)-5-甲基吡唑

用氧化银(0.87 g, 3.77 mM)和甲基碘化物(0.28 ml, 4.5 mM)处理3-乙酰基-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡唑(0.63 g, 3.77 mM)的乙二醇二甲醚(10 ml)溶液, 加入氢化钠(0.17 g, 60%油悬浮液, 4.14 mM)并搅拌所得的混合物2小时, 然后通过硅藻土过滤并蒸发。在硅胶上纯化, 以乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物(0.157 g, 22%); $\nu_{\max}$ 1681 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 2.32 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.78 (2H, t, J 5.4 Hz), 4.25 (2H, t, J 5.4 Hz), 和6.51 (1H, s); EI m/e 182 (65%)。

制备3

(3S, 4R) - [(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - {[1 - 2-甲氧基乙基) - 5-甲基吡唑 - 3-基羰基]甲基}氮杂环丁 - 2-酮

使3-乙酰基-1-(2-甲氧基乙基)-5-甲基吡唑(0.67 g, 3.73 mM)按实施例4制备5所述的方式进行反应, 得到标题化合物, 为白色固体(0.58 g, 76%); $\nu_{\max}$ (KBr) 1761和1679 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.21 (3H, d, J 6 Hz), 2.33 (3H, s), 2.89 (1H, m), 3.12, 3.19 (1H, 2d, J 10 Hz), 3.48 (1H, dd, J 3.5, 17 Hz) 3.76 (2H, t, J 5 Hz), 4.03 - 4.28 (4H, m), 6.12 (1H, s)和6.52 (1H, s); NH_3DCI m/e 410 (100%)。

制备4

{(3S, 4R) - [(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - {[1 - (2-甲氧基乙基) - 5-甲基吡唑 - 3-基羰基]甲基} - 2-氧代氮杂

环丁烷-1-基}三丁基正膦亚基乙酸烯丙基酯

根据实施例4制备5所述的方法, 从(3S, 4R) - [(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - {[1 - (2-甲氧基乙基) - 5-甲基吡唑-3-基羰基]甲基}氮杂环丁-2-酮(1.02 g, 2.0 mM)可以制备标题化合物, 为黄色油状物(0.51 g, 49%), $\nu_{\max}$ (二氯甲烷) 1739, 1678和1605 cm^{-1} 。

制备5

{(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1-羟基乙基] - 2 - [1 - (2-甲氧基乙基) - 5-甲基吡唑-3-基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯

根据实施例4制备6所述的方法, 从{(3S, 4R) - [(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - {[1 - (2-甲氧基乙基) - 5-甲基吡唑-3-基羰基]甲基} - 2-氧代氮杂环丁烷-1-基}三丁基正膦亚基乙酸烯丙基酯可以制备标题化合物, 为黄色油状物(0.83 g, 26%); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1773, 1720 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.36 (3H, d, J 6 Hz), 2.30 (3H, s), 3.14 - 3.23 (1H, m), 3.30 (4H, m), 3.59 (1H, dd, J 10, 19 Hz), 3.72 (2H, t, J 5.5 Hz), 4.13 - 4.40 (4H, m), 4.60 - 4.91 (2H, m), 5.24 - 5.50 (2H, m), 5.78 - 6.09 (1H, m), 和6.99 (1H, s); m/e 375.1793 ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 理论值375.1794)。

制备6

{(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1-羟基乙基] - 2 - [1 - (2-甲氧基乙基) - 5-甲基吡唑-3-基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠

根据实施例4制备7所述的方法, 从{(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1-羟基乙基] - 2 - [1 - (2-甲氧基乙基) - 5-甲基吡唑-3-基]碳代

青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯(0.83 g, 0.22 mM)可以制备标题化合物, 为黄色冻干燥体(0.037 g, 47%); $\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O})$ 297.5 nm (e 5931); $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1750和1701 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O})$ 1.29 (3H, d, J 6.5 Hz), 2.26 (3H, s), 3.28 (5H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.78 (2H, t, J 5 Hz), 4.05-4.38 (4H, m), 和6.43 (1H, s); m/e 336 (MH^+)。

实施例13

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟基乙基]-2-(5-苄基-1-甲基吡唑-3-基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠

制备1

4-苄基-3-甲基-1, 2, 3-噁二唑-5-酮

将N-甲基-L-苯基丙氨酸(2.5 g)悬浮于水(25 ml)中, 并在搅拌下加入浓盐酸(1 ml)处理。将溶液冷却到5°C并在搅拌下向溶液中加入固体亚硝酸钠(1.35 g), 在5°C搅拌1小时后, 使反应混合物在二氯甲烷和水之间分配, 用盐水洗涤有机溶液并干燥(MgSO_4), 过滤后蒸发溶剂得到N-硝基-N-甲基-L-苯基丙氨酸, 为白色固体。

将前面得到的固体溶于乙醚(250 ml)中并与三氟乙酸酐(1.95 ml)一起在室温搅拌16小时, 减压蒸去溶剂, 使残留物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。用盐水洗涤有机层, 干燥(MgSO_4)并蒸发得到产物, 为白色固体(0.610 g); $d_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 3.81 (3H, s), 3.90 (2H, s), 7.15-7.45 (5H, m)。

制备2

5-苄基-1-甲基-3-(三-正丁基甲锡烷基)吡唑

将4-苄基-3-甲基-1, 2, 3-二唑-5-酮(0.600 g)和乙炔基三正丁基锡(2.5 ml)溶于二甲苯(10 ml)中, 并在氩气气氛中于140°C加热16小时, 然后蒸除溶剂, 并使残留物通过硅胶色谱纯化, 用0-10%的丙酮/甲苯梯度洗脱得到产物, 为黄色油状物(0.189 g); d_H ($CDCl_3$) 0.8-1.7 (27 H, m), 3.77 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.09 (1H, s), 7.10-7.40 (5H, m)。

制备3

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟基乙基]-2-(5-苄基-1-甲基吡唑-3-基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸对硝基苄基酯

使根据制备2得到的锡烷, 与根据实施例2制备1得到的(3R, 5R, 6S)-6-[(R)-1-羟基乙基]-2-氧代碳代青霉-3-羧酸对硝基苄基酯反应, 可以制备标题化合物。通过硅胶柱色谱将其纯化, 以乙酸乙酯-甲苯混合物洗脱, 得到纯产物, 为白色固体(产率8%); U_{max} (CH_2Cl_2 , 3603, 1773, 1720, 1603 cm^{-1} ; d_H ($CDCl_3$) 1.39 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.78 (1H, d, J 4.9 Hz), 3.25 (1H, dd, J 2.8, 6.5 Hz), 3.32 (1H, dd, J 9.0和18.7 Hz), 3.58-3.75 (4H, dd + s, J 9.7 和18.6 Hz), 3.99 (2H, s), 4.15-4.38 (2H, m), 5.28 (1H, d, J 13.8 Hz), 5.53 (1H, d, J 13.8 Hz), 7.05-7.4 (6H, m), 7.68 (2H, d, J 8.8 Hz), 8.21 (2H, d, J 8.8 Hz); m/z 502.1863 (M^+), 理论值 $C_{27}H_{26}N_4O_6$ 502.1852。

