



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103649097 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 19

(21) 申请号 201280033080. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 04. 19

C07D 501/24 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/546 (2006. 01)

61/481, 407 2011. 05. 02 US

A61P 31/04 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/051973 2012. 04. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/150520 EN 2012. 11. 08

(71) 申请人 佐蒂斯有限责任公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 B. A. 杜克洛斯 E. L. 埃尔斯沃思

R. A. 尤因 P. D. 约翰逊

T. A. 约翰逊 G. M. 凯恩

S. M. K. 希恩 R. 瓦伊拉戈恩达

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘蕾

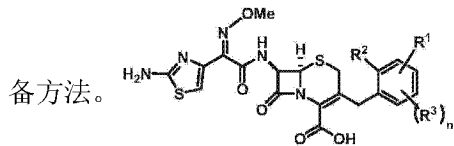
权利要求书4页 说明书28页

(54) 发明名称

用作抗菌剂的新型头孢菌素类

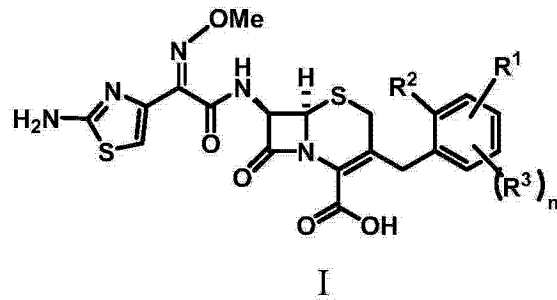
(57) 摘要

本发明涉及式 I 的新型头孢菌素衍生物、其类似物,其在哺乳动物中治疗感染的用途,含这些新型化合物的药物组合物,以及这些化合物的制



(I)

1. 式 I 的化合物或其药学可接受的盐,



其中：

R^1 是 $-NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-S(C=S)R^4$ 、 $-SC(=O)OR^4$ 、 $-SC(=O)NHR^4$ 、 $-SP(=O)(OR^4)_2$ ；或

R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-S(C=S)R^4$ 、 $-SC(=O)OR^4$ 、 $-SC(=O)NHR^4$ 、 $-SP(=O)(OR^4)_2$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-8}$ 烷基；或

R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-S(C=S)R^4$ 、 $-SC(=O)OR^4$ 、 $-SC(=O)NHR^4$ 、 $-SP(=O)(OR^4)_2$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-OC_{1-8}$ 烷基；

R^2 和 R^3 独立为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-N(R^4)_2$ ；或

R^1 和 R^3 连同它们所连接的碳原子一起形成芳基或杂芳基；

R^4 是 $-H$ 或 $-C_{1-10}$ 烷基；

R^5 是 $-SO_2R^4$ 、 $-C(=O)C_{1-10}$ 烷基；

R^6 是 H 、 C_{1-6} 烷基或 NR^4R^4 ；

每次出现时， C_{1-10} 烷基任选被 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-S(C=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-O(C=O)C_{1-4}$ 烷基取代；和

n 是 1、2 或 3。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 $-NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ ，是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基；或

R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-OC_{1-8}$ 烷基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 $-NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$ ，或者是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的甲基。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是被 $-SH$ 或 $-S(C=O)CH_3$ 取代的甲基。

7. 如权利要求 3 所述的化合物，其中 R^1 是被 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基或 $-S(C=O)C_{1-4}$ 烷基取代的 $-NHC_{1-6}$ 烷基。

8. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基。

9. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 是 C_{1-4} 烷基。

10. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 是 H 、 OH ，或任选被 OH 、 CN 、卤素、 NO_2 、 OC_{1-6} 烷基、 SH 、 SC_{1-4} 烷基、 $S(C=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-O(C=O)C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基。

11. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 是 H ，或者任选被 OH 、 OC_{1-4} 烷基、 SH 或 SC_{1-4} 烷

基取得的 C₁₋₄ 烷基。

12. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R¹ 是 -NR⁴R⁵、-SO₂R⁶、-C(=O)NR⁴R⁴、-SR⁴、-S(C=O)R⁴,是被 -SR⁴、-S(C=O)R⁴、-C(=O)NR⁴R⁵ 或 -SO₂R⁶ 取代的 -C₁₋₄ 烷基;或 R¹ 是被 -SR⁴、-S(C=O)R⁴、-C(=O)NR⁴R⁵ 或 -SO₂R⁶ 取代的 -OC₁₋₈ 烷基;R² 是 H 或 C₁₋₄ 烷基;和 R³ 是 H,或被 OH、OC₁₋₄ 烷基、SH 或 SC₁₋₄ 烷基取代的 C₁₋₄ 烷基。

13. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R¹ 是 -NR⁴R⁵、-SO₂R⁶,或是被 -SR⁴、-S(C=O)R⁴、-C(=O)NR⁴R⁵ 或 -SO₂R⁶ 取代的 -C₁₋₄ 烷基;R² 是 H 或 C₁₋₄ 烷基;以及,R³ 是 H,或者是被 OH、OC₁₋₄ 烷基、SH 或 SC₁₋₄ 烷基任选取代的 C₁₋₄ 烷基。

14. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R¹ 是被 -SR⁴、-S(C=O)R⁴ 或 -SO₂R⁶ 取代的 -C₁₋₄ 烷基;R² 是 H 或 C₁₋₄ 烷基;以及,R³ 是 H 或 C₁₋₄ 烷基。

15. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R¹ 是被 -SH 或 -S(C=O)CH₃ 取代的甲基;R² 是 H 或 C₁₋₄ 烷基;以及,R³ 是 H 或 C₁₋₄ 烷基。

16. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R¹ 是被 -SH 或 -S(C=O)CH₃ 取代的甲基;R² 是 H 或甲基;以及 R³ 是 H 或甲基。

17. 如权利要求 1 所述的化合物,其为

1) (6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸;

2) (6R, 7R)-3-{4-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸;

3) (6R, 7R)-3-{5-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸;

4) (6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-2,6-二甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸;

5) (6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-5-(羟甲基)-2,6-二甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸;

6) (6R, 7R)-3-{4-[(乙酰硫烷基)甲基]-2,6-二甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸;

7) (6R, 7R)-3-(3-[[(乙酰硫烷基)乙酰]氨基]-2-甲基苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸;

8) (6R, 7R)-3-(5-[[(乙酰硫烷基)乙酰]氨基]-2-甲基苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-羧酸;

9) (6R, 7R)-3-(4-[[(乙酰硫烷基) 乙酰] (丙基) 氨基] 苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

10) (6R, 7R)-3-(3-[[(乙酰硫烷基) 乙酰] (甲基) 氨基] 苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

11) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-3-(3-[[(甲基硫烷基) 乙酰] 氨基] 苄基)-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

12) (6R, 7R)-3-(3-[[(乙酰硫烷基) 乙酰] 氨基] 苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

13) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-8-氧代-3-{3-[丙基-2-基(硫烷基乙酰) 氨基] 苄基}-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

14) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-3-{2, 3-二甲基-5-[(甲磺酰) 氨基] 苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

15) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-3-{2, 4-二甲基-5-[(甲磺酰) 氨基] 苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

16) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-3-{3-[甲基(甲磺酰) 氨基] 苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

17) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-3-{3-[(甲磺酰) 氨基] 苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

18) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-3-{3-甲氧基-5-[(甲磺酰) 氨基] 苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

19) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-3-{3-甲基-5-[(甲磺酰) 氨基] 苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

20) (6R, 7R)-3-(5-[[2-(乙酰硫烷基) 乙基] 氨磺酰]-2-甲基苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

21) (6R, 7R)-3-(3-[[2-(乙酰硫烷基) 乙基] (乙基) 氨磺酰] 苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基) 乙酰] 氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4. 2. 0] 辛-2-烯-2-羧酸;

22) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[2-甲氧基-5-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

23) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[3-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

24) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[2-甲基-5-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

25) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[3-(二甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

26) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[3-甲氧基-5-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

27) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[3-甲基-5-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;或

28) (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[2-甲基-4-(甲磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸。

18. 药物组合物,其包含如权利要求1所述的化合物或其药学可接受盐和药学可接受载体。

19. 一种通过下述来控制或治疗家畜中由革兰氏阴性病原体引发的感染的方法:向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学可接受盐。

20. 一种通过下述来控制或治疗哺乳动物中由诸如溶血性曼氏杆菌、出血败血性巴斯德菌和睡眠嗜组织菌的革兰氏阴性病原体引发的感染的方法:向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学可接受盐。

21. 一种通过下述来控制或治疗牛和猪中由诸如溶血性曼氏杆菌、出血败血性巴斯德菌和睡眠嗜组织菌的革兰氏阴性病原体引发的感染的方法:向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学可接受盐。

22. 一种通过下述来治疗由诸如溶血性曼氏杆菌、出血败血性巴斯德菌和睡眠嗜组织菌的革兰氏阴性病原体引发的牛呼吸系统疾病的方法:向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学可接受盐。

23. 一种通过下述来治疗由诸如溶血性曼氏杆菌、出血败血性巴斯德菌和睡眠嗜组织菌的革兰氏阴性病原体引发的猪呼吸系统疾病的方法:向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求1所述的化合物或其药学可接受盐。

用作抗菌剂的新型头孢菌素类

技术领域

[0001] 本发明提供新型头孢菌素衍生物、其类似物,其在哺乳动物中治疗感染的用途,含这些新型化合物的药物组合物,以及这些化合物的制备方法。

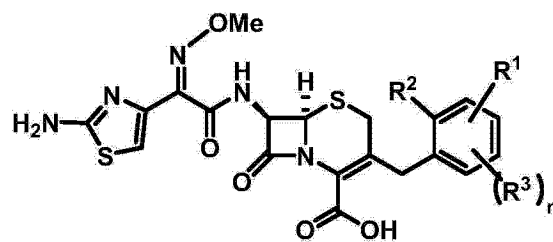
背景技术

[0002] 头孢菌素类是用于治疗细菌感染的广谱常用抗菌剂。对第二代和第三代头孢菌素类的抗性的出现和发展正威胁着产生对目前所有可用药物具有抗性的种。抗药菌种群正在增加,原因在于抗微生物药物在人类和动物中的各种应用的联合影响,这包括应用广谱的头孢菌素类。在动物健康领域,特别是在生产食品的动物中,尽管头孢菌素类目前用于治疗各种感染,但是围绕第二代和第三代头孢菌素类的应用仍存在大量的法规和公众关注,这是由于担忧抗药生物体,特别是大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、沙门氏菌 (*Salmonella*) 和弯曲杆菌属 (*Campylobacter*) 的抗药生物体会以食物中的污染物转移到人类健康。因此,对可选的新型头孢菌素类依然存在需求,该新型头孢菌素类对靶向病原体具有选择范围的抗菌功效,且对非目标病原体具体最小活性或无活性,以最小化抗药生物体的发展。这种性质的药物或兽医产品对人类、动物和环境具有最小程度的影响。本发明提供新型头孢菌素衍生物,其对哺乳动物中由诸如溶血性曼氏杆菌 (*Mannheimia haemolytica*)、出血败血性巴斯德菌 (*Pasteurella multocida*) 和睡眠嗜组织菌 (*Histophilus somni*) 的病原体引发的感染具有选择性。

发明内容

[0003] 本发明提供式 I 的化合物:

[0004]



I

[0005] 或其药学可接受的盐,其中:

