

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D501/38

C07D295/20 A61K 31/545

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98803820. X

[43]公开日 2000年4月26日

[11]公开号 CN 1251591A

[22]申请日 1998.4.1 [21]申请号 98803820. X

[30]优先权

[32]1997.4.1 [33]AT [31]A546/97

[32]1997.4.1 [33]AT [31]A547/97

[32]1997.4.1 [33]AT [31]A548/97

[86]国际申请 PCT/EP98/01890 1998.4.1

[87]国际公布 WO98/43981 英 1998.10.8

[85]进入国家阶段日期 1999.9.29

[71]申请人 生物化学有限公司

地址 奥地利昆德尔

[72]发明人 G·阿彻 J·威斯 M·施拉茨

J·路德彻

J·希德伯兰特

[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 郭建新

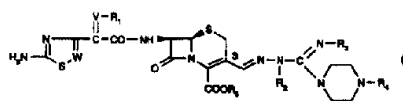
权利要求书 7 页 说明书 38 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 具有抗菌作用的取代的 7-酰氨基-3-(甲基亚胍基)甲基头孢菌素和中间体

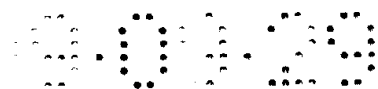
[57]摘要

式 I 化合物,

其中 W、V、R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 具有不同含义, 它们的制备方法和它们作为药物的用途。

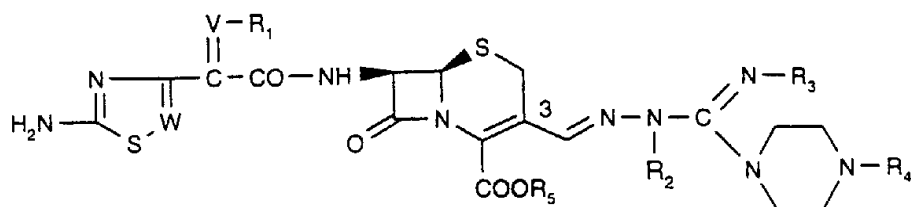


ISSN 1000-8-4274



# 权利要求书

## 1. 式 I 化合物

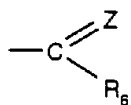


其中

$R_1$  表示氢、酰基、羧基或烷基；

$R_2$  与  $R_3$  相同或不同，彼此独立地表示氢、环烷基、烷基、烯基或炔基；

$R_4$  表示氢或下式基团



其中  $R_6$  表示氨基、胍基、氨基烷基氨基、烷氧基、芳基、环烷基、芳氧基、杂环基，烷基、烯基、炔基；

$Z$  表示 O、S 或  $NR_7$ ，其中  $R_7$  定义同  $R_2$ ；

$R_5$  表示氢或酯部分；

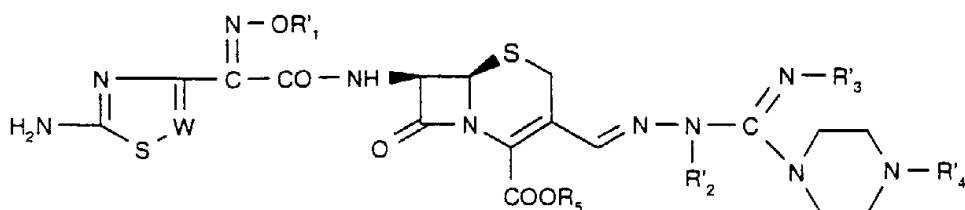
$W$  表示 CH 或 N；

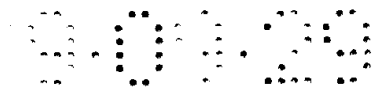
$V$  表示 CH 或 N-O；

其条件是不是所有的  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  都表示氢；并且

如果  $R_4$  表示氢，那么  $R_1$  不是 H 或  $CH_3$ 。

## 2. 式 Ia 化合物



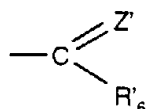


其中 W 和 R<sub>5</sub> 是如权利要求 1 所定义的，

R'<sub>1</sub> 表示氢或烷基；

R'<sub>2</sub> 与 R'<sub>3</sub> 相同或不同，彼此独立地表示氢、烯基、或烷基；以及

R'<sub>4</sub> 表示氢或下式基团

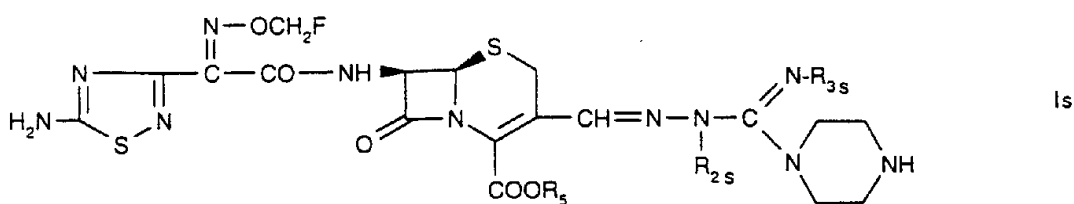


其中

Z' 表示 O 或 NR'<sub>7</sub>，其中 R'<sub>7</sub> 表示氢或烷基；

R'<sub>6</sub> 表示氨基；氨基烷基氨基；胍基；烷氧基；未取代的芳基或取代的芳基；环烷基；含有 1 至 3 个氮和/或硫和/或氧原子的 5 至 6 元杂环；未取代的烷基，或取代的烷基，例如一或数级取代；未取代的芳基，或者被羟基、烷氧基、苯氧基取代的芳基；芳氧基；氨基；羟基；羧基；胍基或硝基胍基；或者杂环基-羧亚氨基；其条件是不是所有的 R'<sub>2</sub>、R'<sub>3</sub> 和 R'<sub>4</sub> 都表示氢。

### 3. 式 I<sub>s</sub> 化合物

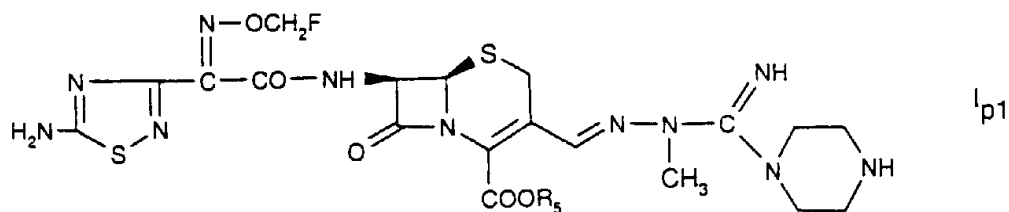


其中

R<sub>5</sub> 是如权利要求 1 所定义的；

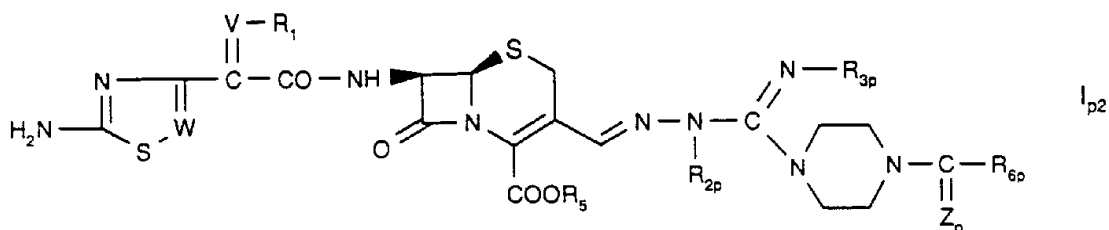
R<sub>2s</sub> 与 R<sub>3s</sub> 彼此独立地表示烷基、芳烷基、烯基或炔基；R<sub>3s</sub> 另外表示氢。

### 4. 式 I<sub>p1</sub> 化合物



其中  $R_5$  是如权利要求 1 所定义的。

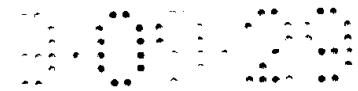
### 5. 式 $I_{p2}$ 化合物



其中  $R_1$ 、 $R_5$ 、 $W$  和  $V$  是如权利要求 1 所定义的，

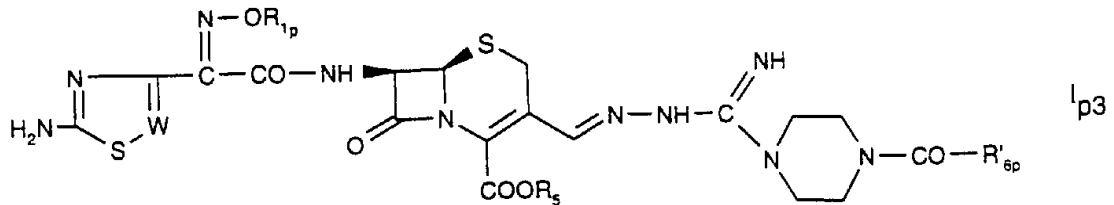
$R_{2p}$  与  $R_{3p}$  相同或不同，彼此独立地表示氢、环烷基、或者被卤素或羟基取代的烷基，

$R_{6p}$  表示氨基，未取代或取代的烷基氨基或二烷基氨基，烷氧基，芳基，环烷基，芳氧基，含有 1 至 5 个氮和/或 1 至 3 个硫和/或氧原子的、未取代的 5 元或 6 元饱和、部分饱和或不饱和的、可以是稠合的杂环，含有 1 至 5 个氮和/或 1 至 3 个硫和/或氧原子的、取代的 5 元或 6 元饱和、部分饱和或不饱和的、可以是稠合的杂环，其取代基为氨基、羟基、烷氧基、酰氧基、羧基或巯基，环烷基或可以被 N、S 和/或 O 中断的、未取代的直链或支链  $(C_{1-20})$  烷基、 $(C_{1-20})$  烯基或  $(C_{1-20})$  炔基；可以被 N、S 和/或 O 中断的、一次或若干次取代的直链或支链  $(C_{1-20})$  烷基、 $(C_{1-20})$  烯基或  $(C_{1-20})$  炔基，其取代基为羟基、烷氧基、芳氧基、酰氧基、氨基甲酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、三烷基胺、酰氨基、脲基、脞基、亚氨基、羧基、氧代、卤素、硝基、羧酸衍生物、磺酸衍生物，含有 1 至 5 个氮和/或 1 至 3 个硫和/或氧原子的、未取代的 5 元或 6 元饱和、部分饱和或不饱和的、可以是稠合的杂环；或含有 1 至 5 个氮和/或 1 至 3 个硫和/或氧原子的、取代的 5 元或 6 元饱和、部分饱和或不饱和的、可以是稠合的杂环，其取代基为氨基、羟基、烷氧基、酰



氧基、羧基或巯基；并且  $Z_p$  表示氧或  $NR_{7p}$ ，其中  $R_{7p}$  定义同  $R_{2p}$ 。

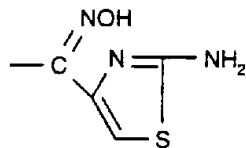
### 6. 式 I<sub>p3</sub> 化合物



其中 W 和  $R_5$  是如权利要求 1 所定义的，

$R_{1p}$  表示氢或  $CH_2F$ ，以及

$R'_{6p}$  表示氢， $(C_{1-20})$  烷基，一或两级取代的  $(C_{1-20})$  烷基，取代基为苯基、苯氧基、氨基、羟苯基、羟基、羧基、胍基或硝基胍基，未取代的苯基或被乙酰氧基、吡咯烷基取代的苯基；或下式化合物



7. 任意前述权利要求的化合物，以盐的形式存在和/或以溶剂化物的形式存在。

8. 7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3(E)-((亚氨基-1-哌嗪甲基)甲基亚胍基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸，以盐酸盐的形式存在。

9. 7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3(E)-((亚氨基-1-哌嗪甲基)甲基亚胍基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸，以三盐酸盐的形式存在。

10. 一种化合物，选自

1-[(1-甲基胍基)亚氨基甲基]哌嗪

1-[(1-乙基胍基)亚氨基甲基]哌嗪

1-[(1-烯丙基胍基)亚氨基甲基]哌嗪

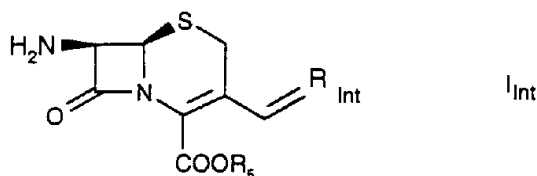
1-[(1-(4-甲氧基苄基)胍基)亚氨基甲基]哌嗪

1-[(1-(3,4,5-三甲氧基苄基)胍基)亚氨基甲基]哌嗪



1-[(1-甲基胍基)(甲基亚氨基)甲基]哌嗪  
 1-[(1-甲基胍基)(乙基亚氨基)甲基]哌嗪  
 甘氨酸-(4-胍基亚氨基甲基)哌嗪酰胺  
 1-(R)-(氨基(4-羟基苯基)乙酰基)-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪  
 1,4-双-(胍基亚氨基甲基)哌嗪, 或  
 1-(胍基亚氨基甲基)-4-[乙亚氨基][3-二甲氨基丙基)氨基]甲  
 基]哌嗪。

### 11. 式 I<sub>int</sub> 化合物



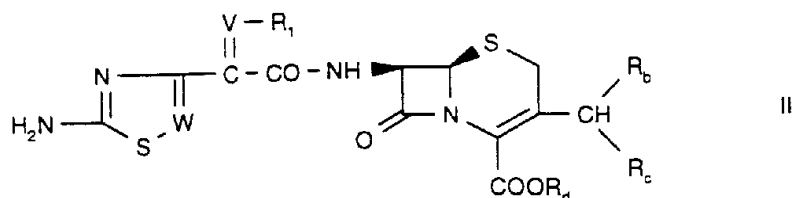
其中 R<sub>5</sub> 是如权利要求 1 所定义的, R<sub>int</sub> 表示基团



该基团是通过权利要求 10 化合物的胍基的末端胺基的一条键而形成的, 并且其中的 -N- 基团是按照权利要求 10 的化合物取代的。

### 12. 制备如权利要求 1 所定义的式 I 化合物的方法,

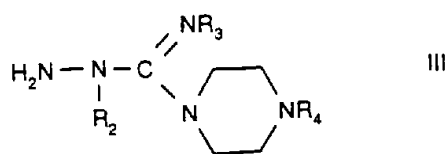
#### a) 使式 II 化合物



其中 W、V 和 R<sub>1</sub> 是如权利要求 1 所定义的, 其中

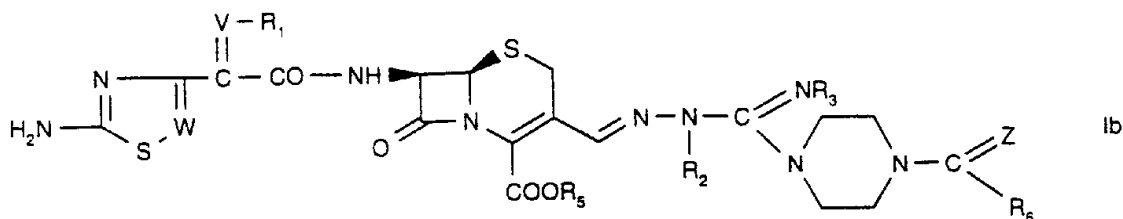
α) R<sub>b</sub> 表示羟基, R<sub>c</sub> 和 R<sub>d</sub> 共同表示一条键, 或