制备4

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟基乙基]-2-(5-苄基-1-甲基吡唑-3-基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠

根据实施例5制备5所述的方法, 从(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟

基乙基]-2-(5-苄基-1-甲基吡唑-3-基)碳代青霉-2-烯-3-羧酸对硝基苄基酯可以制备标题化合物; $\lambda_{\max}$ (H₂O) 297 nm (ϵ_m 6660); $U_{\max}$ (KBr) 3423 (broad), 1750, 1605 cm⁻¹; d_H (D₂O) 1.39 (3H, d, J 6.3 Hz), 3.22-3.38 (2H, 2 x dd, J 8.6, 9.6, 17 Hz), 3.58 (1H, dd, J 2.8, 5.9 Hz), 3.76 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.28-4.39 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.31-7.52 (5H, m)。

实施例14

(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟基乙基]-2-{[5-甲基-1-[2-(1-甲基-四唑-5-基硫代)乙基]吡唑-3-基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠

制备1

3-乙酰基-5-甲基-1-[2-(1-甲基四唑-5-基硫代)乙基]吡唑

在氩气气氛中, 将3-乙酰基-5-甲基-1-(2-羟基乙基)吡唑(1.74 g), 三苯膦(4.071 g)和5-巯基-1-甲基四唑(3.605 g)溶于无水THF (125 ml)中并冷却到5°C。滴加入偶氮二羧酸二乙酯(2.70 g)的THF (25 ml)溶液并搅拌, 冷却溶液, 在5°C持续搅拌4小时。使反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 用碳酸氢钠溶液, 盐水洗涤有机溶液, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 通过硅胶柱色谱纯化得到标题化合物(1.25 g)。 $U_{\max}$ (CH₂Cl₂) 1683 cm⁻¹; d_H (CDCl₃) 2.30 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.80 (2H, t), 3.92 (3H, s), 4.59 (2H, t), 6.51 (1H, s); m/z 266.0953 (M⁺), 理论值C₁₀H₁₄N₆OS 266.0950。

制备2

(3S, 4R) 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - {(5 - 甲基 - 1 - [2 - (1 - 甲基四唑 - 5 - 基硫代) 乙基] 吡唑 - 3 - 基羰基) 甲基} 氮杂环丁 - 2 - 酮

根据实施例1制备3所述的方法, 从4 - 乙酰氧基 - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] 氮杂环丁 - 2 - 酮和制备1所得的产物, 可以制备标题化合物; $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3410, 1761, 1682 cm^{-1} ; d_{H} (CDCl_3) 0.09 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.27 (3H, d, J, 6.2 Hz), 2.34 (3H, s), 2.90 (1H, dd), 3.15 (1H, dd, J 10.0 和 17.1 Hz), 3.48 (1H, dd, J 2.5 和 17.1 Hz), 3.75 - 3.84 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.05 - 4.29 (2H, m), 4.60 (2H, t), 6.10 (1H, s), 6.57 (1H, s) m/z 493.2290 (M^+), 理论值 $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_3\text{SSi}$ 493.2291。

制备3

2 - {(3S, 4R) - 4 - [(5 - 甲基 - 1 - [2 - (1 - 甲基四唑 - 5 - 基硫代) 乙基] 吡唑 - 3 - 基羰基) 甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷基} - 2 - (三 - 正丁基正膦亚基) 乙酸烯丙基酯

根据实施例10制备6和7所述的步骤, 从制备2所得的产物可以制备标题化合物(产率63%); $\nu_{\max}$ (二氯甲烷) 1736, 1682, 1605 cm^{-1} 。

制备4

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - {5 - 甲基 - 1 - [2 - (1 - 甲基 - 四唑 - 5 - 基硫代) 乙基] 吡唑 - 3 - 基} 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 -

羧酸烯丙基酯

根据实施例10制备8和9所述的步骤, 从制备3所得的产物可以制备标题化合物(产率60%); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3606, 1774, 1718 cm^{-1} ; d_{H} (CDCl_3) 1.39 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.78 (1H, d, J 4.9 Hz), 2.29 (3H, s), 3.22 (1H, dd, J 2.9和6.7 Hz), 3.28 (1H, dd, J 9和18.6 Hz), 3.58 (1H, dd, J 9.8和18.5 Hz), 3.78 (2H, t), 3.91 (3H, s), 4.17–4.35 (2H, m), 4.52 (2H, t), 4.68–4.92 (2H, m), 5.24–5.52 (2H, m), 5.92–6.1 (1H, m), 7.01 (1H, s); m/z 459.1689 (M^+), 理论值 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$, 459.1689。

制备5

(5R, 6S)–6–[(R)–1–羟基乙基]–2–{5–甲基–1–[2–(1–甲基–四唑–5–基硫代)乙基]吡唑–3–基}碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠

根据实施例9制备10所述的方法, 从制备4所得的产物可以制备标题化合物; $\lambda_{\max}$ (H_2O) 299 nm (ϵ_{m} 12, 167); $U_{\max}$ (KBr) 3425 (宽), 1760, 1608(窄), 1577 cm^{-1} ; d_{H} (D_2O) 1.36 (3H, d, J 6.4 Hz), 2.34 (3H, s), 3.02–3.22 (2H, m), 3.53 (1H, dd, J 2.85, 5.95 Hz), 3.78–3.87 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.25–4.38 (2H, m), 4.4–4.55 (2H, m), 6.42 (1H, s)。

实施例15

(5R, 6S)–2–[1–(2–乙酰氨基乙基)–5–甲基吡唑–3–基]–6–[(1R)–1–羟基乙基]碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠

制备1

3–乙酰基–1–(2–羟基乙基)–5–甲基吡唑

在室温下, 将1 M盐酸水溶液(39 ml)加到搅拌中的, 如实施例11制备4所述预先制备的甲硅烷基醚(5.93 g)的甲醇(100 ml)溶液中, 搅拌1.5小时后, 向反应混合物中加入碳酸氢钠以将其中和。过滤所得的混合物并用甲醇洗涤, 浓缩滤液和洗液得到油状固体, 在室温将其真空干燥1小时。使所得的固体与丙酮(70 ml)一起搅拌0.25小时, 滤除不溶的固体并用丙酮(20 ml)洗涤。浓缩滤液得到固体, 在室温真空干燥1小时, 然后与己烷(100 ml)一起搅拌, 滤除不溶的固体确认为标题化合物(3.4 g, 95%) m.p. 78-9°C(实测值: C, 57.26; H, 7.30; N, 16.26%。C₈H₁₂N₂O₂理论值C, 57.13; H, 7.19; 16.66%); d_H (CDCl₃) 2.32 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.12 (1H, t, J 6.2), 4.05-4.11 (2H, m), 4.16-4.20 (2H, m), 6.55 (1H, s)。

