

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D501/24

A61K 31/41



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94115108.5

[45]授权公告日 1998年10月7日

[11] 授权公告号 CN 1040109C

[22]申请日 94.9.10 [24]颁证日 98.7.3

[21]申请号 94115108.5

[30]优先权

[32]93.9.11 [33]KR[31]18321/93

[73]专利权人 株式会社乐喜

地址 韩国汉城

[72]发明人 余在弘 方灿植 林钟灿 禹永曼
梁德浩 金世祐 田在勋 金武镛
金三植 李太熙 金容柱 吴宪承

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 杜京英

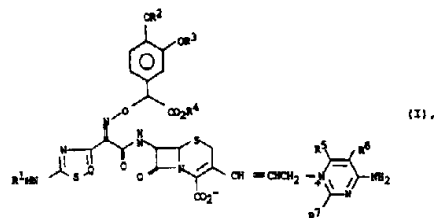
审查员 43 22

权利要求书 4 页 说明书 46 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新头孢菌素类抗生素及其制备方法

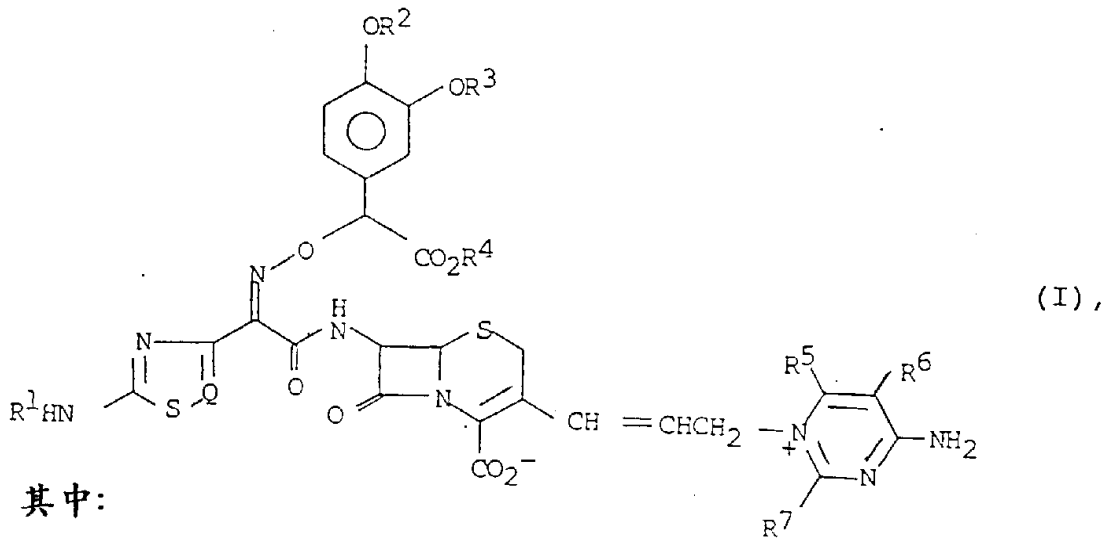
[57]摘要

本发明涉及下列通式(I)所示的头孢菌素化合物及其无毒性药用盐、可生理水解酯、水合物、溶剂化物或其异构体,以及它们的制备方法和含有式(I)化合物作活性成分的药物组合物,式中各基团定义详见说明书。



权 利 要 求 书

1. 下列通式 (I) 所示的头孢菌素化合物、其无毒性药用盐、可生理水解的酯或其异构体:



其中:

R^1 和 R^4 独立地表示氢,

R^2 和 R^3 可以相同或不同, 独立地表示氢或乙酰基,

R^5 、 R^6 和 R^7 可相同或不同, 独立地表示氢、氨基或 C_{1-4} 烷基取代的氨基、羟基、烷氧基、 C_{1-4} 烷基、羧基或烷氧基羰基, 或者

R^5 和 R^6 及它们相连的碳原子一起形成 C_{3-7} 的环, 和

Q 表示 CH 或 N.

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中 R^5 表示氢或氨基, R^6 和 R^7 独立地表示氢、氨基或甲基, 或者 R^5 和 R^6 与它们相连的碳原子一起形成 $C_5 - C_6$ 环.

3. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中所述化合物选自:

7 - [(Z) - 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (α - 羧基 - 3, 4 - 二羟基苄氧基亚氨基) 乙酰氨基] - 3 - [(E) - 3 - (4, 6 - 二氨基嘧啶鎓 - 1 - 基) - 1 - 丙烯 - 1 - 基] - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸盐 (R - 和 S - 构型) ;

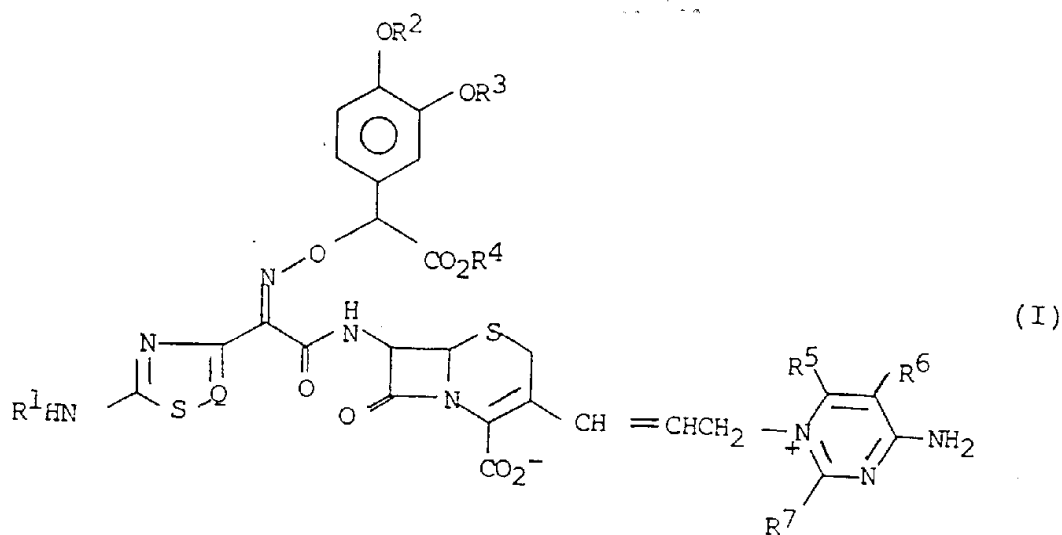
7 - [(Z) - 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (α - 羧基 - 3, 4 - 二羟基苄氧基亚氨基) 乙酰氨基] - 3 - [(E) - 3 - (4 - 氨基嘧啶鎓 - 1 - 基) - 1 - 丙烯 - 1 - 基] - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸盐 (R - 和 S - 构型) ;

7 - [(Z) - 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (α - 羧基 - 3, 4 - 二羟基苄氧基亚氨基) 乙酰氨基] - 3 - [(E) - 3 - (4 - 氨基 - 5, 6 - 环戊烷并嘧啶鎓 - 1 - 基) - 1 - 丙烯 - 1 - 基] - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸盐 (R - 和 S - 构型) ;

7 - [(Z) - 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (α - 羧基 - 3, 4 - 二羟基苄氧基亚氨基) 乙酰氨基] - 3 - [(E) - 3 - (4, 6 - 二氨基 - 5 - 甲基嘧啶鎓 - 1 - 基) - 1 - 丙烯 - 1 - 基] - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸盐 (R - 和 S - 构型) ; 和

7 - [(Z) - 2 - (2 - 氨基噻唑 - 4 - 基) - 2 - (α - 羧基 - 3, 4 - 二羟基苄氧基亚氨基) 乙酰氨基] - 3 - [(E) - 3 - (4, 5, 6 - 三氨基嘧啶鎓 - 1 - 基) - 1 - 丙烯 - 1 - 基] - 3 - 头孢烯 - 4 - 羧酸盐 (R - 和 S - 构型) .

4. 下列通式 (I) 所示化合物、其无毒性药用盐、可生理水解酯或其异构体的制备方法,



其中:

R^1 和 R^4 表示氢,

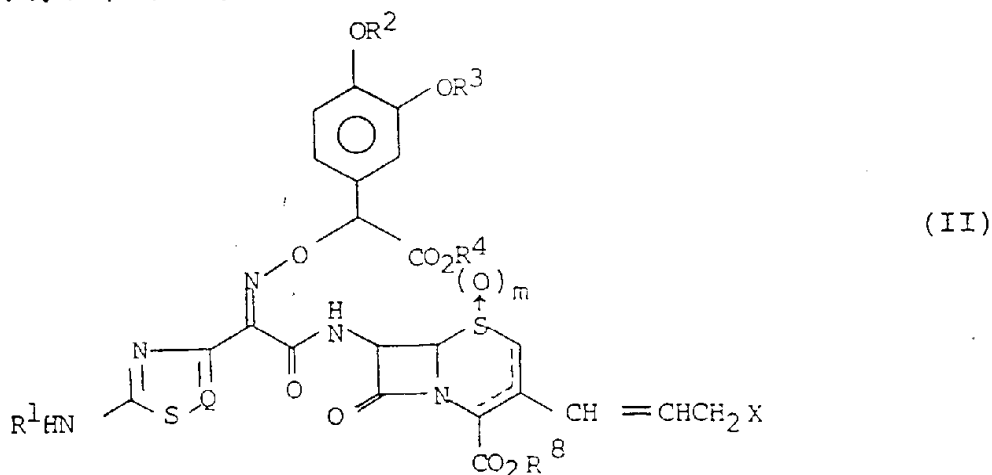
R^2 和 R^3 可以相同或不同, 独立地表示氢或乙酰基,

R^5 、 R^6 和 R^7 可相同或不同, 独立地表示氢、氨基或 C_{1-4} 烷基取代的氨基、羟基、烷氧基、 C_{1-4} 烷基、羧基或烷氧基羰基, 或者

R^5 和 R^6 及它们相连的碳原子一起形成 C_{3-7} 的环, 和

Q 表示 CH 或 N ,

其特征在于, 在溶剂存在下, 使下列通式 (II) 所示的化合物



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同式 (I), R^8 表示氢, X

是卤原子， m 是 0 或 1，虚线表示式 (II) 化合物是 2 - 头孢烯或 3 - 头孢烯化合物或它们的混合物，

与下列通式 (III) 所示的化合物反应



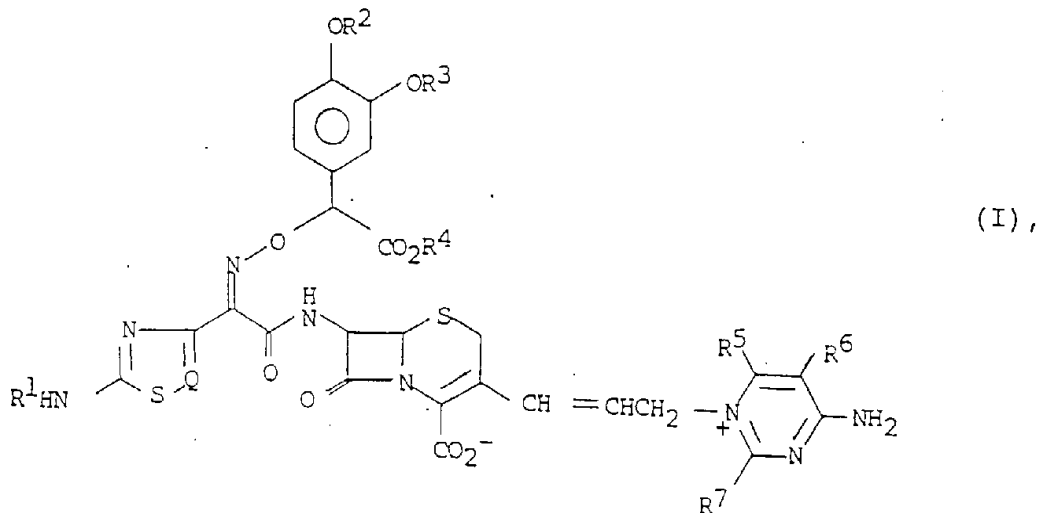
式中 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义同式 (I)。