β) R<sub>d</sub> 表示氢、阳离子、酯部分或甲硅烷基, R<sub>b</sub> 和 R<sub>c</sub> 表示氧代基, 与式 III 化合物反应

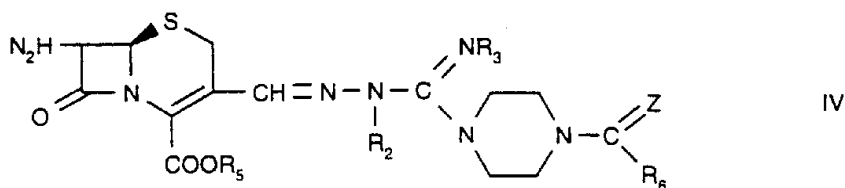


其中  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  是如权利要求 1 所定义的，

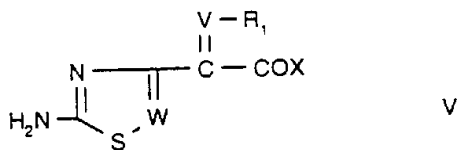
b) 为了制备式 Ib 化合物



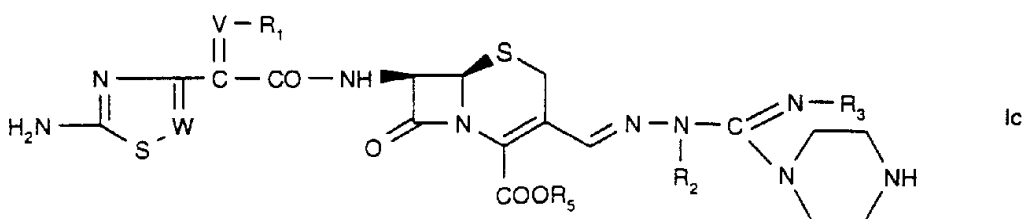
其中 W、V、Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  和  $R_6$  是如权利要求 1 所定义的，  
使式 IV 化合物

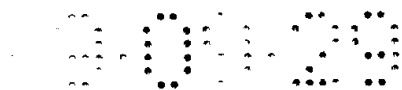


其中 Z、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  和  $R_6$  是如权利要求 1 所定义的，  
与式 V 化合物进行酰化反应

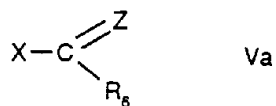


其中 V、W 和  $R_1$  是如权利要求 1 所定义的，X 表示离去基团；  
或者使式 Ic 化合物





其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $V$  和  $W$  是如权利要求 1 所定义的，  
与式 Va 化合物反应



其中  $R_6$  和  $Z$  是如权利要求 1 所定义的， $X$  表示离去基团。

13. 药物组合物，它包含药学上可接受的盐的形式或游离形式的按照权利要求 1 的式 I 化合物，以及至少一种药物载体或稀释剂。

14. 作为药物使用的权利要求 1 的化合物或权利要求 13 的组合物。

15. 治疗微生物疾病的方法，该方法包括对需要接受该治疗的受治疗者给以有效量的式 I 化合物。



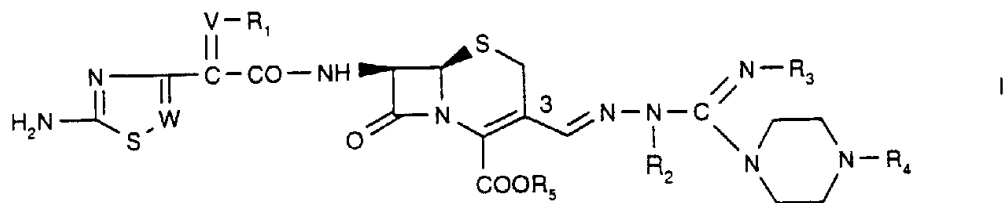


# 说明书

## 具有抗菌作用的取代的 7-酰氨基- 3-(甲基亚胍基)甲基头孢菌素和中间体

本发明涉及抗微生物的头孢菌素。

本发明在一方面提供了式 I 化合物

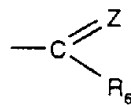


其中

$R_1$  表示氢、酰基、羧基或烷基；

$R_2$  与  $R_3$  相同或不同，彼此独立地表示氢、环烷基、烷基、烯基或炔基；

$R_4$  表示氢或下式基团



其中  $R_6$  表示氨基、胍基、氨基烷基氨基、烷氧基、芳基、环烷基、芳氧基、杂环基，

烷基、烯基、炔基；

$R_5$  表示氢或酯部分；

$W$  表示 CH 或 N；

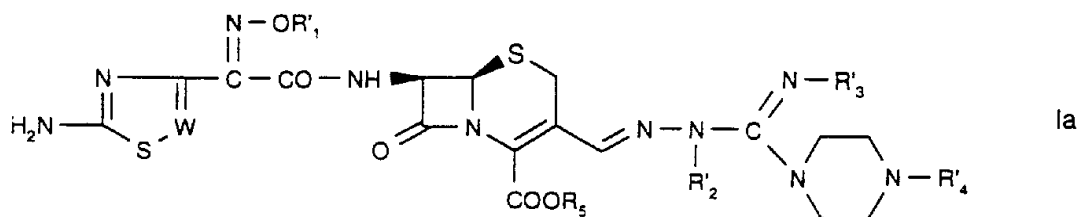
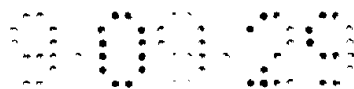
$V$  表示 CH 或 N-O；以及

$Z$  表示 O、S 或  $NR_7$ ，其中  $R_7$  定义同  $R_2$ ；

其条件是不是所有的  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  都表示氢；并且

如果  $R_4$  表示氢，那么  $R_1$  不是 H 或  $CH_3$ 。

式 I 化合物包括式 Ia 化合物



其中 W 和 R<sub>5</sub> 定义同上,

R'<sub>1</sub> 表示氢或烷基, 例如包括未取代的烷基, 例如 (C<sub>1-12</sub>) 烷基, 如低级烷基; 或例如被卤素、羧基取代的烷基; 例如氢或 CH<sub>2</sub>F;

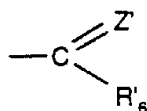
R'<sub>2</sub> 与 R'<sub>3</sub> 相同或不同, 彼此独立地表示氢; 烯基; 例如 (C<sub>2-4</sub>) 烯基; 或烷基;

例如未取代或例如被卤素、芳基取代; 优选为芳基; 包括未取代的芳基, 或例如被烷氧基取代的芳基, 如 (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基或羟基; 例如

R'<sub>2</sub> 表示氢、烷基或烯基; 并且

R'<sub>3</sub> 表示氢或烷基; 并且

R'<sub>4</sub> 表示氢或下式基团

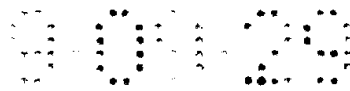


其中

Z' 表示 O 或 NR'<sub>7</sub>, 其中 R'<sub>7</sub> 表示氢或烷基, 例如低级烷基; 并且

R'<sub>6</sub> 表示氨基, 例如包括 (二) 低级烷基氨基; 氨基烷基氨基, 例如包括 ((二) 低级烷基) 氨基-(低级) 烷基氨基; 胍基; 烷氧基, 例如低级烷氧基; 未取代的芳基或例如被 (低级烷基) 羰基氧基、低级烷氧基取代的芳基; 环烷基; 含有 1 至 3 个氮和/或硫和/或氧原子的 5 至 6 元杂环, 例如 1 至 3 个氮原子, 如吡咯烷基;

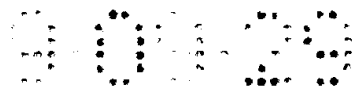
烷基、烯基、炔基, 包括被 N、S 和/或 O 中断的烷基、烯基、炔基; 例如未取代的烷基、烯基、炔基, 或被下列基团取代的烷基、烯基、炔基: 羟基、芳基、羟基芳基、胍基、硝基胍基、烷氧基、芳氧基、酰氧基、氨基甲酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、



三烷基铵、酰氨基、脲基、烷氧亚氨基、肟基、亚氨基、羧基、氧代、卤素、硝基、羧酸衍生物、磺酸衍生物、或杂环基；

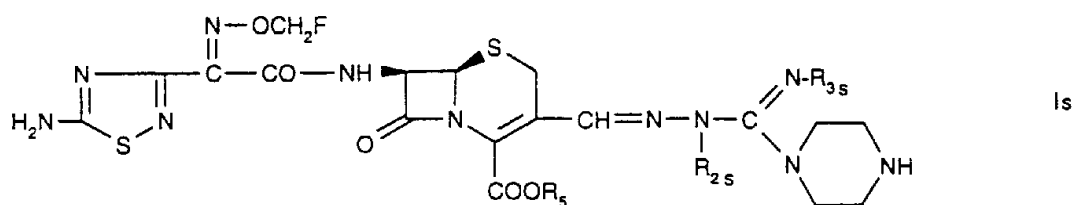
如烷基，例如取代的烷基，例如一或数级取代；被未取代的芳基或取代的芳基取代，后者被羟基、烷氧基、苯氧基取代；芳氧基，例如苯氧基；氨基，例如包括(二)低级烷基氨基；羟基；羧基；胍基或硝基胍基；或杂环基-羧亚氨基；其条件是不是所有的  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  都表示氢。

如果不是本文另有定义，本文所定义的任何脂族基团包括含有至多 20 个碳原子的脂族基团，例如 12 个，如 8 个。酰基包括脂族或芳族酰基。低级烷基包括  $(C_{1-4})$  烷基。芳基包括含有至多 18 个碳原子的芳基，例如 12 个，例如包括苯基、萘基。环烷基包括  $(C_{3-8})$  环烷基，如  $(C_{3-6})$  环烷基。杂环基例如包括具有 5 或 6 个环原子和 1 至 5 个、例如 1 至 3 个氮和/或 1 至 3 个硫和/或氧杂原子的饱和或(部分)不饱和的杂环基，例如稠合杂环基，如苯并噻唑基。任何所定义的基团可以是未取代的或例如被  $\beta$ -内酰胺化学中常用的基团取代。取代的杂环基优选包括被氨基、羟基、烷氧基、酰氧基、羧基或巯基取代的杂环基。酯部分包括烷基，优选为  $C_{1-6}$  烷基，例如  $C_{1-4}$  烷基；芳烷基，例如苄基、烷氧基苄基，如 4-甲氧基苄基；2, 3-二氢化茚基，2-苯并[c]咪喃酮基，烷氧基甲基、例如甲氧基甲基； $(C_{1-6})$  烷酰氧基  $(C_{1-6})$  烷基， $(C_{1-6})$  烷氧基羧基氧基  $(C_{1-6})$  烷基，甘氨酸酰氧基甲基，苯基甘氨酸酰氧基甲基，(5-甲基-2-氧-1, 3-二氧环戊烯-4-基) 甲基；酯部分也包括与 COO-基生成生理学上可水解和可接受的酯的酯部分，例如头孢菌素领域已知的可水解的酯基。因此，式 I 化合物可以是生理学上可水解和可接受的酯的形式。本文所用的生理学上可水解和可接受的酯指的是这样的酯，其中 COO-基被酯化，该酯在生理条件下可水解得到一种酸，酸本身在给药剂量的下是生理学上可耐受的。该术语因此被理解为是对正规前体药物形式的定义。酯部分优选可以是在生理条件下易于水解的基团。这类酯优选可以口服给药。如果酯本身是活性化合物，或者如果水解发生在血



液中，那么胃肠外给药也是可以的。甲硅烷基包括甲硅烷基保护基团，例如常用的甲硅烷基保护基团，如三烷基甲硅烷基，例如三甲硅烷基。离去基团例如包括在所述反应类型中常用的离去基团；在胺基的酰化反应中，适当的酰化剂例如可以是羧酸衍生物，如羧酸卤化物、(活性)酯、(混合)酸酐。阳离子包括可以与式 I 化合物生成药学上可接受的盐的阳离子；例如金属盐，如钠盐、钾盐；或胺(铵)盐，如三烷基胺、普鲁卡因、二苄胺、苄胺、铵盐。

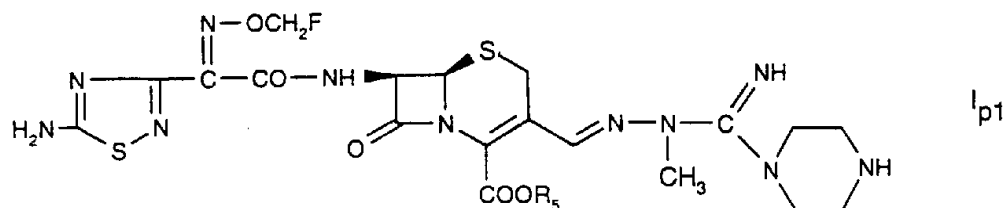
式 I 化合物包括式 Is 化合物



其中

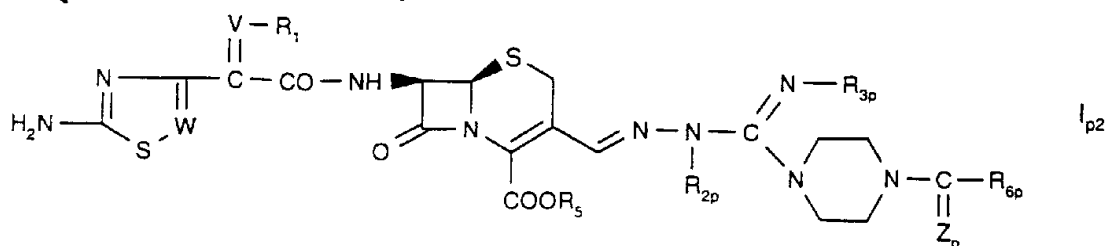
$R_5$  定义同上；

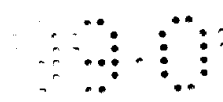
$R_{2s}$  与  $R_{3s}$  彼此独立地表示烷基，例如  $(C_{1-6})$  烷基，如低级烷基；环烷基；芳烷基，例如芳基  $(C_{1-6})$  烷基，如芳基  $(C_{1-4})$  烷基；芳基；烯基，例如  $(C_{2-6})$  烯基，如  $(C_{2-4})$  烯基；或炔基； $R_{3s}$  另外表示氢；例如  $R_{2s}$  表示烷基、烯基或芳烷基；例如  $R_{3s}$  表示氢或烷基；例如式  $I_{p1}$  化合物