制备2

3-乙酰基-1-(2-甲磺酰氧基乙基)-甲基吡唑

在0°C氩气气氛中, 将甲磺氯(0.86 ml)滴加入如实施例15制备1所述制备的醇(1.86 g)的无水吡啶(19 ml)溶液中, 然后在3小时内使溶液温热到室温, 浓缩反应混合物得到的固体通过硅胶色谱纯化, 以丙酮/甲苯混合物洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(2.25 g, 93%); m.p. 108-9°C(实测值C, 44.02; H, 5.85; N, 11.47%。C₉H₁₄N₂O₄S理论值C, 43.89; H, 5.73; N, 11.37%); ν_{max} (CHCl₃)/cm⁻¹ 3021, 1683, 1367; δ_H (CDCl₃) 2.35 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.41 (2H, t, J 5.4), 4.66 (2H, t, J 5.4), 6.54 (1H, s) m/z (EI) 246(M⁺, 88%), 231 (M⁺-CH₃, 100), 167 (M⁺-SO₂CH₃, 95)。

制备3

3-乙酰基-1-(2-叠氮基乙基)-5-甲基吡唑

在氩气气氛中，将实施例15制备2所述的甲磺酰基酯(2.54 g)，叠氮化钠(3.4 g)，四丁基铵硫酸氢盐(3.53 g)混合物的N,N-二甲基甲酰胺(70 ml)溶液在60℃搅拌并加热9小时。浓缩反应混合物得到油状的固体，使其在二氯甲烷(100 ml)和饱和盐水(100 ml)之间分配，用二氯甲烷(50 ml)再次取馏份，干燥(Na_2SO_4)合并的有机提取物并浓缩得到油状物，将其通过硅胶色谱纯化，以丙酮/甲苯混合物洗脱，得到标题化合物，为无色油状物(1.91 g, 96%) ν_{max} (CHCl_3)/ cm^{-1} 3014, 2105, 1682; δ_{H} (CDCl_3) 2.34 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.79 (2H, t, J 5.46), 4.21 (2H, t, J 5.5), 6.54 (1H, s); m/z (EI) 193 (M^+ , 26%), 137 (CH_2N_3 , 100) (实测值m/z 193.0963。 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ 理论值193.0964)。

制备4

(3S, 4R) - [(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - {[1-2叠氮基乙基-5-甲基吡唑-3-基羰基]甲基}氮杂环丁-2-酮

在-78℃氩气气氛中，在5分钟内将二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(9.8 ml, 1 M四氢呋喃溶液)加到搅拌下的，如实施例15制备3所述叠氮化物(1.9 g)的无水四氢呋喃(30 ml)溶液中，在这个温度下搅拌溶液0.5小时，然后在10分钟内加入4-乙酰氧基-3-[(R) - 1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]氮杂环丁-2-酮(283 g)的无水四氢呋喃(15 ml)溶液，在-78℃搅拌0.75小时，然后在-20℃放置15小时。通过加入饱和氯化铵溶液使混合物骤冷，然后在搅拌下5分钟内加入乙酸乙酯(300 ml)。分离各层后，用乙酸乙酯(100

ml) 提取含水馏份, 干燥(Na_2SO_4)合并的有机馏份并浓缩得到油状物, 将其通过硅胶色谱纯化, 以丙酮/甲苯混合物洗脱, 得到标题化合物, 为油状物(1.79 g, 43%); $\nu_{\max}$ (CHCl_3)/ cm^{-1} 3411, 3055, 2956, 2106, 1761, 1682; δ_{H} (CDCl_3) 0.08 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.21 (3H, d, J 6.3), 2.36 (3H, s) 2.89 (1H, dd, J 2.4, 4.8), 3.15 (1H, dd, J 10.0, 17.3), 3.50 (1H, dd, J 3.4, 17.3), 3.79 (2H, t, J 5.9), 4.10 (1H, dt, J 3.2, 10.0), 4.21 (3H, t, J 5.9), 6.08 (1H, s), 6.56 (1H, s); m/z (NH_3DCI) 421 (MH^+ , 48%), 91 (100) (实测值m/z 420.2301。 $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{SiO}_3$ 理论值420.2305)。

制备5

(3S, 4R) - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - {[1 - (2 - 乙酰氨基乙基 - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基羰基) 甲基} 氮杂环丁 - 2 - 酮

使3%钨 - 炭(500 mg)悬浮于如实施例15制备4所述的叠氮化物(1.47 g)的四氢呋喃(100 ml)和乙酸酐(0.66 ml)的溶液中, 在氢气大气压和室温下搅拌所得的混合物3小时, 然后通过硅藻土过滤。浓缩滤液得到油状物, 通过硅胶色谱纯化, 以丙酮/甲苯混合物洗脱, 接着用甲醇/二氯甲烷混合物洗脱得到泡沫状标题化合物(681 mg, 45%), $\nu_{\max}$ (CHCl_3)/ cm^{-1} 3455, 3417, 3017, 1757, 1677; δ_{H} (CDCl_3) 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.22 (3H, d, J 6.2), 1.97 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.89 (1H, dd, J 3.0, 5.1), 3.15 (1H, dd, J 17.1, 10.1), 3.45 (1H, dd, J, 17.1, 3.4), 3.71 (2H, q, J 5.8), 4.09 (1H, dt, J 3.1, 10.1), 4.16 -

4.25 (3H, m), 5.94 (1H, br.s), 6.15 (1H, s), 6.55 (1H, s);
m/z (NH₃DCI) 437 (MH⁺, 73%)。

制备6

{(3S, 4R) - 3 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 4 - [(5 - 甲基 - 1 - 乙酰氨基乙基吡唑 - 3 - 基羰基) 甲基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷 - 1 - 基} 三丁基正膦亚基乙酸烯丙基酯

在氩气气氛中，在共沸除去水的条件下，使实施例15制备5的吡唑化合物(675 mg)和乙醛酸烯丙基酯一水合物(246 mg)在甲苯(20 ml)中混合，并在搅拌下加热回流1小时。冷却到室温后，加入三乙胺(43 μ l)并搅拌溶液15小时，然后浓缩得到油状物，将其再次溶于甲苯(50 ml)中并再浓缩得到油状半胺化物(hemiaminals)的非对映体的混合物(R_f = 0.19, 0.26丙酮/甲苯1:1)

在氩气气氛中，向冷却到-10℃的半胺化物混合物的四氢呋喃(15 ml)溶液中，在2分钟加入2, 6 - 二甲基吡啶(270 μ l)，接着在5分钟内加入亚硫酸氯(136 μ l)，然后在-10℃搅拌混合物20分钟，经过这段时间后，用甲苯(15 ml)稀释混合物，过滤以除去不溶的固体并用甲苯洗涤。合并滤液和洗液并浓缩得到油状物R_f = 0.35, 丙酮/甲苯1:1)，在室温下将其真空干燥1小时。向悬浮于1, 4 - 二