[0006] R^1 是 $-NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-S(C=S)R^4$ 、 $-SC(=O)OR^4$ 、 $-SC(=O)NHR^4$ 、 $-SP(=O)(OR^4)_2$;或

[0007] R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-S(C=S)R^4$ 、 $-SC(=O)OR^4$ 、 $-SC(=O)NHR^4$ 、 $-SP(=O)(OR^4)_2$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-8}$ 烷基;或

[0008] R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-S(C=S)R^4$ 、 $-SC(=O)OR^4$ 、 $-SC(=O)NHR^4$ 、 $-SP(=O)(OR^4)_2$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-OC_{1-8}$ 烷基;

[0009] R^2 和 R^3 独立为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-N(R^4)_2$;或 R^1 和

R³ 连同它们所连接的碳原子一起形成芳基或杂芳基；

[0010] R⁴ 是 -H 或 -C₁₋₁₀ 烷基；

[0011] R⁵ 是 -SO₂R⁴、-C(=O)C₁₋₁₀ 烷基；

[0012] R⁶ 是 H、C₁₋₆ 烷基或 NR⁴R⁴；

[0013] 每次出现时，C₁₋₁₀ 烷基任选被 -OH、-CN、卤素、-NO₂、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-S(C=O)C₁₋₄ 烷基或 -O(C=O)C₁₋₄ 烷基取代；和

[0014] n 是 1、2 或 3。

[0015] 在另一方面，本发明还提供：

[0016] 药物组合物，其包含药学可接受载体和式 I 的化合物，

[0017] 通过下述来控制或治疗哺乳动物中由革兰氏阴性呼吸病原体引发的感染的方法：向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学可接受盐，

[0018] 通过下述来控制或治疗家畜中由革兰氏阴性病原体引发的感染的方法：向需要其的哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物或其药学可接受盐，

[0019] 治疗哺乳动物中由诸如溶血性曼氏杆菌、出血败血性巴斯德菌和睡眠嗜组织菌的革兰氏阴性病原体引发的感染的方法，

[0020] 治疗牛和猪中由诸如溶血性曼氏杆菌、出血败血性巴斯德菌和睡眠嗜组织菌的革兰氏阴性病原体引发的感染的方法，

[0021] 治疗由诸如溶血性曼氏杆菌、出血败血性巴斯德菌和睡眠嗜组织菌的革兰氏阴性呼吸病原体引发的牛呼吸系统疾病的方法，

[0022] 治疗由诸如溶血性曼氏杆菌、出血败血性巴斯德菌和睡眠嗜组织菌的革兰氏阴性呼吸病原体引发的猪呼吸系统疾病的方法，和

[0023] 制备本发明化合物的方法。

[0024] 发明详述

[0025] 关于上述化合物，以及贯穿整个说明书和权利要求，下述术语具有如下定义的含义。

[0026] 术语“卤素”是指氯、溴、氟和碘。

[0027] 各含烃部分中的碳原子含量由指明该部分中的最小和最大碳原子数的前缀表示，即，前缀 C_{i-j} 表示整数“i”到整数“j”个碳原子的部分（包括 i 和 j）。因此，例如，C₁₋₄ 烷基是指一到四个碳原子的烷基，包括一和四；C₁₋₆ 烷基是指一到六个碳原子的烷基，包括一和六；C₁₋₈ 烷基是指一到八个碳原子的烷基，包括一和八；C₁₋₁₀ 烷基是指一到十个碳原子的烷基，包括一和十；

[0028] 术语“烷基”是指直链支链和环状饱和一价烃基，但提到诸如“丙基”的单个基团时仅包括直链基团，支链异构体诸如“异丙基”或环状异构体诸如环丙基甲基或环戊基应特别指出。

[0029] 术语“芳基”是指具有 5-12 个碳原子的环状或多环芳环，并且其任选被选自的 -OH、-CN、卤素、-NO₂、C₁₋₄ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-S(C=O)C₁₋₄ 烷基或 -O(C=O)C₁₋₄ 烷基的 1-3 个基团取代。

[0030] 术语“杂芳基”是指具有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的芳香环状或多环体系。杂芳基任选被 1-3 个选自下述的基团取代：-OH、-CN、卤素、-NO₂、C₁₋₄ 烷基、-OC₁₋₆ 烷

基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-S(C=O)C₁₋₄ 烷基或 -O(C=O)C₁₋₄ 烷基。典型的杂芳基包括 2- 噻吩基或 3- 噻吩基；2- 呋喃基或 3- 呋喃基；2- 吡咯基或 3- 吡咯基；2- 咪唑基、4- 咪唑基或 5- 咪唑基；3- 吡唑基、4- 吡唑基或 5- 吡唑基；2- 噻唑基、4- 噻唑基或 5- 噻唑基；3- 异噻唑基、4- 异噻唑基或 5- 异噻唑基；2- 噁唑基、4- 噁唑基或 5- 噁唑基；3- 异噁唑基、4- 异噁唑基或 5- 异噁唑基；3-1, 2, 4- 三唑基或 5-1, 2, 4- 三唑基；4-1, 2, 3- 三唑基或 5-1, 2, 3- 三唑基；四唑基；2- 吡啶基、3- 吡啶基或 4- 吡啶基、3- 哒嗪基、4- 哒嗪基或 5- 哒嗪基、2- 吡嗪基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基或 5- 嘧啶基、2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基、5- 喹啉基、6- 喹啉基、7- 喹啉基或 8- 喹啉基、1- 异喹啉基、3- 异喹啉基、4- 异喹啉基、5- 异喹啉基、6- 异喹啉基、7- 异喹啉基或 8- 异喹啉基；2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、5- 吡啶基、6- 吡啶基或 7- 吡啶基；2- 苯并 [b] 噻吩基、3- 苯并 [b] 噻吩基、4- 苯并 [b] 噻吩基、5- 苯并 [b] 噻吩基、6- 苯并 [b] 噻吩基或 7- 苯并 [b] 噻吩基；2- 苯并噁唑基、4- 苯并噁唑基、5- 苯并噁唑基、6- 苯并噁唑基或 7- 苯并噁唑基；2- 苯并咪唑基、4- 苯并咪唑基、5- 苯并咪唑基、6- 苯并咪唑基或 7- 苯并咪唑基；2- 苯并噻唑基、4- 苯并噻唑基、5- 苯并噻唑基、6- 苯并噻唑基或 7- 苯并噻唑基。8-10 个原子的优选芳香稠合杂环包括但不限于 2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基、5- 喹啉基、6- 喹啉基、7- 喹啉基或 8- 喹啉基；1- 异喹啉基、3- 异喹啉基、4- 异喹啉基、5- 异喹啉基、6- 异喹啉基、7- 或 8- 异喹啉基；2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、5- 吡啶基、6- 或 7- 吡啶基；2- 苯并 [b] 噻吩基、3- 苯并 [b] 噻吩基、4- 苯并 [b] 噻吩基、5- 苯并 [b] 噻吩基、6- 苯并 [b] 噻吩基或 7- 苯并 [b] 噻吩基；2- 苯并噁唑基、4- 苯并噁唑基、5- 苯并噁唑基、6- 苯并噁唑基或 7- 苯并噁唑基；2- 苯并咪唑基、4- 苯并咪唑基、5- 苯并咪唑基、6- 苯并咪唑基或 7- 苯并咪唑基；2- 苯并噻唑基、4- 苯并噻唑基、5- 苯并噻唑基、6- 苯并噻唑基或 7- 苯并噻唑基。

[0031] 术语“哺乳动物”是指人类或动物，包括家畜和陪伴动物。措辞“陪伴动物 (companion animal 或 companion animals)”是指作为宠物而持有的动物。陪伴动物的实例包括猫、狗和马。术语“家畜”是指在农业设施中饲养或喂养以便产生诸如食物或纤维或其劳动等的产品的动物。在一些实施方式中，家畜适于被哺乳动物诸如人类消费。家畜动物的实例包括哺乳动物，诸如牛、山羊、马、猪、绵羊（包括羔羊）和兔，以及禽类，诸如鸡、鸭和土鸡。具体而言，本发明的家畜动物是指牛和猪。

[0032] 术语疾病的“控制”、“进行治疗”或“治疗 (treating 或 treatment)”包括：(1) 预防疾病，即使该疾病的临床症状或体征在可能暴露于或易于感染该疾病但还未经历或展示该疾病的症状 / 体征的哺乳动物中不发展；(2) 抑制疾病，即，阻止或降低该疾病或其临床症状 / 体征的发展；或 (3) 减轻该疾病，即，引起该疾病或其临床症状 / 体征的退行。

[0033] 术语“治疗有效量”指化合物的量当施用于哺乳动物以治疗疾病时足以实现对该疾病的治疗。“治疗有效量”取决于所述化合物、疾病及其严重程度以及待治疗哺乳动物的年龄、体重等将是可变的。

[0034] 术语“药学可接受”指适合用于哺乳动物、陪伴动物或家畜动物中。

[0035] 术语“前体药物”是指分子的生物可逆性衍生物，即，本发明式 I 的化合物。前体药物能改变药物的溶度、亲油性和体内分布。通过有意地改变这些关键性能，能够改进吸收、增强发作时间、降低首过代谢、允许开发水性 IV 制剂并实现靶向递送。另外，前体药物用于改进经皮给药、遮蔽味道、最小化注射疼痛、改善稳定性等。在药效团本身导

致递送性差的情况中,前体药物的能够用于补救高活性化合物的少数策略之一。能够通过本领域技术人员已知的标准方法制备的式 I 化合物的所有前体药物包括在本发明范围内。式 I 化合物的前体药物可按照描述于下述文献中的方法制备:“Prodrugs of phosphates, phosphonates, and phosphinates”, Krise JP, Stella VJ, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19: (2) 287-310 MAY 22 1996; “Targeted Prodrug Design to Optimize Drug Delivery”. Hyo-Kyung Han and Gordon Amidon. *AAPS PharmSci* 2000; 2(1) article 6; “Prodrugs”, L. Prokai and K. Prokai-Tatrai, Chapter 12 in Injectable Drug Development: Techniques to Reduce Pain and Irritation, Interpharm Press, Buffalo Grove, IN, 1999; “Improved oral drug delivery: Solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Fleisher D, Bong R, Stewart BH, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19: (2) 115-130 MAY 22 1996; 或 “Preparation and hydrolysis of water soluble, non-irritating prodrugs of pharmaceuticals with oxaalkanoic acids”, . Crooks, Peter Anthony; Cynkowski, Tadeusz; Cynkowska, Grazyna; Guo, Hong; Ashton, Paul. *PCT Int. Appl.* (2000), 65pp.