其中  $R_5$  定义同上。

式 I 化合物包括式  $I_{p2}$  化合物





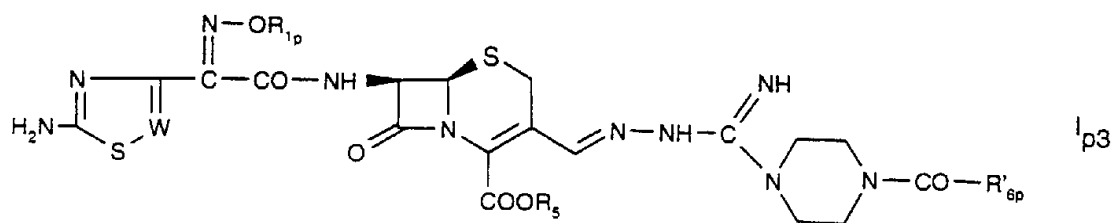
其中  $R_1$ 、 $R_5$ 、 $W$  和  $V$  定义同上，

$R_{2p}$  与  $R_{3p}$  相同或不同，彼此独立地表示氢、环烷基、或被卤素或羟基取代的烷基，

$R_{6p}$  表示氨基，未取代或取代的烷基氨基或二烷基氨基，烷氧基，芳基，环烷基，芳氧基，含有 1 至 5 个氮和/或 1 至 3 个硫和/或氧原子的、未取代的 5 元或 6 元饱和、部分饱和或不饱和的、可以是稠合的杂环，含有 1 至 5 个氮和/或 1 至 3 个硫和/或氧原子的、取代的 5 元或 6 元饱和、部分饱和或不饱和的、可以是稠合的杂环，其取代基为氨基、羟基、烷氧基、酰氧基、羧基或巯基，环烷基或可以被 N、S 和/或 O 中断的、未取代的直链或支链  $(C_{1-20})$  烷基、 $(C_{1-20})$  烯基或  $(C_{1-20})$  炔基，可以被 N、S 和/或 O 中断的、一次或若干次取代的直链或支链  $(C_{1-20})$  烷基、 $(C_{1-20})$  烯基或  $(C_{1-20})$  炔基，其取代基为羟基、烷氧基、芳氧基、酰氧基、氨基甲酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、三烷基铵、酰氨基、脲基、脞基、亚氨基、羧基、氧代、卤素、硝基、羧酸衍生物、磺酸衍生物，含有 1 至 5 个氮和/或 1 至 3 个硫和/或氧原子的、未取代的 5 元或 6 元饱和、部分饱和或不饱和的、可以是稠合的杂环；或含有 1 至 5 个氮和/或 1 至 3 个硫和/或氧原子的、取代的 5 元或 6 元饱和、部分饱和或不饱和的、可以是稠合的杂环，其取代基为氨基、羟基、烷氧基、酰氧基、羧基或巯基；

$Z_p$  表示氧或  $NR_{7p}$ ，其中  $R_{7p}$  定义同  $R_{2p}$ 。

式 I 化合物包括式  $I_{p3}$  化合物

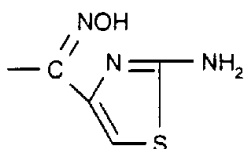




其中 W 和 R<sub>5</sub> 定义同上,

R<sub>1p</sub> 表示氢或 CH<sub>2</sub>F, 且

R'<sub>6p</sub> 表示氢, C<sub>1-20</sub> 烷基, 一或两级取代的 C<sub>1-20</sub> 烷基, 取代基为苯基、苯氧基、氨基、羟苯基、羟基、羧基、胍基或硝基胍基, 未取代的苯基或被乙酰氧基、吡咯烷基取代的苯基; 或下式化合物



式 I 化合物包括式 Ia、Is、I<sub>p1</sub>、I<sub>p2</sub> 和 I<sub>p3</sub> 化合物, 例如可以是游离的形式和盐的形式和/或溶剂化物的形式。

盐包括式 I 化合物任意可能的盐, 例如酸加成盐; 如盐酸盐、内盐、金属盐、季盐和胺盐。金属盐例如包括钠、钾、钙、钡、锌、铝的盐, 优选为钠或钾的盐。胺盐例如包括三烷基胺、普鲁卡因、二苄胺和苄胺盐。盐可以优选为式 I 化合物药学上可接受的盐。

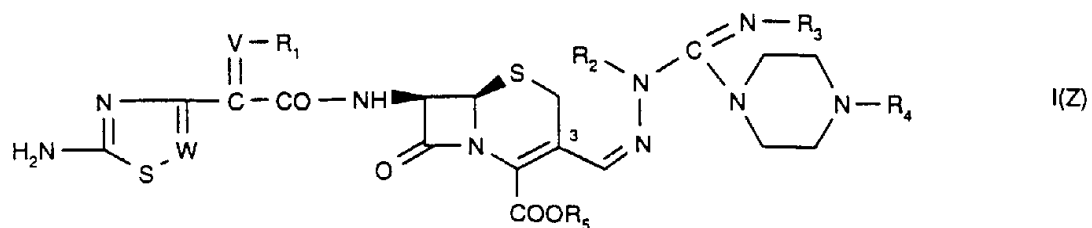
溶剂化物包括与有机溶剂形成的溶剂化物和与水形成的溶剂化物, 如水合物。

式 I 化合物例如可以是盐酸盐的形式, 如一盐酸盐、二盐酸盐、三盐酸盐, 例如可以是结晶的形式和/或溶剂化物的形式, 例如水合物。

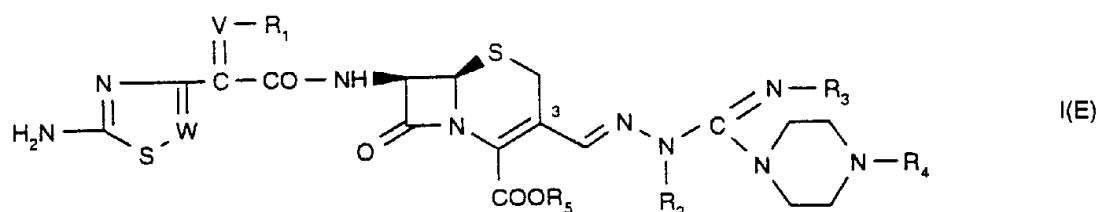
式 I 化合物的游离形式可以转化为盐的形式, 反之亦然。式 I 化合物的溶剂化物形式、例如游离形式或盐的形式, 可以转化为非溶剂化物形式, 反之亦然。

式 I 化合物包括任意构型的式 I 化合物, 例如任意可能的立体异构体形式。立体异构体形式的混合物例如可以用常规方法分离, 例如色谱法、分步结晶法。例如, -C=VR<sub>1</sub> 基团中的 R<sub>1</sub> 的构型可以是顺式 [(Z)], 优选为反式 [(E)], 例如主要为顺式 [(Z)]; 例如 [(E)] 型的含量为 0 至 5%, 例如 0 至 2%。

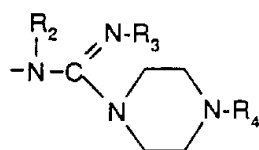
式 I 化合物可以是 3-(E)-型与 3-(Z)-型的混合物形式, 或者例如可以主要为 3-(Z)-型, 例如按照下式



或者例如可以主要为 3-(E)-型，例如按照下式



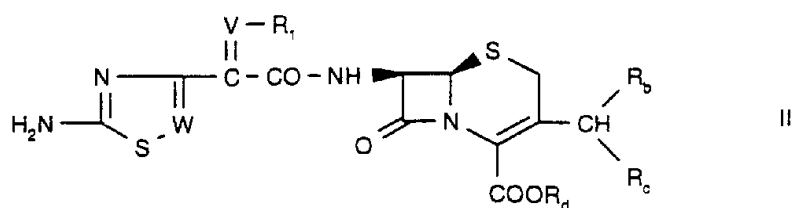
其中  $R_1$  和  $R_2$  定义同上，其中连接到环系的 3 位中  $-C=N$  基的氮上的基团



的构型例如为 3(E) 和/或 3(Z)。式 I 化合物例如可以主要为 3-(E)-型，例如 3-(Z)-型的含量为 0 至 5%，例如 0 至 2%，或者主要为 3-(Z)-型，例如 3-(Z)-型的含量为 0 至 5%，例如 0 至 2%。式 Is 和 I<sub>o1</sub> 化合物例如可以主要为 3-(E)-型，例如 3-(Z)-型的含量为 0 至 5%，例如 0 至 2%。

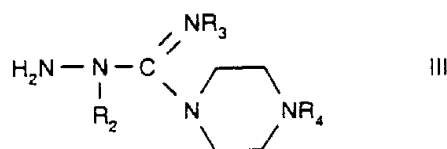
式 I 化合物可以由如下方法得到：

a) 使式 II 化合物



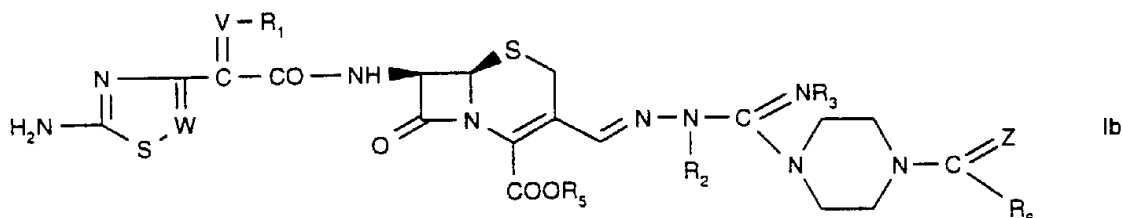
其中 W、V 和  $R_1$  定义同上，其中

- α)  $R_b$  表示羟基,  $R_c$  和  $R_d$  共同表示一条键, 或  
 β)  $R_d$  表示氢、阳离子、酯部分或甲硅烷基,  $R_b$  和  $R_c$  表示氧代基,  
 例如为游离形式或酸加成盐形式, 与式 III 化合物反应

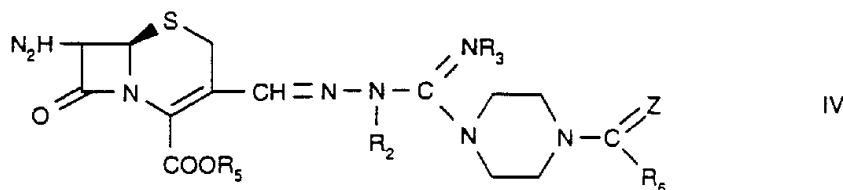


其中  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  定义同上, 例如为游离形式或酸加成盐形式,  
 例如视情况而定, 例如常规;

b) 为了制备式 Ib 化合物

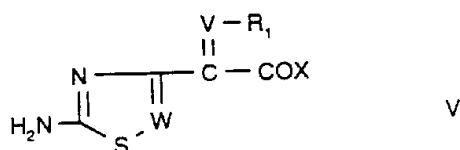


其中 W、V、Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  和  $R_6$  定义同上,  
 使式 IV 化合物



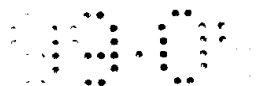
其中 Z、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$  和  $R_6$  定义同上, 例如为游离形式或酸加成盐  
 形式, 例如视情况而定, 例如常规,

与式 V 化合物进行酰化反应

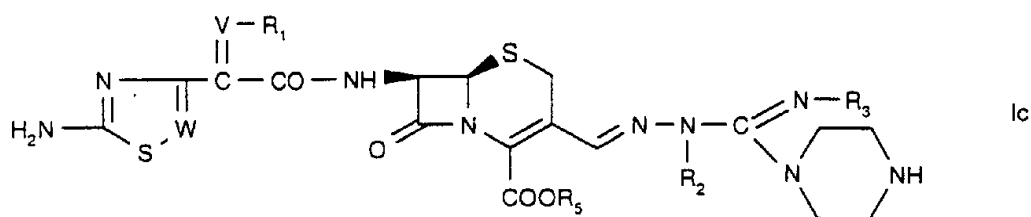


其中 V、W 和  $R_1$  定义同上, X 表示离去基团, 例如为游离形式或  
 酸加成盐形式; 例如视情况而定, 例如常规;



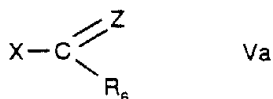


或者使式 Ic 化合物



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $V$  和  $W$  定义同上，例如为游离形式或酸加成盐形式，例如视情况而定，例如常规，

与式 Va 化合物反应



其中  $R_6$  和  $Z$  定义同上， $X$  表示离去基团。

式 I、Ib、Ic、II、III、IV、V 和 Va 中的反应性基团可以被保护基团（例如在头孢菌素化学中常用的保护基团）保护起来。适合于保护反应性基团的可以是在一种溶剂存在下的甲硅烷基保护基团技术，该溶剂可以是对甲硅烷基化剂呈惰性的，例如氯代烃，如二氯甲烷；腈，如乙腈；醚，如四氢呋喃；偶极非质子溶剂，例如 N,N-二甲基甲酰胺；或溶剂体系，例如各溶剂的混合物，各溶剂例如上述。保护基团可以分裂下来，例如常规地在相应的反应过程中或相应的反应结束后。其中  $R_5$  表示氢的式 I 化合物可以转化为其中  $R_5$  表示酯部分的式 I 化合物，反之亦然。式 I 化合物可以从反应混合物中分离，例如常规方法。式 I 化合物可以得到其游离形式或盐的形式和/或水合物。游离形式的式 I 化合物可以转化为盐形式和/或水合物形式的式 I 化合物，反之亦然。

过程 a) 可以如下进行：

可以使式 II 化合物与式 III 化合物反应，反应在一种溶剂中进行，例如在反应条件下为惰性的溶剂，如水；水与低级醇、例如 ( $C_{1-4}$ ) 醇或二噁烷的混合物；或偶极非质子溶剂，例如二甲基甲酰

胺、二甲基亚砷、二甲基乙酰胺，如果需要的话，是该偶极非质子溶剂与醇和/或水的混合物；反应温度为 -20 至 50°C。pH 可以是最佳值，例如通过添加一种有机或无机酸或碱。所得式 I 化合物可以分离和/或纯化，例如常规，例如通过添加一种反溶剂或通过色谱法。

过程 b) 例如可以用常规的酰化反应进行。例如，可以使式 IV 化合物与式 V 化合物反应；或者可以使式 Ic 化合物与式 Va 化合物反应；例如在一种适当的溶剂中，如水与丙酮或乙腈的混合物，在适当温度下，例如在室温下。