烷(5 ml)的该油状物中，加入三正丁基膦(1.14 ml)，并在室温氩气气氛中搅拌所得的混合物1.5小时。然后加入2, 6 - 二甲基吡啶(0.2 ml)，并再搅拌混合物1小时，之后用乙酸乙酯(50 ml)稀释并用0.2 M盐酸水溶液(50 ml)，饱和碳酸氢钠溶液(50 ml)和盐水(50 ml)洗涤所得的溶液。干燥(MgSO₄)有机提取物并浓缩得到油状物R_f = 0.16, 丙酮/甲苯1:1)，确认为{(3S, 4R) - 3 - [(R) - 1 - 叔

丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]-4-[(5-甲基-1-乙酰氨基乙基吡唑-3-基羰基)甲基]-2-氧代氮杂环丁烷-1-基}三丁基正膦亚基乙酸烯丙基酯。

向上述油状物的甲醇(20 ml)溶液中加入2 M盐酸水溶液(5 ml)并在室温下搅拌1小时。通过加入饱和碳酸氢钠溶液中中和所得的混合物,然后用乙酸乙酯(3×20 ml)提取。用饱和盐水洗涤合并的有机提取物,干燥(MgSO₄)并浓缩得到油状物,使其通过硅胶色谱纯化,以二氯甲烷/甲醇混合物洗脱,得到泡沫状标题化合物(共248 mg, 26%) (R_f = 0.38, 甲醇/二氯甲烷1:9), $\nu_{\max}$ (CHCl₃)/cm⁻¹ 3454 (br), 3018, 1739, 1670; δ_{H} (CDCl₃) 0.9-0.96 (9H, m), 1.24-1.46 (21H, m), 1.94 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.83 (1H, br.s), 3.5-3.7 (4H, m), 4.05-4.20 (4H, m), 4.4-4.5 (2H, m), 5.1-5.34 (1H, m), 5.8-6.1 (2H, m), 6.52 (1H, s); m/z (NH₃DCI) 621 (MH⁺, 8%), 203 (P (C₄H₉)₃H⁺, 100)。

制备7

{(5R, 6S)-6-[(R)-1-羟基乙基]-2-(1-乙酰氨基-5-甲基吡唑-3-基)}碳代青霉-2-烯-3-羧酸烯丙基酯

向实施例15制备6所述的搅拌下的氮杂环丁二酮(azetidinone)化合物(274 mg)的二氯甲烷(2ml)溶液中,顺序加入三乙胺(83 μ l), 4-二甲基氨基吡啶(5 mg), 三甲基甲硅烷基氯(76 μ l)。在氩气气氛中搅拌所得的溶液0.75小时,然后用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到油状物。将所得的油状物溶于甲苯(50 ml)中,所述的甲苯事先通过活化的碱性氧化铝,向溶液中加入氢醌(5 mg)。在氩气气氛中加热回流所得的溶液2.5小时并浓缩得到油状物,将所得的油

状物溶于四氢呋喃(10 ml)中,并向溶液中加入0.05 M盐酸水溶液(5 ml)。在室温搅拌所得溶液1.5小时后,通过加入饱和碳酸氢钠溶液中和,然后用二氯甲烷(2×20 ml)提取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机提取物并浓缩得到油状物,使其通过硅胶色谱纯化,以丙酮/甲苯混合物洗脱,得到标题化合物,为白色固体。m.p. 149–51°C ν_{max} (CHCl_3)/ cm^{-1} 3452 (br), 3375, 3019, 2963, 1774, 1718, 1670; δ_{H} (CDCl_3) 1.38 (3H, d, J 6.3), 1.86 (1H, d, J 4.9), 1.98 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.21 (1H, dd, J 2.8, 6.9), 3.25 (1H, dd, J 9.0, 18.4), 3.53 (1H, dd, J 9.9, 18.4), 3.69 (2H, q, J 5.9), 4.13 (2H, t, J 5.6), 4.19–4.31 (2H, m), 4.69–4.90 (2H, m), 5.25–5.50 (2H, m), 5.93–6.06 (1H, m), 6.21 (1H, br. s), 6.90 (1H, s); m/z (NH_3DCI) 403 (MH^+ , 38%), 359 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$, 100)。

制备8

(5R, 6S)–2–[1–(2–乙酰氨基乙基)–5–甲基吡唑–3–基]–6–[(1R)–1–羟基乙基]碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠

在室温氩气气氛中,顺序用2–乙基己酸钠(51 mg), 三苯膦(7 mg)和四(三苯膦)钯(9.7 mg)处理实施例15制备8的烯丙基酯(114 mg)在乙酸乙酯/二氯甲烷(2 ml, 1:1)中的溶液,搅拌1小时后,浓缩混合物得到固体, 将其与无水乙醚(4 ml)一起搅拌0.25小时。将不溶的固体滤除并溶于水(5 ml)中,在Diaion HP20SS树脂上通过色谱纯化溶液,以四氢呋喃/水混合物洗脱,将沉淀的适当的馏份冻干后,得到标题化合物,为无定形固体(70 mg, 65%); ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3439 (br), 1766, 1649; λ_{max} (H_2O)/nm 299 (ϵ/dm^3

$\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 8140); δ_{H} (D_2O) 1.27 (3H, d, J 6.4), 1.88 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.15–3.21 (2H, m), 3.46 (1H, dd, J 6.0, 2.9), 3.50 (2H, dd, J 6.1, 5.0), 4.12 (2H, dd, J 6.1, 5.0), 4.19–4.28 (2H, m), 6.39 (1H, s); m/z (电子轰击) 385 (MNa^+ , 100%), 363 (MH^+ , 10)。

实施例16

(5R, 6S)–2–[1–(2–甲硫基乙基)–5–甲基吡唑–3–基]–6–[(1R)–1–羟基乙基]碳代青霉–2–烯–3–羧酸钠

制备1

3–乙酰基–1–(2–甲硫基乙基)–5–甲基吡唑

在0℃氩气气氛中, 将甲硫醇钠(480 mg)分批加到搅拌中的、实施例15制备2所述甲磺酸酯(1.0 g)的无水N, N–二甲基甲酰胺(10 ml)溶液中, 使反应混合物温热到室温, 然后搅拌1.5小时。真空浓缩混合物, 将得到的残留物溶于乙酸乙酯(100 ml)中并用水(3×50 ml), 盐水洗涤溶液, 然后干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到油状物, 使其通过硅胶色谱纯化, 以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱, 得到油状标题化合物(753 mg, 94%) ν_{max} (CH_2Cl_2)/ cm^{-1} 1681, 1605; δ_{H} (CDCl_3) 2.04 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.96 (2H, t, J 7.2), 4.27 (2H, t, J 7.2)和6.52 (1H, s); m/z (EI) 198 (M^+ , 55%) (实测值 m/z 198.0833。 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ 理论值 198.0827)。

制备2

(3S, 4R)–[(R)–1–叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]–4–{[1–(2–甲硫基乙基)–5–甲基吡唑–3–基羰基]甲基}氮杂环丁–2–酮

