



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91108478.9

[51] Int.Cl⁵
C07D417/14

[43] 公开日 1992年5月27日

[22] 申请日 91.11.5

[30] 优先权

[32]90.11.5 [33]US [31]608,945

[71] 申请人 E·R·斯奎布父子公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 W·H·科斯特 J·E·森丁

H·斯特劳布 P·H·埃尔曼

U·D·特罗伊纳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟八一 罗才希

C07D241/44

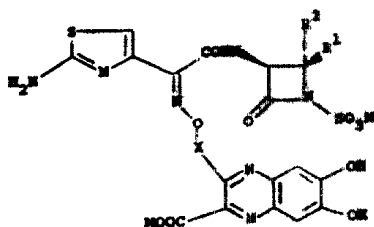
// (C07D417/14, 241:44, 205:08,
277:28)

说明书页数: 70 附图页数:

[54] 发明名称 单环β-内酰胺类抗生素的杂芳酰基
衍生物

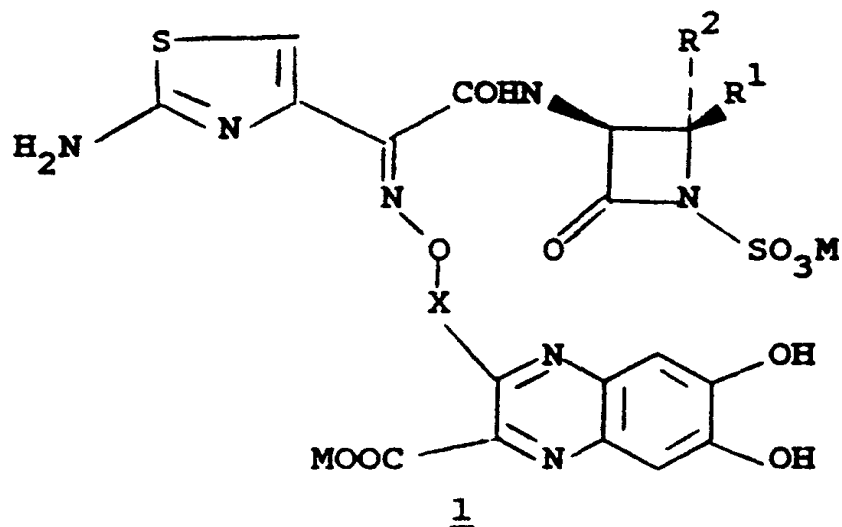
[57] 摘要

具有下式结构的新化合物具有抗菌活性。



<20>

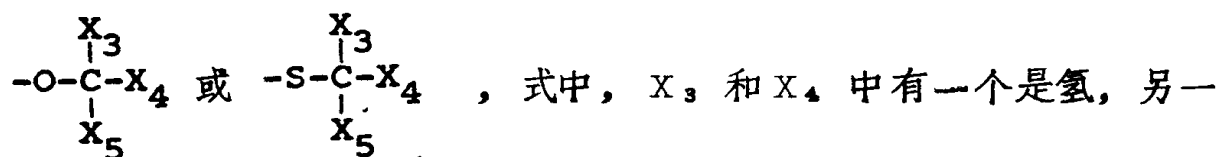
1. 式 I 化合物



式中， R^1 和 R^2 相同或不同，各自为氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、苯基、取代苯基或者是 4、5、6 或 7 元杂环（下文称之为 R_a ），或者 R_1 和 R_2 中有一个是氢，另一个是叠氮基、卤甲基、二卤甲基、三卤甲基、烷氧羰基、苯基乙基、2-苯基乙烯基、2-苯基乙炔基、羧基、 $-\text{CH}_2\text{X}_1$ ；其中 X_1 是叠氮基、氨基、羟基、羧基、烷氧羰基、烷酰基氨基、苯基羰基氨基、（取代的苯基）羰基氨基、烷基磺酰氧基、苯基磺酰氧基、（取代的苯基）磺酰氧基、苯

基、取代的苯基、氰基、 $-\text{A}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_6\text{X}_7$ ， $-\text{S}-\text{X}_2$ ，或 $-\text{O}-\text{X}_2$ ，其中， A 、 X_2 、 X_6 和 X_7 如下文所限定； $-\text{S}-\text{X}_2$ 或 $-\text{O}-\text{X}_2$ ；其中， X_2 是烷基、取代的烷基、苯基、取代的苯基、苯基烷基、（取

代的苯基)烷基、甲酰基、烷酰基、取代的烷酰基、苯基烷酰基、取代的苯基烷酰基、苯基羰基、取代的苯基羰基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烷酰基或杂芳羰基, 并且, 如果 X_1 是 $O-X_2$, 那么 X_2 也可以是亚烷基氨基、烷酰氨基、羧基亚烷基氨基、烷基磺酰氨基、烷氧羰基、烷磺酰氨基或 N, N -环化二烷酰氨基; 并且, R_1 和 R_2 也可以是



基羰基、或氰基; 或者是 $-A-\overset{O}{\parallel}{C}-NX_6X_7$, 式中, A 是 $-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-NH-$, 或 $-CH_2-S-CH_2-$, m 是 0、1 或 2, 并且, X_6 和 X_7 相同或不同, 各自为氢、烷基、苯基或取代的苯基, 或者 X_6 是氢, X_7 是氨基、取代的氨基、烷酰氨基或烷氧基, 或者 X_6 和 X_7 与和它们连接的氮原子一起形成 4、5、6 或 7 元杂环;

X 是 $(CH_2)_n$, 其中, n 是 0、1、2、3 或 4, 或 X 是 CR_3R_4 , 其中 R_3 和 R_4 相同或不同, 各自为氢、 CH_3 或 C_2H_5 , 或 R_3 和 R_4 与它们所连接的碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 元环烷基环; M 是氢、四烷基铵、钠、钾或者能形成可药用盐的任何其他阳离子。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, R_1 是氢, R_2 是甲基。

3. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, R_1 是甲基, R_2 是氢。
4. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, R_1 和 R_2 是氢。
5. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, X 是 $(CH_2)_n$, n 是 1。
6. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, n 是 2。
7. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, n 是 3。
8. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, n 是 4。
9. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, M 是氢。

10. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, M 选自四烷基铵、钠、钾或能形成可药用盐的任何其他阳离子。

11. 按照权利要求 1 的化合物, 其中, X 是 $(CH_2)_n$, 式中 n 是 0 或 1 至 4 的整数, R_1 或 R_2 是甲基, 另一个是氢。

12. 按照权利要求 1 的化合物, $[2R - [2\alpha, 3\alpha(Z)]] - 3 - [[[[1 - (2 - \text{氨基} - 4 - \text{噻唑基}) - 2 - [(2 - \text{甲基} - 4 - \text{氧代} - 1 - \text{硫代} - 3 - \text{氮杂环丁烷基}) \text{氨基}] - 2 - \text{氧代亚乙基}] \text{氨基}] \text{氧基}] \text{甲基}] - 6, 7 - \text{二羟基} - 2 - \text{喹喔啉羧酸}$ 。

13. 按照权利要求 1 的化合物, $[2S - [2\alpha, 3\beta(Z)]] - 3 - [[[[1 - (2 - \text{氨基} - 4 - \text{噻唑基}) - 2 - [(2 - \text{甲基} - 4 - \text{氧代} - 1 - \text{硫代} - 3 - \text{氮杂环丁烷基}) \text{氨基}] - 2 - \text{氧代亚乙基}] \text{氨基}] \text{氧基}] \text{甲基}] - 6, 7 - \text{二羟基} - 2 - \text{喹喔啉羧酸}$ 。

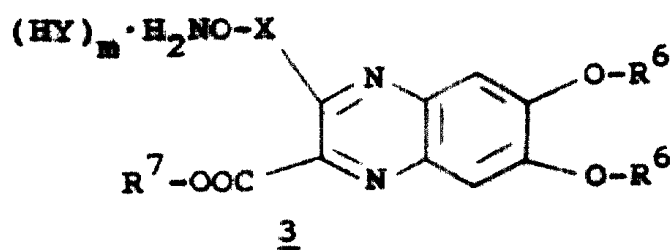
14. 按照权利要求 1 的化合物, $[2R - [2\alpha, 3\alpha(Z)]] - 3 - [2 - [[[1 - (2 - \text{氨基} - 4 - \text{噻唑基}) - 2 - [(2 - \text{甲基} - 4 - \text{氧代} - 1 - \text{硫代} - 3 - \text{氮杂环丁烷基}) \text{氨基}] - 2 - \text{氧代亚乙基}] \text{氨基}] \text{氧基}] \text{乙基}] - 6, 7 - \text{二羟基} - 2 - \text{喹喔啉羧酸}$ 。

15. 按照权利要求 1 的化合物, $[2\alpha - [2\alpha, 3\alpha(Z)]]$

- 3 - [3 - [[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氨基] 丙基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 噻唑啉羧酸。

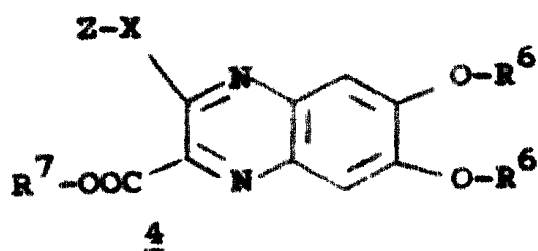
16. 按照权利要求1的化合物, [2 R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [4 - [[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氨基] 丁基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 噻唑啉羧酸。

17. 下式3化合物:



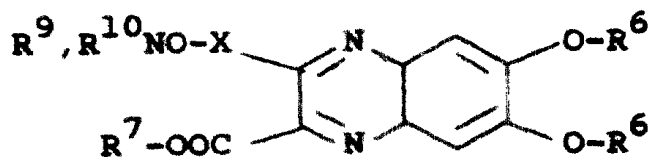
式中 R^6 是氢或适宜的苯酚保护基, 或 R^6/R^6 是邻苯二酚保护基, R^7 是氢或适宜的保护基, HY 是无机酸、磷酸或能形成稳定羟胺盐的非亲核性酸, m 是 0、1 或 2 或 1 或 2 的分数, X 是 $(CH_2)_n$, 式中 n 是 0、1、2、3 或 4, 或者 X 是 CR_3R_4 , 式中 R_3 和 R_4 相同或不同, 各自为氢、 CH_3 或 C_2H_5 , 或者 R_3 和 R_4 与和它们连接的碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 元环烷基环。

18. 下式4化合物:



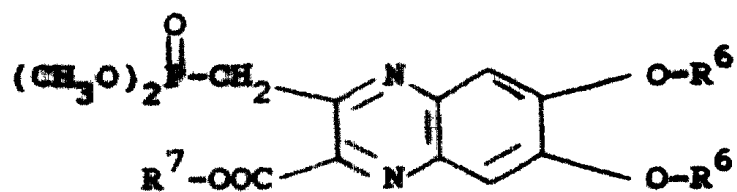
式中，Z是羟基或离去基团，其中，R⁶是氢或适宜的苯酚保护基，或R⁶/R⁶是邻苯二酚保护基；R⁷是氢或保护基，X是(CH₂)_n，式中n是0、1、2、3或4，或者X是CR₃R₄，式中R₃和R₄相同或不同，各自为氢、CH₃或C₂H₅，或者R₃和R₄与和它们相连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基环。

19. 下式化合物：



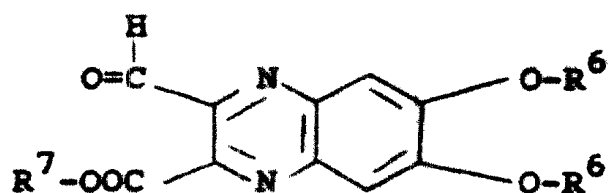
式中，R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰均为保护基，X是(CH₂)_n，其中n是0、1、2、3或4，或者X是CR₃R₄，式中R₃和R₄相同或不同，各自为氢、CH₃或C₂H₅，或者R₃和R₄与和它们相连接的碳原子一起构成3、4、5、6或7元环烷基环。

20. 下式化合物：



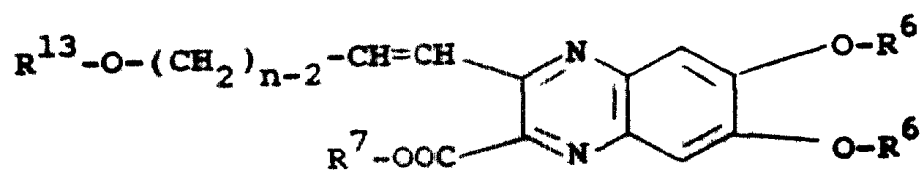
式中， R^6 和 R^7 是保护基。

2 1. 下式化合物：



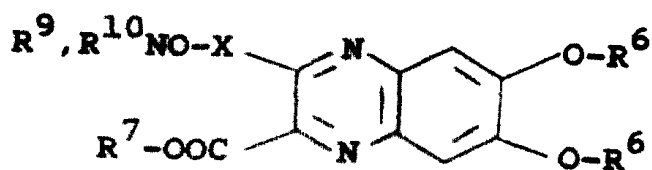
式中， R^6 和 R^7 是保护基。

2 2. 下式化合物：



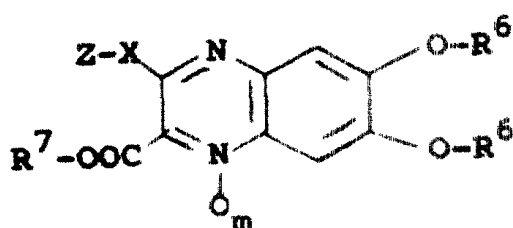
式中， R^6 、 R^7 和 R^{13} 是保护基， n 是 3 或 4。

2 3. 下式化合物：



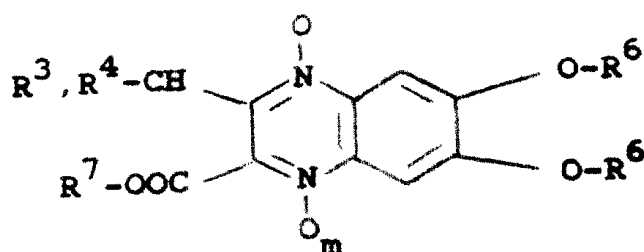
式中， R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 是保护基， X 是 $(CH_2)_n$ ，其中， n 是 0、1、2、3 或 4，或者 X 是 CR_3R_4 ，其中 R_3 和 R_4 相同或不同，各自为氢、 CH_3 或 C_2H_5 ，或者 R_3 和 R_4 与和它们相连接的碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 元环烷基环。

24. 下式化合物：



式中， R^6 和 R^7 是保护基； Z 是羟基或离去基团； X 是 $(CH_2)_n$ ，其中， n 是 0、1、2、3 或 4，或者 X 是 CR_3R_4 ，其中， R_3 和 R_4 相同或不同，各自为氢、 CH_3 或 C_2H_5 ，或者 R_3 和 R_4 与和它们所连接的碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 元环烷基环， m 是 1。

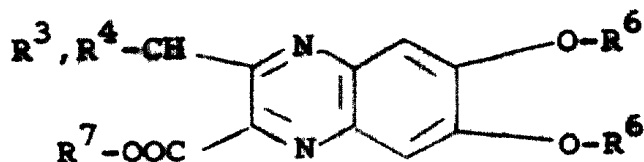
25. 下式化合物：



式中 R^6 和 R^7 是保护基； R^3 和 R^4 相同或不同，各自为氢、 CH_3

或 C_2H_5 ，或者， R^3 和 R^4 与和它们相连接的碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 元环烷基环， m 是 1。

26. 下式化合物：



式中， R^6 和 R^7 是保护基； R^3 和 R^4 相同或不同，各自为氢、 CH_3 或 C_2H_5 ，或者 R^3 和 R^4 与和它们相连接的碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 元环烷基环。

27. 按照权利要求 18 的化合物，其中， R^6/R^6 是 $C(CH_3)_2$ ，该基团与它们所连接的氧原子一起形成 5 元二氧戊环， R^7 是叔丁基， X 是 $(CH_2)_n$ ，其中， n 是 1 至 4 的整数， Z 选自氢、溴、羟基和 O -乙酰基。

28. 按照权利要求 19 的化合物，其中， R^6/R^6 是 $C(CH_3)_2$ ，该基团与它们所连接的氧原子一起形成 5 元二氧戊环， R^7 是叔丁基； R^9 和 R^{10} 是 BOC ， X 是 $(CH_2)_n$ ，其中， n 是 1、2、3 或 4。

29. 按照权利要求 17 的化合物，其中， R^6 和 R^7 是氢， (HY) 是 HCl ， X 是 $(CH_2)_n$ ，其中， n 是 1、2、3 或 4。

30. 按照权利要求 29 的化合物，3-[(氨基氧基)甲基]-6,7-二羟基-2-喹啉羧酸单盐酸盐。

31. 按照权利要求 29 的化合物，3-[2-(氨基氧基)乙

基]-6, 7-二羟基-2-喹啉-2-羧酸盐。

32. 按照权利要求29的化合物, 3-[3-(氨基氧基)丙基]-6, 7-二羟基-2-喹啉羧酸盐。

33. 按照权利要求29的化合物, 3-[4-(氨基氧基)丁基]-6, 7-二羟基-2-喹啉-2-羧酸盐。

34. 按照权利要求20的化合物, 其中, R^6/R^6 是 $C(CH_3)_2$, 该基团与它们所连接的氧原子一起形成5元二氧戊环, R^7 是叔丁基。

35. 按照权利要求21的化合物, 其中, R^6/R^6 是 $C(CH_3)_2$, 该基团与它们所连接的氧原子一起形成5元二氧戊环, R^7 是叔丁基。

36. 按照权利要求22的化合物, 其中, R^6/R^6 是 $C(CH_3)_2$, 该基团与它们所连接的氧原子一起形成5元二氧戊环, R^{13} 是乙酰基或苄基, R^7 是叔丁基。