原料化合物是已知的，或者可以按照已知的、例如类似的方法制备，或者按照本发明实施例制备。一部分按照本发明的原料化合物是新的。

本发明在另一方面提供了一种化合物，该化合物选自

1-[(1-甲基胍基)亚氨基甲基]哌嗪

1-[(1-乙基胍基)亚氨基甲基]哌嗪

1-[(1-烯丙基胍基)亚氨基甲基]哌嗪

1-[(1-(4-甲氧基苄基)胍基)亚氨基甲基]哌嗪

1-[(1-(4-甲氧基苄基)胍基)亚氨基甲基]哌嗪

1-[(1-(3,4,5-三甲氧基苄基)胍基)亚氨基甲基]哌嗪

1-[(1-甲基胍基)(甲基亚氨基)甲基]哌嗪

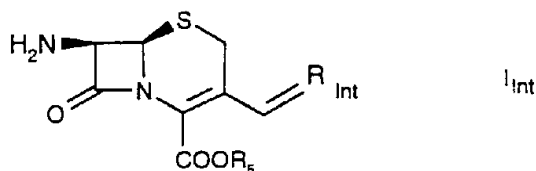
甘氨酸-(4-胍基亚氨基甲基)哌嗪酰胺

1-(R)-(氨基-(4-羟基苄基)乙酰基)-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪

1,4-双-(胍基亚氨基甲基)哌嗪

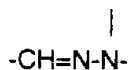
1-(胍基亚氨基甲基)-4-[乙亚氨基][3-二甲氨基丙基)氨基]甲基]哌嗪

例如为盐的形式，如盐酸盐，和/或溶剂化物的形式；在另一方面，提供了式 I<sub>int</sub> 化合物

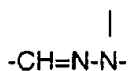




其中  $R_5$  是如权利要求 1 所定义的,  $R_{int}$  表示基团



该基团是通过选自上面列举的化合物的胍基的末端胺基的一条键而形成的, 按照选自上面列举的化合物, 其中的 -N- 基团是取代的, 也就是说, 上面列举的胍基化合物通过胍基的末端胺基连接到环系 3 位甲基上, 形成基团



按照选自上面列举的化合物, 其中的 -N- 基团是取代的。

式 I 化合物在下文称之为“本发明的活性化合物”, 表现出药理活性和令人惊奇的低毒性, 因此可用作药物。特别是本发明的活性化合物显示出抗微生物、例如抗需氧与厌氧生长细菌的抗菌活性, 例如革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌, 例如肠杆菌属 (*Enterobacter*), 例如阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*); 肠球菌属 (*Enterococcus*), 例如粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*); 莫拉氏菌属 (*Moraxella*), 例如粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*); 嗜血菌属 (*Haemophilus*), 例如流感嗜血菌 (*Haemophilus influenza*); 克雷伯氏菌属 (*Klebsiella*), 例如爱氏克雷伯氏菌 (*Klebsiella edwardsii*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*); 链球菌属 (*Streptococcus*), 例如酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*); 葡萄球菌属 (*Staphylococcus*), 例如金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) MSSA (甲氧西林敏感菌性)、金黄色葡萄球菌 MRSA (甲氧西林抗性菌株); 埃希氏菌属 (*Escherichia*), 例如大



肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*); 变形菌属 (*Proteus*), 例如奇异变形菌 (*Proteus mirabilis*); 沙门氏菌属 (*Salmonella*), 例如鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*); 沙雷氏菌属 (*Serratia*), 例如粘质沙雷氏菌 (*Serra marcescens*); 假单胞菌属 (*Pseudomonas*), 例如铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*); 肺炎球菌属 (*Pneumococci*), 例如肺炎肺炎球菌 (*Pneumococcus pneumoniae*) (青霉素敏感性和多种药物抗性菌株); 体外细菌琼脂稀释试验按照国家临床实验室委员会标准 (NCCLS) 1993 进行,

- 文件-M7-A3 第 13 卷第 25 期: “需氧生长细菌的稀释抗微生物敏感性试验方法 - 第三版, 认证标准”; 和

- 文件 M11-A3, 适用于厌氧细菌,

化合物浓度为约 0.001 至约 50 $\mu$ g/ml (MIC), 例如所用菌株包括金黄色葡萄球菌 (ATCC 29213 和 ATCC 9144); 粪肠球菌 (ATCC 29212); 流感嗜血菌 (NTCC 49247 和 NCTC 11931); 大肠埃希氏菌 (ATCC 25922 和 ATCC 35218); 肺炎克雷伯氏菌 (NCTC 11228); 爱氏克雷伯氏菌 (NCTC 10896); 铜绿假单胞菌 (ATCC 27853 和 ATCC 25668);

以及体内败血病小鼠模型, 按照经澳大利亚卫生当局认证的方法说明 Nr. 159 A-5 (MA 58, no. 2968/95, 12-10-1995) 建立, 例如给药剂量为约 0.05 至 50mg/kg 体重, 如 0.1 至 50mg/kg 体重 ( $ED_{50}$  值)。例如, 小鼠用  $ED_{95}$  的金黄色葡萄球菌 (ATCC 4995)、酿脓链球菌 (ATCC 29218)、大肠埃希氏菌 ( $\Delta 12$  NFI 培养收集物) 感染, 在感染后 1、5、24 小时进行治疗。通过化合物给药剂量的机率单位分析, 计算  $ED_{50}$  值, 其范围为约 0.2 至 50mg/kg 体重。由每组 8 只小鼠直至感染后 5 天存活的数量决定每种剂量化合物的活性大小。

本发明的活性化合物显示出令人意外的广谱活性。例如已经测定了实施例 1 化合物的 MHK ( $\mu$ g/ml), 例如对粪肠球菌为约 0.1 至 0.4, 对金黄色葡萄球菌 (MSSA) 为约 <0.125 至 0.8; 对甲氧西林抗性的金黄色葡萄球菌为 0.8 至 6.4; 对多种药物抗性的肺炎球菌属为 0.4。

本发明的活性化合物因此可用于治疗微生物 (例如细菌) 疾病。



对该适应症来说,合适的剂量当然将取决于例如所用的式 I 化合物、宿主、给药方式和所治疗疾病的性质与严重性。不过大多数情况下,为了在多数哺乳动物、例如人中获得令人满意的结果,预示的每日剂量范围约为 0.05 至 5g、例如 0.1 至约 2.5g 的常规给药的本发明活性化合物,例如在一天内至多分四次给药。

本发明的活性化合物可以通过任意常规途径给药,例如以片剂或胶囊的方式口服给药,或者以可注射的溶液或悬浮液的方式胃肠外给药、例如以类似于头孢噻肟的方式。

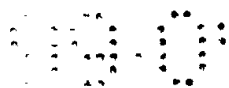
7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3-((亚氨基-1-哌嗪甲基)甲基亚胍基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸(实施例 1 的化合物)是优选的用作抗微生物剂的本发明化合物。例如已经测定实施例 1 的化合物(以盐酸盐的形式进行试验)抗流感嗜血菌的 MHK ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 约为 <0.125 至 0.4, 而例如头孢噻肟的 MHK ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 约为 <0.125 至 0.4。因此说明,对微生物疾病、例如细菌疾病的治疗来说,优选的本发明化合物可以对较大的哺乳动物(例如人)给药,其给药方式和给药剂量都类似于常规使用的头孢噻肟。

式 I 化合物可以以药学上可接受的盐的形式给药,例如酸加成盐或碱加成盐,或者以相应的游离形式,如果需要的话,还可以以溶剂化物的形式给药。这样一种盐/溶剂化物所表现出来的活性级与游离形式相同。

本发明也提供了药物组合物,它包含药学上可接受的盐的形式或游离形式的按照权利要求 1 的式 I 化合物,以及至少一种药物载体或稀释剂。

该组合物可以用常规方法制造。单位剂型可以含有例如 10mg 至约 1g, 例如 10mg 至约 700mg, 如大约至 500mg。

作为药剂,按照本发明的有效成分可以单独给药,或者与无机或有机的药学惰性赋型剂一起以适当的药用形式给药。例如,它们用作胶囊的组分,或注射剂或滴注剂,所含有的活性化合物的量足以



达到最佳血液水平，即每粒胶囊约 10 至 500mg。对这种应用来说，给药剂量取决于所用化合物和给药类型，以及治疗类型。当给药的每日剂量约为 0.5 至 6g 时，对较大的哺乳动物都可以获得令人满意的结果。如果需要的话，每日分二至四次给药，给药量相应减小，或以持续释放剂型给药。

本发明在另一方面提供了用作药物、例如抗生素的式 I 化合物或一种药物组合物，该组合物包含式 I 化合物药学上可接受的盐的形式或游离形式、以及至少一种药物载体或稀释剂；和

式 I 化合物或一种组合物作为药物的用途，该组合物包含药学上可接受的盐的形式或游离形式的式 I 化合物、以及至少一种药物载体或稀释剂。

本发明在进一步方面提供了治疗微生物疾病的方法，该微生物疾病例如是由细菌引起的，细菌选自假单胞菌属、肠杆菌属、肠球菌属、莫拉氏菌属、嗜血菌属、克雷伯氏菌属、链球菌属、葡萄球菌属、埃希氏菌属、变形菌属、沙门氏菌属、沙雷氏菌属或肺炎球菌属，该方法包括对需要接受该治疗的受治疗者给以有效量的式 I 化合物；例如以按照本发明的药物组合物的形式；和

用于药剂制备的式 I 化合物，该药剂用于治疗微生物疾病，例如由细菌引起的疾病，细菌选自假单胞菌属、肠杆菌属、肠球菌属、莫拉氏菌属、嗜血菌属、克雷伯氏菌属、链球菌属、葡萄球菌属、埃希氏菌属、变形菌属、沙门氏菌属、沙雷氏菌属或肺炎球菌属。

下列实施例更充分地阐述本发明，但是无论如何不应是限制本发明的范围，其中，全部温度均以摄氏度给出。<sup>1</sup>H-NMR: 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>。

#### 实施例 1

7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3-((亚氨基-1-哌嗪甲基)甲基亚胍基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸

a) N-(1,4,5a,6-四氢-3-羟基-1,7-二氧-3H,7H-乙酰(2,1-b)

氟(3,4-d)(1,3)-噻嗪-6-基)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-  
(Z)-2-(氟甲氧基亚氨基)乙酰胺(7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-  
基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3-甲酰基-3-头孢烯-4-羧  
酸的羟基内酯)

将 10g 7-氨基-3-甲酰基-3-头孢烯-4-羧酸在 220ml 二氯甲烷与 80ml 乙腈的混合物中的悬浮液在 0℃ 下与 43ml N,0-双(三甲硅烷基)乙酰胺搅拌。向所得澄清溶液中加入 15.7g (5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-氟甲氧基亚氨基乙酰氟，将反应混合物在约 0℃ 下搅拌约一小时。用含有 70ml 水的 1250ml 乙腈稀释该混合物。向所得混合物中加入 12% 氨水，调 pH 值为 3.5。将该混合物用 2.5 升水稀释，用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯相干燥并浓缩。浓缩液在 20℃ 下与 100ml 乙腈搅拌一小时。滤出结晶形式的 N-(1,4,5a,6-四氢-3-羟基-1,7-二氧-3H,7H-乙酰(2,1-b)氟(3,4-d)(1,3)-噻嗪-6-基)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-(氟甲氧基亚氨基)乙酰胺沉淀，并干燥。

b) 7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3(E)-((亚氨基-1-哌嗪甲基)甲基亚胍基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸

将 3.77g N-(1,4,5a,6-四氢-3-羟基-1,7-二氧-3H,7H-乙酰(2,1-b)氟(3,4-d)(1,3)-噻嗪-6-基)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-(氟甲氧基亚氨基)乙酰胺悬浮在 75ml 乙腈与 11ml 水的混合物中，并用 2g 二盐酸盐形式的 1-((1-甲基胍基)亚氨基甲基)哌嗪的 4.5ml 2N HCl 溶液处理。在室温下搅拌反应混合物约一天，在搅拌下倾入 600ml 乙腈。滤出三盐酸盐沉淀形式的 7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3(E)-((亚氨基-1-哌嗪甲基)甲基亚胍基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸，用乙腈洗涤并干燥。

(c) 7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3(E)-((亚氨基-1-哌嗪甲基)甲基亚胍基)甲基-3-头孢


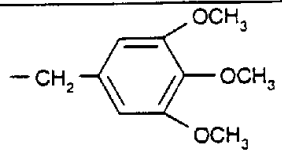


### 烯-4-羧酸

将步骤 b) 中得到的 0.65g 三盐酸盐形式的粗 7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3(E)-((亚氨基-1-哌嗪甲基)甲基亚胂基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸溶于 2ml 水, 装入填充了 50g RP-18<sup>R</sup> (LiChroprep RP-18<sup>R</sup>, 晶粒大小 40-63 $\mu$ m, Merck) 的柱子, 用水 (流速 20ml/min) 洗脱。利用分析型 HPLC 检查洗脱级分, 测定 (HPLC) 含有一盐酸盐形式的 7-(((5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-(Z)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰)氨基)-3(E)-((亚氨基-1-哌嗪甲基)甲基亚胂基)甲基-3-头孢烯-4-羧酸的级分, 合并并冷冻干燥。

使用相应的式 II 和式 III 化合物, 其中 W、V、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 的含义由下表 1 给出, 按照实施例 1 所述方法得到式 I 化合物, 其中 W = N、V = N-O、R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = H、R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>F、R<sub>2</sub> 与 R<sub>3</sub> 的含义列在下表 1 中, 例如以所述的盐的形式:

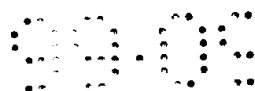
表 1

实施例	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	盐
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
3	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl
4	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	3HCl
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl
6		H	3HCl
7		H	3HCl

### 实施例 8

6R-(6a, 7 $\beta$  (Z))-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-[[ (亚氨基-4-(乙氧基羰基)哌嗪-1-基甲基)亚胂基]甲基]-3-头





## 孢烯-4-羧酸

在搅拌下,向 1g 三盐酸盐形式的 6R-(6a, 7b(Z))-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-[[ (亚氨基-1-哌嗪甲基)亚胍基]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸在 50ml 绝对二氯甲烷与 50ml 绝对乙腈的混合物中的悬浮液中滴加 5.2g N,0-双三甲硅烷基乙酰胺。在搅拌下,向所得澄清溶液中滴加 0.28g 氯甲酸乙酯。将混合物在室温下搅拌约 20 分钟后,用 0.95g 水处理。滤出二盐酸盐沉淀形式的 6R-(6a, 7b(Z))-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-[[ (亚氨基-4-(乙氧基羰基)哌嗪-1-基甲基)亚胍基]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸,洗涤并干燥。