根据实施例15制备4所述的同样的方法，用二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(2.99 ml)和氮杂环丁二酮(430 mg)的四氢呋喃(4 ml)溶液，处理实施例16制备1所述硫醚化合物(590 mg)的无水四氢呋喃(35 ml)溶液，通过硅胶色谱除去杂质(work-up)和纯化后(乙酸乙酯/己烷溶剂的混合物洗脱)得到油状标题化合物(386 mg, 61%) $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2)/ cm^{-1} 3410, 1760, 1680; d_{H} (CDCl_3) 0.06 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.21 (3H, d, J, 6.3), 2.05 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.89 (1H, m), 2.96 (3H, t, J 7.1), 3.14 (1H, dd, J 17, 10), 3.48 (1H, dd, J 3.5), 4.0-4.3 (2H, m), 4.28 (2H, t, J 7.1), 6.10 (1H, s), 6.54 (1H, s)。

制备3

{(3S, 4R) - 3 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 4 - [(5 - 甲基 - 1 - 甲硫基乙基吡唑 - 3 - 基羰基) - 甲基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷 - 1 - 基} 三丁基正膦亚基乙酸烯丙基酯

根据实施例15制备6所述的类似的方法，用乙醛酸烯丙基酯(324 mg)的甲苯(50 ml)溶液处理实施例16制备2所述的氮杂环丁二酮(550 mg)，得到产物的中间体(544 mg)，用亚硫酸氯(108 μl)和2, 6 - 二甲基吡啶(176 μl)的四氢呋喃(15 ml)溶液将其处理，得到中间体氯化物的非对映体粗产物。用三正丁基膦(0.753 ml)和1, 4 - 二噁烷(7 ml)处理得到的中间体，得到了三丁基正膦亚基中间体粗品，为油状物，再用2 M含水盐酸(5 ml)/甲醇(15 ml)处理，通过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷溶剂的混合物洗脱)粗产物后，得到树胶状标题化合物(共393 mg, 53%) $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2)/ cm^{-1} 3459,

1741, 1667, 1636和1605; m/z (EI) 609 (M^+), m/z (NH_4Cl) 610 (MH^+)。

制备4

{(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (5 - 甲基 - 1 - 甲硫基乙基吡唑 - 3 - 基)}碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙基酯

在氩气气氛中加热回流实施例16制备3所述正膦亚基化合物(392 mg)的甲苯(150 ml)溶液4小时, 浓缩溶液得到油状物, 使其通过硅胶色谱纯化, 以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱, 得到固体标题化合物(168 mg, 67%), ν_{max} (CH_2Cl_2)/ cm^{-1} 1773, 1716, 1600; d_H ($CHCl_3$) 1.36 (3H, d, J 6.3), 2.03 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.90 (2H, t, J 6.9), 3.2 (1H, m), 3.26 (1H, dd, J 18.4, 8.8), 3.58 (1H, dd, J 18.4, 9.8), 4.1 - 4.3 (4H, m), 4.6 - 4.9 (2H, m), 5.26 (1H, dd, J 10.5, 1.3), 5.46 (1H, dd, J 17.3, 1.3), 6.0 (1H, m)和7.00 (1H, s); m/z (EI) 391 (M^+), m/z (NH_4Cl) 392 (MH^+)。 (实测值 m/z 391.1565, $C_{19}H_{25}N_3O_4S$ 理论值 391.1566)。

制备5

(5R, 6S) - 2 - [1 - (2 - 甲硫基乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

根据实施例15制备8所述的类似方法, 用三苯膦(4 mg), 2 - 乙基己酸钠(28 mg), 和四(三苯膦)钨(5.8 mg)在二氯甲烷/乙酸乙酯(2 ml, 1:1)中的溶液处理实施例16制备4所述的烯丙基酯(60 mg), 在Diaion HP20SS树脂上纯化(以四氢呋喃/水溶剂的混合物洗脱)后, 冻干得到无定形固体(38 mg, 66%), ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3416 (br),

1752, 1608, 1587; $\epsilon_{\max}(\text{H}_2\text{O})/\text{nm}$ 296 ($\text{e}/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 8950);
 $d_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O})$ 1.26 (3H, d, J 6.3), 1.96 (3H, s), 2.35 (3H, s),
2.89 (2H, t, J 6.5), 3.12 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.44 (1H,
m), 4.23 (4H, m), 6.42 (1H, s); m/z (电子轰击), 374 (MH^+ ,
70%)。

实施例17

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - (1 - 甲基 - 5 - 乙基吡唑
- 3 - 基) 碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

a) 5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 羧酸乙酯

在冰浴中冷却2, 4 - 二氧代己酸乙酯(12 g)的冰醋酸(75 ml)
溶液, 并在5 - 10分钟内滴加入甲基胍(3.21 g)处理。添加完成后
移去冰浴, 并在室温下搅拌所得的黄色均匀溶液约2小时。然后真
空除去乙酸并将残余的油状物再次溶解在乙酸乙酯(100 ml)中, 用
饱和碳酸氢钠(3 $\times$)和盐水洗涤乙酸乙酯溶液, 用无水硫酸镁干燥
后蒸发溶剂。通过硅胶色谱纯化粗产物, 以20 - 70% 乙酸乙酯/己
烷洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色油状物(6.656 g, 52%);

$d_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.28 (3H, t, J 7.6 Hz), 1.38 (3H, t, J 7.1 Hz),
2.61 (2H, q, J 7.6 Hz), 3.84 (3H, s), 4.38 (2H, q, J 7.1
Hz) 和 6.58 (1H, s)。

b) 5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 羧酸

用氢氧化钠(1.58 g)的水(30 ml)溶液处理5 - 乙基 - 1 - 甲基吡
唑 - 3 - 羧酸乙酯(6.86 g)的乙醇(70 ml)溶液并加热回流6小时。
浓缩溶液并用乙酸乙酯洗涤水相, 之后加入二氯甲烷(50 ml)。用5
M的盐酸酸化溶液, 用二氯甲烷彻底提取所得的混合物, 滤除悬浮

于水中的不溶的固体，并用饱和碳酸氢钠将PH调至6。再用二氯甲烷提取溶液，用无水硫酸镁干燥合并的有机层并浓缩，得到标题化合物，为白色固体(2.72 g, 47%); (实测值: M^+ , 154.0742。