[0036] 具有相同的分子式但是性质或其原子结合顺序或者其原子在空间中的布置不同的化合物被称为“异构体”。

[0037] 本文所述化合物的所有单独的异构体(例如,顺式-、反式-、对映体或非对映体)以及任何混合物包括在本发明范围内。所有这些形式,包括对映体、非对映体、顺式、反式、合成(syn)、抗(anti)、溶剂合物(包括水合物)、互变异构体及其混合物都包括在所述化合物中。

[0038] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是 $-NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$, 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; 或 R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-OC_{1-8}$ 烷基。

[0039] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是 $-NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$, 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

[0040] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

[0041] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的甲基。

[0042] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是被 $-SH$ 或 $-S(C=O)CH_3$ 取代的甲基。

[0043] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是被 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基或 $-S(C=O)C_{1-4}$ 烷基取代的 $-NHC_{1-6}$ 烷基。

[0044] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0045] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^2 是 C_{1-4} 烷基。

[0046] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^3 是 H、OH、或者任选被 OH、CN、卤素、 NO_2 、 OC_{1-6} 烷基、SH、 SC_{1-4} 烷基、 $S(C=O)C_{1-4}$ 烷基或 $-O(C=O)C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0047] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^3 是 H, 或者任选被 OH、 OC_{1-4} 烷基、SH 或 SC_{1-4} 烷基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0048] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是 $-NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)NR^4R^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$, 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; 或 R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 的 $-OC_{1-8}$ 烷基; R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 以及 R^3 是 H 或任选被 OH、 OC_{1-4} 烷基、SH 或 SC_{1-4} 烷基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0049] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是 $-NR^4R^5$ 、 $-SO_2R^6$, 或者 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 以及 R^3 是 H 或任选被 OH、 OC_{1-4} 烷基、SH 或 SC_{1-4} 烷基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0050] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是被 $-SR^4$ 、 $-S(C=O)R^4$ 或 $-SO_2R^6$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 以及 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0051] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是被 $-SH$ 或 $-S(C=O)CH_3$ 取代的甲基; R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 以及 R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0052] 具体而言,本发明的化合物是式 I 的化合物,其中, R^1 是被 $-SH$ 或 $-S(C=O)CH_3$ 取代的甲基; R^2 是 H 或甲基; 以及 R^3 是 H 或甲基。

[0053] 本发明的实例包括:

[0054] 1) (6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0055] 2) (6R, 7R)-3-{4-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0056] 3) (6R, 7R)-3-{5-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0057] 4) (6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-2,6-二甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0058] 5) (6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-5-(羟甲基)-2,6-二甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0059] 6) (6R, 7R)-3-{4-[(乙酰硫烷基)甲基]-2,6-二甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0060] 7) (6R, 7R)-3-(3-[[(乙酰硫烷基)乙酰]氨基]-2-甲基苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0061] 8) (6R, 7R)-3-(5-[[(乙酰硫烷基)乙酰]氨基]-2-甲基苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0062] 9) (6R, 7R)-3-(4-[[(乙酰硫烷基)乙酰](丙基)氨基]苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

基)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0063] 10) (6R,7R)-3-(3-[(乙酰硫烷基)乙酰]氨基)苄基)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0064] 11) (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-(3-[(甲基硫烷基)乙酰]氨基)苄基)-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0065] 12) (6R,7R)-3-(3-[(乙酰硫烷基)乙酰]氨基)苄基)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0066] 13) (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-8-氧代-3-{3-[丙基-2-基(硫烷基乙酰)氨基]苄基}-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0067] 14) (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-{2,3-二甲基-5-[(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0068] 15) (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-{2,4-二甲基-5-[(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0069] 16) (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-{3-[甲基(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0070] 17) (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-{3-[(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0071] 18) (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-{3-甲氧基-5-[(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0072] 19) (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-{3-甲基-5-[(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0073] 20) (6R,7R)-3-(5-{[2-(乙酰硫烷基)乙基]氨磺酰}-2-甲基苄基)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0074] 21) (6R,7R)-3-(3-{[2-(乙酰硫烷基)乙基](乙基)氨磺酰}苄基)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0075] 22) (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]

氨基}-3-[2-甲氧基-5-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0076] 23) (6R, 7R)-7-{[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-[3-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0077] 24) (6R, 7R)-7-{[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-[2-甲基-5-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0078] 25) (6R, 7R)-7-{[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-[3-(二甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0079] 26) (6R, 7R)-7-{[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-[3-甲氧基-5-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

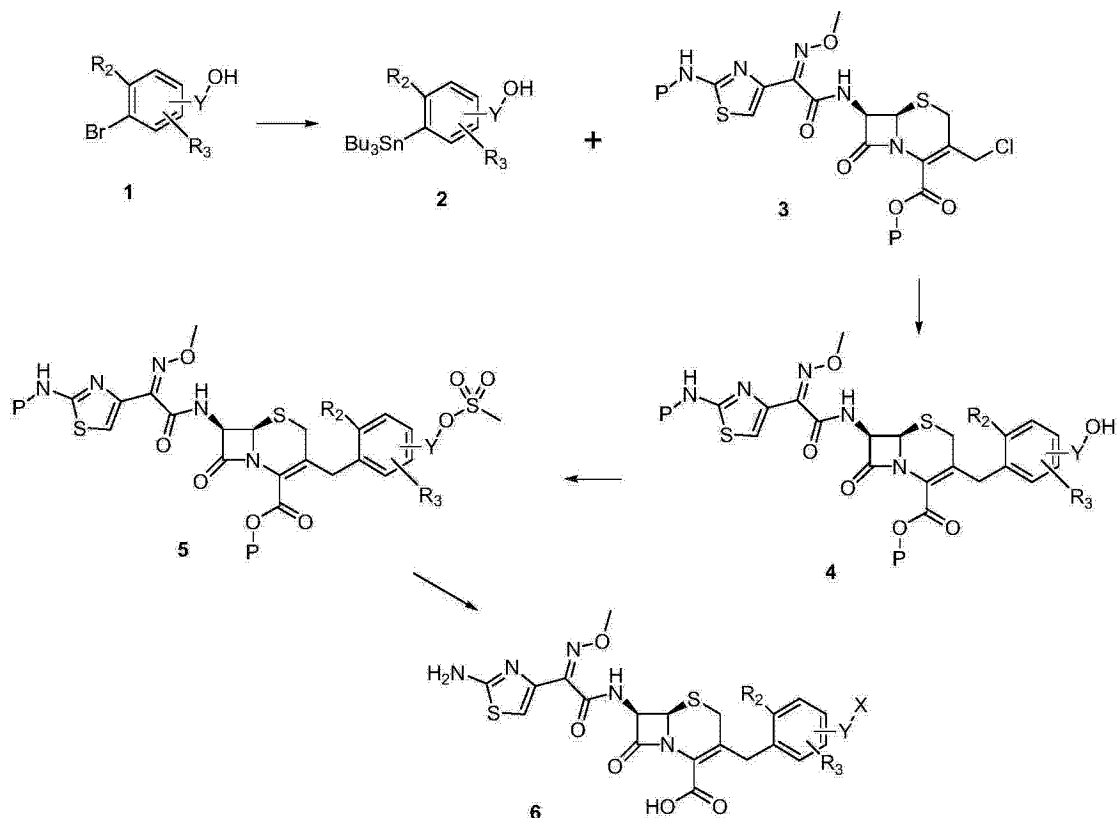
[0080] 27) (6R, 7R)-7-{[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-[3-甲基-5-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;或

[0081] 28) (6R, 7R)-7-{[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-3-[2-甲基-4-(甲磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸;

[0082] 下述反应方案阐述了本发明化合物的概述合成步骤。所有原材料通过这些方案中描述的步骤以及通过本领域技术人员已知的步骤制备。

[0083]

方案 I



[0084] 如方案 I 所示, 结构 (2) 的化合物可由芳基溴 (1) 在合适的溶剂 (诸如四氢呋喃 (THF)) 中, 在合适的有机锂试剂 (诸如丁基锂) 和合适的烷基氯化锡 (诸如三丁基氯化锡) 存在下, 在 $-78^{\circ}C$ 至室温之间的温度下持续数小时来制备。在该反应中, R^2 和 R^3 如先前所定义。Y 为 C_{1-8} 烷基。结构 (4) 的化合物可利用 Stille 偶联法, 通过合适的锡酸盐 (2) 与结构 (3) 的化合物 (按照 EP0416410 中所述的方法制备), 在合适的钯催化剂 (诸如三 (二亚苄基丙酮) 二钯) 和合适的膦配体 (诸如三 (2- 咪唑基) 膦), 在可达回流的升高温度下, 在合适的偶极非质子溶剂 (诸如 THF、1, 4- 二噁烷或 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮) 中的反应来合成。保护基可以是任何合适的基团, 诸如二碳酸二叔丁酯、对甲氧基苄基醚、对硝基苄基醚 (para-nitor benzyl ether) 或三苯基甲基。

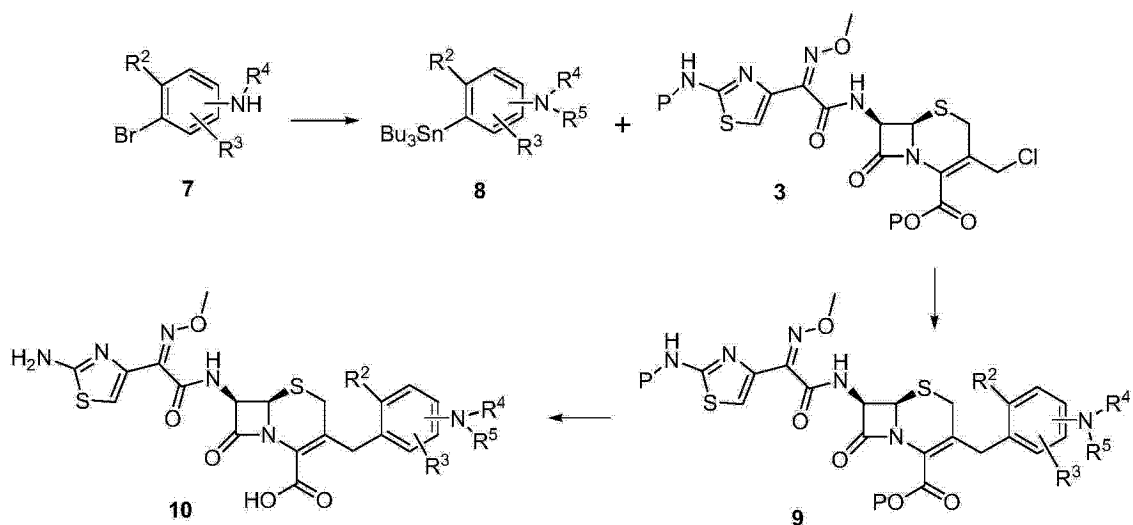
[0085] 通过在合适的受阻碱 (诸如二异丙基乙胺 (DIPEA) 或 2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶) 存在下在合适的溶剂 (诸如二氯甲烷 (DCM)) 中在 $-78^{\circ}C$ 与室温之间的温度下添加合适的甲磺酸化试剂 (诸如甲磺酰氯) 数小时, 可从结构 (4) 的化合物制备结构 (5) 的化合物。

[0086] 结构 (6) 的化合物可从结构 (5) 的化合物通过 S- 烷基化利用合适的亲核试剂之后去除保护基 P 来合成。在该反应中, X 是 SR^4 或 $S(C=O)R^4$ 。因此, 结构 (5) 的化合物可与合适的亲核试剂 (诸如硫代乙酸) 在合适的受阻碱 (诸如 DIPEA 或 2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶) 存在下在适宜的极性非质子溶剂 (诸如 DMF、THF、DMSO 或乙腈) 中, 在 $0^{\circ}C$ 至室温之间的温度下反应数小时。保护基 P 随后可通过本领域技术人员已知的步骤去除。例如, 当保护基 P 是二碳酸二叔丁酯或对甲氧基苄基醚时, 合适的去保护条件包括与酸 (诸如三氟乙酸) 在溶剂 (诸如二氯甲烷) 中在 $0^{\circ}C$ 至室温之间的温度下反应数小时。

[0087] 方案 II 阐述了制备本发明化合物的可选方法。

[0088]

方案 II



[0089] 在该反应中， R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如前所定义。P 是本领域技术人员已知的合适的保护基。如方案 II 所示，结构 (7) 的化合物可通过在合适的金属氢化物或有机锂碱（诸如，氢化钠或丁基锂）存在下，在极性质子溶剂（诸如 THF 或 DMF）中，在 -78°C 至室温的温度下，利用合适的亲电子试剂（诸如碘甲烷或甲磺酰氯），使相应的商业可得的苯胺 N-烷基化来制备。

[0090] 其中 R^4 为氢的结构 (8) 的化合物可通过结构 (7) 的化合物在合适的钯催化剂（诸如四三苯膦钯），在合适的非极性溶剂（诸如甲苯）中，在室温至回流的温度下，与合适的锡化（诸如双单丁基锡）反应数小时来制备。或者，胺部分上的氢可通过使结构 (8) 与羧酸衍生物（诸如商业可得的乙酰巯基乙酸），在偶联剂（诸如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯）和合适的受阻碱（诸如二异丙基乙胺或 2,2,6,6-四甲基哌啶）存在下，在合适的极性非质子溶剂（诸如 DMF 或 THF）中，在 0°C 至回流的温度下缩合数小时而被进一步取代。

[0091] 利用 Stille 偶联法，通过合适的锡酸盐 (8) 与结构 (3) 的化合物（可根据 EP0416410 中所述的方法制备），在合适的钯催化剂（诸如三（亚苄基丙酮）二钯）和合适的膦配体（诸如三（2-呋喃基）膦）存在下，在可达回流的升高温度下，在溶剂（诸如 THF 或 1,4-二噁烷）或偶极非质子溶剂（诸如 N-甲基-2-吡咯烷酮）中的反应，得到结构 (9) 的化合物。

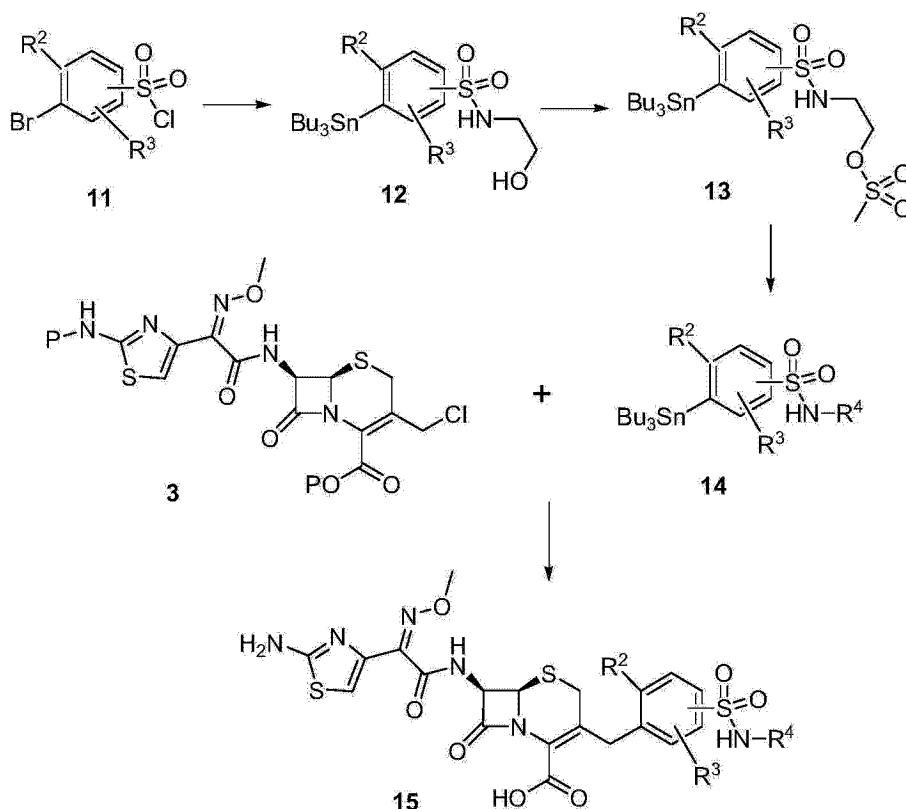
[0092] 本发明的结构 (10) 的化合物可从式 (9) 的化合物制备，其中 P 是通过本领域技术人员已知的步骤去保护的基。例如，当保护基 P 是二碳酸二叔丁酯、对甲氧基苄基醚、对硝基苄基醚或三苄基甲基时，合适的去保护条件包括在诸如二氯甲烷的溶剂中在 0°C 至室温的温度下与诸如三氟乙酸的酸反应数小时。

[0093] 方案 III 阐述了制备本发明化合物的另一种可选方法。

[0094]

方案 III

[0095]



[0096] 如方案 III 所示, 通过是商业可得的化合物 (11) 与诸如乙醇胺的合适的胺在合适的极性非质子溶剂 (诸如 THF 或 DMSO) 中, 在 -78°C 至回流的温度下反应数小时, 可制备结构 (12) 的化合物。所得磺酰胺然后与合适的锡化试剂 (诸如双三丁基锡) 在合适的钯催化剂 (诸如四三苯膦钯) 存在下, 在合适的非极性溶剂 (诸如甲酮) 中, 在室温至回流的温度下反应数小时。随后, 在合适的受阻碱 (诸如二异丙基乙胺 (DIPEA) 或 2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶) 存在下, 在合适的溶剂 (诸如二氯甲烷 (DCM)) 中, 在 -78°C 至室温的温度下, 添加合适的甲磺酰化试剂 (诸如甲酰氯) 数小时, 得到甲磺酰化合物 (13)。

[0097] 利用合适的亲核试剂, 结构 (14) 的化合物可从结构 (13) 的化合物通过 S- 烷基化来制备。因此, 结构 (14) 的化合物可与合适的亲核试剂 (诸如硫代乙酸) 在合适的受阻碱 (诸如 DIPEA 或 2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶) 存在下, 在合适的极性非质子溶剂 (诸如 DMF、THF、DMSO 或乙腈) 中, 在 0°C 至室温之间的温度下反应数小时。在方案 II 所述的步骤之后, 通过利用 Stille 偶联法和去保护条件, 得到本发明化合物 (15)。

[0098] 另外, 很多化合物具有通常需要利用保护基来衍生以避免不需要地副反应的活性官能团。例如, 在反应在分子中的不同部位进行时, 诸如醇、酸基团和胺的官能团通常被保护, 然后在所需的化学转化之后, 保护基随后被去除。这类保护基的应用可按照有机化学合成中的标准方法, 诸如如在 T. W. Green and P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, New York City: John Wiley & Sons, 1991 中所述的。因此, 例如, 可利用诸如下述的保护基以保护合适的氨基、羟基和相关反应性的其他基团: 羧酸酐基, 诸如甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基; 烷氧羰基, 诸如乙氧羰基、叔丁氧羰基 (BOC)、 β, β, β - 三氯乙氧羰基 (TCEC)、 β - 碘乙氧羰基; 芳氧羰基, 诸如苄氧羰基、对甲氧苄氧羰基、苯氧羰基; 三烷基甲硅烷基, 诸如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS), 以诸如下述的基团都可以采用: 三苯甲基、四氢吡喃基、乙烯氧基羰基、邻硝基苯硫基、二苯基膦基、对甲苯

磺酰和苄基。在目标合成反应完成之后,可通过本领域技术人员已知的的步骤去除保护基。例如,BOC基团可通过酸解去除,三苯甲基基团可通过酸解或氢解去除,TBDMS通过用氟根离子处理而去除,而TCEC通过用锌处理而去除。

[0099] 药物盐

[0100] 式I的化合物可以其天然形式或作为盐使用。在期望形成无毒的无毒酸式盐或碱式盐的情况下,施用作为药学可接受盐的化合物可以是适当的。式I化合物的药学可接受盐包括乙酸盐、抗坏血酸要、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、重硫酸盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、酮戊二酸盐(etoglutarate)、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐(glucaptate)、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、甘油磷酸盐、六氟磷酸盐、羟苯酰苯酸盐、盐酸化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐(naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、蔗糖盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0101] 组合物/制剂

[0102] 本发明的药物组合物可通过本领域已知的方法制备,例如,通过常规混合、溶解、成粒、制备锭剂、研磨、乳化、包囊、包裹(entrapping)、冻干法或喷雾干燥。

[0103] 按照本发明使用的药物组合可以常规方式利用一种或多种药学可接受载体(包括赋形剂和佐剂)来配制,所述载体有助于将活性化合物加工成制剂,其可以药物应用。适当的制剂取决于所选的给药途径。药学可接受的赋形剂和载体通常是本领域技术人员已知的并因此包括在本发明中。此类赋形剂和载体例如描述于“Remington's Pharmaceutical Sciences”,Mack Pub. Co., New Jersey(1991)中。

[0104] 本发明的制剂可以设计成短效的、快速释放的、长效的、延长释放的或者受控释放的。具体而言,本发明的制剂可以是延长释放形式。因此,药物制剂还可以被配制用于受控释放或用于缓慢释放。

[0105] 剂量

[0106] 适合用于本发明的药物组合物包括下述组合物,其中所包含的有效成分的量足以实现预期的目的,即,控制或治疗感染。更具体而言治疗有效量是指有效预防、减轻或改善感染的症状/体征或延长被治疗的对象的存活的化合物的量。

[0107] 取决于给药方式、特定化合物的效力和所期望的浓度,作为本发明化合物的活性组分在药物组合物及其单位剂型中的量可以是变化的或者可进行广泛调整。有效量的测定在本领域技术人员的能力范围内。一般而言,有效成分的量将在组合物重量的0.01%-99%之间。

[0108] 一般而言,治疗有效量的活性成分剂量将在约0.1mg至约20mg/kg体重/天范围内,优选约0.1至约5mg/kg体重/天。应理解,所述剂量取决于各对象的要求以及感染的严重程度可变。

[0109] 所需剂量可方便地以单剂量呈现,或者作为分开的剂量在适宜的间隔施用,例如,每天2、3、4或更多份亚剂量。此外,应理解,所施用的初始剂量可增加超出上述上限水平,以便迅速实现所需的血浆浓度。另一方面,取决于特定的情况,初始剂量可以小于最佳剂

量,且在治疗过程中日剂量可渐进增加。如果需要,日剂量还可分成多个剂量施用,例如每天 2-4 次。

[0110] 医学和兽医应用

[0111] 本发明的化合物提供新型头孢菌素抗菌剂,用于在牛中治疗由诸如溶血性曼氏杆菌 (*M. haem.*)、出血败血性巴斯德菌 (*P. multo*) 和睡眠嗜组织菌的革兰氏阴性呼吸病原体引发的牛呼吸系统疾病感染,且对诸如大肠杆菌 (*E. coli.*)、沙门氏菌和弯曲杆菌属的动物传染病病原体具有低相对抗菌活性。

[0112] 抗菌测定

[0113] 利用描述于 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That grow Aerobically; Approved Standard-Eighth Edition, M07-A8, Vol. 29 No. 2 Replaces M07-A7 Vol. 26 No. 2 中的工业标准技术,测定本发明的化合物对革兰氏阴性和革兰氏阳性生物体种类的抵抗性。评价结果示于表 I 中。所述数据证实对 BRD 病原体 *M. haem.* 和 *P. multo* 具有非常有利的抗菌活性,对大肠杆菌具有最小化活性。第五列显示超过 *P. multo* 的大肠杆菌选择性限度 (selectivity margin)。当将对这些分离物的活性与市售人类健康药物头孢吡肟 (在相同组中进行筛选) 的活性进行比较时,所示例的本发明化合物显示出对大肠杆菌具有超 200 倍的更大选择性。

[0114]

实施例	大肠杆菌 25922 (ug/mL)	溶血性曼氏 杆菌 43411 (ug/mL)	出血败血性 巴斯德菌 43719 (ug/mL)	大肠杆菌/出 血败血性巴 斯德菌
1	16	0.06	0.03	533
2	32	0.25	0.06	533
3	32	0.25	0.125	256
4	32	0.5	0.25	128
5	32	0.125	0.06	533
6	32	0.5	0.25	128
7	16	0.06	0.06	266
8	16	0.06	0.06	266
9	64	0.5	0.25	256
10	32	0.125	0.06	533
11	4	0.03	0.03	133
12	8	0.03	0.06	133
13	8	0.06	0.03	266
14	16	0.06	0.03	533
15	32	0.5	0.125	256
16	16	0.03	0.03	533

[0115]

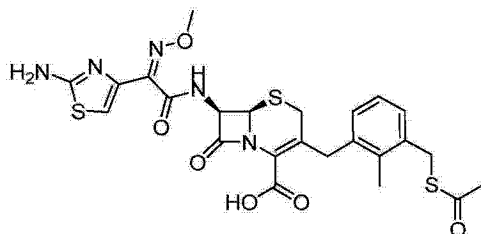
17	8	0.015	0.03	266
18	16	0.08	0.06	266
19	8	8	0.008	1000
20	64	0.25	0.25	256
21	32	0.125	0.03	1066
22	64	0.125	0.25	256
23	16	0.06	0.125	128
24	4	0.008	0.015	266
25	8	0.008	0.008	1000
26	4	0.008	0.015	266
27	8	0.008	0.015	533
28	4	0.06	0.03	133

[0116] 通过下述实施例进一步阐述本发明化合物的合成。所述实施例中所用的原材料和各种中间体可以得自商业来源,或者易于利用本领域技术人员熟知的方法从商业可得的有机化合物来制备。

实施例

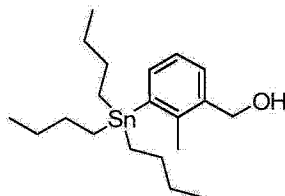
[0117] 实施例 1 (6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

[0118]



[0119] 步骤 1 [2-甲基-3-(三丁基锡烷基)苯基]甲醇的制备

[0120]

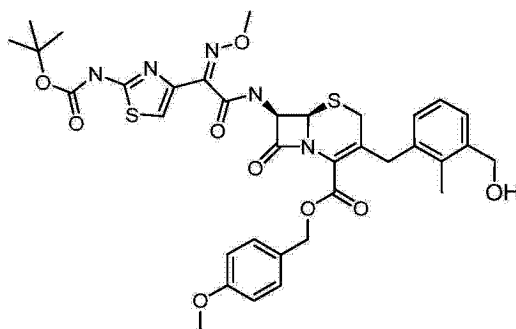


[0121] 在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 将丁基锂 (65.5mL, 164mmol) 滴加到 (3-溴-2-甲基苯基) 甲醇 (15.0g, 76.6mmol) 的 THF (165mL) 溶液中。在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 小时后, 加入三丁基氯化锡 (45.0mL, 164mmol), 并使混合物在 3 小时期间内达到室温, 然后搅拌 12 小时。 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入饱和氯化铵 (100mL) 然后是水 (100mL)。使混合物升至室温后, 将其用乙醚 ($3\times 100\text{mL}$) 萃取。经硫酸镁干燥合并的萃取物、过滤并在减压下去除溶剂, 得到为油状物的标题化合物, 将其通过柱色谱法纯化, 由净庚烷至 30% 乙酸乙酯 / 庚烷洗脱 (20.5g): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): 7.37-7.$

31 (2H), 7.20-7.17 (1H), 4.72 (2H), 2.42 (3H), 1.57-1.50 (6H), 1.39-1.31 (6H), 1.11-1.07 (6H), 0.90 (9H)。

[0122] 步骤2(6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-{2-[(叔丁氧羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[3-(羟甲基)-2-甲基苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸4-甲氧苄酯的制备

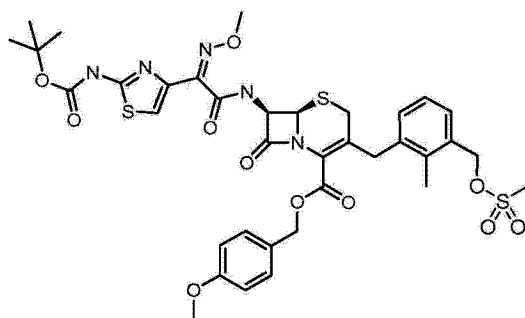
[0123]



[0124] 将三(2-呋喃基)膦(352mg, 1.50mmol)加至二噁烷(75mL)中的(6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-{2-[(叔丁氧羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-(氯甲基)-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸4-甲氧苄酯(描述于EP0416410中, 5.00g, 7.67mmol), 之后添加三(亚苄基丙酮)二钯(693mg, 0.75mmol), 然后添加[2-甲基-3-(三丁基锡烷基)苯基]甲醇(3.70g, 8.99mmol, 步骤1), 并将混合物加热至75°C, 保持24小时。使其冷却至室温后, 减压下去除溶剂, 得到标题化合物。利用柱色谱法纯化粗制材料, 由30%乙酸乙酯/庚烷至净乙酸乙酯洗脱, 得到固体(3.16g); m/z (CI) 738[M+H]⁺。

[0125] 步骤3(6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-{2-[(叔丁氧羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-(2-甲基-3-[(甲磺酰)氧基]甲基)苄基)-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸4-甲氧苄酯的制备

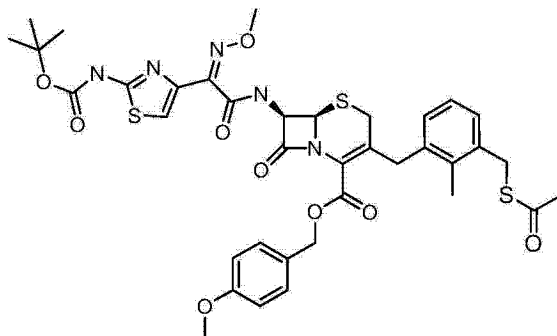
[0126]



[0127] 将甲磺酰氯(0.40mL, 5.10mmol)以及之后是DIPEA(1.18mL, 6.78mmol)添加至步骤2产物(2.50g, 3.39mmol)的DCM(26.1mL)的冰冷溶液中。在0°C搅拌16小时后, 用乙酸乙酯(30mL)稀释混合物, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下去除溶剂, 得到为固体的标题化合物(2.76g), 其无需进一步纯化而用于下一步中。 m/z (CI) 816[M+H]⁺。

[0128] 步骤4(6R, 7R)-3-[3-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基]-7-[[(2Z)-2-{2-[(叔丁氧羰基)氨基]-1,3-噻唑-4-基}-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸4-甲氧苄酯的制备

[0129]



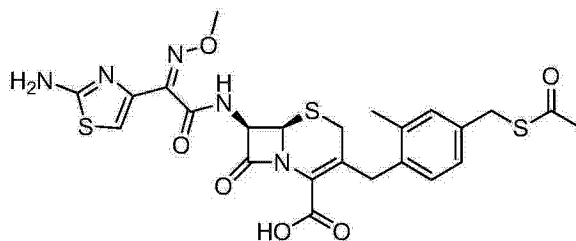
[0130] 在 0°C, 将硫代乙酸 (0.47mL, 6.37mmol) 以及之后是 DIPEA (0.56mL, 3.19mmol) 加至步骤 3 的产物 (2.6g, 3.2mmol) 的 DMF (20mL) 溶液中。搅拌 1.5 小时后, 添加乙酸乙酯。混合物用水洗, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下去除溶剂, 得到为残留物的标题化合物, 将其用柱色谱法进一步纯化, 由净庚烷至净 EtOAc 洗脱, 得到固体: (2.3g); m/z (CI) 796 [M+H]⁺.

[0131] 步骤 5 (6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基}-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

[0132] 将 TFA (10mL) 加至步骤 4 的产物 (2.00g, 2.51mmol) 的 DCM (20mL) 溶液中。3 小时后, 用甲苯 (10mL) 稀释反应混合物, 减压下去除溶剂, 并利用反相柱色谱法纯化所得的油状物, 由净水至净 MeCN 洗脱, 得到为浅黄色固体的标题化合物 (750mg)。¹HNMR (DMSO-d₆): 9.65 (1H), 7.20-6.97 (3H), 6.78 (1H), 5.76-5.70 (1H), 5.18 (1H), 4.15 (2H), 3.85 (3H), 3.80 (2H), 3.37 (1H), 3.15 (1H), 2.34 (3H), 2.16 (3H), m/z (CI) 576 [M+1]⁺.

[0133] 实施例 2 (6R, 7R)-3-[4-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基]-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

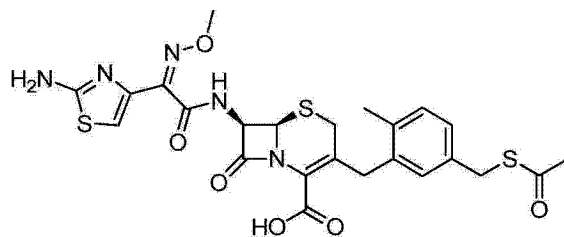
[0134]



[0135] 按照实施例 1 步骤 1-5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是采用商业可得的 (4-溴-3-甲基苄基) 甲醇作为中间体, 得到标题化合物。 (31mg) ¹HNMR (DMSO-d₆): 9.56 (1H), 6.94-7.01 (3H), 6.71 (1H), 5.65 (1H), 5.11 (1H), 3.97 (2H), 3.78 (3H), 3.66 (2H), 3.29 (1H), 3.09 (1H), 2.27 (3H), 2.13 (3H), m/z (CI) 576 [M+H]⁺.

[0136] 实施例 3 (6R, 7R)-3-[5-[(乙酰硫烷基)甲基]-2-甲基苄基]-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

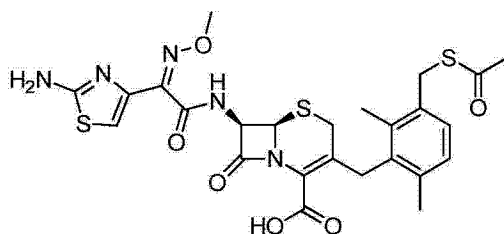
[0137]



[0138] 按照实施例 1 步骤 1-5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是采用商业可得的 3-溴-4-甲基苄基醇作为中间体, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆): 9.63 (1H), 7.06 (3H), 6.79 (1H), 5.71 (1H), 5.17 (1H), 4.03 (2H), 3.85-4.03 (4H), 3.70 (1H), 3.23 (2H), 2.33 (3H), 2.19 (3H), m/z (CI) 576 [M+H]⁺。

[0139] 实施例 4(6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-2,6-二甲基苄基}-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

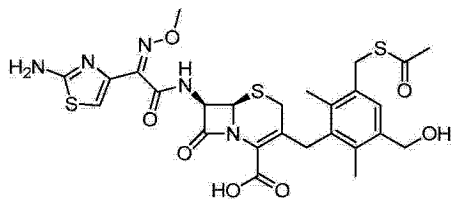
[0140]



[0141] 按照实施例 1 步骤 1-5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是采用 (3-溴-2,4-二甲基苄基) 甲醇 (描述于 W010129379 中) 作为中间体, 得到标题化合物。¹HNM R (DMSO-d₆): 9.57 (1H), 7.12 (1H), 6.99 (1H), 6.77 (1H), 5.69 (1H), 5.12 (1H), 4.13 (2H), 4.07 (2H), 3.96 (2H), 3.84 (3H), 2.93 (2H), 2.35 (3H), 2.24 (3H), 2.18 (3H), m/z (CI) 590 [M+H]⁺。

[0142] 实施例 5(6R, 7R)-3-{3-[(乙酰硫烷基)甲基]-5-(羟甲基)-2,6-二甲基苄基}-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

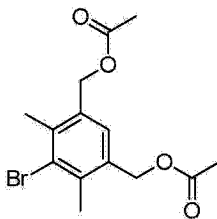
[0143]



[0144] 按照实施例 1—步骤 2-5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是采用实施例 5 步骤 3 的产物作为中间体, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆): 9.57 (1H), 7.22 (1H), 6.77 (1H), 5.66 (1H), 5.11 (1H), 4.43 (2H), 4.13 (3H), 3.96 (1H), 2.89 (2H), 2.34 (3H), 2.16 (3H), 2.13 (3H), m/z (CI) 620 [M+H]⁺。

[0145] 步骤 1 (5-溴-4,6-二甲苯-1,3-二基) 二甲烷二基二乙酸酯的制备

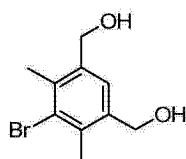
[0146]



[0147] 将醋酸钠 (33.6g, 389mmol) 加至 3-溴-1,5-双(氯甲基)-2,4-二甲苯 (描述于 W008151288 中, 54.8g, 194mmol) 的 DMF (120mL) 溶液中并将混合物加热至 80°C, 持续 16 小时。将混合物冷却至室温并添加水 (100mL)。过滤浆液, 用水 (200mL) 洗涤并在真空中于 45°C 干燥 48 小时, 得到固体 (61.4g)。¹HNMR(DMSO-d₆): 7.31 (1H), 5.11 (4H), 2.37 (6H), 2.05 (6H)。

[0148] 步骤 2 (5-溴-4,6-二甲苯-1,3-二基) 二甲醇的制备

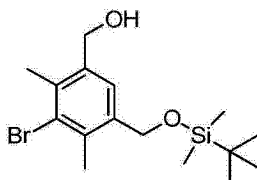
[0149]



[0150] 将氢氧化钾 (24.1g, 429mmol) 加至 (5-溴-4,6-二甲苯-1,3-二基) 二甲烷二基二乙酸酯 (61.4g, 186.4mmol) 在甲醇 (300mL) 中的混合物中, 并将该混合物加热至 50°C, 持续 1 小时。减压下去除溶剂, 用水 (600mL) 和 3N 盐酸 (175mL) 稀释该固体。将混合物搅拌 10 分钟, 过滤沉淀物并在真空炉中干燥过夜, 得到固体 (42.9g)。¹HNMR(DMSO-d₆): 7.35 (1H), 5.15 (2H), 4.50 (4H), 2.35 (6H)。

[0151] 步骤 3 [3-溴-5-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]-2,4-二甲基苯基] 甲醇的制备

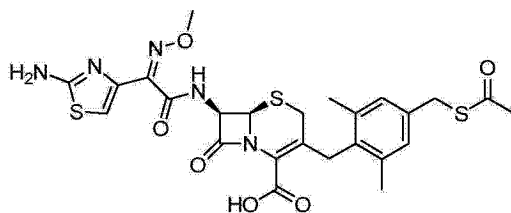
[0152]



[0153] 室温下将叔丁基二甲基氯硅烷 (6.15g, 408.8mmol)、咪唑 (3.15g, 44.9mmol) 和 DMAP (0.05g, 0.41mmol) 加至 (5-溴-4,6-二甲苯-1,3-二基) 二甲醇 (10.0g, 41mmol) 溶液中并将混合物搅拌 16 小时。混合物用水 (400mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (1400mL) 萃取。有机物用 1N 盐酸 (200mL)、饱和碳酸氢钠 (200mL) 洗涤, 并经硫酸钠干燥, 减压去除溶剂, 得到湿固体。固体用庚烷 (50mL) 稀释、过滤并用庚烷 (10mL) 洗涤, 得到白色固体 (3.75g)。¹H NMR(DMSO-d₆): 7.30 (1H), 5.05 (1H), 4.62 (2H), 4.40 (2H), 2.22 (6H), 0.82 (9H), 0.10 (6H)。

[0154] 实施例 6 (6R, 7R)-3-{4-[(乙酰硫烷基)甲基]-2,6-二甲基苄基}-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

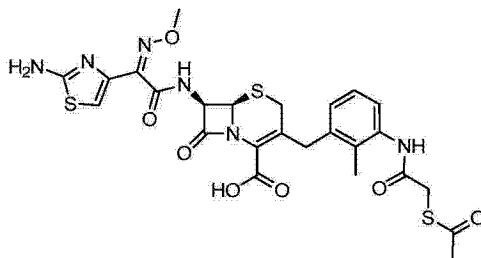
[0155]



[0156] 按照实施例 1 步骤 1-5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是采用商业可得的作为中间体 (4-溴-3,5-二甲基苯基) 甲醇, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆): 9.58 (1H), 6.94 (2H), 6.78 (1H), 5.66 (1H), 5.11 (1H), 4.02 (2H), 3.92 (2H), 3.84 (3H), 2.95 (2H), 2.35 (3H), 2.21 (6H), m/z (CI) 590 [M+H]⁺。

[0157] 实施例 7(6R,7R)-3-(3-[[[(乙酰硫烷基)乙酰]氨基]-2-甲基苄基]-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

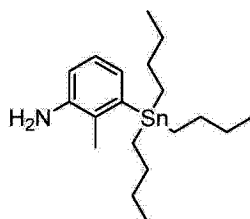
[0158]



[0159] 按照实施例 1 步骤 2 和 5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是采用实施例 7 步骤 2 的产物作为中间体, 得到标题化合物。(58mg)¹HNMR (DMSO-d₆) 9.60 (1H), 9.56 (1H), 7.10 (1H), 7.04 (1H), 6.90 (1H), 6.74 (1H), 5.67 (1H), 5.12 (1H), 3.79 (3H), 3.77 (2H), 3.74 (1H), 3.32 (1H), 3.10 (1H), 2.32 (3H), 2.02 (3H), m/z (CI) 618.7 [M+H]⁺。

[0160] 步骤 12-甲基-3-(三丁基锡烷基)苯胺的制备

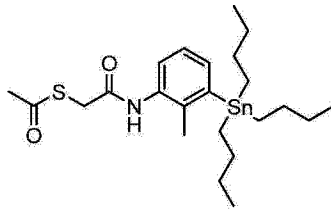
[0161]



[0162] 2-氨基-6-溴甲苯 (商业可得, 1.00g, 5.38mmol)、双三丁基锡 (3.86g, 6.45mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0.62g, 0.54mmol) 在微波反应管形瓶中混合在一起并在 120°C 加热 8 小时。减压下去除溶剂, 并利用柱色谱法纯化所得黑色油状物, 由净庚烷至净 EtOAc 洗脱, 得到为澄清油状物的标题化合物: (2.51g) m/z (CI) 396 [M+H]⁺。

[0163] 步骤 2S-(2-[[2-甲基-3-(三丁基锡烷基)苯基]氨基]-2-氧代乙基)硫代乙酸酯 (ethanethioate) 的制备

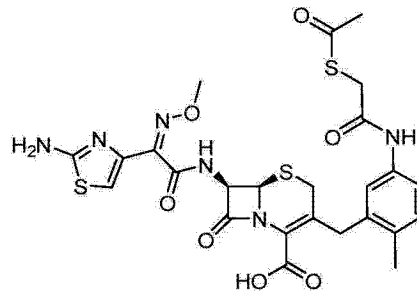
[0164]



[0165] 在 0℃, 将 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (3.20g, 8.24mmol) 然后是 DIPEA (2.43mL, 13.9mmol) 加至 2-甲基-3-(三丁基锡烷基)苯胺 (2.51g, 6.34mmol) 和商业可得的乙酰巯基乙酸 (0.94g, 6.97mmol) 的 THF (31.7mL) 溶液中, 将反应混合物搅拌 2 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤两次, 然后用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将粗制物进一步利用柱色谱法纯化, 由净庚烷至净 EtOAc 洗脱, 得到油状残留物: (2.49g) m/z (CI) 512.1 [M+H]⁺。

[0166] 实施例 8(6R, 7R)-3-(5-[[[(乙酰硫烷基)乙酰]氨基]-2-甲基苄基]-7-[[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸)的制备

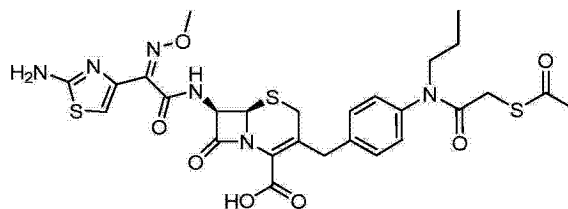
[0167]



[0168] 按照实施例 7 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴-4-甲基苯胺的产物作为原材料, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆): 10.15 (1H), 9.64 (1H), 7.42 (1H), 7.27 (1H), 7.08 (1H), 6.79 (1H), 5.73-5.70 (1H), 5.14 (1H), 3.90-3.72 (7H), 3.32 (1H), 3.16 (1H), 2.37 (3H), 2.19 (3H), m/z (CI) 619 [M+1]⁺。

[0169] 实施例 9(6R, 7R)-3-(4-[[[(乙酰硫烷基)乙酰](丙基)氨基]苄基]-7-[[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸)的制备

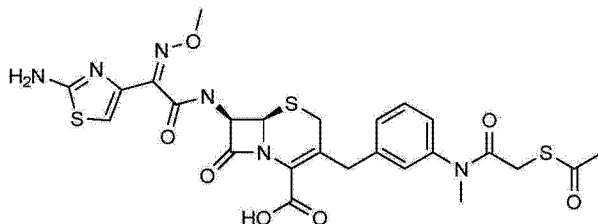
[0170]



[0171] 按照实施例 7 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 4-溴-N-丙基苯胺, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆): 9.62 (1H), 8.13 (1H), 7.37 (2H), 7.32 (2H), 7.16 (1H), 6.76 (1H), 6.73 (1H), 5.74 (1H), 5.20 (1H), 3.99 (1H), 3.83 (3H), 3.48-3.60 (3H), 3.21 (1H), 2.27 (3H), 1.39 (2H), 0.81 (3H), m/z (CI) 647 [M+H]⁺。

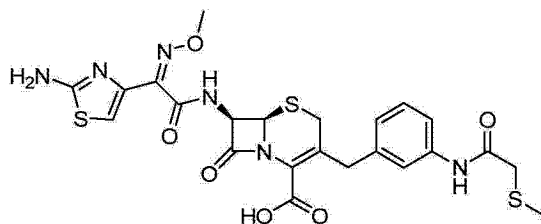
[0172] 实施例 10(6R, 7R)-3-(3-[[[(乙酰硫烷基)乙酰](甲基)氨基]苄基]-7-[[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸)的制备

基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备
[0173]



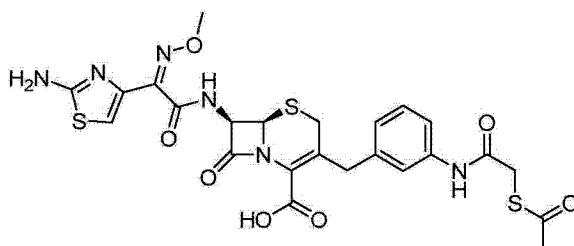
[0174] 按照实施例 7 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴-N-甲基苯胺, 得到标题化合物。¹HNMR(DMSO-d₆): 9.55(1H), 7.37(1H), 7.18-7.26(3H), 6.70(1H), 5.67(1H), 5.12(1H), 3.87(1H), 3.77(3H), 3.63(1H), 3.47(1H), 3.10-3.20(3H), 2.22(3H), m/z(CI) 619[M+H]⁺。

[0175] 实施例 11(6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-(3-[[(甲基硫烷基)乙酰]氨基]苄基)-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备
[0176]



[0177] 按照实施例 7 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用 3-(三丁基锡烷基)苯胺 (描述于 W08907097 中) 和商业可得的 (甲硫基)乙酸, 得到标题化合物。¹HNMR(DMSO-d₆): 10.05(1H), 9.61(1H), 7.54(1H), 7.45(1H), 7.25(1H), 6.98(1H), 6.77(1H), 5.72(1H), 5.17(1H), 3.94(1H), 3.84(3H), 3.57(1H), 3.48(1H), 3.25(2H), 3.20(1H), 2.16(3H), m/z(CI) 577[M+H]⁺。

[0178] 实施例 12(6R, 7R)-3-(3-[[(乙酰硫烷基)乙酰]氨基]苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备
[0179]

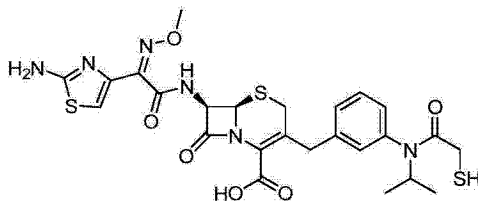


[0180] 按照实施例 7 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用 3-(三丁基锡烷基)苯胺 (描述于 W007124435 中) 和商业可得的乙酰硫基乙酸, 得到标题化合物。¹HNMR(DMSO-d₆): 10.05(1H), 9.61(1H), 7.54(1H), 7.45(1H), 7.25(1H), 6.98(1H), 6.77(1H), 5.72(1H), 5.17(1H), 3.94(1H), 3.84(3H), 3.57(1H), 3.48(1H), 3.25(2H), 3.20(1H), 2.16(3H), m/

z (CI) 577 [M+H]⁺。

[0181] 实施例 13 (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-3-[3-[丙基-2-基(硫烷基乙酰)氨基]苄基]-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

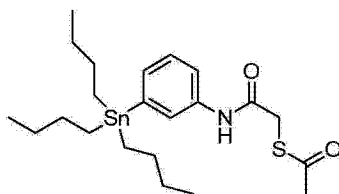
[0182]



[0183] 按照实施例 1 步骤 2 和 5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用实施例 13 步骤 2 的产物作为中间体, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆): 10.07 (1H), 9.60 (1H), 7.51 (1H), 7.45 (1H), 7.25 (1H), 6.98 (1H), 6.76 (1H), 5.73 (1H), 5.16 (1H), 3.97 (1H), 3.81-3.85 (4H), 3.56 (1H), 3.47 (1H), 3.32 (2H), 3.08 (1H), 1.23 (6H), m/z (CI) 605 [M+H]⁺。

[0184] 步骤 1S-(2-氧代-2-[[3-(三丁基锡烷基)苄基]氨基]乙基)硫代乙酸酯的制备

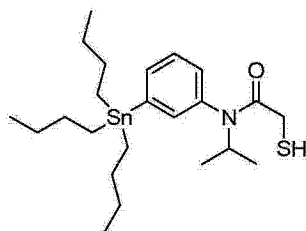
[0185]



[0186] 按照实施例 7 步骤 2 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用 3-(三丁基锡烷基)苯胺 (描述于 W007124435 中) 和商业可得的乙酰巯基乙酸, 得到标题化合物: (1.03g) m/z (CI) 498 [M+H]⁺。

[0187] 步骤 2N-(丙-2-基)-2-硫烷基-N-[3-(三丁基锡烷基)苄基]乙酰胺的制备

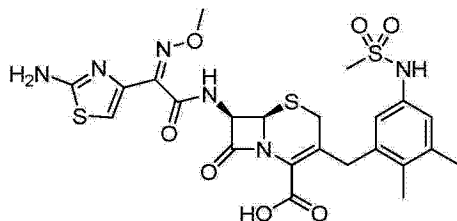
[0188]



[0189] 将氢氧化钠 (60mg, 1.50mmol) 加至步骤 1 的产物 (500mg, 1.00mmol) 和异丙基溴 (113 μL, 1.20mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物中。在室温搅拌过夜后, 将混合物在盐水与乙酸乙酯之间进行分配。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 减压下去除羟基, 得到油状物。将粗制物进一步利用柱色谱法纯化, 由净庚烷至净 EtOAc 洗脱, 得到油状残留物: (150mg); m/z (CI) 498 [M+H]⁺。

[0190] 实施例 14 (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-{2,3-二甲基-5-[(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

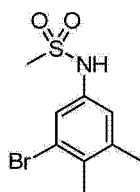
[0191]



[0192] 按照实施例 1 步骤 2 和 5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用实施例 14 步骤 2 的产物作为中间体, 得到标题化合物: (50mg) ^1H NMR (DMSO- d_6): 9.59 (1H), 9.43 (1H), 6.91-6.93 (2H), 6.76 (1H), 5.70 (1H), 5.13 (1H), 3.94 (1H), 3.84 (3H), 3.74 (1H), 3.28 (1H), 3.18 (1H), 2.92 (3H), 2.22 (3H), 2.08 (3H), m/z (CI) 595 [M+H] $^+$ 。

[0193] 步骤 1N-(3-溴-4,5-二甲基苯基) 甲烷磺酰胺的制备

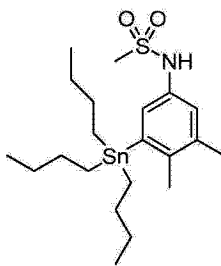
[0194]



[0195] 在 0°C, 将甲磺酰氯 (1.15mL, 15.0mmol) 加至 DCM(40mL) 中的 3-溴-4,5-二甲基苯胺 (2.0g, 10.0mmol) 和吡啶 (6.4mL, 79.3mmol) 中。升至室温后, 将混合物搅拌 3 小时。添加水并将混合物用 6M HCl 洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发, 产生残留物, 其通过柱色谱法在硅胶上纯化, 用 15%EtOAc/ 庚烷洗脱, 得到标题化合物: (1.5g) ^1H NMR (DMSO- d_6): 7.28 (1H), 6.98 (1H), 6.45 (1H), 2.99 (3H), 2.31 (6H)。

[0196] 步骤 2N-[3,4-二甲基-5-(三丁基锡烷基) 苯基] 甲烷磺酰胺的制备

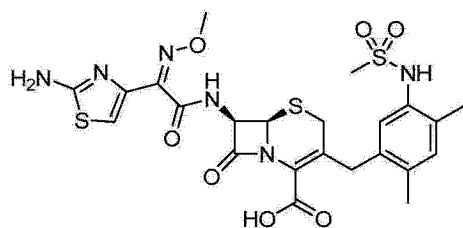
[0197]



[0198] 按照实施例 7—步骤 1 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用 (实施例 14) 步骤 1 的产物, 得到标题化合物: (0.8g) m/z (CI) 486 [M-H]。

[0199] 实施例 15 (6R, 7R)-7-[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[2,4-二甲基-5-[(甲磺酰)氨基]苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

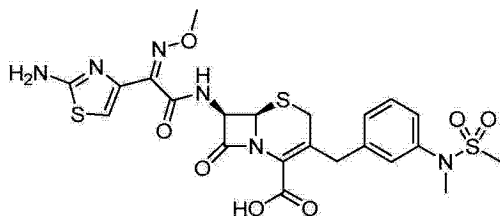
[0200]



[0201] 按照实施例 14 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 5-溴-2,4-二甲基苯胺作为中间体, 得到标题化合物。¹HNMR(DMSO-d₆): 9.59(1H), 8.94(1H), 7.03-7.05(2H), 6.76(1H), 5.72(1H), 5.15(1H), 3.84(1H), 3.83(3H), 3.70(1H), 3.39(1H), 3.29(1H), 2.92(3H), 2.24(3H), 2.18(3H), m/z(CI) 595[M+H]⁺。

[0202] 实施例 16(6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-{3-[甲基(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

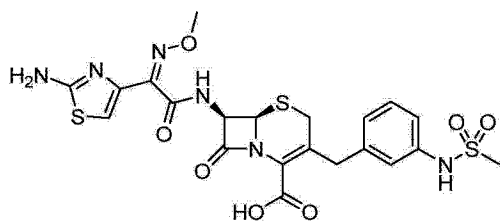
[0203]



[0204] 按照实施例 14 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用 N-(3-溴苯基)-N-甲基甲烷磺酰胺 (描述于 W006015829 中) 作为中间体, 得到标题化合物。¹HNMR(DMSO-d₆): 9.55(1H), 7.20-7.31(3H), 7.14(1H), 6.69(1H), 5.65(1H), 5.10(1H), 3.85(1H), 3.75-3.78(4H), 3.41-3.54(2H), 3.15(3H), 2.87(3H), m/z(CI) 581[M+H]⁺。

[0205] 实施例 17(6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-{3-[(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

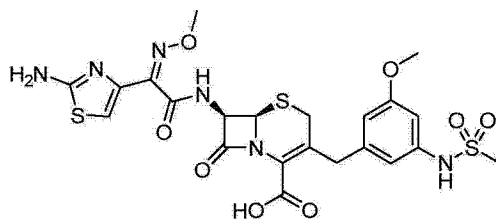
[0206]



[0207] 按照实施例 14 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 N-(3-溴苯基)甲烷磺酰胺作为中间体, 得到标题化合物。¹HNMR(DMSO-d₆): 9.73(1H), 9.63(1H), 7.26(1H), 7.14(1H), 7.07(1H), 7.00(1H), 5.72(1H), 5.16(1H), 3.91(1H), 3.85(3H), 3.60(1H), 3.48(1H), 3.20(1H), 2.99(3H), m/z(CI) 580[M+H]⁺。

[0208] 实施例 18(6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-{3-甲氧基-5-[(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

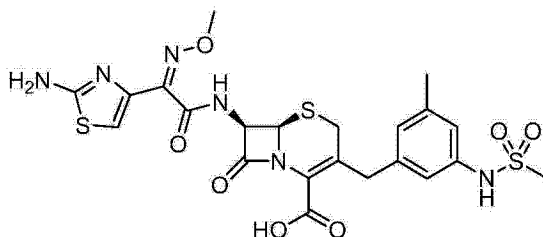
[0209]



[0210] 按照实施例 14 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴-5-甲氧基苯胺, 得到标题化合物。LCMS: m/z (CI) 597 ($[M+H]^+$)。

[0211] 实施例 19 (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-{3-甲基-5-[(甲磺酰)氨基]苄基}-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

[0212]

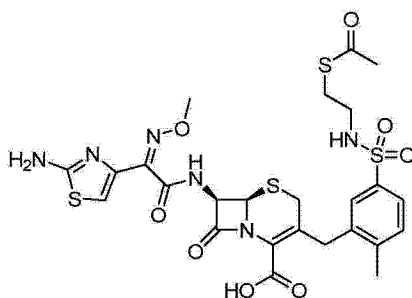


[0213] 按照实施例 14 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴-5-甲基苯胺, 得到标题化合物。

[0214] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.65 (1H), 6.95 (1H), 6.89 (1H), 6.82 (2H), 5.73-5.68 (1H), 5.16 (1H), 3.90-3.81 (4H), 3.58 (1H), 3.46 (1H), 3.21 (1H), 2.97 (3H), 2.25 (3H), m/z (CI) 581 $[M+1]^+$ 。

[0215] 实施例 20 (6R, 7R)-3-(5-[[2-(乙酰硫烷基)乙基]氨磺酰]-2-甲基苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

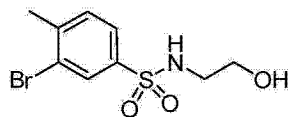
[0216]



[0217] 按照实施例 1 步骤 2-5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用实施例 20 步骤 2 的产物作为中间体, 得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.63 (1H), 7.76 (1H), 7.58 (2H), 7.4 (1H), 6.76 (1H), 5.74 (1H), 5.17 (1H), 3.8-4.0 (4H), 3.25 (2H), 2.85 (4H), 2.3 (6H), m/z (CI) 669 $[M+H]^+$ 。

[0218] 步骤 13-溴-N-(2-羟乙基)-4-甲基苯磺酰胺的制备

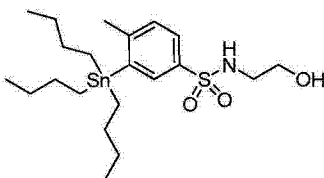
[0219]



[0220] 在 0℃, 将乙醇胺 (3.67g, 60.1mmol) 加至商业可得的 3-溴-4-甲基苯磺酰氯 (13.5g, 50.1mmol) 的 THF(100mL) 溶液中。搅拌 1 小时后, 用盐水洗涤混合物, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物: (12.5g) m/z (CI) 295 [M+1]⁺。

[0221] 步骤 2N-(2-羟乙基)-4-甲基-3-(三丁基锡烷基) 苯磺酰胺的制备

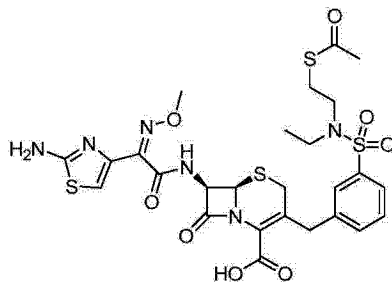
[0222]



[0223] 按照实施例 7 步骤 1 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用实施例 20 步骤 1 的产物作为中间体, 得到标题化合物: (0.72g) m/z (CI) 505 [M+H]⁺。

[0224] 实施例 21(6R, 7R)-3-(3-[[2-(乙酰硫烷基)乙基](乙基)氨基磺酰]苄基)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

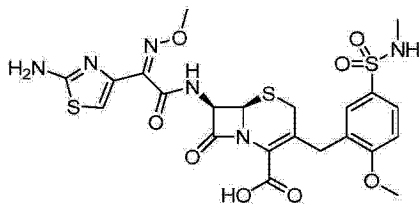
[0225]



[0226] 按照实施例 20 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴苯磺酰氯和商业可得的 2-(乙氨基)乙醇, 得到标题化合物。(230mg) ¹HNMR (DMSO-d₆): 9.57 (1H), 7.5-7.8 (4H), 6.77 (1H), 6.83 (0.3H), 5.75 (0.7H), 5.55 (0.3H), 5.18 (1H), 4.28 (2H), 4.03 (0.7H), 3.84 (3H), 3.4-3.7 (4H), 3.17 (6H), 1.01 (3H), m/z (CI) 703 [M+Na]⁺。

[0227] 实施例 22(6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[2-甲氧基-5-(甲基氨基磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸的制备

[0228]

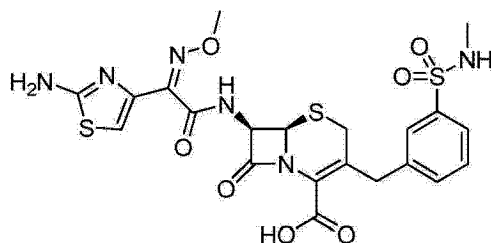


[0229] 按照实施例 14 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用 3-溴-4-甲氧基-N-甲基苯磺酰胺 (描述于 W005073244 中) 作为中间体, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO

$-d_6$): 9.66 (1H), 7.83-7.36 (4H), 6.80 (1H), 5.78-5.72 (1H), 5.19 (1H), 4.03 (1H), 3.85 (3H), 3.70 (1H), 3.52 (1H), 3.19 (1H), 2.41 (3H), m/z (CI) 567 $[M+1]^+$ 。

[0230] 实施例 23 (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[3-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

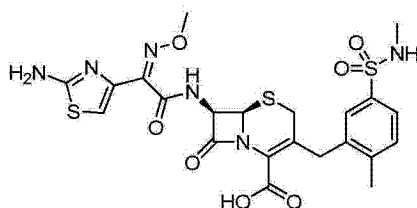
[0231]



[0232] 按照实施例 14 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴-N-甲基苯磺酰胺作为中间体, 得到标题化合物。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 9.66 (1H), 7.83-7.36 (4H), 6.80 (1H), 5.78-5.72 (1H), 5.19 (1H), 4.03 (1H), 3.85 (3H), 3.70 (1H), 3.52 (1H), 3.19 (1H), 2.41 (3H), m/z (CI) 567 $[M+1]^+$ 。

[0233] 实施例 24 (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[2-甲基-5-(甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

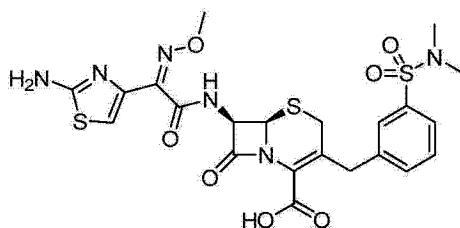
[0234]



[0235] 按照实施例 14 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴-N-4-di 甲基苯磺酰胺作为中间体, 得到标题化合物。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 9.59 (1H), 7.49 (1H), 7.33 (1H), 7.25 (1H), 6.69 (1H), 5.70-5.63 (1H), 5.11 (1H), 3.87 (1H), 3.76 (3H), 3.70 (1H), 3.28 (1H), 3.13 (1H), 2.32 (3H), 2.25 (3H), m/z (CI) 581 $[M+1]^+$ 。

[0236] 实施例 25 (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[3-(二甲基氨磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

[0237]

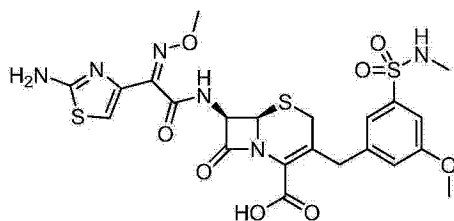


[0238] 按照实施例 20 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴-N,N-二甲基苯磺酰胺作为中间体, 得到标题化合物。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 9.68 (1H), 7.7

0 (1H), 7.64-7.60 (3H), 6.81 (1H), 5.77-5.72 (1H), 5.18 (1H), 4.04 (1H), 3.88 (3H), 3.73 (1H), 3.55 (1H), 3.20 (1H), 2.59 (6H), m/z (CI) 581 [M+1]⁺.

[0239] 实施例 26 (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[3-甲氧基-5-(甲基磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

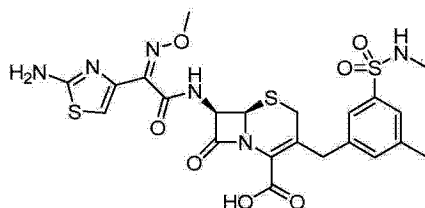
[0240]



[0241] 按照实施例 20 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴-5-甲氧基苯磺酰氯和商业可得的 N-甲胺, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆): 9.67 (1H), 7.31 (1H), 7.16 (1H), 7.11 (1H), 6.80 (1H), 5.77-5.71 (1H), 5.19 (1H), 3.98 (1H), 3.85 (3H), 3.81 (3H), 3.67 (1H), 3.53 (1H), 3.21 (1H), 2.42 (3H), m/z (CI) 597 [M+1]⁺.

[0242] 实施例 27 (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[3-甲基-5-(甲基磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

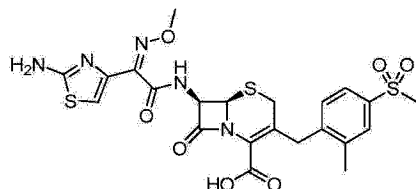
[0243]



[0244] 按照实施例 20 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用商业可得的 3-溴-N,5-di 甲基苯磺酰胺作为中间体, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆): 9.56 (1H), 7.45 (1H), 7.40 (1H), 7.28 (1H), 6.69 (1H), 5.69-5.5.63 (1H), 5.10 (1H), 3.91 (1H), 3.76 (3H), 3.53 (1H), 3.43 (1H), 3.13 (1H) 2.32 (3H), m/z (CI) 581 [M+1]⁺.

[0245] 实施例 28 (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰]氨基]-3-[2-甲基-4-(甲磺酰)苄基]-8-氧代-5-硫代-1-氮杂双环 [4.2.0] 辛-2-烯-2-甲酸的制备

[0246]

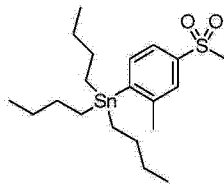


[0247] 按照实施例 1—步骤 2 和 5 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用实施例 27 步骤 2 的产物作为中间体, 得到标题化合物。¹HNMR (DMSO-d₆): 9.65 (1H), 7.75 (1H), 7.69 (1H), 7.31 (1H), 6.78 (1H), 5.75 (1H), 5.21 (1H), 3.85 (3H), 4.05-4.40 (2H), 3.45 (1H), 3.18-3

. 24 (4H), 2. 36 (3H), m/z (CI) 566 [M+H]⁺。

[0248] 步骤 1 三丁基 [2- 甲基 -4-(甲磺酰) 苯基]

[0249]



[0250] 按照实施例 7—步骤 1 的通用步骤, 并进行不关键的改变, 但是利用 1- 溴 -2- 甲基 -4-(甲磺酰) 苯 (描述于 W008030466) 作为中间体, 得到标题化合物 : (4. 9g) m/z (CI) 461 [M+H]⁺。