



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101798315 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 200810157274.6

(22) 申请日 2008.10.06

(71) 申请人 山东轩竹医药科技有限公司

地址 250101 山东省济南市高新开发区天辰大街 2518 号

(72) 发明人 黄振华

(51) Int. Cl.

C07D 501/46 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

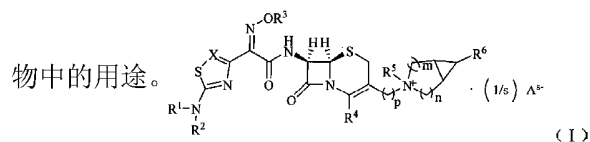
权利要求书 4 页 说明书 26 页

(54) 发明名称

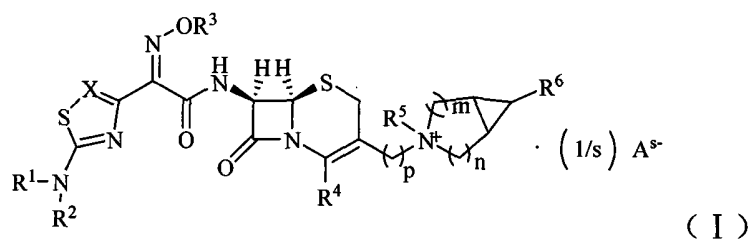
含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及通式(I)所示的含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 A^{s-} 、 m 、 n 、 p 和 s 的意义如说明书中定义,另外,还提供了这些化合物的制备方法,含有这些化合物的药物组合物,以及这些化合物在制备用于治疗 and / 或预防感染性疾病的药物中的用途。



1. 通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体：



其中： R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子或氨基保护基；

X 为 CR^7 或 N ， R^7 为氢原子或卤素原子；

R^3 为氢原子，未被取代或被卤素原子、羟基、羧基、氨基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$ ， R^8 为氢原子或羧基保护基；

R^5 为氢原子，未被取代或被羧基、氨基、硝基、氰基、磺基、磺基或卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

R^6 为 (1) 氢原子，羧基，氨基，硝基，氰基，羟基，氨基甲酰基，氨基磺酰基，甲酰胺基，磺酰胺基，卤素原子，未被取代或被羧基、氨基、硝基、氰基、羟基、磺基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基 C_{1-6} 烷基或杂环基 C_{1-6} 烷基，

(2) ZR^9 ， Z 为 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHSO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ， R^9 为未被取代或被 Q 取代的 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂环基或杂环基 C_{1-6} 烷基，

所述的 Q 为羧基、氨基、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、磺基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、氨基磺酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基甲酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基胺基亚磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基；

p 为 1 ~ 3 的整数；

m 和 n 分别独立的为 0 ~ 5 的整数，并且 $1 \leq m+n \leq 5$ ；

A^{s-} 为阴离子；

s 为 0、1、2 或 3，当 R^4 为 COO^- 时， s 为 0，当 R^4 为 $COOR^8$ 时， s 为 1、2 或 3。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体：

其中： R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子或氨基保护基；

X 为 CR^7 或 N ， R^7 为氢原子或卤素原子；

R^3 为氢原子，未被取代或被卤素原子、羟基、羧基、氨基取代的 C_{1-4} 烷基；

R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$ ， R^8 为氢原子或羧基保护基；

R^5 为氢原子，未被取代或被羧基、氨基、硝基、氰基、磺基、磺基或卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^6 为 (1) 氢原子，羧基，氨基，羟基，氨基甲酰基，氨基磺酰基，卤素原子，未被取代或被羧基、氨基、羟基、磺基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基，

(2) ZR^9 ， Z 为 $-CO-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ， R^9 为未被取代或被 Q 取代的 C_{1-4} 烷基、苯基或苯基 C_{1-4} 烷基，

所述的 Q 为羧基、氨基、羟基、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、磺基

基、氨基甲酰基 C_{1-4} 烷基、氨基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基甲酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基胺基亚磺酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 胺基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 胺基磺酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 胺基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基氧羰基或 C_{1-4} 烷基羰氧基；

p 为 1 或 2；

m 和 n 分别独立的为 0 ~ 4 的整数，并且 $2 \leq m+n \leq 4$ ；

A^{s-} 为阴离子；

s 为 0、1、2 或 3，当 R^4 为 COO^- 时，s 为 0，当 R^4 为 $COOR^8$ 时，s 为 1、2 或 3。

3. 如权利要求 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体；

其中： R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子或氨基保护基；

X 为 CR^7 或 N， R^7 为氢原子、氟原子或氯原子；

R^3 为氢原子，未被取代或被羧基、羟基、氟原子、氯原子取代的 C_{1-4} 烷基；

R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$ ， R^8 为氢原子或羧基保护基；

R^5 为氢原子或 C_{1-4} 烷基；

R^6 为 (1) 氢原子，羧基，氨基，羟基，氨基甲酰基，氨基磺酰基，氟原子，氯原子，未被取代或被羧基、氨基、羟基、磺酸基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氟原子、氯原子取代的 C_{1-4} 烷基，

(2) ZR^9 ，Z 为 $-CO-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ， R^9 为未被取代或被 Q 取代的 C_{1-4} 烷基，

所述的 Q 为羧基、氨基、羟基、氟原子、氯原子、三氟甲基、磺酸基、氨基甲酰基 C_{1-4} 烷基、氨基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基胺基甲酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 胺基甲酰基或二 (C_{1-4} 烷基) 胺基磺酰基；

p 为 1 或 2；

m 和 n 分别独立的为 0 ~ 4 的整数，并且 $2 \leq m+n \leq 4$ ；

A^{s-} 为阴离子；

s 为 0、1、2 或 3，当 R^4 为 COO^- 时，s 为 0，当 R^4 为 $COOR^8$ 时，s 为 1、2 或 3。

4. 如权利要求 3 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体；

其中： R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子；

X 为 CR^7 或 N，其中 R^7 为氢原子；

R^3 为氢原子，未被取代或被羧基取代的 C_{1-4} 烷基；

R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$ ，其中 R^8 为氢原子；

R^5 为氢原子或 C_{1-4} 烷基；

R^6 为 (1) 氢原子，羟基，氨基，氨基甲酰基，氨基磺酰基，氟原子，氯原子，未被取代或被羧基、氨基、羟基、磺酸基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氟原子、氯原子取代的 C_{1-4} 烷基，

(2) ZR^9 ，Z 为 $-CO-$ 、 $-NHCO-$ ， R^9 为未被取代或被 Q 取代的 C_{1-4} 烷基，

所述的 Q 为羧基、氨基、羟基、氟原子、氯原子或磺酸基；

p 为 1 或 2；

m 和 n 分别独立的为 1 ~ 3 的整数，并且 $2 \leq m+n \leq 4$ ；

A^{s-} 为阴离子；

s 为 0、1、2 或 3，当 R^4 为 COO^- 时，s 为 0，当 R^4 为 $COOR^8$ 时，s 为 1、2 或 3。

5. 如权利要求 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体；

其中： R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子；

X 为 CR^7 或 N，其中 R^7 为氢原子；

R^3 为氢原子，甲基或异丁酸基；

R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$ ，其中 R^8 为氢原子；

R^5 为甲基；

R^6 为氨基甲酰基或 C_{1-4} 烷基胺基甲酰基；

p 为 1；

m 和 n 分别独立的为 1 或 2；

A^{s-} 为阴离子；

s 为 0、1、2 或 3，当 R^4 为 COO^- 时，s 为 0，当 R^4 为 $COOR^8$ 时，s 为 1、2 或 3。

6. 如权利要求 5 所述的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体，其中的化合物选自：

(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐，

(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐，

(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐，

(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐，

(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐，

(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐，

(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐，

(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐，

(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐，

(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-脞基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,

(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,和

(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐。

7. 包括权利要求1~6任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体与其它药用活性成分的药物组合物,所述的其它药用活性成分选自舒巴坦及其钠盐、舒巴坦匹酯、他唑巴坦及其钠盐、克拉维酸及其钾盐中的任意一种或多种。

8. 包括权利要求1~6任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体与一种或多种药用载体和/或稀释剂制成药学上可接受的任一剂型。

9. 如权利要求8所述的药物组合物,其特征在于单位制剂含有权利要求1~6任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体0.01g~10g作为必需的活性成分。

10. 权利要求1~6任一权利项所述的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体,在制备用于治疗 and / 或预防感染性疾病的药物中的应用。

含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物

1、技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体,这些化合物的制备方法,含有这些化合物的药物组合物,以及这些化合物在制备用于治疗 and / 或预防感染性疾病的药物中的用途。

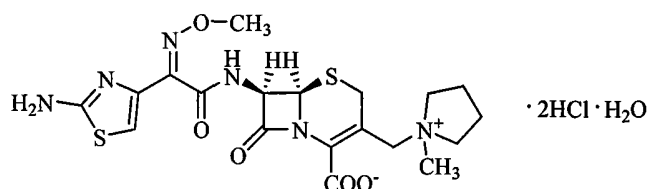
2、背景技术

[0002] 头孢菌素类 (Cephalosporins) 是由冠头孢菌培养液中分离的头孢菌素 C, 经改造侧链而得到的一系列半合成抗生素。其优点是: 抗菌谱广, 对酸及对各种细菌产生的 β -内酰胺酶较稳定。

[0003] 二十世纪 70 年代以来,多种头孢菌素的新品种纷纷进入临床,为治疗细菌感染,特别是对青霉素类等抗菌药耐药的菌株所致感染、院内感染和青霉素过敏者感染提供了良好的抗菌品种。头孢菌素之所以成为临床常用的抗生素,主要原因在于其不仅具有类似青霉素的优良药理特点,而且有更适合临床需要的优点。例如,其作用靶位在细菌的细胞壁,故毒性低,可安全地用于小儿、老人、妊娠妇女和哺乳妇女;药物的组织分布好,能顺利透过血脑屏障的品种较多,适用于各种部位的细菌感染;引起过敏反应特别是过敏性休克的发生率明显低于青霉素类,可慎用于青霉素过敏者。这些优点均使头孢菌素类抗生素具有较高的临床实用价值,是当前开发较快的一类抗生素。

[0004] 头孢抗生素是广泛用于临床的抗菌药物,已发展到第四代,目前已经上市的该类药品有头孢匹罗、头孢吡肟、头孢噻利和头孢唑兰等。例如,盐酸头孢吡肟是第四代头孢菌素,抗菌谱广、抗菌作用强,对革兰氏阴性菌具有良好的抗菌活性,结构式如下:

[0005]



[0006]

盐酸头孢吡肟

[0007] 由于临床上长期应用,致使细菌对头孢类抗生素产生耐药性,极大地影响了头孢类抗生素的抗菌疗效,影响了其在临床上的应用。近年来,铜绿假单胞菌导致的感染日益增多、耐药性日益增强,已成为条件致病菌的代表菌,引起的传染病已成为严重的临床问题,迫切需要通过结构改造寻找新型抗生素。

3、发明内容

[0008] 本发明的目的是提供新型高活性和低毒性含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物。

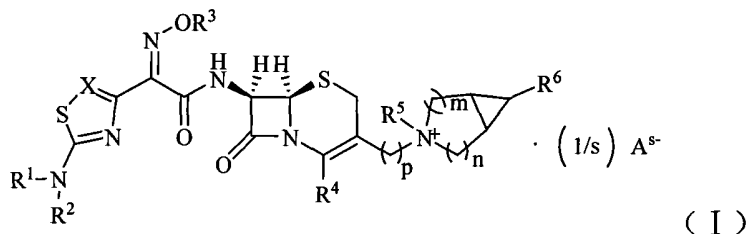
[0009] 本发明的另一目的是提供一种包含本发明新型高活性和低毒性含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物药物组合物和制剂。

[0010] 本发明的还一目的是提供本发明新型高活性和低毒性的含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物在制备用于治疗 and / 或预防感染性疾病的药物中的用途。

[0011] 本发明的技术方案如下：

[0012] 通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体：

[0013]



[0014] 其中： R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子或氨基保护基；

[0015] X 为 CR^7 或 N , R^7 为氢原子或卤素原子；

[0016] R^3 为氢原子, 未被取代或被卤素原子、羟基、羧基、氨基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

[0017] R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$, R^8 为氢原子或羧基保护基；

[0018] R^5 为氢原子, 未被取代或被羧基、氨基磺酰基、氨基、硝基、氰基、磺酸基、羟基或卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

[0019] R^6 为 (1) 氢原子, 羧基, 氨基, 硝基, 氰基, 羟基, 氨基甲酰基, 氨基磺酰基, 甲酰胺基, 磺酰胺基, 卤素原子, 未被取代或被羧基、氨基、硝基、氰基、羟基、磺酸基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基 C_{1-6} 烷基或杂环基 C_{1-6} 烷基,

[0020] (2) ZR^9 , Z 为 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHSO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$, R^9 为未被取代或被 Q 取代的 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、杂环基或杂环基 C_{1-6} 烷基,

[0021] 所述的 Q 为羧基、氨基、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、磺酸基、氨基甲酰基 C_{1-6} 烷基、氨基磺酰基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基胺基甲酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺酰基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基胺基亚磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基甲酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基磺酰基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基；

[0022] p 为 1 ~ 3 的整数；

[0023] m 和 n 分别独立的为 0 ~ 5 的整数, 并且 $1 \leq m+n \leq 5$ ；

[0024] A^{s-} 为阴离子；

[0025] s 为 0、1、2 或 3, 当 R^4 为 COO^- 时, s 为 0, 当 R^4 为 $COOR^8$ 时, s 为 1、2 或 3。

[0026] 优选的化合物为：

[0027] 其中： R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子或氨基保护基；

[0028] X 为 CR^7 或 N , R^7 为氢原子或卤素原子；

[0029] R^3 为氢原子, 未被取代或被卤素原子、羟基、羧基、氨基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0030] R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$, R^8 为氢原子或羧基保护基；

[0031] R^5 为氢原子, 未被取代或被羧基、氨基、硝基、氰基、磺酸基、羟基或卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基；

[0032] R^6 为 (1) 氢原子, 羧基, 氨基, 羟基, 氨基甲酰基, 氨基磺酰基, 卤素原子, 未被取代

或被羧基、氨基、羟基、磺酸基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基，

[0033] (2) ZR^9 , Z 为 $-CO-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$, R^9 为未被取代或被 Q 取代的 C_{1-4} 烷基、苯基或苯基 C_{1-4} 烷基，

[0034] 所述的 Q 为羧基、氨基、羟基、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、磺酸基、氨基甲酰基 C_{1-4} 烷基、氨基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基甲酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺酰基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基胺基亚磺酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 胺基甲酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 胺基磺酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 胺基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基氧羰基或 C_{1-4} 烷基羰氧基；

[0035] p 为 1 或 2；

[0036] m 和 n 分别独立的为 0 ~ 4 的整数，并且 $2 \leq m+n \leq 4$ ；

[0037] A^{s-} 为阴离子；

[0038] s 为 0、1、2 或 3，当 R^4 为 COO^- 时， s 为 0，当 R^4 为 $COOR^8$ 时， s 为 1、2 或 3。

[0039] 进一步优选的化合物为：

[0040] 其中： R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子或氨基保护基；

[0041] X 为 CR^7 或 N , R^7 为氢原子、氟原子或氯原子；

[0042] R^3 为氢原子，未被取代或被羧基、羟基、氟原子、氯原子取代的 C_{1-4} 烷基；

[0043] R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$, R^8 为氢原子或羧基保护基；

[0044] R^5 为氢原子或 C_{1-4} 烷基；

[0045] R^6 为 (1) 氢原子，羧基，氨基，羟基，氨基甲酰基，氨基磺酰基，氟原子，氯原子，未被取代或被羧基、氨基、羟基、磺酸基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氟原子、氯原子取代的 C_{1-4} 烷基，

[0046] (2) ZR^9 , Z 为 $-CO-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$, R^9 为未被取代或被 Q 取代的 C_{1-4} 烷基，

[0047] 所述的 Q 为羧基、氨基、羟基、氟原子、氯原子、三氟甲基、磺酸基、氨基甲酰基 C_{1-4} 烷基、氨基磺酰基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基胺基甲酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基胺基磺酰基、二 (C_{1-4} 烷基) 胺基甲酰基或二 (C_{1-4} 烷基) 胺基磺酰基；

[0048] p 为 1 或 2；

[0049] m 和 n 分别独立的为 0 ~ 4 的整数，并且 $2 \leq m+n \leq 4$ ；

[0050] A^{s-} 为阴离子；

[0051] s 为 0、1、2 或 3，当 R^4 为 COO^- 时， s 为 0，当 R^4 为 $COOR^8$ 时， s 为 1、2 或 3。

[0052] 更进一步优选的化合物为：

[0053] 其中： R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子；

[0054] X 为 CR^7 或 N , 其中 R^7 为氢原子；

[0055] R^3 为氢原子，未被取代或被羧基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0056] R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$, 其中 R^8 为氢原子；

[0057] R^5 为氢原子或 C_{1-4} 烷基；

[0058] R^6 为 (1) 氢原子，羟基，氨基，氨基甲酰基，氨基磺酰基，氟原子，氯原子，未被取代或被羧基、氨基、羟基、磺酸基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、氟原子、氯原子取代的 C_{1-4} 烷基，

[0059] (2) ZR^9 , Z 为 $-CO-$ 、 $-NHCO-$, R^9 为未被取代或被 Q 取代的 C_{1-4} 烷基，

[0060] 所述的 Q 为羧基、氨基、羟基、氟原子、氯原子或磺酸基；

[0061] p 为 1 或 2；

- [0062] m 和 n 分别独立的为 1 ~ 3 的整数, 并且 $2 \leq m+n \leq 4$;
- [0063] A^{s-} 为阴离子 ;
- [0064] s 为 0、1、2 或 3, 当 R^4 为 COO^- 时, s 为 0, 当 R^4 为 $COOR^8$ 时, s 为 1、2 或 3。
- [0065] 再进一步优选化合物为 :
- [0066] 其中 R^1 和 R^2 分别独立的为氢原子 ;
- [0067] X 为 CR^7 或 N , 其中 R^7 为氢原子 ;
- [0068] R^3 为氢原子, 甲基或异丁酸基 ;
- [0069] R^4 为 COO^- 或 $COOR^8$, 其中 R^8 为氢原子 ;
- [0070] R^5 为甲基 ;
- [0071] R^6 为氨基甲酰基或 C_{1-4} 烷基胺基甲酰基 ;
- [0072] p 为 1 ;
- [0073] m 和 n 分别独立的为 1 或 2 ;
- [0074] A^{s-} 为阴离子 ;
- [0075] s 为 0、1、2 或 3, 当 R^4 为 COO^- 时, s 为 0, 当 R^4 为 $COOR^8$ 时, s 为 1、2 或 3。
- [0076] 本发明所述“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。
- [0077] 本发明所述“ C_{1-6} 烷基”为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2- 甲基丁基、新戊基、1- 乙基丙基、正己基、异己基、4- 甲基戊基、3- 甲基戊基、2- 甲基戊基、1- 甲基戊基、3,3- 二甲基丁基、2,2- 二甲基丁基、1,1- 二甲基丁基、1,2- 二甲基丁基、1,3- 二甲基丁基、2,3- 二甲基丁基、2- 乙基丁基、1- 甲基-2- 甲基丙基、环丙基、环丁基、1- 甲基环丁基、环戊基、环己基等。
- [0078] 本发明所述“ C_{2-6} 烯基”是指含有双键的碳原子数为 2-6 的直链或支链或环状的烯基, 例如可以为乙烯基、1- 丙烯基、2- 丙烯基、1- 丁烯基、2- 丁烯基、戊烯基、己烯基、环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基等。
- [0079] 本发明所述“ C_{2-6} 炔基”是指含有三键的碳原子数为 2-6 的直链或支链或环状的炔基, 例如可以为乙炔基、1- 丙炔基、1- 丁炔基、2- 丁炔基、戊炔基、己炔基、环丙炔基、环丁炔基、环戊炔基、环己炔基等。
- [0080] 本发明所述的“芳基”是指芳香族环例如苯基、取代的苯基 (例如苄基、苯乙基) 以及稠和的芳香环例如萘基等。
- [0081] 本发明所述的“杂环”指“3-8 元饱和或不饱和的单杂环”和“8-14 元饱和或不饱和的稠杂环”, “3-8 元饱和或不饱和的单杂环”包括 : (1) 环中含有 1-4 个氮原子的饱和或不饱和的 3-8 元单杂环, 例如氮杂环丙烷、2H- 氮杂环丙烷、二氮杂环丙烷、3H- 二氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、1,2- 二氮杂环丁烷、氮杂环丁二烯、1,2- 二氮杂环丁烯、吡咯、二氢吡咯、吡咯烷、咪唑、4,5- 二氢咪唑、咪唑烷、吡唑、4,5- 二氢吡唑、吡唑烷、1,2,3- 三唑、1,2,4- 三唑、四唑、吡啶、2- 吡啶酮、4- 吡啶酮、哌啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、1,2,3- 三嗪、1,2,4- 三嗪、1,3,5- 三嗪、1,2,4,5- 四嗪、氮杂环庚三烯、1,2- 二氮杂环庚三烯、1,3- 二氮杂环庚三烯、1,4- 二氮杂环庚三烯、氮杂环辛四烯、1,4- 二氢-1,4- 二氮杂环辛三烯等, 优选吡咯、吡啶 ; (2) 环中含有 1-2 个氧原子或硫原子饱和或不饱和的 3-8 元单杂环, 例如环氧乙烷、二氧杂环丙烷、硫杂环丙烷、氧杂环丁烷、1,2- 二氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,2- 二硫杂环丁烯、呋喃、四氢呋喃、噻吩、2,5- 二氢噻吩、四氢噻吩、1,3- 二氧杂环戊烷、1,2- 二硫杂环戊烯、1,

3-二硫杂环戊烷、2H-吡喃、2H-吡喃-2-酮、3,4-二氢 2H-吡喃、4H-吡喃、四氢吡喃、4H-吡喃-4-酮、1,4-二氧杂环己二烯、1,4-二硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环己烷、1,3-氧硫杂环己烷、氧杂环庚三烯、硫杂环庚三烯、1,4-二氧杂环辛三烯等,优选呋喃、噻吩;(3) 环中含有 1-2 个氧原子或硫原子和 1-3 个氮原子饱和或不饱和的 3-8 元单杂环,例如氧氮杂环丙烷、噁唑、4,5-二氢噁唑、异噁唑、4,5-二氢异噁唑、2,3-二氢异噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑、噻唑、4,5-二氢噻唑、异噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、2H-1,2-噁嗪、4H-1,2-噁嗪、6H-1,2-噁嗪、2H-1,3-噁嗪、4H-1,3-噁嗪、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪、6H-1,3-噁嗪、2H-1,4-噁嗪、4H-1,4-噁嗪、2H-1,3-噻嗪、4H-1,3-噻嗪、5,6-二氢-4H-1,3-噻嗪、6H-1,3-噻嗪、2H-1,4-噻嗪、4H-1,4-噻嗪、吗啉等,优选噻唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑。

[0082] 所述的“8-14 元饱和或不饱和的稠杂环”包括:(1) 环中含有 1-5 个氮原子的饱和或不饱和的 8-14 元稠杂环,例如吲哚、异吲哚、呋唑、苯并咪唑、吡唑、苯并三唑、四氢咪唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、异喹啉、2-喹啉酮、4-喹啉酮、1-异喹啉酮、吡啶、菲啶、噌啉、酞嗪、喹唑啉、3,4-二氢喹唑啉、喹喔啉、1,2-二氢喹喔啉、1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、2,7-萘啶、2,6-萘啶、嘌呤、蝶啶、吩嗪等,优选苯并咪唑、喹啉;(2) 环中含有 1-2 个氧原子或硫原子的饱和或不饱和的 8-14 元稠杂环,例如苯并[b]呋喃、异苯并[b]呋喃、二苯并[b]呋喃、苯并[b]噻吩、苯并[c]噻吩、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、2H-色原烯、2H-色原烯-2-酮、4H-色烯、4H-色烯-4-酮、色满等,优选苯并[b]呋喃、异苯并[b]呋喃、苯并[b]噻吩、苯并[c]噻吩;(3) 环中含有 1-2 氧原子或硫原子和 1-3 个氮原子的饱和或不饱和的 8-14 元稠杂环,例如苯并噁唑、苯并噻唑、4H-1,3-苯并噁嗪、吩嗪、吩噻嗪、4,6-二氢-1H-呋喃并[3,4-d]咪唑、4,6-二氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑、4,6-二氢-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑、4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑等,优选苯并噁唑、苯并噻唑。

[0083] 本发明所述的“阴离子”指甲酸根离子,乙酸根离子,三氟乙酸根离子,顺丁烯二酸根离子,甲磺酸根离子,苯磺酸根离子,甲苯磺酸根离子,氯离子,溴离子,硫酸根离子,硫酸氢根离子,磷酸根离子,磷酸氢根离子,磷酸二氢根离子,柠檬酸根离子,乙二酸根离子,丁二酸根离子,苯甲酸根离子,酒石酸根离子,富马酸根离子,扁桃酸根离子,抗坏血酸根离子或苹果酸根离子等。

[0084] 本发明所述“羧基保护基”指常规用于取代羧基酸性质子的保护基团。此类基团的实例包括:甲基、甲氧基甲基、甲硫甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、甲氧基乙基、烯丙基、苄氧基、苯甲酰甲基、对溴苯甲酰甲基、 α -甲基苯甲酰甲基、对甲氧基苯甲酰甲基、二酰基甲基、N-邻苯二甲酰亚氨基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-卤代乙基、 ω -氯代烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、2-(对硝基苯硫基)乙基、2-(对甲苯硫基)乙基、1-甲基-1-苯乙基、叔丁基、环戊基、环己基、二(邻硝基苯基)甲基、9-苄基甲基、2-(9,10-二氧化)苄基甲基、5-二苯硫基、苄基、2,4,6-三甲基苄基、对溴苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、胡椒基、4-吡啶甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、S-叔丁基、S-苄基、S-2-吡啶基、N-羟基吡啶基、N-羟基琥珀酰亚氨基、N-羟基邻苯二甲酰亚氨基、N-羟基苯并三唑基、O-酰基肟、2,4-二硝基苯硫基、2-烷基-2,5-二氢噁唑基、4-烷基-5-氧代-2,5-二氢噁唑基、5-烷基-4-氧代-1,2,3-噁二唑烷基、三乙基锡烷基、三正丁基锡烷基、N,N'-二

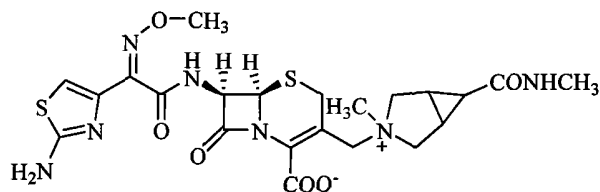
异丙基酰胺等。

[0085] 本发明所述“氨基保护基”指常规用于取代氨基酸性质子的保护基团,此类基团的实例包括:二异丙甲基、9-苄基、9-(2-硫代)苄基、2-呋喃甲基、三氯甲基、卤代甲基、2-碘乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-甲硫基乙基、2-甲磺酰基乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-磷鎓基乙基、1,1-二甲基-3-(N-甲基甲酰胺基)丙基、1,1-二苯基-3-(N,N-二乙氨基)丙基、1-甲基-1-(金刚烷基)乙基、1-甲基-1-苄基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧苯基)乙基、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基、1-甲基-1-(对苯偶氮基苯基)乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1,1-二甲基-2-氰乙基、1-甲基环己基、1-金刚烷基、异冰片基、肉桂基、2,4,6-三叔丁基苯基、间硝基苯基、S-苯基、8-喹啉基、N'-羟基哌啶基、4-(1,4-二甲氧基哌啶基)、2,4,6-三甲基苄基、对甲氧基苄基、对甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄基、对癸氧基苄基、对硝基苄基、对硝基苄氧基羰基、邻硝基苄基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基、2,4-二氯苄基、对氰基苄基、邻(N-甲基甲酰胺基)苄基、间-氯-对-酰氧基苄基、对(二羟基硼烷基)苄基、对(苯偶氮基)苄基、对(对甲氧基苯偶氮基)苄基、5-苯并异噁唑基甲基、9-蒎基甲基、二苯甲基、苯基(邻硝基苯基)甲基、二(2-吡啶基)甲基、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基、异烟碱基、S-苄基、N'-哌啶基羰基、N'-对甲苯磺酰基氨基羰基及N'-苯氨基硫代羰基的氨基甲酸酯、甲酰基、乙酰基、乙酰基-吡啶鎓、(N'-二硫代苄氧基羰基氨基)乙酰基、3-苯基丙酰基、3-(对羟基苯基)丙酰基、3-(邻硝基苯基)丙酰基、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰基、2-甲基-2-(邻苯偶氮基苯氧基)丙酰基、4-氯代丁酰基、异丁酰基、邻硝基肉桂酰基、吡啶甲酰基、N'-乙酰甲硫胺酰基、N'-苯甲酰基-苯基烷基、苯甲酰基、对苯基苯甲酰基、对甲氧基苯甲酰基、邻硝基苯甲酰基、邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰基、对苯甲酰基的酰胺、邻苯二甲酰基、2,3-二苯基马来酰基和二硫代琥珀酰基的环亚酰胺、叔丁氧基羰基、烯丙基、烯丙氧基羰基、苯甲酰甲基、3-乙酰氧基丙基、4-硝基-1-环己基-2-氧代-3-吡咯烷基、季铵盐、甲氧基甲基、2-氯乙氧基甲基、苄氧基甲基、新戊酰基甲基、[1-(烷氧羰基氨基)]-2,2,2-三氟乙基、[1-三氟甲基-1-(对氯苯氧基甲氧基)-2,2,2-三氟]乙基、2-四氢吡喃基、2,4-二硝基苯基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、二(对甲氧苯基)甲基、三苯甲基、(对甲氧苯基)二苯基甲基、二苯基-4-吡啶基甲基、2-吡啶甲基-N'-氧化物、5-二苯丙环庚烷基、N',N'-二甲氨基亚甲基、亚苄基、对甲氧基亚苄基、对硝基亚苄基、亚水杨基、5-氯亚水杨基、二苯亚甲基、(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基、酰基乙烯基、5,6-二甲基-3-氧代-1-环己烯基、硼烷基、[苯基(五羰基铬或钨)]羰基、铜或锌螯合物、亚硝基、二苯基膦基、二甲硫基氧膦基、二苯硫基氧膦基、二乙基磷酰基、二苄基磷酰基、二苯基磷酰基、磷酰基、三甲基甲硅烷基、苯硫基、邻硝基苯硫基、2,4-二硝基苯硫基、2-硝基-4-甲氧基苯硫基、三苯甲硫基、苯磺酰基、对甲氧基苯磺酰基、2,4,6-三甲基苯磺酰基、甲基磺酰基、苯甲磺酰基、对甲苯甲磺酰基、三氟甲基磺酰基、苯甲酰甲基磺酰基、重氮基等。

[0086] 特别优选的化合物包括:

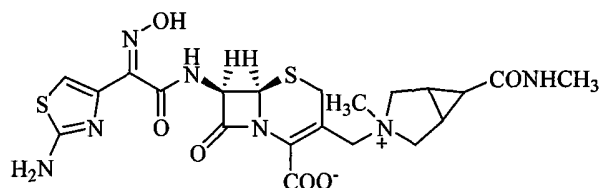
[0087] 化学名称:(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物1,其结构式如下:

[0088]



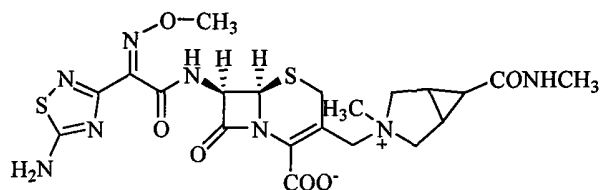
[0089] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物2,其结构式如下：

[0090]



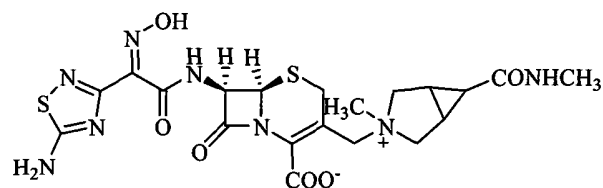
[0091] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物3,其结构式如下：

[0092]



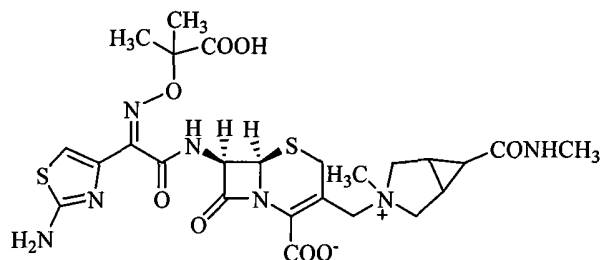
[0093] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物4,其结构式如下：

[0094]



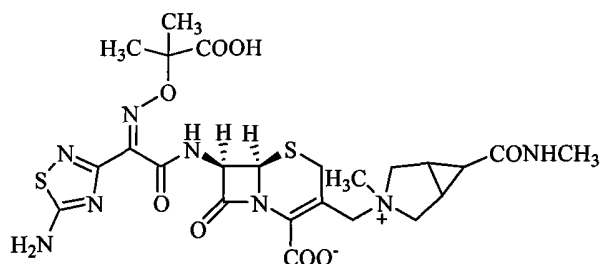
[0095] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物5,其结构式如下：

[0096]



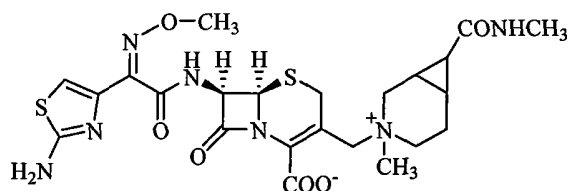
[0097] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物6,其结构式如下：

[0098]



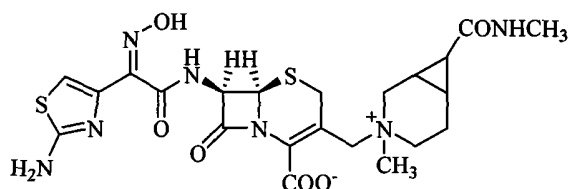
[0099] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物7,其结构式如下：

[0100]



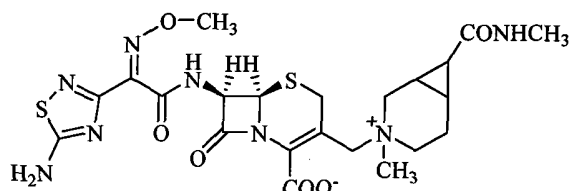
[0101] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肼基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物8,其结构式如下：

[0102]



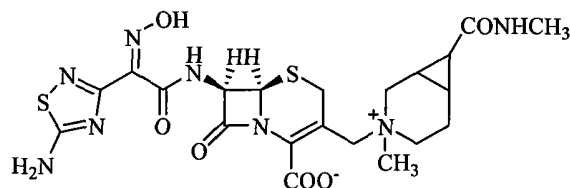
[0103] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物9,其结构式如下：

[0104]



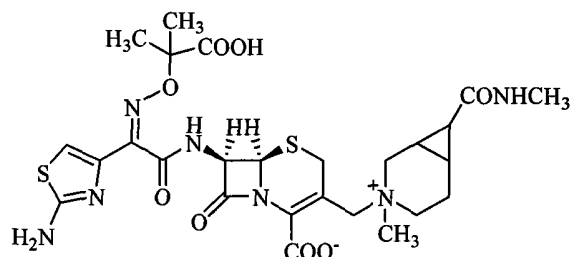
[0105] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物10,其结构式如下：

[0106]



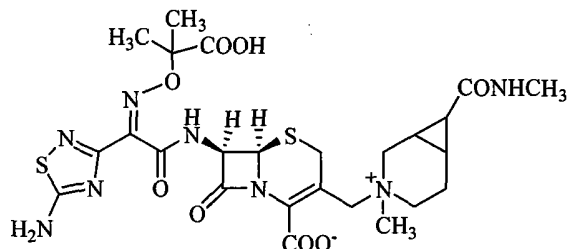
[0107] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物11,其结构式如下：

[0108]



[0109] 化学名称：(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐,以下简称化合物12,其结构式如下：

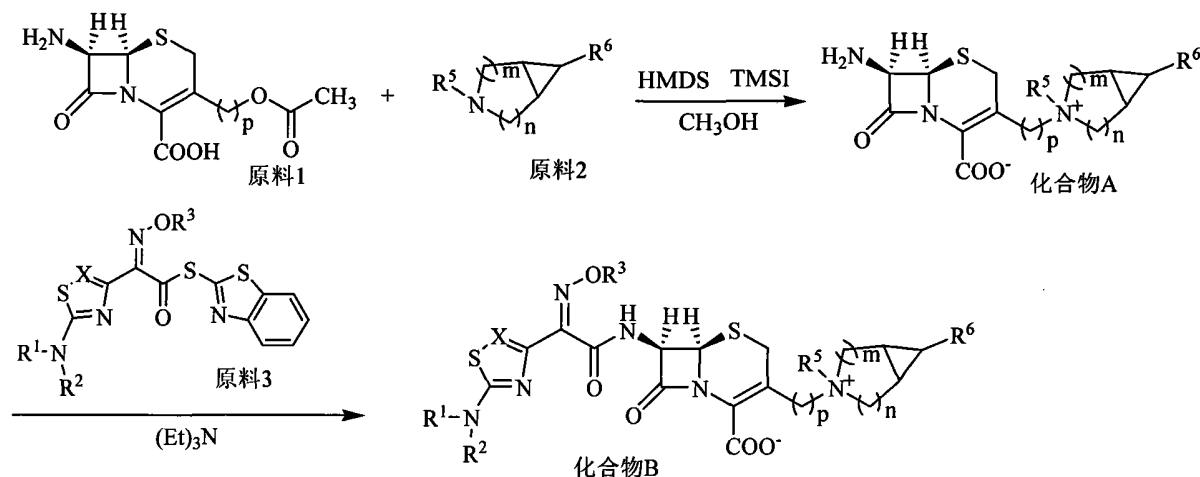
[0110]



[0111] 本发明还提供了上述化合物的制备方法：

[0112] 反应方程式：

[0113]



[0114] 反应步骤：

[0115] 步骤1 化合物A的制备：

[0116] 氮气保护下，在干燥的反应瓶中，加入三氟三氯乙烷、原料1、六甲基二硅氮甲烷(HMDS)，加热回流后氮气保护下冷却。氮气保护，室温下滴加入四甲基硅烷(TMSI)，剧烈搅拌反应，冰水浴冷却下搅拌，减压抽滤。滤饼用三氟三氯乙烷洗涤，收集滤液于预冷却的烧瓶中。氮气保护下，向该溶液中滴加原料2的三氟三氯乙烷溶液，滴加完毕，反应，然后缓慢滴加甲醇，0～5℃搅拌。反应液脱色，抽滤，滤液浓缩，甲醇重结晶，抽滤，干燥，得化合物A。

[0117] 步骤2 化合物B的制备

[0118] 于反应瓶中，加入化合物A、氯仿，滴加三乙胺调pH，搅拌至全部溶解。然后加入原料3，搅拌反应，反应过程不断滴加三乙胺使反应液pH维持在6.5～8.0。反应完毕后过滤，加入水，萃取，有机层用活性炭脱色，抽滤，滤液减压浓缩得淡黄色固体，即得化合物B粗产物。将粗产物溶解在少量去离子水中，用5%的碳酸氢钠溶液于冰浴下缓慢调节pH至6.0～7.5，然后加入丙酮，搅拌下析出晶体，过滤，重结晶。

[0119] 以上反应方程式中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、X、m、n和p如前文所定义，头孢母核上的 COO^- 可以为 COOR^8 ，当上述化合物B头孢母核上的 COO^- 为 COOR^8 时，则 N^+ 可与 A^- 成盐，其中 A^- 、 R^8 和s如前文所定义，即通式(I)所示的化合物。

[0120] 本发明上述任一化合物药学上可接受的盐，包括与无机酸形成的盐，如盐酸，氢溴酸，磷酸，硫酸等的盐；与有机酸形成的盐，如乙酸，三氟乙酸，柠檬酸，甲酸，马来酸，草酸，丁二酸，苯甲酸，酒石酸，富马酸，扁桃酸，抗坏血酸，苹果酸，甲磺酸或甲苯磺酸等的盐；这些酸加成盐可以根据任何通用方法制备。另外，化合物(I)也可以与碱形成无毒盐，包括由金属衍生的盐、铵盐、由有机碱衍生的季铵盐和氨基酸盐。优选的金属盐的实例有由碱金属衍生的盐，例如锂(Li^+)、钠(Na^+)、钾(K^+)；由碱土金属衍生的盐，例如钙(Ca^{2+})、镁(Mg^{2+})；其它金属阳离子盐如铁(Fe^{2+} 或 Fe^{3+})、铝(Al^{3+})和锌(Zn^{2+})离子也包括在本发明的范围内；由有机碱衍生的季铵盐的实例包括葡甲胺盐、氨基葡萄糖盐、三甲基胺盐、三乙基胺盐、四甲基铵盐，四乙基铵盐、苯甲基三甲基铵盐、苯基三乙基铵盐等；由胺衍生的盐包括与吡啶、吗啉、甲基吡啶、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、二环己基胺、普鲁卡因、二苄基胺、N，N'-二苄基-1,2-亚乙基二胺、烷基胺或二烷基胺形成的盐；氨基酸盐，如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、赖氨酸盐等。

[0121] 本发明要求保护的化合物易于水解的酯是其羧基以易于水解的酯基形式存在的

化合物。这些酯可以是常规的,例如低级链烷酰氧烷基酯,乙酸甲酯、乙酸乙酯、新戊酰氧甲基酯、1-新戊酰氧乙基酯;低级链烷氧羰基氧烷基酯,甲氧羰基氧甲基酯、1-乙氧羰基氧乙基酯、1-异丙基氧羰基氧乙基酯;内酯基酯,苯并呋喃酮基酯、硫代苯并呋喃酮基酯;低级链烷氧基甲基酯,甲氧基甲基酯、乙氧基甲基酯、戊氧基甲基酯;低级链烷酰基氨基甲基酯,乙酰氨基甲基酯。也可以使用其他的酯例如:苄基酯和氰基甲基酯。这些酯的其他实例如下:(2,2-二甲基-1-氧丙氧基)甲基酯;1-乙酰氧基乙酯;2-[(2-甲基丙氧基)羰基]-2-戊烯基酯;1-[[[(1-甲基乙氧基)羰基]氧]乙基酯;(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯;1-[[[(环己氧基)羰基]氧]乙基酯;3,3-二甲基-2-氧代丁基酯。对于本领域专业人员来说显而易见的是,本发明化合物的易于水解的酯可以在该化合物的游离羧基处形成,例如在2位的羧基处。

[0122] 本发明所述异构体是指其所有差向立体异构,非对映异构及互变异构形式。当一个键用一个楔表示时,这表明在三维上该键将从纸面出来,而当一个键是阴影时,这表明在三维上该键将返入纸面中。通式(I)化合物具有多个立体中心,包括6-位、7-位等。

[0123] 本发明包括上面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体与其它药用活性成分的药物组合物,所述的其它药用活性成分选自舒巴坦及其钠盐、舒巴坦匹酯、他唑巴坦及其钠盐、克拉维酸及其钾盐等中的任意一种或多种。

[0124] 本发明进一步要求保护包括上面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物。所述组合物可以制成临床上或药学上可接受的任一剂型,优选为口服制剂、注射剂。其中含有生理有效量的通式(I)所示的化合物0.01g~10g,优选0.5~5g,可以为0.5g、0.75g、1g、1.25g、1.5g、1.75g、2g、2.5g、3g、4g、5g等。

[0125] 本发明化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其异构体可以口服或肠胃外给药等方式施用于需要这种治疗的患者。

[0126] 用于肠胃外给药时,可制成注射剂。注射剂系指药物制成的供注入体内的溶液、乳液或混悬液及供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的无菌制剂,注射剂可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。注射液系指药物制成的供注射入体内用的无菌溶液型注射液、乳液型注射液或混悬型注射液,可用于肌肉注射、静脉注射、静脉滴注等;其规格有1ml、2ml、5ml、10ml、20ml、50ml、100ml、200ml、250ml、500ml等,其中供静脉滴注用的大体积(一般不小于100ml)注射液也称静脉输液。注射用无菌粉末系指药物制成的供临用前用适宜的无菌溶液配制成澄清溶液或均匀混悬液的无菌粉末或无菌块状物,可用适宜的注射用溶剂配制后注射,也可用静脉输液配制后静脉滴注;无菌粉末用溶媒结晶法、喷雾干燥法或冷冻干燥法等制得。注射用浓溶液系指药物制成的供临用前稀释供静脉滴注用的无菌浓溶液。

[0127] 制成注射剂时,可采用现有制药领域中的常规方法生产,可选用水性溶剂或非水性溶剂。最常用的水性溶剂为注射用水,也可用0.9%氯化钠溶液或其他适宜的水溶液;常用的非水性溶剂为植物油,主要为供注射用大豆油,其他还有乙醇、丙二醇、聚乙二醇等的水溶液。配制注射剂时,可以不加入附加剂,也可根据药物的性质加入适宜的附加剂,如渗透压调节剂、pH值调节剂、增溶剂、填充剂、抗氧剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂等。常用的渗透压调节剂包括氯化钠、葡萄糖、氯化钾、氯化镁、氯化钙、山梨醇等,优选氯化钠或葡萄糖;常

用的 pH 值调节剂包括醋酸 - 醋酸钠、乳酸、枸橼酸 - 枸橼酸钠、碳酸氢钠 - 碳酸钠等 ; 常用的增溶剂包括聚山梨酯 80、丙二醇、卵磷脂、聚氧乙烯蓖麻油等 ; 常用的填充剂包括乳糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖酐等 ; 常用的抗氧剂有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠等 ; 常用抑菌剂为苯酚、甲酚、三氯叔丁醇等。注射剂常用容器有玻璃安瓿、玻璃瓶、塑料安瓿、塑料瓶等。

[0128] 用于口服时,可制成常规的固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等 ; 也可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。片剂系指药物与适宜的辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状的固体制剂,以口服普通片为主,另有含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、缓释片、控释片与肠溶片等。胶囊剂系指药物或加有辅料充填于空心胶囊或密封于软质囊材中的固体制剂,依据其溶解与释放特性,可分为硬胶囊(通称为胶囊)、软胶囊(胶丸)、缓释胶囊、控释胶囊和肠溶胶囊等。丸剂系指药物与适宜的辅料均匀混合,以适当方法制成的球状或类球状固体制剂,包括滴丸、糖丸、小丸等。颗粒剂系指药物与适宜的辅料制成具有一定粒度的干燥颗粒状制剂,可分为可溶颗粒(通称为颗粒)、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒等。口服溶液剂系指药物溶解于适宜溶剂中制成供口服的澄清液体制剂。口服混悬剂系指难溶性固体药物,分散在液体介质中,制成供口服的混悬液体制剂,也包括干混悬剂或浓混悬液。糖浆剂系指含有药物的浓蔗糖水溶液。

[0129] 制成口服制剂时,可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。常用填充剂包括淀粉、糖粉、磷酸钙、硫酸钙二水物、糊精、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇等 ; 常用粘合剂包括羧甲基纤维素钠、PVP-K30、羟丙基纤维素、淀粉浆、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、胶化淀粉等 ; 常用崩解剂包括干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等 ; 常用润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等。

[0130] 本发明还提供了含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物在制备用于治疗和 / 或预防感染性疾病的药物中的用途。本发明的含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物具有广的抗菌谱和强的抗菌活性,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有良好的抗菌活性,可用于治疗和 / 或预防由病原微生物引起的各种疾病,例如用来预防和治疗人和动物由致病菌引起的呼吸系统、泌尿系统、耳鼻喉科、妇科及皮肤软组织感染等。

[0131] 本发明的含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物与最接近的现有相近技术相比,具有以下优点 :

[0132] 本发明化合物抗菌谱更广,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌具有良好的抗菌活性,尤其对铜绿假单胞菌具有特别优良的抗菌活性 ; 对 β -内酰胺酶有更好的稳定性,不易被 β -内酰胺酶水解 ; 并且显示出低毒性和稳定的理化性质。

[0133] 以下通过抗菌活性实验进一步阐述本发明的含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物的有益效果,但不应将此理解为本发明的含有环丙烷并氮杂环的头孢菌素衍生物仅具有下列有益效果。

[0134] 实验例 本发明化合物的体外抗菌活性

[0135] 供试菌种 : 以下临床分离菌株均在公众机构购买。

[0136] 革兰氏阳性菌 : 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA)、耐甲氧西林金黄色葡萄球

菌 (MRSA)、甲氧西林敏感表皮葡萄球菌 (MSSE)、耐青霉素肺炎链球菌 (PRSP) ;

[0137] 革兰氏阴性菌 : 大肠杆菌、肺炎克雷伯菌 (产 ESBLs, 即超广谱 β - 内酰胺酶)、铜绿假单胞菌。

[0138] 供试品 : 化合物 1 ~ 12, 其化学名称、结构式和制备方法见各化合物的制备实施例 ;

[0139] 头孢吡肟 : 注射用头孢吡肟, 市购 ; 头孢他啶 : 注射用头孢他啶, 市购。

[0140] 实验方法 : 琼脂稀释法, 参考《药理试验方法学》P1659-1660, 人民卫生出版社, 主编 : 徐叔云等, 版次 : 1982 年 8 月第 1 版 2002 年 1 月第 3 版第 5 次印刷。

[0141] 实验结果和结论 :

[0142] 表 1 本发明化合物对临床分离革兰氏阳性菌抗菌活性

[0143]

菌株	抗菌活性 MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)			
	MSSA	MRSA	MSSE	PRSP
头孢吡肟	2	>64	—	—
头孢他啶	16	>64	32	>64
化合物 1	4	64	4	32
化合物 2	2	32	8	8
化合物 3	2	16	8	16
化合物 4	2	64	8	8
化合物 5	2	64	4	8
化合物 6	4	16	4	32
化合物 7	2	64	8	16
化合物 8	4	16	8	8
化合物 9	4	32	4	16
化合物 10	2	16	8	16
化合物 11	4	64	8	16
化合物 12	2	32	8	32

[0144] “—”表示未做该菌株的抗菌活性试验

[0145] 由表 1 实验结果可见, 本发明化合物对以上临床革兰氏阳性代表菌株都有较好的抗菌活性, 总体来看比头孢吡肟、头孢他啶的抗菌活性强或相当。

[0146] 表 2 本发明化合物对临床分离革兰氏阴性菌抗菌活性

[0147]

菌株	抗菌活性 MIC ₉₀ (μg/ml)		
	大肠杆菌	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌
头孢吡肟	0.25	0.25	16
头孢他啶	0.25	0.5	16
化合物 1	0.063	0.063	8
化合物 2	0.063	0.5	16
化合物 3	0.5	0.063	8
化合物 4	0.032	0.125	8
化合物 5	0.25	0.032	8
化合物 6	0.125	0.125	8
化合物 7	0.5	0.063	8
化合物 8	0.25	0.25	4
化合物 9	0.25	0.125	8
化合物 10	0.063	0.063	8
化合物 11	0.125	0.125	4
化合物 12	0.063	0.063	8

[0148] 由表 2 实验结果可见,本发明化合物对以上临床革兰氏阴性代表菌株都有很好的抗菌活性,尤其对铜绿假单胞菌抗菌活性有显著效果。总体来看比头孢吡肟、头孢他啶的抗菌活性强或相当。

[0149] 上述实验结果表明,本发明化合物同最接近的现有技术相比,具有抗菌谱广、抗菌活性高、对各种细菌产生的 β-内酰胺酶较稳定、毒性小等优点,为具有很好的临床应用潜力的新化合物。

4、具体实施方式

[0150] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。以下实施例中各剂型的辅料可以用药学上可接受的辅料替换,或者减少、增加。

[0151] 实施例 1 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐(化合物 1)的制备

[0152] 步骤 1 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0153] 氮气保护下,在干燥的反应瓶中,加入三氟三氯乙烷 100ml、(6R,7R)-7-氨基-3-乙酰氧甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸(7-ACA) 13.6g(50mmol)、六甲基二硅氮甲烷(HMDS) 11.5ml(55mmol),加热回流 8h 后氮气保护下冷却至 10℃。氮气保护,室温下滴加入 TMSI 8ml(56mmol),剧烈搅拌反应 6h,冰水浴冷却至 0℃下搅拌 30min,减压抽滤。滤饼用三氟三氯乙烷洗涤,收集滤液于预冷却的烧瓶中。氮气保护 0℃下,向该溶液中滴加 3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷 7.7g(50mmol)的 50ml 三氟三氯乙烷溶液,滴加完毕,于 0~5℃反应 2h,然后缓慢滴加甲醇 25ml,0~5℃搅拌 30min。反应液脱色,抽滤,滤液浓缩,甲醇重结晶,抽滤,干燥,得

(6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 11.2g, 收率为 60.9%。

[0154] 步骤2 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0155] 于反应瓶中, 加入 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 9.2g (25mmol)、氯仿 150ml, -20℃以下滴加三乙胺调 pH 至 7.3~7.8, 搅拌至全部溶解, 然后加入 (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚胺基-硫代乙酸 (S-2-苯并噻唑) 酯 10.5g (30mmol), 搅拌反应 12h, 反应过程不断滴加三乙胺使反应液 pH 维持在 7.2 左右。反应完毕后过滤, 加入 50ml 水, 萃取, 有机层用活性炭脱色 30min, 抽滤, 滤液减压浓缩得淡黄色固体, 即得 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐粗产物。将粗产物溶解在少量去离子水中, 用 5% 的碳酸氢钠溶液于冰浴下缓慢调节 pH 至 6.5~7.0, 然后加入 10 倍量的丙酮, 搅拌下析出晶体, 过滤, 滤饼用甲醇-乙腈混合液重结晶, 得 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 9.0g, 收率为 65.8%。

[0156] 分子式: $C_{22}H_{27}N_7O_6S_2$

[0157] 分子量: 549.62

[0158] 元素分析:

[0159] 实测值: C: 48.31%, H: 5.19%, N: 17.67%, S: 11.45%

[0160] 理论值: C: 48.08%, H: 4.95%, N: 17.84%, S: 11.67%

[0161] 质谱 (m/e): 550 (M+1)

[0162] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.61 (q, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.63 (dd, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.85 (d, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.83 (d, 3H), 2.57 (dd, 1H), 1.62 (m, 2H)。

[0163] 实施例2 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 (化合物2) 的制备

[0164] 步骤1 根据实施例1步骤1制备 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐

[0165] 步骤2 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0166] 制备方法参考实施例1中步骤2, 投 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内 9.2g (25mmol), (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基-硫代乙酸

(S-2- 苯并噻唑) 酯 10.1g (30mmol)。得 (6R,7R)-7-[[2-(2- 氨基噻唑-4- 基)-2- 苄基] 乙酰胺基]-3-(3- 甲基-6- 甲基胺甲酰基-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3- 基) 亚甲基-8- 氧代-5- 硫杂-1- 氮杂二环 [4.2.0] 辛-2- 烯-2- 甲酸内盐 7.6g, 收率为 56.8%。

[0167] 分子式: $C_{21}H_{25}N_7O_6S_2$

[0168] 分子量: 535.6

[0169] 元素分析:

[0170] 实测值: C: 49.93%, H: 4.96%, N: 18.49%, S: 11.80%

[0171] 理论值: C: 47.09%, H: 4.70%, N: 18.31%, S: 11.97%

[0172] 质谱 (m/e): 536 (M+1)

[0173] 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.26 (q, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.83 (dd, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (d, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.83 (d, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.52 (dd, 1H), 1.68 (m, 2H).

[0174] 实施例 3 (6R,7R)-7-[[2-(5- 氨基-1,2,4- 噻二唑-3- 基)-Z-2- 甲氧亚胺基] 乙酰胺基]-3-(3- 甲基-6- 甲基胺甲酰基-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3- 基) 亚甲基-8- 氧代-5- 硫杂-1- 氮杂二环 [4.2.0] 辛-2- 烯-2- 甲酸内盐 (化合物 3) 的制备

[0175] 步骤 1 根据实施例 1 步骤 1 制备 (6R,7R)-7- 氨基-3-(3- 甲基-6- 甲基胺甲酰基-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3- 基) 亚甲基-8- 氧代-5- 硫杂-1- 氮杂二环 [4.2.0] 辛-2- 烯-2- 甲酸内盐

[0176] 步骤 2 (6R,7R)-7-[[2-(5- 氨基-1,2,4- 噻二唑-3- 基)-Z-2- 甲氧亚胺基] 乙酰胺基]-3-(3- 甲基-6- 甲基胺甲酰基-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3- 基) 亚甲基-8- 氧代-5- 硫杂-1- 氮杂二环 [4.2.0] 辛-2- 烯-2- 甲酸内盐的制备

[0177] 制备方法参考实施例 1 中步骤 2, 投 (6R,7R)-7- 氨基-3-(3- 甲基-6- 甲基胺甲酰基-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3- 基) 亚甲基-8- 氧代-5- 硫杂-1- 氮杂二环 [4.2.0] 辛-2- 烯-2- 甲酸内盐 9.2g (25mmol), (Z)-2-(5- 氨基-1,2,4- 噻二唑-3- 基)-2- 甲氧亚胺基-硫代乙酸 (S-2- 苯并噻唑) 酯 10.5g (30mmol)。得 (6R,7R)-7-[[2-(5- 氨基-1,2,4- 噻二唑-3- 基)-Z-2- 甲氧亚胺基] 乙酰胺基]-3-(3- 甲基-6- 甲基胺甲酰基-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3- 基) 亚甲基-8- 氧代-5- 硫杂-1- 氮杂二环 [4.2.0] 辛-2- 烯-2- 甲酸内盐 7.2g, 收率为 52.2%。

[0178] 分子式: $C_{21}H_{26}N_8O_6S_2$

[0179] 分子量: 550.61

[0180] 元素分析:

[0181] 实测值: C: 45.63%, H: 4.96%, N: 18.19%, S: 11.80%

[0182] 理论值: C: 45.81%, H: 4.76%, N: 20.35%, S: 11.65%

[0183] 质谱 (m/e): 551 (M+1)

[0184] 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.27 (q, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.19 (dd, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.87 (d, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.82 (d, 3H), 2.59 (dd, 1H), 1.62 (m, 2H).

[0185] 实施例 4 (6R,7R)-7-[[2-(5- 氨基-1,2,4- 噻二唑-3- 基)-2- 苄基] 乙酰胺基]-3-(3- 甲基-6- 甲基胺甲酰基-3- 氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3- 基) 亚甲基-8- 氧

代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐(化合物4)的制备

[0186] 步骤1 根据实施例1步骤1制备(6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐

[0187] 步骤2 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-脞基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0188] 制备方法参考实施例1中步骤2,投(6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐9.2g(25mmol), (Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-脞基-硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯10.1g(30mmol)。得(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-脞基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐7.5g, 收率为55.9%。

[0189] 分子式: $C_{20}H_{24}N_8O_6S_2$

[0190] 分子量:536.58

[0191] 元素分析:

[0192] 实测值:C:44.63%, H:4.66%, N:20.79%, S:11.80%

[0193] 理论值:C:44.77%, H:4.51%, N:20.88%, S:11.95%

[0194] 质谱(m/e):537(M+1)

[0195] 1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):7.99(q, 1H), 7.63(d, 1H), 6.86(s, 2H), 5.78(dd, 1H), 5.42(s, 1H), 4.77(d, 1H), 4.04(s, 3H), 3.68(d, 4H), 3.44(s, 2H), 3.29(s, 2H), 2.81(d, 3H), 2.50(dd, 1H), 1.67(m, 2H)。

[0196] 实施例5 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐(化合物5)的制备

[0197] 步骤1 根据实施例1步骤1制备(6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐

[0198] 步骤2 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0199] 制备方法参考实施例1中步骤2,投(6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐9.2g(25mmol), (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸特丁酯)-硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯14.4g(30mmol)。得(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸特丁酯)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的粗品。

[0200] 于干燥的反应瓶中加入粗品、60ml 的乙腈,降温至 0℃,10ml 的无水甲酸,在 0℃搅拌反应 3 小时,然后滴加入 98%的浓硫酸 3ml,反应 2 小时。过滤,滤饼用乙腈洗涤。将滤饼溶解在少量去离子水中,用 5%的碳酸氢钠溶液于冰浴下缓慢调节 pH 至中性,然后加入 8 倍量的丙酮,搅拌析晶,过滤,滤饼用甲醇-乙腈混合液重结晶,得 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 7.7g,收率为 49.5%。

[0201] 分子式 :C₂₅H₃₁N₇O₈S₂

[0202] 分子量 :621.69

[0203] 元素分析 :

[0204] 实测值 :C :48.18%, H :4.28%, N :15.51%, S :11.52%

[0205] 理论值 :C :48.30%, H :5.03%, N :15.77%, S :10.32%

[0206] 质谱 (m/e) :622(M+1)

[0207] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) :8.62(q, 1H), 7.54(d, 1H), 6.96(s, 1H), 6.19(s, 2H), 5.74(dd, 1H), 4.67(d, 1H), 4.12(s, 3H), 3.88(d, 4H), 3.43(s, 2H), 3.28(s, 2H), 2.83(d, 3H), 2.54(dd, 1H), 2.18(s, 6H), 1.63(m, 2H).

[0208] 实施例 6 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐(化合物 6)的制备

[0209] 步骤 1 根据实施例 1 步骤 1 制备 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐

[0210] 步骤 2 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0211] 制备方法参考实施例 5 中步骤 2,投 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 9.2g(25mmol), (Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸特丁酯)-硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯 14.4g(30mmol)。得 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 8.0g,收率为 51.6%。

[0212] 分子式 :C₂₄H₃₀N₈O₈S₂

[0213] 分子量 :622.67

[0214] 元素分析 :

[0215] 实测值 :C :46.18%, H :4.99%, N :17.81%, S :10.52%

[0216] 理论值 :C :46.29%, H :4.86%, N :18.00%, S :10.30%

[0217] 质谱 (m/e) :623(M+1)

[0218] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.62 (q, 1H), 8.36 (d, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.63 (dd, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.89 (d, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.82 (d, 3H), 2.58 (dd, 1H), 1.93 (s, 6H), 1.62 (m, 2H).

[0219] 实施例 7 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐(化合物 7)的制备

[0220] 步骤 1 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0221] 制备方法参考实施例 1 中步骤 1, 投 (6R,7R)-7-氨基-3-乙酰氧甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 (7-ACA) 13.6g (50mmol), 3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷 8.4g (50mmol)。得 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 11.8g, 收率为 62.1%。

[0222] 步骤 2 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0223] 制备方法参考实施例 1 中步骤 2, 投 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 9.5g (25mmol), (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧亚胺基-硫代乙酸 (S-2-苯并噻唑) 酯 10.5g (30mmol)。得 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 8.9g, 收率为 63.5%。

[0224] 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2$

[0225] 分子量: 563.65

[0226] 元素分析:

[0227] 实测值: C: 48.82%, H: 5.28%, N: 17.26%, S: 11.25%

[0228] 理论值: C: 49.01%, H: 5.19%, N: 17.40%, S: 11.38%

[0229] 质谱 (m/e): 564 (M+1)

[0230] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8.57 (q, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.58 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.78 (d, 3H), 2.50 (dd, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.28 (t, 1H), 1.08 (t, 1H).

[0231] 实施例 8 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐(化合物 8)的制备

[0232] 步骤 1 根据实施例 7 步骤 1 制备 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐

[0233] 步骤2 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-呋基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0234] 制备方法参考实施例1中步骤2,投(6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐9.5g(25mmol), (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-呋基-硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯10.1g(30mmol)。得(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-呋基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐7.5g,收率为54.5%。

[0235] 分子式: $C_{22}H_{27}N_7O_6S_2$

[0236] 分子量:549.62

[0237] 元素分析:

[0238] 实测值:C:47.95%, H:5.08%, N:18.69%, S:11.78%

[0239] 理论值:C:48.08%, H:4.95%, N:17.84%, S:11.67%

[0240] 质谱(m/e):550(M+1)

[0241] 1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.59(q, 1H), 8.17(d, 1H), 7.31(s, 1H), 6.23(s, 2H), 5.56(dd, 1H), 5.32(s, 1H), 4.82(d, 1H), 4.34(s, 3H), 3.91(d, 2H), 3.57(t, 2H), 3.36(s, 2H), 3.17(s, 2H), 2.81(d, 3H), 2.55(dd, 1H), 1.83(m, 2H), 1.26(t, 1H), 1.09(t, 1H).

[0242] 实施例9 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐(化合物9)的制备

[0243] 步骤1 根据实施例7步骤1制备(6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐

[0244] 步骤2 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0245] 制备方法参考实施例1中步骤2,投(6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-6-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐9.5g(25mmol), (Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-甲氧亚胺基-硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯10.5g(30mmol)。得(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐6.8g,收率为48.1%。

[0246] 分子式: $C_{22}H_{28}N_8O_6S_2$

[0247] 分子量:564.64

[0248] 元素分析:

[0249] 实测值:C:46.65%, H:5.16%, N:19.69%, S:11.51%

[0250] 理论值 :C :46.80%, H :5.00%, N :19.85%, S :11.36%

[0251] 质谱 (m/e) :565 (M+1)

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :8.43 (q, 1H), 8.06 (d, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.57 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.78 (d, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.67 (d, 3H), 2.29 (dd, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.13 (t, 1H), 1.07 (t, 1H).

[0253] 实施例 10 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-脞基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0254] 步骤 1 根据实施例 7 步骤 1 制备 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐

[0255] 步骤 2 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-脞基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0256] 制备方法参考实施例 1 中步骤 2, 投 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 9.5g (25mmol), (Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-脞基-硫代乙酸 (S-2-苯并噻唑) 酯 10.1g (30mmol)。得 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-脞基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 7.0g, 收率为 50.5%。

[0257] 分子式 : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$

[0258] 分子量 :550.61

[0259] 元素分析 :

[0260] 实测值 :C :45.65%, H :4.91%, N :20.19%, S :11.79%

[0261] 理论值 :C :45.81%, H :4.76%, N :20.35%, S :11.65%

[0262] 质谱 (m/e) :551 (M+1)

[0263] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :8.61 (q, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.46 (dd, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.68 (d, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.57 (dd, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.15 (t, 1H), 1.06 (t, 1H).

[0264] 实施例 11 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0265] 步骤 1 根据实施例 7 步骤 1 制备 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐

[0266] 步骤 2 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0267] 制备方法参考实施例 5 中步骤 2, 投 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 9.5g (25mmol), (Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸特丁酯)-硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯 14.4g (30mmol)。得 (6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 10.6g, 收率为 66.7%。

[0268] 分子式: $C_{26}H_{33}N_7O_8S_2$

[0269] 分子量: 635.71

[0270] 元素分析:

[0271] 实测值: C: 49.01%, H: 5.38%, N: 15.31%, S: 10.00%

[0272] 理论值: C: 49.12%, H: 5.23%, N: 15.42%, S: 10.09%

[0273] 质谱 (m/e): 636 (M+1)

[0274] 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.26 (q, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.48 (dd, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.81 (d, 3H), 2.58 (dd, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.22 (t, 1H), 1.09 (t, 1H).

[0275] 实施例 12 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0276] 步骤 1 根据实施例 7 步骤 1 制备 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐

[0277] 步骤 2 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐的制备

[0278] 制备方法参考实施例 5 中步骤 2, 投 (6R,7R)-7-氨基-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 9.5g (25mmol), (Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸特丁酯)-硫代乙酸(S-2-苯并噻唑)酯 14.4g (30mmol)。得 (6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲基胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐 8.8g, 收率为 55.1%。

[0279] 分子式: $C_{25}H_{32}N_8O_8S_2$

[0280] 分子量: 636.7

[0281] 元素分析:

[0282] 实测值: C: 47.02%, H: 5.18%, N: 17.48%, S: 9.91%

[0283] 理论值: C: 47.16%, H: 5.07%, N: 17.60%, S: 10.07%

[0284] 质谱 (m/e): 637 (M+1)

[0285] ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :8.52 (q, 1H), 8.38 (d, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.49 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.76 (d, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.83 (d, 3H), 2.56 (dd, 1H), 2.46 (s, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.16 (t, 1H), 1.05 (t, 1H).

[0286] 参照以上制备方法,还可以制备以下化合物

[0287]

名称	分子式	分子量	质谱 (m/e)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-三氟甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₅ S ₂	546.54	547(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-乙基-6-氯-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₆ O ₅ S ₂	541.04	541(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-乙氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-氨基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₁ H ₂₇ N ₇ O ₅ S ₂	521.61	522(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₇ S ₂	564.63	565(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-乙酰胺基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₁ H ₂₆ N ₈ O ₆ S ₂	550.61	551(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-异丙基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₂ H ₂₉ N ₇ O ₅ S ₂	535.64	536(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-乙氧亚胺基]乙酰胺基]-3-[3-甲基-6-(2-羟基丙基)]-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基]亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₃ H ₃₁ N ₇ O ₆ S ₂	565.67	566(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-(3-甲基-6-羟基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₈ S ₂	581.62	582(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-肟基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-丙酰胺基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₆ S ₂	563.65	564(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-胺甲酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₆ S ₂	549.15	550(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-丙酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₆ S ₂	562.66	563(M+1)
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-[3-甲基-7-(3,3,3-三氟丙酰胺基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基]亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₇ H ₃₂ F ₃ N ₇ O ₈ S ₂	703.17	704(M+1)

[0288]

名称	分子式	分子量	质谱 (m/e)
(6R,7R)-7-[[2-(2-氨基噻唑-4-基)-Z-2-(异丙氧亚氨基-2-羧酸)]乙酰胺基]-3-[3-甲基-7-(N,N'-二甲基氨基甲酰胺基)-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基]亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₇ H ₃₆ N ₈ O ₈ S ₂	664.75	665(M+1)
(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-乙酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₇ S ₂	565.62	566(M+1)
(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-甲磺酰基甲基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₃ H ₃₁ N ₇ O ₇ S ₃	613.14	614(M+1)
(6R,7R)-7-[[2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-Z-2-甲氧亚胺基]乙酰胺基]-3-(3-甲基-7-胺基磺酰基-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-基)亚甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸内盐	C ₂₁ H ₂₈ N ₈ O ₇ S ₃	600.69	601(M+1)

[0289] 制剂实施例 1 本发明化合物无菌分装制剂的制备

[0290] 1、处方

[0291] 处方 1

[0292] 化合物 1 100g

[0293] 赖氨酸 900g

[0294]

[0295] 共制备 1000 支

[0296] 处方 2

[0297] 化合物 3 500g

[0298] 精氨酸 500g

[0299]

[0300] 共制备 1000 支

[0301] 2、制备工艺：将制备所用的抗生素玻璃瓶、胶塞等进行无菌处理；按处方称取原料和辅料（无菌原料可用灭菌结晶法、喷雾干燥法制备），粉碎混匀，置于分装机中分装，随时检测装量；加塞，压盖，成品全检，包装入库。

[0302] 制剂实施例 2 本发明化合物冻干粉针的制备

[0303] 1、处方

[0304] 处方 1

[0305] 化合物 6 500g

[0306] 甘露醇 1000g

[0307] 注射用水 适量

[0308]

[0309] 共制备 1000 支

[0310] 处方 2

[0311]	化合物 9	100g
[0312]	右旋糖酐	500g
[0313]	注射用水	适量
[0314]		

[0315] 共制备 1000 支

[0316] 2、制备工艺：取处方量的化合物，加入注射用水适量，加热，搅拌，使其溶解，加液量 0.1% 针用活性炭，搅拌 15 分钟，滤过，备用。取处方量的甘露醇（或右旋糖酐），加入注射用水适量，加热，搅拌，使溶解，加溶液量 0.1% 针用活性炭，搅拌 15 分钟，滤过，备用。将上述两种液体混合，调适宜 pH，补加注射用水至全量，于无菌条件下，用 0.2 μm 微孔滤膜滤过除菌，测定含量后，分装于 1000 支管制玻璃瓶中。灌装后的管制瓶置入已预冻干燥机中，冷冻至 -30℃ 保温 5 小时，抽真空，约 1.5℃ / 小时升温，当温度达 0℃ 后，按 2.5℃ / 小时升温至 35℃，高温真空干燥两小时（真空度控制在 0.1mm 汞柱以下）。加胶塞，压盖，质检合格后，包装，即得。

[0317] 制剂实施例 3 本发明化合物片剂的制备

[0318] 1、处方：

[0319] 处方 1

[0320]	化合物 10	125g
[0321]	淀粉	200g
[0322]	羟丙基纤维素	40g
[0323]	微晶纤维素	45g
[0324]	1% HPMC 的 50% 乙醇水溶液	85g
[0325]	微粉硅胶	3g
[0326]	硬脂酸镁	2g
[0327]		

[0328] 共制备 1000 片

[0329] 2、制备工艺：按照处方称取原料和辅料，将原料粉碎过 100 目筛，其余辅料分别过 100 目筛；将原料、淀粉、羟丙基纤维素和微晶纤维素混合均匀，加入混合制粒机，加入 1% HPMC 的 50% 乙醇水溶液，搅拌 15 分钟，制成颗粒；颗粒在低于 60℃ 的条件下烘干；干燥好的颗粒加入微粉硅胶和硬脂酸镁，整粒，混合均匀；取样，半成品化验；按照化验确定的片重压片；成品全检，包装入库。