$C_7H_{10}N_2O_2$ 理论值 M , 154.0742); $n_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3689和1760 cm^{-1} ;
 $d_H(CDCl_3)$ 1.30 (3H, t, J 7.4 Hz), 2.64 (2H, q, J 7.4 Hz), 3.88 (3H, s)和6.65 (1H, s)。

c) N-甲氧基-N-甲基-5-乙基-1-甲基吡唑-3-甲酰胺

用DMF (0.12 ml)处理5-乙基-1-甲基吡唑-3-羧酸(2.5 g)的二氯甲烷(50 ml)溶液，并在氩气气氛中冰浴冷却，滴加入草酰氯(2.2 g)的二氯甲烷(25 ml)溶液处理上面所得的溶液。添加完成后，使反应混合物在0°C保存25分钟，然后使其温热到室温。蒸发溶液并将残留物再次溶于甲苯(100 ml)中，再次浓缩。将酰氯粗产物溶于二氯甲烷(50 ml)中，并用N, O-二甲基羟基胺盐酸盐(1.72 g)处理，在冰浴下冷却并加入吡啶(2.86 ml)。使所得的反应混合物在室温搅拌2小时，用盐水洗涤反应混合物，用无水硫酸镁干燥并浓缩得到油状物。使产物通过快速硅胶色谱纯化得到黄色油状标题化合物(2.995 g, 94%); (实测值: M^+ , 197.1167。

$C_9H_{15}N_3O_2$ 理论值 M , 197.1164); $n_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1640, 1484和1374 cm^{-1} ; $d_H(CDCl_3)$ 1.28 (3H, t, J 7.5 Hz), 2.62 (2H, q, J 7.5 Hz), 3.43 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s)和6.72 (1H, s)。

d) 3-乙酰基-5-甲基-1-甲基吡唑

在氩气气氛中将N-甲氧基-N-甲基-5-乙基-1-甲基吡唑-3-甲酰胺(2.9 g)的无水四氢呋喃(100 ml)溶液冷却到-20°C并用甲基溴化镁(9.8 ml, 3M乙醚溶液)处理，开始生成的沉淀在添加

完成时再溶解。在0℃搅拌反应混合物2小时，然后将其倾入饱和氯化铵中。用乙酸乙酯提取水相并用盐水洗涤合并有机相，用无水硫酸镁干燥并浓缩得到棕色油状物。通过硅胶色谱纯化粗产物，以50%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到标题化合物，为浅棕色油状物(1.97 g, 88%); (实测值: M^+ , 152.0950. $C_8H_{12}N_2O$ 理论值 M , 152.0950); $n_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1693, 1472, 1376和1352 cm^{-1} ; $d_H(\text{CDCl}_3)$ 1.28 (3H, t, J 7.4 Hz), 2.54 (3H, s), 2.61 (2H, q, J 7.4 Hz), 3.84 (3H, s)和6.56 (1H, s)。

e) (3R, 4S) - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - [2 - (5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 2 - 氧代乙基]氮杂环丁 - 2 - 酮

在氩气气氛中，将3 - 乙酰基 - 5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑(1.96 g)的THF(70 mL)溶液冷却到-78℃并滴加入二(三甲基甲硅烷基酰胺)锂(12.9 mL, 1 M己烷溶液)处理，在-78℃放置30分钟后，以同样的方式通过注射器加入(3R, 4R) - 4 - 乙酰氧基 - 3 - [(1R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基]氮杂环丁 - 2 - 酮的无水四氢呋喃(20 mL)溶液。使反应混合物在这一温度下保持4小时。加入5%柠檬酸(100 mL)使反应混合物骤冷，并使溶液温热到室温。分离水相并用乙酸乙酯提取，用盐水洗涤合并的有机相，用无水硫酸镁干燥并浓缩得到浅黄色树脂。通过硅胶色谱纯化，以50%，70%，然后90%的乙酸乙酯/己烷洗脱回收得到起始原料(0.484 g, 25%)，接着洗脱得到标题化合物，为无色树脂(2.24 g, 46%); (实测值: M^+ , 379.2292. $C_{19}H_{37}N_3O_3\text{Si}$ 理论值 M , 379.2291); $n_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3410, 1760和1678 cm^{-1} ; $d_H(\text{CDCl}_3)$ 0.06 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.20

(3H, d, J 6.2 Hz), 2.62 (2H, q, J 6.2 Hz), 2.89 (1H, dd, J 1.8, 4.9 Hz), 3.14 (1H, dd, J 10.0, 17.1 Hz), 3.48 (1H, dd, J 3.4, 17.1 Hz), 3.84 (3H, s), 4.11 (1H, m), 4.20 (1H, m), 6.11 (1H, br.s) 和 6.56 (1H, s); m/z (CI, +ve 离子, 氮) 380 (MH^+)。

f) 2 - {(3R, 4S) - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - [2 - (5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 2 - 氧代乙基]氮杂环丁 - 2 - 酮 - 1 - 基} - 2 - 羟基乙酸烯丙基酯

在氩气气氛下迪安 - 斯达克装置中, 加热回流 (3R, 4S) - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - [2 - (5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 2 - 氧代乙基]氮杂环丁 - 2 - 酮 (2.19 g) 和乙醛酸烯丙基酯水合物 (1.67 g) 的甲苯 (70 ml) 溶液 4 小时, 薄层色谱分析表明已不存在起始原料, 蒸发溶液, 并将残留再溶于乙酸乙酯 (70 ml) 中, 用水 (5 × 50 ml), 盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并浓缩得到树胶, 通过薄层色谱分析表明标题化合物的纯度足以用于下一步骤 (定量 2.994 g): $n_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3523(w), 1759 和 1675 cm^{-1} ; m/z (CI, +ve 离子, 氮) 494 (MH^+), 511 (MNH_4^+)。

g) 2 - {(3R, 4S) - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - [2 - (5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 2 - 氧代乙基]氮杂环丁 - 2 - 酮 - 1 - 基} - 2 - (三 - 正丁基正膦亚基) 乙酸烯丙基酯

在氩气气氛中, 将 2 - {(3R, 4S) - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - [2 - (5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 2 - 氧代乙基]氮杂环丁 - 2 - 酮 - 1 - 基} - 2 - 羟基乙酸烯丙基酯 (1.943 g) 的无水 THF (70 ml) 溶液冷却到 $-10^\circ C$ 并用 2, 6 - 二甲基吡啶 (0.69

ml)处理,接着用亚硫酸氯(0.43 ml)处理得到白色沉淀。1小时后,用甲苯稀释反应混合物,通过硅藻土过滤并浓缩到干。再加入一部分甲苯并重新蒸发混合物。然后,将氯化物粗产物溶于二噁烷(15 ml)中并加入三-正丁基膦(2.9 ml)。2小时后,室温下的薄层色谱分析表明已不存在起始原料。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用饱和碳酸氢钠,盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥,然后浓缩滤液得到黄色的油状物。在室温下,将正膦粗产物溶于甲醇(50 ml)中并用2 M盐酸处理1小时,小心地加入饱和碳酸氢钠至PH 8并用乙酸乙酯(2×100 ml)提取混合物,用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过硅胶色谱纯化,以乙酸乙酯, 2.5%乙醇/乙酸乙酯,然后5%乙醇/乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物,为黄色/橙色树胶(1.94 g, 60%); 实测值: M^+ , 563.3493. $C_{30}H_{50}N_3O_5P$ 理论值 M . 563.3488); $n_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3676, 3599, 1740, 1668和1605 cm^{-1} 。

h) (5R, 6S) - 2 - (5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙基酯

将2 - {(3R, 4S) - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 4 - [2 - (5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 2 - 氧代乙基]氮杂环丁 - 2 - 酮 - 1 - 基} - 2 - (三 - 正丁基正膦亚基)乙酸烯丙基酯(1.94 g)的甲苯(650 ml; 3 mg/ml)溶液共加热回流7小时后,薄层色谱分析表明仅有少量未反应的起始原料。浓缩溶液,并通过硅胶色谱纯化,以5%,然后以10%丙酮/乙酸乙酯洗脱,得到灰白色固体结晶的产物。用乙醚研制,接着过滤得到标题化合物,为无色固体结晶(356 mg; 30%); (实测值: M^+ , 345.1689. $C_{18}H_{23}N_3O_4$ 理论值 M , 345.1689); $n_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3603, 1774, 1716, 1599 (w) 和1542