### 实施例 9

6R-(6a, 7β(Z))-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-[[ (亚氨基-4-(氨基乙酰基)哌嗪-1-基甲基)亚胍基]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸

向 0.6g N-(1,4,5a,6-四氢-3-羟基-1,7-二氧-3H,7H-乙酰[2,1-b]氧[3,4-d][1,3]-噻嗪-6-基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-(Z)-2-(脞基)乙酰胺在 10.7ml 乙腈、3.6ml 水与 0.7ml 8N HCl 的混合物中的溶液中一次加入 0.6g 二盐酸盐形式的甘氨酸-(4-胍基亚氨基甲基)哌嗪酰胺,在室温下搅拌所得反应混合物。在搅拌下,在 2 小时内滤出三盐酸盐形式的 6R-(6a, 7β(Z))-7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-脞基乙酰氨基]-3-[[ (亚氨基-4-(氨基乙酰基)哌嗪-1-基甲基)亚胍基]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸,洗涤并干燥。

使用相应的式 II 和式 III 化合物,其中 W、V、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 的含义由下表 2 给出,按照实施例 8 和 9 所述方法得到式 I 化合物,其中 V = N-O、R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = H, W、R<sub>1</sub> 与 R<sub>4</sub> 的含义列在下表 2 中,例如以所述的盐的形式:

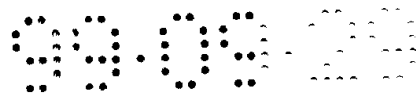
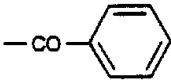
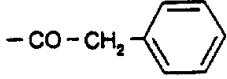
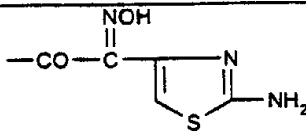
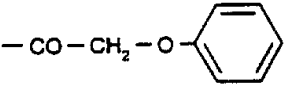
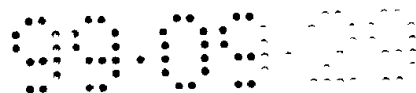
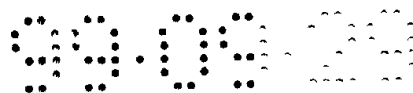


表 2

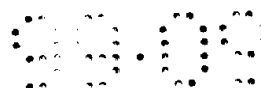
实施例	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	盐
10	CH	H		2HCl
11	CH	H	-COCH <sub>3</sub>	2HCl
12	CH	H		2HCl
13	CH	H		3HCl
14	CH	H	-CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2HCl
15	CH	H		2HCl



实施例	W	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	盐
16	CH	H		3HCl
17	CH	H		2HCl
18	CH	H		3HCl
19	CH	H		3HCl
20	CH	H		3HCl
21	CH	H	-CO-CH <sub>2</sub> OH	2HCl
22	CH	H		4HCl
23	CH	H		2HCl
24	CH	H		3HCl
25	CH	H	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	2HCl
26	CH	H	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -CH <sub>3</sub>	2HCl
27	CH	H	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -CH <sub>3</sub>	2HCl
28	CH	H	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>	2HCl
29	CH	H		2HCl
30	N	CH <sub>2</sub> -F		2HCl



实施例	W	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	盐
31	N	CH <sub>2</sub> -F		2HCl
32	N	CH <sub>2</sub> -F	-CO-CH <sub>3</sub>	2HCl
33	N	CH <sub>2</sub> -F		3HCl
34	N	CH <sub>2</sub> -F	-CO-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	3HCl
35	N	CH <sub>2</sub> -F		3HCl
36	N	CH <sub>2</sub> -F		3HCl
37	N	CH <sub>2</sub> -F		3HCl
38	N	CH <sub>2</sub> -F		3HCl
39	CH	H		3HCl
40	CH	H	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	2HCl
41	CH	H		2HCl
42	CH	H		2HCl
43	N	CH <sub>2</sub> -F		2HCl

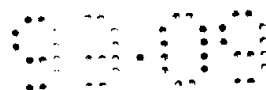


实施例	W	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	盐
44	CH	H	$\begin{array}{c} \text{(S)} \text{---} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---CO---CH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	3HCl
45	CH	H	$\begin{array}{c} \text{(R)} \text{---} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---CO---CH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	3HCl

#### 实施例 46

[6R-(6a, 7β(Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[(亚氨基-4-乙酰哌嗪-1-基甲基)亚胼基甲基]-3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧基羰基氧基)乙基酯

将 1.5g 二盐酸盐形式的 [6R-(6a, 7β(Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[(亚氨基哌嗪-1-基甲基)亚胼基甲基]-3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧基羰基氧基)乙基酯在 30ml 二氯甲烷、10ml 乙腈与 15ml 二甲基甲酰胺的混合物中与 2.2ml N, O-双三甲硅烷基乙酰胺在 0℃ 下搅拌。向所得澄清溶液中加入 160ml 乙酰氯，继续在 0℃ 下搅拌约 60 分钟。将反应混合物加到 100ml 水中。加入 0.5N 碳酸氢钠溶液调所得混合物的 pH 为 7，将所得混合物用乙酸乙酯萃取。用水洗涤乙酸乙酯相，经硫酸钠干燥，蒸发除去溶剂。残余物用乙醚处理。滤出 [6R-(6a, 7β(Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[(亚氨基-4-乙酰哌嗪-1-基甲基)亚胼基甲基]-



3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧基羰基氧基)乙基酯 (两种非对映异构体的混合物, 比例为 1:1) 沉淀, 并干燥。

### 实施例 47

[6R-(6 $\alpha$ , 7 $\beta$ (Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[(亚氨基哌嗪-1-基甲基)亚胍基甲基]-3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧基羰基氧基)乙基酯

将 30ml 乙腈中的 3.1g [6R-(6 $\alpha$ , 7 $\beta$ (Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-甲酰基-3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧基羰基氧基)乙基酯用 1.11g 二盐酸盐形式的 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的 2.5ml 2N 盐酸溶液处理。将混合物搅拌约 1 小时, 加到 300ml 乙腈中。滤出二盐酸盐形式的 [6R-(6 $\alpha$ , 7 $\beta$ (Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[(亚氨基哌嗪-1-基甲基)亚胍基甲基]-3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧基羰基氧基)乙基酯 (两种非对映异构体的混合物, 比例为 1:1) 沉淀, 并干燥。

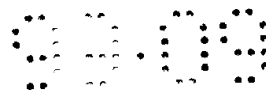
使用相应的式 II 和式 III 的原料化合物, 其中 W、V、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 的含义由下表 3 给出, 按照实施例 47 所述方法得到式 I 化合物, 其中 W = N、V = N-O、R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>F、R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H、R<sub>4</sub> 与 R<sub>5</sub> 的含义列在下表 3 中:

表 3

实施例	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
48		$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OCOOCH}(\text{CH}_3)_2$
49		$-\text{CH}_2-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
50	H	$-\text{CH}_2-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$

可用作本发明的原料的化合物例如可以如下制备:

### 实施例 A



## 1-((1-甲基胍基)亚氨基甲基)哌嗪

### a) S-甲基-2-甲基异氨基硫脲

将 239.8g 氢碘酸盐形式的 S-甲基-2-甲基异氨基硫脲的 100ml 水溶液置于填充了 1500ml 氯型强碱离子交换剂 (Amberlite IRA 420<sup>R</sup>) 的柱子中, 用水洗脱。冷冻干燥含有盐酸盐形式的 S-甲基-2-甲基异氨基硫脲 (HPLC) 的级分。冷冻干燥物用乙醚处理, 过滤分离并干燥。

所得盐酸盐形式的 S-甲基-2-甲基异氨基硫脲是白色固体。

熔点: 116°C (异丙醇)

### b) 4-甲酰基-1-((1-甲基胍基)亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物

将 40.9g 盐酸盐形式的 S-甲基-2-甲基异氨基硫脲的 350ml 乙醇溶液与 30g 新近蒸馏的甲酰基哌嗪混合, 在回流下加热约 39 小时。将反应混合物冷却至室温, 与 26.4ml 苯甲醛混合, 搅拌约 24 小时。滤出所得沉淀, 用乙醇洗涤并干燥。得到盐酸盐形式的 4-甲酰基-1-((1-甲基胍基)亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物。

### c) 1-((1-甲基胍基)亚氨基甲基)哌嗪

加入 48ml 2N HCl 进行蒸汽蒸馏, 从 10g 盐酸盐形式的 4-甲酰基-1-((1-甲基胍基)亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物分裂出苯甲醛。浓缩所得含水结晶浆液, 得到油性残余物, 用沸腾的乙醇处理。将乙醇相在真空中浓缩。得到二盐酸盐形式的 1-((1-甲基胍基)亚氨基甲基)哌嗪, 为白色固体。

## 实施例 B

### 1-[(1-乙基胍基)亚氨基甲基]哌嗪

#### a) 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物

向 10.7g 二盐酸盐形式的 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物的 100ml 水溶液中加入 8N NaOH, 调 pH 为 10。将所得混合物用乙酸乙酯萃取。干燥乙酸乙酯相, 蒸发除去溶剂。得到无定形粉末形式的 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物。



#### b) 1-甲酰基-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物

向 42ml 冰冷却的甲酸中滴加 12.7ml 乙酸酐，将混合物搅拌约 1 小时，滴加 16g 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物的 42ml 甲酸溶液。将混合物在 0℃ 下保持约 2 小时，蒸发除去溶剂。残余物用水处理，加入 10N KOH 调所得混合物的 pH 为 11。混合物用二氯甲烷萃取，干燥二氯甲烷相，蒸发除去溶剂。得到白色粉末形式的 1-甲酰基-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物。

#### c) 1-[(1-乙基胍基)亚氨基甲基]-4-甲酰基哌嗪的亚苄基衍生物

将 2g 1-甲酰基-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物的 40ml 无水四氢呋喃冰冷却溶液用 9.3ml 双(三甲硅烷基)氨基锂 (1M 四氢呋喃溶液) 处理，在 0℃ 下搅拌约 1 小时。向反应混合物中加入 2.4g 乙基碘，在室温下搅拌混合物过夜。蒸发除去溶剂，残余物经过“干柱闪蒸色谱法”纯化：洗脱液：1、甲醇；2、90% 甲醇/10% 乙酸。合并含有 1-[(1-乙基胍基)亚氨基甲基]-4-甲酰基哌嗪的亚苄基衍生物的洗脱级分 (分析型 HPLC 测定)，蒸发除去溶剂，得到白色粉末形式的 1-[(1-乙基胍基)亚氨基甲基]-4-甲酰基哌嗪的亚苄基衍生物。

#### d) 1-[(1-乙基胍基)亚氨基甲基]哌嗪

将 2.7g 1-[(1-乙基胍基)亚氨基甲基]-4-甲酰基哌嗪的亚苄基衍生物溶于 11.6ml 2N HCl，然后进行蒸汽蒸馏。从所得混合物中蒸发掉水和干燥残余物后，得到二盐酸盐形式的 1-[(1-乙基胍基)亚氨基甲基]哌嗪，为白色固体。

使用相应的反应试剂，按照实施例 B 所述方法可以得到下列化合物：

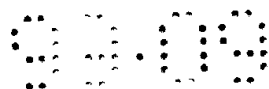
#### 实施例 C

1-[(1-烯丙基胍基)亚氨基甲基]哌嗪 (二盐酸盐的形式)

#### 实施例 D

1-[[1-(4-甲氧基苄基)胍基]亚氨基甲基]哌嗪 (二盐酸盐的形





式)

#### 实施例 E

1-[[1-(3, 4, 5-三甲氧基苄基)胍基]亚氨基甲基]哌嗪 (二盐酸盐的形式)

#### 实施例 F

1-[(1-甲基胍基)(甲基亚氨基)甲基]哌嗪

a) 1-甲酰基-4-[胍基(甲基亚氨基)甲基]哌嗪的亚苄基衍生物

将 37g 盐酸盐形式的 1-甲酰基-4-[胍基(甲基亚氨基)甲基]哌嗪溶于 80ml 乙腈与 185ml 水的混合物, 将该溶液用 30g 苯甲醛处理。在室温下搅拌混合物约 3 小时, 用乙醚萃取。蒸发水相的水。残余物用水处理, 用 2N NaOH 调混合物的 pH 为 11。混合物用二氯甲烷萃取, 干燥有机相, 蒸发溶剂, 干燥残余物。得到白色粉末形式的 1-甲酰基-4-[胍基(甲基亚氨基)甲基]哌嗪的亚苄基衍生物。

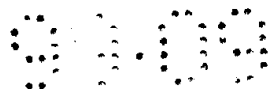
b) 1-甲酰基-4-[(1-甲基胍基)(甲基亚氨基)甲基]哌嗪的亚苄基衍生物

用 4.56g 甲基碘处理 1.62g 1-甲酰基-4-[胍基(甲基亚氨基)甲基]哌嗪的亚苄基衍生物的 30ml 乙腈溶液, 将混合物回流过夜。蒸发除去溶剂, 残余物与 20ml 水及 10ml Amberlite IRA-400 (Cl)<sup>R</sup> (离子交换树脂)在室温下被搅拌约 1 小时。过滤混合物。用 2N NaOH 调该水溶液的 pH 为 11, 用二氯甲烷萃取。干燥有机相, 通过蒸发溶剂进行浓缩。浓缩液用实施例 B c)所述方法进行纯化。得到白色粉末形式的 1-甲酰基-4-[(1-甲基胍基)(甲基亚氨基)甲基]哌嗪的亚苄基衍生物。

c) 1-[(1-甲基胍基)(甲基亚氨基)甲基]哌嗪

将 1.14g 1-甲酰基-4-[(1-甲基胍基)(甲基亚氨基)甲基]哌嗪的亚苄基衍生物溶于 6ml 2N HCl, 然后用实施例 B d)所述方法进行处理。得到白色固体形式的 1-[(1-甲基胍基)(甲基亚氨基)甲基]哌嗪。

#### 实施例 G



使用相应的反应试剂，按照实施例 F 所述方法得到 1-[(1-甲基胍基)(乙基亚氨基)甲基]哌嗪(二盐酸盐的形式)。

#### 实施例 H

甘氨酸-(4-胍基亚氨基甲基)哌嗪酰胺

##### a) 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物

用 12g 苯甲醛处理 50ml 甲醇与 50ml 水的混合物中的 15g 二盐酸盐形式的 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪。将混合物在室温下搅拌约 1 小时，然后用乙醚萃取。蒸发除去水相，残余物用绝对甲醇处理。蒸发除去溶剂，得到二盐酸盐形式的 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物，为无色粉末。