5. 含有治疗有效量的权利要求 1 至 3 中任一项要求的式 (I) 化合物、其无毒性药用盐或可生理水解酯以及药用载体、赋形剂或添加剂的药物组合物。

说明书

新头孢菌素类抗生素及其制备方法

本发明涉及可用作抗生素药物的新头孢菌素化合物。更具体地讲,本发明涉及 7β -位有(Z)-2-(2-氨基噻唑(或氨基噻二唑)-4-基)-2-(α -羧基-3,4-取代的苄氧基亚胺基)乙酰氨基,同时在3-位有3-取代的丙烯基的头孢烯化合物(cephem compound),即下式(I)代表的头孢菌素化合物,其在丙烯基的3-位具有4-氨基-3-取代嘧啶基取代基:



其中

R^1 代表氢或氨基保护基,

R^2 和 R^3 相同或不同,各自代表氢或羟基保护基,

或 R^2 和 R^3 一起形成环状二醇保护基,

R^4 代表氢或羧基保护基,

R^5 、 R^6 和 R^7 各自代表氢、氨基或取代氨基、羟基、烷氧基、 C_{1-4} 烷基、羧基或烷氧羰基,或

R^5 和 R^6 与它们相连的碳原子一起形成 C_{3-7} 的环,及

Q 代表 CN 或 N ,

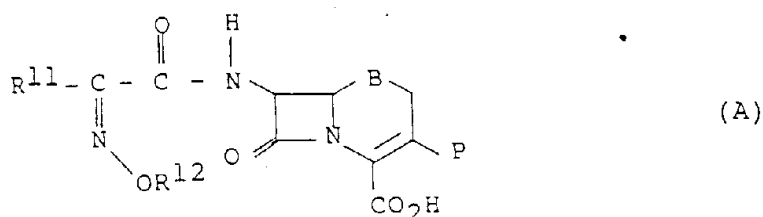
以及其药用无毒性盐、可生理水解的酯、水合物和溶剂化物、及其异构体,它们具有强抗菌活性,抗菌谱宽。

本发明还涉及如上定义的式(I)化合物的制备方法,和含有式(I)化合物作为活性成分的药物组合物。

头孢菌素类抗生素已广泛用于治疗人或动物中病原细菌引起的疾病,特别是用于治疗耐其它抗生素如青霉素类化合物的细菌引起的疾病,及用于治疗青霉素过敏的病人。在大部分细菌感染中,优选使用对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都有活性的抗生素。另外,已知头孢烯核的3位或7位的取代基对这种头孢菌素类抗生素的抗菌活性影响很大。因此,人们致力于开发对大范围的革兰氏阳性和革兰氏阴性菌株具有高抗菌活性,并且对各种革兰氏阴性细菌株产生的 β -内酰胺酶非常稳定,以及在活体中也非常稳定的抗生素化合物。结果,在此之前已开发了在头孢烯核的7 β -酰氨基和3一位有

各种取代基的多种头孢菌素类抗生素。

例如,英国专利 No. 1,399,086 广泛地描述了通式(A)代表的头孢菌素衍生物:



其中

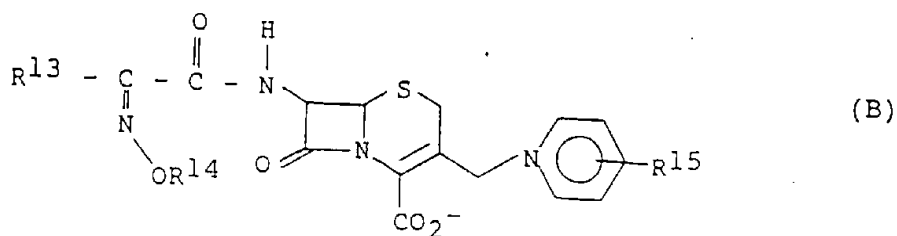
R¹¹ 代表氢或有机基团,

R¹² 代表通过碳原子与氧原子相连的单价醚化有机基团,

B 代表—S—或>S→O,及

P 代表有机基团。

自从开发了上述化合物以来,人们不断地努力开发特别对革兰氏阴性菌株具有更强活性的抗生素化合物。结果,英国专利 No. 1,522,140 公开了通式(B)代表的头孢菌素类抗生素,其中化合物为顺式异构体或至少含有 90% 的顺式异构体的顺式和反式异构体混合物,



其中

R^{13} 代表咪喃基或噻吩基,

R^{14} 代表 C_{1-4} 烷基, C_{3-4} 环烷基, 咪喃甲基, 或 噻吩甲基, 及

R^{15} 代表氢、氨基甲酰基、羧甲基、磺酰基或甲基。

后来进行了大量研究以开发对革兰氏阳性和革兰氏阴性菌株都有更强的抗菌活性, 并且抗菌谱宽的抗生素化合物。其结果是开发了大量结构与上式(B)相似的头孢菌素化合物。这产生了各种各样的变化, 包括在式(B)的头孢烯核中 7-位引入酰氨基, 和在 C-3 位引入专一性基团。

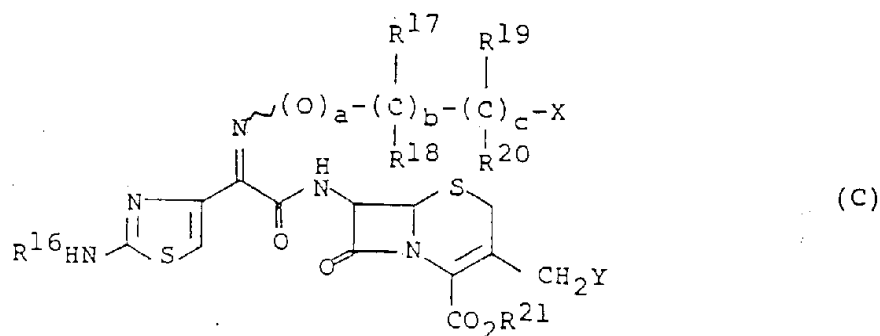
例如, 比利时专利 No. 852,427 公开了一类头孢菌素化合物, 其为式(A)化合物的衍生物, 其中 R^{11} 用各种其它有机基团代替, 如 2-氨基噻唑-4-基, 并且将氧基氨基的氧原子与脂肪烃基相连, 后者又可用羧基取代。在此类化合物中, C-3 位取代基可为酰氧基甲基、羟甲基、甲酰基、任意取代的杂环基硫代甲基等。

上述专利中描述的化合物, 其结构都与本发明化合物完全不同。

最近, 人们在努力寻找对包括产生 β -内酰胺酶的革兰氏阴性菌的宽范围的病原体有强抗菌活性的化合物。一种努力是将特异性基团如各种杂环基、芳基或烷磺酰基酰基、芳基或芳烷基引入式(A)化合物中的 C-7 位, 特别是引入 R^{12} 位, 其中 R^{11} 为 2-氨基噻唑-4-基。结果, 证明其中 R^{12} 为 α -羧基-3,4-取代的苄基的头孢烯化合物对宽范围的病原体显示强抗菌活性。这种头孢烯化合物

已被公开在许多专利中，如 PCT/JP86/00140、欧洲专利申请 No. 87312525.2 等。

具体地讲，PCT/JP86/00140 公开了通式 (C) 的头孢烯化合物：



其中

R^{16} 代表氢或氨基保护基，

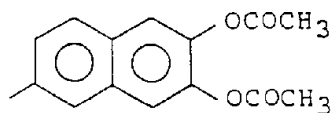
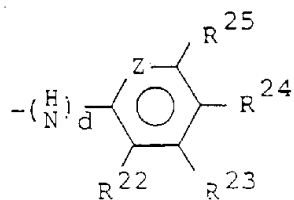
R^{17} 和 R^{18} 代表氢、甲基、羧基、被保护的羧基或氧原子，

R^{19} 和 R^{20} 代表氢或氧原子，

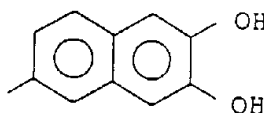
R^{21} 代表氢或羧基保护基，

a 、 b 和 c 为 0 或 1，及

X 代表氢、羟基或下式基团：

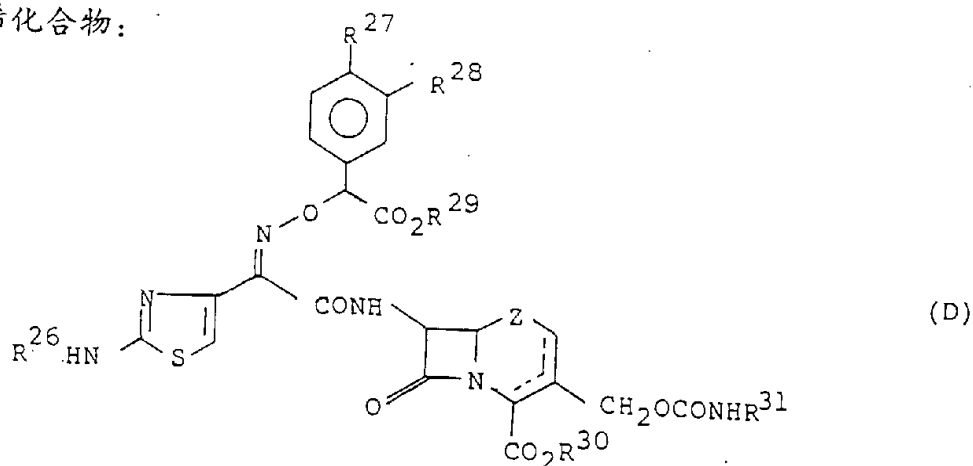


或



上述 PCT 申请的说明书广泛地描述了此化合物,7 β -位取代基可包括本发明描述的(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧基-3,4-取代的苄氧亚胺基)乙酰氨基。但是此化合物的结构不同于本发明化合物,因为其中 C-3 位的-CH₂Y 片段中的 Y 的杂原子(S 或 N)是通过亚甲基桥与头孢烯核 C-3 位相连,而本发明化合物中相应片段中的杂原子是通过丙烯基桥与头孢烯核相连的。另外,在上述专利申请中,虽然 Y 或代表一些取代的嘧啶基,但没有提及或提示本发明描述的取代嘧啶基。

另外,欧洲专利申请 No. 8708525.2 描述了通式(D)代表的头孢烯化合物:



其中

R^{26} 代表氢或氨基保护基,

R^{27} 和 R^{28} 各自代表羟基或取代羟基,或 R^{27} 和 R^{28} 一起可形成保护的环状二羟基,

R^{29} 和 R^{30} 代表氢或羧基保护基,

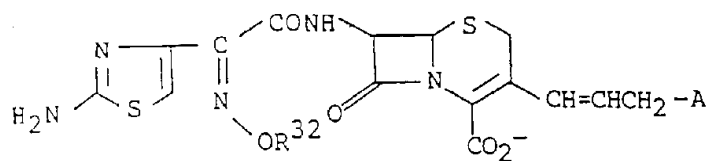
R^{31} 代表氢或被 1-3 个卤原子取代的 C_{1-3} 烷基,

Z 代表 $>S$ 或 $>S \rightarrow O$, 和

虚线指 2-头孢烯或 3-头孢烯化合物。

但是,上述欧洲专利中 C-3 位引入的取代基不同于本发明化合物中 C-3 位的取代基。

另外,欧洲专利 No. 264,091 公开了通式 (E) 代表的头孢烯化合物:



(E)

其中

R^{32} 代表被氟取代的低级烷基,或用氰基取代的低级烷基,及

A 代表环状或非环状铵基(ammonio)。

上述专利公开了几种环状铵基作为 A 的例子。但是没有提及或提示本发明的嘧啶基。另外,此专利化合物中 7- β 取代基的结构不同于本发明化合物中的结构。

基于上述现有技术,本发明者进行了广泛持续的研究以开发出对包括产生 β -内酰胺酶的革兰氏阴性菌株的宽范围病原微生物有强抗菌活性,还具有优良的药物动力学性质的头孢菌素化合物。结果,证明在 7- β 位有(Z)-2-(2-氨基噻唑(或氨基噻二唑)-4-基)-2-(α -羧基-3,4-取代的苄氧亚氨基)乙酰氨基,同时在 C-3 位有任意取代的嘧啶基丙烯基的头孢菌素化合物能够满足上述目的。这样,我们完成了本发明。

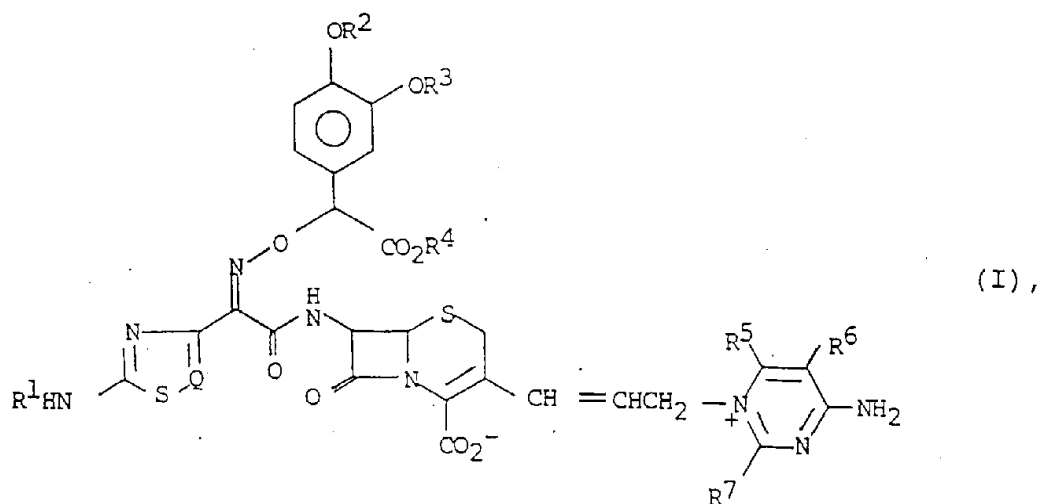
因此,本发明的目的是提供如上定义的通式(I)新头孢菌素化合物,其具有强抗菌活性、宽抗菌谱,并改进了药物动力学性质。

本发明的另一目的是提供式(I)新头孢菌素化合物的制备方法。

本发明的另一目的是提供含有式(I)新头孢菌素化合物作为活性成分的药物组合物。

以上描述了本发明的一些最相关的目的。这些目的只用于说明本发明的最相关的特征和应用。在本发明公开范围内,对本发明公开的内容进行不同的修饰可以得到其它许多有益结果。因此,参照下面的详细描述会体现本发明的其它目的,也会更透彻地理解本发明。

本发明的一个方面是关于提供通式(I)代表的新头孢菌素化合物:



其中

R^1 代表氢或氨基保护基,

R^2 和 R^3 可相同或不同,各自代表氢或羟基保护基,或

R^2 和 R^3 一起形成环状二醇保护基,

R^4 代表氢或羧基保护基,

R^5 、 R^6 和 R^7 各自代表氢、氨基或取代氨基、羟基、烷氧基、 C_{1-4} 烷基、羧基或烷氧羰基,或

R^5 和 R^6 与它们所连结的碳原子一起形成 C_{3-7} 的环,及

Q 代表 CH 或 N,

及其药用无毒性盐、可生理水解的酯、水合物和溶剂化物,及其异构

体。

下面将更具体地描述式(I)中 R^1 到 R^7 的定义。 R^1 和 R^4 的最优选例是氢； R^2 和 R^3 可相同或不同,其最优选氢或乙酰基。 R^5 的优选例为氢或氨基； R^6 和 R^7 的优选例相互独立地为氢、氨基或甲基； R^5 和 R^6 与其相连的碳原子一起可形成的环优选环戊烷或环己烷。

因为上式(I)中3,4-取代的苯基所连碳原子为不对称中心,所以式(I)化合物可为非对映异构体。因此,应理解本发明包括式(I)化合物的单个非对映异构体及其混合物。另外,本发明式(I)化合物可形成互变异构体,后者也包括在本发明的范围内。另外,本发明式(I)化合物根据C-3取代基部分的丙烯其中双键的几何构型可为顺式或反式几何异构体形式。因此,本发明还包括这种几何异构体及其混合物。

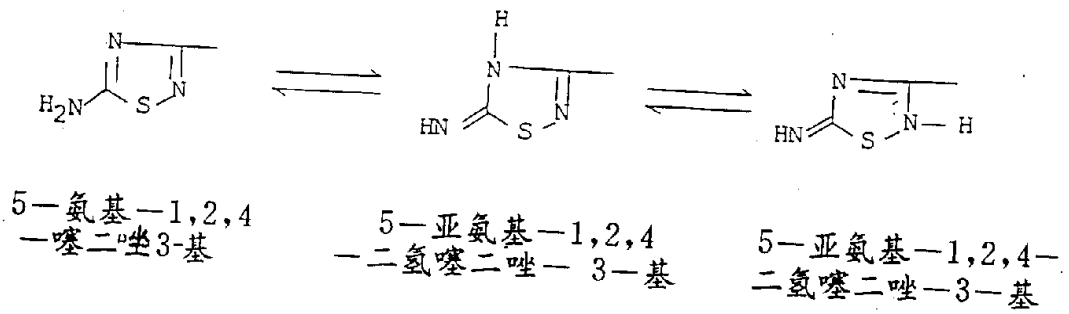
本发明式(I)化合物可以顺式异构体或含90%或更多顺式异构体的顺式和反式异构体的混合物形式存在。式(I)化合物的水合物或溶剂化物也包括在本发明范围内。另外,当在式(I)化合物中Q为CH时,因为氨基噻唑基可与亚氨基噻唑啉基形成互变异构体,这种互变异构体也包括在本发明范围内:



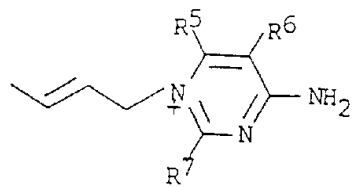
2-氨基噻唑-4-基

2-亚氨基噻唑啉-4-基

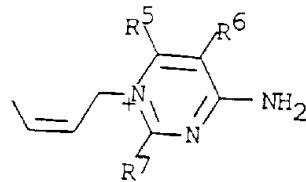
当 Q 为 N 时，氨基噻二唑可与亚氨基二氢噻二唑基形成互变异构体。本发明还包括这种互变异构体：



另外，根据式(I)化合物 C-3 取代基部分的丙烯基中的双键的几何构型，式(I)化合物可为下列顺式和反式异构体：



(反式)



(顺式)

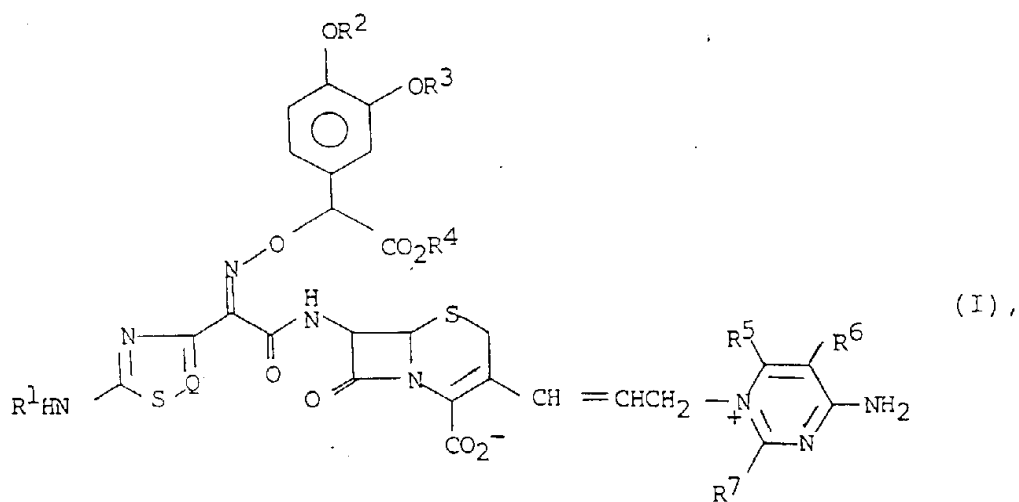
这种单一几何异构体及其混合物也包括在本发明的范围内。但是,从它们的抗菌活性来看,更优选反式异构体。

式(I)化合物的药用无毒性盐包括与无机酸如氢氟酸、氢溴酸、磷酸、硫酸等所成盐,与有机羧酸如乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、草酸、琥珀酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、扁桃酸、抗坏血酸、苹果酸等所成盐,或与磺酸如甲磺酸,对甲苯磺酸等所成盐,以及与常规用于青霉素和头孢菌领域中的酸所成类似盐。用常规方法制备这些酸加成盐。另外,式(I)化合物还可与碱形成无毒性盐。可用于此目的的碱包括无机碱如碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐或碳酸氢盐(如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾等)和碱土金属氢氧化物或碳酸盐(如氢氧化钙、碳酸钙等),或有机碱如氨基酸。

式(I)化合物的可生理水解的酯包括2,3-二氢化茛菪基酯、2-苯并[e]呋喃酮基酯、甲氧基甲基酯、新戊酰氧基甲基酯、甘氨酸氧基甲基酯、苯基甘氨酸氧基甲基酯、5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基甲基酯,及其他常规用于青霉素和头孢菌素技术领域的可生理水解的酯。

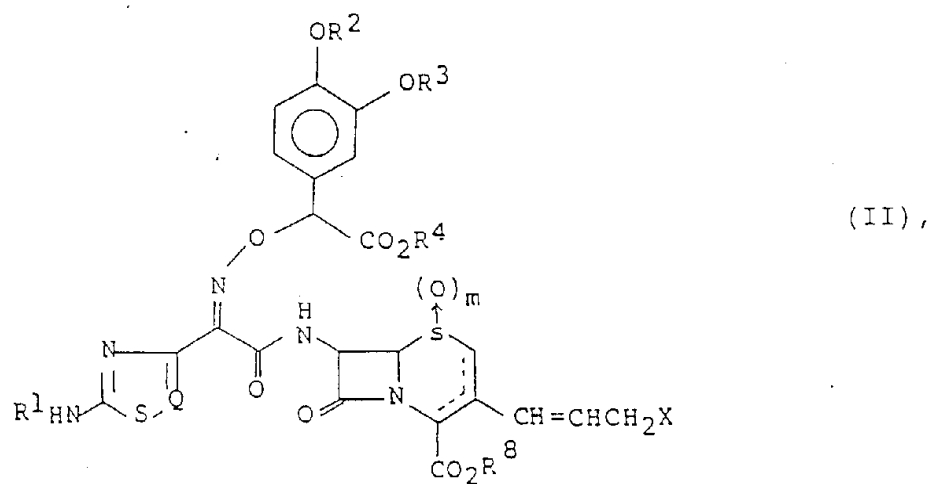
本发明的另一方面是提供式(I)化合物的制备方法。按照本发明,式(I)化合物及其药用无毒性盐、可生理水解的酯、水合物或溶