(w) cm^{-1} ; d_{H} (CDCl_3) 1.28 (3H, t, J 7.4 Hz), 1.36 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.85 (1H, d, J 5.0 Hz), 2.61 (2H, d, J 7.4 Hz), 3.19 (1H, dd, J 2.8, 6.7 Hz), 3.27 (1H, dd, J 9.0, 18.5 Hz), 3.59 (1H, dd, J 9.8, 18.5 Hz), 3.84 (3H, s), 4.24 (2H, m), 4.79 (2H, m), 5.27 (1H, m), 5.46 (1H, m), 6.01 (1H, m) 和 7.02 (1H, s)。

i) (5R, 6S) - 2 - (5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

在氩气气氛中, 顺序用2-乙基己酸钠(198 mg), 三苯膦(27 mg)和四(三苯膦)钨(0) (38 mg)处理(5R, 6S) - 2 - (5 - 乙基 - 1 - 甲基吡唑 - 3 - 基) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙基酯(348 mg)的1:1乙酸乙酯/二氯甲烷(8 ml)中的溶液, 几秒钟后, 生成了灰白色沉淀。在室温搅拌反应混合物30分钟, 薄层色谱分析(20%丙酮/乙酸乙酯)无剩余的起始原料存在。真空除去溶剂, 残余固体与乙醚(20 ml)一起搅拌, 滤除白色固体, 用乙醚洗涤并干燥。将所得的固体溶于水(10 ml)中, 在HP20SS树脂上色谱纯化, 以1-5%四氢呋喃/水(每份100 ml)洗脱。浓缩合并的含产物的馏份(通过HPLC监测)并冷冻干燥, 得到标题化合物, 为无定形浅黄色固体(314 mg, 95%); n_{max} (KBr) 1755, 1614, 1586和1386 cm^{-1} ; d_{H} (D_2O) 1.17 (3H, t, J 7.5 Hz), 1.26 (3H, d, J 6.4 Hz), 2.56 (2H, q, J 7.5 Hz), 3.16 (2H, m), 3.44 (1H, dd, J 2.8, 6.0 Hz), 3.68 (3H, s), 4.21 (2H, m)和6.47 (1H, s), m/z (电子轰击) 328 (MH^+), 350 (MNa^+), 633 (2MNa^+ , 游离酸), 655 (2MH^+), 677 (2MNa^+)。

实施例18

(5R, 6S) - 2 - (1, 5 - 二甲基吡唑 - 3 - 基) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸叔丁氧基羧基甲基酯

在氩气气氛中, 将实施例1的产物(270 mg, 0.86 mmol)溶于N - 甲基吡咯烷 - 2 - 酮(5 ml), 加入叔丁氧基羧基甲基碘化物(560 mg, 1.72 mmol)并在室温搅拌反应15分钟。用乙酸乙酯稀释反应混合物并用水洗涤(三次)。干燥(MgSO₄)有机相, 通过硅胶色谱纯化, 将其溶于乙酸乙酯并用乙酸乙酯洗脱。用己烷研制所得的棕色油状物, 将残留物再次溶于二氯甲烷中并真空除去溶剂, 得到泡沫状标题化合物(220 mg, 50%); δ_{H} (CDCl₃) 1.36 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.50 (9H, s), 2.10 (1H, d, J 4.8 Hz), 2.28 (3H, s), 3.23 (1H, dd, J 6.0, 2.8 Hz), 3.21 - 3.34 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J 18.8, 9.8 Hz), 3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.11 - 4.33 (2H, m), 5.88和5.92 (2H, ABq, J 5.9 Hz), 7.04 (1H, s)。

实施例19

(5R, 6S) - 2 - (1, 5 - 二甲基吡唑 - 3 - 基) - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸环己氧基羧基甲基酯

在氩气气氛中, 将实施例1的产物(126 mg, 0.40 mmol)溶于N - 甲基吡咯烷 - 2 - 酮(2 ml), 加入环己氧基羧基甲基碘化物(228 mg, 0.80 mmol)并在室温搅拌反应15分钟。分离粗产物并根据实施例18所述的步骤进行下一步纯化, 分离得到泡沫状标题化合物(108 mg, 54%); m/z 447.2006 (M⁺), 理论值: C₂₂H₂₉N₃O₇, 447.2006; ν_{max} (CH₂Cl₂) 2943, 1773, 1594和1549 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 1.35 (3H, d, J 8.3 Hz), 1.40 - 1.60 (6H, m), 1.70 -

1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.17 (1H, dd, J 6.5, 2.7 Hz), 3.28 (1H, dd, J 18.7, 9.0 Hz), 3.60 (1H, dd, J 18.7, 9.9 Hz), 3.78 (3H, s), 4.17-4.26 (2H, m), 4.65-4.71 (1H, m), 5.92和5.94 (2H, ABq, J 5.7 Hz), 7.05 (1H, s)。

实施例20

(5R, 6S)-2-(1-乙基-5-甲基吡唑-3-基)-6-[(R)-1-羟基乙基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸环己氧基羧基甲基酯

在氩气气氛中, 将实施例10的产物(174 mg, 0.53 mmol)溶于(2 ml)中, 加入环己氧基羧基甲基碘化物(302 mg, 1.06 mmol)的N-甲基吡咯烷-2-酮(0.5 ml)溶液, 并在室温搅拌反应20分钟。根据实施例18所述的步骤分离粗产物并进行下一步纯化, 分离得到泡沫状标题化合物(176 mg, 72%), 并用乙醚重结晶得到无色棱晶(137 mg, 56%), m.p. 124-126°C, (实测值: M^+ , 461.2151。 $C_{23}H_{31}N_3O_7$ 理论值 M 461.2162); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3603 (w), 1772, 1735(窄), 1596和1546 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$) 1.21-1.90 (17H, m), 2.29 (3H, s), 3.18 (1H, dd, J 2.7, 6.5 Hz), 3.29 (1H, dd, J 9.1, 18.8 Hz), 3.64 (1H, dd, J, 9.8, 18.8 Hz), 4.08 (2H, q, J 7.2 Hz), 4.16-4.30 (2H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 5.92和5.95 (2H, ABq, J 5.7 Hz)和7.05 (1H, s)。

实施例21

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羟基乙基]-2-[5-甲基-1-(2-甲基磺酰基乙基)吡唑-3-基]碳代青霉-2-烯-3-羧酸钠

制备1

{(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基磺酰基乙基)吡唑 - 3 - 基]}碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙基酯

在0℃氩气气氛中，向实施例16制备4的产物(55 mg)的二氯甲烷(2 ml)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(30 mg, 纯度80%)，搅拌0.5小时后，以0.5小时的间隔进一步加入间氯过氧苯甲酸(25mg和3mg)，共搅拌反应混合物2小时，然后过滤，用乙酸乙酯稀释并用亚硫酸钠溶液，碳酸氢钠水溶液，水，盐水洗涤，干燥并蒸发。使残留物通过硅胶色谱纯化，以乙酸乙酯/己烷混合物和乙醇/乙酸乙酯混合物洗脱，得到油状标题化合物(15 mg, 25%); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3606, 1775, 1719, 1602, 1314和1189 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) ppm 1.36 (3H, d, J 6.3 Hz), 2.34 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.15 - 3.30 (2H, m), 3.56 (1H, dd, J 19和9.9 Hz), 3.63 (2H, t, J 6 Hz), 4.2 - 4.3 (2H, m), 4.48 (2H, t, J 6 Hz), 4.64 - 4.9 (2H, m), 5.26 (1H, dd, J 10.5和1.2 Hz), 5.45 (1H, dd, J 17.3和1.5 Hz), 5.9 - 6.1 (1H, m)和6.99 (1H, s)。

制备2

(5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基] - 2 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基磺酰基乙基)吡唑 - 3 - 基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

根据实施例15制备8所述的类似的方法，将实施例21制备1所述的烯丙基酯(15 mg)转化为标题化合物。

实施例22

(5R, 6S) - 2 - [1 - (2 - (N, N - 二甲基氨基羰氧基)乙基) - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

制备1

3-乙酰基-1-[2-(氯代羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑

在氩气气氛中，用光气的甲苯(12.5% w/w, 5.22 ml)溶液处理3-乙酰基-1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡唑(505 mg, 如实施例12制备1所述制备)的无水二氯甲烷(5 ml)溶液并搅拌混合物1.5小时。除去溶剂后，加入二氯甲烷并用旋转蒸发器除去得到3-乙酰基-1-[2-(氯代羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑； $\nu_{\max}$ (二氯甲烷) 1777和1684 cm^{-1} 。

制备2

3-乙酰基-1-[2-(N, N-二甲基氨基羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑

用二甲胺盐酸盐(367 mg)和吡啶(712 mg)处理3-乙酰基-1-[2-(氯代羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑(实施例22制备1)的无水二氯甲烷(20 ml)溶液并搅拌所得的混合物1.5小时。然后使所得的混合物在乙酸乙酯和1 M盐酸水溶液之间分配。分离有机相，用1 M盐酸水溶液，饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥并蒸发，使残留物通过硅胶色谱纯化，以乙酸乙酯/己烷混合物洗脱，得到3-乙酰基-1-[2-(N, N-二甲基氨基羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑(222 mg)； $\nu_{\max}$ (KBr) 1697和1683 cm^{-1} ； δ_{H} (CDCl_3) 2.31 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.91 (3H, s), 4.4 (4H, m)；实测值 m/z 239.1273 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ 理论值239.127。

制备3

(3S, 4R)-4-[1-[[2-(N, N-二甲基氨基羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑-3-基]羧基甲基]-3-[(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]氮杂环丁-2-酮

使3-乙酰基-1-[2-(N,N-二甲基氨基羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑(478 mg)如实施例4制备5所述的方式反应,得到(3S, 4R)-4-[1-[[2-(N,N-二甲基氨基羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑-3-基]羧基甲基]-3-[(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]氮杂环丁-2-酮(393 mg, 42%); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1761, 1704, 1259和1189 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 0.05 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.20 (3H, d, J 6.2 Hz), 2.31 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.90 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J 9.9, 17 Hz), 3.48 (1H, dd, J 3.5, 17 Hz), 4.13 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.34 (2H, t, J 5.2 Hz), 4.45 (2H, t, J 5.2 Hz), 6.11 (1H, s), 6.53 (1H, s)。

制备4

[(3S, 4R)-4-[1-[[2-(N,N-二甲基氨基羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑-3-基]羧基甲基]-3-[(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]-2-氧代氮杂环丁烷-1-基]三苯基正膦亚基乙酸烯丙基酯

使(3S, 4R)-4-[1-[[2-(N,N-二甲基氨基羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑-3-基]羧基甲基]-3-[(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]氮杂环丁-2-酮(2.39 g)如实施例4制备6所述方法进行反应(以三苯膦取代了三丁基膦),得到[(3S, 4R)-4-[1-[[2-(N,N-二甲基氨基羧氧基)乙基]-5-甲基吡唑-3-基]羧基甲基]-3-[(R)-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基]-2-氧代氮杂环丁烷-1-基]三苯基正膦亚基乙酸烯丙基酯(2.69 g, 64%); $\nu_{\max}$ (二氯甲烷) 1736, 1703, 1275, 1190 cm^{-1} 。

制备5

[(5R, 6S) - 2 - [1 - [2 - (N, N - 二甲基氨基羧基氧) 乙基] - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙基酯

使[(3S, 4R) - 4 - [1 - [[2 - (N, N - 二甲基氨基羧基氧) 乙基] - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基]羧基甲基] - 3 - [(R) - 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基] - 2 - 氧代氮杂环丁烷 - 1 - 基]三苯基正膦亚基乙酸烯丙基酯 (2.64 g) 如实施例4制备7所述进行反应, 得到[(5R, 6S) - 2 - [1 - [2 - (N, N - 二甲基氨基羧基氧) 乙基] - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙基酯 (285 mg, 20%); $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 1774, 1703, 1311, 1275, 和 1187 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.36 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.9 (1H, d, J 4.6 Hz), 2.28 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J 2.8, 6.7 Hz), 3.27 (1H, dd, J 9, 18 Hz), 3.59 (1H, dd, J 10, 18 Hz), 4.2 (1H, m), 4.28 (2H, m), 4.40 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.80 (2H, m), 5.27 (1H, dd, J 1.3, 9.2 Hz), 5.47 (1H, m), 6.0 (1H, m), 7.03 (1H, s); m/z (EI) 432。

制备6

[(5R, 6S) - 2 - [1 - [2 - (N, N - 二甲基氨基羧基氧) 乙基] - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基] - 6 - [(1R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸钠

根据实施例4制备8所述的方法, 从[(5R, 6S) - 2 - [1 - [2 - (N, N - 二甲基氨基羧基氧) 乙基] - 5 - 甲基吡唑 - 3 - 基]] - 6 - [(R) - 1 - 羟基乙基]碳代青霉 - 2 - 烯 - 3 - 羧酸烯丙基酯可以制备标题化合物。