##### b) N-苄氧基羰基甘氨酸-(4-胍基亚氨基甲基)哌嗪酰胺的亚苄基衍生物

将 2g 苄氧基羰基甘氨酸-N-琥珀酰亚胺基酯的 50ml 绝对二氯甲烷溶液用 2g 三乙胺和 2g 二盐酸盐形式的 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物处理。将混合物在室温下搅拌约 20 分钟。滤出 N-苄氧基羰基甘氨酸-(4-胍基亚氨基甲基)哌嗪酰胺的亚苄基衍生物沉淀，并干燥。

##### c) 甘氨酸-(4-胍基亚氨基甲基)哌嗪酰胺

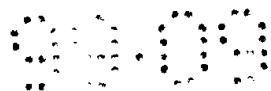
在高压反应釜中，在室温和搅拌下，用氢处理 2.3g N-苄氧基羰基甘氨酸-(4-胍基亚氨基甲基)哌嗪酰胺、60ml 乙醇、5.5ml 2N HCl 和 1.2g 10% 炭负载化钨的混合物。约 12 小时后，将混合物过滤，蒸发除去滤液中的溶剂。残余物用乙醇处理，蒸发除去乙醇。得到二盐酸盐形式的甘氨酸-(4-胍基亚氨基甲基)哌嗪酰胺，为白色粉末。

#### 实施例 I

1,4-双-(胍基亚氨基甲基)哌嗪

##### a) 1,4-双-硫代氨基甲酰基哌嗪

将 3.5g 硫化氢与 1.5g 三乙胺的 150ml 乙醇溶液中的 4.4g 1,4-二氨基哌嗪在 110℃ 高压反应釜中加热约 3 小时，将混合物冷却至室



温。滤出二盐酸盐沉淀形式的 1,4-双-硫代氨基甲酰基哌嗪，并干燥。

b) 1,4-双-[亚氨基(甲硫基)甲基]哌嗪

用 15g 甲基碘处理 5.5g 1,4-双-硫代氨基甲酰基哌嗪的 150ml 甲醇溶液。将所得混合物在回流下加热约 5 小时，在室温下搅拌约 43 小时。得到二氢碘酸盐形式的 1,4-双-[亚氨基(甲硫基)甲基]哌嗪沉淀，滤出，用甲醇洗涤，干燥，溶于水，并在搅拌下，用氯型强碱性离子交换树脂处理约 24 小时。滤出离子交换树脂，将滤液冷冻干燥。得到二盐酸盐形式的 1,4-双-[亚氨基(甲硫基)甲基]哌嗪。

c) 1,4-双-(胍基亚氨基甲基)哌嗪

用 1.45g 水合胍处理 4.2g 二盐酸盐形式的 1,4-双-[亚氨基(甲硫基)甲基]哌嗪的 60ml 水溶液。将混合物在室温下搅拌约 15 小时，蒸发除去溶剂。将残余物溶于 15ml 热水。向所得溶液中加入 400ml 乙醇，将混合物在室温下和 0℃ 下搅拌。滤出二盐酸盐沉淀形式的 1,4-双-(胍基亚氨基甲基)哌嗪，并干燥。

实施例 J

1-(胍基亚氨基甲基)-4-[(乙基亚氨基)[(3-二甲氨基丙基)氨基]甲基]哌嗪

a) 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物

用 8N NaOH 调 10.7g 二盐酸盐形式的 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪 (按照实施例 H a) 方法得到) 在 100ml 水中的混合物的 pH 为 10。将混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，蒸发除去溶剂。得到粉末形式的 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物。

b) 1-(胍基亚氨基甲基)-4-[(乙基亚氨基)[(3-二甲氨基丙基)氨基]甲基]哌嗪的亚苄基衍生物

将 1g 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的 5ml 二甲基甲酰胺溶液用 828mg 盐酸盐形式的 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺处理，在室温下搅拌约 1 周。将混合物加到 100ml 乙醚中。油性沉淀。将所得的油溶于乙腈，所得溶液用 8.6ml 1N 乙醚盐酸处理。滤出三



盐酸盐结晶形式的 1-(胍基亚氨基甲基)-4-[(乙基亚氨基)[(3-二甲氨基丙基)氨基]甲基]哌嗪的亚苄基衍生物，并干燥。

c) 1-(胍基亚氨基甲基)-4-[(乙基亚氨基)[(3-二甲氨基丙基)氨基]甲基]哌嗪

将 1.4g 三盐酸盐形式的 1-(胍基亚氨基甲基)-4-[(乙基亚氨基)[(3-二甲氨基丙基)氨基]甲基]哌嗪的亚苄基衍生物在 20ml 水中加热，在加入水的条件下进行蒸馏，直至不再有苯甲醛蒸馏出来。蒸发除去蒸馏残余物中的水，残余物用异丙醇处理，对该异丙醇进行蒸馏（3 次）。得到三盐酸盐形式的 1-(胍基亚氨基甲基)-4-[(乙基亚氨基)[(3-二甲氨基丙基)氨基]甲基]哌嗪，为白色固体。

实施例 L

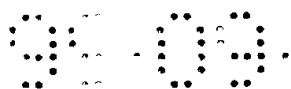
[6R-(6 $\alpha$ , 7 $\beta$ (Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-甲酰基-3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧基羰基氧基)乙基酯

a) [6R-(6 $\alpha$ , 7 $\beta$ (Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-甲酰基-3-头孢烯-4-羧酸

向 1g N-(1, 4, 5a, 6-四氢-3-羟基-1, 7-二氧-3H, 7H-氮杂环丁二烯并[2, 1-b]咪唑并[3, 4-d][1, 3]噻嗪-6-基)-2-(5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(Z)-2-(氟甲氧基亚氨基)乙酰胺的 76ml 乙腈溶液中滴加 0.4ml Hünig 碱。所得溶液用 0.38g 碘化钠的 5ml 乙腈溶液处理。滤出钠盐沉淀形式的 [6R-(6 $\alpha$ , 7 $\beta$ (Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-甲酰基-3-头孢烯-4-羧酸，并干燥。

b) [6R-(6 $\alpha$ , 7 $\beta$ (Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-甲酰基-3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧基羰基氧基)乙基酯

将 1g 钠盐形式的 [6R-(6 $\alpha$ , 7 $\beta$ (Z))]-7-[[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基)-(氟甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-甲酰基-3-头孢烯-4-羧酸的 10ml 二甲基乙酰胺溶液在 0℃、搅拌下，用 0.65g 1-碘乙基异



丙基碳酸酯的 4ml 甲苯溶液处理，所得混合物在 0℃ 下搅拌约 90 分钟。将所得混合物用 100ml 乙酸乙酯稀释，用碳酸氢钾水溶液萃取。用水萃取有机相，经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，浓缩至体积为 10ml。将所得浓缩液加入到 120ml 正己烷中。滤出 [6R-(6 $\alpha$ , 7 $\beta$ (Z))] - 7 - [[ (5-氨基-1, 2, 4-噻二唑-3-基) - (氟甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基] - 3-甲酰基-3-头孢烯-4-羧酸-1-(异丙氧基羰基氧基基) 乙基酯沉淀的比例约为 1:1 的两种非对映异构体混合物，干燥而得固体形式。

#### 实施例 K

1-(R)-(氨基(4-羟基苯基)乙酰基)-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪

a) 1-(R)-(氨基(4-羟基苯基)乙酰基)-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物

将 4.85g 钾盐形式的 (R)-4-羟基- $\alpha$ -[(3-甲氧基-1-甲基-3-氧-1-丙烯基)氨基]苯乙酸的 30ml 二氯甲烷溶液在搅拌下，用 1.28g 二甲基乙酰胺与 1 滴 3-甲基吡啶处理。冷却所得混合物至约 -30℃，用 2g 新戊酰氯的 10ml 二氯甲烷溶液处理，在约 -12℃ 下搅拌约 35 分钟。冷却所得混合物至 -40℃，用冷却至 0℃ 的 5g 二盐酸盐形式的 1-(胍基亚氨基甲基)哌嗪与 3.4g 三乙胺在 30ml 二氯甲烷中的混合物处理。将所得混合物在约 -30℃ 下搅拌约 20 分钟，在 -10℃ 下搅拌约 20 分钟，在 0℃ 下用 75ml 水、10ml 浓 HCl 与 6ml 二氯甲烷的混合物处理，在 0℃ 下搅拌约 20 分钟，升至室温。得到两相混合物。两相分离，用三乙胺调水相的 pH 为 8.0。滤出 1-(R)-(氨基(4-羟基苯基)乙酰基)-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物沉淀，干燥，所得为白色固体形式。

b) 1-(R)-(氨基(4-羟基苯基)乙酰基)-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪

在室温的高压反应釜中，将 0.3g 1-(R)-(氨基(4-羟基苯基)乙酰基)-4-(胍基亚氨基甲基)哌嗪的亚苄基衍生物、60ml 乙醇、1ml 2N HCl 和 0.1g 10% 炭负载化钨的混合物在搅拌下用氢处理过夜。将所得混合物过滤，在真空中浓缩滤液。将所得浓缩液用 50ml 乙醇处理，



蒸发除去溶剂。得到三盐酸盐形式的 1-(R)-(氨基(4-羟基苯基)乙酰基)-4-(胍基亚氨基乙基)哌嗪，为白色固体。

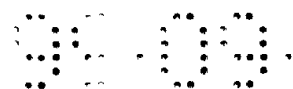
### <sup>1</sup>H-NMR 谱

#### 实施例

- 1: 3,25 (宽峰, 4H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); 3,3 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,60 和 4,28 (AB 四重峰, J = 18 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>); 3,74 (宽峰, 4H, -CH<sub>2</sub>-NH<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 5,28 (d, J = 5 Hz, 1H, β-内酰胺-H); 5,78 (d, J = 55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F); 5,91 (dd, J = 5 和 8,3 Hz, 1H, β-内酰胺-H); 8,1 (s, 1H, CH=N); 9,04 (宽单峰, 1H, NH); 9,35 (宽单峰, 1H, NH); (9,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H, NH), 9,9 (宽单峰, 2H, NH<sub>2</sub>)).
- 2: 1.17, t, J=5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 3.28, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.60 和 4.21, AB-四重峰, J=18 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.67, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>, 3.91, m, 2H, CH<sub>2</sub>; 5.22, d, J=5 Hz, 1H, β-内酰胺-H; 5.82, d, J=55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.85, dd, J=5 Hz 和 8 Hz, 1H, β-内酰胺-H; 8.35, b, 3H, 1H CH=N 和 2H, NH; 9.78, d, J=8 Hz, 1H, NH.
- 3: 1.18, t, J=5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 3.30, b, 9H, 4H of NCH<sub>2</sub> 和 2H of CH<sub>2</sub> 和 3H of CH<sub>3</sub>; 3.70, m, 5H, 4H of NCH<sub>2</sub> 和 1H of S-CH<sub>2</sub>; 4.10, AB-四重峰的部分, J=18 Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.32, d, J=5 Hz, 1H, β-内酰胺-H; 5.82, d, J=55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.95, dd, J=5 Hz 和 8 Hz, 1H, β-内酰胺-H; 8.08, s, 1H, CH=N; 8.32, b, 1H, NH; 9.82, d, J=8 Hz, 1H, NH.
- 4: 3.30, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.58 和 4.25, AB-四重峰, J=18 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.73, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 4.30, m, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 5.26, m, 3H, 1H β-内酰胺-H 和 2H of CH<sub>2</sub>=C; 5.64, 二重峰的部分, 1H, CH<sub>2</sub>F; 5.90, m, 4H, 1H of CH<sub>2</sub>-F 和 1H of CH=C 和 1H β-内酰胺-H; 8.11, s, 1H, CH=N; 9.81, d, J=8 Hz, 1H, NH.
- 5: 90 和 03, 2s (2:1), 3H, N-3-CH<sub>3</sub>; 3.33, b, 7H, 4H of -CH<sub>2</sub> 和 H<sub>3</sub>, 3.64, b, 5H, CH<sub>2</sub> 的 4H 和 1H of S-CH<sub>2</sub>; 4.15, AB-四重峰的部分, J=18 Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.21, d, J=5 Hz, 1H, β-内酰胺-H; 5.81, d, J=55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.83, dd, J=5 Hz 和 J=8 Hz, 1H, β-内酰胺-H; 8.32, 3H, CH=N 的 1H 和 NH 的 2H; 9.79, d, J=8 Hz, 1H, NH.
- 6: 3.31, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.52 和 4.18, AB-四重峰, J=18 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>, 3.72, b, 7H, 4H of N-CH<sub>2</sub> 和 3H of OCH<sub>3</sub>; 4.95, AB-四重峰, J=17 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>; 5.14, d, J=5 Hz, 1H, β-内酰胺-H; 5.78, d, J=55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.77, dd, J=5 Hz 和 8 Hz, 1H, β-内酰胺-H; 6.86 - 6.91, m, 2H, CH-芳环的; 7.15 - 7.19, m, 2H, CH-芳环的; 8.26, b, 2H, CH=N 和 NH; 8.40, b, 1H, NH; 9.74, d, J=8 Hz; 1H, NH.
- 7: 3.34, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.57 和 4.23, AB-四重峰, J=18 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.64, s, 3H, OCH<sub>3</sub>; 3.79, b, 10H, 4H of N-CH<sub>2</sub> 和 6H of OCH<sub>3</sub>; 5.03, AB-四重峰, J=17 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>; 5.27, d, J=5 Hz, 1H, β-内酰胺-H; 5.81, d, J=55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.92, dd, J=5 Hz 和 8 Hz, 1H,

