

β-内酰胺族抗菌素的研究*

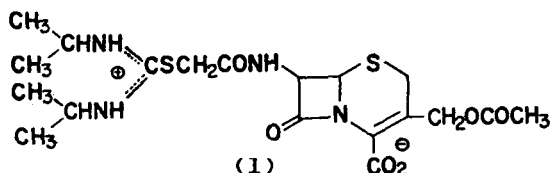
II. 7-脒硫乙酰胺基头孢菌素衍生物的合成

苏盛惠 王文梅 屠健德 张士纬

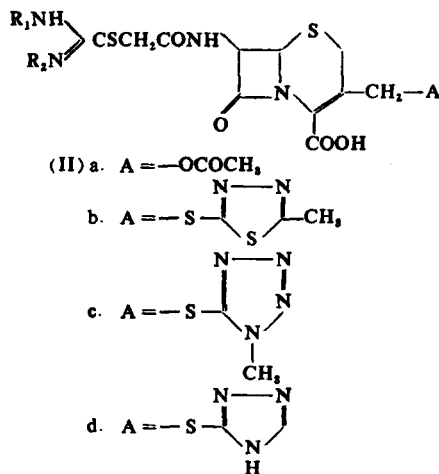
(上海医药工业研究院)

摘要 本文报告了C₃次甲基含氮杂环取代的7-脒硫乙酰胺基头孢菌素衍生物的合成, 比较了化学结构与抗菌活性之间的关系, 发现化合物C-7905、C-7906、C-7907、C-7908、C-7910、C-7911和C-7924等的抗菌活性较好, 对革兰氏阴性菌的作用优于硫脒头孢菌素, 其中C-7906、C-7907、C-7911和C-7924尤为突出, 其抗菌活性接近唑啉头孢菌素。

硫脒头孢菌素(I)(Cefathiamidine)⁽¹⁾系一个含脒硫烷基侧链的新的头孢菌素衍生物, 现经临床应用证实它具有抗菌活性强、血浓度高、疗效好及肌内注射无疼痛等特点⁽²⁾。但它对



革兰氏阴性菌的活性却不够理想。考虑到通常在头孢菌素C₃位上以含氮芳香杂环硫甲基取代, 则可增强头孢菌素抗革兰氏阴性菌的活性, 而不降低其抗革兰氏阳性菌的活性⁽³⁾, 我们除了继续合成若干含脒硫烷基侧链的头孢菌素外, 还设计合成了一系列C₃位具芳香杂环取代的衍生物(II), 以寻找比硫脒头孢菌素更好的新的头孢菌素衍生物。



各种(II)类型化合物的合成皆以头孢菌素C为起始原料(见图)。中间体(IV)可由头孢菌素C经对-硝基苯甲酰氯酰化后再以2-甲基-5-巯基噻二唑在C₃位进行亲核取代, 最后经化学

本文于1980年3月28日收到。

* 前报见参考文献1。

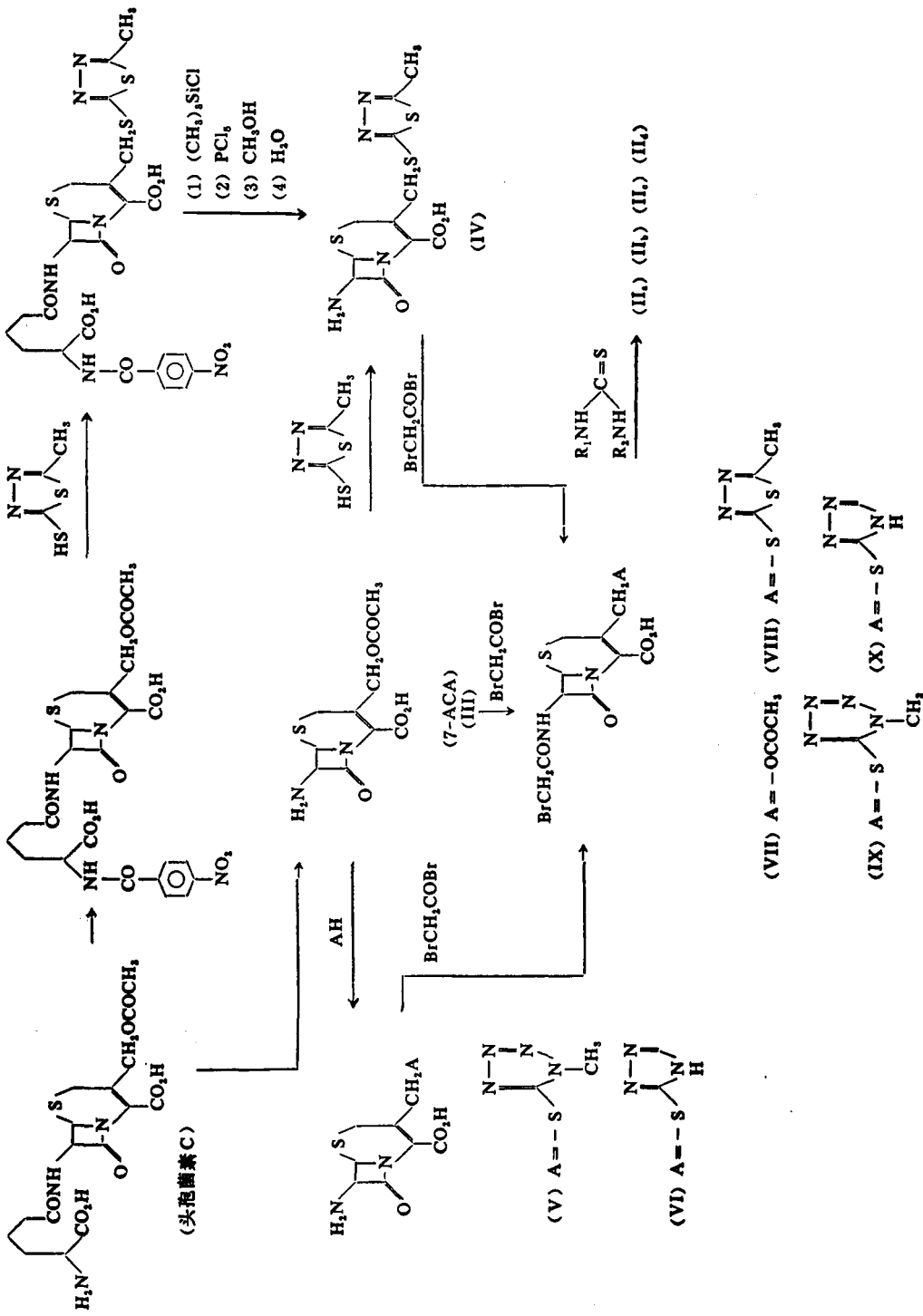


图 (II) 类型的化合物的合成

裂解而制得⁽⁴⁾。它也可由 7-ACA(III)直接为 2-甲基-5-噻基噻二唑亲核取代而制得⁽⁵⁾。两种方法所得的(IV)经红外吸收光谱及核磁共振证实结果完全相同。中间体(V)(VI)则可从 7-ACA(III)直接分别与 1-甲基-5-噻基(1H)-1,2,3,4-四氮唑和 2-噻基-(1H)-1,3,4-三氮唑反应制得^(5,6)。将中间体(III)(IV)(V)(VI)分别与溴乙酰溴在丙酮水溶液中反应,则可得到四个 7-溴乙酰氨基头孢菌素衍生物(VII)(VIII)(IX)(X), 它们的结构均经红外吸收光谱及核磁共振予以确证(表 2)。

将中间体(VII)(VIII)(IX)(X)分别与各种取代硫脲衍生物反应,可合成一系列(II)类型的化合物(II_a)(II_b)(II_c)(II_d)见表(3)。根据不同的合成方法所得的(II)类型化合物可以是内盐或游离酸,也可以是它们的溴氢酸盐。

各种(II)类型的头孢菌素衍生物的体外抗微生物作用以及与硫脲头孢菌素、唑啉头孢菌素(Cefazolin)的比较(表 1)表明 C-7905, C-7906, C-7907, C-7908, C-7910, C-7911, 和 C-7924 等的抗菌谱较广,且抗革兰氏阴性菌的活性较强,均优于硫脲头孢菌素,而抗革兰氏阳性菌的活性略低于或接近于硫脲头孢菌素,其中 C-7906、C-7907、C-7911, 和 C-7924 的抗菌活性接近于唑啉头孢菌素。进一步的工作将另文报道。

实 验 部 分

文中所列熔点均未校正。核磁共振系用 Perkin-Elmer R-32 型仪器测定,红外光谱系用 Unicam SP-200 型仪器测定。

(一) 7-溴乙酰氨基头孢菌素酸衍生物(VII~X)

将 0.01 M 的 7-氨基头孢菌素酸衍生物(III~VI)混悬于 20 ml 水中,加入 2.5 g(0.03 M)碳酸氢钠,搅拌使溶解,再加入丙酮 20 ml,在剧烈搅拌下于 0°C 一次加入溴乙酰溴 1.3 ml(0.015 M),0°C 左右反应 0.5 小时,再于室温反应 0.5 小时,过滤,滤液以 6N 盐酸调至 pH 1,以醋酸乙酯每次 25 ml 提取 3 次,合并提取液,以 MgSO₄ 干燥,除去溶剂得黄色或类白色结晶(VII~X)。产率 37~75%。物理常数见表 2。

(二) 7-N, N'-双取代脲硫乙酰氨基头孢菌素酸(II_a)

将 0.002M VII 混悬于 20 ml 二氯甲烷中,加入 0.35 ml(0.0025M)三乙胺使溶解,然后加入 0.002M N, N'-双取代硫脲的二氯甲烷溶液(必要时加少量 N-二甲基甲酰胺溶解),反应混合物加热回馏 0.5 小时,冷却析出结晶,过滤,干燥即得表 3 所列 II_a 衍生物的游离酸或内盐,产率 40~60%。化合物 C-7802 的红外光谱 $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1765(β -内酰胺), 1730, 1225(酯), 1680(酰胺), 1610(CO₂[⊖])。

(三) 7-N, N'-双取代脲硫乙酰氨基-3-[2-甲基-(1,3,4-噻二唑)-5-硫甲基]头孢菌素衍生物(II_b)

将 0.002M VIII 于 20 ml 二氯甲烷中加 0.28 ml(0.002M)三乙胺使溶解,然后与 0.002 M N, N'-双取代硫脲的二氯甲烷或 N-二甲基甲酰胺溶液混合回馏反应 0.5 小时,冷却,(必要时加入 5~10 ml 丙酮),析出结晶,过滤,干燥即得表 2 所列 II_b 衍生物的游离酸或内盐,产率 28~45%。化合物 C-7907 的红外光谱 $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1765(β -内酰胺), 1670(酰胺), 1600(CO₂[⊖]); 核磁共振谱 $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ 值: 1.90(m, 2 H), 2.68(s, 3 H), 3.40(m, 4 H), 4.30, 4.55(q, 2 H), 5.03(d, 1 H), 5.58(q, 1 H)。

(四) 7-N, N'-双取代脲硫乙酰氨基-3-[1-甲基-(1H-1,2,3,4-四氮唑)-5-硫甲基]头孢菌素衍生物(II_c)

表 1 7-咪硫乙酰胺基头孢菌素衍生物的体外抗微生物活性

试 验 菌*	最 低 抑 菌 浓 度 ($\mu\text{g/ml}$)**										
	C-7504	C-7505	C-7507	C-7508	C-7509	C-7801	C-7802	C-7803	C-7902	C-7903	C-7904
金黄色葡萄球菌 209 P	<0.195	1.56	25	12.5	6.2	6.25	0.4	0.2	0.2	0.1	>0.4
金黄色葡萄球菌 94	<0.195	1.56	25	12.5	6.2	6.25	1.6	0.2			
绿脓杆菌 124	>100	>100	>100	>100	>100				>25	>25	>25
大肠杆菌 36						>100	12.5	>100	>25	>25	>25
普通变形杆菌 1						>100	12.5	50	25	6.25	>25
宋氏痢疾杆菌 3	50	>100	>100	>100	>100	>100	50	100	>25	25	>25
伤寒杆菌 5	6.25	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	50	12.5	6.25	>25
粪产碱杆菌 4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>25	>25	>25

试 验 菌*	最 低 抑 菌 浓 度 ($\mu\text{g/ml}$)**										
	C-7804	C-7805	C-7806	C-7807	C-7808	C-7812	C-7813	C-7907	C-7908	C-7909	C-7912
金黄色葡萄球菌 209P	0.2	0.2	0.2	0.2	0.8	<0.2	<0.2	0.4	0.4	0.8	3.1
金黄色葡萄球菌 94	0.8	1.6	1.6	1.6	6.25	0.8	<0.2	0.4	0.8	3.1	12.5
绿脓杆菌 124	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
大肠杆菌 36	12.5	>100	>100	>100	>100	>100	>100	6.2	12.5	100	>100
普通变形杆菌 1	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	6.2	6.2	50	>100
宋氏痢疾杆菌 3	50	>100	>100	>100	>100	50	>100	6.2	25	>100	>100
伤寒杆菌 5	6.25	12.5	25	12.5	50	6.25	25	3.1	25	50	100
粪产碱杆菌 4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

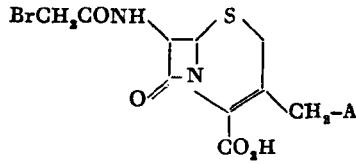
试 验 菌	最 低 抑 菌 浓 度 ($\mu\text{g/ml}$)										
	C-7919	C-7905	C-7906	C-7910	C-7911	C-7913	C-7914	C-7915	C-7917	C-7918	C-7922
金黄色葡萄球菌 209 P	1.6	<0.2	0.4	1.6	0.4	0.4	0.4	0.4	1.6	0.4	3.1
金黄色葡萄球菌 94	3.1	0.8	1.6	6.2	0.8	1.6	3.1	1.6	6.2	0.8	6.2
绿脓杆菌 124	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
大肠杆菌 36	50	25	6.2	12.5	6.2	12.5	6.2	12.5	50	100	50
普通变形杆菌 1	25	25	6.2	12.5	3.1	25	12.5	12.5	6.2	50	12.5
宋氏痢疾杆菌 3	50	6.2	6.2	6.2	6.2	25	6.2	12.5	50	100	25
伤寒杆菌 5	12.5	6.2	6.2	1.6	3.1	25	3.1	3.1	3.1	50	12.5
粪产碱杆菌 4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

试 验 菌	最 低 抑 菌 浓 度 ($\mu\text{g/ml}$)										
	C-7923	C-7924	C-7925	C-7926	C-7927	硫脲头孢菌素 (Cefathiamidine)			唑啉头孢菌素 Cefazolin		
金黄色葡萄球菌 209 P	0.8	0.4	<0.2	<0.2	0.8	<0.2			<0.2		
金黄色葡萄球菌 94	6.2	0.4	0.8	0.8	1.6	0.4			<0.2		
绿脓杆菌 124	>100	>100	>100	>100	>100	>100			>100		
大肠杆菌 36	>100	6.2	12.5	50	12.5	25			3.1		
普通变形杆菌 1	>100	6.2	6.2	12.5	6.2	25			3.1		
宋氏痢疾杆菌 3	>100	6.2	6.2	12.5	12.5	12.5			3.1		
伤寒杆菌 5	25	3.1	6.2	6.2	12.5	>100			1.6		
粪产碱杆菌 4	>100	100	>100	>100	100				>100		

* 试验菌除金黄色葡萄球菌 209P 外, 其它均自临床分离得到的。

** 琼脂平板双倍稀释法。

表 2 7-溴乙酰胺基头孢菌素衍生物的理化常数



化合物	A	熔点(°C)	红外吸收光谱 ν (cm ⁻¹)	核磁共振谱 δ (DMSO-d ₆) ppm
VII ⁽¹⁾	-OCOCH ₃	171~4 (分解)	1770(β -内酰胺) 1743、1220(-OCOCH ₃) 1705(-COOH) 1660(-CONH-)	2.04(s, 3H, -OCOCH ₃) 4.00(s, 2H, BrCH ₂ CO ⁻) 5.17(d, 1H, C ₆ -H) 5.73(q, 1H, C ₇ -H) 9.36(d, 1H, -CONH ⁻)
VIII ^{(2)*}		160 (分解)	1760(β -内酰胺) 1695(-COOH) 1670(-CONH-)	2.75 (s, 3H, 4.03(s, 2H, BrCH ₂ CO ⁻) 5.20(d, 1H, C ₆ -H) 5.76(q, 1H, C ₇ -H)
IX ^{(3)*}		180 (分解)	1760(β -内酰胺) 1700(-COOH) 1665(-CONH-)	4.00 (s, 5H, BrCH ₂ -及 5.19(d, 1H, C ₆ -H) 5.75(q, 1H, C ₇ -H) 9.38(d, 1H, -CONH ⁻)
X		188~96 (分解)	1750(β -内酰胺) 1700(-COOH) 1655(-CONH-)	3.99(s, 2H, BrCH ₂ -) 5.16(d, C ₆ -H) 5.74(q, 1H, C ₇ -H) 8.57 (s, 1H, 9.40(d, 1H, -CONH ⁻)

* 参考文献中未见理化常数报道

甲法：将 0.001 M IX 溶解于 10 ml 丙酮中，另取 0.001 M N, N'-双取代硫脲溶于 5 ml 丙酮中，上述两种丙酮溶液混合后加热回馏 0.5 小时，放冷，析出结晶为 II_c 的溴氢酸盐。此法可制得 C-7905, C-7906, C-7910, C-7913, C-7914, C-7915 和 C-7918。

乙法：将 0.001 M IX 与 0.14 ml (0.001 M) 三乙胺混于 15 ml 二氯甲烷中使溶解，另取 0.001 M N, N'-双取代硫脲溶于 1 ml N-二甲基甲酰胺中加到上述溶液中，加热回馏 1 小时，冷却，析出结晶过滤，即得产品 II_c 的游离酸或内盐 C-7905, C-7911 和 C-7917。化合物 C-7906 的红外光谱 ν (cm⁻¹): 1775(β -内酰胺), 1700(-COOH), 1680(酰胺); 核磁共振谱 δ_{DMSO_d} 值: 1.87(m, 2H), 3.40(t, 4H), 5.12(d, 1H), 5.70(q, 1H), 9.95(s, 1H)。

(五) 7-N, N'-双取代脲硫乙酰胺基-3-(1H-1,3,4-三氮唑-2-硫甲基)头孢菌素衍生物(II_d) 方法类同实验(三)，以 X 代替 VIII，得到的产品均为内盐，化合物 C-7924 的红外光谱

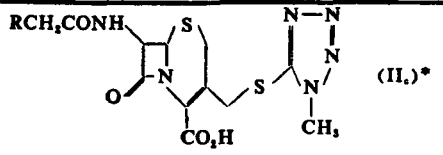
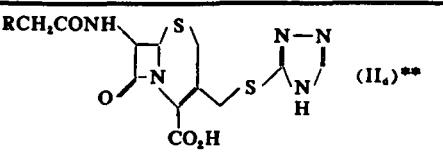
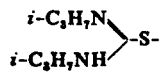
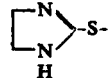
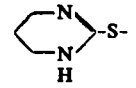
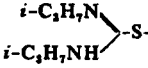
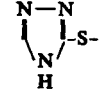
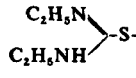
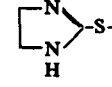
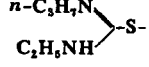
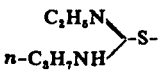
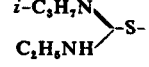
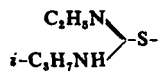
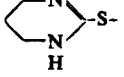
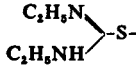
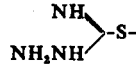
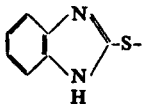
表 3 脲硫乙酰胺基头孢菌素衍生物(II)

 (II)*			 (II)**		
代 号	R	熔点(°C)	代 号	R	熔点(°C)
C-7504		—	C-7804		142 (分解)
C-7505		130 (分解)	C-7805		—
C-7507		—	C-7806		114 (分解)
C-7508		—	C-7807		—
C-7509		132 (分解)	C-7808		187 (分解)
C-7801		130 (分解)	C-7812		—
C-7802		146~8 (分解)	C-7813		—
C-7803		146 (分解)	C-7907		140 (分解)
C-7902		138 (分解)	C-7908		160~2 (分解)
C-7903		80 (分解)	C-7909		158~60 (分解)
C-7904		136 (分解)	C-7912		156 (分解)
			C-7919		156 (分解)

* 各化合物均有满意的红外吸收光谱。

** 各化合物均有满意的红外吸收光谱及核磁共振谱。

续表 3

 (II)*			 (II)**		
代 号	R	熔点(°C)	代 号	R	熔点(°C)
C-7905		160 (分解)	C-7922		162 (分解)
C-7906		146 (分解)	C-7923		180 (分解)
C-7910		180 (分解)	C-7924		152 (分解)
C-7911		160~6 (分解)	C-7925		200 (分解)
C-7913		180 (分解)	C-7926		200 (分解)
C-7914		156 (分解)	C-7927		162 (分解)
C-7915		154 (分解)			
C-7917		176~80 (分解)			
C-7918		162 (分解)			

* 各化合物均有满意的红外吸收光谱。

** 各化合物均有满意的红外吸收光谱及核磁共振谱。

$\nu(\text{cm}^{-1})$: 1760(β -内酰胺), 1650(酰胺), 1600(CO_2^{\ominus}); 核磁共振谱 $\delta_{\text{D}_2\text{O}+\text{C}_6\text{D}_6\text{N}}$ 值: 3.55(q, 2H), 5.27(d, 1H), 5.76(d, 1H), 8.4(s, 1H)。

致谢 体外抗微生物试验由本院药理室余爱珍、刘君芬、胡文伟同志承担。红外光谱及核磁共振由本院分析室庄如宝、徐光漪和桂美楣同志承担, 特此一并致谢。

参 考 文 献

- 王文梅等: 新的半合成抗菌素——硫脲头孢菌素(C-18)的研究. 医药工业(9):1, 1978
- Tai Tzeying, et al: Clinical and laboratory studies of a new cephalosporin derivative—cefathiamidine. *Chinese Med J* 92:26, 1979
- Gorman M, et al: Structure—activity relationships of β -lactam antibiotics, *Cephalosporins and Penicillins*, Chemistry and Biology. Flynn EH ed, p 562, Academic Press, New York and London, 1972

4. Hattori K, et al: 3-Substituted methyl-3-cephem-4-carboxylic acid derivatives. *Ger Offen* 2332045; *CA* 80:95981
5. Kaplan M A, et al: Dimethanesulfonates of certain 7-(α -aminomethylphenylacetamido)-3-[(heterocyclylthio)methyl] ceph-3-em-4-carboxylicacids. *US* 3840535; *CA* 82:43437
6. De Marinis R M, et al: 7-Alkylthioacetamidocephalosporins and their salts. *Brit* 1436977; *Ger Offen* 2426970 *CA* 83:164206
7. Bambury R E, et al: 4-Oxo-1-pyridinylpenicillin and cephalosporin derivatives. *Ibid* 1446409; *Ger Offen* 2450048 *CA* 83:114437
8. Zumin T, et al: 3,7-Disubstituted cephalosporin compound and its use as a drug. 日本公开特许 77-42896; *Ger Offen* 2643920 *CA* 87:53343

STUDIES ON β -LACTAM ANTIBIOTICS

II. SYNTHESIS OF 7-AMIDINOTHIOACETAMIDOCEPHALOSPORIN DERIVATIVES.

Su Shenghui, Wang Wenmei, Tu Jiande and Zhang Shiwei

(*Shanghai Institute of Pharmaceutical Industrial Research*)

ABSTRACT

Although cefathiamidine, one of the new semisynthetic antibiotics, has been used favorably in clinics, it is not efficacious enough for the control of gram-negative organisms. In order to find derivatives more active than the parent substance a series of new compounds, containing the substituted amidinothio group in the side chain at the C-7 position of cephalosporin and different heterocycles at the C-3 methylene position, has been synthesized. After preliminary screening it was found that compounds C-7906, C-7907, C-7911 and C-7924 showed high activity against gram-negative organisms as well as gram-positive organisms. Their activities are comparable with those of cefazolin.