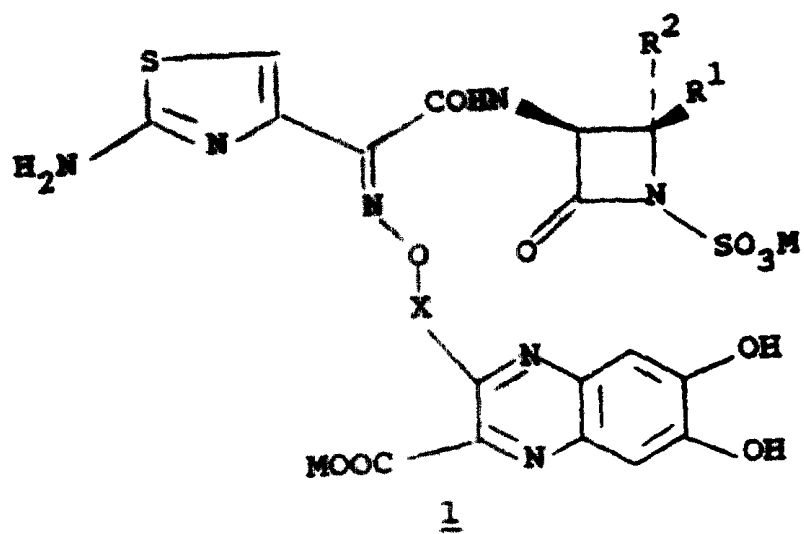
37. 按照权利要求24的化合物, 其中, Z 选自羟基、三氟乙酰氧基、溴或 $ON(BOC)_2$; R^6/R^6 是 $C(CH_3)_2$, 该基团与它们所连接的氧原子一起形成5元二氧戊环; R^7 是叔丁基, m 是1。

38. 按照权利要求25的化合物, 其中, R^6/R^6 是 $C(CH_3)_2$, 该基团与它们所连接的氧原子一起形成5元二氧戊环, R^3 和 R^4 是氢, R^7 是叔丁基, m 是1。

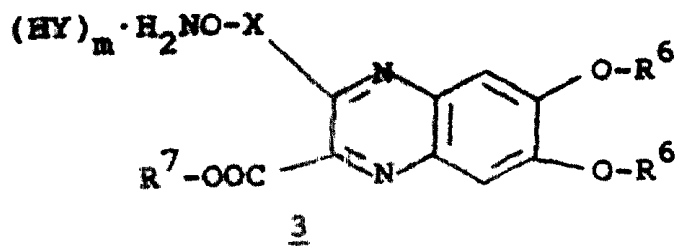
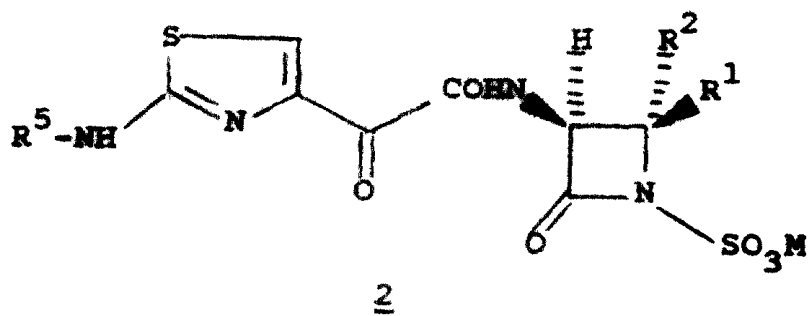
39. 羟基亚氨基二碳酸二(1, 1-二甲基乙基)酯。

40. 4, 5-二(苄氧基)-1, 2-苯二胺三氟乙酸盐。

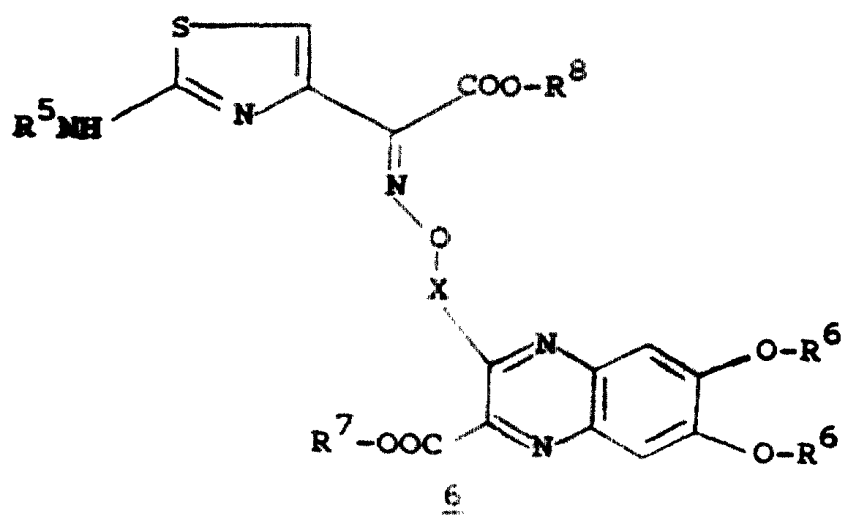
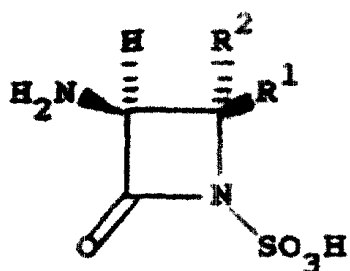
41. 制备下式1化合物的方法



其特征在于：由式 2 化合物与式 3 化合物反应

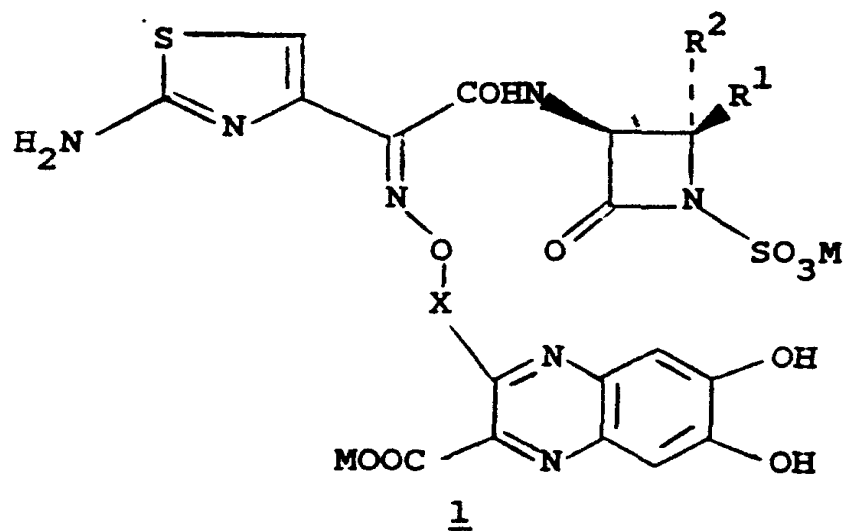


或者，由式6化合物与下式化合物反应



单环 β -内酰胺类抗生素的杂芳酰基衍生物

本文描述了具有抗菌活性的式 I 化合物：



在式 I 及整个说明书中，各符号限定如下。

R^1 和 R^2 彼此相同或不同，各自为氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、苯基、取代的苯基或 4、5、6 或 7 元杂环（下文称之为 R_a ），或者， R_1 和 R_2 当中有一个是氢，另一个是叠氮基、卤甲基、二卤甲基、三卤甲基、烷氧羰基、苯乙基、2-苯基乙烯基、2-苯基乙炔基、羧基、 $-\text{CH}_2\text{X}_1$ 〔其中 X_1 是叠氮基、氨基、羟基、羧基、烷氧羰基、烷酰基氨基、苯基羰基氨基（取代的苯基）羰基氨基、烷基磺酰氧基、苯基磺酰氧基、（取代的苯基）磺酰氧基、苯基、

取代的苯基、氰基、 $-A-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NX}_6\text{X}_7$ ， $-\text{S}-\text{X}_2$ ，或 $-\text{O}-\text{X}_2$ ，其中，A、 X_2 、 X_6 和 X_7 如下文所限定]、 $-\text{S}-\text{X}_2$ 或 $-\text{O}-\text{X}_2$ 〔其中， X_2 是烷基、取代的烷基、苯基、取代的苯基、苯基烷基、(取代的苯基)烷基、甲酰基、烷酰基、取代的烷酰基、苯基烷酰基、取代的苯基烷酰基、苯基羰基、取代的苯基羰基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烷酰基或杂芳羰基，并且，如果 X_1 是 $\text{O}-\text{X}_2$ ，那么 X_2 也可以是亚烷基氨基、烷酰氨基、羧基亚烷基氨基、烷基磺酰氨基、烷氧羰基、烷基磺酰氨基或N，N-环二烷酰氨基〕。另外， R_1 和 R_2 可以

是 $-\text{O}-\overset{\text{X}_3}{\underset{\text{X}_5}{\text{C}}}-\text{X}_4$ 或 $-\text{S}-\overset{\text{X}_3}{\underset{\text{X}_5}{\text{C}}}-\text{X}_4$ 〔其中， X_3 和 X_4 之一是氢，另一个是

氢或烷基，或者， X_3 和 X_4 在与和它们相连接的碳原子连在一起时形成环烷基； X_5 是甲酰基、烷酰基、苯基羰基、取代的苯基羰基、苯基烷羰基、取代的苯基烷羰基、羧基、烷氧羰基、氨基羰基、取代

的氨基羰基、或氰基〕或 $-A-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NX}_6\text{X}_7$ 〔其中，A是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-$ 、或 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， m 是0、1或2， X_6 和 X_7 彼此相同或不同，各自为氢、烷基、苯基或取代的苯基，或者 X_6 是氢， X_7 是氨基、取代的氨基、烷酰氨基或烷氧基，或者 X_6 和 X_7 在与它们所连接的氮原子连在一起时形成4、5、6或7元杂环〕；

X 是 $(\text{CH}_2)_n$ ，其中， n 是0、1、2、3或4，或者 X 是 CR_3R_4 ，其中， R_3 和 R_4 彼此相同或不同，各自为氢、 CH_3 或

C_2H_5 ，或者 R_3 和 R_4 与它们所连接的碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 元环烷基环；M 是氢、四烷基铵、钠、钾或能形成可药用盐的任何其他阳离子。当 X 是 CH_2 时，则为优选化合物。在实施例 11 和 20 中解释了优选化合物。以酸或盐的形式描述本发明化合物。但是，它们也可以以两性离子的形式存在（内盐），这些盐也属于“可药用盐”的范畴，并隶属于本发明。

下文列出了用于描述本发明 β -内酰胺的各种术语的定义。就贯穿于本说明书中使用的术语而言（除在具体实例中对它们另作限定外），无论是单独出现或作为更大基团的一部分出现，这些限定均适用。

术语“烷基”和“烷氧基”意指直链和支链基团两者。含有 1—10 个碳原子的基团是优选的。

术语“环烷基”意指含有 3、4、5、6 或 7 个碳原子的环烷基。

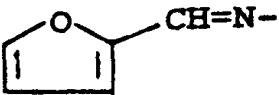
术语“取代烷基”意指由 1 个或多个（优选 1、2 或 3 个）下述基团取代的烷基，所述基团是：叠氨基、氨基（ $-NH_2$ ）、卤素、羟基、羧基、氰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷酰氧基、烷氧基、苯氧基、（取代的苯基）氧基、 R_a -氧基、巯基、烷硫基、苯硫基、（取代的苯基）硫基、烷基亚硫酰基、或烷基磺酰基。

术语“烷酰基”、“链烯基”和“炔基”意指直链或支链基团两者。含有 2—10 个碳原子的上述基团是优选的。

术语“取代的烷酰基”意指由 1 个或多个（优选 1、2 或 3 个）下述基团取代的烷酰基，所述基团是：叠氨基、氨基（ $-NH_2$ ）、卤素、羟基、羧基、氰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷酰氧基、烷氧基、苯氧基、（取代的苯基）氧基、巯基、烷硫基、苯硫基、（取代的苯基）硫基、烷基亚硫酰基或烷基磺酰基。

术语“取代的苯基”意指由 1、2 或 3 个下述基团取代的苯基，所述基团是：氨基（ $-\text{NH}_2$ ）、卤素、羟基、三氟甲基、烷基（含有 1 至 4 个碳原子）、烷氧基（含有 1 至 4 个碳原子）、烷酰氧基、氨基羰基或羰基。

所谓“4、5、6 或 7 元杂环”（称为“ R_a ”）意指含有 1 个或多个（优选 1、2 或 3 个）氮、氧或硫原子的、取代的和未取代的芳香性或非芳香性基团。取代基的例子有：氧代（ $=\text{O}$ ）、卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、三氟甲基、1 至 4 个碳原子的烷基、1 至 4 个碳原子的烷氧基、烷基磺酰基、苯基、取代的苯基、2-咪喃亚甲

氨基（)、苯亚甲基氨基和取代的烷基（其中，该烷基含有 1 至 4 个碳原子）。有一类“4、5、6 或 7 元杂环是“杂芳基”。术语“杂芳基”意指属于芳香族的 4、5、6 或 7 元杂环。杂芳基的例子包括取代的和未取代的下述基团：吡啶基、咪喃基、吡咯基、噁吩基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、噁唑基、三嗪基和四唑基。非芳香性杂环（即，全饱和或部分饱和的杂环基团）的例子包括取代的和未取代的下述基团：氮杂环丁烷基、二氧杂环己基（*oxetanyl*）、二硫杂环己基（*thietanyl*）、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、噁唑烷基、吡咯烷基、四氢嘧啶基、二氢噻唑基和六氢吡庚因基。取代的 4、5、6 或 7 元杂环的例子是：1-烷基-3-氮杂环丁烷基、2-氧代-1-咪唑烷基、3-烷基磺酰基-2-氧代-1-咪唑烷基、3-苯亚甲基氨基-2-氧代-1-咪唑烷基、3-烷基-2-氧代-1-咪唑烷基、3-苯基（或取代的苯基）-2-氧代-1-

咪唑烷基、3-苄基-2-氧代-1-咪唑烷基、3-(2-氨基乙基)-2-氧代-1-咪唑烷基、3-氨基-2-氧代-1-咪唑烷基、3-[(烷氧羰基)氨基]-2-氧代-1-咪唑烷基、3-[2-[(烷氧羰基)氨基]乙基]-2-氧代-1-咪唑烷基、2-氧代-1-吡咯烷基、2-氧代-3-噁唑烷基、4-羟基-6-甲基-2-嘧啶基、2-氧代-1-六氢吡庚因基、2-氧代-3-吡咯烷基、2-氧代-3-四氢呋喃基、2,3-二氧代-1-哌嗪基、2,5-二氧代-哌嗪基、4-烷基-2,3-二氧代-1-哌嗪基、和4-苯基-2,3-二氧代-1-哌嗪基。

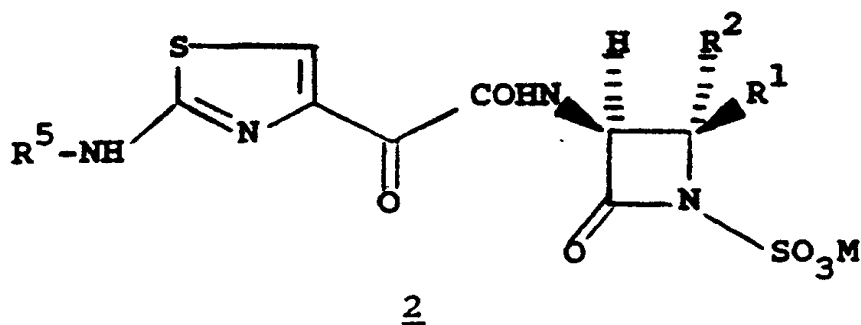
术语“取代的氨基”意指具有式 $-NX_1X_2$ 的基团，其中， X_1 是氢、烷基、苯基、取代的苯基、苯烷基或(取代的苯基)烷基、 X_2 是烷基、苯基、取代的苯基、苯烷基、(取代的苯基)烷基、羟基、氰基、烷氧基、苯基烷氧基或氨基。

式1 β -内酰胺具有抗革兰氏阳性及革兰氏阴性菌的活性。特别有意义的是本发明化合物在体内和体外均对革兰氏阴性菌呈现出良好的活性。本发明化合物可以作为药物用于防治哺乳动物如家畜(如：狗、猫、牛、马等)和人类的细菌感染(包括尿道感染和呼吸道感染)。

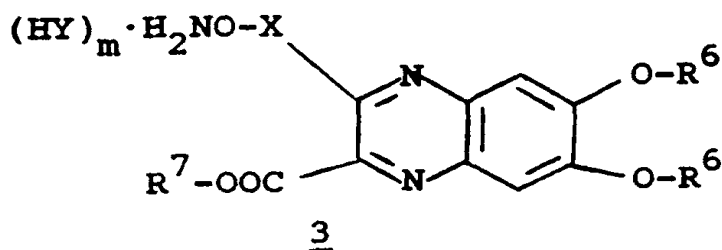
就防治哺乳动物的细菌感染而言，可以给有此需要的哺乳动物服用本发明化合物，其剂量为约1.4 mg/kg/天至约350mg/kg/天，优选约14 mg/kg/天至约100 mg/kg/天。过去用于在感染部位施用青霉素和头孢菌素类的所有给药方式也适用于本发明的 β -内酰胺。所述给药方法包括：口服、静脉给药、肌内给药以及以栓剂给药。

将式2化合物与式3化合物偶合，可以制得本发明化合物，式2

为：

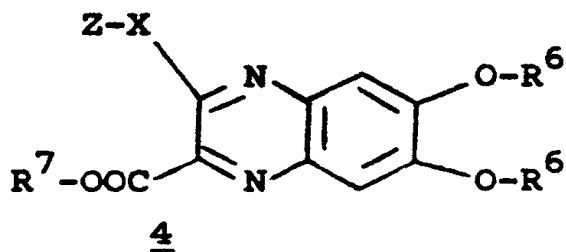


式中 R^5 是氢或适宜的保护基团，例如：甲酰基或三苯甲基，式 3 为：

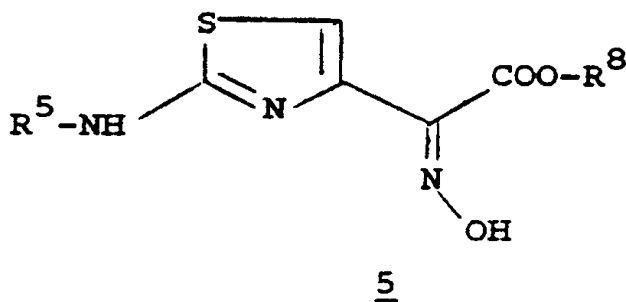


式中 R^6 是氢或适宜的酚基保护基团，或者 R^6/R^6 是邻苯二酚保护基团，例如 $Si(t-Bu)_2$ ， R^7 是氢或适宜的保护基，例如叔丁基或二苯甲基，HY 是无机酸、磺酸或能形成稳定羟胺盐的另一种非亲核性酸， m 是 0、1 或 2 或者是 1 或 2 的分数。采用带有保护基（如：式 2、3 和 6 中的 R^5 、 R^6 和 R^7 ）的中间体合成化合物时，所有合成反应得到的都是被保护的 1 的衍生物，在最后一步必须除去后者的保护基。

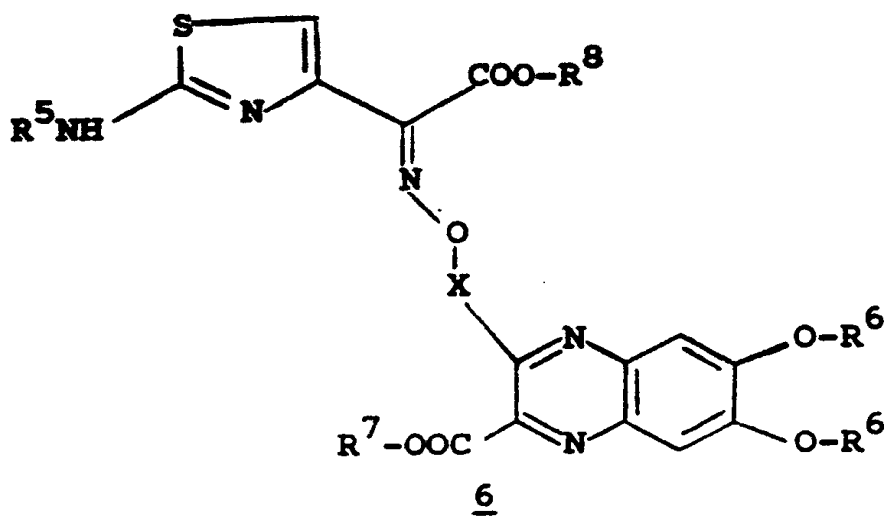
作为一种替代方法，使式 4 化合物与式 5 化合物反应，也可以制得式 1 化合物，式 4 为：



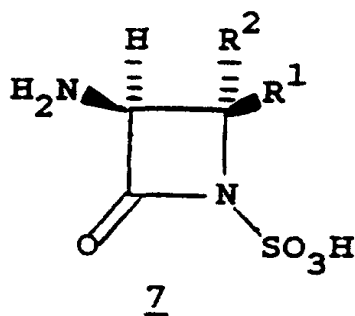
式中 Z 是离去基团，例如，卤素、三氟乙酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、或者是醇的其他活化酯；式中，R⁶ 如前文所限定，其前提是：如果 R⁵ 是三苯甲基，那么 R⁶ 也可以是苄基或另一个可由催化氢化反应除去的保护基，R⁷ 如前文所限定，其前提是：在化合物 4 中，R⁷ 也可以是烯丙基、三甲基硅烷乙基或其他没有空间位阻作用的羧基保护基，式 5 为：



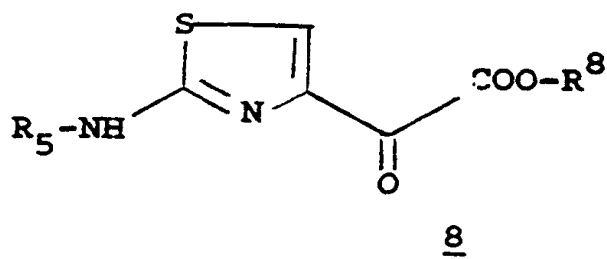
式中 R⁵ 如前文所限定，R⁸ 是氢或可在 R⁷ 仍保持惰性的条件下除去的羧基保护基。如果 R⁵ 是三苯甲基，那么 R⁸ 也可以是对硝基苄基，从而形成式 6 化合物



式中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 已在前文限定。然后，使化合物 6 与式 7 化合物反应，形成式 1 所示的本发明化合物。

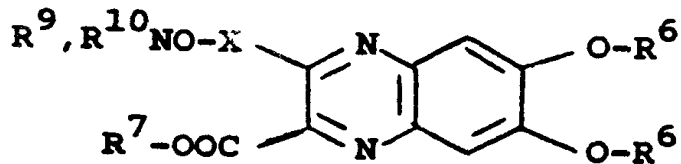


由式 3 化合物与式 8 化合物反应，也可以形成化合物 6，式 8 为：



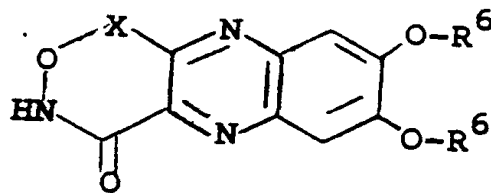
式中 R^5 和 R^8 如前文所限定。

由化合物 9 全部或部分地除去保护基 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} ，可以制得化合物 3。



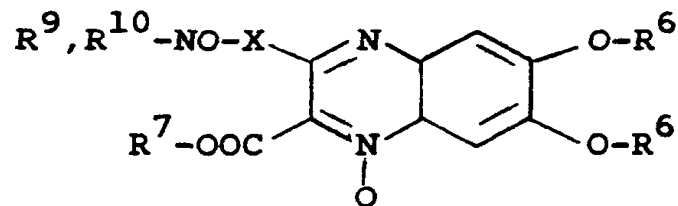
9

另外，可以将式 10 环化异羟肟酸水解（浓盐酸，约 80°C ），形成式 3 羟胺。



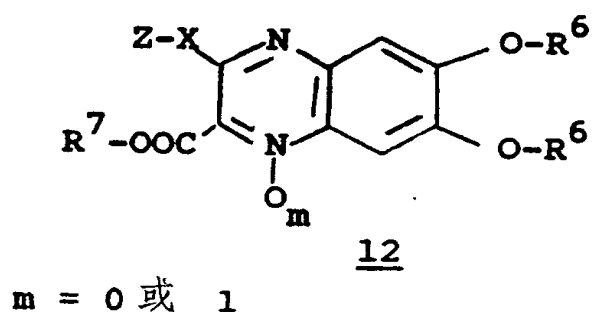
10

作为一种替代方法，由化合物 11 经脱氧作用，并全部或部分除去保护基 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} ，可以制得化合物 3。

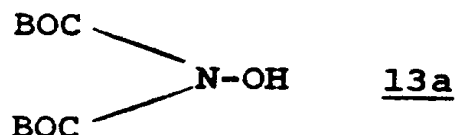
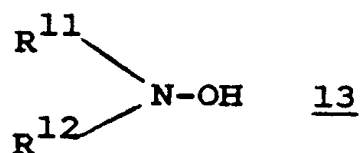


11

在有机溶剂中，在碱（如： K_2CO_3 ，或三乙胺）存在下，由式 1 2 化合物与式 1 3 N-保护的羟胺衍生物反应，可以制得化合物 9 和 1 1。

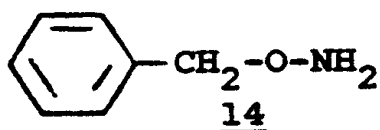


如果 $m = 0$ ，则式 1 2 与式 4 相同。因此，有关 R^6 、 R^7 、 X 和 Z 的所有限定均如在式 4 中所述。如果采用诸如 Mitsunobu 条件（ $PPh_3/DEAD/THF$ ）使醇预活化，则可以采用醇本身（ $Z = OH$ ）代替醇的活化酯作为离去基团 Z 。

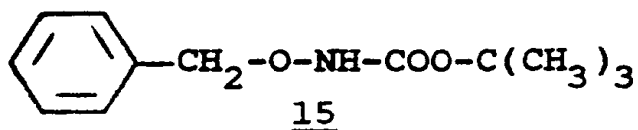


在式 1 3 中， R^{11} 和 R^{12} 是适宜保护基（如： H 、叔丁氧羰基（ BOC ）、苄氧羰基）的组合，或者 R^{11} 和 R^{12} 一起形成二价的环状保护基，例如，异亚丙基或邻苯二甲酰基。如果 $R^{11} = R^{12} = BOC((BOC)_2NOH)$ ，则化合物 1 3 a 是新化合物，并且构成了本发明的必要部分。在式 9 和 1 1 中， R^9 和 R^{10} 与式 1 3 中的 R^{11} 和 R^{12} 等同。

化合物 13 的制备方法是：在水、四氢呋喃（THF）和 NaOH 的混合物中，由式 14 化合物与二碳酸二叔丁基酯反应，形成式 15 化合物。式 14 为：

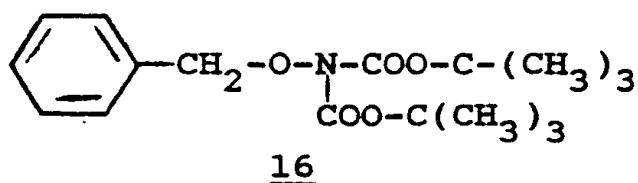


式 15 为：



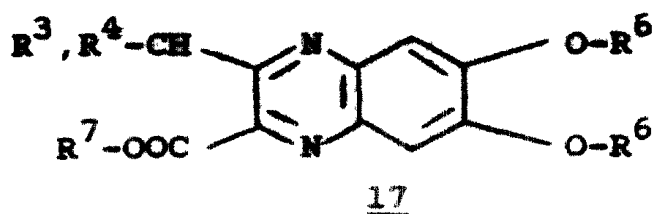
在下述文献中也报道了中间体 15：R. Sulsky 和 J. P. Demers, *Tetrahedron Letters*, 30, (1989), 31-34。

在四氢呋喃和 4-二甲基氨基吡啶中，由化合物 15 与二碳酸二叔丁基酯反应，形成化合物 16。

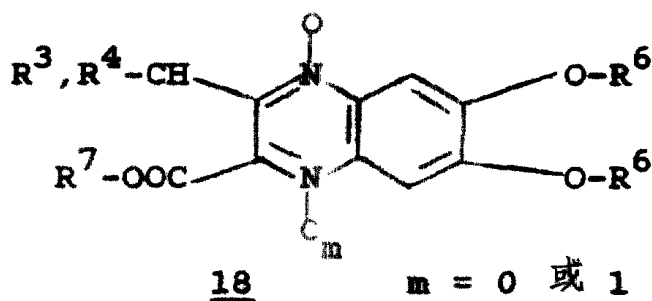


在以活性炭为载体的钯存在下，将化合物 16 氢化，形成化合物 13a。

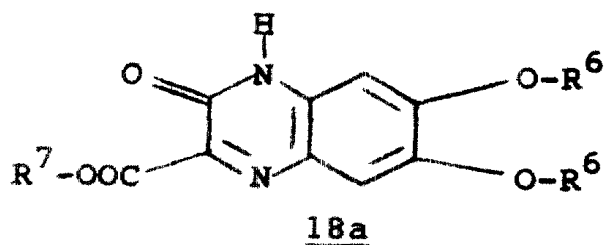
将相应的烷基取代的化合物 17 卤化（如：NBS），或者用乙酰氯或三氟乙酰酐转化相应的式 18 N-氧化物，可以制得化合物 12，



式中， R^3 、 R^4 如前文所限定。然后用卤离子置换掉以前述方法引入的乙酰氧基，并且，如果在式 18 中 m 是 1，将保留的 N-氧化物部分脱氧，得到式 12 化合物。



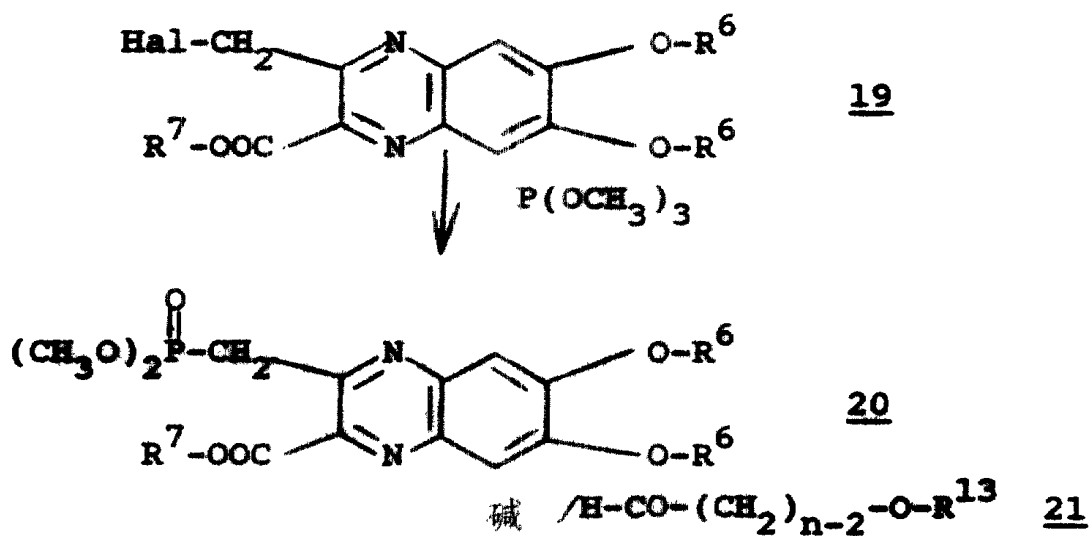
为了制备式中 n 是 0 的式 1 化合物，通过式 18a 化合物与 $POCl_3$ 反应，制备式中 Z 是卤素、 X 是单键的式 4 化合物。

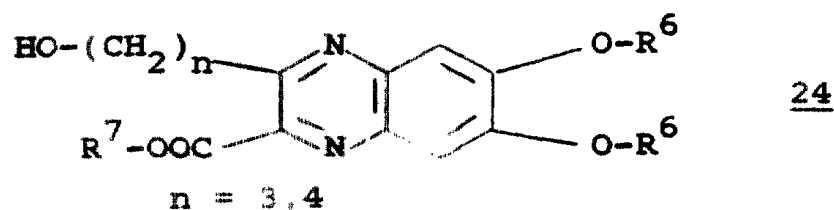
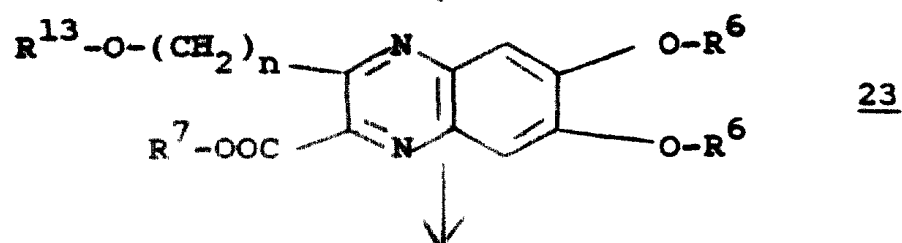
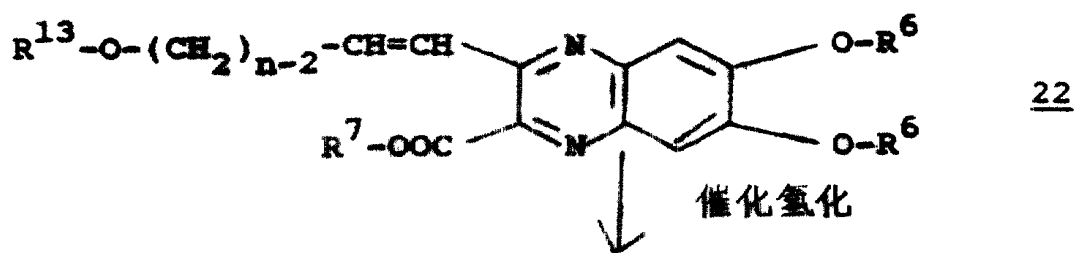


式 18 a 化合物等同于式中 Z 是 OH、n 是 0 的式 4 化合物。

作为一种替代的方法，按照下文反应式 1 和反应式 2 中所例举的反应，将 12 中的 Z-X 基团转化为经修饰的 Z'-X' 基团，由此制得化合物 12。如果 Z=卤素，X=CH₂，m=0，那么式 19 与式 12 相同；如果 Z=卤素，X=CH₂，式 19 则也与式 4 相同。

反应式 1

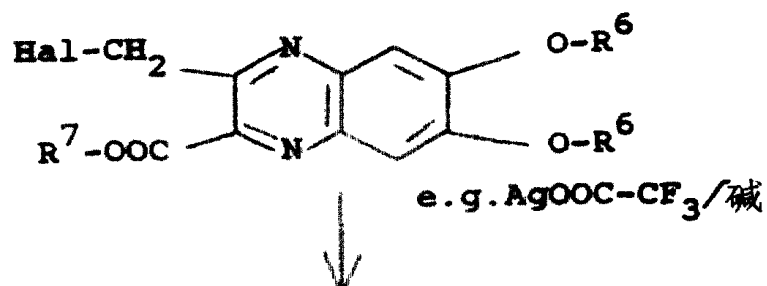


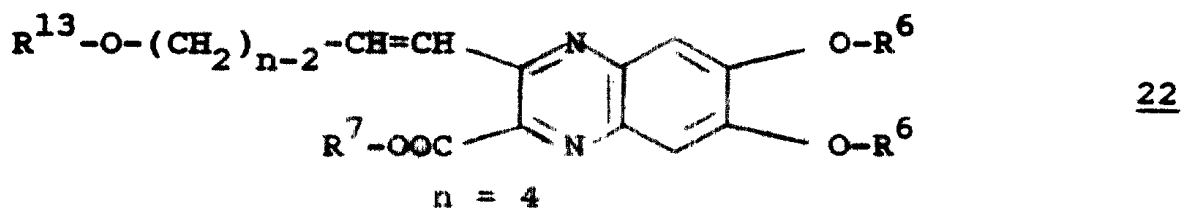
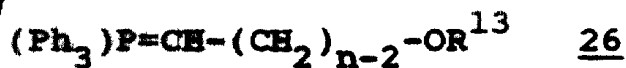
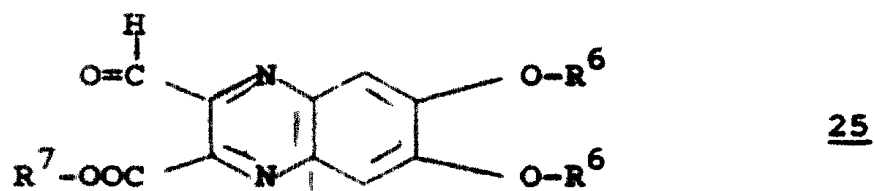


如果 $Z = \text{OH}$, $X = (\text{CH}_2)_n$, 那么, 式 24 与式 4 相同。

带有适宜保护基 R^{13} (如: 乙酰基、苄基等) 的醛 21 ($n = 3, 4$) 是文献中的已知化合物。作为一种替代方法, 通过下述反应式 2 可以制得化合物 22。

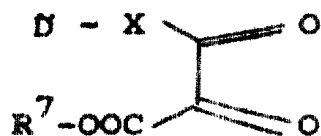
反应式 2



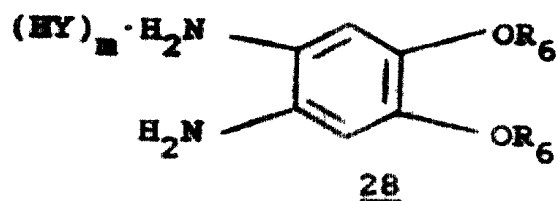


带有适宜保护基 R^{13} (如: 苄基) 的必要维梯希试剂 26 ($n = 4$) 是文献中的已知化合物。

作为一种替代的方法, 由式中 X 是 CR^3R^4 或 $(\text{CH}_2)_n$; n 是 1、2、3、4 (如前文所限定); Z 是氢或适宜的被护羟基 (如前文所限定) 的式 27 化合物, 与式中 R^6 是适宜酚基保护基 (如前文所限定) 或 R^6/R^6 是邻二苯酚保护基 (如前文所限定) 的式 28 化合物反应, 可以制得 m 是 O , D 是 CR^{13} 或 H 的式 12 化合物。

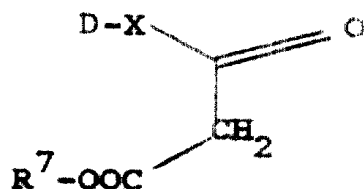


27



$m = 0, 1, 2$ 或 1 和 2 的分数。

可以采用式 27 化合物的衍生物，例如，采用其水合物或亚硫酸氢盐加合物来代替式 27 化合物。由式 29 化合物经直接氧化（如：采用 SeO_2 ），或经间接氧化（如：先亚硝化，再用 N_2O_4 处理，或者先与二甲氧基二甲氨基甲烷缩合，然后经臭氧分解），可以制得式 27 化合物。



29

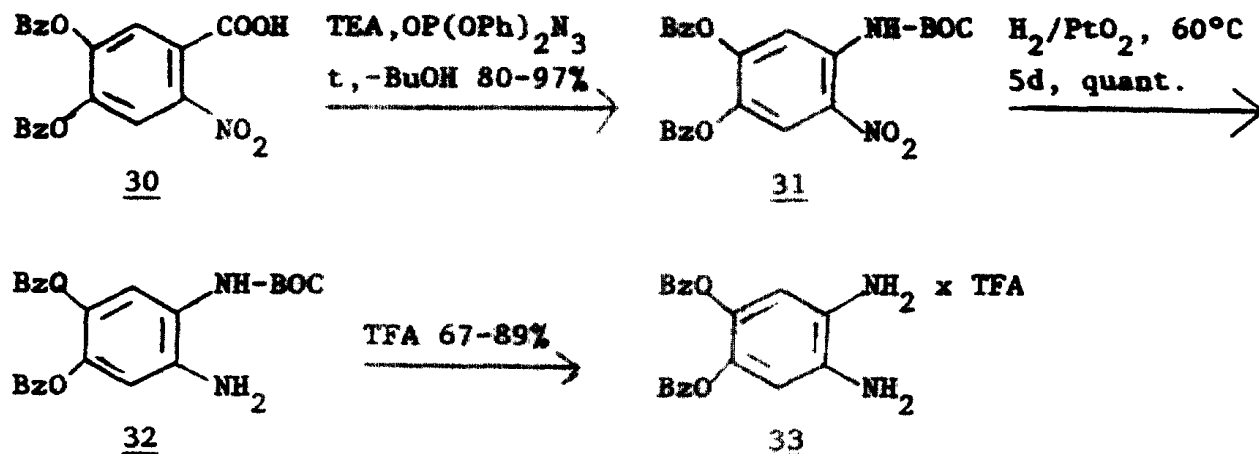
$X = \text{CR}^3, \text{R}^4; (\text{CH}_2)_n; n = 1, 2, 3, 4$
 $D = \text{H}, \text{OR}^{13}$
 $\text{R}^7 =$ 如前文所限定

按照美国专利 4,904,757 实施例 3 D 中对异亚丙基保护的衍生物 28 ($\text{R}^6/\text{R}^6 = \text{C}(\text{CH}_3)_2$) 所列举的方法，将相应的二硝基化合物还原，可制得式 28 化合物。

作为一种替代的方法，按照反应式 3 中对二苄基保护的衍生物 33、24 ($\text{R}^6 = \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) 所列举的方法，将被护氨基-硝基

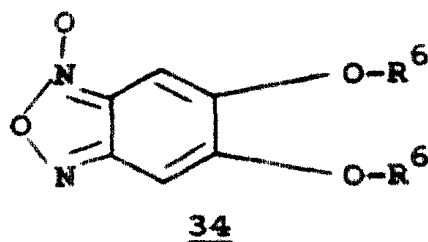
—邻苯二酚还原，可以制得化合物 28。

反应式 3

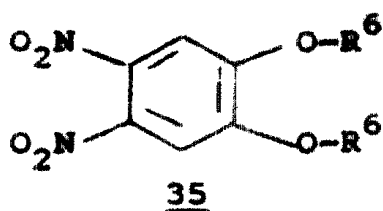


该二苄基化合物 33 是新化合物，它构成了本发明的组成部分。

用过氧酸氧化化合物 17，或者使式 34 化合物（式中 R^6 如前文所限定）与式 29 化合物（式中 X 和 D 如前文所限定）反应，可以制得 $m = 1$ 的化合物 18。

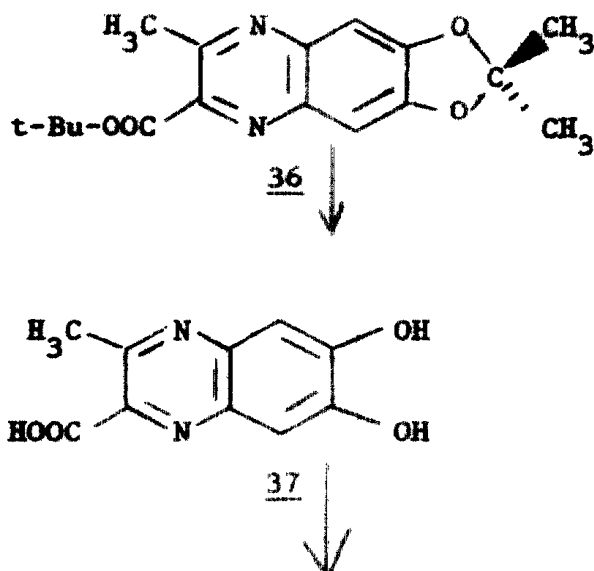


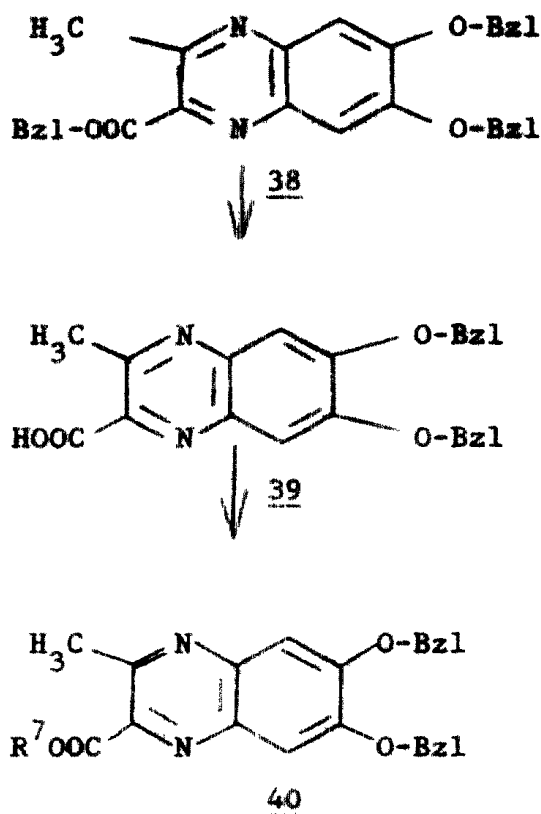
化合物 35 在二甲亚砜中与 NaN_3 反应，可以制得化合物 34。



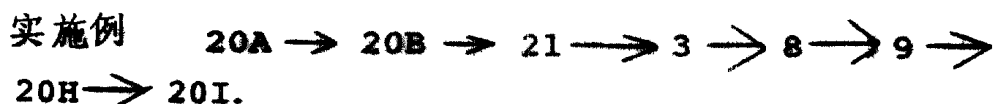
美国专利 4,904,775 公开了异亚丙基保护的衍生物 35 ($R^6/R^6 = C(CH_3)_2$)。通过水解 (浓 HCl / 80 °C) 除去异亚丙基, 然后用另一种苯酚或邻苯二酚保护基保护 4,5-二硝基邻苯二酚, 由此, 可以作到用其他保护基置换异亚丙基保护基。显然, 也可以在以后的某个合成步骤中, 如下述反应式 4 所列举的那样进行上述置换, 即, 用另一种保护基 R^6 置换保护基。

反应式 4





制备实施例 20 优选化合物的优选方法包括下述顺序：



式 1 化合物含有至少 1 个手性中心，即连接有酰氨基取代基的碳原子（在 β -内酰胺环的 3 位）。本发明涉及前文已论述的那些 β -内酰胺类化合物，其中，该 β -内酰胺环 3 位手性中心的立体化学构型与天然青霉素（如：青霉素 G）6 位碳原子的构型相同，并且也与天然头孢菌素（如：头孢菌素 C）7 位碳原子的构型相同。

式 1 化合物具有亚氨基取代基 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{N}}{\text{C}}}-$ ，因此，可以以顺式或反式异

构体，或是异构体混合物的形式存在。所有这些异构体形式均属于本发明的范畴。但是，式1化合物的顺式异构体一般具有最高的活性。

下述实施例是本发明的具体实施方案。

实施例1

2, 3-二氧丁酸叔丁酯

按照H. Dahn, H. Cowal 和H. P. Schlunke 在< Helv. Chim. Acta, 53, 1598 (1970) >所述方法，将2-肟基-3-氧丁酸叔丁酯氧化(N_2O_4)，制备了上述化合物。M.P. 62-66°C。

实施例2

2, 2, 7-三甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5-g]喹啉-6-羧酸1, 1-二甲基乙酯

将5, 6-二氨基-2, 2-二甲基-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯二盐酸盐(美国专利4, 904, 775, 实施例3D)(6.8g, 0.02 mmol)溶解在25 mL水和10 mL四氢呋喃的混合物中，加入2N NaOH将该溶液调至pH 5.5。加入实施例1化合物(3.8g; 0.02 mol)，然后将该混合物回流2小时，减压浓缩除去有机溶剂四氢呋喃，然后用乙酸乙酯提取，合并有机相，用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，然后减压蒸发，剩下一油状物，后者加入石油醚进行结晶。M.P. 104-105°C; 收率5.2g(82%)。

$C_{17}H_{20}N_2O_4$ %C 计算值 64.54%, 实验值 64.40%
 %H 计算值 6.37%, 实验值 6.41%
 %N 计算值 8.85%, 实验值 8.86%
 IR(KBr): 1710 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.65$ (s, 9H); 1.81 (s, 6H); 2.73 (s, 3H) 7.34 (s, 1H); 7.42 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 21.95$ (q); 25.28 (q); 27.46 (q); 82.22 (s); 102.94 (d); 103.50 (d); 120.43 (s); 137.24 (s); 140.28 (s); 142.50 (s); 147.94 (s); 150.16 (s); 151.43 (s), 164.61 (s)

实施例 3

7-溴甲基-2,2-二甲基-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5-g]喹啉-6-羧酸 1,1-二甲基乙酯

将 N-溴代琥珀酰亚胺 (4.38 g, 24.6 mmol) 和微量偶氮二异丁腈 (AIBN) 加到溶有实施例 2 化合物 (7.8 g, 24.6 mmol) 的 150 ml 无水四氯化碳溶液中, 并将该混悬液回流 3 小时。在该反应期间, 再加入少量的催化剂 (AIBN)。经冷却后, 滤除形成的琥珀酰亚胺 (2.1 g), 减压蒸发滤液, 将残留的油状物在硅胶上进行层析, 用乙酸乙酯/甲苯 (1:6) 洗脱。蒸发有关的级份, 得到相应的作为副产物的二溴衍生物 (0.8 g; 7%)、所要的主产物单溴化合物 (6.5 g, 67%) 以及回收的起始原料 (1.8 g; 23%)。将单溴化合物用含有微量乙酸乙酯的石油醚 (b.p. 60-80°C) 重结晶, 得到标题化合物的纯净样品; m.p. 130.5°C-131.5°C; 得量: 4.85 g (50%)。

IR(KBr): 1728 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.63$ (s, 9H); 1.81 (s, 6H); 4.97 (s, 2H) 7.41 (s, 1H); 7.48 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 24.16$ (q); 27.43 (q); 31.82 (t); 82.91 (s); 103.14 (d); 103.63 (d); 121.18 (s); 138.62 (s); 140.13 (s); 141.53 (s); 146.98 (s); 151.59 (s); 152.24 (s), 163.53 (s) ppm

实施例 4

N-苄氧基氨甲酸叔丁酯

搅拌下, 将 2N NaOH 溶液滴加到溶有 O-苄基羟胺 (16.0 g, 0.13 mol) 和二碳酸二叔丁基酯 (28.4 g, 0.13 mol) 的水 (150 ml) 和四氢呋喃 (150 ml) 的混合物中, 将 pH 调至 8-9, 然后, 随时加入 2N NaOH 将这一 pH 再维持 2 小时。经用乙酸乙酯提取后, 合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 减压蒸发, 剩下的油状物不经任何进一步的纯化, 即用于下一实施例, 得量: 29 g (100%)。

实施例 5

(苄甲氧基)亚氨二碳酸二(1, 1-二甲基乙基)酯

搅拌下, 将溶有二碳酸二叔丁基酯 (39.7 g, 0.18 mol) 的 20 ml 无水四氢呋喃溶液滴加到溶有实施例 4 化合物 (29 g, 0.13 mol)、三乙胺 (27.9 ml; 0.2 mol) 和 4-二甲氨基吡啶 (微量) 的无水四氢呋喃 (200 ml) 中, 滴加速度应使温度不超过 40°C 。在该温度 (40°C) 下再连续搅拌 30 分钟, 然后在

室温下搅拌过夜。将该混合物溶解在乙醚中，用 $\text{pH} = 4$ 的缓冲溶液（柠檬酸盐）和盐水洗涤，干燥（ MgSO_4 ），减压蒸发。通过冷却至 0°C ，从油状残留物（仍含有几毫升乙醚）中结晶出标题化合物， $\text{m. p. } 77.5 - 78.5^\circ\text{C}$ ；收率：70.4%；用石油醚（ $\text{b. p. } 40 - 60^\circ\text{C}$ ）重结晶得到分析用样品， $\text{m. p. } 77.5 - 78.5^\circ\text{C}$ 。

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ %C 计算值 63.14%，实验值 63.14%
 %H 计算值 7.79%，实验值 7.82%
 %N 计算值 4.33%，实验值 4.35%

IR(KBr): 1755 1730 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.49$ (s, 18H); 4.88 (s, 2H), 7.42 (s, 5H) ppm

实施例 6

羟基亚氨基二碳酸二（1，1-二甲基乙基）酯

在 10% 的钨/炭（3.5g）存在下，氢化实施例 5 化合物（8.09 g；0.025 mol）在乙醇（150 ml）中的溶液。15 分钟后完成氢化（用薄层层析监测），抽滤除去催化剂，减压蒸发滤液，油状残留物与戊烷一起搅拌固化， $\text{m. p. } 88.5 - 89.5^\circ\text{C}$ ，收率：71.2%；用石油醚（ $60 - 70^\circ\text{C}$ ）重结晶，得到分析用样品， $\text{m. p. } 88.7^\circ\text{C}$ ， $91 - 92^\circ\text{C}$ 。

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ %C 计算值 51.49%，实验值 51.48%
 %H 计算值 8.21%，实验值 8.21%
 %N 计算值 6.00%，实验值 6.02%

IR(KBr): 1775 1752, 1685 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.48$ (s, 18H); 9.95 (s, 1H)

实施例 7

(2R-顺式)-3-[[[2-(甲酰氨基)-4-噻唑基]-氧代乙酰基]氨基]-2-甲基-4-氧代-1-氮杂环丁烷磺酸 N, N, N-三丁基-1-丁铵盐

将实施例 16A 中所述的 (2R-顺式)-3-[[[2-(甲酰氨基)-4-噻唑基]氧代乙酰基]氨基]-2-甲基-4-氧代-1-氮杂环丁烷磺酸单钾盐 (10.0 g, 0.025 mol) 悬浮于水 (250 ml) 中, 然后加入硫酸氢四丁铵 (9.33 g, 0.027 mol), 加入 2N KOH 将 pH 调至 5.5-6.0。用氯仿将该混合物提取 3 次 (100 ml, 60 ml, 60 ml), 合并有机层, 用几毫升水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 减压蒸发, 剩下一粘稠的泡沫状物质, 后者与石油醚 (b.p. 60-80°C) 一起搅拌固化; 抽滤收集固体, 减压下用 P₂O₅ 干燥; m.p. = 82-88.5°C (分解); 得量: 11.6 g (77%)。C₂₈H₄₅N₅O₇S₂ %C 计算值 51.72%, 实验值 50.96%

%H 计算值	7.51%	实验值	7.61%
%N 计算值	11.60%	实验值	11.30%
%S 计算值	10.62%	实验值	10.40%

IR(KBr): 1760 cm⁻¹;

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.89 (t, 12H); 1.22 (d, 3H; J = 7Hz); 1.15 - 1.75 (m, 16H); 3.00 - 3.25 (m, 8H); 4.02 (quin(ps), 1H, J' = 6Hz); 5.05 (d,d, 1H, J' = 6Hz, J'' = 8.5 Hz); 8.41 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 9.60 (d, 1H, J'' = 8.5 Hz); 12.68 (s, 1H)

实施例 8

7 - [[[二 [1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基氧基] 甲基] - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 g] 喹啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯

将碳酸钾细粉末 (2.71 g; 19.6 mmol)、N, N - 二 BOC - 羟胺 (实施例 6 的标题化合物) (1.43 g; 6.13 mmol) 和微量的碘化钠加到实施例 3 化合物 (1.94 g; 4.9 mmol) 的悬浮液中, 于室温下连续搅拌 3 小时。减压下除去溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯, 用 pH = 3 的缓冲液 (柠檬酸盐) 洗涤两次, 干燥 (Na₂SO₄)。减压下蒸除溶剂, 得到一油状物 (4.4 g), 后者经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯 / 甲苯 (1 : 3) 洗脱。合并相关的级份, 减压蒸发, 得到油状标题化合物, 该物质未经进一步纯化即用于下一步反应。得量: 2.21 g (92%); m. p. = 91 - 94 °C (用己烷重结晶)。

IR (膜): 1790, 1750 - 1710 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1.27 (s, 18H); 1.60 (s, 6H);

1.79 (s, 3H); 5.32 (s, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.50 (s,

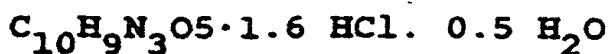
1H) ppm

实施例 9

3 - [(氨基氧基) 甲基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸盐盐酸盐

将实施例 8 化合物 (4.1 g; 7.5 mmol) 在 60 ml 浓盐酸中的悬浮液在 80 - 85 °C 加热 90 分钟。在此期间, 实施例 8 起始原料溶解, 最终形成新的沉淀。冷却至 0 °C 后, 抽滤收集沉淀, 用几

毫升浓盐酸洗涤，减压下用 P_2O_5 干燥，得量：1.9g (88%)。



%C 计算值	37.71%	实验值	38.64%
%H 计算值	3.67%	实验值	3.48%
%N 计算值	13.19%	实验值	12.80%
%Cl 计算值	17.81%	实验值	17.70%

IR(KBr): 1720 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 5.32$ (s, 2H); 6.53 (s, 1H); 6.63 (s, 1H) ppm

实施例 10

[2R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [[[[1 - [2 - (甲酰氨基) - 4 - 噻唑基] - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 甲基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸二钠盐

将实施例 7 化合物 (9.6 g; 0.015 mol) 溶解在水 (80 ml) 中，将该溶液过滤后在滤液中加入 2N HCl 使 pH 降至 2.0。然后分小批量加入实施例 9 化合物的盐酸盐 (1.44 g; 5.0 mmol)，同时加入 2N NaOH 调整该溶液的 pH 使之稳定在 2.0。在该 pH (2.0) 下再连续搅拌 4.5 小时，然后加入 2N NaOH 将该悬浮液的 pH 调至 5.5 - 6.0，将几乎澄清的溶液过滤，冷冻干燥。将所得粉末再溶解在水 (75 ml) 中，再次过滤，并使之通过 Dowex 50 W x 8.20 - 50 目离子交换柱 (Na^+ 型)。将有关的级份冷冻干燥，得到 5.6g 橙色粗产物，后者经 XAD-2 树脂层析 (MPLC)，用水洗脱，主要除去回收到的实施例 7 起始原料的钠盐。

将含有标题化合物的级份 (HPLC 表明 HI 含量 $\geq 85\%$, 收率为 15%) 在 XAD-2 树脂上再次层析, 用水洗脱, 经冷冻干燥后, 得到一浅黄色粉末, HPLC 表明 HI = 95.1% 。

IR (KBr): 1755 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.14$ (d, 3H; $J = 7\text{ Hz}$), 4.00 (五重峰(ps), 1H; $J = 7\text{ Hz}$; $J' = 6\text{ Hz}$); 5.15 (dd, 1H $J' = 6\text{ Hz}$; $J'' = 9\text{ Hz}$); 5.55 (d, 1H; $J = 14\text{ Hz}$); 5.70 (d, 1H; $J = 14\text{ Hz}$); 6.76 (s, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 9.97 (d, 1H; $J'' = 9\text{ Hz}$) ppm

实施例 11

[2R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [[[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 甲基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸

将 27 ml 四氢呋喃加到溶有 228 mg (0.36 mmol) 实施例 10 化合物 (HI = 95% , HPLC) 的 90 ml 水中, 然后加入 2 N 盐酸将该溶液的 pH 降至 0.8 - 1.0。在室温下将该混合物搅拌 20 小时, 使约 90% 实施例 10 起始物去甲酰基 (HPLC 证实)。抽滤收集沉淀出的浅黄色两性离子型标题化合物, 用水洗涤, 并将其再溶解在 10 ml 水中使 pH 为 5.5 - 6.0 (加入 0.5N NaOH 调节), 加入 2N HCl 使之在 pH 1.0 时再沉淀, 由此纯化该标题化合物。再搅拌 30 分钟后, 抽滤收集沉淀, 用几毫升水洗涤, 减

压下用 P_2O_5 干燥, 得到 90 mg 标题化合物 (HI 为 97%);
m.p. > 200°C (分解)。

IR(KBr): 1740 cm^{-1}

1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 1.02(d, 3H; J = 7 Hz); 3.97
(quin (ps), 1H; J = 7Hz; J' = 6Hz); 5.06 (dd, 1H,
J' = 6 Hz, J'' = 8 Hz); 5.63 (d, 1H, J = 14 Hz);
5.70 (d, 1H; J = 14 Hz) 6.91 (s, 1H); 7.28 (s,
1H); 7.30 (s, 1H); 9.42 (d, 1H; J'' = 8Hz)ppm

实施例 12

(2S-反式)-3-[[[2-(甲酰氨基)-4-噻唑基]氧代乙酰基]氨基]-2-甲基-4-氧代-1-氮杂环丁烷基磺酸四丁铵盐(1:1)

将(2S-反式)-3-[[[2-(甲酰氨基)-4-噻唑基]氧代乙酰基]氨基]-2-甲基-4-氧代-1-氮杂环丁烷基磺酸单钾盐(10.0 g; 0.025 mol)悬浮于水(250 ml)中, 然后加入硫酸氢四丁铵(10.32 g; 0.030 mol), 加入2N KOH 将 pH 调至5.5-6.0。用氯仿将该混合物提取3次(100 ml、70 ml、70 ml), 合并有机层, 用几毫升水洗涤, 干燥(MgSO₄), 减压下蒸发, 得到一粘稠的泡沫状物质, 后者与石油醚(b.p. 60-80°C)一起搅拌固化, 抽滤收集固体, 减压下用 P_2O_5 干燥; m.p. = 82°C(烧结), 120.5°C(分解); 得量: 13.23 g (87%)。

$C_{26}H_{45}N_5O_7S_2$ %C 计算值 51.72%, 实验值 51.03%
 %H 计算值 7.51%, 实验值 7.51%
 %N 计算值 11.60%, 实验值 11.60%

IR(KBr): 1770, 1670 cm^{-1} ;

1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 0.91 (t, 12H); 1.43 (d, 3H);
 J = 7Hz); 1.10 - 1.80 (m, 16H); 3.00 - 3.30 (m,
 8H); 3.82 (dq), 1H; J = 7Hz, J' = 3 Hz); 4.46 (dd,
 1H, J' = 3 Hz, J'' = 8 Hz); 8.54 (s, 1H); 8.57 (s,
 1H); 9.78 (d, 1H, J'' = 8Hz); 12.68 (s, broad, 1H)

实施例 1 3

[2 S - [2 α , 3 β (Z)]] - 3 - [[[[1 - [2 - 甲酰氨基)
 - 4 - 噻唑基] - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮
 杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 甲基] - 6 ,
 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸二钠盐

将实施例 1 2 化合物 (4.53 g; 7.5 mmol) 溶解在水
 (40 ml) 中, 过滤, 加入 2N HCl 将滤液的 pH 降至 2.0 。
 然后分小批量加入实施例 9 化合物的盐酸盐 (1.44 g; 5.0mmol),
 同时不断加入 2N NaOH 使 pH 值恒定在 2.0 。在该 pH (2.0)
 下再连续搅拌 4.5 小时, 然后加入 2N NaOH 将该悬浮液的 pH 调
 至 5.5 - 6.0 , 将几乎澄清的溶液过滤, 冷冻干燥为用 Na^+ 离子
 置换四丁铵阳离子, 将由此制得的粉末再溶解在水 (40 ml) 中,
 再次过滤, 并使之通过用 Dowex 50 W \times 8 , 20 - 50 目 (Na^+
 型) 树脂填充的柱子。将有关的级份冷冻干燥, 得到 5.0g 橙色粗产
 物, 后者在 XAD-2 树脂上进行层析 (MPLC), 用水洗脱, 除去回

收的起始物实施例 1 2 化合物的钠盐。

将含有标题化合物的级份 (HPLC 表明 HI \geq 88%, 收率: 14%) 在 XAD-2 树脂上再次层析, 用水洗脱, 经冷冻干燥后得到浅黄色粉末 (HPLC 表明: HI = 95.6%); 得量 140 mg (4.4%)。

IR(KBr): 1760 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 - TFA) δ = 1.39 (d, 3H; J = 7 Hz), 3.77 (dq), 1H; J = 7 Hz), 4.44 (d), 1H; J' = 3 Hz); 5.60 (d, 1H; J = 14 Hz); 5.68 (d, 1H; J = 14 Hz); 7.32 (s, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.46 (s, 1H) ppm

实施例 1 4

[2 S - [2 α , 3 β (Z)]] - 3 - [[[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 甲基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸

将四氢呋喃 (13.5 ml) 加到溶有 120 mg (0.19 mmol) (HI = 93 - 95%, HPLC) 的水 (45 ml) 中, 然后加入 2N HCl 将该溶液的 pH 降低至 0.8 - 1.0。将该混合物在室温下搅拌 27 小时, 使约 90% 的起始物去甲酰基 (经 HPLC 证实)。将仍为澄清的溶液减压浓缩至一半体积, 加入 1.5N NaOH 将 pH 调至 1.0。冷却至 5 $^{\circ}\text{C}$ 后, 抽滤收集沉淀出的浅黄色两性离子标题化合物, 用冰水洗涤, 并将其再溶解在 7 ml 水中使 pH 为 5 (加入

0.5N NaOH 调节), 在 pH 1.0 (加入 2N HCl 调节) 时再次沉淀, 由此使之纯化。在 10°C 下再搅拌 30 分钟后, 抽滤收集沉淀, 用几毫升冰水洗涤, 减压下用 P₂O₅ 干燥, 得到 70 mg (65%) 标题化合物。

IR(KBr): 1760 cm⁻¹; M.P. = >178°C 分解
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1.37 (d, 3H; J = 7 Hz); 3.72 (dq, 1H; J = 7 Hz; J' = 3 Hz); 4.42 (dd, 1H, J' = 3 Hz, J'' = 8 Hz); 5.66 (s, 2H); 6.89 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 9.47 (d, 1H; J'' = 8 Hz)ppm

实施例 15

[2 R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [2 - [[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 乙基] - 6 ,
7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸

实施例 15 A

3 - 氧代 - 5 - (苯甲氧基) 戊酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯

按照类似于 Brooks , D.W. , Kellogg , R.P. 和 Cooper , C.S. , 在 < J. Org. Chem. 52 , 192 (1987) > 中所述的方法, 使乙酸叔丁酯 (33 ml ; 0.20 mol) 和苄基氯甲基醚 (50 ml ; 0.22 mol) 反应。在硅胶上进行层析纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (5 : 1) 洗脱, 得到仍含有约 10 % 乙酰乙酸叔丁酯 (经 NMR 测定) 的粘稠油状标题化合物。该物质未经进一步纯化即用于下一步反应。得量 3.41 g (61 %)。

IR(膜): 1738, 1712 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6): \delta =$
1.34 (s, 9H); 2.72 (t, 2H; J = 7Hz); 3.43 (s, 2H);
3.60 (t, 2H; J = 7 Hz); 4.39 (s, 2H); 7.27 (s(ps),
5 H) ppm.

实施例 15 B

2-(羟基亚氨基)-3-氧代-5-(苄氧基)戊酸(1,1-二
甲基乙基)酯

在搅拌和冷却(0°C)下,在10分钟内,将亚硝酸钠(1.5g,
22 mmol)的水(5 ml)溶液滴加到实施例15 A化合物
(5.56 g, 20 mmol)的乙酸(3.0 g; 50 mmol)溶液中,
在 0°C 下再连续搅拌10分钟,在室温下搅拌30分钟。用乙醚提取
反应产物,合并醚相,用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。干燥(CaSO_4)
后,减压下除去溶剂,所得残留物(5.7 g)用石油醚(b.p.60-
70 $^\circ\text{C}$)处理使之固化。得量:3.65 g(59.5%), m.p.98-
100 $^\circ\text{C}$ (经乙醚-石油醚重结晶后, m.p.100-101 $^\circ\text{C}$)。

IR(KBr):1730, 1679 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6): \delta =$
1.46(s, 9H); 3.02(t, 2H; J = 7 Hz); 3.70(t, 2H; J
= 7 Hz); 4.45(s, 2H); 7.31 (s(ps), 5H);
13.10(s(broad), 1H) ppm.

实施例 15 C

2,3-二氧代-3-(苄氧基)丁酸1,1-二甲基乙基酯水合物

于 -25°C 下，将无水硫酸钠(10.0 g)加到实施例15B化合物(28.8 g; 94 mmol)的氯仿(250 ml)溶液中，然后加入四氧化二氮(4.4 g; 48.0 mmol)的无水氯仿(60 ml)溶液。在 -25°C 下搅拌5小时后，使该混合物在4天内温热至室温。过滤(Na_2SO_4)，减压下除去溶剂，将残留的油状物(30 g)溶解在乙酸乙酯中，用10%的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。干燥(CaSO_4)，用旋转蒸发器除去溶剂，得到一油状物，后者未经进一步纯化即用于下一步反应。得量：27.5 g (94%)。

实施例15D

2, 2-二甲基-7-[2-(苄氧基)乙基]-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹啉-6-羧酸1, 1-二甲基乙基酯

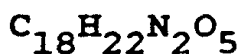
将新鲜制备的5, 6-二氨基-2, 2-二甲基-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯粗产物(16.4 g; 91 mmol)溶解在水(180 ml)和四氢呋喃(90 ml)的混合物中，然后在搅拌下加入实施例15C化合物粗品(27.5 g; 约90 mmol)。将该混合物在 $80-85^{\circ}\text{C}$ 回流60分钟，然后减压下蒸发，将残留物在乙酸乙酯(350 ml)和水(150 ml)之间分配。用乙酸乙酯提取水相，合并有机相，用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，减压下除去溶剂，得到一油状残留物，后者在硅胶上层析纯化，用乙酸乙酯/石油醚(b.p. $60-70^{\circ}\text{C}$)洗脱，得到产物20.2 g (51%)。

IR(膜): 1735, 1720 (sh) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta = 1.56(\text{s}, 9\text{H}); 1.77(\text{s}, 6\text{H}); 3.31(\text{t}, 2\text{H}; J = 7\text{ Hz}); 3.81(\text{t}, 2\text{H}); 4.44(\text{s}, 2\text{H}); 7.23(\text{s}(\text{ps}), 5\text{H}); 7.30(\text{s}, 1\text{H}); 7.38(\text{s}, 1\text{H})\text{ ppm}.$

实施例 15 E

7-(2-羟基乙基)-2,2-二甲基-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5g]喹啉-6-羧酸(1,1-二甲基乙基)酯

将实施例 15 D 化合物(10.5 g; 24.0 mmol)溶解在二甲基甲酰胺(200 ml)中,在 3.0g 钨-炭(10%)存在下氢化 15 分钟。滤除催化剂,减压蒸除溶剂。将残留物溶解在乙酸乙酯中,用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),减压下蒸发,得到一残留油状物(8.1g),后者在硅胶上层析纯化,用乙酸乙酯/石油醚(45:55)洗脱,得到 6.2g(75%)产物, m.p. 88-90°C(经石油醚重结晶, m.p. 90-92°C)。



元素分析 (%)

	计算值	实验值
C	62.41	62.27
H	6.40	6.37
N	8.09	8.19

IR(KBr): 1735 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.60(\text{s}, 9\text{H}); 1.79(\text{s}, 6\text{H}); 3.18(\text{t}, 2\text{H}; J = 7\text{ Hz}); 3.78(\text{q}(\text{ps}), 2\text{H}; J = 7\text{ Hz}; J' = 7\text{ Hz}); 4.76(\text{t}, 1\text{H}); J' = 7\text{ Hz}); 7.33(\text{s}, 1\text{H}); 7.40(\text{s}, 1\text{H})\text{ ppm}.$

实施例 15 F

7-[2-[[二[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]氧基]乙基-2,2-二甲基-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5g]喹啉-6-羧酸 1,1-二甲基乙基酯

在室温下,将偶氮二羧酸二乙酯(5.0 g; 28.6 mmol)在

无水四氢呋喃 (40 ml) 中的溶液, 滴加到由实施例 15 E 化合物 (9.9 g, 28.6 mmol)、三苯膦 (7.5 g, 28.6 mmol)、羟基氨基二碳酸二 (1, 1-二甲基乙基) 酯 (6.1 g, 26 mmol) 及无水四氢呋喃 (100 ml) 组成的混合物中, 在室温下连续搅拌 5.5 小时。减压下除去溶剂, 残留物在硅胶上进行层析纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 (20-30% 梯度) 洗脱, 先洗出的级份含有相应的乙烯基化合物 (脱水的起始原料, 得量为 4.5 g, 53%), 后洗出的级份含有所期标题化合物; 得量: 4.8 g (33%); 粘稠油状物。

IR (膜): 1785, 1750, 1720 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.35(\text{s}, 18 \text{H}); 1.59(\text{s}, 9\text{H}); 1.78 (\text{s}, 6\text{H}); 3.37 (\text{t}, 2\text{H}); 7.33(\text{s}, 1\text{H}); 7.41(\text{s}, 1\text{H})$ ppm.

实施例 15 G

3-[2-(氨基氧基)乙基]-6,7-二羟基-2-喹啉-2-羧酸盐

在一简单的减压蒸馏装置中, 在 85-90 $^{\circ}\text{C}$ 及约 700 毫巴下加热实施例 15 F 化合物 (1.8 g; 3.3 mmol) 和浓盐酸 (70 ml) 的混合物, 蒸出生成的丙酮, 90 分钟后, 将该混合物在减压下蒸发, 得到一仍含有约 20% 相应的标题化合物的丙酮-肟的黄色固体 (1.0 g)。在同样的条件下再次用浓盐酸 (40 ml) 水解该固体, 冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 后, 得到一沉淀物, 抽滤收集之, 用几毫升浓盐酸洗涤, 减压下用 P_2O_5 干燥, 得量: 0.4 g (40%), m.p. > 300 $^{\circ}\text{C}$; HI = 96% (HPLC)。

IR(KBr): 1750 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / 三氟乙酸
1:1): $\delta = 3.56(\text{t}, 2\text{H}); 4.42(\text{t}, 2\text{H});$
7.32(s, 1H); 7.38(s, 1H) ppm.

实施例 15 H

[2 R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [2 - [[[1 - [2 -
(甲酰氨基) - 4 - 噻唑基] - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 -
硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基]
乙基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹喔啉羧酸四丁铵盐 (1 : 2)

将实施例 7 的四丁铵盐 (0.78 g; 1.30 mmol) 溶解在水
(35 ml) 中, 过滤该溶液, 加入硫酸氢四丁铵 (0.21 g) 将滤
液的 pH 降至 1.9 。然后分小批量加入实施例 15 G 的盐酸盐
(0.39 g; 1.30 mmol), 同时加入氢氧化四丁铵水溶液
(20%) 将该溶液的 pH 值恒定在 2.0 。在该 pH (2.0) 下再
连续搅拌 4.0 小时, 然后加入氢氧化四丁铵将该悬浮液的 pH 调至
5.8 , 将该澄清液冷冻干燥, 得到 2.5g 橙色粗产物, 后者在
XAD-2 树脂上进行层析 (MPLC), 用水-乙腈 (15%) 洗脱。

从先洗脱出的级份中分离出 E - 异构体 (得量: 240 mg ,
17%), 而在后洗脱出的级份中含有标题化合物的纯净异构体, 得
量: 355 mg (25%); m.p. 110 $^{\circ}\text{C}$ (烧结), 134-136 $^{\circ}\text{C}$,
HI = 97.7% (HPLC)。

IR(KBr): 1765 cm^{-1} ; 200 MHz- ^1H -NMR (DMSO- d_6 -TFA): δ
= 0.90(t, 24H); 1.15 -1.42 (m, 16H) 叠加
1.28 (d, 3H, J = 7 Hz); 1.42 - 1.75 (m, 16H); 3.0 -
3.3 (m, 18H); 3.57 (t, 2H; J'' = 7 Hz); 4.00(quin(ps),
1H, J = 7 Hz, J' = 6 Hz); 4.55 (t, 2H, J''' = 7 Hz);
5.09 (d, 1H, J' = 6 Hz); 7.26 (s, 1H); 7.32 (s,
1H); 7.35 (s, 1H); 8.48 (s, 1H) ppm.

实施例 15 I

[2 R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [2 - [[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 乙基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹喔啉羧酸

将四氢呋喃 (22 ml) 加到实施例 15 H 的四丁铵盐 (317 mg ; 0.29 mmol , 纯度为 98% , HPLC) 在水 (72 ml) 中的溶液中, 然后加入 2 N 盐酸 (15 ml) 将该溶液的 pH 降至 0.6。将该混合物在室温下搅拌 18 小时, 抽滤收集沉淀出的浅黄色两性离子标题化合物, 用几毫升冰水洗涤, 减压下用 P_2O_5 干燥, 得量: 105 mg (62.5%), m.p. > 300 $^\circ\text{C}$; 纯度: 98.6% (HPLC)。



元素分析

	计算值	实验值
C	38.33	38.28
H	3.86	3.95
N	15.65	15.40

IR(KBr): 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / 三氟乙酸): $\delta = 1.07(\text{d}, 3\text{H}, J = 7 \text{ Hz})$; $3.65(\text{t}, 2\text{H})$; $3.98(\text{五重峰 (ps)}, 1\text{H}), J = 7 \text{ Hz}, J'' = 6 \text{ Hz})$; $4.68(\text{t}, 2\text{H})$; $5.02(\text{d}, 1\text{H}, J' = 6 \text{ Hz})$; $6.89(\text{s}, 1\text{H})$; $7.28(\text{s}, 1\text{H})$; $7.40(\text{s}, 1\text{H})$; ppm.

实施例 1 6

制备下述化合物的替代方法: [2 R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [2 - [[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 乙基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸

实施例 1 6 A

(2 R - 顺式) - 3 - [[[2 - 甲酰氨基) - 4 - 噻唑基] 氧代乙酰基] 氨基] - 2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 氮杂环丁烷磺酸单钾盐

于 0°C 下, 将 1, 8 - 二氮杂双环 [5. 4. 0] 壬 - 7 - 烯 (DBU) (16.5 ml ; 0.11 mol) 滴加到两性离子 (2 R - 顺式) - 3 - 氨基 - 2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 氮杂环丁烷磺酸 (内盐) (18.02 g ; 0.10 mol) 的无水二氯甲烷 (180 ml) 悬浮液中, 在该温度下再连续搅拌 1 小时。然后将该溶液冷却到 -30°C (溶液 A)。将甲酰氨基 - 噻唑基乙醛酸 (22.22 g ; 0.111 mol) 悬

浮于无水二氯甲烷(360 ml)中, 然后加入三乙胺(17.0 ml, 0.122 mol)使之溶解。先搅拌1小时, 然后滤除不溶物, 并将滤液冷却至-30°C(溶液B)。

于-30°C, 依次向溶液B中滴加吡啶(0.62 ml)、三甲基乙酰氯(13.38 g, 0.111 mol)和溶液A。在-25°C至-30°C将该混合物搅拌1小时, 然后使之回升至室温。减压蒸发后, 将残留物溶于乙醇(600 ml)中, 然后滴加乙酸钾(28 g, 0.285 mol)的乙醇(180 ml)溶液处理之。搅拌1小时后, 抽滤收集沉淀, 用乙醇洗涤, 减压干燥, 用热水(270 ml)重结晶纯化。得量: 28.4 g(70%); m.p. > 230°C。

IR (KBr) 1755, 1670 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.22$ (d, 3H); $J = 7$ Hz);

4.07(quin(ps), 1H; $J = 7$ Hz; $J' = 6$ Hz); 5.11 (dd,

1H; $J' = 6$ Hz; $J'' = 8.5$ Hz); 8.45 (s, 1H); 8.56

(s, 1H); 9.40 (d, 1H; $J'' = 8.5$ Hz); 12.70 (s, 1H)

ppm

实施例 16 B

(2R-顺式)-3-[[(2-氨基-4-噻唑基) 氧代乙酰基] 氨基]-2-甲基-4-氧代-1-氮杂环丁烷磺酸

将实施例 16 A 化合物(20 g, 55.2 mmol)悬浮于270 ml 水中。用3N 盐酸将pH 调至0.5, 在室温下将所得溶液搅拌2天, 取样供薄层层析, 沉淀出标题化合物。抽滤分离出沉淀, 用水洗涤, 减压下干燥。得量: 12.6 g(68.4%), m.p. > 300°C。

IR(KBr): 1710, 1760 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.20$ (d, 3H), 4.03 (dq, 1H), 5.02 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (s, 宽峰, NH_2 , SO_3H 和水), 9.70 (d, 1H); ppm

实施例 16 C

[2R-[2 α , 3 α (Z)]]-3-[2-[[[1-(2-氨基-4-噻唑基)-2-[(2-甲基-4-氧代-1-硫代-3-氮杂环丁烷基)氨基]-2-氧代亚乙基]氨基]氧基]乙基]-6,7-二羟基-2-喹啉羧酸

将实施例 16 B 化合物 (0.33 g, 1.0 mmol) 悬浮于水 (15 ml) 中, 加入氢氧化四丁铵水溶液 (20%) 将 pH 调至 5.5-6.0, 得到一澄清溶液。加入硫酸氢四丁铵 (0.14 g) 将该溶液的 pH 值降至 2.0。然后分小批量加入 3-[2-(氨基氧基)乙基]-6,7-二羟基-2-喹啉-2-羧酸盐 (0.5 g, 约 1.0 mmol; HI=64%, HPLC) (实施例 15 G), 同时加入氢氧化四丁铵水溶液 (20%) 将该溶液的 pH 值恒定在 2.0。在该 pH (2.0) 下再连续搅拌 4.5 小时, 然后加入氢氧化四丁铵将该悬浮液的 pH 调至 5.8, 将该溶液冷冻干燥, 得到 1.7g 橙色粗产物, 后者在 XAD-2 树脂上进行层析 (MPLC), 用水-乙腈洗脱 (10-15% 梯度)。将相应的级份冷冻干燥, 得到 0.18 g (17%) [2R-[2 α , 3 α (Z)]]-3-[2-(甲酰氨基)-4-噻唑基]-2-[(2-甲基-4-氧代-1-硫代-3-

氮杂环丁烷基)氨基]-2-氧代亚乙基]氨基]氧基]乙基]-6, 7-二羟基-2-喹啉羧酸二(四丁铵盐), 将该盐溶解在水 (15 ml) 中, 加入 2 N 盐酸调至 pH 2, 沉淀出标题化合物, 得量: 50 mg (54%); m.p. > 198 °C (分解)。

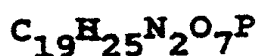
实施例 17

[2R-[2 α , 3 α (Z)]]-3-[3-[[[1-(2-氨基-4-噻唑基)-2-[(2-甲基-4-氧代-1-硫代-3-氮杂环丁烷基)氨基]-2-氧代亚乙基]氨基]氧基]丙基]-6, 7-二羟基-2-喹啉羧酸

实施例 17 a

7-[(二甲氧基膦基)甲基]-2, 2-二甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5-g]喹啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯

将实施例 3 化合物 (3.95 g; 10.0 mmol) 和亚磷酸三甲基酯 (3.5 ml; 30.0 mmol) 的混合物在 140 °C 油浴中加热 30 分钟, 在此期间蒸掉易挥发成份。冷却, 将残留物溶于石油醚中, 减压蒸发, 得到一粘稠油状物 (5 g), 后者经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 减压蒸发相应的级份, 得到一无色油状物, 将其与几毫升石油醚一起搅拌使之固化。得量: 2.77 g (65%); m.p. = 86.3 - 87.9 °C (由石油醚重结晶)。



	计算值 (%)	实验值 (%)
C	53.77	53.45
H	5.94	6.08
N	6.60	6.92

IR(KBr): 1720 cm^{-1} ; 200 MHz- ^1H -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 1.57$ (s, 9H); 1.75 (s, 6H); 3.58 (d, 6H, $J(^{31}\text{P}-^1\text{H}) = 11.0\text{ Hz}$); 3.92 (d, 2H, $J(^{31}\text{P}-^1\text{H}) = 22.4\text{ Hz}$); 7.36 (s, 1H); 7.42 (s, 1H) ppm. .

实施例 17 b

7-[3-乙酰氧基-1-丙烯基]-2,2-二甲基-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5g]喹啉-6-羧酸 1,1-二甲基乙基酯

在 0°C , 搅拌下, 在 2.5M 的正丁基锂溶液 (12 ml, 30.1 mmol) 中滴加二异丙胺 (4.2 ml, 30.0 mmol) 的无水四氢呋喃 (40 ml) 溶液。将该混合物在 0°C 下保持 30 分钟, 然后冷却至 -30°C 。滴加实施例 17 a 的磷酸盐 (12.7 g, 30.0 mmol) 在无水四氢呋喃 (80 ml) 中的溶液, 于 -30°C 再搅拌 30 分钟后, 慢慢地加入 2-乙酰氧基乙醛 (3.06 g, 30.0 mmol) 在无水四氢呋喃 (60 ml) 中的溶液。使该混合物温热至环境温度, 在该温度下再连续搅拌 2 小时。用旋转蒸发器除去溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯和水中, 加入 2N HCl 将 pH 调至 3。分出有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4)。减压下除去溶剂后, 将油状残留物 (14.9 g) 在硅胶上层析纯化, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:3)

洗脱，得到标题化合物，为各立体异构体的混合物。得量：7.2 g (60%)。

实施例 17 c

7-(3-羟基丙基)-2, 2-二甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙酯

将实施例 17 b 的异构体混合物 (3.82 g; 9.5 mmol) 溶解在无水甲醇 (270 ml) 中，在钨-炭 (10%, 2 g) 存在下氢化 12 分钟 (用薄层层析监测)。过滤除去催化剂后，减压下蒸发滤液，得到一油状残留物 (10.4 g)，该残留物含有约 70% (经 NMR 测定) 所期望的 7-(3-(乙酰氧基)丙基)-2, 2-二甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯和约 30% (用 NMR 测定) 丙基副产物。该粗产物不经进一步纯化即用于下一步反应。

将上述所得残留物 (3.62 g) 溶于甲醇 (100 ml) 中，搅拌下加入氢氧化钾 (1.51 g; 27 mmol) 的水 (7 ml) 溶液，在室温下连续搅拌 30 分钟。用旋转蒸发器除去溶剂，将残留物溶于乙酸乙酯和水中。加入 2N HCl，将该混合物的 pH 调至 3，然后用乙酸乙酯提取该混合物。

合并有机层，用盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)，蒸发，得到一残留物，后者在硅胶上进行层析，用石油醚/乙酸乙酯 (3: 1) 洗脱。先洗脱出丙基化合物 (得量: 0.61 g; m.p. 91.7 - 93.1°C，然后洗脱出所期望的醇，得量: 0.99 g (30%); m.p. 97.6 - 98.1°C (用石油醚 (b.p. 60 - 70°C) 重结晶)。如果只用 1 当量的氢氧化钾，所期醇的收率可提高到 70%。

$C_{19}H_{24}N_2O_5$ (360.4)

元素分析 (%)

	计算值	实验值
C	63.32	63.04
H	6.71	6.74
N	7.77	7.85

IR(KBr): 1725 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: $\delta = 1.60(\text{s}, 9\text{H})$; $1.7 - 2.0(\text{m}, 8\text{H})$; 与 $\delta = 1.77$ 的单峰重叠); $3.02(\text{t}, 2\text{H})$; $3.48(\text{q(ps)}, 2\text{H})$; $4.57(\text{t}, 1\text{H})$; $7.32(\text{s}, 1\text{H})$; $7.37(\text{s}, 1\text{H})$ ppm.

实施例 17 D

7 - [3 - [[双 [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] 氧基] 丙基] - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 g] 喹啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯

将氮杂二羧酸二乙酯 (0.35 ml ; 2.2 mmol) 在无水四氢呋喃 (3 ml) 中的溶液在室温下滴加到由实施例 17 C 化合物 (0.80 g ; 2.2 mmol)、三苯膦 (0.58 g ; 2.2 mmol) 和羟基亚氨二碳酸二 (1, 1 - 二甲基乙基) 酯 (0.47 g ; 2.0 mmol) 以及无水四氢呋喃 (13 ml) 组成的混合物中, 在室温下连续搅拌 4 - 5 小时。减压下除去溶剂, 残留物经硅胶层析纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (20 - 30 % 梯度) 洗脱; 得量: 0.55 g (48 %), 为粘稠油状物。

IR (膜): $1792, 1751, 1720\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: $\delta = 1.33(\text{s}, 18\text{H})$; $1.49(\text{s}, 9\text{H})$; $1.68(\text{s}, 6\text{H})$; $1.90(\text{m}_c, 2\text{H})$; $3.00(\text{t}, 2\text{H})$; $3.89(\text{t}, 2\text{H})$; $7.20(\text{s}, 1\text{H})$; $7.29(\text{s}, 1\text{H})$ ppm.

实施例 17 E

3 - [3 - (氨基氧基) 丙基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸
盐酸盐

将实施例 17 D 化合物 (0.50 g; 0.87 mmol) 和浓盐酸
(5 ml) 的混合物在 85 - 90 °C 加热 90 分钟。冷却至 0 °C 后,
抽滤收集沉淀, 用几毫升浓盐酸洗涤, 减压下用 P₂O₅ 干燥, 得到
0.22 g (80%) 产物; m. p. > 170 °C (分解); 纯度为
93% (HPLC)。

IR(KBr): 1710 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆/ 三氟乙酸
1:1): δ = 2.0 - 2.35 (m, 2H); 3.43 (t,
2H); 4.14 (t, 2H); 7.51 (s, 1H); 7.56 (s, 1H) ppm.

实施例 17 F

[2R - [2α, 3α (Z)]] - 3 - [3 - [[[1 - [2 -
(甲酰氨基) - 4 - 噻唑基] - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 -
硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基]
丙基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸四丁铵盐 (1:2)

将 (2R - 顺式) - 3 - [[[2 - (甲酰氨基) - 4 - 噻唑基]
氧代乙酰基] 氨基] - 2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 氮杂环丁烷磺酸 N,
N, N - 三丁基 - 1 - 丁铵盐 (实施例 7) (0.38 g; 0.63
mmol) 溶解在水 (12.5 ml) 中, 过滤, 加入 2N HCl 将滤液
pH 降至 2.0。然后分小批量加入实施例 17 E 的盐酸盐 (0.18
g; 0.57 mmol), 同时加入氢氧化四丁铵的水溶液 (40%) 将

该溶液的 pH 恒定在 2.0。在该 pH (2.0) 下再连续搅拌 4.0 小时，然后加入氢氧化四丁铵将该悬浮液的 pH 调至 5.5 - 6.0，将几乎澄清的溶液过滤，冷冻干燥，得到 1.0g 橙色粗产物，后者在 XAD-2 树脂上进行层析 (MPLC)，用水-乙腈 (10 - 20% 梯度) 洗脱。从先洗脱出的级份中分离出 E-异构体 (得量: 70 mg; 11%)，而后洗脱出的级份中含有纯净的标题化合物的 Z-异构体，得量: 230 mg (36%)，纯度: 97% (HPLC)。

IR(KBr): 1765 cm^{-1} ; 200 MHz- ^1H -NMR
(DMSO): δ = 0.92 (t, 24H); 1.17 - 1.42 (m, 16 H)
1.28 重叠 (d, 3H, J = 7 Hz); 1.42 - 1.65
(m, 16H); 2.05 (m, 2H); 2.93 (t, 2H), J = 7 Hz);
3.05 - 3.25 (m, 16H); 3.98 (quin(ps), 1H, J = 7
Hz, J = 6 Hz); 4.13 (t, 2H, J = 7 Hz); 5.05 (dd,
1H, J = 6 Hz, J = 9 Hz); 7.02 (s, 1H); 7.06 (s,
1H); 7.37 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 9.65 (d, 1H, J =
9 Hz) ppm.

实施例 17 G

[2R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [3 - [[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基 - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 丙基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸

将四氢呋喃 (14.5 ml) 加到实施例 17 F 的四丁铵盐 (220 mg; 0.20 mmol) (纯度: 98%, HPLC) 在水 (48 ml) 中的溶液中，然后加入 2 N 盐酸 (10 ml) 将该溶液的 pH 降至

0.6。将该混合物在室温下搅拌72小时，抽滤收集沉淀出的浅黄色两性离子化合物，用几毫升冰水洗涤，减压下用 P_2O_5 干燥，得量：80 mg (67%)，m.p. > 203 °C (分解)；纯度：97.0% (HPLC)。

IR(KBr): 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 -三氟乙酸): $\delta = 1.22(\text{d}, 3\text{H}, J = 7\text{ Hz})$;
2.17(五重峰 t(ps), 2H); 3.21 (t, 2H);
4.04(五重峰 t(ps), 1H, $J = 7\text{ Hz}$, $J''=6\text{ Hz}$); 4.28
(t, 2H); 5.08 (d, 1H, $J' = 6\text{ Hz}$); 6.97 (s, 1H);
7.26(s, 1H); 7.32 (s, 1H); ppm.

实施例 18

[2R-[2 α , 3 α (Z)]]-3-[4-[[(1-(2-氨基-4-噻唑基)-2-[(2-甲基-4-氧代-1-硫代-3-氮杂环丁烷基)氨基]-2-氧代亚乙基]氨基]氧基]丁基]-6,7-二羟基-2-喹喔啉羧酸

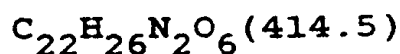
实施例 18A

(E)-7-[4-(乙酰氧基)-1-丁烯基]-2,2-二甲基-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5g]喹喔啉-6-羧酸 1,1-二甲基乙基酯

于-5 °C和搅拌下，在2.5M正丁基锂的己烷溶液(12 ml; 30.0 mmol)中滴加二异丙胺(4.2 ml; 30.0 mmol)在无水四氢呋喃(50 ml)中的溶液。将该混合物在0 °C保持30分钟，然后冷却至-30 °C，滴加实施例15A的磷酸盐溶液，在-30 °C

再搅拌30分钟后，慢慢地加入3-乙酰氧基丙醛(3.48 g, 30.0 mmol)在无水四氢呋喃(70 ml)中的溶液。该3-乙酰氧基丙醛按文献方法制得(Hofstraat, R.G., Lange, J., Scheeren, H.W. and Nivard, R.J.F., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1988, 2315)。使该混合物恢复到环境温度，在该温度下再连续搅拌2小时。用旋转蒸发器除去溶剂，将残留物溶解在乙酸乙酯和水中，加入2N HCl将pH调至3。分离有机层，用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)。减压下除去溶剂，残留的油状物(15.9 g)经硅胶层析纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱，得到标题化合物，为立体异构体(E/Z)的混合物。得量：6.5 g (52.6%)。

将该立体异构体混合物(E/Z)与石油醚一起搅拌，得到E-异构体的纯净结晶，得量：4.02 g (34%)，m.p. 90.7 - 91.2°C。



元素分析 (%)

	计算值	实验值
C	63.76	63.11
H	6.32	6.39
N	6.76	6.71

IR(KBr): 1735, 1722 cm⁻¹; ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 1.60 (s, 9H); 1.78 (s, 6H); 2.01 (s, 3H); 2.62 (q, 2H; J = 6 Hz, J' = 6 Hz); 4.19 (t, 2H, J = 6 Hz); 6.82 (d, 1H, J'' = 16 Hz); 7.03 (dd, 1H, J' = 6 Hz; J'' = 16 Hz); 7.30 (s, 1H); 7.38 (s, 1H) ppm

实施例 18 B

7 - [4 - (乙酰氧基) 丁基] - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 g] 喹喔啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯

将实施例 18 A 的 E - 异构体 (3.60 g; 8.7 mmol) 溶解在无水甲醇 (70 ml) 中, 在 0.5g 钨 - 炭 (10%) 存在下氢化 4 分钟 (用薄层层析监测)。滤除催化剂, 将滤液减压蒸发, 所得油状残留物含有该乙酸酯和微量的丁基副产物。该粗制残留物不经进一步纯化即用于下一步反应。得量: 3.58 g (99%)。

实施例 18 C

7 - (4 - 羟基丁基) - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 g] 喹喔啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯

将实施例 18 B 所得残留物 (3.54 g; 8.5 mmol) 溶解在甲醇 (95 ml) 中, 搅拌下加入氢氧化钾 (0.52 g; 9.35 mmol) 的水 (6.5 ml) 溶液, 于室温下连续搅拌 25 分钟。用旋转蒸发器除去溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯和水中。加入 2N HCl 将该混合物的 pH 调节至 3, 然后用乙酸乙酯提取该混合物。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 蒸发, 得到一残留物, 后者经硅胶层析纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (3: 1) 洗脱。先洗脱出微量的丁基化合物, 然后洗脱出所期望的醇, 得量: 2.94 g (92.5%)。

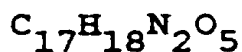
制备实施例 18 C 标题化合物的替代方法

实施例 18 D

7 - 甲酰基 - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5g] 喹喔啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯

在氩气氛中，将实施例 3 溴化物 (3.95 g; 10.0 mmol) 加到四氟硼酸银 (2.14 g; 11.0 mmol) 在无水二甲亚砜 (100 ml) 中的溶液中，将该混合物在室温下搅拌过夜。加入 N, N - 二异丙基乙胺 (2.6 ml; 15.0 mmol)，继之在室温下连续搅拌 24 小时，然后将该混合物倒入冰 - 水 (500 ml) 中。将该溶液用乙酸乙酯提取 2 次，合并有机层，用盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)，减压蒸发，得到 3.5g 残留物，用几毫升乙酸乙酯 / 甲苯 (1 : 3) 处理该残留物，分离出浅黄色针状体。得量： 1.30 g (39%)，m. p. 193 °C (烧结)，194 - 195 °C (分解)。

母液经硅胶层析，用乙酸乙酯 / 甲苯 (1 : 3) 洗脱，除相应的醇外，又得到一部分所期标题化合物 (0.65 g)。标题化合物醛的总得量为 1.95 g (59%)。



	计算值 (%)	实验值 (%)
C	61.81	61.80
H	5.49	5.54
N	8.48	8.50

IR(KBr): 1735, 1705 cm⁻¹, 100 MHz-¹H-NMR (DMSO-d₆):
 $\delta = 1.61$ (s, 9H); 1.84 (s, 6H); 7.60 (s, 1H);
 7.62 (s, 1H); 10.15 (s, 1H) ppm.

实施例 18 E

2, 2 - 二甲基 - 7 - [4 - (苜氧基) - 1 - 丁烯基] - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 - g] 喹喔啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯

将按文献方法〔 F. E. Ziegler , I. K. Scott , K. P. Uttam and W. Tein-Fu , J. Amer. Chem. Soc. 107 , 2730 (1985) 〕制得的 3 - (苄氧基) 丙基 - 三苯基磷溴化物 (10.3 g ; 21.0 mmol) 悬浮于无水四氢呋喃 (500 ml) 中 , 于 0 °C 和搅拌下 , 用 30 分钟时间加入 2.5M 正丁基锂 / 己烷溶液 (8 ml ; 20.0 mmol) 。然后 , 在 0 °C 下用 45 分钟时间滴加实施例 18 D 化合物 (6.9 g ; 21.0 mmol) 的无水四氢呋喃 (230 ml) 溶液。在室温下搅拌 3 小时后 , 将该反应混合物过滤 , 减压下蒸发滤液 , 并将残留物溶解在乙酸乙酯和水中。加入 2N HCl 将该混合物的 pH 调至 3 , 然后用乙酸乙酯提取该混合物。合并有机层 , 用盐水洗涤 , 干燥 (Na₂SO₄) , 用旋转蒸发器除去溶剂。残留物经硅胶层析纯化 , 用乙酸乙酯 / 甲苯 (1 : 3) 洗脱 , 得到所期望的标题化合物烯 , 为立体异构体的混合物 (E / Z) ; 得量 : 6.28 g (68%) ; 油状物。

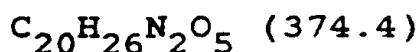
实施例 18 F

7 - (4 - 羟基丁基) - 2 , 2 - 二甲基 - 1 , 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4 , 5 g] 喹啉 - 6 - 羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯

将实施例 18 E 的烯 (立体异构体混合物) (3.01 g ; 6.5 mmol) 溶解在无水甲醇 (40 ml) 中 , 在 0.5g 钨 - 炭 (10%) 存在下氢化 15 分钟 (用 TLC 监测) 。过滤除去催化剂 , 减压下蒸发滤液 , 得到仍由苄基保护的标题化合物 , 得量 : 2.6g (87%) , 后者不经进一步纯化即用于下一步反应。

将前述苄基化合物粗品 (2.53 g ; 5.4 mmol) 溶解在无水二甲基甲酰胺 (30 ml) 中 , 然后 , 在 0.4g 钨 - 炭 (10%) 存

在下氢化 4 分钟。经常规后处理后，将残留物进行硅胶层析，用石油醚/乙酸乙酯进行梯度洗脱，得到回收的苄基化合物和所期望的标题化合物。将回收到的苄基化合物再次氢化，经层析纯化，得到所期望的醇，总收率：81%，m.p. 80.5—81.5°C（由乙醚/石油醚重结晶）。



元素分析 (%)

	计算值	实验值
C	64.15	64.04
H	7.00	6.99
N	7.48	7.48

IR(KBr): 3350 cm^{-1} (OH); 1727 cm^{-1} (CO);

1H -NMR(DMSO- d_6): $\delta = 1.3 - 1.9$ (m, 4H; 与 1.58 (s, 9H) 和 1.76 (s, 6H) 重叠); 2.98 (t, 2H; J = 7 Hz); 3.40 (q(ps), 2H; J' = 7 Hz); 4.40 (t, 1H; J'' = 7 Hz); 7.32 (s, 1H); 7.38 (s, 1H) ppm.

实施例 18 G

7-[4-[二[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]氧基]丁基]-2,2-二甲基-1,3-间二氧杂环戊烯并[4,5g]喹啉-6-羧酸 1,1-二甲基乙基酯

于室温下，将偶氮二羧酸二乙酯 (1.62 ml; 10.3 mmol) 在无水的四氢呋喃 (15 ml) 中的溶液，滴加到由实施例 18 C 或 18 F 化合物 (3.85 g; 10.3 mmol)、三苯膦 (2.70 g; 10.3 mmol)、实施例 6 的标题化合物 (2.19 g; 9.4 mmol) 和无水的四氢呋喃 (70 ml) 组成的混合物中，在室温下连续搅拌

3.5 小时。减压下除去溶剂，残留物经硅胶层析纯化，用石油醚/乙酸乙酯（20—30%梯度）洗脱，得到4.32 g（71%）产物，为粘稠油状物。

IR（膜）：1792, 1751, 1720 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$
(DMSO- d_6): $\delta = 1.43$ (s, 18 H); 1.50 - 1.95 (m, 4H)
重叠有 1.49 (s, 9H) 和 1.76 (s, 6H); 3.01
(t, 2H); 3.87 (t, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.39 (s, 1H)
ppm.

实施例 18 H

3-[4-(氨基氧基)丁基]-6,7-二羟基-2-喹啉-2-羧酸盐

在一简单的减压蒸馏装置中，于85—90℃，约700毫巴下，加热实施例18 G化合物（2.68 g，4.54 mmol）和浓盐酸（100 ml）的混合物，蒸掉生成的丙酮。2小时后，减压下蒸发该混合物，得到一黄色固体，将该固体溶解在几毫升水中，然后冷冻干燥（1.78 g，纯度=88.2%，HPLC）。采用相似的条件（80—85℃，600毫巴）再次用浓盐酸（70 ml）水解该物质，并没有提高所期化合物的纯度。得量：1.58 g（定量）；纯度=76.7%（HPLC）。该物质不经进一步纯化即用于下一步反应。

IR(KBr): 1750 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /TFA 1:1): $\delta =$
1.7(m_c , 4H); 3.35(m_c , 2H); 4.05(m_c , 2H); 6.96 (s,
1H); 7.56(s, 1H) ppm.

实施例 18 I

[2R-[2 α , 3 α (Z)]]-3-[4-[[[1-[2-(甲酰氨基)-4-噻唑基]-2-[(2-甲基-4-氧代-1-硫代-3-氮杂环丁烷基) 氨基]-2-氧代亚乙基]] 氨基] 氨基] 丁基]-6, 7-二羟基-2-噻啉羧酸四丁铵盐 (1: 2)

将 (2R-顺式)-3-[[[2-(甲酰氨基)-4-噻唑基] 氧代乙酰基] 氨基]-2-甲基-4-氧代-1-氮杂环丁烷磺酸 N, N, N-三丁基-1-丁铵盐 (实施例 7) (1.21 g, 2.0 mmol) 溶解在水 (40 ml) 中, 过滤, 在滤液中加入硫酸氢四丁铵 (0.17 g) 将 pH 降至 2.0 。然后分小批量加入实施例 18 H 的盐酸盐 (0.82 g, 约 2.0 mmol, 纯度 = 77%, HPLC), 同时加入氢氧化四丁铵 (TBA-OH) 水溶液 (20%) 调整该溶液的 pH, 使之恒定在 2.0 。在该 pH (2.0) 下再连续搅拌 3.0 小时, 然后加入氢氧化四丁铵将该悬浮液的 pH 调至 5.8, 将该溶液冷冻干燥, 得到 4.66 g 橙色粗产物, 后者经 XAD-2 树脂层析 (MPLC), 用水-乙腈 (15%) 洗脱。将相应的级份冷冻干燥, 得到 0.43 g (19%) 纯度为 77-86% (HPLC) 的产物, 和 0.51 g (22.8%) 纯度为 95.4-97.4% (HPLC) 的另一批产物, 总收率约 37%; m.p. 97°C (烧结) > 100°C (分解)。

IR(KBr): 1762 cm^{-1} ; 200 MHz- ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
0.90 (t, 24 H); 1.10 - 1.40 (m, 16H) 重叠有
1.28 (d, 3H, $J = 7$ Hz); 1.40 - 1.85 (m, 20H); 2.88
(t, 2H); $J'' = 7$ Hz); 3.25 (m, 16H); 3.97 (quin(ps),
1H, $J = 7$ Hz, $J' = 6$ Hz); 4.27 (t, 2H, $J'' = 7$ Hz);
5.06 (dd, 1H, $J' = 6$ Hz; $J''' = 9$ Hz); 7.01 (s, 1H);
7.15 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 9.46 (d,
1H; $J''' = 9\text{Hz}$) ppm.

实施例 18 J

[2 R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [4 - [[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 丁基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉羧酸

将四氢呋喃 (25 ml) 加到实施例 18 I 的四丁铵盐 (336 mg ; 0.3 mmol) (纯度: 97.4% , HPLC) 在水 (75 ml) 中的溶液中, 然后加入 2N HCl (16 ml) , 将该溶液的 pH 值降至 0.6 。将该混合物在室温下搅拌 70 小时, 抽滤收集沉淀出的浅黄色两性离子标题化合物, 用几毫升冰水洗涤, 减压下用 P_2O_5 干燥。得量: 160 mg (87.4%); m.p. > 217 $^{\circ}\text{C}$ (分解); 纯度: 98.8% (HPLC) 。



	计算值	实验值
C	40.25	40.01
H	4.33	4.28
N	14.94	15.00

IR(KBr): 1745 cm^{-1} ; 1H -NMR (DMSO- d_6 -TFA): $\delta = 1.18$

(d, 3H, J = 7 Hz); 1.80 (m_c , 4H); 3.30 (t, 2H);

4.05(五重峰 (ps), 1H, J = 7 Hz, J'' = 6 Hz); 4.20

(, 2H); 5.07 (d, 1H, J' = 6 Hz); 6.89 (s, 1H);

7.40 (s, 1H); 7.48 (s, 1H) ppm.

实施例 19

制备下述化合物的替代方法: [2R - [2 α , 3 α [Z)]] - 3 - [4 - [[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 丁基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹喔啉羧酸

将实施例 17 B 化合物 (2S - 顺式) - 3 - [[[(2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 氧代乙酰基] 氨基] - 2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 氮杂环丁烷磺酸 (0.50 g, 1.5 mmol) 悬浮于水 (30 ml) 中, 加入氢氧化四丁铵的水溶液 (20%) 将 pH 调至 5.5 - 6.0, 得到一澄清溶液。加入硫酸氢四丁铵 (0.14 g) 将该溶液的 pH 降至 2.0。然后分小批量加入实施例 18 H 的盐酸盐即 3 - [4 - (氨基氧基) 丁基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹喔啉 - 2 - 羧酸单盐酸盐 (0.62 g; 约 1.5 mmol, 纯度为 77%, HPLC), 同时, 加入氢氧化四丁铵水溶液 (20%) 调整该溶液的 pH, 使之恒定在

2.0。在该 pH (2.0) 下再连续搅拌 3.0 小时，然后加入氢氧化四丁铵，将该悬浮液的 pH 调至 5.8，将该溶液冷冻干燥，得到 3.12 g 橙色粗产物，后者在 XAD-2 树脂上进行层析 (MPLC)，用水-乙腈 (12%) 洗脱，将相应的级份冷冻干燥，得到 0.11 g (6.7%) 二 TBA 盐，将该盐溶解在水 (10 ml) 中，加入 2N HCl 将 pH 调至 2.0，沉淀得到标题化合物，得量：30 mg (4%)；m.p. 198 °C (分解)。

实施例 20

制备下述化合物的替代方法：[2R-[2 α , 3 α (Z)]]-3-[[[1-(2-氨基-4-噻唑基)-2-[(2-甲基-4-氧代-1-硫代-3-氮杂环丁烷基)氨基]-2-氧代亚乙基]氨基]氧基]甲基]-6,7-二羟基-2-喹啉羧酸

实施例 20A

6,6-二甲基[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f]-2,1,3-苯并噁二唑 1-氧化物

将 2,2-二甲基-5,6-二硝基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯 (133g) 溶解在二甲亚砜 (1200 ml) 中，加入 39.9 g 叠氮化钠，将该混合物在 85-90 °C 搅拌 4 小时。冷却至室温后，将该暗色溶液倒入 3 升冰水中。立即形成标题化合物沉淀。过滤分离，用冰水洗涤，再溶于乙酸乙酯 (5 升) 中，用 Na₂SO₄ 干燥。减压下除去溶剂后，回收得到 115.7 g 黄色针状结晶的标题化合物。

m.p. 185-187 °C。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ = 1.71 (s, 6H); 6.79 (s, 1H);
7.04 (s, 1H) ppm.

实施例 20 B

2, 2, 7-三甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹喔啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯 5, 8-二氧化物

将 32 g 实施例 20 A 化合物和 4.75 g 乙酰乙酸叔丁酯置于 750 ml 乙醇中, 慢慢地加入 155 ml 1N NaOH (固体) 的乙醇(无水)溶液。该反应混合物的温度由室温升至约 40°C。待加完 NaOH 后, 将温度保持在 50-60°C 加热 45 分钟。形成黄色沉淀。用冰冷却后过滤分离沉淀, 用冰水洗涤, 用 P₂O₅ 干燥, 得到 43.6 g 纯净的标题化合物(黄色针状结晶)。M.P. 205-207°C (用甲苯重结晶)。

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 1.55 (s, 9H); 1.76 (s, 6H);
2.31 (s, 3H); 7.65 (s, 1H); 7.73 (s, 1H) ppm.
IR(KBr): 1740 cm⁻¹ (COO+)

实施例 20 C

7-[(三氟乙酰氧基)甲基]-2, 2-二甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹喔啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯 5-氧化物

将 20 g 实施例 20 B 化合物悬浮于 60 ml 二氯甲烷中, 于 -20°C 下加入 100 ml 三氟乙酸酐在 40 ml 二氯甲烷中的溶液。搅拌 30 分钟后得到橙色溶液。颜色变成深绿色。然后于室温减压下蒸除溶剂、过量的三氟乙酐和形成的三氟乙酸。用真空油泵再蒸馏 1 小时后, 得到一米色泡沫状物。将该物质与 150 ml 乙醚一起搅拌, 冷却至 -20°C。得到一深红色悬浮液。经过滤, 用乙醚和己烷洗涤,

得到米色固体状标题化合物 (20.4 g)。该化合物不稳定, 必须立即用于下一步转化。

实施例 20 D

7 - (溴甲基) - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 g] 喹喔啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯 5 - 氧化物

将 16 g 7 - [(三氟乙酰氧基) 甲基] - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 g] 喹喔啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯 5 - 氧化物粗品, 和 7 g 溴化锂在 750 ml 丙酮中于 50°C 搅拌 3 小时。于室温下连续搅拌过夜后, 蒸除溶剂, 将残留物悬浮于甲苯 / 乙酸乙酯 (6 : 1) 中, 过滤后, 使滤液通过用 500 g 硅胶填充的柱子, 用甲苯 / 乙酸乙酯 (6 : 1) 洗脱。经蒸发后, 从有关级份中得到 14.7 g 纯净的标题化合物, 为白色结晶固体。

M.P. = 196 - 198°.

IR(KBr): 1735 cm^{-1} (COO+)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 1.62 (s, 9H); 1.77 (s, 6H);

4.60 (s, 2H); 7.21 (s, 1H); 7.77 (s, 1H) ppm.

实施例 20 E

7 - [[[二 [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] 氧基] 甲基] - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 g] 喹喔啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯 5 - 氧化物

将实施例 2 D 标题化合物 (2.05 g)、实施例 6 标题化合物 (1.4 g)、碳酸钾粉末 (7.1 g) 和丙酮 (100 ml) 的混合物在室温下搅拌 3 小时。蒸除溶剂, 将残留物溶于水和乙酸乙酯的混合物

中。将经过洗涤的有机相浓缩，在硅胶上层析纯化，用甲苯/乙酸乙酯（3：1）洗脱。收集含有标题化合物的级份，蒸发，得量：2.60 g；m.p. 122 - 124 °C（浅黄色固体）。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.29$ (s, 18H); 1.50 (s, 9H); 1.81 (s, 6H); 4.93 (s, 2H); 7.40 (s, 1H) ppm.

实施例 20 F

7 - [(氨基氧基) 甲基] - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 g] 喹啉 - 6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯氢溴酸盐

将实施例 20 E 标题化合物 (0.563 g) 溶解在无水二氯甲烷 (20 ml) 中，于 - 70 °C 下，加入三溴化硼 (2 ml)。在 - 70 °C 连续搅拌 2 小时，于室温下搅拌过夜。减压蒸发后，将所得棕色蜂蜜样残留物于 - 80 °C 下溶解在 25 ml 乙酸乙酯/甲醇中，搅拌 10 分钟，再次蒸发。将残留物与温热的正己烷一起搅拌。所得黄色固体不经进一步纯化即用于下一步反应。得量：0.32 g。

实施例 20 G

3 - [(氨基氧基) 甲基] - 6, 7 - 二羟基 - 2 - 喹啉 - 6 - 羧酸盐

将实施例 20 F 化合物 (0.3 g) 与浓盐酸 (3 ml) 在 65 - 70 °C 搅拌 1 小时，形成标题化合物的黄色沉淀。过滤分离，用 P_2O_5 减压干燥 8 小时，得量：0.25 g。

实施例 20 H

制备实施例 11 标题化合物的替代方法

[2 R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [[[[1 - (2 - 甲酰氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 甲基] - 6 , 7 - 二羟基 - 2 - 喹喔啉羧酸四丁铵盐 (1 : 2)

将 2.1 g (2 R - 顺式) - 3 - [[[2 - (甲酰氨基) - 4 - 噻唑基] 氧代乙酰基] 氨基] - 2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 氮杂环丁烷磺酸 N , N , N - 三丁基 - 1 - 丁铵盐 (实施例 7) 在 80 ml 水中搅拌, 直到完全溶解 (约 1 小时) 。加入 0.55 g 硫酸氢四丁铵, 将该溶液的 pH 值调至 2.0 (1 N HCl) 。将 1.2 g 实施例 9 化合物分成 6 份, 每 20 分钟向该溶液中慢慢加入 1 份, 每次加毕都将 pH 重新调至 2.0 (TBA⁺OH⁻) 。待最后一次加入实施例 9 化合物后, 将该反应液再搅拌 2 小时, 每 20 分钟检查一下 pH , 如有必要重新调至 pH 2 。将 pH 调至 6.5 (TBA⁺OH⁻) 使反应停止, 将剩下的溶液冷冻干燥。得到 12 - 13 g 固体状标题化合物粗品, 并对其进行柱层析纯化。

实施例 20 I

[2 R - [2 α , 3 α (Z)]] - 3 - [[[[1 - (2 - 氨基 - 4 - 噻唑基) - 2 - [(2 - 甲基 - 4 - 氧代 - 1 - 硫代 - 3 - 氮杂环丁烷基) 氨基] - 2 - 氧代亚乙基] 氨基] 氧基] 甲基] - 6 , 7 - 二羟基 - 2 - 喹喔啉羧酸

将 8.7 g 经过纯化的实施例 20H 冷冻干燥物在 400 ml 乙酸乙酯中搅拌 1 小时, 得到一均匀的结晶物质。将该物质溶解在 1 升水和 470 ml 四氢呋喃中, 搅拌至完全溶解。然后用浓盐酸将 pH 调至 0.5 , 并将该溶液在室温下搅拌 3 天。约 8 小时后出现标题化合

物的结晶。第3天，过滤分离所形成的标题化合物，用四氢呋喃/含有几滴1N HCl的水(1:10)洗涤。用P₂O₅减压干燥后，得到固体状标题化合物。用含有3滴水的100 ml 四氢呋喃将该物质搅拌1小时。过滤后，经硅胶干燥6小时，得到4.2g 标题化合物(浅黄色针状结晶)。纯度: 99.5%(HPLC); m.p. > 208 °C (分解)。

实施例 2 1

制备下述化合物的替代方法: 2, 2, 7-三甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹喔啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯

将38g 实施例 2 0 B 化合物溶解在100 ml 无水CHCl₃中，滴加75g PCl₃。在此期间，反应温度升至40 °C(约40分钟)，然后在室温下连续搅拌过夜。减压下蒸除形成的POCl₃、溶剂和过量的PCl₃。将油状残留物溶解在250 ml 乙酸乙酯中，与冰水一起搅拌30分钟，同时用碳酸氢钠将pH调至6-7。分离有机相，用水洗涤，干燥，蒸除溶剂。得到33g 纯净的标题化合物(白色结晶固体)。

实施例 2 2

制备下述化合物的替代方法: 2, 2, 7-三甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹喔啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯 5, 8-二氧化物

将2, 2, 7-三甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹喔啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯(1.26g, 4.0 mmol)溶解在20 ml 氯仿中，加入2.53g(8.8 mmol) 间氯过苯甲酸。于室温下搅拌过夜，然后滤除固体，减压蒸除溶剂。残留物在水

和乙酸乙酯之间分配。将两相分开，用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机相，用硫酸钠干燥，蒸发，得到 1.41 g (定量) 标题化合物和 2, 2, 7-三甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯 8-氧化物的混合物。该混合物经硅胶层析纯化，用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱，得到 0.41 g (30.8%) 单 N-氧化物和 0.82 g (58.9%) 二-N-氧化物。m.p. 181.9 °C。

IR (KBr): 1735 cm^{-1} (CO)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.59$ (s, 9H); 1.80 (s, 6H);
2.40 (s, 3H); 7.68 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); ppm

采用上述方法，但是用 4 当量的 MCPBA，得到收率为 70% 的二-N-氧化物。

实施例 23

7-溴甲基-2, 2-二甲基-1, 3-间二氧杂环戊烯并[4, 5g]喹啉-6-羧酸 1, 1-二甲基乙基酯 5, 8-二氧化物

将实施例 22 的标题化合物 (3.48 g, 10.0 mmol) 溶解在 20 ml 四氯化碳中，加入 1.78 g (10.0 mmol) N-溴代琥珀酰亚胺。将该混合物加热至回流，在 8 小时内，10 次加入催化量的偶氮二异丁腈。将该混合物加热过夜，冷却后，抽滤除去固体。将滤液蒸发，将残留物 (3.7 g, 87%) 在硅胶上进行层析，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱，得到 1.87 g (43.6%) 标题化合物。m.p. 150.9 °C。

IR(KBr): 1740 cm^{-1} (CO)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.60$ (s, 9H); 1.81 (s, 6H);
4.62 (s, 2H); 7.73 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); ppm

实施例 2 4

7 - [[[二 (1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基氧基] 甲基] -
2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 间二氧杂环戊烯并 [4, 5 g] 喹啉 -
6 - 羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯 5, 8 - 二氧化物

将实施例 2 3 的标题化合物 (1.81 g; 4.25 mmol) 溶解在
30 ml 丙酮中, 加入 2.35 g (17.0 mmol) 碳酸钾、实施例 6
的标题化合物 (0.97 g; 4.16 mmol) 和催化量的碘化钠。将该
混合物在室温下搅拌 60 小时。抽滤掉生成的固体, 用丙酮洗涤, 溶
解在乙酸乙酯中, 依次用水、稀柠檬酸溶液, 再用水洗涤。干燥, 蒸
除溶剂, 将残留物溶解在 10 ml 乙醚中, 加入等量的石油醚。在冰
箱内放置一夜, 滤出所得沉淀, 用石油醚洗涤, 干燥, 得到 2.1 g
(85.1%) 标题化合物。

M.P.: 75.5°C

IR (KBr): 1740, 1790 cm^{-1} (CO)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.29$ (s, 18H), 1.55 (s, 9H);
1.81 (s, 6H); 5.06 (s, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.80 (s,
1H); ppm.

实施例 2 5

5, 6-二(苄氧基)苯并咪唑 1-氧化物

将 4, 5-二苄氧基-1, 2-二硝基苯 (1.9 g; 5.0 mmol) 溶解在 25 ml 二甲亚砜中, 加入 1.16 g (17.8 mmol) 叠氮化钠, 将该混合物在 85 °C 搅拌 4 小时。然后将该混合物倒入水中, 抽滤出所得沉淀, 用水洗涤, 减压干燥。得到 1.49 g (85.5%) 标题化合物。

M.P.: 206 - 208 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 5.28 (s, 4H), 7.2 - 7.6 (m, 12 H); ppm.

实施例 2 6

3-甲基-6, 7-二(苄氧基)-2-喹喔啉羧酸乙酯 1, 4-二氧化物

将实施例 2 5 的标题化合物 (1.04 g; 3.0 mmol) 悬浮在 20 ml 乙醇中, 于 60 °C 下加入乙酰乙酸乙酯 (0.78 g; 6.0 mmol) 和在 4 ml 乙醇中的氢氧化钠 (0.12 g; 3.0 mmol)。将该混合物在 60 °C 搅拌 8 小时, 并于室温下再搅拌 10 小时。抽滤出生成的沉淀, 用水洗涤, 减压干燥, 得到 0.62 g 粗产物。该粗产物经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯/石油醚 (2: 1) 洗脱, 得到 0.38 g (27.5%) 标题化合物。

M.P.: 175 - 177°C (分解)

IR(KBr): 1740 cm^{-1} (CO)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.34$ (t, 3H); 2.40 (s, 3H);
4.48 (q, 2H); 5.42 (s, 4H); 7.3 - 7.6 (m, 10H);
7.82 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); ppm

实施例 27

3-甲基-6, 7-二(苄氧基)喹啉-2-羧酸

实施例 27 A

3-甲基-6, 7-二(苄氧基)喹啉-2-羧酸苄酯

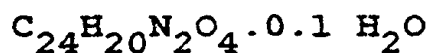
用浓盐酸(170 ml)将实施例2的化合物(6.3 g; 20.0 mmol)在75°C处理90分钟,通过抽滤从冷却的悬浮液中收集形成的沉淀。用 P_2O_5 减压干燥后,依次用乙腈、乙醚和正戊烷洗涤,将该盐酸盐粗品(4.0 g; m.p. 201 - 202°C)悬浮于无水DMF(50 ml)中,然后慢慢地加入碳酸钾(12.4 g; 0.09 mol)(释放出 CO_2),继之加入苄基溴(15.4 g; 0.09 mmol)。于75°C搅拌4小时后,将该混合物冷却,过滤,减压下蒸发滤液。将所得残留物用几毫升乙醚洗涤,然后溶于乙酸乙酯和水中,加入稀盐酸,将该混合物调至pH 2。分离有机层,用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),减压蒸发,所得残留物用乙酸乙酯和石油醚结晶,得到3.8 g(39%)产物, m.p. 137 - 139°C。

IR(KBr): 1715, 1703 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
2.78 (s, 3H); 3.33 (s, 2H); 5.37 (s, 2H); 5.43
(s, 2H); 7.25 - 7.65 (m, 17H) ppm.

实施例 27 B

3-甲基-6,7-二(苄氧基)喹啉-2-羧酸

将实施例 27 A 化合物 (4.9 g; 10.0 mmol) 加到氢氧化钾 (2.2 g; 40.0 mmol) 在乙醇/水 (80 ml/16 ml) 中的溶液中, 将该混合物在 80 °C 下搅拌 20 小时, 然后冷却 (5 °C)。抽滤收集沉淀, 用乙醚 (4.3 g) 洗涤, 然后悬浮于水 (100 ml) 中。加入 2N HCl 将该悬浮液的 pH 调至 2, 然后在室温下连续搅拌 20 分钟, 抽滤分离结晶出的标题化合物, 用水洗涤, 减压下用 P₂O₅ 干燥。得量: 3.4 g (85%); m.p. 198 - 200 °C。



	计算值 (%)	实验值 (%)
C	71.67	71.50
H	5.06	5.03
N	6.96	7.14

IR(KBr): 1752, 1717 cm⁻¹; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 2.78 (s, 3H); 4.39 (s, 4H); 7.25 - 7.70 (m, 12H);

COOH 太宽而没有记录。

实施例 28

4-二(苄氧基)-1,2-苄二胺三氟乙酸盐 (1:1)

实施例 28 A

2,2-二甲基-N-[2-硝基-4,5-二(苄氧基)苯基]丙酰胺

将 2-硝基-4,5-二苄氧基苯甲酸 (1.89 g; 5.0 mmol) 悬浮于 30 ml 叔丁醇中, 加入二苄基磷酰叠氮 (1.65 g; 6.0

mmol) 和三乙胺 (0.61 g, 6.0 mmol)。将该混合物加热回流过夜。冷却后, 滤出所得沉淀, 用乙醚洗涤, 减压干燥, 得到 1.74 g (84%) 标题化合物。

m.p.: 145 - 149°C

IR(KBr): 1715 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 1.47 (s, 9H); 5.19 (s, 2H);

5.22 (s, 2H); 7.40 (mc, 10H); 7.70 (s, 1H); 7.73

(s, 1H); 9.65 (s, 1H); ppm

实施例 28 B

N - [2 - 氨基 - 4, 5 - 二 (苄氧基) 苯基] - 2, 2 - 二甲基丙酰胺

在氮气气氛中, 将实施例 28 A 标题化合物 (15.77 g, 35.0 mmol) 溶解在 350 ml DMF 中。加入 500 mg 氧化铂 (IV), 将该混合物加热至 60°C, 在薄层层析监测下进行氢化, 直到反应结束 (1 - 5 天)。用氮气置换氢气, 滤除催化剂, 蒸发滤液 (所有操作均在氮气气氛中进行, 否则产物变成深蓝色)。残留物与脱气水一起研制, 除去残存的 DMF。经干燥后, 得到 14.1 g (96%) 标题化合物。

m.p. 115°C

IR(KBr): 1680 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 1.45 (s, 1H); 4.60 (s,

broad, 2H); 4.91 (s, 2H); 5.00 (s, 2H); 6.50 (s,

1H); 6.94 (s, 1H); 7.40 (mc, 10H); 8.20 (s, 1H); ppm

实施例 28 C

4-二(苄氧基)-1,2-苯二胺三氟乙酸盐(1:1)

将实施例 28 B 的标题化合物(1.0 g, 2.38 mmol)和 20 ml 三氟乙酸的混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。蒸掉三氟乙酸,用乙醚研制残留物。滤出标题化合物,用水洗涤,减压干燥。得量: 0.78 g (74%)。

M.P.: 122.5°C

$C_{20}H_{20}N_2O_2 \cdot 1:1 CF_3COOH$

	计算值 (%)	实验值 (%)
C	60.31	59.94
H	4.82	4.83
N	6.37	6.53
F	13.60	13.60

IR(KBr): 1675cm^{-1} (CO).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 5.03$ (s, 4H); 6.79 (s, 2H); 7.41 (mc, 10 H); ppm

实施例 29

3-甲基-6,7-二(苄氧基)-2-喹啉羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将 4,5-二(苄氧基)-1,2-苯二胺三氟乙酸盐(1:1) (5.48 g, 12.62 mmol) 溶解在 45 ml 水/四氢呋喃 (2:1) 中,用 2 N 氢氧化钠溶液将 pH 调至 5。加入 2,3-二氧代丁酸叔丁酯(3.44 g, 20.0 mmol), 将该混合物加热回流 80 分钟。蒸掉四氢呋喃,用乙酸乙酯提取残留物。用水洗涤有机相,

干燥，与活性炭一起搅拌。经过滤、蒸发后，得到一树脂状物质，结晶。该物质经硅胶层析纯化，用乙酸乙酯/石油醚（1：2）洗脱。收集含有样品的级份，经蒸发，并用石油醚研制后，得到3.33 g（58%）标题化合物。

M.P.: 111°C

IR (KBr): 1725 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta = 1.45$ (s, 9H); 2.67 (s, 3H);
5.32 (s, 4H); 7.2 - 7.6 (m, 12 H); ppm