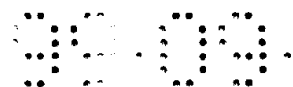


- $\beta$ -内酰胺-H: 6.53, s, 2H, CH-芳环的; 8.14, s, 1H, CH=N; 8.30, b, 2H, NH; 9.83, d, J=8 Hz, 1H, NH.
- 8: 1.20, t, J=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 3.5, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.55 和 4.51, AB-四重峰, J=18.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.6, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 4.07, q, J=7.1 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>; 5.30, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.88, dd, J=5.0 Hz 和 J=7.9 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.84, s, 1H, CH 噻唑  
8.4, b, 2H, NH; 8.66, s, 1H, CH=N; 9.72, d, J=7.9 Hz, 1H, NH; 12.3, b, 1H, OH; 12.4, b, 1H, OH.
- 9: 3.4-3.8, m, b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.56 和 4.53, AB-四重峰, J=18 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.8-4.0, m, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 5.30, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.88, dd, J=5.0 Hz 和 J=7.9 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.84, s, 1H, CH 噻唑  
8.2-8.5, b, 4H, NH; 8.69, s, 1H, CH=N; 9.72, d, J=7.9 Hz, 1H, NH; 10.1-10.3, b, 1H, NH; 12.4, b, 2H, OH.
- 10: 3.56 和 4.52, AB-四重峰, J=18.0 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.7, b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 5.30, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.89, dd, J=5.0 Hz 和 J=7.8 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.85, s, 1H, CH 噻唑  
7.4-7.5, m, 5H, CH-芳环的; 8.4, b, 2H, NH; 8.67, s, 1H, CH=N; 9.74, d, J=7.8 Hz, 1H, NH; 12.3, b, 1H, OH; 12.4, b, 1H, OH.
- 11: 2.04, s, 3H, CH<sub>3</sub>; 3.55 和 4.53, AB-四重峰, J=18.0 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.6, b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 5.31, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.90, dd, J=5.0 Hz 和 J=7.9 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.84, s, 1H, CH 噻唑  
8.3, b, 2H, NH; 8.62, s, 1H, CH=N; 9.79, d, J=7.9 Hz, 1H, NH; 12.1, b, 1H, OH; 12.4, b, 1H, OH.
- 12: 3.55 和 4.53, AB-四重峰, J=18.0 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.6, b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.77, s, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 5.30, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.89, dd, J=5.0 Hz 和 J=7.9 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.84, s, 1H, CH 噻唑  
7.2-7.4, m, 5H, CH-芳环的; 8.3, b, 2H, NH; 8.64, s, 1H, CH=N; 9.78, d, J=7.9 Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH; 12.5, b, 1H, OH.
- 13: 3.3-3.5, m, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.56 和 4.50, AB-四重峰, J=18.0 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.6-3.8, m, b, 6H, N-CH<sub>2</sub>; 5.30, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.89, dd, J=5.0 Hz 和 J=7.9 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.84, s, 1H, CH 噻唑  
6.97, s, 1H, CH 噻唑  
8.4, b, 2H, NH; 8.64, s, 1H, CH=N; 9.71, d, J=7.9 Hz, 1H, NH; 12.2, b, 2H, OH; 12.3, b, 1H, OH.
- 14: 2.77, s, 6H, N-CH<sub>3</sub>; 3.1-3.3, m, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.56 和 4.51, AB-四重峰, J=18.0 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.5-3.7, m, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 5.30, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.89, dd, J=5.0 Hz 和 J=7.8 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.85, s, 1H, CH 噻唑  
8.3, b, 2H, NH; 8.65, s, 1H, CH=N; 9.74, d, J=7.8 Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH; 12.4, b, 1H, OH.
- 15: 3.5-3.8, m, b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.56 和 4.52, AB-四重峰, J=18 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 4.87, s, 2H, O-CH<sub>2</sub>; 5.31, d, J=4.9 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.89, dd, J=5.0 Hz 和 J=7.8 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.83, s, 1H, CH 噻唑  
6.9-7.0, m, 3H, CH-芳环的; 7.2-7.4, m, 2H, CH



- 芳环的, 8.3, b, 2H, NH; 8.65, s, 1H, CH=N; 9.70, d,  $J=7.8$  Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH; 12.3, b, 1H, OH.
- 16: 1.7-2.0, m, 3H, C-CH<sub>2</sub>; 2.3-2.5, m, 1H, C-CH<sub>2</sub>; 3.1-3.3, m, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.3-3.9, m,b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.56 和 4.50, AB-四重峰,  $J=18.1$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 4.6-4.8, m, 1H, N-CH; 5.30, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.90, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.79, s, 1H, CH 噻唑; 8.3, b, 2H, NH; 8.5, b, 2H, NH; 8.63, s, 1H, CH=N; 9.63, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 10.1-10.3, b, 1H, NH; 12.0, b, 1H, OH; 12.2, b, 1H, OH.
- 17: 2.25, s, 3H, CH<sub>3</sub>; 3.3, b, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.56 和 4.52, AB-四重峰,  $J=18$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.6, b, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.7, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 5.30, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.89, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.8$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.85, s, 1H, CH 噻唑; 7.2-7.4, m, 4H, CH-芳环的; 8.4, b, 2H, NH; 8.66, s, 1H, CH=N; 9.74, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 12.3, b, 1H, OH; 12.4, b, 1H, OH.
- 18: 3.2, b, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.53 和 4.58, AB-四重峰,  $J=18.2$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.5, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.8, b, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 5.29, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.7, m,b, 1H, N-CH; 5.88, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=8.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.81, s, 1H, CH 噻唑; 7.4-7.6, m, 5H, CH-芳环的; 8.3, b, 2H, NH; 8.62, s, 1H, CH=N; 8.8, b, NH; 9.67, d,  $J=8.0$  Hz, 1H, NH; 12.2, b, 2H, OH.
- 19: 3.0-3.3, m,b, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.5-3.8, m,b, 6H, N-CH<sub>2</sub>; 3.53 和 4.47, AB-四重峰,  $J=18.3$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 5.29, d,  $J=5.1$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.5, m, 1H, N-CH; 5.88, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.81, s, 1H, CH 噻唑; 6.8-6.9, m, 2H, CH-芳环的; 7.2-7.4, m, 2H, CH-芳环的; 8.3, b, 2H, NH; 8.5, b, 3H, NH; 8.60, s, 1H, CH=N; 9.67, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 12.2, b, 2H, OH.
- 20: 1.5-1.9, m, 4H, C-CH<sub>2</sub>; 3.1-3.3, m,b, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.5-3.9, m,b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.56 和 4.51, AB-四重峰,  $J=18.1$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 4.48, 1H, N-CH; 5.30, d,  $J=5.1$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.89, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.82, s, 1H, CH 噻唑; 8.1, b, 2H, NH; 8.4, b, NH; 8.65, s, 1H, CH=N; 9.69, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 12.2, b, 2H, OH.
- 21: 3.4-3.7, m,b, 9H, N-CH<sub>2</sub>/S-CH<sub>2</sub>; 4.13, s, 2H, O-CH<sub>2</sub>; 4.50,  $J=18.1$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.30, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.89, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.81, s, 1H, CH 噻唑; 8.3, b, 2H, NH; 8.62, s, 1H, CH=N; 9.67, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 12.1, b, 2H, OH.
- 22: 1.4-1.9, m, 4H, C-CH<sub>2</sub>; 3.1-3.3, m,b, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.5-4.0, m,b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.56 和 4.52, AB-四重峰,  $J=18.0$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 4.49, b, 1H, N-CH; 5.30, d,  $J=5.1$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.89, dd,  $J=5.1$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.81, s, 1H, CH 噻唑





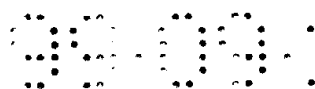
- 8.11, m, 1H, NH; 8.4, b, NH; 8.67, s, 1H, CH=N; 9.68, d,  $J=7.8$  Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH; 12.3, b, 1H, OH.
- 23: 1.8-2.1, m,b, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 2.3-2.6, m,b, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 3.4-3.9, m,b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.55 和 4.52, AB-四重峰,  $J=18$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 4.4, m,b, 1H, N-CH; 5.30, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.88, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.81, s, 1H, CH 噻唑; 8.4, b, NH; 8.67, s, 1H, CH=N; 9.69, d,  $J=8.0$  Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH; 12.3, b, 1H, OH.
- 24: 0.87, t,  $J=7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 0.94, d,  $J=6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 1.0-1.3, m, 1H, C-CH<sub>2</sub>, C-CH; 1.4-1.6, m, 1H, C-CH<sub>2</sub>, C-CH; 1.7-1.9, m, 1H, C-CH<sub>2</sub>, C-CH; 3.4-4.0, m,b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.55 和 4.51, AB-四重峰,  $J=18.0$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 4.31, m, 1H, N-CH; 5.30, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.89, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.81, s, 1H, CH 噻唑; 8.3, b, NH; 8.67, s, 1H, CH=N; 9.68, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH; 12.4, b, 1H, OH.
- 25: 0.85, b, 3H, CH<sub>3</sub>; 1.2, b, 6H, C-CH<sub>2</sub>; 1.5, b, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 2.33, t,b, 7 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 3.3 - 3.8, m,b, 9H, N-CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>2</sub>; 4.54,  $J=18.1$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.30, d,  $J=4.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.89, dd,  $J=5$  Hz 和  $J=8$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.85, s, 1H, CH 噻唑; 8.4, b, NH; 8.66, s, 1H, CH=N; 9.79, d,  $J=7.8$  Hz, 1H, NH; 12.3, b, 1H, OH; 12.5, b, 1H, OH.
- 26: 0.84, t,b,  $J=6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 1.2, b, 28H, C-CH<sub>2</sub>; 1.47, m,b, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 2.33, t,  $J=7$  Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 3.4-3.8, m,b, 9H, N-CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>2</sub>; 4.53,  $J=18.0$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.31, d,  $J=4.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.90, dd,  $J=5$  Hz 和  $J=8$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.85, s, 1H, CH 噻唑; 8.4, b, 2H, NH; 8.65, s, 1H, CH=N; 9.78, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH; 12.4, b, 1H, OH.
- 27: 0.85, t,  $J=6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 1.24, 24H, C-CH<sub>2</sub>; 1.5, m,b, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 2.33, t,  $J=7$  Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 3.4-3.7, m,b, 9H, N-CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>2</sub>; 4.52,  $J=18.0$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.31, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.90, dd,  $J=5$  Hz 和  $J=8$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.83, s, 1H, CH 噻唑; 8.3, b, 2H, NH; 8.61, s, 1H, CH=N; 9.74, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 12.1, b, 1H, OH; 12.3, b, 1H, OH.
- 28: 0.86, t,  $J=6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 1.26, 8H, C-CH<sub>2</sub>; 1.49, m,b, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 2.33, t,  $J=7$  Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>; 3.4-3.8, m,b, 9H, N-CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>2</sub>; 4.52,  $J=18.1$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.30, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.89, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.8$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.79, s, 1H, CH 噻唑; 8.3, b, 2H, NH; 8.62, s, 1H, CH=N; 9.69, d,  $J=7.8$  Hz, 1H, NH; 12.1, b, 2H, OH.
- 29: 3.3-3.9, m,b, 11H, N-CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>; 4.37, t,  $J=5.5$  Hz, 1H, O-CH; 4.50,  $J=18.9$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.30, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.90, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,



- $\beta$ -内酰胺-H: 6.83, s, 1H, CH 噻唑 8.3, b, 2H, NH; 8.62, s, 1H, CH=N; 9.70, d, J=7.9 Hz, 1H, NH; 12.1, b, 1H, OH; 12.3, b, 1H, OH.
- 30: 3.5-3.8, m,b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.51 和 4.54, AB-四重峰, J=18.1 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 4.87, s, 2H, O-CH<sub>2</sub>; 5.29, d, J=5.1 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.79, d, J=55.6 Hz, 2H, F-CH<sub>2</sub>; 5.92, dd, J=5.0 Hz 和 J=8.1 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.9-7.0, m, 3H, CH-芳环的; 7.2-7.4, m, 2H, CH-芳环的; 8.3, b, NH; 8.64, s, 1H, CH=N; 9.81, d, J=8.2 Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH.
- 31: 2.25, s, 3H, CH<sub>3</sub>; 3.2-3.9, m,b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.51 和 4.52, AB-四重峰, J=18.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 5.29, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.79, d, J=55.0 Hz, 2H, F-CH<sub>2</sub>; 5.92, dd, J=5 Hz 和 J=8 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 7.2-7.6, m, 4H, CH-芳环的; 8.1-8.5, b, 4H, NH; 8.61, s, 1H, CH=N; 9.80, d, J=8.3 Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH.
- 32: 2.04,s,3H,CH<sub>3</sub>; 3.3-3.8,m,b, 9H, N-CH<sub>2</sub>,S-CH<sub>2</sub>; 4.55, J=18.2 Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.29, d, J=5.0 Hz,1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.79,d, J=56.0 Hz,2H,F-CH<sub>2</sub>; 5.93,dd, J=5 Hz 和 J=8 Hz,1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 8.3,b, NH; 8.62, s, 1H, CH=N; 9.84, d, J=8.2 Hz, 1H, NH; 12.2, b,1H, OH.
- 33: 1.7-2.0, m, 3H, C-CH<sub>2</sub>; 2.2-2.5, m, 1H, C-CH<sub>2</sub>; 3.1-3.4, m, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.3-3.9, m,b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.50 和 4.54, AB-四重峰, J=18.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 4.6-4.8, m, 1H, N-CH; 5.28, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.78, d, J=57.8 Hz, 2H, F-CH<sub>2</sub>; 5.90, dd, J=5.0 Hz 和 J=8.2 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 8.5, b, NH; 8.68, s, 1H, CH=N; 9.81, d, J=7.9 Hz, 1H, NH; 10.4, b, 1H, NH; 12.5, b, 1H, OH.
- 34: 3.4-3.8, m,b, 8H, N-CH<sub>2</sub>; 3.50 和 4.55, AB-四重峰, J=18.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.9, m, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 5.28, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.78, d, J=56.7 Hz, 2H, F-CH<sub>2</sub>; 5.91, dd, J=5.0 Hz 和 J=8.3 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 8.3, b, NH; 8.68, s, 1H, CH=N; 9.81, d, J=8.3 Hz, 1H, NH; 12.4, b, 1H, OH.
- 35: 0.85,t, J=7.2 Hz, 3H,CH<sub>3</sub>; 0.92,d, J=6.8 Hz, 3H,CH<sub>3</sub>; 1.0-1.3, m,1H,C-CH<sub>2</sub>, C-CH; 1.4-1.6,m,1H, C-CH<sub>2</sub>,C-CH; 1.7-1.9, m,1H,C-CH<sub>2</sub>,C-CH; 3.3-4.0,m,b,8H,N-CH<sub>2</sub>; 3.50 和 4.54, AB-四重峰, J=18.2 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 4.30, m,b, 1H, N-CH; 5.28, d, J=5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.78, d, J=58.1 Hz, 2H, F-CH<sub>2</sub>; 5.90, dd, J=5.0 Hz 和 J=8.2 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 8.4, b, NH; 8.68, s, 1H, CH=N; 9.81, d, J=7.9 Hz, 1H, NH; 12.4, b, 1H, OH.
- 36: 3.1-3.3, m,b, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.5-3.8, m,b, 6H, N-CH<sub>2</sub>; 3.48 和 4.51, AB-四重峰, J=18.3 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 5.27, d, J=5.1 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.5, m,b, 1H, N-CH; 5.78, d, J=58.3 Hz, 2H, F-CH<sub>2</sub>; 5.90, dd, J=5.0 Hz 和 J=8.3 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6.8-7.0, m, 2H, CH-芳环的; 7.2-7.4, m, 2H, CH-芳环的; 8.3, b, NH; 8.62, s, 1H, CH=N; 9.80, d, J=8.3 Hz, 1H, NH; 12.3, b, 1H, OH.