剂化物



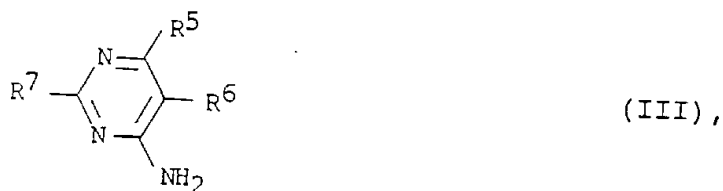
其中 R^1 到 R^7 和 Q 如上所定义，

可通过以下方法制备，其特点在于通式(II)化合物：



其中 R^1 到 R^4 和 Q 如上所定义, R^8 代表氢或羧基保护基, X 代表卤素及 m 为 0 或 1,

与通式(III)的化合物在溶剂存在下反应



其中 R^5 、 R^6 和 R^7 如上所定义。

必要时反应前或反应后除去氨基保护基或羧基保护基或将 S -氧化物 [$S \rightarrow (O)m$] 还原。

上式中, 氨基保护基 R^1 指常规的氨基保护基如酰基、取代或未取代的芳基(低级)烷基(如苄基、二苯甲基、三苯甲基、4-甲基苄基等)、卤代(低级)烷基(如三氯甲基、三氯乙基等)、四氢呋喃基、取代的苯硫基、取代的亚烷基、取代的芳亚烷基、取代的环烯基等。作为氨基保护基的适合的酰基可为脂肪和芳香酰基或带有杂环的酰基。这种酰基的示例包括 C_{1-5} 低级烷酰基(如甲酰基、乙酰基等)、 C_{2-6} 烷氧羰基(如甲氧羰基、乙氧羰基等)、低级烷基磺酰基(如甲磺酰基、乙磺酰基等), 或芳基(低级)烷氧羰基(如苄氧羰基等)等等。上述酰基可含有选自 1 到 3 个卤原子、羟基、氰基、硝基等的取代基。另外,

氨基与硅烷、硼烷或磷化合物的反应产物也可作为氨基保护基。

R^4 和 R^8 代表的羧基保护基为任何在温和条件下易于除去的常规基团。其具体示例包括(低级)烷基酯(如甲基酯、叔丁基酯等),(低级)链烯基酯(如乙烯基酯、烯丙基酯等),(低级)烷氧基(低级)烷基酯(如甲基氧甲基酯等),(低级)烷硫基(低级)烷基酯(如甲硫基甲基酯等),卤代(低级)烷基酯(如 2,2,2-三氯乙基酯等),取代或未取代的芳烷基酯(如苄基酯、对硝基苄基酯、对甲氧苄基酯等)或甲硅烷基酯等等。

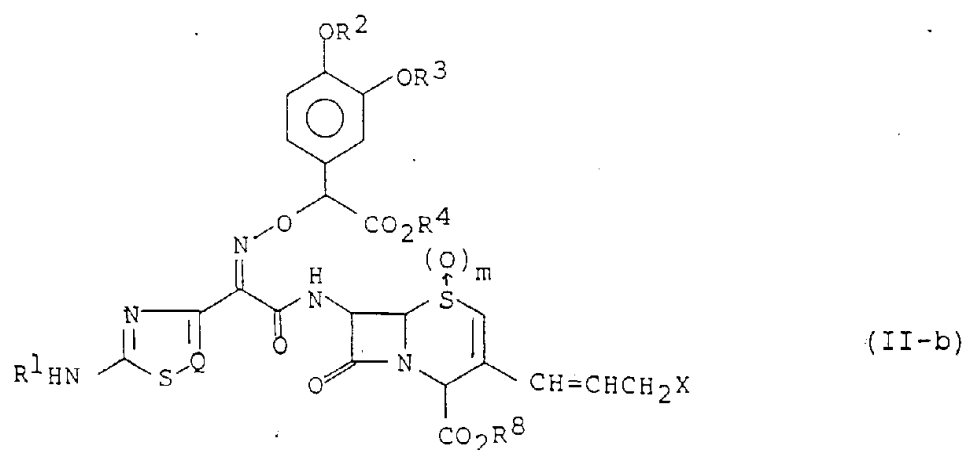
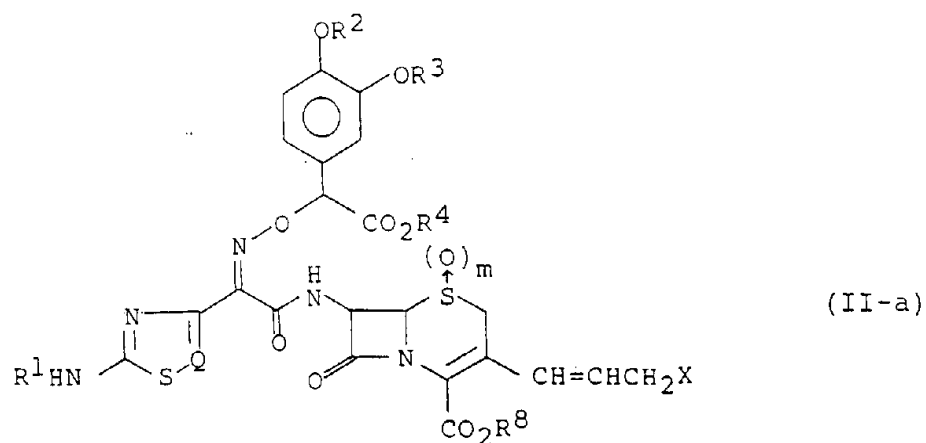
R^2 和 R^3 代表的羟基保护基可包括酰基(例如,甲酰基或其中 R^a 为 C_{1-8} 烷基的 $-COR^a$ 基团,如乙酰基)、烷氧羰基(如 $-CO_2R^a$ (其中 R^a 为 C_{1-8} 烷基))、甲硅烷基[如(C_{1-4} 烷基)甲硅烷基如三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基]、或硼酸酯[$-B=(OR^b)$]或磷酸酯[$-P(O)(OR^b)_2$]基团(其中 R^b 为 C_{1-4} 烷基); R^2 和 R^3 可形成的环状二醇保护基包括 C_{1-7} 亚烷基二氧基(如亚甲二氧基、亚乙二氧基或异亚丙基二氧基)、含一个或多个取代基的亚烷基二氧基(如甲氧基亚甲二氧基、二苯基亚甲二氧基或羰基二氧基)、环状硼酸酯基(如 $-OB(OH)O-$)、环状磷酸酯基(如 $-OP(O)(OH)O-$ 或 $OP(O)(OR^b)O-$, 其中 R^b 如上所定义)、或二(C_{1-4} 低级烷基)甲硅烷基二氧基(如二甲基甲硅烷基二氧基)等等。

上述氨基保护基、羟基保护基、环状二醇保护基和羟基保护基可在温和条件下通过水解,还原等除去,形成游离的氨基、羟基或羧

基,并根据式(I)化合物的化学性质来选择适当的保护基。

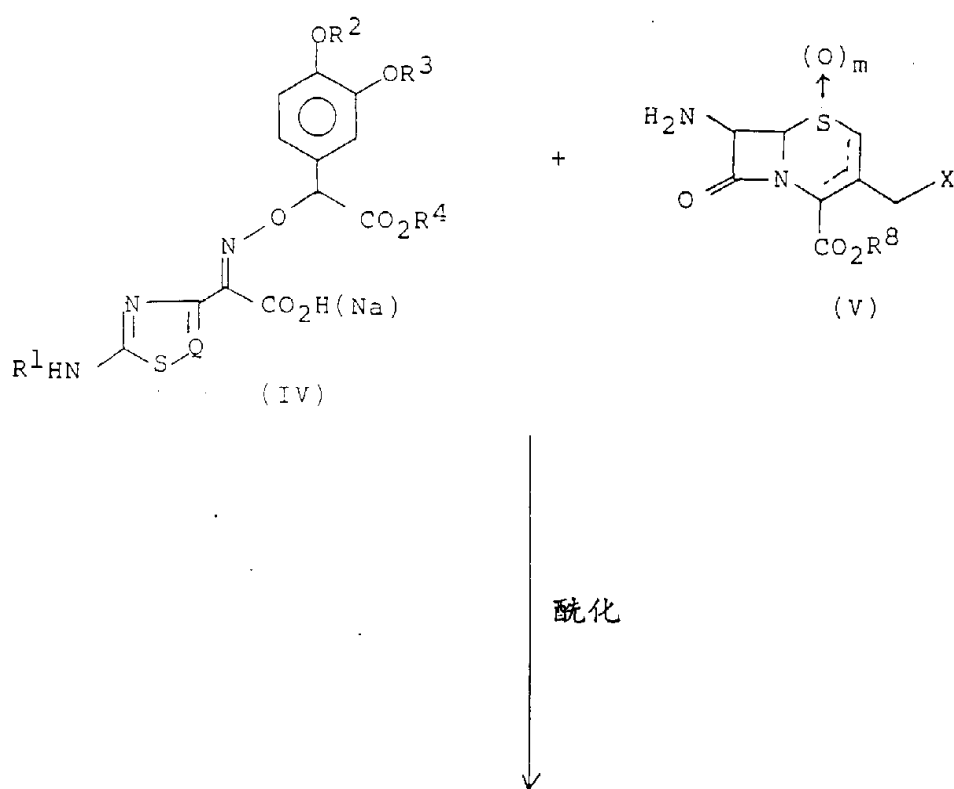
离去基团 X 代表卤原子如氟、氯、碘等。

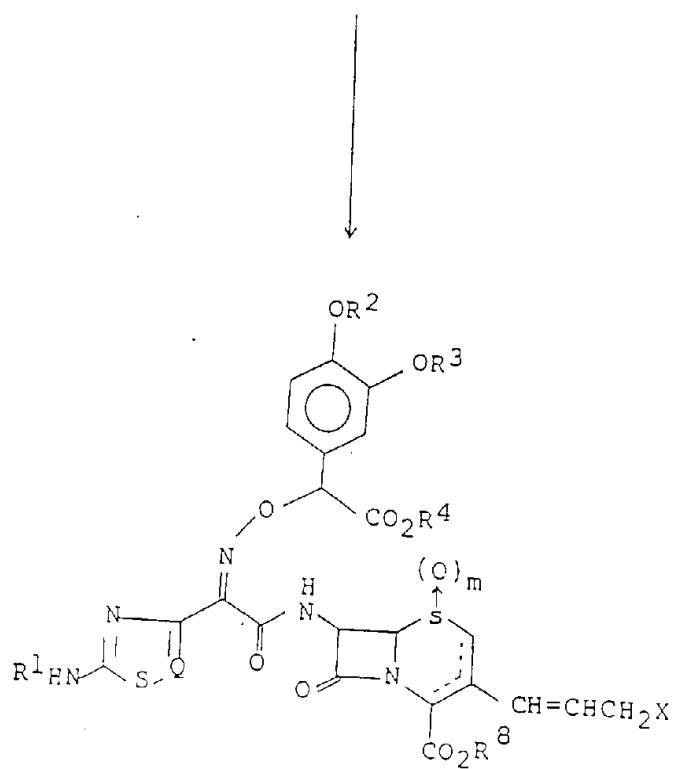
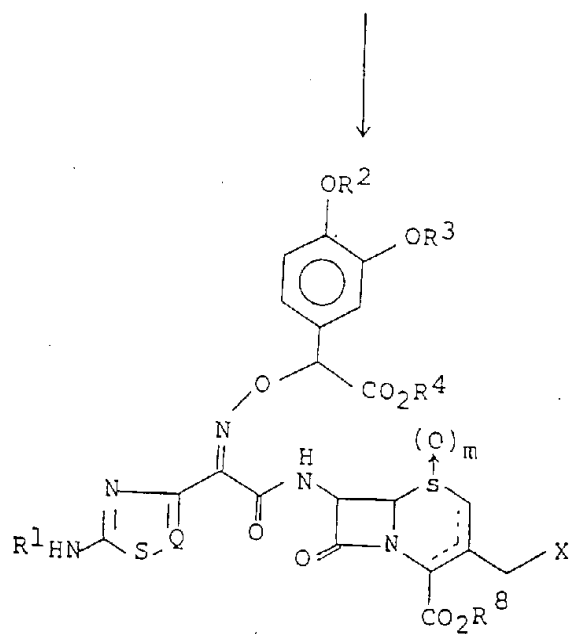
式(II)结构中的虚线表示式(II)化合物可呈式(II-a)化合物或式(II-b)化合物的形式或为两者的混合物:



其中 R^1 到 R^4 、 R^8 、 m 、 Q 和 X 如上所定义。

用于本发明的式(II)起始化合物可按下列反应路线来制备。即,将通式(IV)的化合物或其盐用酰化剂活化,活化后的化合物与式(V)化合物反应,得到式(VI)化合物,然后在式(VI)化合物的 C-3 位引入 3-卤代丙烯基团,从而制备式(II)化合物:



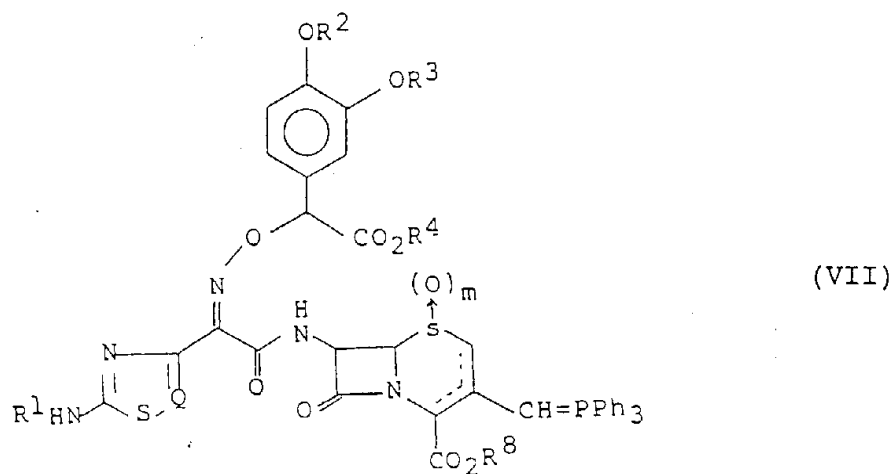


上述反应路线中, R^1 到 R^4 、 R^8 、 m 、 Q 和 X 如上述所定义。

式(V)和(VI)及下述式(VII)和(VIII)结构中的虚线表示对应化合物可为2-头孢烯或3-头孢烯化合物或其混合物。

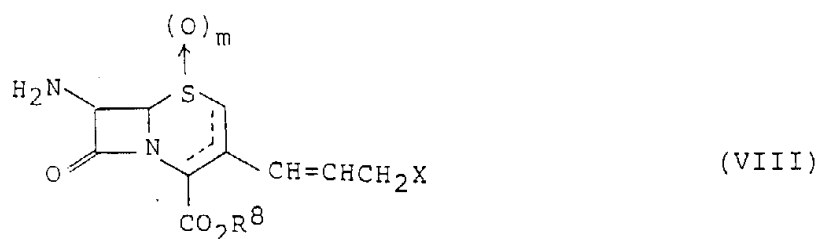
在制备式(VI)化合物时, 作为式(IV)的活化形式的酰化衍生物包括酰氯、酸酐、混合酸酐(优选与氯代甲酸甲酯、亚甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯或氯代磷酸酯所成的酸酐)、活化酯(优选与 N -羟基苯并三唑在缩合剂如二环己基碳化二亚胺存在下反应生成的酯)等等。另外, 也可以用式(IV)的游离酸在缩合剂如二环己基碳化二亚胺、羰基二咪唑等存在下进行酰化反应。酰化反应一般可在有机碱如叔胺(优选三乙胺、二甲基苯胺、吡啶等)或无机碱如碳酸氢钠、碳酸钠等存在下方便地进行。在此反应中, 可用的适当溶剂包括卤代烃如二氯甲烷、氯仿等、四氢呋喃、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等。另外, 在此反应中可用选自上述溶剂的两种或多种溶剂组成的混合溶剂。可使用溶剂的水溶液形式。酰化反应可在 -50°C ~ 50°C (优选 -30°C ~ 20°C) 下进行。可使用与式(V)化合物等当量重或稍微过量(1.05—1.2 当量重)的式(IV)的酰化剂。

按一般方法, 从上述制备的式(VI)化合物制备式(II)化合物。特别是将式(VI)化合物进行常规反应[如 Wittig 反应], 得到中间体式(VII)的尹利德(ylide)化合物, 然后与卤代烃反应制备式(II)化合物:



其中 R^1 到 R^4 、 Q 、 m 和 R^8 如上所定义。

另外,还可以用酰化剂活化式(IV)化合物或其盐,然后活化的化合物直接与式(VIII)化合物反应,制备式(II)化合物:



其中 m 、 X 和 R^8 如上述所定义。

在此方法中,按前述方法进行式(IV)化合物的活化和酰化。

另外,按常规方法可将式(II)化合物中 X 代表的卤原子转变为其它的卤原子。例如,用碱金属碘化物与 X 代表氯的式(II)化合物

反应可得到 X 代表碘的式(II)化合物。

在制备式(I)化合物时,用头孢菌素领域中广泛熟知的常规方法除去式(II)化合物的氨基保护基或羧基保护基。具体地,可通过水解或还原除去保护基。当保护基含有氨基时,优选通过氨基卤化或氨基醚化,然后水解的方法除去它们。酸水解对除去三(二)苯甲基或烷氧羰基有利,可用有机酸如甲酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸等,或无机酸如盐酸等进行。

用于本发明方法的式(III)化合物的制备方法在下述制备实施例中具体描述。

同时,在用式(III)化合物取代式(II)化合物的 C-3 位制备式(I)化合物时,可用的有机溶剂包括低级烷基腈如乙腈、丙腈等、卤代低级烷烃如氯甲烷、二氯甲烷、氯仿等、醚如四氢呋喃、二恶烷、乙醚等、酰胺如二甲基甲酰胺等、酯如乙酸乙酯等、酮如丙酮等、烃如苯等、醇如甲醇、乙醇等、亚砷如二甲亚砷等等,或其中两种或多种的混合物。反应可在 -10°C ~ 80°C (优选 20°C ~ 40°C)温度下方便地进行。式(III)化合物的用量可为式(II)化合物的 0.5—2 当量重,优选 1.0—1.1 当量重。

上述反应得到的反应产物可用各种方法处理,如重结晶、离子电泳、硅胶柱层析、离子交换树脂层析等,以分离和纯化式(I)目标化合物。

如上所述,式(I)化合物对各种较病菌包括革兰氏阳性和革兰氏

阴性菌株具有宽的抗菌谱和更强的抗菌活性。对大量的产生 β -内酰胺酶的革兰氏阳性细菌株也有这样的抗菌活性。因此,式(I)化合物可有效地用于预防和治疗动物包括人的细菌感染。

用已知药物载体和赋形剂按已知方法可将本发明的式(I)化合物配制成单一剂量单位或填入多剂量容器中。配合物可为在油或水介质中的溶液、悬浮液或乳化液形式,可含的常规分散剂、悬浮剂或稳定剂。另外,可将配合物制成干粉形式,使用时溶解在无热源的消毒水中。式(I)化合物还可以用常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯配制成栓剂。如有必要,本发明化合物可与其它抗菌药如青霉素或头孢菌素联合使用。

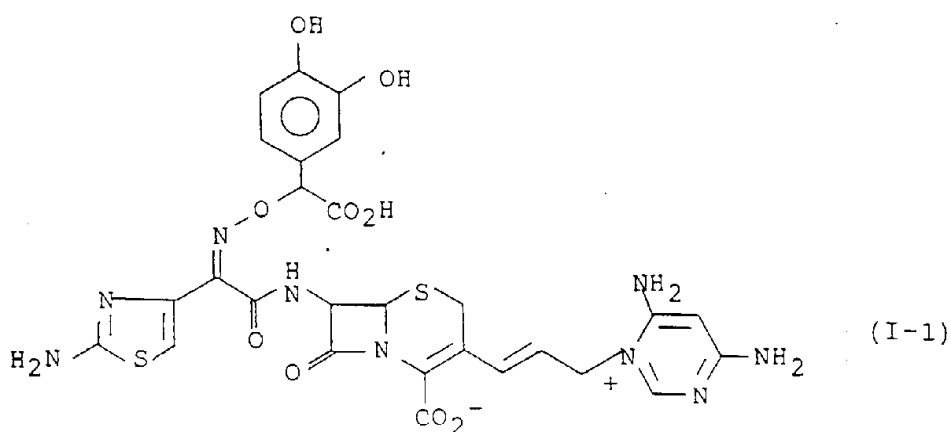
当将本发明化合物配制成单一剂量单位时,优选此单一剂量单位含有约50—1500mg式(I)化合物作为活性成分。式(I)化合物的服用剂量应该由专家根据各种因素如个体病人的体重和年龄及病情病状来决定。但是,根据给药频率和途径不同,成年病人的日剂量一般在约500—5000mg范围内。当式(I)化合物是通过肌肉注射或静脉注射给药时,约150—3000mg的总日剂量对成年病人是足够的。但是,在由某些细菌株引起的感染病例中,最好增加日剂量。

由于其对包括革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌株在内的各种病原微生物具有强抗菌活性,本发明的式(I)化合物和其无毒性盐(优选碱金属盐、碱土金属盐、无机酸加成盐、有机酸加成盐和与氨基酸的盐)对预防和治疗动物包括人中由细菌感染引起的疾病非常有用。

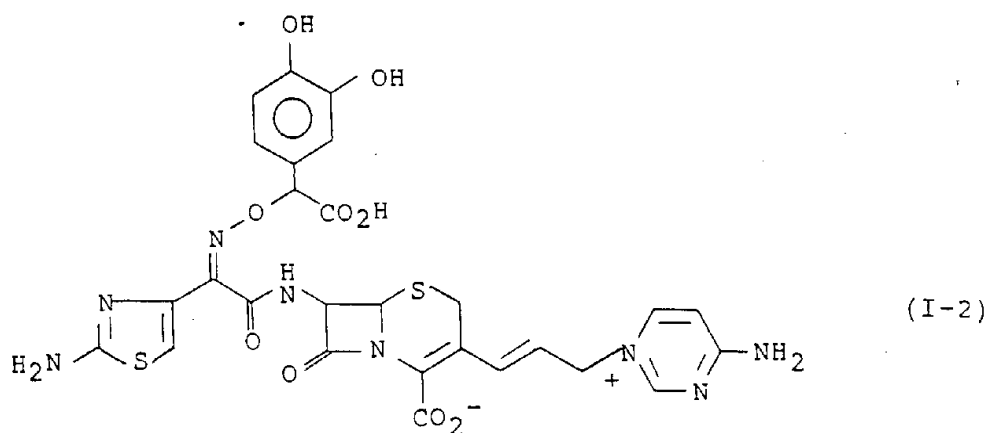
本发明式(I)化合物的典型示例如下所示。

典型化合物

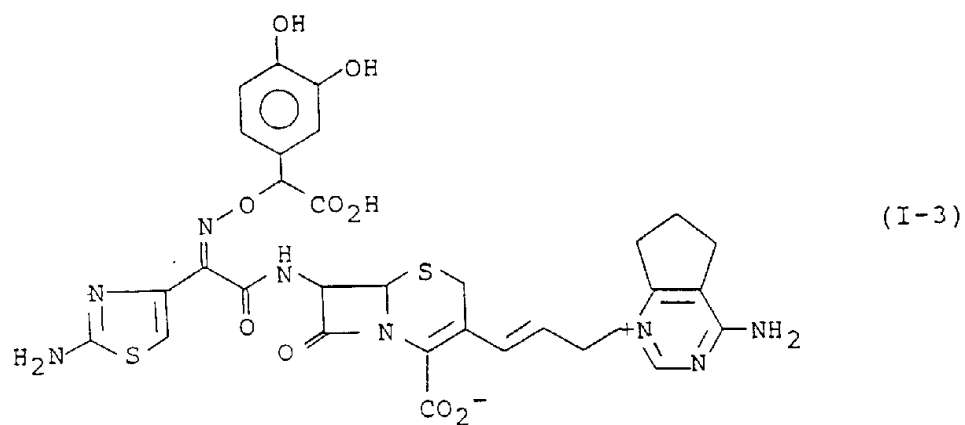
I-1: 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧基-3,4-二羟基苄氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4,6-二氨基嘧啶翁-1-基)-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸盐



I-2: 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧基-3,4-二羟基苄氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4-氨基嘧啶翁-1-基)-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸盐

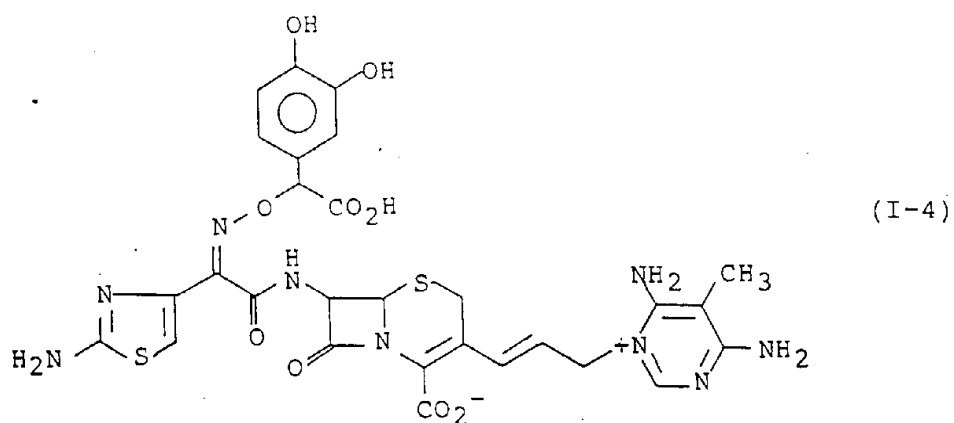


I-3;7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧基-3,4-二羟基苯氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4-氨基-5,6-环戊烷并嘧啶翁-1-基)-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸盐

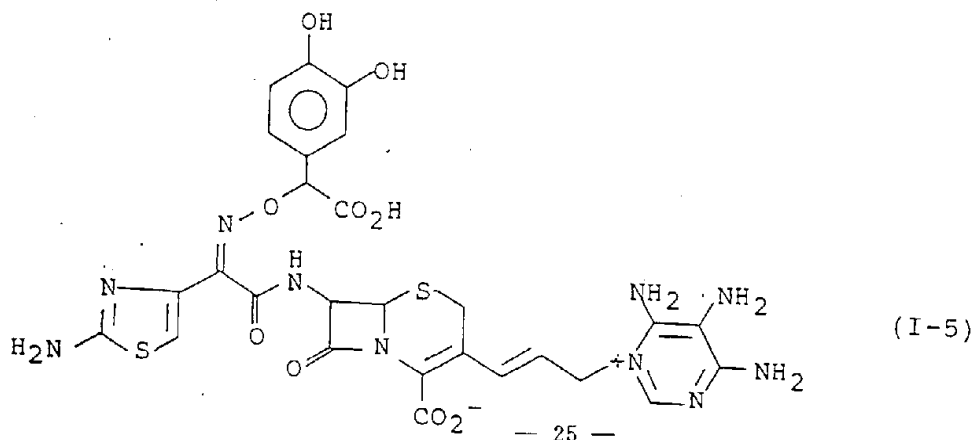


I-4;7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧基-

3,4-二羟基苄氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4,6-二氨基-5-甲基嘧啶翁-1-基)-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸盐



I-5:7-[(Z)-2-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(α -羧基-3,4-二羟基苄氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4,5,6-三氨基嘧啶翁-1-基)-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸盐



下面根据下列制备和实施例将更加详细地说明本发明。但是这些实施例对本发明没有任何限制。

制备 1: 2-溴-2-(3,4-O-异亚丙基二氧基苯基)乙酸二苯基甲酯的合成

A. 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基-1,1,1-三氯乙烷的合成

向溶于 1 升二氯甲烷中的 440g 1,2-二羟基苯中加入 1036g 三氯乙醛单水合物,然后将反应溶液冷却至 0°C。向其中慢慢滴加 102g 三乙胺。将该反应溶液升至室温、搅拌约 20 分钟,升温至 50°C,然后在保持此温度下再搅拌 3 小时。反应完全后,减压蒸馏反应混合物,除去二氯甲烷。将残余物溶于 4 升乙酸乙酯中,依次用 2400mg

0.5N 盐酸水溶液和 2 升饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后减压蒸馏除去溶剂,得到 540g 标题化合物。

NMR(δ , 丙酮- d_6):

5.2(d, 1H), 6.0(d, 1H), 6.8(d, 1H),

7.0(d, 1H), 7.2(d, 1H), 7.9(s, 1H),

8.0(s, 1H)

B. α -三氯甲基-3,4-O-异亚丙基二氧基苯甲醇的合成

将制备 1(A) 中合成的 515g 2-(3,4-二羟基苯基)-2-羟基-1,1,1-三氯乙烷溶于 2.5 升苯中, 然后向其中加入 305ml 2,2-二甲氧基丙烷和 2.84g 五氧化磷。然后将反应混合物加热回流。这个反应在装有索氏提取器的反应瓶中进行, 其中的提取管装有 600g 氯化钙, 以除去反应付产物-甲醇。2 小时以后, 向反应混合物中加入 77ml 2,2-甲氧基丙烷, 并将该混合物继续加热流 3 小时。反应完全后, 将反应溶液冷却至室温, 依次用 1N 的碳酸氢钠水溶液(4×500ml) 和饱和盐水(4×500ml) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏除去溶剂。残余物用硅胶柱层析提纯, 得到 220g 油状的标题化合物。

NMR (δ , CDCl_3) : 1.66(s, 6H), 3.61(d, 1H), 4.98(d, 1H),
6.53-6.90(m, 3H)

C. 2-(3,4-O-异亚丙基二氧基苯基)-2-羟基乙酸的合成

将 119.4g 氢氧化锂单水合物溶于 500ml 水中, 然后冷却至 0°C。向所得溶液中加入 210g 制备 1(B) 中合成的 α -三氯甲基-3,4-O-异亚丙基二氧基苯甲醇和 413ml 二噁烷, 将该混合物在室温下搅拌 3 天。反应完全后, 向反应溶液中加入 240g 冰, 然后加入 300ml 6N 的盐酸溶液和 120g 冰。将该混合物搅拌 30 分钟, 以沉淀出固体产品, 然后过滤, 用 1.8 升水和 700ml 氯仿洗涤, 在 N_2 中

干燥,得到 60g 标题化合物。

NMR (δ , DMSO- d_6) : 1.61(s, 6H), 4.85(s, 1H), 6.60-6.83(m, 3H), 8.2(bs, 2H)

D. 2-(3,4-O-异丙基二氧基苯基)-2-羟基乙酸二苯基甲酯的合成

将 50g 制备 1(C)中合成的 2-(3,4-O-异丙基二氧基苯基)-2-羟基乙酸溶于 400ml 丙酮中,然后向其中滴加溶于二乙醚中的 1M 二苯基二偶氮甲烷,直至不再产生氮气。加完以后,将反应混合物继续搅拌 20 分钟,然后减压蒸馏除去溶剂。残余物用硅胶色谱柱提纯,得到 70g 标题化合物。

NMR (δ , $CDCl_3$) : 1.69(s, 6H), 5.62(d, 1H), 6.20(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.87(s, 1H), 6.89(d, 1H), 6.97(s, 1H), 7.26(b, 10H)

E. 2-溴-2-(3,4-O-异亚丙基二氧基苯基)乙酸二苯基甲酯的合成

将 108g 制备 1(D)中合成的 2-(3,4-O-异亚丙基二氧基苯基)-2-羟基乙酸二苯基甲酯溶于 1.3 升二甲基甲酰胺中,然后将反应溶液冷却至 $-60^{\circ}C$ 。向其中加入 187.4g 三溴化磷,然后将反应溶液的温度升至 $-15^{\circ}C$ 。将反应混合物搅拌 20 分钟。反应完全后,

将反应溶液减压蒸馏除去溶剂。将残余物溶于1升乙酸乙酯中,用饱和和盐水(4×1升)洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后减压蒸馏除去溶剂,得到115.96g标题化合物。

NMR (δ , CDCl_3) : 1.66(d, 6H), 5.41(s, 1H), 6.63(d, 1H),
6.84(s, 1H), 6.86(d, 1H), 6.97(s, 1H),
7.25(b, 10H)

制备2: 2-[2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基]-2-(α -二苯基甲氧基羰基-3,4-O-异亚丙基二氧基苄氧基亚氨基)乙酸的合成

A. 2-[2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基]-2-(α -二苯基甲氧基羰基-3,4-O-异亚丙基二氧基苄氧基亚氨基)乙酸烯丙酯的合成

向58.18g 2-(2-三苯基甲基氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酸烯丙酯溶于140ml二甲基甲酰胺的溶液中加入61g碳酸钾和29.4g碘化钾。将反应溶液冷却至0℃,然后用1小时向其中滴加溶于60ml二甲基甲酰胺中的80.16g制备1(E)中合成的2-溴-2-(3,4-O-异亚丙基二氧基苄基)乙酸二苯基甲酯。然后再搅拌该反应混合物20分钟。反应完全后,将反应溶液减压蒸馏除去溶剂。将残余物溶于2升乙酸乙酯中,用饱和盐水洗涤(6×400ml),用无水硫酸镁干燥,然后减压蒸馏除去溶剂。所得固体用硅胶色谱柱提

纯,得到 89g 标题化合物。

NMR (δ , CDCl_3) : 1.69(s, 6H), 4.81(d, 2H), 5.27(ABq, 2H),
5.79(s, 1H), 5.80-5.99(m, 1H), 6.53(s,
1H), 6.64(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.87(s,
1H), 7.13-7.36(m, 27H)

B. 2-[2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基]-2-(α -二苯基甲
氧基羰基-3,4-O-异亚丙基二氧基苄氧基亚氨基)乙酸的合成

将 60g 制备 2(A)中合成的 2-[2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-
基]-2-(α -二苯基甲氧基羰基-3,4-O-异亚丙基二氧基苄
氧基亚氨基)乙酸烯丙酯溶于 500ml 二氯甲烷中。向所得溶液中加入 14.5g 2-乙基己酸钾、3.75g 三苯基膦和 0.6g 四(三苯基膦)
钯,并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完全后,反应溶液用饱和
和盐水洗涤(3 \times 500ml),用无水硫酸镁干燥,然后减压蒸馏除去溶
剂。残余物用硅胶色谱柱提纯,得到 50g 标题化合物。

NMR (δ , CDCl_3) : 1.70(s, 6H), 5.68(s, 1H), 6.55(s, 1H),
6.66(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.89(s, 1H),
7.04-7.27(m, 27H)

制备 3:3-氯甲基-7-[(Z)-2-(α -二苯基甲氧基羰基-3,
4-O-异亚丙基二氧基苄氧基亚氨基)-2-[2-(三苯基甲基)氨
基噻唑-4-基]乙酰氨基]-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧基苄酯的

合成

将 36g 7-氨基-3-氯甲基-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧基苄酯悬浮于 950ml 二氯甲烷中,并向其中加入 28.1g 吡啶。将反应溶液冷却至 -20°C ,并向其中加入 50.09g 制备 2(B)中合成的 2-[2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基]-2-(α -二苯基甲氧基羰基-3,4-O-异亚丙基二氧基苄氧基亚氨基)乙酸。将反应混合物搅拌 5 分钟,并向其中加入 13.62g 磷酸氯,然后将该混合物继续搅拌 30 分钟。反应完全后,反应溶液用饱和盐水洗涤($3 \times 400\text{ml}$),用无水硫酸镁干燥,然后减压蒸馏除去溶剂。所得固体用硅胶色谱柱提纯,得到 70g 标题化合物,它为粉末状固体。

NMR (δ , CDCl_3) : 1.59(d, 6H), 3.33(ABq, 2H), 3.83(s, 3H),
4.51(ABq, 2H), 4.96(d, 1H), 6.27(s, 2H),
5.87(dd, 1H), 5.95(s, 1H), 6.6-7.45(m,
35H), 8.21(d, 1H)

制备 4: 7-[(Z)-2-(α -二苯基甲氧基羰基-3,4-O-异亚丙基二氧基苄氧基亚氨基)-2-[2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基]乙酰氨基]-3-[(Z)-3-氯-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧基苄酯的合成

A. 7-[(Z)-2-(α -二苯基甲氧基羰基-3,4-O-异亚丙基二氧基苄氧基亚氨基)-2-[2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基]

乙酰氨基]-3-三苯基磷甲基-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧基苄酯的碘化物的合成

将 28.41g 制备 3 中合成的化合物溶于 150ml 丙酮中, 然后向其中依次加入 7.52g 三苯基磷和 3.76g 碘化钠。将反应混合物在室温下搅拌 40 分钟。反应完全后, 将反应溶液减压蒸馏除去溶剂。向残余物中加入 300ml 二氯甲烷和 300ml 蒸馏水, 并将该混合物充分摇动, 使其分层。分出的有机层用 50g 无水硫酸镁干燥, 然后减压蒸馏除去溶剂。所得固体产品用 400ml 二乙醚洗涤, 然后干燥, 得到 32.3g 标题化合物, 它为浅黄色粉末。

NMR (δ , CDCl_3): 1.58(d, 6H), 3.34(ABq, 2H), 3.85(s, 3H),
3.88(ABq, 2H), 4.98(d, 1H), 5.30(s, 2H),
5.74-5.92(m, 2H), 5.96(s, 1H), 6.57(d,
1H), 6.63-7.42(m, 35H), 8.26(d, 1H)

B. 7-[(Z)-2-(α -二苯基甲氧基羰基-3,4-O-异亚丙基二氧基苄氧基亚氨基)-2-[2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基]乙酰氨基]-3-[(Z)-3-氯-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧基苄酯的合成

将 32.2g 制备 4(A)中合成的化合物溶于 300ml 氯仿和 100ml 饱和氯化钠水溶液组成的混合溶剂中, 然后向其中加入 28ml 1N 的氢氧化钠溶液。将反应混合物在 15℃ 搅拌 20 分钟。反应完全后,

使反应溶液静置分层。向分出的有机层中加入 10g 碳酸钾,将该混合物搅拌 10 分钟,然后过滤。向滤液中加入 18.06g 浓度为 40% 的氯代乙醛水溶液,将该混合物在 28℃ 搅拌 30 分钟。反应完全后,使反应溶液分层,分出的有机层用无水硫酸镁干燥,然后减压蒸馏除去溶剂。所得固体产品用硅胶色谱柱提纯,得到 17.24g 标题化合物,它为白色粉末。

NMR (δ , CDCl_3) : 1.60(d, 6H), 3.32(ABq, 2H), 3.82(s, 3H),
3.84(ABq, 2H), 4.96(d, 1H), 5.28(s, 2H),
5.76-5.84(m, 2H), 5.95(s, 1H), 6.53(d,
1H), 6.63-7.45(m, 35H), 8.21(d, 1H)

制备 5:7-[(Z)-2-(α -二苯基甲氧基羰基-3,4-O-异亚丙基二氧基苄氧基亚氨基)-2-[2-(三苯基甲基)氨基噻唑-4-基]乙酰氨基]-3-[(Z)-3-碘-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸对甲氧基苄酯的合成

将 17.24g 制备 4(B) 中合成的化合物溶于 200ml 丙酮中,然后向其中加入 11.32g 碘化钠。反应混合物在 15℃-20℃ 搅拌 2 小时。反应完全后,将反应溶液减压蒸馏,除去溶剂。所得残余物用 300ml 乙酸乙酯提取,用 300ml 饱和盐水洗涤三次,用无水硫酸镁干燥,减压蒸馏除去溶剂,然后浓缩。将残余物慢慢滴加到 300ml 二乙醚中,使得到的产品固化,然后过滤,用 200ml 二乙醚洗涤,干燥,得到

15.3g 标题化合物,它为浅黄色固体。

NMR (δ , CDCl_3) : 1.60(d, 6H), 3.34(ABq, 2H), 3.81(s, 3H),
3.83(ABq, 2H), 4.98(d, 1H), 5.26(s, 2H),
5.76-5.83(m, 2H), 5.97(s, 1H), 6.53(d,
1H), 6.65-7.43(m, 35H), 8.23(d, 1H)

制备 6:4,6-二氨基嘧啶的合成

将 167.78 g 2-巯基-4,6-二氨基嘧啶溶于 1007ml 1.5N 的氯化钠水溶液中,并将反应溶液冷却至 $0^\circ\text{C}-4^\circ\text{C}$ 。向该反应溶液中慢慢滴加 267.55g 浓度为 30% 的过氧化氢水溶液。加完后,向反应溶液中慢慢滴加 170ml 乙酸,使固体产品沉淀,过滤,依次用 200ml 蒸馏水、200ml 甲醇和 400ml 二乙醚洗涤,干燥,得到 185.56g 固体产品,它为白色粉末。将这样得到的固体产品慢慢加入冷却至 $0^\circ\text{C}-4^\circ\text{C}$ 的 1 升浓盐酸中。在相同温度下将反应溶液搅拌 1 小时,升温至室温,然后继续搅拌 8 小时。将反应过程中得到的固体产品过滤,用 1 升丙酮和 1 升乙醚洗涤,然后干燥,得到 109.13g 标题化合物盐酸盐。将上述得到的 109.13g 固体悬浮于 400ml 蒸馏水中,然后向其中加入 200ml 浓度为 15% 的氢氧化钠水溶液。将该混合物在室温下搅拌 1 小时并过滤。滤出的固体产品用 400ml 乙醇洗涤,然后干燥,得到 100.7g 标题化合物,它为白色粉末。

NMR (δ , DMSO-d_6) : 5.34(s, 1H), 6.01(s, 4H), 7.78(s, 1H)

制备 7:4-氨基嘧啶的合成

用 150.07g 2-巯基-4-氨基嘧啶代替 167.78g 2-巯基-4,6-二氨基嘧啶,其它按照制备 6 中的方法,制备 91.24g 标题化合物,它为白色粉末。

NMR (δ , DMSO- d_6) : 6.42(d, 1H), 6.85(s, 2H), 8.04(d, 1H),
8.36(s, 1H)

制备 8:5-甲基-4,6-二氨基嘧啶的合成

用 184.30g 2-巯基-5-甲基-4,6-二氨基嘧啶代替 2-巯基-4,6-二氨基嘧啶,按照制备 6 中的相同方法,制得 109.47g 标题化合物,它为白色粉末。

NMR (δ , DMSO- d_6) : 1.83(s, 3H), 6.48(s, 4H), 7.84(s, 1H)

制备 9:4-氨基-5,6-环戊烷并嘧啶的合成

用 210.25g 2-巯基-4-氨基-5,6-环戊烷并嘧啶代替 2-巯基-4,6-二氨基嘧啶,按照制备 6 中的相同方法,制备 124.32g 标题化合物,它为白色粉末。

NMR (δ , DMSO- d_6) : 1.96(m, 2H), 2.62(t, 2H), 2.68(t, 2H),
6.56(s, 2H), 8.13(s, 1H)

制备 10:4,5,6-三氨基嘧啶的合成

用 200g 2-巯基-4,5,6-三氨基嘧啶代替 2-巯基-4,6-二氨基嘧啶,按照制备 6 中的相同方法,制得 89g 标题化合物,它为白色粉末。

NMR (δ , DMSO- d_6) : 3.82(s, 2H), 5.60(s, 4H), 7.42(s, 1H)

在下文中,根据与 7 β 二羟基苄基相连的不对称碳原子的立体构型,实施例 1 至 5 中的每个化合物都可以有两种非对映异构体(R 和 S 异构体)。另外,当该化合物进行高压液相层析时(其中,使用 μ -Bondapak C₁₈ 钢柱,用含有 0.5% 乙酸的 25% 甲醇水溶液洗脱),具有短保留时间和长保留时间的化合物可以互相分离,分别在每个化合物编号上标以“a”和“b”来表示。

实施例 1: 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧基-3,4-二羟基苄氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4,6-二氨基嘧啶翁-1-基)-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸盐(S-构型:I-1a,R-构型:I-1b)的合成

将 5.0g 制备 5 中合成的化合物溶于 20ml 二甲基甲酰胺中,向其中加入 1.52g 制备 6 中合成的 4,6-二氨基嘧啶。将反应混合物在 35 $^{\circ}$ C-40 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。反应完全后,用 200ml 乙酸乙酯萃取反应溶液。萃取液用 200ml 饱和盐水洗涤三次,用无水硫酸镁干燥,然后减压蒸馏除去溶剂。将上述得到的浓缩物慢慢滴加到 300ml 二乙醚中,沉淀出固体产品,过滤,用 200ml 二乙醚洗涤,然后干燥,得到

4.3g 固体产品,它为白色粉末。将上述得到的 4.3g 固体产品溶于 13ml 苯甲醚中。将该反应溶液冷却至 0°C 至 4°C。向其中慢慢滴加 26ml 三氟乙酸以后,将反应溶液加热至室温,然后在室温下再搅拌 1 小时。反应完全后,将反应溶液冷却至 -10°C 至 -15°C。向该反应溶液中慢慢滴加 150ml 二乙醚,沉淀出固体产品,然后过滤,依次用 100ml 丙酮和 100ml 二乙醚洗涤,干燥得到 1.8g 浅黄色固体。用 5% 甲醇水溶液洗脱,使用分级液相色谱(μ -Bondapad C₁₈ 钢柱, 19mm×30mm)将上述制得的 1.8g 固体分离成非对映异构体,分别得到 320mg 和 280mg 标题化合物 I-1a 和 I-1b,均为白色固体。

M.S. (FAB, M+1) : 684

NMR (δ , D₂O + NaHCO₃)

I-1a : 3.33(ABq, 2H), 4.71(ABq, 2H), 5.02(d, 1H),
5.37(s, 1H), 5.63(d, 1H), 5.77(s, 1H), 5.72-
5.95(m, 1H), 6.55(d, 1H), 6.77-7.02(m, 4H),
8.16(s, 1H)

I-1b : 3.33(ABq, 2H), 4.78(ABq, 2H), 5.01(d, 1H),
5.38(s, 1H), 5.61(d, 1H), 5.79(s, 1H), 5.82-
5.96(m, 1H), 6.58(d, 1H), 6.76-7.01(m, 4H),
8.17(s, 1H)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1775(β -lactam), 1670, 1620, 1580

实施例 2: 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧

基-3,4-二羟基苄氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4-氨基嘧啶翁-1-基)-1-丙烯-1-基]-3-头孢烯-4-羧酸盐(S-构型:I-2a,R-构型:I-2b)的合成

将 5.0g 制备 5 中合成的化合物溶于 20ml 二甲基甲酰胺中,然后用实施例 1 的相同方法处理该反应溶液,不同之处为:用 1.36g 制备 7 中合成的 4-氨基嘧啶代替实施例 1 中使用的 4,6-二氨基嘧啶,分别制备 360mg 和 340mg 标题化合物 I-2a 和 I-2b,均为白色固体。

M.S. (FAB, M+1) : 669

NMR (δ , D₂O + NaHCO₃)

I-2a : 3.37(ABq, 2H), 4.73(ABq, 2H), 5.02(d, 1H),
5.37(s, 1H), 5.66(d, 1H), 5.82-5.96(m, 1H),
6.70-7.01(m, 6H), 7.98(d, 1H), 8.53(s, 1H)

I-2b : 3.33(ABq, 2H), 4.78(ABq, 2H), 5.01(d, 1H),
5.38(s, 1H), 5.61(d, 1H), 5.82-5.96(m, 1H),
6.70-7.01(m, 6H), 7.98(d, 1H), 8.53(s, 1H)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1775(β -lactam), 1680, 1630, 1590

实施例 3: 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧基-3,4-二羟基苄氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4-氨基-5,6-环戊烷并嘧啶翁-1-基)-1-丙烯-1-基]3-头孢烯-4-羧酸盐(S-构型: I-3a, R-构型: I-3b)的合成

将 5.0g 制备 5 中合成的化合物溶于 20ml 二甲基甲酰胺中, 然后用实施例 1 的相同方法处理该反应溶液, 不同之处为: 使用 1.90g 制备 9 中合成的 4-氨基-5,6-环戊烷并嘧啶代替实施例 1 中使用的 4,6-二氨基嘧啶, 分别制备 290mg 和 285mg 标题化合物 I-3a 和 I-3b, 均为白色固体。

M.S. (FAB, M+1) : 697

NMR (δ , D₂O + NaHCO₃)

I-3a : 2.11-2.31(m, 2H), 2.79(t, 2H), 3.08(t, 2H),
3.35(ABq, 2H), 4.73(ABq, 2H), 5.03(d, 1H),
5.38(s, 1H), 5.66(d, 1H), 5.84-6.01(m, 1H),
6.56(d, 1H), 6.77-7.01(m, 4H), 8.44(s, 1H)

I-3b : 2.12-2.29(m, 2H), 2.79(t, 2H), 3.06(t, 2H),
3.34(ABq, 2H), 4.72(ABq, 2H), 5.02(d, 1H),
5.38(s, 1H), 5.64(d, 1H), 5.82-6.01(m, 1H),
6.58(d, 1H), 6.77-7.02(m, 4H), 8.43(s, 1H)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1770(β -lactam), 1670, 1640, 1580

实施例 4: 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧基-3,4-二羟基苄氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4,6-二

氨基-5-甲基嘧啶翁-1-基]-1-丙烯-1-基]3-头孢烯-4-羧酸盐(S-构型:I-4a,R-构型:I-4b)的合成

将5.0g制备5中合成的化合物溶于20ml二甲基甲酰胺中,然后用实施例1的相同方法处理该反应溶液,不同之处为:使用1.67g制备8中合成的4,6-二氨基-5-甲基嘧啶代替实施例1中使用的4,6-二氨基嘧啶,分别制备300mg和305mg标题化合物I-4a和I-4b,均为白色固体。

M.S. (FAB, M+1) : 698

NMR (δ , D₂O + NaHCO₃)

I-4a : 1.85(s, 3H), 3.34(ABq, 2H), 4.76(ABq, 2H),
5.00(d, 1H), 5.38(s, 1H), 5.62(d, 1H), 5.68-
5.92(m, 1H), 6.63(d, 1H), 6.80-7.01(m, 4H),
8.18(s, 1H)

I-4b : 1.84(s, 3H), 3.34(ABq, 2H), 4.73(ABq, 2H),
5.00(d, 1H), 5.38(s, 1H), 5.62(d, 1H), 5.68-
5.92(m, 1H), 6.63(d, 1H), 6.80-7.01(m, 4H),
8.17(s, 1H)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1770(β -lactam), 1680, 1620, 1570

实施例5:7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(α -羧基-3,4-二羟基苄氧基亚氨基)乙酰氨基]-3-[(E)-3-(4,5,6-三氨基嘧啶翁-1-基)-1-丙烯-1-基]3-头孢烯-4-羧酸盐

(S-构型:I-5a,R-构型:I-5b)的合成

将 5.0g 制备 5 中合成的化合物溶于 20ml 二甲基甲酰胺中,然后用实施例 1 的相同方法处理该反应溶液,不同之处为:使用 1.9g 使用制备 10 中合成的 4,5,6-三氨基嘧啶代替实施例 1 中使用的 4,6-二氨基嘧啶,分别制备 330mg 和 340mg 标题化合物 I-5a 和 I-5b,均为白色固体。

M.S. (FAB, M+1) : 699

NMR (δ , D₂O + NaHCO₃)

I-5a : 3.32(ABq, 2H), 4.70(ABq, 2H), 5.04(d, 1H),
5.32(s, 1H), 5.64(d, 1H); 5.70-5.91(m, 1H),
6.57(d, 1H), 6.71-7.05(m, 4H), 7.49(s, 1H)

I-5b : 3.32(ABq, 2H), 4.74(ABq, 2H), 5.03(d, 1H),
5.33(s, 1H), 5.61(d, 1H), 5.77-5.93(m, 1H),
6.58(d, 1H), 6.70-7.04(m, 4H), 7.50(s, 1H)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1770(β -lactam), 1680, 1610, 1580

与 *Caftazidime* 为对照药品,通过对试验菌株的最小抑制浓度以及对小鼠的药物动力学试验,来评价本发明化合物的药理用途,其中试验菌株包括标准菌株、临床分离出的菌株、耐某些抗生素的菌株以及产生 β -内酰胺酶的菌株。最小抑制浓度如下测量:用 2 倍稀释法将试验化合物稀释,将它们悬浮于 *Miiller-Hinton* 琼脂培养基中,向该培养基中接种含有 10⁷CFU(克隆形成单位)/ml 试验菌的 2 μ l 悬浮液,然后在 37 $^{\circ}$ C 将试验菌株培养 20 小时。结果列于下表 1

中。

使用重量为 $230 \pm 10\text{g}$ 的 SD 鼠(♂)测量本发明化合物的药物动力学性能。具体地说,向 4 至 5 个试验动物的大腿静脉注射 $20\text{mg}/\text{kg}$ 的试验样品。注射后 1、2.5、5、10、20、40、60、120 和 180 分钟后从大腿静采抽血,然后使用琼脂井(*agar well*)法进行生物测定,测量血液浓度。下表 2 给出了药物动力学性能的结果,即从上述血液浓度计算得到的 $T_{1/2}$ 和 AUC (曲线下的面积)。

表 1
对试验菌株的最小抑制浓度 (μg/ml)

试验菌株 \ 化合物	I-1a	I-1b	I-2a	I-2b	I-3a	I-3b	I-4a	I-4b	I-5a	I-5b	CAZ*
金黄色葡萄球菌 6538P	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	16
金黄色葡萄球菌 giorgio	0.5	0.5	0.25	0.25	1	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	4
金黄色葡萄球菌 77	4	2	4	2	4	4	2	2	2	2	32
金黄色葡萄球菌 241	64	128	128	128	>128	>128	64	128	128	128	>128
表皮葡萄球菌 887E	64	64	32	8	64	64	16	32	64	64	>128
黄链球菌 29212A	4	8	4	4	4	8	4	8	4	8	>128
大肠杆菌 10536	≤0.008	0.13	0.016	0.13	0.008	0.13	0.008	0.13	0.016	0.13	0.13
大肠杆菌 3190Y	0.031	0.13	0.063	0.13	0.031	0.25	0.063	0.13	0.063	0.13	0.063
大肠杆菌 851E	0.031	0.13	0.063	0.13	0.031	0.25	0.063	0.13	0.063	0.13	0.063
大肠杆菌 TEH1 1193E	0.031	0.25	0.063	0.25	0.063	0.25	0.063	0.25	0.063	0.25	0.25

表 1 (续)

化合物 试验菌株	I-1a	I-1b	I-2a	I-2b	I-3a	I-3b	I-4a	I-4b	I-5a	I-5b	CAZ*
大肠杆菌 TEM3 3455E	0.13	0.5	0.063	0.25	0.063	0.5	0.25	0.5	0.063	0.063	8
大肠杆菌 TEM5 3739E	0.5	2	0.5	0.1	0.5	2	2	1	0.5	1	8
大肠杆菌 TEM7 3457E	0.13	0.25	0.031	0.25	0.13	0.5	0.25	0.25	0.031	0.25	16
大肠杆菌 TEM9 2639E	2	2	1	0.5	2	2	2	1	1	1	>128
绿脓杆菌 1912E	0.5	64	0.5	8	0.5	8	4	8	0.5	1	1
绿脓杆菌 10145	0.25	32	0.25	8	0.5	8	0.5	4	0.25	2	2
绿脓杆菌 6065	1	32	4	64	1	64	1	16	4	8	16
乙酸钙不动杆菌 15473A	1	4	0.5	2	0.5	4	0.5	4	0.5	1	2
多样柠檬酸细菌 2046E	0.13	16	0.13	4	0.063	4	0.13	4	0.13	4	0.5

表 1 (续)

化合物 试验菌株	I-1a	I-1b	I-2a	I-2b	I-3a	I-3b	I-4a	I-4b	I-5a	I-5b	CAZ*
阴沟肠杆菌 IND+VE 1194E	4	64	1	16	2	32	2	8	1	8	128
阴沟肠杆菌 P99	32	128	8	32	16	64	8	16	8	16	64
产气克雷伯氏菌 SHV-1 1976E	0.13	1	0.5	1	0.13	1	0.13	1	0.5	1	0.25
产气克雷伯氏菌 K1+ 1082E	0.063	2	0.13	2	0.063	1	0.063	2	0.063	1	0.5
普通变形菌 6059A	0.063	0.5	0.063	0.5	0.13	1	0.063	1	0.063	1	0.063
粘质沙雷氏菌 1826E	0.25	2	0.5	1	0.5	4	0.25	2	0.5	2	0.25
鼠伤寒沙门氏菌 14028A	0.016	0.13	0.03	0.25	0.031	0.13	0.016	0.13	0.03	0.031	0.25

* CAZ : Ceftazidime

表 2
药物动力学性能

化合物 性能	I-1a	I-2a	I-3a	I-4a	I-5a	Ceftazidime
T 1/2 (min)	34	55	33	53	41	20
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$)	1964	3215	2197	3187	2977	1863

虽然,通过较具体的优选方式描述了本发明,但本领域技术人员应认识到,优选方法公开的内容只是举例说明,据此所作出的各种变化仍属于本发明的实质范围。