- 37: 3.48 和 4.55, AB-四重峰,  $J=18.1$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.6, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.7, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 5.28, d,  $J=4.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.6, b, 1H, CH<sub>2</sub>F; 5.8-6.0, m, 2H, CH<sub>2</sub>F 和  $\beta$ -内酰胺-H; 7.9, b, NH; 8.3, b, NH; 8.64, s, 1H, CH=N; 9.5, b, NH; 9.83, d,  $J=8.3$  Hz, 1H, NH.
- 38: 1.21, t, 3H,  $J = 7$  Hz, CH<sub>3</sub>; 2.0 - 2.2, m, 2H, NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N; 2.73, s, 3H, N-CH<sub>3</sub>; 2.76, s, 3H, N-CH<sub>3</sub>; 3.0 - 3.4, m, 6H, N-CH<sub>2</sub>; 3.4 - 3.7, m, 5H, 4 N-CH<sub>2</sub> 和 1 S-CH<sub>2</sub> 作为 AB-四重峰的部分; 3.57-4.0, m, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 4.59, 1H 作为 S-CH<sub>2</sub> 的 AB-四重峰的部分  $J=18.2$  Hz; 5.31, d,  $J = 5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.81, d,  $J = 5.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.95, dd,  $J = 5$  Hz 和  $8.2$  Hz,  $\beta$ -内酰胺-H; 8.7, s, 1H, CH=N; 9.86, d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH.
- 39: 3.55 和 4.53, AB-四重峰,  $J=18.1$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.6, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.7, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 5.30, d,  $J=5.1$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.88, dd,  $J=5.1$  Hz 和  $J=7.8$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.84, s, 1H, CH 噻唑; 7.9, b, NH; 8.4, b, NH; 8.70, s, 1H, CH=N; 9.74, d,  $J=8.0$  Hz, 1H, NH; 12.4, b, 2H, OH.
- 40: 2.3-2.7, m, 4H, C-CH<sub>2</sub>; 3.3-3.8, m, 9H, N-CH<sub>2</sub> 和 S-CH<sub>2</sub>, 4.52, AB-四重峰的部分,  $J=18.1$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.31, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.90, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.8$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.83, s, 1H, CH 噻唑; 8.3, b, NH; 8.61, s, 1H, CH=N; 9.75, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 12.1, b, 1H, OH; 12.3, b, 1H, OH.
- 41: 0.6-0.9, m, 4H, CH<sub>2</sub> 环状; 1.8-2.1, m, 1H, CH 环状; 3.3-3.9, mb, 9H, N-CH<sub>2</sub> 和 S-CH<sub>2</sub>, 4.52, AB-四重峰的部分,  $J=18.0$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.31, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.90, dd,  $J=5.0$  Hz 和  $J=7.8$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.84, s, 1H, CH 噻唑; 8.3, b, NH; 8.63, s, 1H, CH=N; 9.71, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 12.1, b, 1H, OH; 12.3, b, 1H, OH.
- 42: 3.56 和 4.53, AB-四重峰,  $J=18.2$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.7, b, 11H, N-CH<sub>2</sub> 和 O-CH<sub>3</sub>; 3.80, s, 6H, O-CH<sub>3</sub>; 5.31, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.90, dd,  $J=5$  Hz 和  $J=7.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.75, s, 2H, CH-芳环的; 6.83, s, 1H, CH 噻唑; 8.4, b, NH; 8.65, s, 1H, CH=N; 9.76, d,  $J=7.8$  Hz, 1H, NH; 12.3, b, 1H, OH; 12.4, b, 1H, OH.
- 43: 3.51 和 4.54, AB-四重峰,  $J=18.2$  Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>; 3.5-3.8, b, 11H, N-CH<sub>2</sub> 和 O-CH<sub>3</sub>; 3.80, s, 6H, O-CH<sub>3</sub>; 5.29, d,  $J=5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.65, b, 1H, CH<sub>2</sub>F; 5.8-6.0, m, 2H, CH<sub>2</sub>F 和  $\beta$ -内酰胺-H; 6.74, s, 2H, CH-芳环的; 8.3, b, NH; 8.63, s, 1H, CH=N; 9.84, d,  $J=8.2$  Hz, 1H, NH; 12.2, b, 1H, OH/NH.
- 44: 1.26, d,  $J=7.2$  Hz, 3H, C-CH<sub>3</sub>; 3.2-3.7, m b, 9H, N-CH<sub>2</sub> 和 S-CH<sub>2</sub>; 3.9-4.1, m, 1H, N-CH; 和 4.27, AB-四重峰的部分,  $J=17.5$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.15, d,  $J=4.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.71, dd,  $J=4.9$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.6, s, 1H, CH 噻唑; 7.1, b, NH; 8.59, s, 1H, CH=N; 9.48, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 11.3, b, 1H, OH.



45: 1.23, d,  $J=7.2$  Hz, 3H, C-CH<sub>3</sub>; 3.2-3.7, m, 9H, N-CH<sub>2</sub> 和 S-CH<sub>2</sub>; 3.9-4.1, m, 1H, N-CH; 和 4.28, AB-四重峰的部分,  $J=17.5$  Hz, 1H, S-CH<sub>2</sub>; 5.16, d,  $J=5$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.70, dd,  $J=5$  Hz 和  $J=7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.7, s, 1H, CH 噻唑; 7.1, b, NH; 8.58, s, 1H, CH=N; 9.43, d,  $J=7.9$  Hz, 1H, NH; 11.3, b, 1H, OH.

46: 非对映体 A: 1.26 (d,  $J=6$  Hz, 6H); 1.58 (d,  $J=5.3$  Hz, 3H, -O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 3.5-3.7 (m, 9H, 8 N-CH<sub>2</sub> 和 1 S-CH<sub>2</sub> 作为 AB-四重峰的部分); 4.4-4.9 (m, 2H, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 1 S-CH<sub>2</sub> 作为 AB-四重峰的部分); 5.35 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 5.81 (d,  $J=56$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F); 6.0 (dd,  $J=5$  和 8.2 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 6.95 (q, 1H, O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 8.7 (s, 1H, CH=N), (宽单峰, 2H, NH<sub>2</sub>); 9.86 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, NH).

非对映体 B: 1.26 (d,  $J=6$  Hz, 6H); 1.55 (d,  $J=5.3$  Hz, 3H, -O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 3.5-3.7 (m, 9H, 8 N-CH<sub>2</sub> 和 1 S-CH<sub>2</sub> 作为 AB-四重峰的部分); 4.4-4.9 (m, 2H, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 1 S-CH<sub>2</sub> 作为 AB-四重峰的部分); 5.32 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 5.81 (d,  $J=56$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F); 6.0 (dd,  $J=5$  和 8.2 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 6.85 (q, 1H, O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 8.6 (s, 1H, CH=N); 0.85 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, NH).

47: 非对映体 A: 1.24 (d,  $J=6$  Hz, 6H); 1.53 (d,  $J=5.4$  Hz, 3H, -O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 3.88 (宽单峰, 4H); 4.0 (宽单峰, 4H); 4.10 (AB-四重峰,  $J=18.4$  Hz, S-CH<sub>2</sub>); 4.78 (q, 1H, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5.3 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 5.78 (d,  $J=55$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F); 5.96 (dd,  $J=5.1$  和 8.4 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 6.81 (q, 1H, O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 8.6 (s, 1H, CH=N); (宽单峰, 2H, NH<sub>2</sub>); 9.79 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, NH).

非对映体 B: 1.25 (d,  $J=6$  Hz, 6H); 1.56 (d,  $J=5.4$  Hz, 3H, -O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 3.88 (宽单峰, 4H); 4.0 (宽单峰, 4H); 4.11 (AB-四重峰,  $J=18.4$  Hz, S-CH<sub>2</sub>); 4.80 (q, 1H, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5.33 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 5.78 (d,  $J=55$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F); 5.99 (dd,  $J=5.1$  和 8.4 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 6.92 (q, 1H, O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 8.7 (s, 1H, CH=N); 9.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, NH).

48: 非对映体 A: 1.25, d,  $J=6.2$  Hz, 6H; 1.53, d,  $J=5.3$  Hz, 3H, -O(CH<sub>3</sub>)CH-O-; 2.08, s, 3H, CH<sub>3</sub>CO; 3.1-3.3, m, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.5-3.7, m, 9H, 8 N-CH<sub>2</sub> 和 1 S-CH<sub>2</sub> 作为 AB-四重峰的部分; 4.5-4.9, m, 2H, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 1 S-CH<sub>2</sub> 作为 AB-四重峰的部分; 5.31, d,  $J=5.5$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.80, d,  $J=55$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.98, dd,  $J=5$  和 8.2 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 6.7-7.0, m, 3H, O(CH<sub>3</sub>)CH-O- 和 2 CH-芳环的; 7.32, d,  $J=8.5$ , 2H, CH-芳环的; 8.59, s, 1H, CH=N; 9.84, d,  $J=8.3$  Hz, 1H, NH.

非对映体 B: 1.25, d,  $J=6$  Hz, 6H; 1.57, d,  $J=5.3$  Hz, 3H, -O(CH<sub>3</sub>)CH-O-; 2.09, s, 3H, CH<sub>3</sub>CO; 3.1-3.3, m, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.5-3.7, m, 9H, 8 N-CH<sub>2</sub> 和 1 S-CH<sub>2</sub> 作为 AB-四重峰的部分; 4.5-4.9, m, 2H, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 1 S-CH<sub>2</sub> 作为 AB-四重峰的部分; 5.34, d,  $J=5.8$  Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H; 5.80, d,  $J=55$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.98, dd,  $J=5$  和 8.2 Hz,



- 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 6,7 - 7,0, m, 3H, O(CH<sub>3</sub>)CH-O- 和 2 CH-芳环的 7,32, d, J = 8.5, 2H, CH-芳环的, 8,69, s, 1H, CH=N; 9.85, d, J = 8,2 Hz, 1H, NH.
- 49: 非对映体 A: 1.16, s, 9H, C-CH<sub>3</sub>; 3.46 和 3.92, AB-四重峰, J = 18.0 Hz, S-CH<sub>2</sub>; 5.33, d, J = 5.3 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.78, d, J = 55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.90 和 5.98, AB-四重峰, J = 6.04 Hz, OCH<sub>2</sub>O-; 6.06, dd, J = 5.3 和 8.3 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 8.2, (宽单峰, 2H, NH<sub>2</sub>); 9.65, s, 1H, CH=O; 9.88, d, J = 8,3 Hz, 1H, NH.
- 非对映体 B: 1.18, s, 9H, C-CH<sub>3</sub>; 3.1 - 3.3, m, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 3.4 - 3.8, m, 6H, N-CH<sub>2</sub>; 3.5 和 4.65, AB-四重峰, J = 18.5 Hz, S-CH<sub>2</sub>; 5.34, d, J = 5.0 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H: 5.66, m, 1H, N-CH; 5.79, d, J = 55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F; 5.7 - 6.0, m, 3H, OCH<sub>2</sub>O- 和  $\beta$ -内酰胺-H: 6.88 和 7.32, d 和 d, J = 8.4 和 J = 8.5, 4H, CH-芳环的, 8.75, s, 1H, CH=N; 9.87, d, J = 8,2 Hz, 1H, NH.
- Aa: 2,55 (s, 3H, S-CH<sub>3</sub>); 3,45 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).
- Ab: 3,4 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,51 (m, 2H) 和 3,58 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); 7,45 - 7,48 (m, 3H, CH-芳环的); 7,81 - 7,85 (m, 2H, CH-芳环的); 8,10 (s, 1H, N-CH=O); 8,14 (s, 1H, CH=N); 9,0 (宽单峰, 2H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>).
- Ac: 3,16 (m, 7H, N-CH<sub>3</sub> 和 -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-); 3,61 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 6,0 (宽单峰, 3H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>); 8,3 (宽单峰, 1H, NH); 10,0 (宽单峰, 2H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>).
- B: 1.22, t, J=5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 3.16, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.45, q, J=5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>; 3.65, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 10.14, b, 2H, NH.
- C: 3.14, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.68, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.98 - 4.18, m, 2H, CH<sub>2</sub>-C; 5.16 - 5.48, m, 2H, CH<sub>2</sub>=C; 5.80 - 6.10, m, 1H, CH=C; 10.30, b, 2H, NH.
- D: 3.19, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.67, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.77, s, 3H, O-CH<sub>3</sub>; 4.59, s, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 6.90 - 7.02 和 7.25 - 7.38, m, 各自 2H, CH-芳环的, 10.02, b, 2H, NH.
- E: 3.20, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 3.67, b, 7H, 4H of N-CH<sub>2</sub> 和 3H of O-CH<sub>3</sub>; 3.81, s, 6H, O-CH<sub>3</sub>; 4.59, s, 2H, N-CH<sub>2</sub>; 6.69, s, 2H, CH-芳环的, 9.96, b, 2H, NH.
- F: 2.84, s, 3H, CH<sub>3</sub>; 3.18, b, 7H, N-CH<sub>2</sub>的4H 和 CH<sub>2</sub>的3H; 3.63, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 10.13, b, 2H, NH.
- G: 1.20, t, J=5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>; 3.19, b, 9H, N-CH<sub>2</sub>的4H 和 CH<sub>2</sub>的3H 和 CH<sub>2</sub>的2H ; 3.64, b, 4H, N-CH<sub>2</sub>; 10.12, b, 2H, NH.
- La: 3.32 和 3.70 (AB 四重峰, J = 17 Hz, 2H, S-CH<sub>2</sub>); 5.22 (d, J = 5 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 5.82 (d, J = 55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F); 5.86 (dd, J = 5 和 8,4 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 8.35 (宽单峰, 2H, NH<sub>2</sub>); 9.5 (s, 1H, CH=O); 9.88 (d, J = 8,4 Hz, 1H, NH).
- Lb: 非对映体 A: 1.21 (d, J = 6 Hz, 6H); 1.53 (d, J = 5.4 Hz, 3H, -O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 3.67 (AB-四重峰, J = 18.2 Hz, S-CH<sub>2</sub>); 4.6-4.9 (m, 2 H, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H,  $\beta$ -内酰胺-H); 5.8 (d, J = 55 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F); 6.04 (dd, J = 5.3 和 8.4 Hz, 1H,  $\beta$ -



内酰胺-H); 6.84 (q, 1H, O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 8.2 (宽单峰, 2H, NH<sub>2</sub>); 9.6 (s, 1H, CH=O); (宽单峰, 2H, NH<sub>2</sub>); 9.88 (d, J = 8,4 Hz, 1H, NH).

非对映体 B: 1.23 (d, J = 6 Hz, 6H); 1.53 (d, J = 5.4 Hz, 3H, -O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 3.68 (AB-四重峰, J = 18.2 Hz, S-CH<sub>2</sub>); 4.6-4.9 (m, 1H, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H, β-内酰胺-H); 5.8 (d, J = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>F); 6.08 (dd, J = 5.3 和 8.4 Hz, 1H, β-内酰胺-H); 6.93 (q, 1H, O(CH<sub>3</sub>)CH-O-); 9.6 (s, 1H, CH=O); 9.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH).