[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D501/59
A61K 31/546
A61P 31/04
C07D213/70
C07D285/08

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00815746.4

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1206231C

[22] 申请日 2000.9.21 [21] 申请号 00815746.4
[30] 优先权
[32] 1999.9.22 [33] US [31] 60/155,496
[86] 国际申请 PCT/US2000/026069 2000.9.21
[87] 国际公布 WO2001/021623 英 2001.3.29
[85] 进入国家阶段日期 2002.5.16
[71] 专利权人 基础治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
[72] 发明人 斯科特·J·赫克 伊索·丘
托马斯·W·格林卡
特雷弗·卡尔金斯 温·J·李
审查员 汪送来

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司
代理人 余 刚

权利要求书 9 页 说明书 161 页

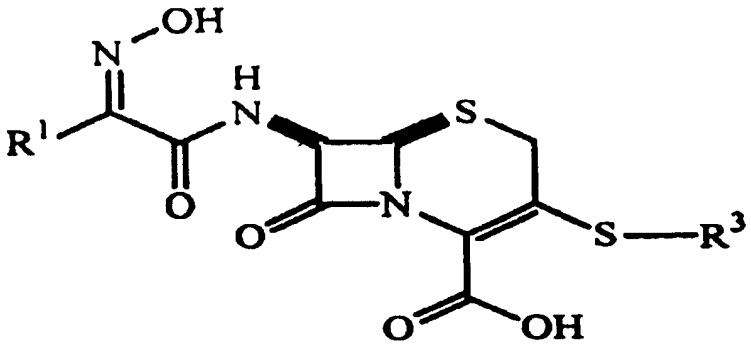
[54] 发明名称 7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸抗生素及其药物前体

[57] 摘要

本发明包括新颖的(7R)－7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯－4－羧酸或它们的药用上可接受的盐及其药物前体。这些药用上可接受的盐及其药物前体对广谱的有机体(包括耐 β－内酰胺抗生素的有机体)具有抗生素活性并可作为抗菌药。本发明涉及用于制备依据本发明的新颖化合物的中间产物和涉及制备新颖化合物和中间化合物的新颖方法。

ISSN1008-4274

1. 一种具有如下化学式的化合物:



或其药用盐，其中:

R^1 选自由用氯或氨基可选择性地取代的噻唑噻二唑组成的组；以及

R^3 为由-$CH_2SCH_2CH_2R^{12}$ 基取代的吡啶基，其中 R^{12} 选自由-$NR^{21}R^{22}$、-$NR^{23}C(=NR^{24})NR^{25}R^{26}$ 组成的组，其中 R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26} 各自独立地选自由氢和甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基和 2－甲基戊基组成的组，其中上述烷基可由选自羟基、溴基、氯基、氟基、碘基、巯基、氰基、硝基、氨基、胍基、异硫脲基、或脒基的基团取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物选自由以下化合物组成的组:

(7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(羟氨基)乙酰胺基]-3- [2-(2-氨乙基硫甲基)吡啶-3-硫基] -3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(羟氨基)乙酰胺基]-3-[2-(2-胍乙基硫甲基)吡啶-3-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸;

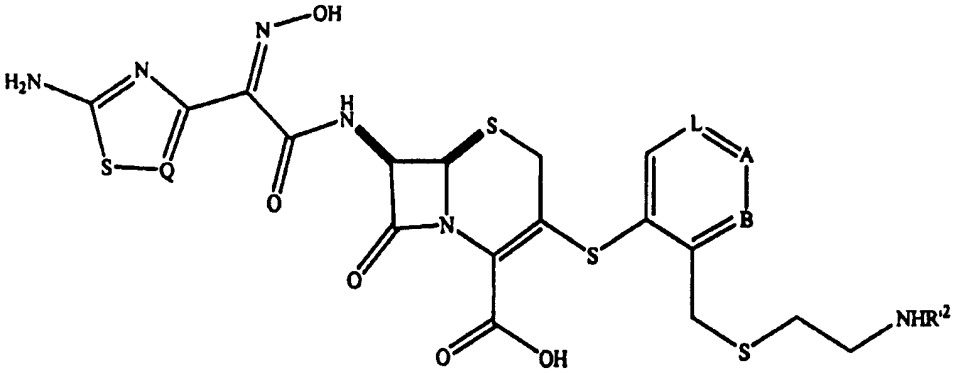
(7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-[2-(2-胍乙基硫甲基)吡啶-3-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(羟氨基)乙酰胺基]-3-[2-(2-氨乙基硫甲基)吡啶-3-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(羟氨基)乙酰胺基]-3-[4-(2-氨乙基硫甲基)吡啶-3-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸;

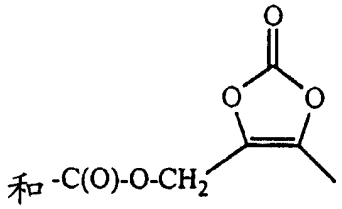
(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(羟氨基)乙酰胺基]-3-[3-(2-胍乙基硫甲基)吡啶-4-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸。

3. 一种具有如下化学式的药物前体:

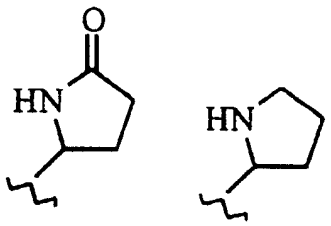


或其药用盐,其中:

R'^2选自由-C(O)-R^{88}、-C(O)-OR^{89}、-C(O)CH(NHR'^3)-alk_4、



和-C(O)-O-CH_2 组成的组,其中:

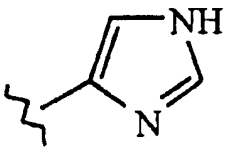


R^{88}选自由 和 组成的组;

R'^3选自由氢、-C(O)-OR^{89}、-C(O)-CH(NH_2)-alk_4、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、

叔丁基和 2－甲基戊基组成的组，其中的上述烷基可由选自羟基、溴基、氯基、氟基、碘基、巯基、氰基、硝基、氨基、胍基、异硫脲基、或脒基的基团取代;

alk_4 选自由氢和可选择性地取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基和 2－甲基戊基组成的组，其中这些烷基可被一个或多个取代基选择性地取代，这些取代基选自由氢、苯基、-COOH、$-C(O)-OR^{89}$、$-C(O)NH_2$、-OH、-SH、$-NH_2$、和



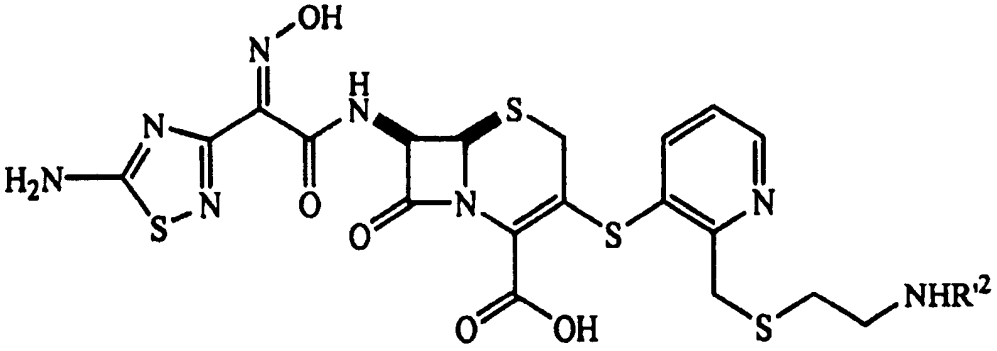
组成的组，其中:

R^{89} 选自由二苯甲基、叔丁基、烯丙基、对硝基苄基、苄基、对或邻硝基苄基、2,2,2-三氯乙基、烯丙基、肉桂基、二苯甲基、2-氯烯丙基、叔戊基、三苯甲基、4-甲氧三苯甲基、4,4′-二甲氧三苯甲基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、β-(三甲基硅烷基)乙基、4-或 2-甲氧苄基、2,4-二甲氧苄基、3,4-二甲氧苄基、2,4,6-三甲氧苄基、甲氧甲基、和 3,3-二甲代烯丙基组成的组;

A、B 或 L 中的一种为氮，其余为碳；以及

Q 选自由氮和-CX 组成的组，其中 X 选自由氢和氯组成的组。

4. 根据权利要求 3 所述的药物前体，具有如下化学式:



或其药用盐。

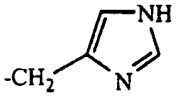
5. 根据权利要求 3 或 4 之一所述的药物前体，其中:

R'^2 为-C(O)CH(NHR'^{3})-alk$_4$;

R'^3 选自由氢、甲基、和-C(O)-CH(NH_2)CH_3 组成的组;

alk$_4$ 如权利要求 3 中所述。

6. 根据权利要求 5 所述的药物前体，其中 alk$_4$ 选自由氢、-CH_3、-$CH(CH_3)_2$ 、 -CH_2OH 、 -CH_2NH_2 、 -$CH_2CH_2NH_2$ 、 -$CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 -CH_2COOH 、 -CH_2CH_2COOH 、 -CH_2-C(O)NH_2 、 -CH_2CH_2-C(O)NH_2 、 和



组成的组。

7. 根据权利要求 4 所述的药物前体，其中所述化合物选自由以下化合物组成的组:

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-鸟氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-脯氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-甘氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-天冬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-(N_{α}-甲基)-丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-组氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-缬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-天冬酰胺酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-赖氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

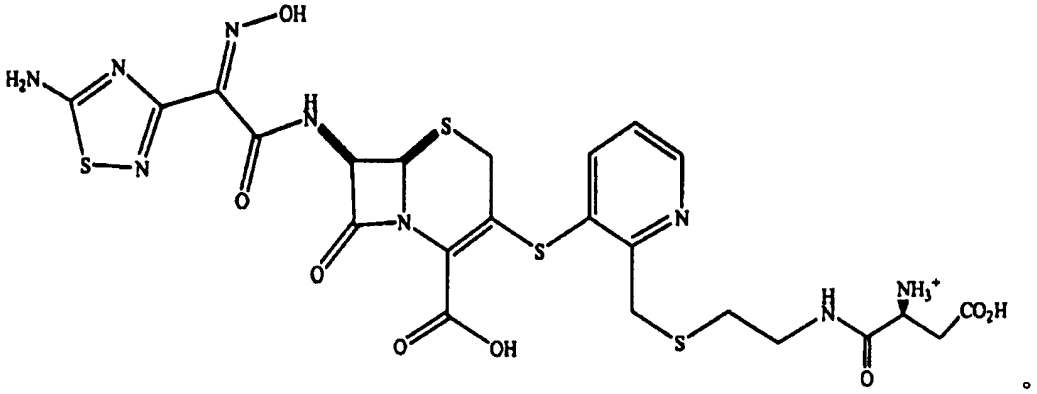
(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-丝氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-谷氨酰胺酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸;

(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-(5-甲基-1,3-二氧戊环-4-烯-2-酮-4-基)甲氧基羰基氨乙基硫甲基] 吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸；以及

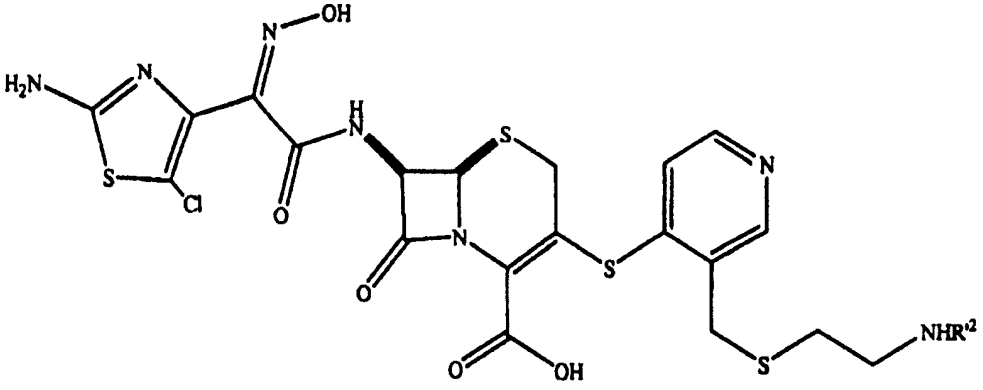
(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-焦谷氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸。

8. 根据权利要求 4 所述的药物前体，具有如下化学名称：(7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-{ 2-[2-N-(L)-天冬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶-3-硫基}-3-头孢烯-4-羧酸，以及如下化学结构：



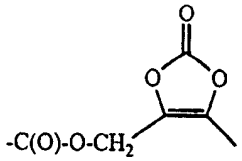
。

9. 根据权利要求 3 所述的药物前体，具有如下化学结构：

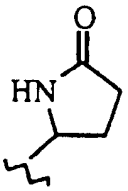


或其药用盐。

10. 根据权利要求 9 所述的药物前体或盐，其中 R'^2 选自由 $-C(O)-R^{88}$ 、 $-C(O)-OR^{89}$ 、 $-C(O)-CH(NHR'^3)-alk_4$ 、和



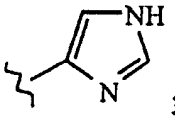
组成的组；其中



R^{88} 是选自由 和 组成的组；

R'^3 选自由氢、$-C(O)-OR^{89}$、和$-C(O)-CH(NH_2)-alk_4$ 组成的组；

alk_4 选自由氢和可选择性地取代的烷基组成的组，其中所述烷基可被一个或多个取代基选择性地取代，这些取代基选自由氢、苯基、-COOH、$-C(O)-OR^{89}$、$C(O)NH_2$、-OH、-SH、$-NH_2$、



和 组成的组，其中：

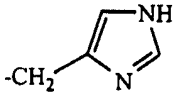
R^{89} 选自由二苯甲基、叔丁基、烯丙基、对硝基苄基、苄基、对或邻硝基苄基、2,2,2-三氯乙基、烯丙基、肉桂基、二苯甲基、2-氯烯丙基、叔戊基、三苯甲基、4-甲氧三苯甲基、4,4′-二甲氧三苯甲基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、β-(三甲基硅烷基)乙基、4-或 2-甲氧苄基、2,4-二甲氧苄基、3,4-二甲氧苄基、2,4,6-三甲氧苄基、甲氧甲基和 3,3-二甲代烯丙基组成的组。

11. 根据权利要求 10 所述的药物前体或盐，其中：

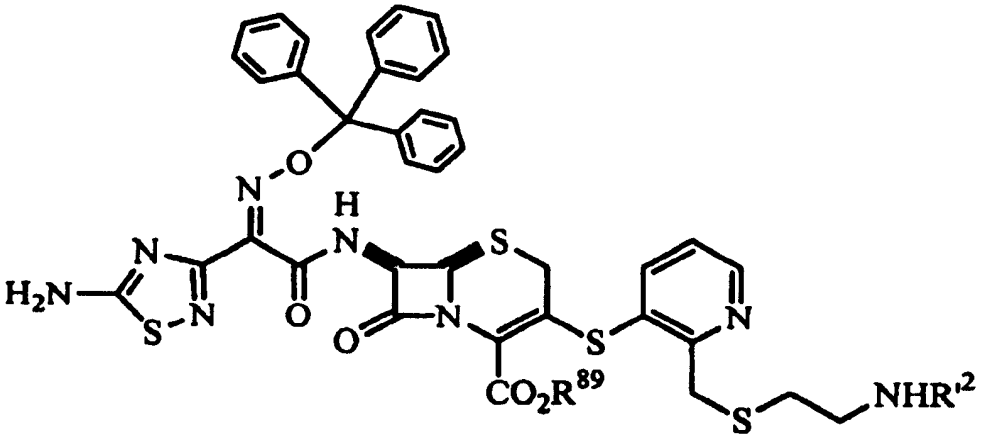
R'^2 为$-C(O)CH(NH\ R'^3)-alk_4$；

R'^2选自由氢、甲基、和-C(O)-$CH(NH_2)CH_3$组成的组；以及

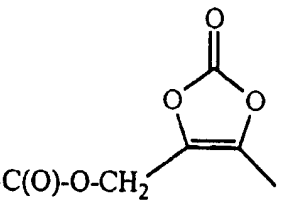
alk_4如权利要求 3 中所述。

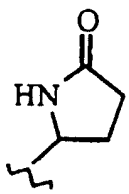
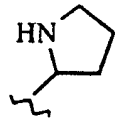
12. 根据权利要求 11 所述的药物前体或盐，其中 alk_4选自由氢、$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2COOH$、$-CH_2$-$C(O)NH_2$、$-CH_2CH_2$-$C(O)NH_2$和组成的组。

13. 一种具有如下化学式的化合物：



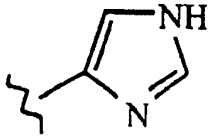
或其药用盐，其中：

R'^2选自由氢、-C(O)-R^{88}、-C(O)-OR^{89}、-C(O)-CH(NHR'^3)-alk_4、和组成的组；其中

R^{88}为或；

R'^3 选自由氢、-C(O)OR^{89}、和-C(O)-CH(NH_2)-alk_4组成的组；

alk_4 选自由氢和可选择性地取代的烷基组成的组，其中所述烷基可被一个或多个取代基选择性地取代，所述取代基选自由氢、苯基、-COOH、-C(O)-OR^{89}、



-C(O)NH_2、-OH、-SH、-NH_2、和 组成的组；以及

R^{89}选自由二苯甲基、叔丁基、烯丙基、对硝基苄基、苄基、对或邻硝基苄基、2,2,2-三氯乙基、烯丙基、肉桂基、二苯甲基、2-氯烯丙基、叔戊基、三苯甲基、4-甲氧三苯甲基、4,4′-二甲氧三苯甲基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、β-(三甲基硅烷基)乙基、4-或2-甲氧苄基、2,4-二甲氧苄基、3,4-二甲氧苄基、2,4,6-三甲氧苄基、甲氧甲基和3,3-二甲代烯丙基组成的组。

14. 权利要求1至13中任一项所述的化合物在制备一种药物的中的应用，所述药物对耐二甲氧基苯青霉素的葡萄球菌有活性，所述细菌是选自由金黄色葡萄球菌Col ($Meth^R$)(lac-)、金黄色葡萄球菌76 ($Meth^R$)(lac+)、金黄色葡萄球菌ATCC 33593($Meth^R$)、金黄色葡萄球菌Spain #356 ($Meth^R$)、和溶血葡萄球菌(*S.haemolyticus*)05 ($Meth^R$)组成的组。

15. 一种抗菌组合物，用于有效治疗耐二甲氧基苯青霉素的葡萄球菌细菌感染，活性成分为在药用载体上的治疗上有效量的根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或盐。

7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸抗生素及其药物前体

相关的申请

本申请涉及美国临时申请 60/155,496，并要求其优先权，由 Hecker 等在 1999 年 9 月 22 日提出，题目是“7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸抗生素及其药物前体”（Lyon & Lyon 卷号 241/154），包括所有图表，其整体结合作为参考。

本发明所属技术领域

本发明涉及新颖的头孢菌素抗生素、它们的制备和使用方法及其药物前体。这些化合物对广谱有机体具有抗生素活性，其中包括耐传统β－内酰胺抗生素的有机体。

与本发明相关的背景技术

以下对与本发明相关的背景技术的述评仅是有助于对本发明的理解，述评或述评引用的文献不认为是本发明的在先技术。

在过去的 30 年中，已有大量不同种类的抗生素用于临床使用。一类显著增长的抗生素是头孢菌素，自 1965 年以来，已有 70 多种进入临床使用，用来治疗哺乳动物的细菌感染。通过抑制细菌的肽聚糖生物合成，头孢菌素具有抗细菌活性，并在治疗各种细菌感染时相当有效。在美国专利第 3,992,377 号和第 4,256,739 号中，披露了头孢菌素具有抗细菌活性。

不幸的是，这些抗生素的广泛和不加区别的使用已导致具有耐药性的细菌株系数目迅速增加。最重要的是，在临床上重要的微生物中已出现这种耐药性，这可能会限制目前可获得的头孢菌素抗生素的效用。特别是，沙门氏菌、肺炎链球菌、肠道杆菌、金黄色葡萄球菌和假单苞菌属的耐药性株系已经出现，这可能会破坏在减少由于细菌感染而产生的死亡率和发病率方面所取得的许多进步。

细菌对头孢菌素的耐药性有 3 个主要的途径:（a）β－内酰胺酶的发育，从而能够使头孢菌素的β－内酰胺环失活；（b）由于细菌细胞壁组成的变化，降低了头孢菌素对细菌的穿透率；和（c）与青霉素结合蛋白（PBPs）的不良结合。后一种途径特别重要，因为β－内酰胺和青霉素结合蛋白的结合是抑制细菌细胞壁生物合成所必不可少的。某些革兰氏阳性菌，即耐二甲氧基苯青霉素的金黄色葡萄球菌（“MRSA”）和肠杆球菌属对β－内酰胺抗生素具有较高的耐药性。MRSA 的耐药性是由于存在高含量的不寻常的 PBP、PBP2a，其对β－内酰胺抗生素不敏感或与β－内酰胺抗生素的结合不良。β－内酰胺抗生素对含 PBP2a 有机体的活性与该抗生素和 PBP2a 的结合亲和力具有很好的相关性。目前，糖肽类万古霉素和替考拉宁主要用于 MRSA 细菌血症。据报道，喹诺酮抗菌药物和一些碳青霉烯，如亚胺培南（imipenem），对一些 MRSA 株系具有活性，但由于正出现耐 MRSA 株系，它们的使用受到限制。

可作为抗 MRSA 或抗肠杆球菌属杀菌剂的实验化合物包括 glycylcyclines（参见，如 P.-E.Sum 等，*J.Med.Chem.*，37（1994）），FK－037（参见，如 H.Ohki 等，*J.Antibiotics*, 46: 359-361(1993)），RP－59,500(参见，如 S.K.Spangler 等，*Antimicro. Agents Chemother.*，36:856-9(1992)），the everninomycin complex（参见，如 W.E.Sanders 等，*Antimicro. Agents Chemother.*, 6:232-8(1974)），2－（二芳基）碳青霉烯（参见，如美国专利第 5,025,006 号）、3－（硫代苯并噻唑）头孢烯(*3-(benzothiazolythio)cephems*（参见，如欧洲专利申请

527686)、3－(硫代噻唑)卡巴头孢烯(3-(thiazolythio)carbacephems)(参见，如 R.J.Ternansky 等，*J.Med.Chem.*, 36: 1971 (1993) 和美国专利第 5,077,287 号) 和阿贝卡星 (S.Kondo 等，J.Antibiotic, 46:531(1993))。

针对治疗由耐β－内酰胺抗生素细菌引起的哺乳动物的感染，在化合物、组成和方法上的最近进展描述于国际申请号 PCT/US95/03976 和美国专利申请 08/222,262，1994 年 4 月 1 日提出；08/369,798，1995 年 1 月 6 日提出；08/413,713、08/413,714、08/415,065、08/413,712、08/415,064 和 08/415,069，上述都是在 1995 年 3 月 29 日提出；08/455,969，1995 年 5 月 31 日提出；08/457,673，1995 年 6 月 1 日提出；08/940,508 和 08/937,812，上述两者是在 1997 年 9 月 29 日提出；08/730,041、08/730,039、08/728,232、08/430,042、08/728,233 和 08/730,040，上述都是在 1996 年 10 月 11 日提出；以及 08/842,915，1997 年 4 月 17 日提出；所有上述文献作为整体，包括所有附图，结合于此作为参考文献。

发明简述

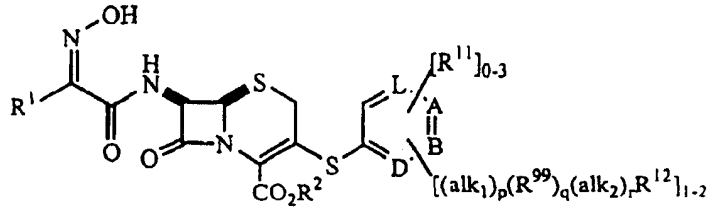
本发明包括能有效治疗由耐β－内酰胺抗生素细菌引起的哺乳动物感染的化合物、组成和方法。优选化合物、更优选化合物和最优选化合物的最小抑制浓度 (MIC) 分别小于头孢噻肟或亚胺培南对耐β－内酰胺有机体 (优选耐二甲氧基苯青霉素的葡萄球菌有机体) 的最小抑制浓度的 50％、10％和 1％。其他优选化合物将比头孢噻肟或亚胺培南在更大程度上阻止感染了耐β－内酰胺有机体的鼠死亡或降低其死亡率。

根据本发明的 7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸类化合物比其他本领域熟知的头孢菌素化合物具有更高的化学反应性和对化学或酶分解具有更低的稳定性。不希望受到本发明的任何特定操作理论的限制，我们相信，这是由于在头孢菌素系统的 3 位置

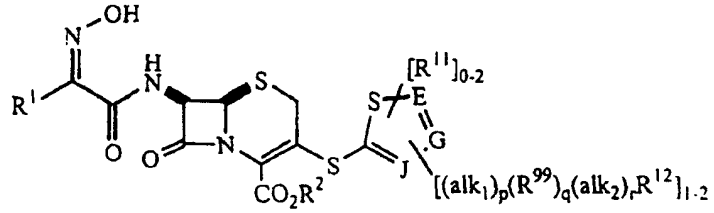
发生了异常类型的取代。本发明的一个方面是7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸类的某些化合物比该类的其他化合物具有意想不到的优点，这是由于降低了对酶分解的敏感性，该酶是存在于哺乳动物的血清中。下面描述了具有这种特性的化合物，并介绍了实验数据，数据表示它们在哺乳动物血清中的稳定性提高。除了稳定性增加以外，这些化合物的药物代射动力学参数也有改善，特别是降低了身体对这些化合物的清除率。下面介绍了说明这种降低的清除率的药理学数据以及在感染的动物模型中由于这种降低的清除率所导致的效率提高。本发明的一个方面是7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸类的某些化合物与上述改善的特性相结合，这些改善的特性是，在哺乳动物血清中的稳定性增加和降低的清除率以及与人血清蛋白的弱结合。

在一个方面，本发明的特点是分子式I或分子式II的化合物：

(I)



(II)



或其药用上可接受的盐，其中

R^1选自由可选择性取代的芳基和可选择性取代的杂环组成的组，

其中杂环选自由吡啶基、噻二唑基、和噻唑基组成的组；以及

其中芳基和杂环各自独立地和可选择性地被取代基所取代，这些取代基选自由羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基、氰基、硫

代烷基、羧基、氧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基、和氨甲酰基组成的组;

R^2选自由氢、可选择性地取代的烷基、可选择性地取代的烯基、可选择性地取代的芳基、可选择性地取代的芳烷基和三烷基硅烷基组成的组;

其中烷基、烯基、和芳基各自独立地和可选择性地被取代基所取代，这些取代基选自由羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基、氰基、硫代烷基、羧基、氧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基、和氨甲酰基组成的组;

R^{11}选自由氢、卤素、羟基、可选择性取代的烷基、可选择性取代的烷氧基、和可选择性取代的氨基组成的组，

其中烷基、烷氧基、和氨基各自独立地和可选择性地被取代基所取代，这些取代基选自由羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基、氰基、硫代烷基、羧基、氧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基和氨甲酰基组成的组;

alk_1和alk_2是烯基;

p是0或1;

R^{99}选自由NH、硫、SO、和SO_2组成的组;

q是0或1;

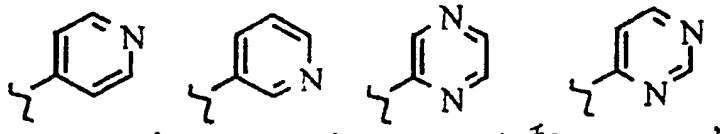
r是0或1;

R^{12}选自由$-NR^{21}R^{22}$、$-NR^{23}-C(=NR^{24})-NR^{25}R^{26}$、$-C(=NR^{27})-NR^{28}R^{29}$和$-NR^{30}-CH(=NR^{31})$组成的组，

其中 R^{21} 至 R^{31} 各自独立地和可选择性地选自由氢和烷基组成的组；

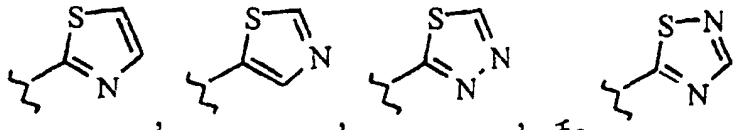
A、B、D、L、E、G 和 J 各自独立地是氮或碳，

其中基团 A、B、D 和 L 的特定并置形成杂环基团，杂环基团选自以下基团组成的组



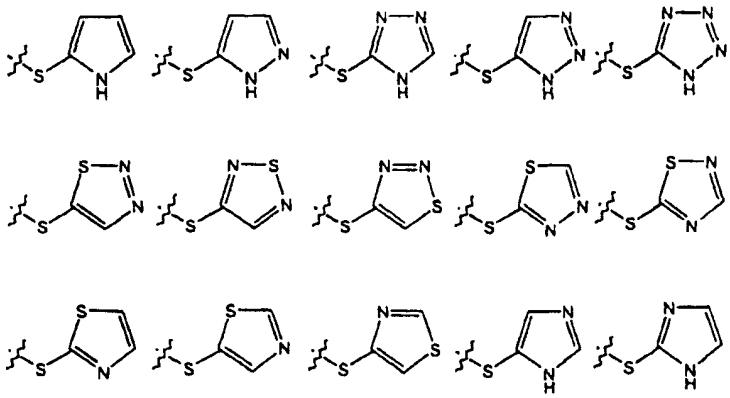
，以及

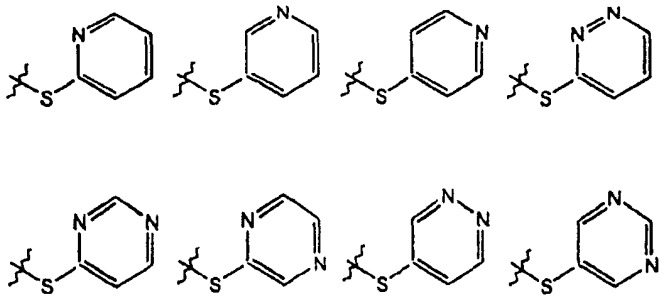
其中基团 E、G 和 J 的特定并置形成杂环基团，选自以下基团组成的组



。

基团 A、B、D 和 L 或 E、G 和 J 的特定并置也可以形成一个杂杂基团，当和硫键连接时该基团则形成如下所示的基团。



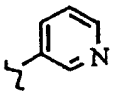


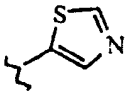
当然，根据本发明的化合物环可以用两个特定的、不相同的取代基所取代，如在此所定义的，用同属分子式（generic formula）$[(alk_1)_p(R^{99})_q(alk_2)_rR^{12}]$对每个取代基进行描述。类似地，根据本发明的化合物环可被两个或三个特定的、不相同的取代基所取代，如在此所定义的，用同属分子式 R^{11} 对每个取代基进行描述。

在优选实施例中，分子式 I 或分子式 II 中的 R^1 是一个可选择性地取代的杂环。可用一个或更多的取代基选择性地取代这种杂环，取代基选自由卤素和氨基组成的组。更优选地，R^1 选自由 2－氨基噻唑－4－基、2－氨基－5－氯噻唑－4－基、5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基和 2－氨基吡啶－6－基组成的组。

在这些和其他优选实施例中，上述结构中的 alk_1 和 alk_2 各自独立地选自由亚甲基（$-CH_2-$）、次乙基（$-CH_2CH_2-$）、丙烯（$-CH_2CH_2CH_2-$）和丁烯（$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$）组成的组。此外，R^{99} 是硫或 NH。在更优选的实施例中，R^{11} 选自由氢、甲基、甲氧基、羟基、NH_2 和氯基组成的组。

优选地，R^{21} 至 R^{31} 各自独立地和可选择性地选自由氢和甲基组成的组。R^{12} 优选地选自由$-NH_2$、-NH-C(=NH)-NH_2、-C(=NH)-NH_2和-NHCH(=NH)组成的组。

在优选实施例中，基团 A、B、D 和 L 的特定并置形成。

此外，基团 E、G 和 J 的特定并置优选地形成。

在这些和其他优选实施例中，本发明以分子式 I 或分子式 II 的化合物为特色，其中所述化合物是选自由下述化合物组成的组：

化合物 1. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（羟氨基）乙酰胺基]－3－（2－氨乙基硫*(aminoethylthio)*－1,3,4－噻二唑－5－硫基*(ylthio)*）－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 2. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（羟氨基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－甲基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 3. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－氨基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 4. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－1,3－噻唑－2－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 5. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－甲氧基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 6. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－(2－氨乙基硫)－哒嗪－6－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 7. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－(2－氨乙基硫)－哒嗪－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 8. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－(2－氨乙基硫)－嘧啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 9. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－(2－氨乙基硫甲基)－哒嗪－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 10. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－（2－氨乙基硫甲基－1,3,4－噻二唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 11. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－氨乙基硫－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 12. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基－1,2,4－噻二唑－5－硫基）]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 13. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 14. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－胍乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 15. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－脲乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 16. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）－2－氨乙基氨基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 18. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 19. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 20. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 21. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 22. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－（2－氨乙基硫－1,3,4－噻二唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物23. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物24. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物25. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－胍乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物26. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－胍乙基硫甲基）－2－氨基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物27. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物28. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物29. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－氯－4－（2－氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸。

这些化合物的结构示于下面的第II部分。

在更优选的实施例中，分子式I或分子式II的化合物是选自由下述化合物组成的组：

化合物 3. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－氨基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 13. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 14. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－胍乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 15. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－胍乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 20. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 23. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 25. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－胍乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，以及

化合物 27. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸。

在甚至更加优选的实施例中，分子式 I 或分子式 II 的化合物是选自由下述化合物组成的组：

化合物 3. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－氨基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 13. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 21. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸，以及

化合物 27. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸。

当然，上述化合物可以中性形式（如上述名称所暗示的）或作为药用上可接受的盐类形式进行合成、提纯和使用。药用上可接受的盐包括以带电形式存在的上述化合物，可以是阳离子或阴离子，及其平衡离子。优选的药用上可接受的盐包括（1）无机盐类，如

钠、钾、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、磷酸盐、或硫酸盐；（2）羧酸盐类，如醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐、马来酸盐、或延胡索酸盐；（3）磺酸烷基盐类，如甲基磺酸盐、乙基磺酸盐、2－羟乙基磺酸盐、正丙基磺酸盐或异丙基磺酸盐；和（4）羟基羧酸盐类，如乳酸盐、苹果酸盐和柠檬酸盐。通常，可通过把根据本发明的任何一种化合物与有机酸或无机酸进行反应而获得药用上可接受的盐，如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸等。也可以通过把根据本发明的任何一种化合物与有机碱或无机碱进行反应而获得药用上可接受的盐，如benzathene、氯普鲁卡因（chloroprocaine）、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因和金属阳离子（锂、钠、钾、镁、钙、铝和锌）的氢氧化物、醇盐、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、酰胺、烷基酰胺或二烷基酰胺盐。

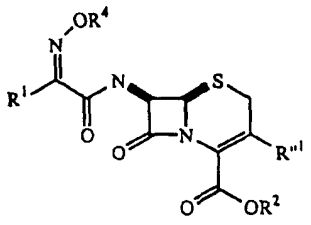
正如在本说明书中所解释的，根据本发明的化合物具有生物活性。本发明以具有分子式I或分子式II的化合物为特点，正如比二甲氧基苯青霉素具有更低的最小抑制浓度所说明的，这种化合物对耐二甲氧基苯青霉素的葡萄球菌有活性，其中细菌是选自由金黄色葡萄球菌 Col($Meth^R$)(lac-)、金黄色葡萄球菌 76($Meth^R$)(lac+)、金黄色葡萄球菌 ATCC 33593($Meth^R$)、金黄色葡萄球菌 Spain #356($Meth^R$)和溶血葡萄球菌（*S.haemolyticus*）05($Meth^R$)组成的组。

在另一个实施例中，本发明提供了包含一定数量的分子式I或分子式II的化合物的组合物来治疗在哺乳动物中由耐β－内酰胺抗生素的细菌所引起的细菌感染。

在另一个实施例中，本发明包括一些方法来治疗在哺乳动物中由耐β－内酰胺抗生素的细菌所引起的细菌感染或治疗受到耐二甲氧基苯青霉素葡萄球菌感染的哺乳动物，其中包括给予这样的哺乳动物治疗上有效量的分子式I或分子式II的化合物。当然，根据本

发明的化合物在组合物和方法上也用于治疗受到对传统的β－内酰胺抗生素敏感的细菌所感染的哺乳动物。因此，本发明也以抗菌组合物为特色，该抗菌组合物用来治疗耐二甲氧基苯青霉素的葡萄球菌细菌感染，其中包括用药用上可接受的载体或稀释给予治疗上有效量的分子式 I 或分子式 II 的化合物。

在另一个方面，本发明的特色是合成分子式 I 或分子式 II 的化合物的方法，包括在适合于合成的条件下，第一反应物和第二反应的结合步骤，其中第一反应物是下述分子式的化合物



其中

R^1 是选自由可选择性地取代的芳基和可选择性地取代的杂环组成的组，

其中杂环是选自由吡啶基、噻二唑基和噻唑基组成的组；以及

其中芳基和杂环各自独立地和可选择性地被取代基所取代，这些取代基选自由羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基、氰基、硫代烷基、羧基、氧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基和氨甲酰基组成的组；

R^2 选自由氢、可选择性地取代的烷基、可选择性地取代的烯基、可选择性地取代的芳基、可选择性地取代的芳烷基和三烷基硅烷基组成的组；

其中烷基、烯基和芳基各自独立地和可选择性地被取代基所取代，这些取代基选自由羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基、氰基、硫代烷基、羧基、氧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基和氨甲酰基组成的组；

R''^1 选自由对甲苯磺酸盐、甲基磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、氟磺酸盐、氯基、溴基和 $(R''^2O)_2PO$-组成的组，

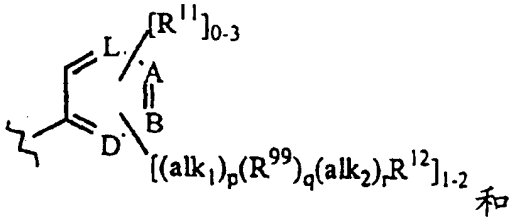
R''^2 选自由氢和烷基组成的组；

R^4 是一个保护基团，它选自由苄基、对硝基苄基、邻硝基苄基、2,2,2－三氯乙基、烯丙基、肉桂基、二苯甲基、2－氯烯丙基、叔丁基、叔戊基、三苯甲基、4－甲氧三苯甲基、4,4′－二甲氧三苯甲基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、苯甲酰甲基、β－（三甲基硅烷基）乙基、4－或 2－甲氧苄基、2,4－二甲氧苄基、3,4－二甲氧苄基、2,4,6－三甲氧苄基、甲氧甲基、和 3,3－二甲代烯丙基组成的组；

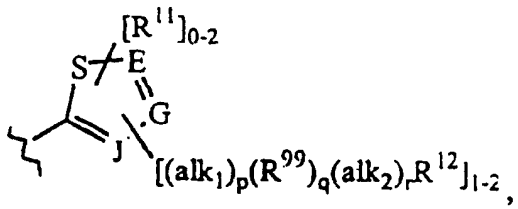
第二个反应物是分子式为 MSR^3 的化合物，其中

M 是氢或一个阳离子基团；

R^3 选自下述基团：



和



，

其中

R^{11}选自由氢、卤素、可选择性地取代的烷基、可选择性地取代的烷氧基、和可选择性地取代的氨基组成的组，

其中烷基、烷氧基、和氨基各自独立地和可选择性地被取代基所取代，这些取代基选自由羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基、氰基、硫代烷基、羧基、氧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基和氨甲酰基组成的组；

alk_1和alk_2是烯基；

p是0或1；

R^{99}选自由NH、硫、SO和SO_2组成的组；

q是0或1；

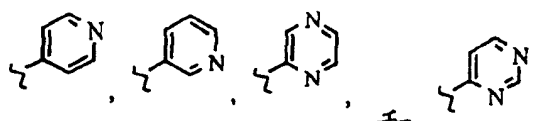
r是0或1；

R^{12}选自由$-NR^{21}R^{22}$、$-NR^{23}-C(=NR^{24})-NR^{25}R^{26}$、$-C(=NR^{27})-NR^{28}R^{29}$和$-NR^{30}-CH(=NR^{31})$组成的组

其中R^{21}至R^{31}各自独立地和可选择性地选自由氢和烷基组成的组；

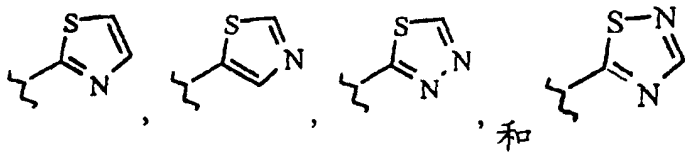
A、B、D、L、E、G和J各自独立地是氮或碳，

其中基团A、B、D和L的特定并置形成杂环基团，杂环基团选自由以下基团组成的组



和 ，以及

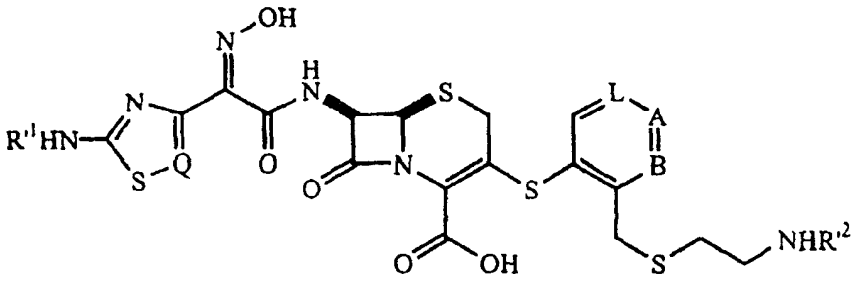
其中基团 E、G 和 J 的特定并置形成杂环基团，杂环基团选自以下基团组成的组



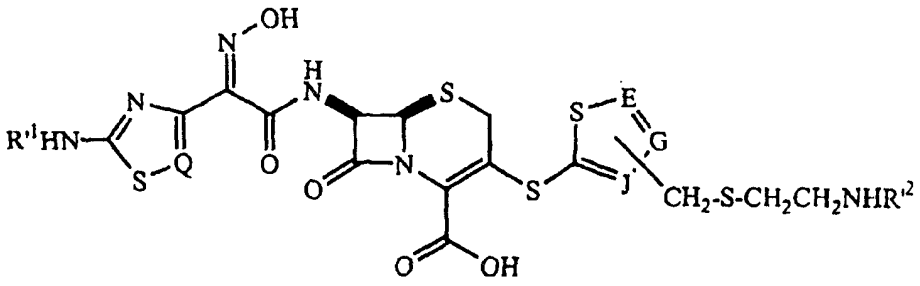
如上所述，M 可以是氢或一个阳离子基团。阳离子基团可选自单价金属阳离子，如钠和钾，或二价金属阳离子，如镁和钙。也可以使用其他阳离子基团，如四烷基铵基团（tetra-alkylammonium）。

在另一个方面，本发明涉及分子式 III 或分子式 IV 的化合物

(III)



(IV)



或其药用盐，

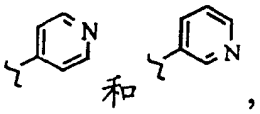
其中

R'^{1}选自由氢和-C(O)CH(NH_2)CH_3组成的组；以及

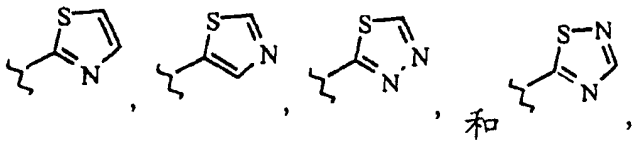
R'^{2}是氢或一个酰基，如在本说明书中所定义的，它被哺乳动物中的酶所解离；

A、B、L、G、E和J各自独立地是氮或碳，

其中基团A、B和L的特定并置形成一个杂环基团，该杂环基团选自由如下基团组成的组



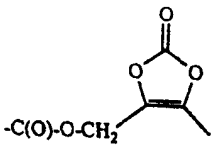
其中基团E、G和J的特定并置形成一个杂环基团，该杂环基团选自由如下基团组成的组



只要基团-CH_2-S-$CH_2CH_2NHR'^{2}$仅连接到所述杂环基团的碳原子上；

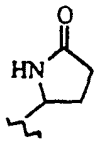
Q选自由氮和－CX组成的组，其中X选自由氢和氯组成的组。

优选地，R'^{2}选自由氢、-C(O)-R^{88}、-C(O)-OR^{89}、-C(O)-CH(NHR'^{3})-alk_4和



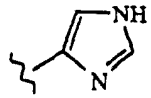
组成的组

其中

R^{88}是  或 ；

R'^{3}选自由氢、-C(O)-OR^{89}和-C(O)-$CH(NH_2)$-alk_4组成的组；

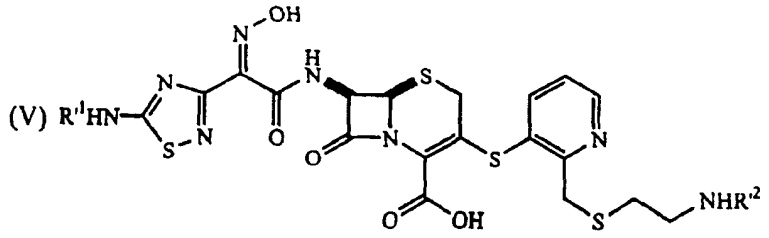
alk_4选自由氢和可选择性地取代的烷基组成的组，其中所述烷基可被一个或更多取代基选择性地取代，这些取代基选自由氢、苯基、-COOH、-C(O)-OR^{89}、$C(O)NH_2$、-OH、-SH、-NH_2和



组成的组，

R^{89}选自由二苯甲基、叔丁基、烯丙基、对硝基苄基、苄基、对或邻硝基苄基、2,2,2－三氯乙基、烯丙基、肉桂基、二苯甲基、2－氯烯丙基、叔戊基、三苯甲基、4－甲氧三苯甲基、4,4′－二甲氧三苯甲基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、β－（三甲基硅烷基）乙基、4－或 2－甲氧苄基、2,4－二甲氧苄基、3,4－二甲氧苄基、2,4,6－三甲氧苄基、甲氧甲基和 3,3－二甲代烯丙基组成的组。

更优选地，上面分子式 III 的化合物是分子式 V 所表示的化合物，

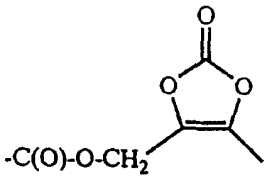


或其药用盐，

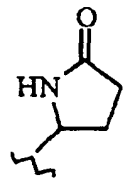
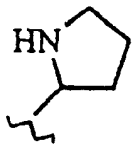
其中

R'^1选自由氢和-C(O)CH(NH_2)CH_3组成的组；以及

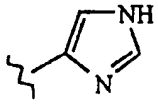
R'^2是氢或一个酰基，如在本说明书中所定义的，它被哺乳动物中的酶所解离。

优选地，R'^2选自由氢、-C(O)-R^{88}、-C(O)-OR^{89}、-C(O)-CH(NHR'^3)-alk_4和组成的组

其中

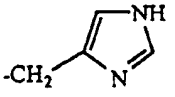
R^{88}是或；

R'^3选自由氢、-C(O)-OR^{89}和-C(O)-CH(NH_2)-alk_4组成的组；

alk_4选自由氢和可选择性地取代的烷基组成的组，其中所述烷基可被一个或更多取代基选择性地取代，这些取代基选自由氢、苯基、-COOH、-C(O)-OR^{89}、C(O)NH_2、-OH、-SH、-NH_2和组成的组，

R^{89}选自由二苯甲基、叔丁基、烯丙基、对硝基苄基、苄基、对或邻硝基苄基、2,2,2－三氯乙基、烯丙基、肉桂基、二苯甲基、2－氯烯丙基、叔戊基、三苯甲基、4－甲氧三苯甲基、4,4′－二甲

氧三苯甲基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、β－（三甲基硅烷基）乙基、4－或 2－甲氧苄基、2,4－二甲氧苄基、3,4－二甲氧苄基、2,4,6－三甲氧苄基、甲氧甲基和 3,3－二甲代烯丙基组成的组。

在其他优选实施例中，R'^3选自由氢、甲基和-C(O)-CH(NH_2)CH_3组成的组。此外，alk_4选自氢、-CH_3、-CH(CH3)$_2$、-CH_2OH、-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-CH_2-C(O)NH_2、-CH_2CH_2-C(O)NH_2和

组成的组。

在更优选的实施例中，本发明以分子式 III 的化合物为特色，其中所述化合物选自由下述化合物组成的组：

化合物 17. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－A. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－鸟氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－B. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－脯氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－C. （7R）－7－[（Z）－2－（5－N－（L）－丙氨酰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）－乙酰胺基]－3－{2－[2－氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－D. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L，L）－丙氨酰丙氨酰（*alanylalanyl*）氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－E. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－甘氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－F. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－天冬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－G. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－H. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－（N_{α}－甲基）－丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－I. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－组氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－J. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－缬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－K. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－天冬酰胺酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－L. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－赖氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－M. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－丝氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－N. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－谷氨酰胺酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－O. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－（5－甲基－1,3－二氧戊环－4－烯*(en)*－2－酮*(on)*－4－基）甲氧基羰基氨乙基硫甲基] 吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，以及

化合物 17－P. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－焦谷氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸。

在甚至更加优选的实施例中，本发明以分子式 III 的化合物为特色，其中所述化合物选自由下述化合物组成的组：

化合物 17－A. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－鸟氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－D. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L，L）－丙氨酰丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－F. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－天冬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－G. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

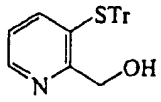
化合物 17－L. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－赖氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，

化合物 17－N. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－谷氨酰胺酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，以及

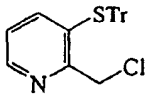
化合物 17－O. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－（5－甲基－1,3－二氧戊环－4－烯－2－酮－4－基）甲氧基羰基氨乙基硫甲基] 吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸。

在另一个方面，本发明提供杂芳基化合物或其盐，它选自由下述化合物组成的组：

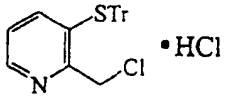
3－三苯甲硫基－2－羟甲基吡啶，



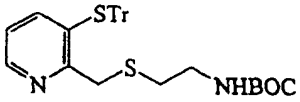
3－三苯甲硫基－2－氯甲基吡啶，



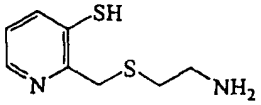
3－三苯甲硫基－2－氯甲基吡啶氯化氢，



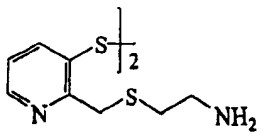
3－三苯甲硫基－2－[2－N－（叔丁氧基羰基）氨乙基硫甲基]吡啶，



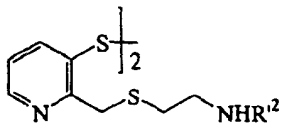
2－（2－氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶，



双（2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－基）二硫化物，



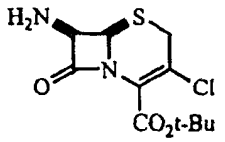
以及下述分子式的化合物：



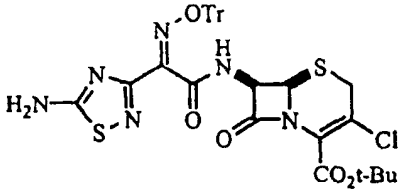
其中 R'^2 已在本说明书中加以规定。

在另一个方面，本发明涉及一种化合物，该化合物选自由下述化合物组成的组：

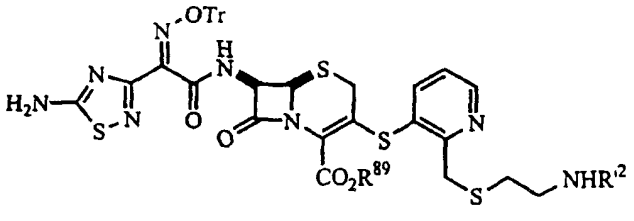
7－氨基－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、叔丁基酯，



（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、叔丁基酯，

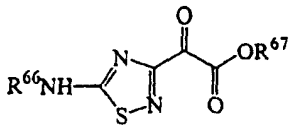


和下述分子式的化合物：

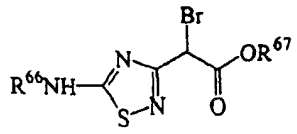


其中 R'^2 和 R^{89} 已在本说明书中加以规定。

此外，本发明涉及分子式 VI 的化合物的合成方法

(VI) 

其中包括分子式 VII 的化合物与胺－N－氧化物（amine-N-oxide）起反应，

(VII) 

其中：

R^{66}选自由氢、烷基、苄基和-C(O)-R^{68}组成的组，

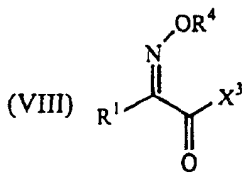
其中 R^{68}选自由氢、烷基、芳基、烷氧基和芳氧基组成的组；

R67 是烷基或苄基；以及

胺－N－氧化物选自由三烷基胺－N－氧化物和吡啶－N－氧化物。

优选地，R^{66}是苄基或-C(O)-OCH_2CH_3；R^{67}是甲基或苄基；胺－N－氧化物选自由三甲基胺－N－氧化物、N－甲基吗啉－N－氧化物和吡啶－N－氧化物组成的组。

在另一个方面，本发明涉及分子式 VIII 的化合物

(VIII) 

其中

R^1 选自由可选择性地取代的芳基和可选择性地取代的杂环组成的组，

其中杂环选自由吡啶基、噻二唑基和噻唑基组成的组；以及

其中芳基和杂环各自独立地和可选择性地被取代基所取代，这些取代基选自由羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基、氰基、硫代烷基、羧基、氧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基和氨甲酰基组成的组；

R^4 是一个保护基团，它选自由苄基、对硝基苄基、邻硝基苄基、2,2,2－三氯乙基、烯丙基、肉桂基、二苯甲基、2－氯烯丙基、叔丁基、叔戊基、三苯甲基、4－甲氧三苯甲基、4,4′－二甲氧三苯甲基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、苯甲酰甲基、β－（三甲基硅烷基）乙基、4－或 2－甲氧苄基、2,4－二甲氧苄基、3,4－二甲氧苄基、2,4,6－三甲氧苄基、甲氧甲基、和 3,3－二甲代烯丙基组成的组；以及

X^3 选自由-OP(O)-(O-苯基)2 和-OP(O)-Cl2 组成的组。

优选地，R^1 是 5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基，R^4 是三苯甲基。

上述的本发明简述是非限定性的，通过下面优选实施例的描述和权利要求，本发明的其他特点和优点将是显而易见的。

发明详述

I. 定义

如在本说明书中所使用的，术语“烷基”是指枝状、非枝状或环状烃基，优选地含有 1 至 6 个碳原子，更优选地含有 1 至 4 个碳原子，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基和 2－甲基戊基。这些基团可选择性地被 1 个或多个官能团所取代，这些官能团通常与这样的链相连，如羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基、氰基、硫代烷基、杂环、芳基、杂芳基、羧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基、酰氨基和可选择性地取代的异硫脲基、脒基、胍基等，从而形成烷基团，如三氟甲基、3－羟已基、2－羧基丙基、2－氟乙基、羧甲基、4－氰丁基、2－胍乙基、3－N,N′－二甲基异 thiouronium 丙基等。

术语“烯属烃”是指碳原子的直链或枝状链，所有碳原子含有氢原子，因而在链中没有任何不饱和的碳原子，其中所述链在两端被化学基团而不是被氢所取代。因而，$-CH_2-$基（称作亚甲基）、$-CH_2CH_2-$基（称作次乙基）、$-CH_2CH_2CH_2-$基（称作亚丙基）和$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$基（称作异亚丙基）是烯属烃基的非限制性实例。

术语“烯基”是指上述定义的烷基至少有一个双键，例如烯丙基、3－羟基－2－丁烯－1－基、1－甲基－2－丙烯－1－基等。

术语“芳基”是指形成至少一个芳环的碳原子链，芳环优选具有大约 6 至 14 个碳原子，如苯基、萘基、茚基等，并且可被一个或多个官能团所取代（这些官能团通常与这类链相连），如羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基、氰基、硫代烷基、杂环、芳基、杂芳基、羧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基、酰氨基等，从而形成芳基，如联苯基、碘代联苯基、甲氧联苯基、蒽基、溴苯基、碘苯基、氯苯基、羟苯基、甲氧苯基、甲酰苯基、

乙酰苯基、三氟甲硫基苯基、三氟甲氧苯基、硫代烷基苯基、三烷基铵苯基、酰氨苯基、噻唑苯基、 唑苯基、咪唑苯基、咪唑甲苯基、氰苯基、吡啶苯基、吡咯苯基、吡唑苯基、噻唑苯基、四唑苯基等。

术语“杂环”是指碳原子和至少一个非碳原子一起形成的一个或更多芳环或非芳环，优选地这些环具有大约 5 至 14 个原子，如呋喃基、噻吩基、咪唑基、吲哚基、吡啶基、噻二唑基、噻唑基、哌嗪基、二苯并呋喃基和二苯并噻吩基。这些环可选择性地被一个或更多的官能团所取代，这些官能团通常与这类环相连，如羟基、溴基、氟基、氯基、碘基、巯基或硫基、氰基、硫代烷基、杂环、芳基、杂芳基、羧基、氧基、烷氧基羰基、烷基、烯基、硝基、氨基、烷氧基、酰氨基等，从而形成环，如 2－氨基噻唑－4－基、2－氨基－5－氯噻唑－4－基、5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基、2,3－二氧基哌嗪基、4－烷基哌嗪基、2－碘－3－二苯并呋喃基和 3－羟基－4－二苯并噻吩基等。

术语“杂芳基”（HetAr）一词，是指如上述所定义的芳杂环。

术语“杂三环”是指如上述所定义的芳杂环取代基，它包括 3 个芳环。

术语“杂环羰基”一词，是指-C(O)Het，如上述所定义的，其中 Het 是杂环。

术语“烷氧基”是指-OR 基，如上述所定义的，其中 R 是烷基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、3－羟基已氧基、2－羧丙氧基、2－氟乙氧基、羧甲氧基和氰丁氧基等。

术语“硫代烷基”是指-SR基，如上述所定义的，其中R是烷基，如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、三氟甲硫基、3－羟基已硫基、2－羧丙硫基、2－氟乙硫基、羧甲硫基、和氰丁硫基等。

术语“酰基”是指-C(O)R基，如甲酰、乙酰、丙酰或丁酰，如上述所定义的，其中R是氢或烷基。

术语“芳氧基”是指-OAr基，如上述所定义的，其中Ar是一个芳基。

术语“芳烷基”是指-RAr基，如上述所定义的，其中R是烷基，Ar是芳基。该术语包括那些R基被一个或更多芳基取代的基团。芳烷基的例子包括但不限于苄基、二苯甲基和三苯甲基。

术语“杂芳烷基”是指-RHetAr，如上述所定义的，其中R是烯属烃、HetAr是杂芳基。

术语“三烷基硅烷基”是指RR′R″Si-基，如上述所定义的，其中R 、R′和R″是烷基。

术语“三烷基铵”是指$[RR'R''N-]^{+}$基，如上述所定义的，其中R、R′和R″是烷基。

术语“氨基”是指NRR′基，如上述所定义的，其中R和R′可独立地是烷基、芳基、酰基或氢。

术语“氨甲酰基”是指-C(O)NRR′基，如上述所定义的，其中R和R′可独立地是烷基、芳基、酰基或氢。

术语“耐β－内酰胺细菌”是指一类细菌，对这类细菌β－内酰胺抗生素的最小抑制浓度是大于32mg/mL。

术语“耐二甲氧基苯青霉素细菌”是指对二甲氧基苯青霉素有耐药性的细菌。这类细菌的例子提供在表 1 中并被标记为 $Meth^R$。术语“二甲氧基苯青霉素敏感细菌”是指对二甲氧基苯青霉素敏感的细菌。这类细菌的例子提供在表 1 中并被标记为 $Meth^S$。

一种“药物前体”是指一制剂，该制剂在体内转化为母体药物（parent drug）。药物前体经常是有用的，因为在某些情况下，它们比母体药物更容易给药。例如，它们通过口服可以是生物有效的，而母体药物通过口服则无效。相对于母体药物来说，药物前体也可以改善药物组合物的稳定性。一个非限制性的实例是根据本发明的一个化合物，该化合物是作为酯（“药物前体”）进行给药从而便于通过细胞膜，这里水溶性不利于迁移，但一旦进入细胞内该药物前体则被代谢水解为活性物羧酸，在这里水溶性则是有益的。药物前体的另一个实例可以是一个短肽（多聚氨基酸），短肽与一个酸基结合，在这里该短肽被代谢并显示其活性部分。

II. 根据本发明的化合物

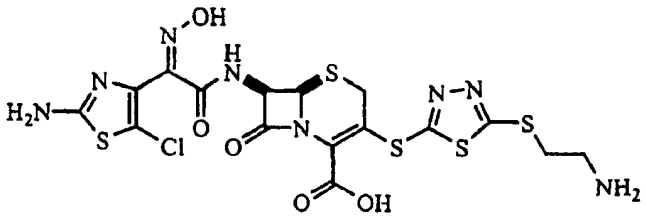
本发明提供了化合物、方法和组合物来有效治疗细菌感染，特别是治疗对传统的β－内酰胺抗生素已具有抗药性的细菌所引起的感染。本发明还提供了化合物、方法和组合物来有效治疗对传统头孢菌素抗生素已具有抗药性的细菌所引起的细菌感染。

当然，对本领域技术人员来说，根据本发明的化合物可以以其药用上可接受盐类或非药用上可接受盐类的形式进行制备和存在。这类盐是在本发明专利申请权利要求的范围和预期内。这类盐可以以根据本发明的化合物和酸或碱相结合的形式存在。这些酸可以包括三氟乙酸、盐酸、甲磺酸和其他有机或无机酸。碱可以包括benzathene、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因和氢氧化物、醇（酚）盐、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、酰胺、烷基酰胺或下述金属阳离子的二烷基酰胺盐：锂、

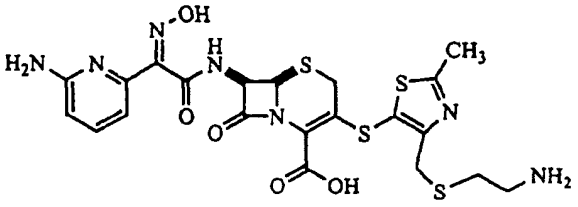
钠、钾、镁、钙、铝和锌，以及其他有机或无机碱。这些盐可在下述形态下存在：一当量或更多当量的酸或碱与化合物结合，或者一当量或更多当量的化合物与酸或碱结合。

一些根据本发明的化合物的名称和结构示于如下。

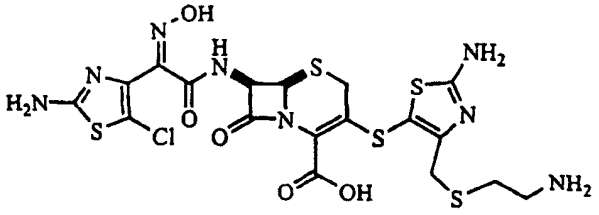
化合物 1. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－（2－氨乙基硫－1,3,4－噻二唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸



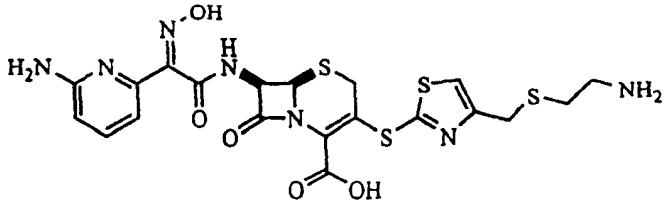
化合物 2. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－甲基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸（P34）



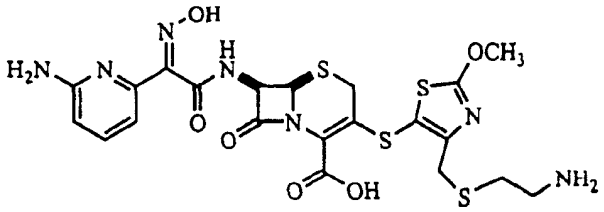
化合物 3. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－氨基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



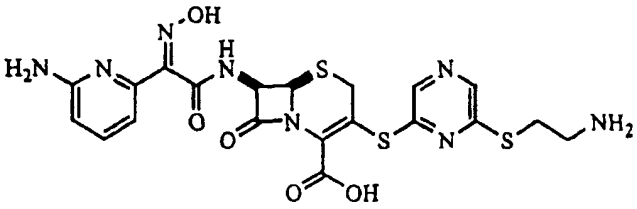
化合物 4. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－1,3－噻唑－2－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



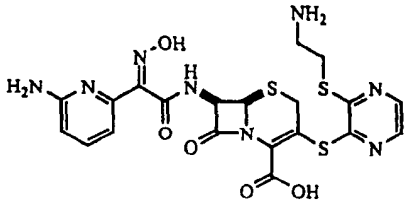
化合物 5. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－甲氧基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



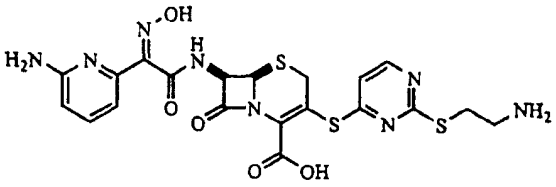
化合物 6. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－(2－氨乙基硫)－哒嗪－6－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



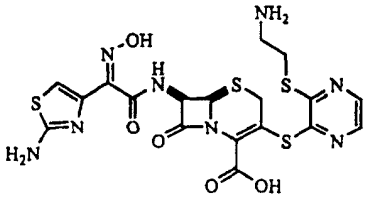
化合物 7. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－(2－氨乙基硫)－哒嗪－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



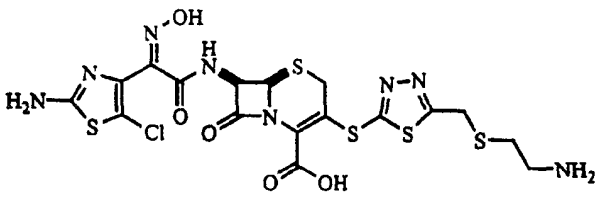
化合物 8. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－(2－氨乙基硫)－嘧啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



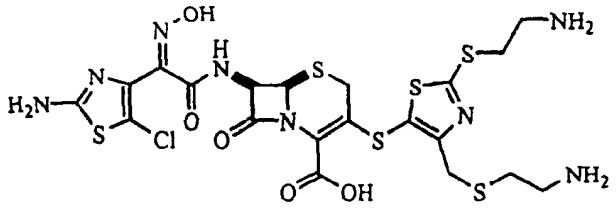
化合物 9. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－(2－氨乙基硫甲基)－哒嗪－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



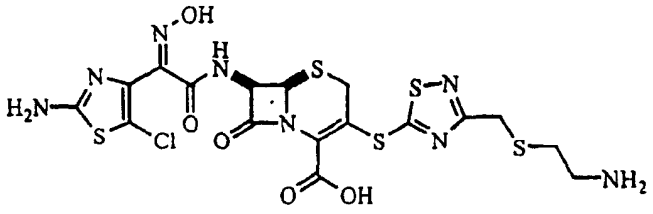
化合物 10. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－（2－氨乙基硫甲基－1,3,4－噻二唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸



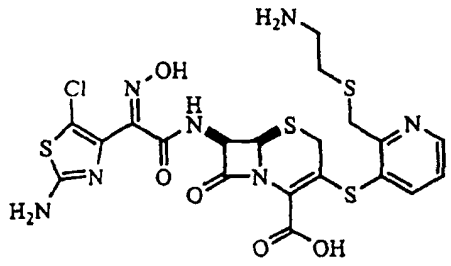
化合物 11. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－(2－氨乙基硫甲基)－2－氨乙基硫－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



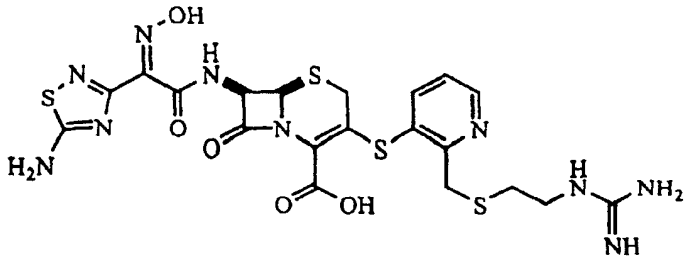
化合物 12. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基－1,2,4－噻二唑－5－硫基）]－3－头孢烯－4－羧酸



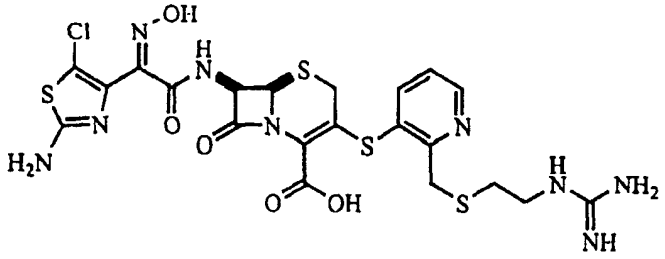
化合物 13. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



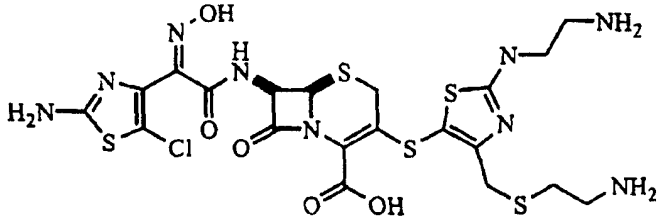
化合物 14. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－胍乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



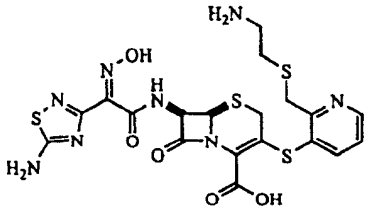
化合物 15. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－胍乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



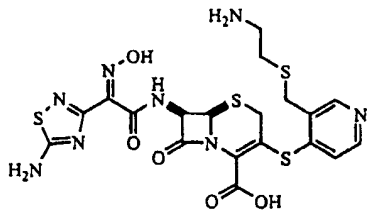
化合物 16. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）－2－氨乙基氨基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



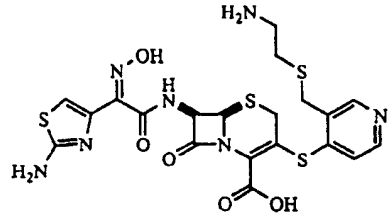
化合物 17. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



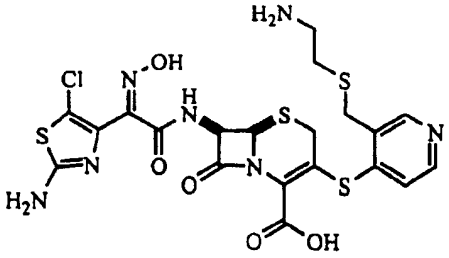
化合物 18. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



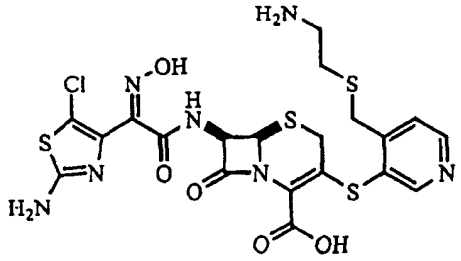
化合物 19. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



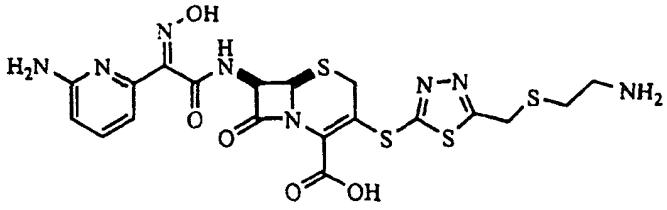
化合物 20. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



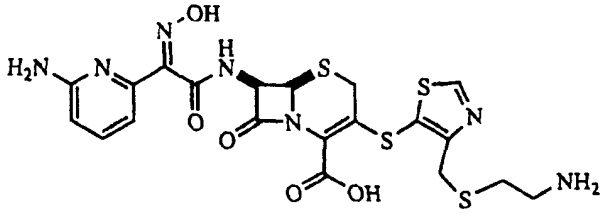
化合物 21. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



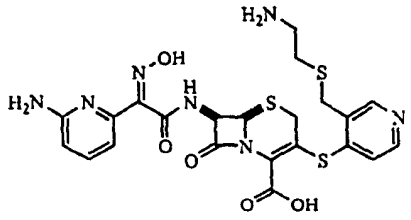
化合物 22. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－（2－氨乙基硫－1,3,4－噻二唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸



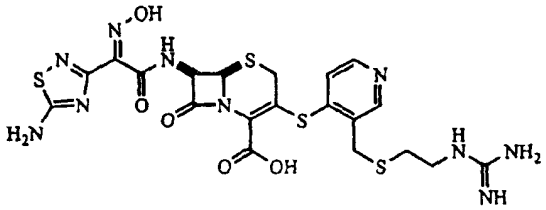
化合物 23. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）－－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



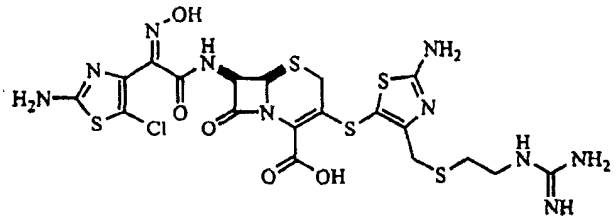
化合物 24. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



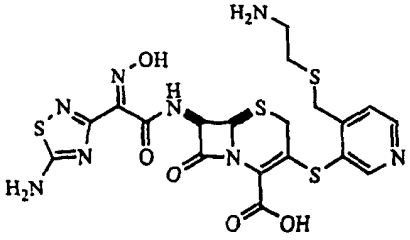
化合物 25. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－胍乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



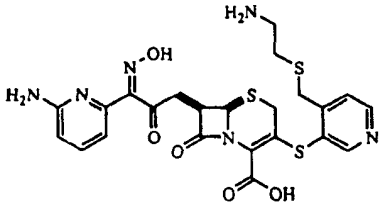
化合物 26. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－胍乙基硫甲基）－2－氨基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



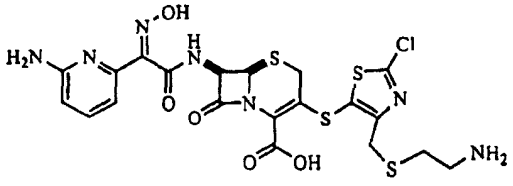
化合物 27. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



化合物 28. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



化合物 29. （7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－氯－4－（2－氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸



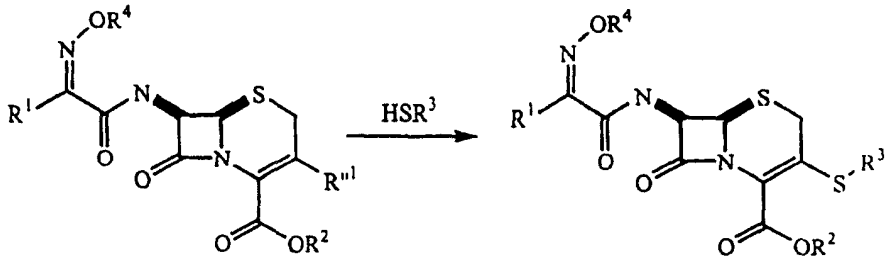
A. 分子式 I 和分子式 II 的化合物的合成

按照以下方法可以很容易地制备根据本发明的化合物。然而，应该知道，可以获得合成根据本发明的化合物的其他途径，下述仅是以实施例的方式加以介绍，而不是限定性的。应进一步认识到，将采用在本技术领域内各种标准的保护和去保护方法（参见，如 Greene 和 Wuts 的《有机合成中的保护基团》（Protective Groups in Organic Synthesis），第二版，John Wiley 和 Sons，纽约，1991 年）。本领域技术人员应当明白任何特定保护基团（如，羧基保护基团）的选择依赖于在其后的反应条件中被保护部分的稳定性。

通常，采用熟知的方法和容易获得的材料就可以合成根据本发明的头孢菌素（参见，如 March Larock 所著《综合有机转变》，

"Comprehensive Organic Transformations"，VCH 出版社，纽约，1989 年；和 G.I.Georg 所著《β－内酰胺类化合物的有机化学》"The Organic Chemistry of β-Lactams" VCH 出版社，纽约，1992 年，上述出版物作为参考文献结合于此）。

头孢菌素中间产物含有一个适当的酰氨基取代基 R^1、羧基保护基团 R^2 和离去基团 R''^1，它可与杂环硫醇（heterocyclic thiol）反应，并置换 R''^1。



在上述结构中，R''^1 是一个离去基团，它可选自由对甲苯磺酸盐、甲基磺酸盐、氟磺酸盐、氯基、溴基和$(R''^2O)_2PO$-组成的组，其中 R''^2，如本说明书所定义的，选自由氢和烷基组成的组；以及

R^2 是一个羧基保护基团，它可选自由对甲氧苄基、二苯甲基、叔丁基、烯丙基和对硝基苄基组成的组。对本领域技术人员来说，可采用其他合适的离去基团或羧基保护基团来分别代替这里提及的用于 R''^1 和 R^2 的基团。例如，羧基保护基团 R^2 可以是那些适合于减少解离（cleavage）的保护基团，如苄基、对或邻硝基苄基、2,2,2－三氯乙基、烯丙基、肉桂基、二苯甲基、2－氯烯丙基等。可选地，R^2 可以是适合于酸性解离的保护基团，如叔丁基、叔戊基、三苯甲基、4－甲氧三苯甲基、4,4′－二甲氧三苯甲基、三甲硅烷基、叔丁基二甲硅烷基、苯甲酰甲基、β－（三甲硅烷基）乙基、苄基、4－或 2－甲氧苄基、2,4－二甲氧苄基、3,4－二甲氧苄基、2,4,6－三甲氧苄基、甲氧甲基、二苯甲基或 3,3－二甲代烯丙基。优选的保护基团是叔丁基、对甲氧苄基、对硝基苄基、烯丙基和二苯甲基。

利用熟知的制剂和技术（如在 Greene 和 Wuts 的书中所描述的制剂和技术），这类基团可与头孢菌素原材料的未保护的羧基相连。

上述反应可在室温、高于室温或低于室温的条件下进行。进行该反应的优选温度范围是大约－78℃至大约 50℃，更优选温度范围是大约－10℃至大约 40℃，最优选温度范围是大约 0℃至室温。“室温”通常是在大约 20℃至大约 25℃的范围内。“大约”某温度是指温度范围优选在所说温度的 10℃内，更优选地在所说温度的 5℃内以及最优选地在所说温度的 2℃内。因而，“大约 40℃”是指温度范围优选为 40±10℃、更优选为 40±5℃、以及最优选为 40±2℃。

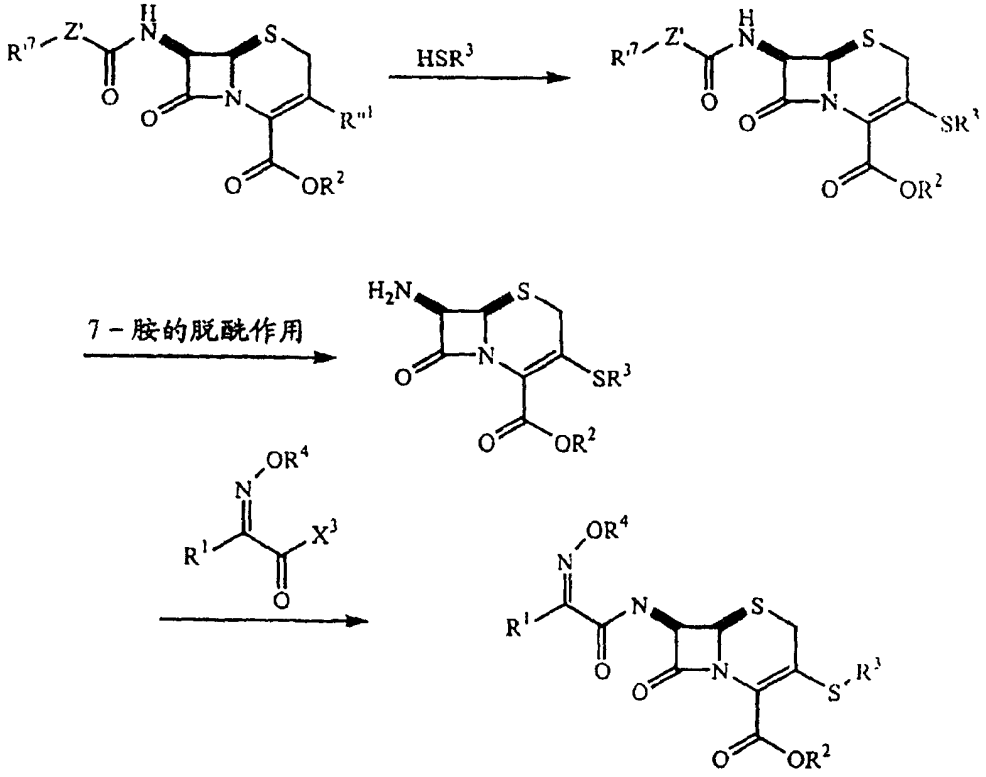
也可以用或不用外碱（external base）进行反应。如果使用碱，则优选的碱是氮碱、有机碱或无机碱。在本技术领域通常使用“氮碱”，它们选自无环胺和环状胺。氮碱的实例包括但不限于氨、甲胺、三甲胺、三乙胺、苯胺、1,8－二氮杂二环(diazabicyclo)[5.4.0]十一碳－7－烯、二异丙基乙胺、吡咯烷、哌啶和吡啶或取代的吡啶（例如，2,6－二叔丁基吡啶）。“有机碱”是包含碳原子的碱。有机碱的实例包括但不限于碳酸盐、碳酸氢盐、醋酸盐和甲酸阴离子。“无机碱”是不含任何碳原子的碱。无机碱的实例包括但不限于氢氧化物、磷酸盐、硫酸氢盐、氢硫化物和酰胺阴离子。本领域技术人员知道，哪一种氮碱或无机碱将满足反应条件的要求。在本发明的某些实施例中，使用的碱可以是吡咯烷或哌啶。在其他实施例中，使用的碱可以是氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或阴离子，优选以钠盐或钾盐的存在形式加以使用。

反应溶剂可以是均质溶剂系统，在这种情况下无需相转移催化剂。在其他情况下，溶剂可以是非均质的溶剂系统，在这种情况下则使用相转移催化剂。“均质溶剂系统”是指一种溶剂系统，该系统使用一种或多种溶剂，溶剂可完全溶混，因而形成一相溶剂系统。在一个均质溶剂系统中的溶剂都是疏水的或都是亲水的。“非均质

溶剂系统”是指一种溶剂系统，该系统使用两种或两种以上的溶剂，溶剂不能完全溶混，因而形成多于一相的溶剂系统，通常是包括水相和有机相的两相系统。在一个非均质溶剂系统中，一些溶剂是疏水的，而其他则是亲水的。

如果采用非均质溶剂系统，那么反应可在存在相转移催化剂时进行。通过了解反应条件或通过进一步的实验，本领域技术人员能够选择合适的相转移催化剂。普通的相转移催化剂包括但不限于季胺盐。

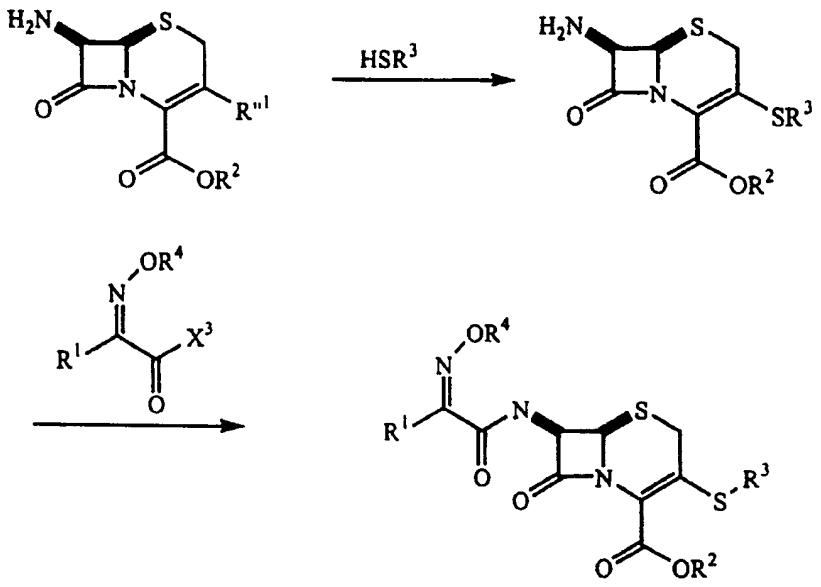
在硫连接的杂环取代基被连结到头孢菌素上以后，就可以对 7－酰基取代基进行处理：



在上面的示意图中，R^1、R^2、R^3 和 R^4 在本说明书中已加以定义。R'^7 优先选自由烷基和芳基组成的组，正如那些术语在本说明书

中所定义的那样。R'^7更优先选自由苯基、叔丁基和苄基组成的组。Z'优先选自由亚甲基（$-CH_2-$）、氧、硫和-NH-组成的组。更优选地，Z'选自由亚甲基和氧组成的组。X^3优先选自由$-OP(O)-(O-苯基)_2$和$-OP(O)-Cl_2$组成的组。

可选地，头孢菌素3－位置上离去基团的取代可在7－氨基中间物阶段进行，然后用适当的酰化剂对胺进行酰化作用。



在上面的示意图中，R^1、R^2、R^3、R^4和X^3在本说明书中已加以定义。

最后，利用适合于除去所有保护基团的条件，对完全装配好的头孢菌素进行一步或多步去保护，即除去保护基团R^2和存在于取代基R^3、Z和R^7上的其他保护基团，从而获得具有生物活性的头孢菌素。

在所有以上示意图中的取代基R^1可以是上述的任何基团，它们或者在商业上可获得（如，从Aldrich, Milwaukee, WI），或者可用熟知的技术和原材料制备而成（参见，如March和Larock）。运用

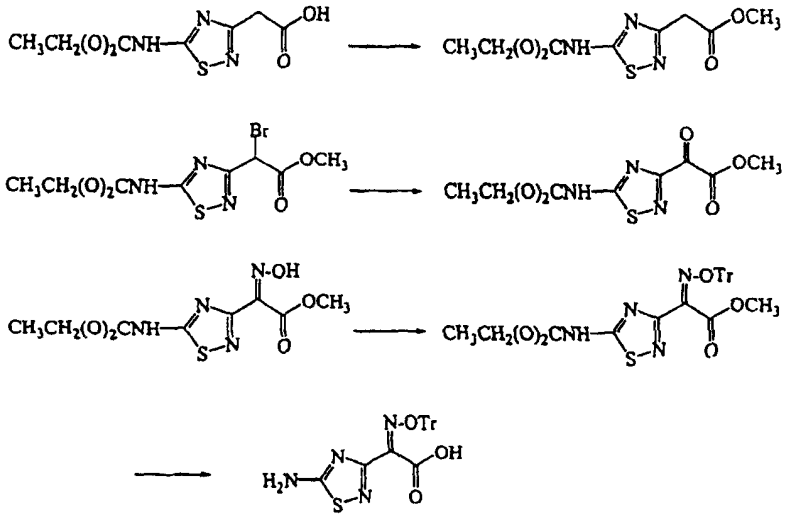
各种熟知的技术（参见，如 Barrett, J.C.S.Perkin I, 1629(1979)或 Chauvette, *J.Org.Chem.* 36: 1259(1971)，两者作为参考文献结合于此）这些基团可取代那些存在于原材料上的基团，如通过对现有取代基的转氨作用以获得所希望的取代基，或水解除去现有取代基，接着与具有适当反应形式的所希望的取代基进行反应，如酰基氯。再一次，对本领域技术人员来说，适当的制剂和技术是显而易见的。

B. 侧链合成：

用下述程序进行头孢烯核心部分 C－7 和 C－3 上侧链的合成。根据在化学文献中特别是在下述文献中发现的程序对这些程序进行改进：K.Tatsuda 等，*Bull.Chem.Soc.Jpm.*, 1994, 67,1701-1707; B.Csendes 等，*Journal of Antibiotics*, 1983, 36,1020; K.A.Memoli, *Tetrahedron* Lett, 1996, 37, 3617; 和 P.Bjoork 等，*J.Heterocycl.Chem*, 1995, 32(3), 751。

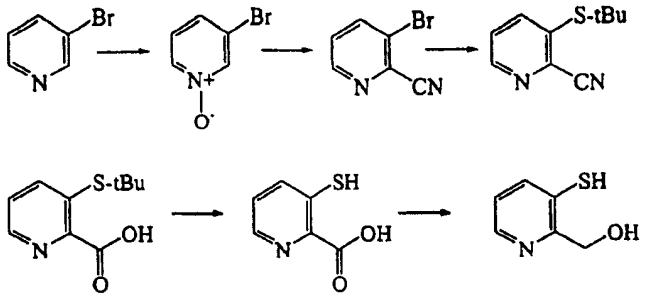
下述示意图描述了侧链的合成方法。

a. C－7 侧链合成：

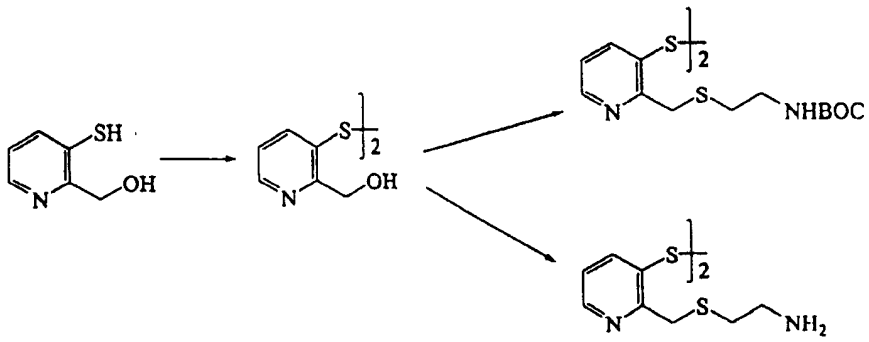


b. C－3 侧链合成（Memoli 等路线）:

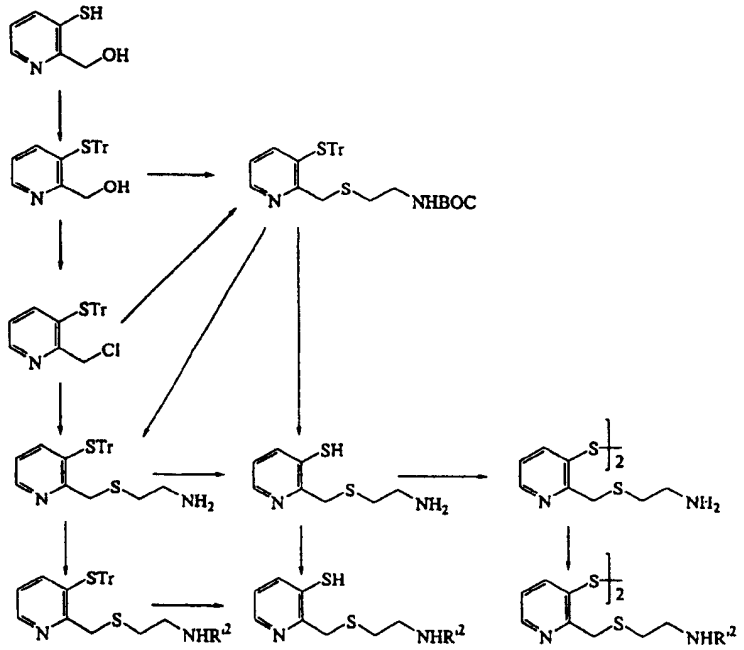
如下所述，3－巯基－2－羟甲基吡啶是采用 Memoli 等路线进行合成。



采用下述的合成方法，以上合成的产物可用来合成根据本发明的化合物的 C－3 侧链。

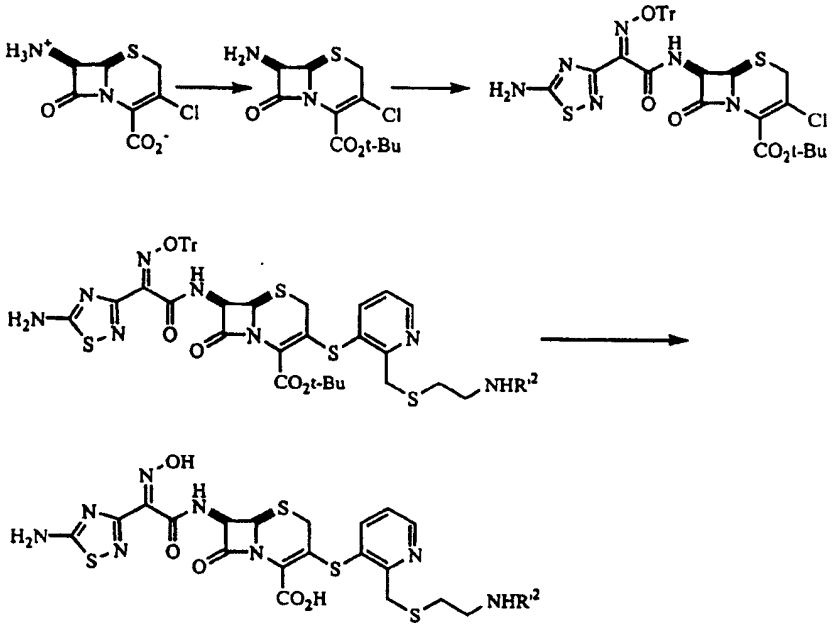


或者用下述可选途径。



C. 其他合成方法

一些根据本发明的头孢菌素化合物可采用下述方法进行合成。



III. 药物应用和制备

根据本发明，治疗上或药用上有效量的头孢菌素，特别是分子式 I、分子式 II 和分子式 III 的化合物给予哺乳动物，该哺乳动物受到耐二甲氧基苯青霉素的细菌感染（或其他的耐β－内酰胺的细菌感染，如耐万古霉素或耐氨苄青霉素的感染），特别是受到耐药性金黄色葡萄球菌的感染，给予有效量从而至少部分地减轻感染。特别重要的是与下述株系具有类似活性的株系所引起的感染，如金黄色葡萄球菌 Col($Meth^R$)(lac^-)、金黄色葡萄球菌 76($Meth^R$)(lac^+)、E.foecium ATCC 35667 或 E.foecalis ATCC 29212。再一次，这类化合物对对二甲氧基苯青霉素、万古霉素和/或氨苄青霉素敏感的细菌也是有效的，因而这类组合物和方法具有实效。

含有根据本发明的化合物的组合物可用于预防性和/或治病治疗。在治疗应用中，如上所述，给予已受到感染的病人足够量的组合物，从而消除或至少部分地抑制感染的症状。适合于达到这个目的的量被定义为“治疗有效剂量”。这种使用的有效剂量将依赖于感染的强度和过程、先前的治疗、病人的健康状况和对药物的反应以及治疗医师的判断。在预防性应用中，含有根据本发明的化合物的组合物给予病人，该病人对特定感染敏感或有受到特定感染的风险。这样的量被定义为“预防有效剂量”。在这种使用中，准确的剂量同样依赖于病人的健康状况、体重等。

一旦病人的状况有所改善，如果需要的话，则给予维持剂量。接着，给药的剂量或频率，或两者，可以减少（依赖症状而定）到一定水平，在该水平改善的状况被保持。当症状减轻到所希望的水平时，可以停止治疗。然而，在长时期内一旦疾病症状有任何复发，病人可以要求间歇性治疗。

一般来说，根据本发明的化合物的适当有效剂量是在每个接受者每天 0.1 至 1000 毫克（mg）的范围内，优选在每天 1 至 100mg

的范围内。优选地，理想的剂量是分成1个、2个、3个、4个或更多的分剂量，在一天中以适当的间隔给予。这些分剂量可作为单位剂量形式给予，例如，每单位剂量形式含有5至1000mg，优选10至100mg的活性成分。优选地，根据本发明的化合物的给予数量是在病人体重的大约2.0mg/kg至250mg/kg之间，每天大约1次至4次。

虽然可以单独给予根据本发明的活性成分，但活性成分最好是作为药物配方的一部分加以提供。根据本发明的配方包括至少一个根据本发明的化合物或抑制剂（具有治疗或药用有效剂量）和一个或更多的药用上或治疗上可接受的载体。固态载体包括，例如，淀粉、乳糖、磷酸二钙、微晶纤维素、蔗糖和高岭土以及可选的其他治疗成分。液态载体包括，例如，无菌水、聚乙二醇、非离子表面活性剂和食用油，如玉米油、花生油和芝麻油。此外，还可以包括在本技术领域普遍采用的各种辅助剂。例如，调味剂、着色剂、防腐剂和抗氧化剂，如维生素、抗坏血酸、丁基化羟基甲苯（BHT）和丁羟安尼唑（BHA）。各种其他需要考虑的问题，在如Gilman等（编辑）（1990），Goodman和Gilman的《治疗的药理学基础》（“The Pharmacological Basis of Therapeutics”），第8版，Pergamon出版社和Remington的*supra*中进行了描述。其中讨论了给药方法，例如，口服、静脉注射、腹膜内注射或肌肉注射以及其他给药方法。药用盐的载体包括水、盐水、缓冲剂和其他如在《MERCK 索引》（“MERCK Index”），Merck & Co., Rahway, NJ，中所描述的化合物。通常，优选的给药途径是静脉注射和腹膜内注射。

这些药理制剂可具有不同的形式。这些形式包括，例如，固态、半固态和液态剂量形式，诸如药片、丸剂、药粉、液体溶液或悬浮液、微脂粒、可注射和不溶溶液。优选的形式依赖于预期的给药和治疗方式。通常使用化合物的药用盐从而简化组合物的制备。优选的盐类包括钠、钾、精氨酸、甘氨酸、丙氨酸、苏氨酸和赖氨酸。

优选地，这些盐类在水中制备并适当与一种表面活性剂混合，如羟基丙基纤维素。

依赖于要处理的特定条件，这类制剂可系统地或局部地进行配制和给药。配制和给药的技术可在下述书中找到：Remington 的《药物科学》（“Pharmaceutic Science”），第 18 版，Mack 出版社，Easton, PA (1990)。适当的给药途径包括经口、直肠给药、经皮给药、阴道给药、粘膜给药、或肠给药；胃肠外传递（parenteral delivery），包括肌肉皮下注射、髓内注射，以及鞘内、直接心室内（intraventricular）、静脉、腹膜内、鼻内（intranasal）、或眼内注射，上面仅举出一部分例子。

对于注射，根据本发明的制剂可在水溶液中配制，优选在生理上相容的缓冲液中配制，如 Hanks 溶液、Ringer 溶液或生理盐水缓冲液。为了如粘膜内给药，在配方中使用了适合于透过阻挡层的渗透剂。这类渗透剂是本技术领域熟知的。

在软胶囊中，活性化合物可溶解或悬浮在适当的液体中，如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外，可加入稳定剂。

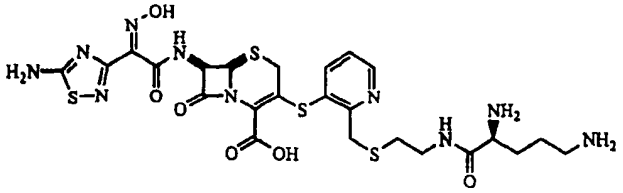
IV. 药物前体

根据本发明的一些化合物可用作药物前体。如前所述，一种药物前体是一种制剂，在体内它转变成母体药物。根据本发明的前体药物具有不寻常和惊人的特性：在或接近生物 pH 值时，它们比母体化合物更加易溶解。这些药物前体在接受该药物前体的乳哺动物体内转变成母体化合物。正如从这些药物前体的结构可以看到的，在噻二唑基 C－5 上或在吡啶基 C－2 上的一个取代基可通过水解作用或酶作用被解离，从而提供母体化合物。例如，在化合物 **17－A**、**17－B**、**17－D** 至 **17－Q** 中吡啶基的 C－2 侧链上的酰胺基或在化

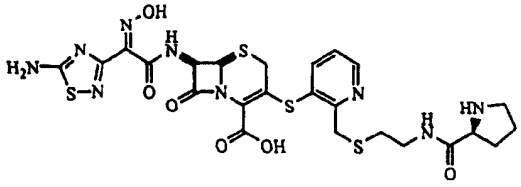
合物 17－C 中噻二唑基的 C－5 侧链上的酰胺基可被水解并形成一个胺侧链，这就是母体化合物 17。

根据本发明的一些药物前体的名称和结构示于如下。

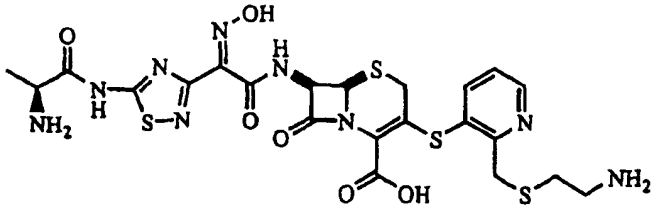
化合物 17－A. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－鸟氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



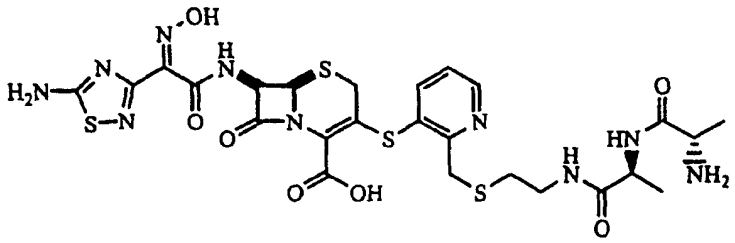
化合物 17－B. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－脯氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



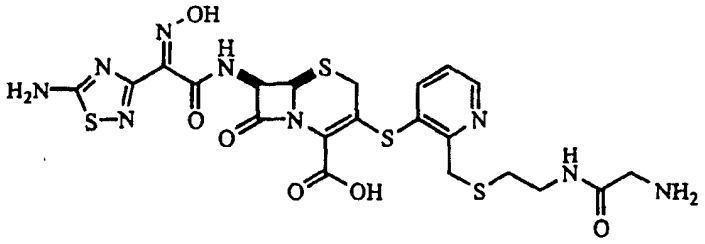
化合物 17－C. （7R）－7－[（Z）－2－（5－N－（L）－丙氨酰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）－乙酰胺基]－3－{2－[2－氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



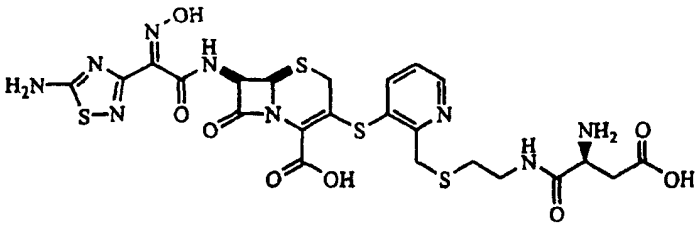
化合物 17－D. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L,L）－丙氨酰丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸，



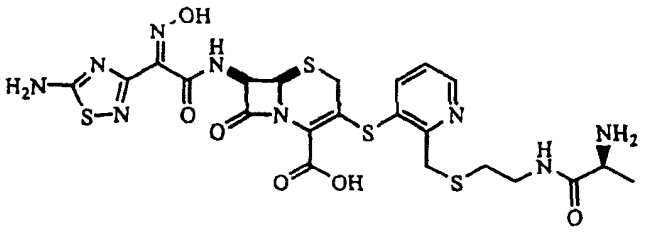
化合物 17－E. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{ 2－[2－N－甘氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



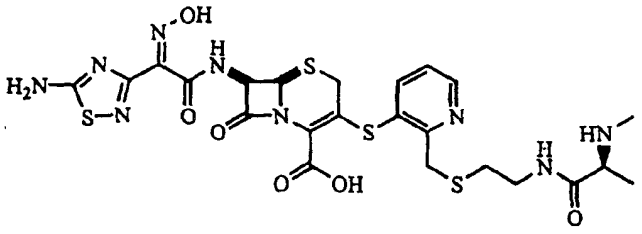
化合物 17－F. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－天冬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



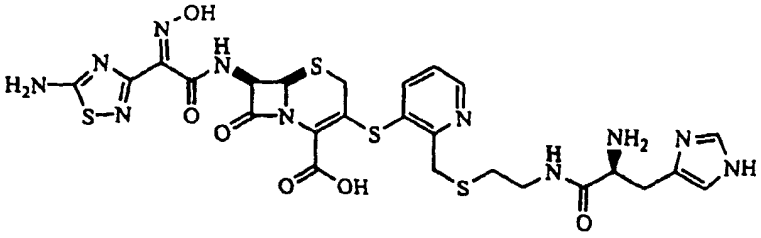
化合物 17－G. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



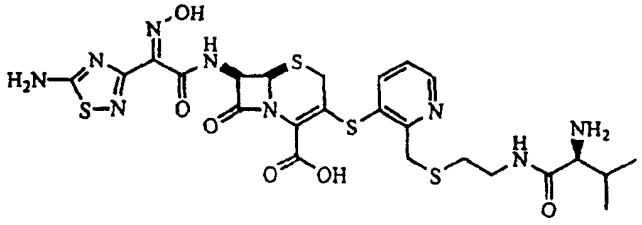
化合物 17－H. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－（N_α－甲基）－丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



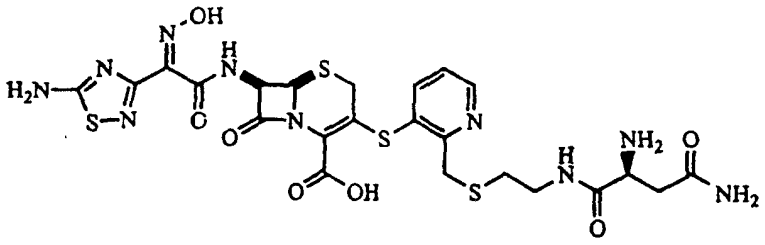
化合物 17－I. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－组氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



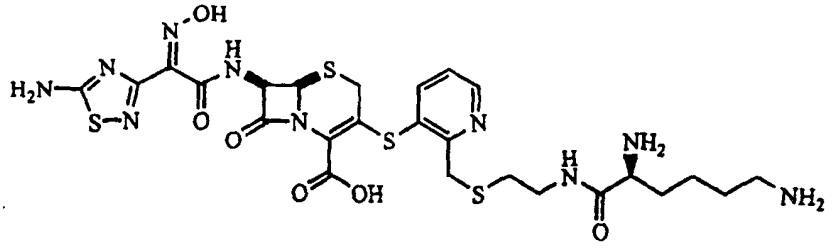
化合物 17－J. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－缬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



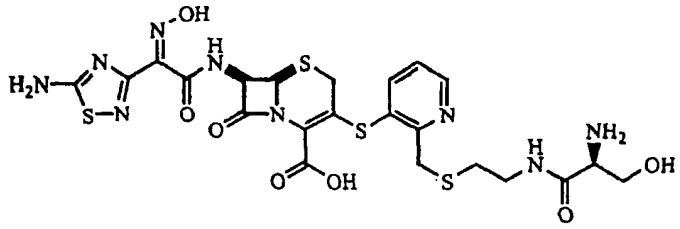
化合物 17－K. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－天冬酰胺酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



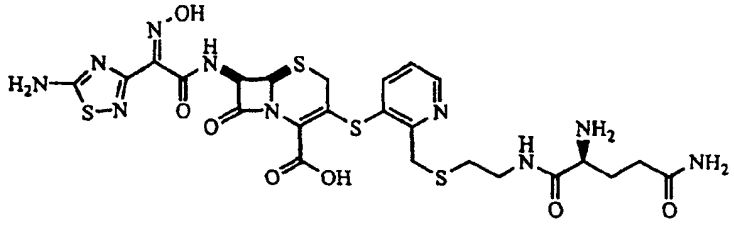
化合物 17－L. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－赖氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



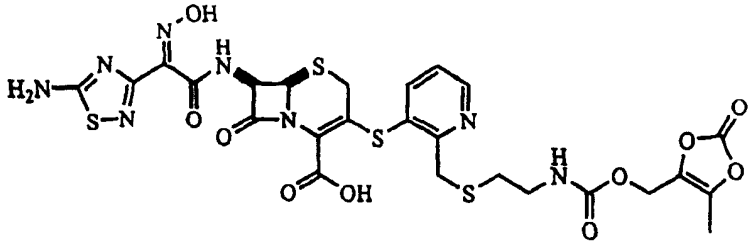
化合物 17－M. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－丝氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



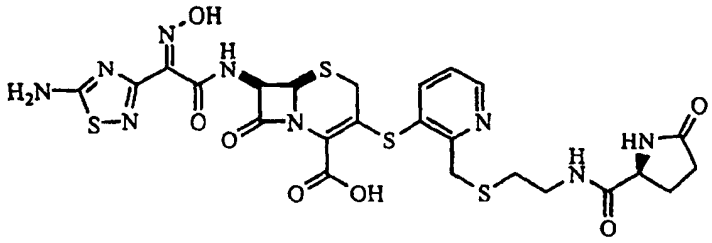
化合物 17－N. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－谷氨酰胺酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



化合物 17－O. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－（5－甲基－1,3－二氧戊环－4－烯(en)－2－酮(on)－4－基）甲氧基羰基氨乙基硫甲基] 吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



化合物 17－P. （7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－焦谷氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸



细菌的各种耐β－内酰胺株系对社会的健康正形成日益增加的威胁。因而，使人感到欣慰的是，根据本发明的化合物、方法和组合物对细菌的各种耐β－内酰胺株系是有效的。

实施例

下述实施例并不是限制性的，而仅仅是对本发明各个方面和特点的示范说明。实施例描述了合成根据本发明的化合物的方法和各种方案。

实施例 1:

5－乙酰硫－4－乙酰硫甲基－2－甲基－1,3－噻唑

110℃下在封闭管中搅拌 L－丝氨酸（1.5g, 14mmol）和硫羟乙酸（12mL）的混合物 16 小时。混合物变成均匀液体。冷却后，浓缩混合物。残余物在乙酸乙酯和 5％的碳酸氢钠水溶液之间进行分配。浓缩有机层并用色层法分离（硅胶、二氯甲烷），得到 600mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.20(3H), 2.28(3H), 2.53(3H), 3.64(2H)。

实施例 2:

4－乙酰硫甲基－2－甲基－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑（*4-acetylthiomethyl-2-methyl-5-(2-phenylsolfonylehtyl)thio-1,3-thiazole*）

在 0℃下把 0.5M 甲醇钠的甲醇（4.6mL）溶液滴入 5－乙酰硫－4－乙酰硫甲基－2－甲基－1,3－噻唑（600mg, 2.3mmol）的甲醇（10mL）溶液中并在相同温度下搅拌 30 分钟。加入 2－碘乙基二苯砜（620mg, 2.1mmol）并搅拌额外的 30 分钟。移去溶剂，残余物在水和乙酸乙酯之间进行分配。浓缩有机层并对残余物用色层法进行分离（硅胶、二氯甲烷），从而得到 800mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.30(s,3H), 2.64(s,3H), 3.00(t,2H), 3.30(t,2H), 4.23(s,2H), 7.58(2H), 7.69(1H), 7.89(2H)。

实施例 3:

4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－2－甲基－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑

把 0.5M 甲醇钠的甲醇（3.8mL）溶液滴入 4－乙酰硫甲基－2－甲基－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑(235mg, 0.63mmol)和 2－溴乙胺氢氯酸盐（260mg, 1.26mmol）在甲醇（10mL）和四氢呋喃（1mL）混合溶剂中的搅拌的溶液中。然后加入二叔丁基碳酸氢盐（660mg, 3.0mmol）并在室温下搅拌 0.5 小时。混合物用乙酸乙酯稀释、用盐水洗涤并浓缩。在硅胶上（1 至 3％的甲醇/二氯甲烷）用色层法分离残余物，从而获得 190mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.42(9H), 2.62(3H), 3.64(2H), 3.02(2H), 3.38(4H), 3.84(s,2H), 5.15(br s,1H), 7.5-7.9(5H)。

实施例 4:

（7R）－7－氨基－3－[4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－2－甲基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲酯

把 0.5M 甲醇钠的甲醇（0.74mL）溶液滴入 4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－2－甲基－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑（300mg, 0.61mmol）的甲醇（5mL）溶液中，并在室温条件下搅拌 16 小时。依次加入碳酸氢钠（180mg, 2.14mmol）、水（3mL）和（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧基（methanesulfonyloxy）－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯对甲苯磺酸盐（carboxylate diphenylmethyl ester p-toluenesulfonic acid salt）（300mg, 0.47mmol）。形成的均匀溶液在室温下搅拌 10 分钟，倒入饱和氯化钠水溶液，并用乙酸乙酯进行提取。有机提取液用盐水洗涤并浓缩。残余物用色层法分离（3％甲醇/二氯甲烷）并用 4－甲苯磺酸（56mg, 0.29mmol）进行中和，从而获得 156mg 的标题所指化合物，它是对甲苯磺酸盐。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.43(9H), 2.28(s,3H), 2.67(5H), 3.2-3.4(4H), 3.77(s,2H), 4.80(1H), 4.92(1H), 5.15(br s,1H), 6.97(s,1H), 7.03(d,2H), 7.2-7.5(10H), 7.68(d,2H)。

实施例 5:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰基氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－2－甲基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把二苯基磷酰氯（0.042mL, 0.2mmol）加入 2－（2－叔丁氧基羰基氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸钠盐（129mg, 0.21mmol）和吡啶（31mg, 0.39mmol）的无水 N,N－二甲基甲酰胺（1mL）的溶液中，并在 0℃下搅拌 30 分钟。把形成的反应混合物在－20℃下加入（7R）－7－氨基－3－[4－（2－N－叔丁氧基羰基

氨乙基硫甲基）－2－甲基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯对甲苯磺酸盐的四氢呋喃（2mL）溶液中，并在相同温度下搅拌 1 小时。用饱和的氯化铵水溶液对反应进行骤冷。混合物用乙酸乙酯进行提取、用氯化锂水溶液进行洗涤并浓缩。然后，在硅胶（2％甲醇/二氯甲烷）上，用色层法分离残余物，从而获得 200mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.3-1.6(18H), 2.64(5H), 3.2-3.4(4H), 3.82(2H), 5.08(br s,1H), 5.14(d,1H), 6.22(dd,1H), 7.00(s,1H), 7.2-7.6(27H), 7.81(d,1H)。

实施例 6:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）－2－甲基－1,3－噻唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

把（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰基氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－2－甲基－1,3－噻唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（200mg, 0.16mmol）、苯酚（1.2g, 13mmol）、二氯甲烷（0.16mL）和三乙基硅烷（0.40mL, 2.5mmol）的混合物加热到 47℃。然后加入二氯乙酸（0.69mL, 8.4mmol），并在相同的温度下搅拌 70 分钟。反应用二异丙醚进行骤冷。形成的沉淀物用反相色谱法（高效液相层析（HPLC），Amberchrom，用 0％至 50％的乙腈水（acetonitrile-water）（含有 0.1％的三氟乙酸）进行洗脱）进行纯化，从而获得 71mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.68(3H), 2.82(2H), 3.23(2H), 3.42(d,1H,J=18), 3.58(d,1H,J=18), 4.04(2H), 5.28(d,1H), 5.85(d,1H), 6.97(d,1H,J=8), 7.08(d,1H,J=8), 7.92(t,1H,J=8)。

实施例 7:

2－溴－4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－1,3－噻唑

把 0.5M 甲醇钠的甲醇（16.5mL）溶液加入 2－（叔丁氧基羰基）氨乙基硫醇（1.52g, 8.61mmol）的甲醇（20mL）溶液中。然后除去溶剂。用 10％的乙酸乙酯－已烷（ethyl acetate-hexane）粉碎（triturated）残余物两次并溶解于 N,N－二甲基甲酰胺（10mL）中。该溶液在 0℃下被加到 2－溴－4－氯甲基－1,3－噻唑（2.34g, 11.0mmol）的 N,N－二甲基甲酰胺（5mL）溶液中。搅拌 4 小时后，混合物用水进行稀释并用乙酸乙酯进行提取。有机提取物用氯化锂水溶液进行洗涤并浓缩。在硅胶（20％的乙酸乙酯－已烷）上，用色层法分离残余物，从而获得 1.65g 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.54(9H), 2.75(t,2H), 3.40(m,2H), 3.93(s,2H), 5.13(br s,1H), 7.22(s,1H)。

实施例 8:

4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－2－甲氧基－1,3－噻唑

把甲醇钠（300mg, 5.56mmol）加入 2－溴－4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－1,3－噻唑（650mg, 1.85mmol）的 N,N－二甲基甲酰胺（5mL）的溶液中并在 45℃搅拌 3 天。反应用水进行骤冷，混合物则用乙酸乙酯进行提取。用氯化锂水溶液洗涤乙酸乙酯提取物并浓缩。在硅胶（10％的乙酸乙酯－已烷）上，用色层法分离残余物，从而获得 184mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.54(9H), 2.78(t,2H), 3.42(m,2H), 3.74(s,2H), 4.18(s,3H), 5.24(br s,1H), 6.60(s,1H)。

实施例 9:

4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－2－甲氧基－1,3－噻唑－5－硫氰酸盐

在30分钟内分成三份把溴（0.04mL, 0.89mmol）加入4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－2－甲氧基－1,3－噻唑（200mg, 0.66mmol）和硫氰酸钾（192mg, 1.98mmol）的搅拌的甲醇（3mL）溶液中。反应用水进行骤冷，混合物则用乙酸乙酯进行提取。用氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯提取物并浓缩。在硅胶（10％的乙酸乙酯－已烷）上，用色层法分离残余物，从而获得130mg的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.54(9H), 2.82(t,2H), 3.42(m,2H), 3.82(2H), 4.21(3H), 5.18(br s,1H)。

实施例10:

（7R）－7－氨基－3－[4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－2－甲氧基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把硼氢化钠（18mg, 0.46mmol）加入4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－2－甲氧基－1,3－噻唑－5－硫氰酸盐（84mg, 0.23mmol）的甲醇（3mL）溶液中，并在0℃搅拌15分钟。依次加入含水碳酸氢钠和乙酸，从而把溶液的pH值调节到7.5。加入（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐－4－二苯甲基酯对甲苯磺酸盐（161mg, 0.26mmol）和甲醇（1.5mL）。形成的均匀溶液在室温下搅拌1小时并倒入饱和的氯化钠水溶液中。混合物用乙酸乙酯提取并用盐水洗涤有机提取物。加入对甲苯磺酸（35mg, 0.19mmol）。溶液浓缩至干燥，从而获得240mg的粗制标题所指化合物，它是作为对甲苯磺酸盐，该盐用于下一步反应而没有进一步纯化。^{1}H NMR($CDCl_3$ 并含有几滴含氘甲醇(deuteromethanol)) δ 1.43(9H), 2.35(s,3H), 2.73(2H), 3.32(2H), 3.60(4H), 4.13(s,3H), 4.90(1H), 5.08(1H), 6.97(s,1H), 7.20(d,2H), 7.3-7.5(10H), 7.77(d,2H)。

实施例 11:

(7R)-7-[(Z)-2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-6-基)-2-(三苯甲氧基亚氨基)乙酰胺基]-3-[4-(2-N-叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基)-2-甲氧基-1,3-噻唑-5-硫基] -3-头孢烯-4-羧酸盐、二苯甲基酯

把二苯基磷酰氯(0.067mL, 0.32mmol)和二异丙基乙胺(0.060mL, 0.34mmol)加入2-(2-叔丁氧基羰基氨基吡啶-6-基)-2-(三苯甲氧基亚氨基)乙酸钠盐(179mg, 0.34mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(1mL)的溶液中,并在-20℃至-30℃搅拌45分钟。然后加入冷却的(-30℃)(7R)-7-氨基-3-[4-(2-N-叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基)-2-甲氧基-1,3-噻唑-5-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐、二苯甲基酸对甲苯磺酸盐(200mg, 0.23mmol)和二异丙基乙胺(0.060mL, 0.34mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(1mL)溶液。形成的混合物在相同温度下搅拌1小时。用饱和的氯化钠水溶液对反应进行骤冷。混合物用乙酸乙酯进行提取,接着依次用5%的碳酸氢钠、盐水、稀释的盐酸和氯化锂水溶液进行洗涤,并进行浓缩。在硅胶(25%的乙酸乙酯-已烷)上,用色层法分离残余物,从而获得130mg的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.3-1.6(18H), 2.78(2H), 3.41(2H), 3.50(2H), 3.80(2H), 4.20(s,3H), 5.18(br s,1H), 5.22(d,1H), 6.24(dd,1H), 7.04(s,1H), 7.2-7.7(27H), 7.92(d,1H)。

实施例 12:

(7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基吡啶-6-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-[4-(2-氨乙基硫甲基)-2-甲氧基-1,3-噻唑-5-硫基] -3-头孢烯-4-羧酸盐、三氟乙酸盐

把三氟乙酸（1.2mL）加入（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰基氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－2－甲氧基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（130mg, 0.11mmol）、三乙基硅烷（0.3mL）和二氯甲烷（0.3mL）的混合物，并在室温搅拌1小时。浓缩混合物至干燥并用二乙酯粉碎。把残余物溶解于水并过滤。冷冻干燥滤液，从而获得79mg的标题所指化合物。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.80(t,2H), 3.24(t,2H), 3.43(d,1H,J=18), 3.55(d,1H,J=18), 3.84(s,2H), 4.05(s,3H), 5.23(d,1H,J=5), 5.78(d,1H,J=5), 6.93(d,1H,J=8), 7.05(d,1H,J=8), 7.90(t,1H,J=8)。

实施例13:

3－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－氯－1,2,4－噻二唑

把碘化钠（1.49g, 9.9mmol）加入5－氯－3－氯甲基－1,2,4－噻二唑（560mg, 3.3mmol）的乙腈（5mL）溶液中，并在室温搅拌6小时。反应混合物在水和乙酸乙酯之间进行分配。有机层用硫代硫酸钠水溶液进行洗涤，用硫酸钠干燥，并浓缩至干燥，从而获得粗制的相应碘化物。该碘化物立即溶解于四氢呋喃（5ml）。在上述溶液中，加入2－（N－叔丁氧基羰基氨乙基）硫醇（708mg, 4.0mmol）和三乙胺（0.56mL, 4.0mmol），并在室温下搅拌16小时。混合物在水和乙酸乙酯之间进行分配。有机溶液用5％的盐酸、然后用水进行洗涤，接着浓缩并用色层法分离（硅胶，10％的乙酸乙酯－已烷），从而获得780mg的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(9H), 2.68(2H), 3.28(2H), 3.88(2H)。

实施例14:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[3－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙

基硫甲基）－1,2,4－噻二唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

在室温下搅拌 3－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－氯－1,2,4－噻二唑（147mg, 0.47mmol）和硫化钠（125mg, 522mg）的液体（wet）四氢呋喃（10mL）溶液 16 小时。浓缩反应混合物并用二乙酯粉碎残余物。把形成的硫醇钠溶解于乙酸乙酯（10mL）中。然后加入（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐二苯甲基酯（400mg, 0.47mmol）。在室温下搅拌 1 小时后，用盐水洗涤混合物并浓缩。残余物用色层法进行分离（1％的甲醇/二氯甲烷），从而获得 530mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.48(9H), 3.2-3.7(6H), 3.88(q,2H), 5.05(br s,1H), 5.26(d,1H,J=5), 5.87(br s,2H), 6.29(dd,1H), 7.12(s,1H), 7.3-7.8(25H)。

实施例 15:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）－1,2,4－噻二唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

把三乙基硅烷（0.5mL）加入（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[3－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,2,4－噻二唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（145mg, 0.13mmol）的二氯甲烷（0.5mL）溶液中，接着加入三氟乙酸（1.5mL）。在室温下搅拌 1.5 小时后，浓缩混合物并用二乙酯粉碎。把残余物溶解于水（30mL）并过滤。滤液被浓缩至干燥，从而获得 38mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR(D_2O) δ 3.40 (t,2H,J=6), 3.65(t,2H,J=6), 4.04(d,1H,J=18), 4.51(d,1H,J=18), 4.51(s,2H), 5.87(d,1H,J=5), 6.45(d,1H,J=5)。

实施例 16:

2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫）－4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－1,3-噻唑

把 1.0M 叔丁醇钠的叔丁醇（1.2mL）溶液加入 2－溴－4－[（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－1,3－噻唑（421mg, 1.2mmol）和 2－（叔丁氧基羰氨基）乙硫醇（ethylthiol）（234mg, 1.3mmol）的异丙醇（5mL）溶液中，并在 80℃搅拌 1 小时。冷却后，浓缩混合物并在乙酸乙酯和水之间进行分配。浓缩乙酸乙酯提取物。在硅胶（1％的甲醇/二氯甲烷）上，用色层法分离残余物，从而获得 364mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.63(18H), 2.78(t,2H), 3.42(m,4H), 3.61(t,2H), 3.90(s,2H), 5.18(br s,1H), 7.13(1H)。

实施例 17:

2－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫）－4－[（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－1,3－噻唑－5－硫氰酸盐

把溴化物滴入 2－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫）－4－[（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－1,3－噻唑（750mg, 1.67mmol）和硫氰酸钾（486mg, 5.0mmol）无水甲醇（7mL）溶液中，时间为 1 小时，直到原材料几乎消失。在室温搅拌混合物额外的 16 小时，并倒入乙酸乙酯和水中。用碳酸氢钠水溶液洗涤乙酸乙酯层并浓缩。在硅胶（0.5％的甲醇/二氯甲烷）上，用色层法分离残余物，从而获得 346mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.65(18H), 2.780(t,2H), 3.42(m,4H), 3.61(t,2H), 4.02(s,2H), 5.20(br s,1H), 5.42(br s,1H)。

实施例 18:

（7R）－7－氨基－3－[2－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫）－4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把硼氢化钠（18mg, 0.51mmol）加入2－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫）－4－[（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－1,3－噻唑－5－硫氰酸盐（257mg, 0.51mmol）的甲醇（20mL）溶液中，并在0℃搅拌2小时。部分移掉溶剂并用水（10mL）稀释。用磷酸调节溶液的pH值到大约7.5，然后加入碳酸氢钠（128mg, 1.5mmol）。加入（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐4－二苯甲基酯对甲苯磺酸盐（353mg, 0.56mmol）和乙酸乙酯（10mL）。在室温搅拌形成的二相溶液1小时。收集有机层，用盐水洗涤并浓缩。在硅胶（1%的甲醇/二氯甲烷）上，用色层法分离残余物，从而获得 320mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(18H), 2.84(2H), 3.45(4H), 3.55(2H), 3.61(2H), 3.88(2H), 4.87(d,1H), 5.03(d,1H), 5.22(br s,1H), 5.45(br s,1H), 7.05(s,1H),7.3-7.7(10H)。

实施例 19:

（7R）－7－[(Z)－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－N－叔丁氧基羰氨基（carbonylamino）乙硫基）－4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

将二异丙基乙胺（0.036mL, 0.21mmol）和磷酰氯（0.012mL, 0.12mmol）加入2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸（46mg, 0.10mmol）和（7R）－7－氨基－3－[2－（2

－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫）－4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（70mg, 0.083mmol）的四氢呋喃（10mL）的冷却（－30℃）溶液中，并在－20℃下搅拌1小时。反应用水（50mL）进行骤冷。用乙酸乙酯提取混合物，并依次用5%的碳酸氢钠水溶液、盐水和稀释的盐酸进行洗涤。除去溶剂后，在硅胶（1%的甲醇/二氯甲烷）上，用色层法分离残余物，从而获得90mg的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.56(18H), 2.80(2H), 3.42(6H), 3.61(2H), 3.86(2H), 5.15(d,1H), 5.18(br s,1H), 5.40(br s,1H), 5.93(br s,2H), 6.18(dd,1H), 7.07(s,1H), 7.2-7.7(25H)。

实施例20:

（7R）－7－[(Z)－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－（2－氨乙基硫－4－氨乙基硫甲基－1,3－噻唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

把三乙基硅烷（0.15mL）加入（7R）－7－[(Z)－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）－4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（90mg, 0.070mmol）的二氯甲烷（0.15mL）溶液中，接着加入三氟乙酸（0.6mL）。在室温下搅拌1.5小时后，混合物被浓缩至干燥。残余物用二乙酯粉碎，溶解于水（7mL）并过滤。滤液被浓缩至干燥，得到38mg的标题所指化合物。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.72(t,2H,J=6), 3.19(t,2H,J=6), 3.34(t,2H), 3.40(d,1H,J=18), 3.45(t,2H), 3.53(d,1H,J=18), 3.88(s,2H), 5.14(d,1H,J=5), 5.76(d,1H,J=5)。

实施例 21:

2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）－6－氯吡嗪

把 0.5M 甲醇钠的甲醇（24.4mL）溶液加入 2,6－二氯吡嗪（1.80g, 12.2mmol）和 2－（N－叔丁氧基羰氨基）乙硫醇（2.5g, 14.0mmol）的甲醇（5mL）溶液中，并在室温搅拌 3 天。除去溶剂，残余物在水和乙酸乙酯之间进行分配。用硫酸钠干燥有机层，并浓缩至干燥，得到 3.1g 粗制的标题所指化合物，该化合物用于下一步反应而没有进一步纯化。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.58(9H), 3.41(2H), 3.56(2H), 5.05(br s,1H), 8.35(s,1H), 8.45(s,1H)。

实施例 22:

2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）－6－（甲氧基羰基乙硫基）吡嗪

在室温下搅拌 2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）－6－氯吡嗪（355mg, 1.22mmol）和 3－巯基丙酸甲基酯的硫醇钠盐（160mg, 1.35mmol; 通过相应的硫醇与甲醇钠的反应而制得）的 N,N－二甲基甲酰胺（5mL）溶液，时间为 16 小时。反应用水和乙酸乙酯进行骤冷。用氯化锂的水溶液洗涤乙酸乙酯层，用硫酸钠干燥并浓缩。用色层法分离残余物（硅胶，10％至 20％的乙酸乙酯－已烷），从而获得 310mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(9H), 2.84(2H), 3.40(2H), 3.56(4H), 3.82(3H), 5.32(br s,1H), 8.21(2H)。

实施例 23:

（7R）－7－氨基－3－[6－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）吡嗪－2－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把 0.5M 甲醇钠的甲醇（0.73mL）溶液加入 2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙基硫）－6－（甲氧基羰基乙硫基）吡嗪（140mg,

0.375mmol）的异丙醇（2mL）溶液中，并在室温搅拌0.5小时。除去溶剂后，形成的硫醇盐被加到乙酸乙酯（5mL）、水（2mL）和碳酸氢钠（95mg, 1.1mmol）的混合物中。然后加入（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐二苯甲基酯对甲苯磺酸盐（161mg, 0.26mmol）。在室温搅拌1小时后，收集有机层，用盐水洗涤并浓缩。用色层法分离残余物（硅胶，二氯甲烷），从而获得 157mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(9H), 3.2-3.5(4H), 3.52(d,1H,J=18), 3.82(d,1H,J=18), 4.98(d,1H), 5.14(d,1H), 5.15(br s,1H), 7.01(s,1H), 7.3-7.5(10H), 8.05(s,1H), 8.25(s,1H)。

实施例 24:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[6－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）吡嗪－2－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把二苯基磷酰氯（0.07mL, 0.34mmol）和二异丙基乙胺（0.125mL, 0.72mmol）加入2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸钠盐（200mg, 0.38mmol）的无水N,N－二甲基甲酰胺（1mL）溶液中，并在－30℃下搅拌1小时。加入冷却的（－30℃）（7R）－7－氨基－3－[6－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）吡嗪－2－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（155mg, 0.24mmol）的N,N－二甲基甲酰胺（2mL）溶液，形成的混合物在相同温度下搅拌1小时。反应用饱和的氯化钠水溶液进行骤冷。用乙酸乙酯提取混合物，并依次用5％的碳酸氢钠水溶液、盐水、稀释的盐酸和氯化锂水溶液进行洗涤，然后浓缩。在硅胶（25％的乙酸乙酯－已烷）上，用色层法分离残余物，从而获得214mg的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.21(9H), 1.60(9H), 2.8-3.9(4H), 3.42(d,1H,J=18), 3.86(d,1H,J=18), 4.82(br s,1H),

5.38(d,1H), 6.28(dd,1H), 7.10(s,1H), 7.2-7.7(27H), 7.91(d,1H), 8.02(s,1H), 8.22(s,1H), 8.68(br s,1H)。

实施例 25:

(7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基吡啶-6-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-[6-(2-氨乙基硫)吡嗪-2-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐、三氟乙酸盐

把三氟乙酸(1.2mL)加入(7R)-7-[(Z)-2-(2-叔丁氧基羰氨基吡啶-6-基)-2-(三苯甲氧基亚氨基)乙酰胺基]-3-[6-(2-N-叔丁氧基羰氨基乙硫基)吡嗪-2-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐、二苯甲基酯(210mg, 0.18mmol)、三乙基硅烷(triethylsilane)(0.4mL)和二氯甲烷(0.4mL)的混合物中，并在室温搅拌1小时。混合物浓缩至干燥并用二乙酯进行粉碎。残余物溶解于水并过滤掉不溶杂质。冷冻干燥滤液，得到135mg的标题所指化合物。^{1}H NMR(D_2O) δ 3.2-3.7(m,4H), 3.46(d,1H,J=18), 3.86(d,1H,J=18), 5.37(d,1H,J=5), 5.84(d,1H,J=5), 6.96(d,1H,J=8), 7.07(d,1H,J=8), 7.90(t,1H,J=8), 8.19(s,1H), 8.26(s,1H)。

实施例 26:

3-(2-N-叔丁氧基羰氨基乙硫基)-2-氯吡嗪

把0.5M甲醇钠的甲醇(20.6mL)溶液加入2,3-二氯吡嗪(1.53g, 10.3mmol)和2-(N-叔丁氧基羰氨基)乙硫醇(2.1g, 11.9mmol)的甲醇(5mL)溶液中，并在室温下搅拌16小时。除去溶剂，残余物在水和乙酸乙酯之间进行分配。用硫酸钠干燥有机层，并浓缩至干燥，得到3.1g粗制的标题所指化合物，该化合物用于下一步反应而没有进一步纯化。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(9H), 3.40(2H), 3.58(2H), 5.03(br s,1H), 8.18(d,1H), 8.40(d,1H)。

实施例 27:

3－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）－2－（甲氧基羰基乙硫基）吡嗪

在室温下搅拌 3－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）－2－氯吡嗪（355mg, 1.2mmol）和 3－巯基丙酸甲基酯的硫醇钠盐（140mg, 1.3mmol; 通过相应的硫醇与甲醇钠的反应而制得）的 N,N－二甲基甲酰胺（5mL）溶液，时间为 16 小时，然后加热到 45℃搅拌 5 小时。反应用水和乙酸乙酯进行骤冷。用氯化锂的水溶液洗涤乙酸乙酯层，用硫酸钠干燥并浓缩。用色层法分离残余物（硅胶，二氯甲烷），从而获得 175mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(9H), 2.88(t,2H), 3.46(2H), 3.55(4H), 3.80(3H), 8.18(2H)。

实施例 28:

（7R）－7－氨基－3－[3－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）吡嗪－2－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把 0.5M 甲醇钠的甲醇（1.33mL）溶液加入 3－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）－2－（甲氧基羰基乙硫基）吡嗪（257mg, 0.69mmol）的甲醇（5mL）溶液中，并在室温搅拌 45 分钟。除去溶剂后，形成的硫醇盐被重新溶解于甲醇（3mL）中。然后加入（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐二苯甲基酯（作为盐是 479mg, 0.76mmol，刚从相应的对甲苯磺酸盐制备而成）在甲醇（2mL）和乙酸乙酯（5mL）混合溶剂中的溶液。在室温搅拌 45 分钟后，除去部分溶剂，并与乙酸乙酯和水混合。收集有机层，用盐水洗涤，并浓缩。用色层法分离残余物（硅胶，二氯甲烷），从而获得 93mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(9H), 3.3-3.5(4H), 3.55(d,1H,J=18), 3.88(d,1H,J=18), 4.92(d,1H),

5.08(br s,1H), 5.18(d,1H), 7.07(s,1H), 7.3-7.5(10H), 8.17(d,1H), 8.22(d,1H)。

实施例 29:

(7R)-7-[(Z)-2-(2-叔丁氧基羰氨基吡啶-6-基)-2-(三苯甲氧基亚氨基)乙酰胺基]-3-[3-(2-N-叔丁氧基羰氨基乙硫基)吡嗪-2-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐、二苯甲基酯

把二苯基磷酰氯(0.037mL, 0.18mmol)和二异丙基乙胺(0.067mL, 0.39mmol)加入2-(2-叔丁氧基羰氨基吡啶-6-基)-2-(三苯甲氧基亚氨基)乙酸钠盐(81mg, 0.16mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液中，并在-30℃下搅拌 1 小时。加入冷却的(-30℃)(7R)-7-氨基-3-[3-(2-N-叔丁氧基羰氨基乙硫基)吡嗪-2-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐、二苯甲基酯(84mg, 0.13mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液，形成的混合物在相同温度下搅拌 1 小时。反应用饱和的氯化钠水溶液进行骤冷。用乙酸乙酯提取混合物，并依次用 5%的碳酸氢钠水溶液、盐水、稀释的盐酸和氯化锂水溶液进行洗涤，然后浓缩。在硅胶(0.5%的甲醇/二氯甲烷)上，用色层法分离残余物，从而获得 62mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.5(9H), 1.58(9H), 2.3-3.5(5H), 3.82(d,1H,J=18), 5.04(br s,1H), 5.37(d,1H), 6.28(dd,1H), 6.88(br s,1H), 7.08(s,1H), 7.2-7.7(27H), 7.98(d,1H), 8.14(d,1H,J=3), 8.22(d,1H,J=3)。

实施例 30:

(7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基吡啶-6-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-[3-(2-氨乙基硫)吡嗪-2-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐、三氟乙酸盐

把三氟乙酸（1.0mL）加入（7R）-7-[（Z）-2-（2-叔丁氧基羰氨基吡啶-6-基）-2-（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]-3-[3-（2-N-叔丁氧基羰氨基乙硫基）吡嗪-2-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐、二苯甲基酯（62mg, 0.05mmol）、三乙基硅烷（0.3mL）和二氯甲烷（0.3mL）的混合物中，并在室温搅拌 1 小时。混合物浓缩至干燥并用二乙酯进行粉碎。残余物溶解于水（10mL）并过滤。冷冻干燥滤液，得到 30mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR(D_2O) δ 3.34(t,2H), 3.45(d,1H,J=18), 3.52(t,2H), 3.84(d,1H,J=18), 5.37(d,1H,J=5), 5.91(d,1H,J=5), 6.95(d,1H,J=8), 7.07(d,1H,J=8), 7.88(t,1H,J=8), 8.19(d,1H,J=3), 8.28(d,1H,J=3)。

实施例 31:

2-（2-N-叔丁氧基羰氨基乙硫基）-4-氯嘧啶

把 0.5M 甲醇钠的甲醇（6.0mL）溶液加入 2,4-二氯嘧啶（477mg, 3.0mmol）和 2-（N-叔丁氧基羰氨基）乙硫醇（637mg, 3.6mmol）的甲醇（20mL）溶液中，并在 45℃下搅拌 10 分钟。除去溶剂，残余物在水和乙酸乙酯之间进行分配。收集有机层，用硫酸钠干燥并浓缩。固态残余物从已烷/二氯甲烷中结晶出来，得到 645mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(9H), 3.40(2H), 3.59(2H), 5.08(br s,1H), 7.21(d,1H), 8.35(d,1H)。

实施例 32:

2-（2-N-叔丁氧基羰氨基乙硫基）-4-（甲氧基羰基乙硫基）嘧啶

在室温下搅拌 2-（2-N-叔丁氧基羰氨基乙硫基）-4-氯嘧啶（645mg, 2.2mmol）和 3-巯基丙酸甲基酯的硫醇钠盐（320mg, 2.4mmol; 通过相应的硫醇与甲醇钠的反应而制得）的甲醇（5mL）

溶液，时间为 16 小时。浓缩混合物，并在水和乙酸乙酯之间进行分配。浓缩乙酸乙酯层，用色层法分离残余物（硅胶，二氯甲烷），从而获得 175mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(9H), 2.88(2H), 3.40(2H), 3.55(4H), 3.80(3H), 5.16(br s,1H), 5.30(br s,1H), 6.92(d,1H), 8.18(d,1H)。

实施例 33:

（7R）－7－氨基－3－[2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）嘧啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把 0.5M 甲醇钠的甲醇（0.74mL）溶液加入 2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）－4－（甲氧基羰基乙硫基）嘧啶（138mg, 0.37mmol）的异丙醇（5mL）溶液中，并在室温搅拌 1 小时。除去溶剂后，用二乙酯粉碎形成的硫醇盐并溶解于四氢呋喃（2mL）和甲醇（0.5mL）的混合物中。然后加入（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐二苯甲基酯（170mg, 0.37mmol）和碳酸氢钠（60mg, 0.71mmol）在四氢呋喃（3mL）和水（0.3mL）混合溶剂中的溶液。在 0℃搅拌 2 小时后，混合物用饱和氯化铵骤冷，用乙酸乙酯提取，用盐水洗涤，并浓缩。用色层法分离残余物（1％的甲醇/二氯甲烷），从而获得 30mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(9H), 3.30(2H), 3.41(2H), 3.75(d,1H,J=18), 3.91(d,1H,J=18), 4.98(d,1H,J=5), 5.09(br s,1H), 5.15(d,1H,J=5), 6.98(d,1H), 7.03(s,1H), 7.3-7.5(10H), 8.21(d,1H)。

实施例 34:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）嘧啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把二苯基磷酰氯（0.019mL, 0.09mmol）加入 2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸钠盐（54mg, 0.1mmol）的无水 N,N－二甲基甲酰胺（1mL）溶液中，并在室温下搅拌 30 分钟。然后混合物被冷却到－20℃，并加入（7R）－7－氨基－3－[2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）嘧啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（30mg, 0.045mmol）的 N,N－二甲基甲酰胺（1mL）溶液。在相同温度下搅拌 1 小时后，反应用饱和的氯化钠水溶液进行骤冷。用乙酸乙酯提取混合物，并依次用稀释的盐酸、氯化锂水溶液、饱和的碳酸氢钠和氯化锂水溶液进行洗涤，然后浓缩。在硅胶（0.5％的甲醇/二氯甲烷）上，用色层法分离残余物，从而获得 20mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.42(9H), 1.50(9H), 3.10(2H), 3.35(2H), 3.60(d,1H,J=18), 3.82(d,1H,J=18), 4.75(br s,1H), 5.38(d,1H,J=5), 6.26(dd,1H), 6.95(d,1H,J=5), 7.03(s,1H), 7.2-7.6(28H), 7.81(br s,1H), 8.18(d,1H,J=5)。

实施例 35:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫）嘧啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

把三氟乙酸（0.5mL）加入（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）嘧啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（20mg, 0.02mmol）、三乙基硅烷（0.1mL）和二氯甲烷（0.1mL）的混合物中，并在室温搅拌 1 小时。混合物浓缩至干燥并用二乙酯进行粉碎。残余物溶解于水并过滤。冷冻干燥滤液，得到 11mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR(D_2O) δ 3.31(2H), 3.42(2H), 3.50(d,1H,J=18), 3.93(d,1H,J=18), 5.37(d,1H),

5.87(d,1H), 6.97(d,1H,J=8), 7.08(d,1H,J=8), 7.18(d,1H,J=5), 7.89(t,1H,J=8), 8.18(d,1H,J=5)。

实施例 36:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－三苯甲氨基－5－噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[3－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）吡嗪－2－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、4－甲氧苄基酯

把 0.5M 甲醇钠的甲醇（0.33mL）溶液加入 3－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）－2－（甲氧基羰基乙硫基）吡嗪（62mg, 0.17mmol）的甲醇溶液中，并在室温搅拌 2 小时。除去溶剂后，形成的硫醇盐溶解于乙酸乙酯并加入（7R）－7－[（Z）－2－（2－三苯甲氨基－5－噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－三氟甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐 4－甲氧苄基酯（186mg, 0.27mmol）。在室温搅拌 1 小时后，用盐水洗涤混合物并浓缩。用色层法分离残余物（1％的甲醇/二氯甲烷），从而获得 55mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(9H), 3.37(d,1H,J=18), 3.42(2H), 3.52(2H), 3.89(d,1H,J=18), 3.91(s,3H), 5.09(br s,1H), 5.27(d,1H,J=5), 5.33(2H), 6.20(dd,1H), 6.52(s,1H), 6.85(br s,1H), 6.96(d,2H), 7.3-7.5(32H), 8.07(d,1H), 8.21(d,1H)。

实施例 37:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫吡嗪－2－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

把三乙基硅烷（0.2mL）加入（7R）－7－[（Z）－2－（2－三苯甲氨基－5－噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[3－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）吡嗪－2－硫基] －

3－头孢烯－4－羧酸盐、4－甲氧苄基酯（55mg, 0.043mmol）的二氯甲烷（0.2mL）溶液中，接着加入三氟乙酸（0.8mL）。在室温搅拌1小时后，浓缩混合物，并用二乙酯粉碎，得到5.5mg的标题所指化合物。^{1}H NMR(D_2O) δ 3.81(t,2H,J=6), 3.94(d,1H,J=18), 4.01(t,2H,J=6), 4.36(d,1H,J=18), 5.83(d,1H,J=5), 6.36(d,1H,J=5), 7.47(s,1H), 8.73(d,1H), 8.81(d,1H)。

实施例38:

2－[（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）乙硫基]－5－巯基－1,3,4－噻二唑

把甲醇钠的甲醇（39.2mL,0.5M）溶液加入搅拌的2－氯乙胺氢氯酸盐（1.13g, 9.8mmol）和2,5－二巯基－1,3,4－噻二唑（1.47g, 9.8mmol）的甲醇（20mL）悬浮液中。在60℃下反应过夜后，让反应冷却到室温，加入碳酸氢二叔丁酯（di-t-butyldicarbonate）（2.14g, 9.8mmol），并持续搅拌18小时。在减压下除去溶剂，残余物在0.5M碳酸钾溶液和乙醚之间进行分配。用稀盐酸中和水层并用乙酸乙酯提取产物。用硫酸钠干燥提取液并浓缩，从而得到半固态残余物，用二氯甲烷粉碎半固态残余物，则获得标题所指产物（0.67g），该产物用于下一步反应而没有进一步纯化。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.50(s,9H), 3.25(m,2H), 3.50(m,2H), 5.00(s,1H)。

实施例39:

（7R）－7－[(Z)－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－{2-[（2－叔丁氧基羰氨基）乙硫基]－1,3,4－噻二唑－5－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把溴化四丁铵（8mg, 0.026mmol）和碳酸氢钠水溶液（5.0mL, 0.5M）加入 2-[（2－叔丁氧基羰氨基）乙硫基]－5－巯基－1,3,4－噻二唑（76mg, 0.26mmol）和（7R）－7－[(Z)－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（235mg, 0.26mmol）的二氯甲烷（5mL）溶液中。在室温下剧烈搅拌 20 小时后，反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用硫酸钠干燥有机提取物并在减压下浓缩从而得到油状残余物（oily residue），在硅胶上（2%的甲醇/二氯甲烷）用径向色谱法纯化油状残余物，从而获得受保护的头孢烯（25mg）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.45(s,9H), 3.20(d,1H), 3.50(m,5H), 5.10(d,1H), 5.60(s,1H), 6.20(m,1H), 7.00(s,1H), 7.20-7.60(m,25H)。

实施例 40:

（7R）－7－[(Z)－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫）－1,3,4－噻二唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

在 0℃下把三乙基硅烷（0.25mL）和三氟乙酸（0.5mL）加入（7R）－7－[(Z)－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－{2-[（2－叔丁氧基羰氨基）乙硫基]－1,3,4－噻二唑－5－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（25mg）的二氯甲烷（0.5mL）溶液中。30 分钟后不再冷却，并在室温下搅拌 1 小时。在减压下浓缩反应混合物，用二异丙醚粉碎油状残余物并过滤，从而得到标题所指产物的沉淀物（12mg）。

实施例 41:

2－氨基－4－氯甲基－1,3－噻唑

在室温下把1,3－二氯丙酮(17.57g, 0.138mol)加入硫脲(9.56g, 0.125mol)的甲醇(100mL)溶液中。30分钟后，反应混合物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间进行分配。用硫酸钠干燥有机提取物并浓缩从而得到粗制的标题所指产物(16.2g)，该粗制产物立即用于下一步反应而没有进一步的纯化。^{1}H NMR($CDCl_3/CD_3OD$) δ 4.40(s,2H), 6.40(s,1H)。

实施例42:

2－氨基－4－(2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基)－1,3－噻唑

把2－叔丁氧基羰基氨基乙硫醇(aminoethanethiol)(28.9g, 0.163mol)加入2－氨基－4－氯甲基－1,3－噻唑(16.2g, 0.108mol)的二甲基甲酰胺(80mL)溶液中，接着加入碳酸钾(45g, 0.326mol)。剧烈搅拌1小时后，反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用水充分洗涤有机层，用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。用闪蒸柱色谱法分离油状残余物(2%的甲醇/二氯甲烷)，得到油状产物(20.0g)。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.42(s,9H), 2.65(m,2H), 3.35(m,2H), 3.80(s,2H), 2.65(m,2H), 5.00(s,1H), 6.38(s,1H)。

实施例43:

2－氨基－4－(2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基)－5－氰硫基－1,3－噻唑

把溴(3.55g, 0.022mol)滴入搅拌的2－氨基－4－(2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基)－1,3－噻唑(4.27g, 14.8mmol)和硫氰酸钾(2.87g, 29.5mmol)的冷却(0℃)甲醇(30mL)溶液中，并搅拌45分钟。反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用硫酸钠干燥有机层并在减压下浓缩，从而定量获得标题所指产物的固态残余物。粗制产物用于下一步反应而没有进一步纯化。

实施例 44:

2－氨基－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－巯基－1,3－噻唑

在室温和氮气保护下把硼氢化钠（0.93g, 24.6mol）加入搅拌的2－氨基－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－氰硫基－1,3－噻唑（2.83g, 8.19mmol）的甲醇（30mL）溶液中，并搅拌 1 小时。加水以后，持续搅拌直到气体逸出减少，用二氯甲烷洗涤水溶液以除去杂质。用稀盐酸中和硫醇盐水溶液并用乙酸乙酯提取产物（所有操作在氮气保护下进行以防止形成二硫化物）。用硫酸钠干燥有机层并在减压下浓缩，从而获得标题所指产物的浅橙色泡沫体（pale orange foam），该泡沫体用于以后的反应而没有进一步的纯化。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(s,9H), 2.60(m,2H), 3.20(m,2H), 3.65(s,2H), 5.40(s,1H)。

实施例 45:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－氨基－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

在室温和氮气保护下，用碳酸氢钠的水溶液（30mL, 0.5M）剧烈搅拌2－氨基－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－巯基－1,3－噻唑（1.72g, 5.35mmol）、（7R）－7－[(Z)－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（4.52g, 5.35mmol）和溴化四丁铵（0.173g, 0.53mmol）在二氯甲烷（30mL）和甲醇（3mL）混合溶剂中的溶液。16 小时后，反应混合物在水和二氯甲烷之间进行分配，在硅胶柱（乙酸乙酯－已烷，其比为 2/1）（ethyl

acetate-hexane-2/1）上用闪蒸色谱法（flash chromatography）分离产物，产物是浅黄色泡沫体（0.60g）。^{1}H NMR($CDCl_3/CD_3OD$) δ 1.40(s,9H), 2.60(m,2H), 3.20(m,2H), 3.50(m,2H), 4.15(s,2H), 5.08(d,1H), 5.95(d,1H), 6.95(s,1H), 7.20-7.60(m,26H)。

实施例 46:

（7R）－7－[(Z)－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－氨基－4－（2－氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

在0℃下把三乙基硅烷（0.5mL）和三氟乙酸（10mL）加入（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－氨基－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（0.60mg）的二氯甲烷（20mL）溶液中。30 分钟后不再冷却，并在室温下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物，用二异丙醚粉碎油状残余物并过滤，从而得到标题所指产物的沉淀物（0.41g）。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.90(t,J=6,2H), 3.24(t,J=6,2H), 3.54(d,J=16,1H), 3.78(d,J=16,1H), 3.96(s,1H), 5.32(d,J=6,1H), 5.92(d,J=6,1H)。

实施例 47:

1－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫）－3－氯丙烷－2－酮

在0℃下把2－叔丁氧基羰基氨基乙硫醇（6.98g, 37.50mmol）和三乙胺（3.77g, 37.50mmol）加入搅拌的 1,3－二氯丙酮（5.00g, 39.37mmol）的四氢呋喃（50mL）溶液中。3 小时后，反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用 1M 盐酸、水、碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层。用硫酸钠干燥有机提取物并在减压下浓缩，从而

得到标题所指产物的油状残余物（9.40g）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.58(s,9H), 2.76(t,J=6,2H), 3.40(m,2H), 3.58(s,2H), 4.42(s,2H), 5.00(br s,1H)。

实施例 48:

4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－2－巯基－1,3－噻唑

在室温下把二硫代氨基甲酸铵（ammonium dithiocarbamate）（4.73g, 42.9mmol）加入搅拌的 1－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫）－3－氯丙烷－2－酮（11.47g, 42.8mmol）的甲醇（50mL）溶液中。50 小时后，反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。

用稀氢氧化钠（100mL, 0.4M）提取有机层。然后用稀盐酸中和水层到 pH 值等于 7.0，并再次用乙酸乙酯提取。用硫酸钠干燥有机提取物并在减压下浓缩，从而获得标题所指产物的黄色泡沫体（7.74g），该泡沫体用于下一步反应而没有进一步的纯化（所有操作在氮气保护下进行以防止形成二硫化物）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.58(s,9H), 2.68(t,J=6,2H), 3.40(m,2H), 3.65(s,2H), 5.00(br s,1H), 6.60(s,1H)。

实施例 49:

（7R）－7－氨基－3－[4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－2－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把溴化四丁铵（21mg, 0.064mmol）和碳酸氢钠水溶液（4mL, 0.5M）加入 4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－2－巯基－1,3－噻唑（195mg, 0.64mmol）和（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（295mg, 0.64mmol）的四氢呋喃（3mL）和甲醇（2mL）溶液中，并在室温下剧烈搅拌混合物。2 小时后，反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用硫酸

钠干燥有机层并在减压下浓缩，在硅胶上（乙酸乙酯－已烷，其比为 40/60）用径向色谱法纯化残余物，从而得到标题所指产物的黄色泡沫体（27mg）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.58(s,9H), 2.75(t,J=6,2H), 3.40(m,2H), 3.50(d,J=17,1H), 3.80(d,J=17,1H), 3.90(s,2H), 4.90(d,J=6,1H), 5.05(br s,1H), 5.12(d,J=6,1H), 7.10(s,1H), 7.30-7.60(m,10H)。

实施例 50:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－2－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把吡啶（30mg, 0.38mmol）加入冷却到 0℃的（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸（40mg, 0.074mmol）的四氢呋喃（1mL）溶液中，接着加入二苯氯磷酸酯（diphenylchlorophosphate）（40mg, 0.15）。当薄层色谱法（TLC）表明完全转变到混合酐以后，溶液被移到一个烧瓶中，该烧瓶含有（7R）－7－氨基－3－[4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－2－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（10mg, 0.015mmol）的四氢呋喃（1mL）溶液（冷却到－20℃）。在－20℃反应 1 小时后，反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用 1M 盐酸、水、碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层。用硫酸钠干燥有机提取物并在减压下浓缩，从而得到油状残余物，在硅胶上（1%的甲醇/二氯甲烷）用径向色谱法纯化残余物，得到受保护的头孢烯（10mg）。^{1}H NMR($CDCl_3$/CD_3OD) δ 1.38(s,9H), 1.55(s,9H), 2.55(t,J=6,2H), 3.20(m,2H), 3.35(d,J=17,1H), 3.60(d,J=17,1H), 3.80(s,2H), 5.20(d,J=6,1H), 5.80(br s,1H), 6.10(d,J=6,1H), 6.95(s,1H), 7.10(s,1H), 7.10-7.40(m,27H), 7.45(t,J=8,1H), 7.80(d,J=8,1H)。

实施例 51:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－2－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

对（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－2－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯实施标准的去保护程序，得到标题所指产物。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.80(t,J=6,2H), 3.15(t,J=6,2H), 3.48(d,J=17,1H), 3.80(d,J=17,1H),3.82(s,2H), 5.38(d,J=6,1H), 5.90(d,J=6,1H), 6.95(d,J=8,1H), 7.10(d,J=8,1H), 7.44(s,1H), 7.45(t,J=8,1H), 7.90(t,J=8,1H)。

实施例 52:

2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－巯基－1,3,4－噻二唑

把正丁基锂（n-butyllithium）（6.1mL, 15.2mmol）加入冷却到－78℃的 2－巯基－5－甲基－1,3,4－噻二唑（1.00g, 7.6mmol）的四氢呋喃（60mL）溶液中，搅拌反应 1 小时。加入二（叔丁氧基羰基氨乙基）二硫化物（2.64g, 7.6mmol）的四氢呋喃（10mL）溶液，在－78℃1 小时后，反应继续在－20℃进行 16 小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用稀盐酸调节水层的 pH 值到 4.0，并用乙酸乙酯充分提取。用硫酸钠干燥有机提取物并在减压下浓缩得到油状残余物，在硅胶上（1％的甲醇/二氯甲烷）用闪蒸色谱法纯化残余物，从而得到标题所指产物（0.37g）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.58(s,9H), 2.80(t,J=6,2H), 3.42(m,2H), 3.90(s,2H), 5.00(s,1H)。

实施例 53:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3,4－噻二唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

在室温下把碳酸氢钠水溶液（0.5mL, 0.5M）加入 2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－巯基－1,3,4－噻二唑（46mg, 0.15mmol）、（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（166mg, 0.18mmol）和溴化四丁铵（26mg, 0.081mmol）的二氯甲烷（2mL）溶液中，搅拌反应 1 小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用硫酸钠干燥有机提取物并在减压下浓缩，从而得到油状残余物，在硅胶上（1％的甲醇/二氯甲烷，然后是 50％的乙酸乙酯/已烷）重复用径向色谱法纯化残余物，得到标题所指产物（15mg）。^{1}H NMR($CDCl_3$/CD_3OD) δ 1.42(s,9H), 2.63(t,J=6,2H), 3.30(t,J=6,2H), 3.42(d,J=17,1H), 3.75(d,J=17,1H), 4.05(s,2H), 5.20(d,J=6,1H), 6.14(d,J=6,1H), 7.02(s,1H), 7.10(s,1H), 7.10-7.40(m,25H)。

实施例 54:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）－1,3,4－噻二唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

对（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3,4－噻二唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯进行标准的去保护程序，得到标题所指产物。^{1}H

NMR(D_2O) δ 2.83(t,J=6,2H), 3.20(t,J=6,2H), 3.52(d,J=17,1H), 3.93(d,J=17,1H), 4.20(s,1H), 5.40(d,J=6,1H), 5.94(d,J=6,1H)。

实施例 55:

N－苯甲酰基－N′－（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫脲

在室温下把苯甲酰异硫氰酸盐（benzoyl isothiocyanate）（2.20g, 13.50mmol）滴入搅拌的 2－氨基－（N－叔丁氧基羰基）乙胺（1.96g, 12.25mmol）的二氯甲烷（10mL）溶液中。16 小时后，通过把粗制反应混合物加到闪蒸柱上来分离反应产物，在色谱法分离后得到纯的标题所指产物，它是无色固体（3.10g）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.60(s,9H), 3.60(m,2H), 3.98(m,2H), 4.95(br s,1H), 7.80-8.0(m,5H), 9.17(br s,1H)。

实施例 56:

N－（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫脲

N－苯甲酰基－N′－（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫脲（1.50g, 0.44mmol）悬浮于氢氧化钠的水溶液（22mL, 2.0M）中，加热到 50℃并搅拌 1 小时，这导致原材料的溶解并接着形成沉淀物。用乙酸乙酯提取反应混合物，用硫酸钠干燥有机层并在减压下浓缩，从而得到标题所指产物的固体残余物（1.01g），它用于下一步反应而没有进一步的纯化。^{1}H NMR($CDCl_3$/CD_3OD) δ 1.40(s,9H), 3.20(m,4H), 3.55(m,2H)。

实施例 57:

2－（2－叔丁氧基羰氨基乙氨基）－4－氯甲基－1,3－噻唑

在室温下把 1,3－二氯丙酮（2.60g, 20.47mmol）加入 N－（2－叔丁氧基羰基氨乙基）硫脲（1.00g, 4.54mol）的乙醇（22mL）溶液中。2 小时后，反应混合物在减压下浓缩。残余物用乙醚粉碎并过滤，得到标题所指产物的固体沉淀物（1.40g），它用于下一步反应而没有进一步的纯化。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(s,9H), 3.35(m,4H), 4.38(s,2H), 5.00(br s,1H), 6.40(s,1H)。

实施例 58:

2－（2－叔丁氧基羰氨基乙氨基）－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑

以与实施例 **42** 描述的方式相类似的方式，把 2－（2－叔丁氧基羰氨基乙氨基）－4－氯甲基－1,3－噻唑和 2－叔丁氧基羰氨基乙硫醇起反应。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.50(s,18H), 2.80(m,2H), 3.30-3.60(m,6H), 3.72(s,2H), 5.10(br s,1H), 5.40(br s,1H), 6.38(s,1H)。

实施例 59:

2－（2－叔丁氧基羰氨基乙氨基）－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－氯硫基－1,3－噻唑

以与实施例 **43** 描述的方式相类似的方式，把 2－（2－叔丁氧基羰氨基乙氨基）－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑与溴和硫氰酸钾起反应，得到标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$/CD_3OD) δ 1.40(s,18H), 2.62(t,J=6,2H), 3.20-3.35(m,6H), 3.68(s,2H), 5.75(br s,1H), 6.00(br s, 1H)。

实施例 60:

2－（2－叔丁氧基羰氨基乙氨基）－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－巯基－1,3－噻唑

以与实施例 **44** 描述的方式相类似的方式，用硼氢化钠还原 2－（2－叔丁氧基羰氨基乙氨基）－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－氰硫基－1,3－噻唑，得到标题所指化合物。

实施例 61:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－叔丁氧基羰氨基乙氨基）－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

以与实施例 **45** 描述的方式相类似的方式，把 2－（2－叔丁氧基羰氨基乙氨基）－4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－5－巯基－1,3－噻唑和（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯起反应，得到标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3/CD_3OD$) δ 1.40(s,9H), 2.60(t,J=6,2H), 3.10-3.35(m,8H), 3.58(s,2H), 4.15(s,2H), 5.02(d,J=6,1H), 5.90(d,J=6,1H), 6.85(s,1H), 7.10-7.50(m,25H)。

实施例 62:

(7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(肟基)乙酰胺基]-3-[2-(2-氨乙基氨基(aminoethylamino))-4-(2-氨乙基硫甲基)-1,3-噻唑-5-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐、三氟乙酸盐

对(7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基-5-氯噻唑-4-基)-2-(三苯甲氧基亚氨基)乙酰胺基]-3-[2-(2-叔丁氧基羰氨基乙氨基)-4-(2-叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基)-1,3-噻唑-5-硫基]-3-头孢烯-4-羧酸盐、二苯甲基酯进行标准的去保护。用反相 MPLC 色谱法(Amberchrom CG-161,在 0.1%三氟乙酸中的乙腈梯度)纯化粗制产物,在减压下浓缩含有纯产物的部分并冷冻干燥,从而得到纯的标题所指产物。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.78(t,J=6,2H), 3.12(m,6H), 3.42(d,J=17,1H), 3.62(d,J=17,1H), 3.65(m,2H), 3.80(s,2H), 5.20(d,J=6,1H), 5.80(d,J=6,1H)。

实施例 63:

3-叔丁硫基(butylthio)-2-羟甲基吡啶

把三氯胺(trethylamine)(8.25mL, 47.4mmol)加入冷却到-5℃的 3-叔丁硫基-2-羧基吡啶(10.0g, 47.4mmol)的四氢呋喃(200mL)悬浮液中,接着加入氯甲酸乙酯(4.38g, 47.4mmol),在 0℃搅拌反应 30 分钟。分批加入硼氢化锂(2.58g, 118mmol),并保持温度低于 5℃。硼氢化锂加完后,让反应达到室温并搅拌 1 小时。把温度降到-5℃,加入甲醇(10mL),接着加入氢氧化钠的水溶液(10mL, 10%)。在加入乙酸乙酯(50mL)和水(40mL)以后,加入稀盐酸来把 pH 值调节到 5.0。

过滤掉沉淀的无机盐并分离滤液的有机层。在用乙酸乙酯充分洗涤水层后，用硫酸钠干燥结合的有机提取物并浓缩，得到标题所指产物的黄色油状物（7.21g）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(s,9H), 4.50(br s,1H), 4.90(s,2H), 7.20(m,1H), 7.80(d,J=7,1H), 8.55(d,J=5,1H)。

实施例 64:

3－叔丁硫基－2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－吡啶

在室温下把亚硫酰二氯（1.09g, 9.17mmol）加入无水二甲基甲酰胺（10mL）中，从而制得 Vilsmeier 制剂溶液。30 分钟后，把上述溶液移到 3－叔丁硫基－2－羟甲基吡啶（1.20g, 6.09mmol）的无水二甲基甲酰胺（5mL）溶液中。

在室温搅拌 30 分钟后，加入粉状碳酸钾（4.15g, 30mmol），接着加入 2－叔丁氧基羰氨基乙硫醇和碘化钠（0.15g, 1.05mmol），并剧烈搅拌 16 小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用水充分洗涤有机提取物，然后用硫酸钠干燥并蒸发，从而得到油状残余物，在硅胶上（乙酸乙酯－已烷，其比为 1/2）上用闪蒸色谱法纯化油状残余物，得到标题所指的油状产物（1.10g）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(s,9H), 1.57(s,9H), 2.80(t,J=6H,2H), 3.43(t,J=6H,2H), 4.35(s,2H), 5.40(br s,1H), 7.28(dd,J=6,J=4,1H), 7.95(d,J=6,1H), 8.63(d,J=4,1H)。

实施例 65:

2－（2－氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物

回流 3－叔丁硫基－2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－吡啶（0.60g）的盐酸（5mL, 6.0M）溶液 3 天（直到样品在 D_2O 中的核磁共振不显示任何叔丁基信号），把反应混合物蒸发至干燥，从而得到所希望的固态二氢氯化物（0.40g），该二氢氯化物用于下

一步反应而没有进一步的纯化。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.85(t,J=6H,2H), 3.15(t,J=6H,2H), 4.20(s,2H), 7.62(m,1H), 7.30(d,J=4,1H), 7.43(d,J=6,1H)。

实施例 66:

二（2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－基）二硫化物

通过加入浓氢氧化铵来碱化 2－（2－氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物（0.40g）的水（4mL）溶液，空气气泡流通过其中 16 小时。蒸发反应混合物至干燥，得到标题所指产物和氯化铵的固态残余物，固态残余物用于下一步反应而没有进一步的纯化。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.75(t,J=6H,2H), 3.15(t,J=6H,2H), 4.00(s,2H), 7.38(dd,J=4,J=6,1H), 8.21(d,J=6,1H), 8.38(d,J=4,1H)。

实施例 67:

二[2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶－3－基]二硫化物

把碳酸氢二叔丁酯（1.19g, 5.46mmol）和三乙胺（0.73g, 7.20mmol）加入粗制的二（2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－基）二硫化物（0.43g, 1.08）的甲醇（50mL）溶液中。在室温下 45 分钟后，蒸发反应混合物至干燥并重新溶解于二氯甲烷。过滤掉不可溶残余物，在减压下浓缩滤液，从而得到油状残余物。在硅胶上（5％的甲醇/二氯甲烷）用闪蒸色谱法获得标题所指的油状产物（0.28g）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.57(s,9H), 2.78(t,J=6H,2H), 3.40(m,2H), 4.12(s,2H), 5.20(br s,1H), 7.30(dd,J=6,J=4,1H), 8.03(d,J=6,1H), 8.48(d,J=4,1H)。

实施例 68:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把三苯膦（75g, 0.28mmol）和水（0.01mL）加入二[2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶－3－基]二硫化物（83g, 0.14mmol）和（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（175g, 0.21mmol）的二甲基甲酰胺（1mL）溶液中。在室温下 3 小时后，反应混合物在水和乙酸乙酯之间进行分配。用硫酸钠干燥有机层并在减压下浓缩，从而得到油状残余物，在硅胶上（2％的甲醇/二氯甲烷）用径向色谱法纯化残余物，得到标题所指产物（205mg）。^{1}H NMR($CDCl_3$/CD_3OD) δ 1.40(s,9H), 2.60(t,J=6,2H), 3.12(d,J=16,1H), 3.25(m,3H), 3.90(s,2H), 5.18(d,J=6,1H), 6.00(d,J=6,1H), 6.98(s,1H), 7.20-7.60(m,25H), 7.70(d,J=6,1H), 8.42(d,J=6,1H)。

实施例 69:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

对（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯进行标准的去保护。粗制产物溶解于少量的水中，通过把溶液加到 HP20 反相柱上来分离两性离子，用水洗脱直到洗脱液变成中性，然后用水/乙腈混合物（60/40）洗脱产物。在减压下蒸发含

有纯产物的部分至干燥。通过搅拌少量水的悬浮液和加入甲磺酸的水溶液直到所有物质溶解，从而把两性产物的固体残余物转变成可溶的甲基磺酸盐。冷冻干燥形成的溶液，得到标题所指产物的甲基磺酸盐。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.55(s,5H), 2.66(t,J=6,2H), 3.21(t,J=6,2H), 3.30(d,J=17,1H), 3.74(d,J=17,1H), 4.20(s,2H), 5.33(d,J=6,2H), 5.88(d,J=6,1H), 7.80(dd,J=4,J=6,1H), 8.24(d,J=6,1H), 8.50(d,J=4,1H)。

实施例 70:

二{2－[2－N,N′－二（叔丁氧基羰基）胍乙基硫甲基]吡啶－3－基}二硫化物

把 1－[N,N′－二（叔丁氧基羰基）羧脒基（carboxamidino）]－1H－吡唑（141mg, 0.45mmol）加入二（2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－基）二硫化物（98mg, 0.41mmol）的二甲基甲酰胺悬浮液中，反应被加热在 40℃16 小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用硫酸钠干燥有机提取物并在减压下浓缩，从而得到油状残余物，在硅胶上（2％的甲醇/二氯甲烷）用径向色谱法纯化残余物，得到标题所指的油状产物（140mg）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.60(s,18H), 2.80(t,J=6,2H), 3.72(m,2H), 4.07(s,2H), 7.25(dd,J=6,J=4,1H), 8.00(d,J=6,1H), 8.43(d,J=4,1H), 8.66(br s,1H)。

实施例 71:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把二异丙基乙胺（1.54g, 12.00mmol）加入冷却到－50℃的（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸（2.52g, 4.00mmol）和（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧

基－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯、甲苯磺酸盐（1.71g, 4.00mmol）的四氢呋喃悬浮液中，接着加入磷酰氯（0.85g, 5.60mmol），在－30℃至－35℃搅拌反应混合物 1 小时。把稀盐酸加入冷的混合物中，让反应达到室温。在水和乙酸乙酯之间进行分配以后，有机层用稀盐酸、盐水充分洗涤，用硫酸钠干燥，并通过硅胶管塞（plug of silica gel）进行过滤以除去极性杂质。在减压下除去溶剂，得到标题所指产物的淡黄色泡沫体（2.86g）。^{1}H NMR($CDCl_3/CD_3OD$) δ 2.85(s,3H), 3.56(d,J=16,1H), 3.83(d,J=16,1H), 5.22(d,J=6,1H), 6.18(d,J=6,1H), 7.00(s,1H), 7.30-7.50(m,25H)。

实施例 72:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N,N′－二（叔丁氧基羰基）胍乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

以与实施例 67 描述的方式相类似的方式，把（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯和二{2－[2－N,N′－二（叔丁氧基羰基）胍乙基硫甲基]吡啶－3－基}二硫化物起反应，得到标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3/CD_3OD$) δ 1.40(s,18H), 2.61(t,J=6,2H), 3.06(d,J=16,1H), 3.23(d,J=16,1H), 3.53(t,J=6,2H), 3.80(s,2H), 5.10(d,J=6,1H), 5.96(d,J=6,1H), 6.92(s,1H), 7.10-7.30(m,27H), 8.62(d,J=6,1H)。

实施例 73:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－脲乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

在室温下把三乙基硅烷（10mL）和三氟乙酸（0.5mL）加入（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N,N′－二（叔丁氧基羰基）脲乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（200mg）的二氯甲烷溶液中。反应 40 分钟后，在减压下浓缩混合物，用二异丙醚粉碎油状残余物并过滤，从而得到粗制产物的沉淀物。把形成的固体溶解于少量水中，过滤掉不可溶物质后，用反相 MPLC 色谱法（Amberchrom CG-161，在 0.1%三氟乙酸中的乙腈梯度）从滤液中分离产物。在减压下浓缩含有纯产物的部分并冷冻干燥，从而得到纯的标题所指产物（25mg）。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.80(t,J=6,2H), 3.30(d,J=16,1H), 3.38(t,J=6,2H), 3.75(d,J=16,1H), 4.21(s,2H), 5.35(d,J=6,1H), 5.89(d,J=6,1H), 7.88(dd, J=4,J=6,1H), 8.46(d,J=6,1H), 8.55(d,J=4,1H)。

实施例 74:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N,N′－二（叔丁氧基羰基）脲乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

以与实施例 **67** 描述的方式相类似的方式，把二{2－[2－N,N′－二（叔丁氧基羰基）脲乙基硫甲基]吡啶－3－基}二硫化物和（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲

基酯起反应，得到标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.57(s,18H), 2.83(m,2H), 3.22(d,J=16,1H), 3.37(d,J=16,1H), 4.05(d,J=10,1H), 4.10(d,J=10,1H), 5.22(d,J=6,1H), 6.10(m,1H), 7.10(s,1H), 7.30-7.50(m,27H), 7.80(d,J=6,1H), 8.58(d,J=4,1H)。

实施例 75:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（胍乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

把三氟乙酸（8.0mL）加入冷却到 0℃的（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N,N′－二（叔丁氧基羰基）胍乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（160mg, 0.128mmol）的二氯甲烷（5.0mL）和三乙基硅烷（1.5mL）溶液中，在 10℃搅拌反应 7 小时。把反应混合物倒入冷却到－10℃的乙醚（80mL）中，用乙醚充分洗涤形成的沉淀物，得到标题所指的固体产物（90mg）。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.80(m,2H), 3.05-3.2(m,3H), 3.78(d,J=16,1H), 4.12(s,1H), 5.38(d,J=6,1H), 5.92(d,J=6,1H), 7.85(dd,J=4,J=6,1H), 8.32(d,J=6,1H), 8.56(d,J=4,1H)。

实施例 76:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

以与实施例 67 描述的方式相类似的方式，把（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯和二[2－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶－3－基]

二硫化物起反应，得到标题所指化合物。^{1}H NMR ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 1.40(s,9H), 2.59(t,J=6,2H), 3.12(d,J=16,1H), 3.22(m,3H), 3.90(s,2H), 5.18(d,J=6,1H), 6.02(d,J=6,1H), 7.00(s,1H), 7.20-7.50(m,26H), 7.72(d,J=6,1H), 8.42(d,J=6,1H)。

实施例 77:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

对（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯进行标准的去保护。粗制产物溶解于少量的水中，通过把溶液加到 HP20 反向柱上来分离两性离子，用水洗脱直到洗脱液变成中性，然后用水/乙腈混合物（60/40）洗脱产物。在减压下蒸发含有纯产物的部分至干燥。通过搅拌少量水的悬浮液和加入甲磺酸的水溶液直到所有物质溶解，从而把两性产物的固体残余物转变成可溶的甲基磺酸盐。冷冻干燥形成的溶液，得到标题所指产物的甲基磺酸盐。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.70(s,2.5H), 2.80(t,J=6,2H), 3.15(t,J=6,2H), 3.21(d,J=16,1H), 3.68(d,J=16,1H), 4.10(s,2H), 5.29(d,J=6,2H), 5.83(d,J=6,1H), 7.65(dd,J=4,J=6,1H), 8.20(d,J=6,1H), 8.41(d,J=4,1H)。

实施例 78:

2－氯－4－氯甲基－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑

把 N－氯琥珀酰亚胺（chlorosuccinimide）（160mg, 1.2mmol）加入 4－氯甲基－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑（400mg, 1.2mmol）的 N,N－二甲基甲酰胺（3mL）溶液中，在室温搅拌混

合物 16 小时。形成的混合物倒入水中并用乙酸乙酯提取。用水洗涤有机溶液，用硫酸钠干燥并浓缩。用色层法分离残余物（硅胶，20％的乙酸乙酯－已烷），得到 260mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.09(2H), 3.36(2H), 4.60(2H), 7.5-7.9(5H)。

实施例 79:

2－氯－4－[（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑

在室温下搅拌 2－氯－4－氯甲基－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑（260mg, 0.71mmol）、碘化钠（160mg, 1.1mmol）、2－氨基乙硫醇氯化氢（aminoethanethiol hydrochloride）（96mg, 0.85mmol）、叔丁氧羰基酐（t-BOC anhydride）（231mg, 1.1mmol）和碳酸氢钠（178mg, 2.1mmol）在二氧杂环已烷（6mL）和水（4mL）中的混合物 16 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤并浓缩。用色层法分离残余物（硅胶，1％的甲醇/二氯甲烷），得到 370mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.46(9H), 2.70(2H), 3.06(2H), 3.34(4H), 3.80(s,2H), 4.96(br s,1H), 7.5-7.8(5H)。

实施例 80:

（7R）－7－氨基－3－[2－氯－4－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）甲基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把叔丁醇钾（40mg, 0.35mmol）加入 2－氯－4－[（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基）硫甲基]－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑（140mg, 0.30mmol）的 N,N－二甲基甲酰胺（2mL）溶液中，并在室温搅拌 45 分钟，然后冷却到 0℃。加入（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐 4－二苯甲基酯（170mg,

0.37mmol)。在0℃搅拌1小时后，反应用饱和的氯化铵水溶液进行骤冷。用乙酸乙酯提取混合物，用氯化锂水溶液洗涤，并在加入对甲苯磺酸（45mg）后进行浓缩。用二乙醚粉碎残余物，得到200mg的标题所指的粗制化合物（该化合物的对甲苯磺酸盐），它用于下一步反应而没有进一步的纯化。

实施例81:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－氯－4－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）甲基－1,3－噻唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把甲磺酰氯（0.023mL, 0.30mmol）加入冷却（－50℃）的2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸钠盐（186mg, 0.34mmol）的无水N,N－二甲基甲酰胺（2mL）溶液中，搅拌0.5小时。加入（7R）－7－氨基－3－[2－氯－4－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基)甲基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（200mg, 0.23mmol， 从相应的对甲苯磺酸盐获得）和二异丙基乙胺（0.12mL, 0.68mmol）溶液，在－30℃搅拌额外的2小时。反应用稀盐酸骤冷。然后用乙酸乙酯提取混合物，用氯化锂水溶液洗涤，并浓缩。用色层法分离残余物（硅胶，0.5％的甲醇/二氯甲烷），得到 86mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.2-1.7(18H), 2.65(2H), 3.40(4H), 3.82(ABq,2H),4.85(br s,1H), 5.18(d,1H), 6.20(dd,1H), 6.95(s,1H), 7.2-8.1(28H)。

实施例82:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－氯－4－（2－氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

把三氟乙酸（1.4mL）加入（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－氯－4－（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）甲基－1,3－噻唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（86mg, 0.071）、三乙基硅烷（0.3mL）和二氯甲烷（0.3mL）的混合物中，并在室温搅拌 1 小时。浓缩混合物至干燥并用二乙醚粉碎。在 Amberchrom 柱上用反相色谱法纯化残余物（用 0％至 50％的乙腈－水（含有 0.1％的三氟乙酸）洗脱），得到 8mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR(D_2O) δ 3.11(2H), 3.42(2H), 3.70(2H), 4.20(2H), 5.50(1H), 5.60(1H), 7.20(1H), 7.35(1H), 8.18(1H)。

实施例 83:

甲基 6－叔丁氧基羰氨基－2－吡啶羧酸盐

把二苯磷酰基叠氮化物（diphenylphosphoryl azide）（13.8g, 50mmol）滴入 2,6－吡啶二羧酸（8.35g, 50mmol）和三乙胺（5.05g, 50mmol）的叔丁醇（大约 60mL）悬浮液中，在室温下搅拌混合物直到反应混合物变成透明溶液。然后缓慢加热溶液并回流 2.5 小时。冷却后，混合物在乙酸乙酯－已烷（1:1, v/v）和 1％的氢氧化钠水溶液之间进行分配。再次用 1％的氢氧化钠水溶液洗涤有机层。所有的水溶液合在一起并用浓盐酸（存在乙酸乙酯时）中和，使 pH 值为 5。用盐水洗涤乙酸乙酯层，用硫酸钠干燥并浓缩，从而得到 5.0g 的 6－叔丁氧基羰氨基－2－吡啶羧酸。

把上述酸（1.38g, 5.8mmol）加入 Vilsmeier 制剂（由磷酰氯（1.06g, 6.9mmol）和 N,N－二甲基甲酰胺（0.51g, 6.9mmol）制备而成）的乙酸乙酯溶液（20mL）中并在 0℃下搅拌 1 小时。加入无水甲醇（10mL），搅拌混合物额外的 15 分钟。然后浓缩混合物并在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液之间进行分配。用 1％的氯化锂水溶液、然后用盐水洗涤有机相，用硫酸钠干燥并浓缩，得到 1.4g 的标题所

指化合物，它是白色结晶固体。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.51(9H), 3.98(3H), 7.54(br s,1H), 7.80(2H), 8.16(1H)。

实施例 84:

甲基 6 - 叔丁氧基羰氨基 - 2 - 吡啶二羟乙酸盐（pyridineglyoxylate）

在 0℃下把氢化钠（在油中为 60%，1,3g, 34mmol）加入甲基 6 - 叔丁氧基羰氨基 - 2 - 吡啶羧酸盐（5.3g, 21mmol）和甲基甲亚磺酰甲基硫化物（methyl methylsulfinylmethyl sulfide）（3.7g, 29mmol）的 N,N - 二甲基甲酰胺（15mL）溶液中，在室温搅拌混合物 2 小时。加入二乙醚（100mL）并搅拌混合物 30 分钟。收集形成的沉淀物，溶解于水，用 6% 的盐酸中和到 pH 值为 5，并用二乙醚提取。干燥二乙醚提取液并浓缩，得到 3.5g 的加合物。

上述加合物溶解于二氯甲烷（10mL）并在 0℃下加入吡啶（3.1g, 40mmol）和三氟乙酸酐（4.2g, 20mmol）。在室温下搅拌 30 分钟后，加入 0.5M 甲醇钠的甲醇（15mL）溶液。然后搅拌混合物 1 小时并浓缩。用乙酸乙酯从碳酸氢钠水溶液中提取，接着蒸发，得到 3.7g 的粗制二硫原酸酯（dithioorthoester）。

上述粗制二硫原酸酯（10g）溶解于乙酸（30mL），并加入高硼酸钠一水化物（sodium perborate monohydrate）（8.4g, 84mmol）。搅拌形成的悬浮液 2.5 小时。蒸发溶剂并加入乙酸乙酯。然后用碳酸氢钠水溶液洗涤形成的溶液，浓缩并用色层法分离（硅胶，二氯甲烷），得到 3.2g 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.53(9H), 3.98(3H), 7.32(br s,1H), 7.77(d,1H), 7.86(t,1H), 8.24(d,1H)。

实施例 85:

2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸

把盐酸胲（0.6g, 8.6mmol）和吡啶（0.96mL, 9.7mmol）加入甲基 6－叔丁氧基羰氨基－2－吡啶二羟乙酸盐（1.6g, 5.7mmol）的 95％乙醇溶液中，在室温搅拌混合物 1.5 小时。真空除去溶剂，油状残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用 3％的盐酸、然后用水洗涤有机溶液，用硫酸干燥并浓缩，得到 1.63g 的粗制肟基酯（hydroxyimino ester）。

粗制肟基酯溶解于二氯甲烷并冷却到 0℃。加入三苯甲基氯（1.87g, 6.7mmol）和三乙胺（0.84mL, 6.7mmol）并搅拌 2 小时。混合物用二氯甲烷稀释，用 1％的盐酸洗涤并浓缩，得到 3.1g 的三苯甲基酯（tritylated ester）。从乙烷－乙酸乙酯中结晶作用，得到没有反式同分异构体的顺式氧化亚氨基（*syn*-oxyimino）产物。

上述酯（4.25g, 7.91mmol）溶解于异丙醇、四氢呋喃和水（10:5:1, v/v/v）的混合溶剂中（混合溶剂含有氢氧化钠（0.64g, 16mmol）），并在 65℃下搅拌 1 小时。把反应混合物浓缩至干燥，用已烷粉碎，并在二氯甲烷和稀盐酸之间进行分配。浓缩有机层，得到 3.7g 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.53(9H), 7.05-7.50(16H), 7.55(1H), 7.64(1H)。

实施例 86:

4－氯甲基－5－（2－苯磺酰乙基）硫－1,3－噻唑

把亚硫酰二氯（1.5mL）和 N,N－二甲基甲酰胺（15mL）进行混合并在室温搅拌 30 分钟。然后通过注射器把形成的溶液移到 4

-羟甲基-5-(2-苯磺酰乙基)硫-1,3-噻唑(1.69g, 5.36mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中。2 小时后,混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。用 5%的碳酸氢钠水溶液洗涤有机溶液,用硫酸钠干燥,并浓缩至干燥,得到 1.78g 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 3.05(2H), 3.35(2H), 4.70(2H), 7.50-7.85(5H), 8.82(s,1H)。

实施例 87:

4-[(2-叔丁氧基羰基氨乙基)硫甲基]-5-(2-苯磺酰乙基)硫-1,3-噻唑

在室温下搅拌 4-氯甲基-5-(2-苯磺酰乙基)硫-1,3-噻唑(2.3g, 6.9mmol)、碘化钠(1.55g, 10.3mmol)、2-氨基乙硫醇氯化物(0.94g, 8.3mmol)、叔丁氧羰基酐(2.25g, 10.3mmol)和碳酸氢钠(1.74g, 20.6mmol)在二氧杂环已烷(50mL)和水(50mL)中的混合物 6 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用盐水洗涤并浓缩。在硅胶上(1%的甲醇/二氯甲烷)用色层法分离残余物,得到 2.9g 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.42(9H), 2.62(2H), 3.05(2H), 3.30(4H), 3.87(s,2H), 5.03(br s,1H), 7.50-7.85(5H), 8.80(s,1H)。

实施例 88:

(7R)-7-氨基-3-(4-(2-叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基)-1,3-噻唑-5-硫基)-3-头孢烯-4-羧酸盐、二苯甲基酯、对甲苯磺酸盐

把叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(1M, 0.5mL)加入 4-[(2-叔丁氧基羰基氨乙基)硫甲基]-5-(2-苯磺酰乙基)硫-1,3-噻唑(260mg, 0.55mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中,在室

温搅拌混合物 30 分钟。加入（7R）－7－氨基－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（开始使用前没有其对甲苯磺酸盐，314mg, 0.5mmol）并搅拌 1 小时。混合物用碳酸氢钠水溶液进行骤冷，用乙酸乙酯提取，然后浓缩。在硅胶上用色层法分离粗制产物，得到 185mg 的游离碱（free base），然后在乙酸乙酯中用对甲苯磺酸（52mg）对游离碱进行处理。除去溶剂，得到标题所指化合物。游离碱的 ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.42(9H), 2.64(2H), 3.35(4H), 3.94(2H), 4.76(1H), 4.92(1H), 5.02(br s,1H), 6.98(1H), 6.20-7.60(10H), 8.93(s,1H)。

实施例 89:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－（4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

在－30℃下依次把磷酰氯（0.04mL, 0.41mmol）和二异丙基乙胺（0.17mL, 0.97mmol）加入（7R）－7－氨基－3－（4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯、对甲苯磺酸盐（232mg, 0.28mmol）和 2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸（173mg, 0.33mmol）的无水四氢呋喃（30mL）溶液中。搅拌形成的溶液 1.5 小时，用 0.1％的盐酸对反应进行骤冷。用乙酸乙酯提取混合物并浓缩。然后立即在硅胶上（0.5％的甲醇/二氯甲烷）用色层法分离残余物，得到 170mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.37(9H), 1.45(9H), 2.63(2H), 3.27(4H), 3.85(q,2H), 5.12(d,1H,J=5), 5.21(br s,1H), 6.09(1H), 6.97(s,1H), 7.12(d,1H,J=8), 7.22-7.42(25H), 7.53(1H), 7.80(d,1H,J=8), 8.89(s,1H)。

实施例 90:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－（4－（2－氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

在45℃下把甲磺酸（17mg, 0.18mmol）加入（7R）－7－[（Z）－2－（2－叔丁氧基羰氨基吡啶－6－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－（4－（2－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（91mg, 0.08mmol）和苯酚（200mg）的混合物中，搅拌混合物 1.5 小时。冷却后，加入二异丙醚。收集形成的沉淀物，溶解于水并过滤。在 Amberchrom 柱上（从 0 至 50％的水（含有 0.1%的三氟乙酸）/乙腈）用反相色谱法分离滤液，得到 18mg 的标题所指化合物。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.91(2H), 3.30(2H), 3.46(d,1H,J=18), 3.60(d,1H,J=18), 4.12(2H), 5.35(1H), 5.88(1H), 7.02(d,1H,J=8), 7.17(d,1H,J=8), 7.98(t,1H,J=8), 9.20(s,1H)。

实施例 91:

4－羟甲基－3－巯基吡啶

把甲硼烷的四氢呋喃（THF）溶液（52mL, 1M, 52mmol）缓慢加入 3－巯基异烟酸（mercaptoisonicotinic acid）（1.80g, 11.6mmol）的无水四氢呋喃（70mL）悬浮液中，搅拌反应混合物 30 分钟。在减压下蒸发溶剂，加入甲醇（40mL），在气体逸出停止后，加入浓盐酸（3.6mL）。过滤溶液并蒸发滤液至干燥。残余物重新溶解于少量水中，加入浓氨水（3.6mL），把反应混合物蒸发至干燥。真空干燥过夜后，得到定量的标题所指产物，该产物用于下一步反应而没有纯化。^{1}H NMR(CD_3OD) δ 4.78(s,2H), 8.13(d,2H,J=6), 8.60(d,2H,J=6), 8.70(s,1H)。

实施例 92:

3－（三苯甲硫基（triphenylmethylthio））－4－羟甲基吡啶

把 4－羟甲基－3－巯基吡啶（100mg, 0.71mmol）溶解于二甲基甲酰胺（DMF）（5mL）中，加入二异丙基乙胺（0.12mL, 0.71mmol），接着加入三苯氯代甲烷（triphenylmethylchloride）（197mg, 0.71mmol）。30 分钟后，反应混合物在水和乙酸乙酯之间进行分配，用水充分洗涤有机层，并用无水硫酸钠进行干燥。在硅胶上用径向色谱法进行纯化，得到纯的标题所指产物（67mg，产率为 25 %）。1H NMR(CDCl3) δ 4.17(s,2H), 7.20-7.40(m,15H), 7.42(d,1H,J=6), 8.22(s,1H), 8.40(d,1H,J=6)。

实施例 93:

4－{[（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基）硫]甲基}－3－（三苯甲硫基）吡啶

在室温下搅拌亚硫酰二氯（126mg, 1.05mmol）的无水二甲基甲酰胺（2mL）溶液 30 分钟。然后在室温下用插管把上述溶液注入 3－（三苯甲硫基）－4－羟甲基吡啶（270mg, 0.70mmol）的二甲苯甲酰胺（2mL）溶液中，搅拌反应 30 分钟。把 2－（N－叔丁氧基羰基氨乙基）硫醇（187mg, 1.05mmol）和粉状碳酸钾（486mg, 3.52mmol）加入反应混合物并搅拌额外的 30 分钟。反应混合物在水和乙酸乙酯之间进行分配，用水充分洗涤有机层并干燥。在减压下除去溶剂后，在硅胶上（已烷/乙酸乙酯，其比为 4/1）用径向色谱法纯化残余物，得到标题所指产物，它是灰白色的固体（220mg，产率为 58 %）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.46(s,9H), 2.42(t,2H,J=6), 3.18(s,2H), 3.23(m,2H), 4.80(br s,1H), 7.10(d,1H,J=6), 7.20-7.45(m,15H), 8.28(m,2H)。

实施例 94:

4－[（2－N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）甲基]－3－（叔丁氧基羰硫基（carbonylthio））吡啶

把三氟乙酸（15mL）加入4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－3－（三苯甲硫基）吡啶（790mg, 1.45mmol）和三乙基硅烷（2mL, 12.5mmol）的二氯甲烷（15mL）溶液中。在室温搅拌1小时后，在减压下蒸发反应混合物至干燥，残余物溶解于无水四氢呋喃（10mL）。在上述残余物的四氢呋喃溶液中加入二异丙基乙胺（1.40mL, 7.84mmol），接着加入碳酸氢二叔丁酯（1280mg, 5.88mmol），室温下反应3小时后，在减压下除去溶剂。在硅胶上用径向色谱法（二氯甲烷/甲醇，其比为50/1）进行纯化，得到纯的标题所指产物，它是一种黄色泡沫体（460mg, 产率为79％）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.42(s,9H), 1.50(s,9H), 2.58(t,2H,J=6), 3.23(t,2H,J=6), 3.84(s,2H), 4.95(br s,1H), 7.42(d,1H,J=6), 8.58(d,1H,J=6), 8.70(s,1H)。

实施例 95:

4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶

在氮气保护下把甲醇钠的甲醇溶液（1.04mL, 1.0M）加入4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－3－（叔丁氧基羰硫基）吡啶（415mg, 1.04mmol）的甲醇（2mL）溶液中，反应混合物被加热到50℃，保持30分钟。真空蒸发溶剂后，反应混合物在水和乙酸乙酯之间进行分配，同时加入乙酸（125mg, 2.08mmol）。在减压下蒸发溶剂，得到标题所指产物（298mg，产率为96％），它用于下一步反应而没有进一步纯化。^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.42(s,9H), 2.60(m,2H), 3.20(m,2H), 4.0(s,2H), 4.95(br s,1H), 7.52(d,1H,J=6), 8.00(d,1H,J=6), 8.40(s,1H)。

实施例 96:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[4－（N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯

把（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－甲基磺酰氧基－3－头孢烯－4－羧酸盐二苯甲基酯加入 4－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶（298mg, 0.99mmol）的乙酸乙酯（5mL）溶液中。在室温搅拌 1 小时后，反应混合物在乙酸乙酯和碳酸氢钠稀溶液（30mL, 1%）之间进行分配。有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发。在硅胶上用径向色谱法纯化残余物，得到纯的标题所指产物（366mg, 产率为 33％）。^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.40(s,9H), 2.50(m,2H), 3.20(m,2H), 3.12(d,1H,J=16), 3.80(s,2H), 3.38(d,1H,J=16), 5.25(d,1H,J=6), 6.00(d,1H,J=6), 7.00(s,1H), 7.20-7.40(m,25H), 7.42(d,1H,J=6), 8.40(d,1H,J=6), 8.50(s,1H)。

实施例 97:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－（4－氨乙基硫吡啶－3－硫基）－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

在（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[4－（N－叔丁氧基羰氨基乙硫基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、二苯甲基酯（342mg, 0.31mmol）的二氯甲烷（3.5mL）悬浮液中加入三乙基硅烷（1.7mL, 4.06mmol）、接着加入三氟乙酸（4.5mL）。在室温下搅拌 1 小时后，把反应冷却到 0℃并加入异丙醚（30mL）。在 0℃下搅拌 10 分钟，过滤形成的沉淀物，用二异丙醚充分洗涤并真空干

燥，得到标题所指的受到保护的头孢烯双三氟乙酸盐（bis-trifluoroacetate salt）（222mg，产率为85%）。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.90(t,2H,J=6), 3.31(t,2H,J=6), 3.43(d,1H,J=17), 3.85(d,1H,J=17), 4.18(s,2H), 5.43(d,1H,J=4.5), 5.97(d,1H,J=4.5), 8.10(d,1H,J=6), 8.66-8.68(m,2H)。

以与制备上述化合物的方法基本类似的方法，制备下述化合物：

实施例98：

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 2.90(t,2H,J=6), 3.27(t,2H,J=6), 3.47(d,1H,J=18), 4.08(s,2H), 5.49(d,1H,J=5), 6.11(d,1H,J=5), 7.66(d,1H,J=6), 8.55(d,1H,J=6), 8.69(s,1H)。

实施例99：

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－氨乙基硫）－1,3,4－噻二唑－5－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

^{1}H NMR(D_2O) δ 3.20(t,J=6,2H), 3.42(t,J=6,2H), 3.30(d,J=17,1H), 3.80(d,J=17,1H), 5.42(d,J=6,1H), 6.00(d,J=6,1H), 7.03(d,J=8,1H), 7.20(t,J=8,1H), 8.00(t,J=8,1H)。

实施例 100:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－4－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

实施例 101:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[3－（2－胍乙基硫甲基）吡啶－4－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 2.93(s,3H), 2.95(t,2H,J=6), 3.57(d,1H,J=18), 3.59(t,2H,J=6), 4.13(d,1H,J=18), 5.58(d,1H,J=5), 6.21(d,1H,J=5), 7.83(d,1H,J=6), 8.68(d,1H,J=6), 8.84(s,1H)。

实施例 102:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基－5－氯噻唑－4－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－氨基－4－（2－胍乙基硫甲基）－1,3－噻唑－5－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

实施例 103:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 2.85(t,2H,J=9), 3.33(t,2H,J=9), 3.43(d,1H,J=24), 3.78(d,1H,J=24), 4.18(d,2H,J=5), 5.32(d,1H,J=7), 5.94(d,1H,J=7), 8.11(d,1H,J=7), 8.72(d,1H,J=8), 8.77(s,1H)。

实施例 104:

（7R）－7－[（Z）－2－（2－氨基吡啶－6－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[4－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 2.68(t,2H,J=9), 3.09(t,2H,J=9), 2.41(2H,J=23), 3.90(s,2H), 5.22(d,1H,J=6), 5.81(d,1H,J=6), 6.88(d,1H,J=9), 6.98(d,1H,J=10), 7.70(s,1H), 7.82(t,1H,J=9), 8.41(d,1H,J=7), 8.55(d,1H,J=7)。

实施例 105:

2－（5－乙氧基羰氨基（ethoxycarbonylamino）－1,2,4－噻二唑－3－基）乙酸

把 2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）乙醛以及其二甲基乙缩醛（dimethyl acetal）（200g）的混合物加入 5L 的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器、温度计和氮气驱气装置）中，接着加入乙酸（1.2L）和水（30mL）。缓慢加热上述的悬浮液（slurry）到 30－35℃，并保持在这种温度直到质子核磁共振分析证实二甲基乙缩醛已完全转化为乙醛。溶液冷却到 15－20℃，并在 45 分钟内滴加 30％的过乙酸溶液。将溶液温和加热到 20℃，然后在该温度搅拌过夜。通过真空过滤收集过夜形成的白色晶体，并用冷乙酸乙酯（3×250mL）洗涤。在 20℃和高度真空下干燥上述固体 12 小时，得到 141g 的标题所指化合物。^{1}H NMR(DMSO) δ 1.42(t,3H), 3.84(s,3H), 4.40(q,2H), 12.70(bs, 1H)。

实施例 106:

甲基－2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）乙酸盐

把 2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）乙酸（185g, 0.80mol, 1.0eq.）加入 3L 的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器、温度计和氮气驱气装置）中，接着加入甲醇（925mL），将形成的溶液冷却到 0℃。HCl 气体呈气泡状通过溶液 30 分钟，在 20℃下搅拌稀释悬浮液过夜。质子核磁共振分析表明已完全转化为标题所指化合物。通过旋转蒸发除去溶剂至 400mL，然后冷却到 0℃，并用纯的标题所指化合物引晶。在 0℃下搅拌粘稠的反应混合物 2 小时并通过真空过滤收集白色固体。在 20℃和高度真空下干燥上述固体 12 小时，得到 172.2g 的标题所指化合物，它是一种灰白色固体。^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.47(t,3H), 3.83(s,3H), 3.97(s,2H), 4.45(q,2H)。

实施例 107:

甲基 2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－溴乙酸盐

把甲基 2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）乙酸盐（50.0g, 0.204mol, 1.0eq）加入 1L 的圆底烧瓶中，接着加入甲醇（500mL）。将形成的悬浮液冷却到 0℃。在 30 分钟内将预制的溴（9.9mL, 0.194mol, 0.95eq）的甲醇（100mL）溶液滴入上述冷却的悬浮液并保持温度在 0－5℃之间。除去冰浴，将溶液温和加热到室温并搅拌 2 小时。反应混合物的质子核磁共振分析表明反应完全。蒸发橙色溶液至橙色油。橙色油收集在二乙醚（400mL）中，用水（2×100mL）、饱和的 1:1$NaHCO_3$/$Na_2S_2O_4$（2×100mL）、然后用盐水（100mL）洗涤有机层。用硫酸钠干燥澄清的无色乙醚层，过滤并真空蒸发，得到 54.5g 的标题所指化合物，它是一种澄清的无色油。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.38(t,3H), 3.98(s,3H), 4.55(q,2H), 5.81(s,1H)。

实施例 108:

甲基 2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－氧代乙酸盐（oxoacetate）

把甲基 2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－溴乙酸盐（50.0g, 0.154mol, 1.0eq）加入 1L 的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器和回流冷凝器）中，接着加入乙腈（500mL）。在上述澄清的淡黄色溶液中加入 N－氧化吡啶（pyridine N-oxide）（37.0g, 0.385mol, 2.5eq），加热回流反应混合物并持续 3 小时，直到质子核磁共振分析确定反应完全。冷却溶液，用旋转蒸发除去乙腈，得到稀黄色油。该油溶解于二氯甲烷（500mL），用盐水（1×200mL）洗涤有机层一次。用二氯甲烷（5×100mL）提取盐水溶液数次，合并有机层，用硫酸钠干燥，过滤并蒸发溶剂，得到澄清的淡黄色油，在室温静置后黄色油固结。在高度真空下干燥固体，得到 37.36g 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.40(t,3H), 4.06(s,3H), 4.46(q,2H)。

实施例 109:

甲基 2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－氧代亚氨基乙酸盐（*oxyiminoacetate*）

把甲基 2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－氧代乙酸盐（50.0g, 0.193mol, 1.0eq）加入 1L 的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器和氮气驱气装置）中，接着加入乙醇（500mL）。在上述澄清的溶液中加入盐酸胲（20.0g, 0.290mol, 1.5eq），接着加入吡啶（23.5mL, 0.290mol, 1.5eq），在 20℃下搅拌形成的淡橙色溶液过夜。然后蒸发溶剂，得到稀释油，该油收集于乙酸乙酯（400mL）中，用水（2×100mL）、5％HCl（100mL）、然后用盐水（100mL）洗涤有机层。用硫酸钠干燥有机层，过滤并在真空下蒸发，得到 4.93g

的标题所指化合物，它是一种白色固体。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.25(t,3H), 3.86(s,3H), 4.23(q,2H)。

实施例 110:

（Z）－甲基－2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－三苯甲基氧代亚氨基乙酸盐（*triphenylmethyloxyiminoacetate*）

把甲基 2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－氧化亚氨基乙酸盐（40.0g, 0.146mol, 1.0eq）加入 1L 的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器和氮气驱气装置）中，接着加入二氯甲烷（400mL）。冷却上述澄清溶液至 0℃，在此时加入三苯氯代甲烷（40.7g, 0.146mol, 1.0eq），接着滴加三乙胺（20.3mL, 0.146mol, 1.0eq）。将溶液温和加热至室温并保持 2 小时。在上述反应溶液中加入水（200mL）并进行相分离。用水（2×100mL）、然后用盐水（2×100mL）洗涤有机相，用硫酸钠干燥，过滤并在减压下蒸发至 100mL 的容量，将其静置在冷冻器中过夜。收集过夜形成的晶体并用二氯甲烷洗涤。质子核磁共振分析表明晶体是顺式/反式三苯甲基肟（tritylated oximes）（20: 1）的混合物。把白色固体悬浮于 320mL 的二氯甲烷中，温和地回流直到明显的全部溶解。在冷冻器中缓慢冷却上述澄清溶液并在 10℃下用纯的顺式同分异构体引晶。在冷冻器中静置过夜后，过滤形成的白色固体并用冷二氯甲烷洗涤。^{1}H NMR 和薄层色谱法分析表明这种 53.1g 的物质是标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.41(t,3H), 4.05(s,3H), 4.31(q,2H), 7.25-7.45(m,15H)。

实施例 111:

（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－三苯甲基氧化亚氨基乙酸

把（Z）－甲基－2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－三苯甲基氧化亚氨基乙酸盐（20.0g, 0.04mol, 1.0eq）加入500mL的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器、回流冷凝器和氮气驱气装置）中，接着加入200mL的2.5M NaOH/乙醇（2: 1）溶液。加热回流形成的两相溶液并持续15小时。将溶液冷却到5℃并用浓HCl缓慢地把pH值调节到3－3.5。过滤沉淀的白色固体并用冷水（3×100mL）洗涤。通过与甲苯（3×200mL）的共蒸发除去水，接着在40℃和高度真空下干燥，得到15.44g的标题所指化合物，它是一种白色松散固体。^{1}H NMR(DMSO) δ 7.20-7.45。质谱分析进一步证实了产物的确认。

实施例112:

7－氨基－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、叔丁基酯

把7－氨基－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸（97.8g, 0.418mol, 1.0eq.）加入3L的圆底烧瓶（装备有磁性搅拌器、温度计和氮气驱气装置）中，接着加入乙酸叔丁酯（1L）。在20分钟内将三氟化硼合乙醚（317mL, 2.51mol, 6eq.）滴入上述溶液，在20℃搅拌反应混合物2小时。将反应混合物倒入2.5L的冰/水中。对层进行分离，水层冷却到5℃并加入2M NaOH（约2L）从而把pH值调节到6－7。用乙酸乙酯（3×300mL）提取水层，合并有机层并用盐水（2×200mL）洗涤。加入预制的p-TSA（70.7g, 0.372mol, 0.9eq.）的乙酸乙酯（1.4L）溶液后，立即有白色固体开始从溶液中沉淀出来。将溶剂蒸发至500mL（5 Volumes on the starting I），冷却到10℃，并在该温度下搅拌30分钟。真空过滤白色固体并用乙酸乙酯（3×150mL）洗涤滤饼。在20℃和高度真空下干燥白色固体16小时，得到117g的标题所指化合物。^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.65(s,9H), 2.47(s,3H), 3.85(d,1H), 4.15(d,1H), 5.27(d,1H), 5.44(d,1H), 7.37(d,2H), 7.81(d,2H)。

实施例 113:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、叔丁基酯

把 7－氨基－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（15g, 0.036mol, 1 eq.）加入 1L 的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器、温度计和氮气驱气装置）中，接着加入（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酸（15g, 0.036mol, 1eq.）和四氢呋喃（350mL），将上述悬浮液冷却到－35℃，在此时 5 分钟内把 Hunig 碱（13.93g, 0.108mol, 3.0eq）滴入溶液，并保持溶液温度在－30℃至－35℃之间。在这现在是澄清的淡黄色溶液中，10 分钟内滴入磷酰氯（8.29g, 0.054mol, 1.5eq），并保持溶液温度在－30℃至－35℃之间。在－35℃搅拌溶液 1 小时，直到薄层色谱法分析（1: 1 的乙酸乙酯－已烷）确定反应完成。在反应溶液中加入冷水（150mL），接着加入乙酸乙酯（200mL）。分离有机层并用乙酸乙酯（2×75mL）提取水层。合并有机层并用 0.5M HCl（100mL）、水（2×200mL）和盐水（2×200mL）洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并蒸发至干燥。白色固体收集于 30mL 的乙酸乙酯中并倒入快速搅拌的已烷（400mL）中，得到白色沉淀固体。真空过滤固体并用已烷（3×30mL）洗涤滤饼。在 20℃和高度真空下干燥白色固体 16 小时，得到 17.9g 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.62(s,9H), 3.50(d,1H), 3.85(d,1H), 5.20(d,1H), 6.15(q,1H), 6.60(d,1H), 7.43(m,15H)。

实施例 114:

3－三苯甲硫基－2－羟甲基吡啶

把3－巯基－2－羟甲基吡啶氯化氢（25.0g, 0.141mol, 1eq）加入3L的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器和氮气驱气装置）中，接着加入二甲基甲酰胺（1.2L），在这混浊的悬浮液中加入碳酸钾细粉（58.5g, 0.423mol, 3.0eq）。在形成的溶液中加入三苯氯代甲烷（38.1g, 0.137mol, 0.97eq），在室温下搅拌反应混合物3小时，直到薄层色谱法分析表明反应完全（乙酸乙酯－已烷）。将上述的二甲基甲酰胺溶液倒入3L的水/乙酸乙酯（4: 1）中。分离水层并用乙酸乙酯（200mL）提取额外的一段时间。合并有机层并加入已烷（150mL）。用水（2×200mL）、然后用盐水（2×200mL）洗涤有机层。用硫酸钠干燥有机层，过滤并真空蒸发，得到48.63g的标题所指化合物，它是一种棕色油，该棕色油直接用于下一步反应。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 5.05(s,2H), 7.1-7.4(m,16H), 8.20(d,1H), 8.58(d,1H)。

实施例115:

3－三苯甲硫基－2－（N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶

把3－三苯甲硫基－2－羟甲基吡啶（40.0g, 0.104mol, 1eq）加入3L的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器、温度计和氮气驱气装置）中，接着加入二甲基甲酰胺（1.2L）。溶液冷却到0℃，在大约5分钟内滴加预制的亚硫酰二氯（12.4g, 0.104mol, 1.0eq.）的二甲基甲酰胺（200mL）溶液。在上述橙色溶液中加入丁氧羰基半胱胺（BOC-cysteamine）（18.4g, 0.104mol, 1eq.），接着加入碳酸钾的细粉（43.1g, 0.104mol, 1eq），剧烈搅拌形成的悬浮液2小时，直到薄层色谱法分析表明反应完全（1: 1的EtOAc/已烷）。把溶液倒入3L的4比1的冷水/乙酸乙酯－已烷混合物中，其中乙酸乙酯和已烷的比为4比1。分离水层并用额外的200mL的4比1的乙酸乙酯－已烷提取。合并有机层并用水（2×200mL）、然后用盐水（2×200mL）洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并真空除去溶剂，得到54g的棕色油。该油通过在硅胶上的柱色谱法进行纯化，得到41g的标题所

指化合物，它是一种浅黄色油。^1H NMR($CDCl_3$) δ 1.41(s,9H), 2.77(t,2H), 3.42(t,3H), 4.11(s,2H), 7.05-7.45(m,16H), 8.22(d,1H), 8.65(d,1H)。

实施例 116:

3－巯基－2－（氨乙基硫甲基）吡啶三氟乙酸盐

把 3－三苯甲硫基－2－（叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶（40.0g, 0.074mol, 1eq）加入 1L 的圆底烧瓶（装备有机械搅拌器、温度计和氮气驱气装置）中，接着加入二氯甲烷（200mL）。将形成的浅黄色溶液冷却到 0℃并加入三乙基硅烷（60mL），接着在大约 5 分钟内滴加三氟乙酸（200mL）。移走冷浴，将溶液温和加热到室温（30 分钟内），然后在 20℃下搅拌 30 分钟。通过旋转蒸发除去溶剂，得到 27.75g 的标题所指化合物，它是一种橙色蜡状固体。^1H NMR(D_2O) δ 2.88(t,2H), 3.28(t,3H), 4.18(s,2H), 7.45(dd,1H), 8.22(d,1H), 8.55(d,1H)。

实施例 117:

二（2－氨乙基硫甲基吡啶－3－基）二硫化物

在 1L 的圆底烧瓶（装备有磁性搅拌器和温度计）中放置一个规格为 18 的液面下不锈钢针（用来用室内空气形成气泡）。在这个装置中，加入 3－巯基－2－（氨乙基硫甲基）吡啶三氟乙酸盐（25g, 0.125mol, 1eq），接着加入甲醇（300mL），将溶液冷却到 0℃。加入浓氢氧化铵直到 pH 值达到 8。加入固体氯化铁（2.03g, 0.0125mol, 0.1eq.），在 6 小时内剧烈通入空气气泡，在这期间氯化铁的黑色悬浮液变成浅棕色块状固体。质谱分析证实已转变为二硫化物。在次乙酰塑料（celite）小垫片（pad）上过滤甲醇溶液，得到绿色滤液。真空除去甲醇，得到棕绿色蜡状固体。通过与甲苯（4×50mL）的

共蒸发除去水，得到 23.1g 的标题所指化合物，它是一绿色蜡状固体。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.88(t,2H), 3.28(t,3H), 4.18(s,2H), 7.45(dd,1H), 8.22(d,1H), 8.55(d,1H)。质谱：M + 1 的峰值 = 399。

实施例 118:

二（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基吡啶－3－基）二硫化物

把 XII（15g, 0.038mol, 1eq.）加入 1L 的带有机械搅拌器的圆底烧瓶中，接着加入 150mL 的 5 比 1 的水/二氧杂环已烷。在这均匀溶液中加入碳酸钾细粉（10.5g, 0.076mol, 2.0eq.）和丁氧羰基酐（9.2g, 0.042mol, 1.1eq.）。在 20℃下搅拌溶液 3 小时，直到薄层色谱法分析（1:1 的已烷/EtOAc）确定反应完全。通过旋转蒸发除去二氧杂环已烷，此时白色粉末开始从溶液中沉淀出来。将溶液冷却到室温，通过真空过滤收集白色固体，用冷水洗涤固体两次，得到 17.88g 的标题所指化合物。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.55(s,9H), 2.80(t,2H), 3.42(t,2H), 4.12(s,2H), 7.30(dd,1H), 8.02(d,1H), 8.48(d,1H)。

实施例 119:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、叔丁基酯

把（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－氯－3－头孢烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（5g, 0.007mol, 1eq.）加入 250mL 的圆底烧瓶（装备有磁性搅拌器和氮气驱气装置）中，接着加入二甲基甲酰胺（80mL）和水（0.8mL），在形成的澄清黄色溶液中加入二（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基吡啶－3－基）二硫化物（3.29g,

0.0035mol, 0.5eq），接着加入三苯膦（1.83g, 0.007mol, 1.0eq）。在20℃下搅拌黄色溶液3小时。将反应溶液倒入冰/水中，并用3比1的乙酸乙酯－已烷(3×100mL)提取。合并有机层并用水(2×100mL)、然后用盐水（2×50mL）洗涤。用硫酸钠干燥有机层，过滤并真空除去溶剂，得到6.55g的标题所指化合物，它是一种浅黄色泡沫体。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.42(s,18H), 1.61(s,9H), 2.87(m,3H), 2.95(dd,1H), 3.20(d,1H), 3.53(d,1H), 3.60(t,2H), 4.09(s,2H), 4.55(bs,1H), 5.20(d,1H), 5.80(bs,1H), 6.17(q,1H), 6.99(bs,1H), 7.2-7.8(m,17H), 8.60(d,1H)。

实施例 120:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸双三氟乙酸盐（*bis-TFA salt*）

把（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基] －3－头孢烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（3.5g, 0.003mol, 1.0eq.）加入250mL的圆底烧瓶（装备有磁性搅拌器和氮气驱气装置）中，接着加入二氯甲烷（20mL）。在形成的澄清浅黄色溶液中加入三乙基硅烷（10.5mL），接着在2分钟内滴加三氟乙酸（35mL）。在20℃下搅拌形成的黄色溶液8小时，直到高效液相层析分析证实完全去保护。将上述酸性溶液倒入快速搅拌的0℃二乙醚（300mL）中，通过真空过滤收集形成的白色固体，用额外的二乙醚（2×20mL）洗涤滤饼。收集产物并在20℃和高度真空下干燥1小时，得到标题所指化合物，它是一种灰白色固体。^{1}H NMR(CD_3OD) δ 2.80(t,2H), 3.02(m,2H), 3.61(m,3H), 4.17(s,2H), 4.28(q,1H), 5.38(d,1H), 6.05(d,1H), 7.51(q,1H), 8.05(d,1H), 8.57(d,1H)。

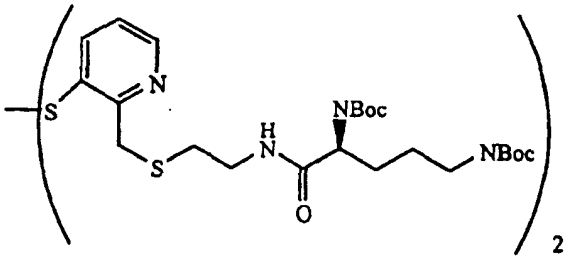
实施例 121:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸盐两性离子

用 30g 的 HP－20 树脂装填直径为 1 英寸的玻璃柱，把（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]－3－头孢烯－4－羧酸双三氟乙酸盐（1.2g, 0.0013mol）酸性水（20mL）溶液加入树脂的顶部，蒸馏水洗脱通过直到洗脱液的 pH 值达到 5－6（从小于 2）。溶剂系统立即改变为 4 比 1 的水/乙腈，两性离子化合物被洗脱于大约 100mL 的洗脱液中。在低于 40℃时真空除去乙腈并冷冻干燥剩余的水，得到 0.79g 标题所指化合物，它是一种白色松散固体。

实施例 122: 药物前体的合成

二[2－[2－（二－N_{α},N_{δ}－叔丁氧基羰基）－N－（L）－鸟氨酰氨乙基硫甲基]－吡啶－3－基]二硫化物



在二甲基甲酰胺（7mL）中分别加入 N－丁氧羰基－鸟氨酰－（丁氧羰基）－OH（0.504g, 1.5mmol）、二（2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－基）二硫化物四盐酸盐（0.389g, 0.71mmol）、二异丙基乙胺（0.641g, 5.0mmol, 0.86mL）和吡啶邻苯二甲酸丁基辛酯

（PyBOP）（0.780g, 1.5mmol）。在室温搅拌反应 2 小时，然后用乙酸乙酯（50mL）稀释。用水（2×20mL）、盐水（2×20mL）洗涤有机层，分离，用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。运用 SiO_2 柱色谱法和用乙酸乙酯洗脱，从而纯化标题所指化合物，得到 0.412g（产率 56％）的白色泡沫固体。

化合物 17－A

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－鸟氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸、甲磺酸盐

在预先干燥的 25mL 的圆底烧瓶中分别加入二甲基甲酰胺（1.5mL）、（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－甲磺酰－3－头孢烯－4－二苯甲基羧酸盐（0.69, 0.8mmol）、二[2－[2－（二－N_α,N_δ－叔丁氧基羰基）－N－（L）－鸟氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－基]二硫化物（0.41g, 0.4mmol）、水（0.036mL）和三苯膦（0.209g, 0.8mmol）。搅拌反应混合物 2 小时，然后用乙酸乙酯（50mL）稀释。用水（2×25mL）、盐水（2×25mL）洗涤有机层。分离有机层，用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。运用 SiO_2 柱色谱法和用已烷/乙酸乙酯（从 1/1 跳跃（ramping）到 100％的乙酸乙酯）洗脱，从而完成纯化，得到 0.45g（产率 45％）的白色泡沫固体。将白色泡沫固体溶解于二氯甲烷/三乙基硅烷（2mL; 1/1），冷却到 0℃，然后通过注射器加入三氟乙酸（5mL）。搅拌反应 30 分钟，然后用冷二乙醚（30mL）粉碎，这导致所希望的三氟乙酸盐的沉淀。将三氟乙酸盐溶解于水（5mL）并放置在 HP20 树脂柱（在水中）的顶部。用水洗涤该柱直到流出液的 pH 值为 6.5。然后用乙腈/水（1/4; v/v）洗脱该柱。合并紫外光活性部分并用甲磺酸氚化到 pH 值为 3.0。真空除去有机层，通过冷冻干燥得到 0.095g 的产物，它是一种白色非

晶形固体。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.00(m,2H), 2.18(m,2H), 3.00(t,2H,J=7), 3.26(t,2H,J=7), 3.51(d,1H,J=18), 3.66(m,2H), 4.00(d,1H,J=18), 4.24(t,1H,J=7), 4.43(s,2H), 5.59(d,1H,J=5), 6.13(d,1H,J=5), 8.05(dd, 1H,J=7, 5), 8.51(d,1H,J=8), 8.77(d,1H,J=5)。

用与上述类似的方法合成下述化合物。利用相应氨基酸的活性酯（五氟苯酚或N－羟基琥珀酰亚胺）也可以进行二（2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－基）二硫化物四盐酸盐的酰化作用，并具有类似的结果。

化合物 17－B

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－脯氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

^{1}H NMR(D_2O) δ 2.12(m,3H), 2.52(m,1H), 2.87(m,2H), 2.92(s,3H), 3.58(d,AB,1H,J=17), 3.51(m,2H), 3.75(d,AB,1H,J=17)[译注：J=是加上去的？], 4.18(m,1H), 5.43(d,1H,J=5), 6.01(d,1H,J=5), 7.49(dd,1H,J=7,5), 8.45(d,1H,J=5)。

化合物 17－C

（7R）－7－[（Z）－2－（5－N－（L）－丙氨酰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.74(d,3H,J=7), 2.94(t,2H,J=7), 3.38(t,2H,J=7), 3.41(d,1H,J=17), 3.70(d,1H,J=17), 4.18(s,2H), 4.41(s,2H), 5.33(d,1H,J=5), 6.04(d,1H,J=5), 7.45(dd,1H,J=7,5), 8.01(d,1H,J=8), 8.53(d,1H,J=5)。

化合物 17－D

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L，L）－丙氨酰丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

^{1}H NMR(D_2O) δ 1.59(d,3H,J=8), 1.75(d,3H,J=8), 2.98(t,2H,J=7), 3.54(d,1H,J=17), 3.68(m,2H), 4.01(d,1H,J=17), 4.30(q,1H,J=8), 4.46(s,2H), 4.50(q,1H,J=8), 5.59(d,1H,J=5), 6.14(d,1H,J=5), 8.09(dd,1H,J=7,5), 8.59(d,1H,J=8), 8.77(d,1H,J=5)。

化合物 17－E

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－甘氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

^{1}H NMR(D_2O) δ 2.88(t,2H,J=7), 2.92(s,3H), 3.41(d,1H,J=16), 3.54(m,2H), 3.88(d,1H,J=16), 3.91(s,2H), 4.30(s,2H), 5.48(d,1H,J=5), 5.94(d,1H,J=5), 7.89(dd,1H,J=8,5), 8.34(d,1H,J=8), 8.59(d,1H,J=5)。

化合物 17－F

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－天冬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

^{1}H NMR(/CD_3OD) δ 2.93(m,2H), 3.07(dd,1H,J=24,9), 3.17(dd,1H,J=24,5), 3.47(d,1H,J=18), 3.58(m,2H), 3.76(d,1H,J=18), 4.28(s,2H), 4.36(m,1H), 5.45(d,1H,J=5), 6.11(d,1H,J=5), 7.52(dd,1H,J=7,5), 8.22(d,1H,J=8), 8.67(d,1H,J=5)。

化合物 17－G

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.69(d,3H,J=8), 2.89(s,3H), 2.91(t,2H,J=7), 3.43(t,2H,J=17), 3.63(t,2H,J=7), 3.73(d,1H,J=17), 4.09(q,1H,J=8), 4.25(s,2H), 5.44(d,1H,J=5), 6.09(d,1H,J=5), 7.54(dd,1H,J=7,5), 8.02(d,1H,J=7), 8.62(d,1H,J=5)。

化合物 17－H

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－（N_α－甲基）－丙氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.70(d,3H,J=10), 2.87(s,3H), 2.88(s,3H), 2.95(t,2H,J=7), 3.53(d,1H,J=18), 3.67(t,2H,J=7), 3.83(d,1H,J=18), 4.15(q,1H,J=8), 4.34(s,2H), 5.48(d,1H,J=5), 6.12(d,1H,J=5), 7.58(dd,1H,J=7,5), 8.36(d,1H,J=7), 8.73(d,1H,J=5)。

化合物 17－I

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－组氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 2.88(t,2H,J=7), 2.90(s,3H), 3.50(d,1H,J=17), 3.57(t,2H,J=6), 3.76(d,1H,J=17), 4.26(s,2H), 4.38(t,2H,J=7),

5.46(d,1H,J=5), 6.07(d,1H,J=5), 7.65(m,1H), 8.21(d,1H,J=6), 8.66(m,1H), 9.08(s,1H)。

化合物 17－J

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－缬氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

^{1}H NMR(D_2O) δ 1.12(d,3H,J=6), 1.13(d,3H,J=6), 2.30(七重线,1H,J=6), 2.91(t,2H,J=6), 2.92(s,3H), 3.43(d,AB,J=18), 3.54(m,1H), 3.67(m,1H), 3.88(d,1H,J=6), 3.91(d,AB,J=18), 4.33(s,2H), 5.50(d,1H,J=5), 6.05(d,1H,J=5), 7.93(dd,1H,J=7,5), 8.40(d,1H,J=7), 8.64(d,1H,J=5)。

化合物 17－K

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－天冬酰胺酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、三氟乙酸盐

^{1}H NMR(D_2O) δ 2.74-2.79(m,4H), 2.93(t,2H,J=6), 3.27(dd,1H,J=18,13), 3.32-3.50(m,3H), 3.75(d,1H,J=18), 4.17(s,2H), 4.29(t,1H,J=15), 5.35(d,2H,J=5), 5.90(d,1H,J=5), 7.75(dd,1H,J=8,5), 8.22(d,1H,J=8), 8.45(d,1H,J=5)。

化合物 17－L

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－赖氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.73(m,1H), 1.92(m,1H), 2.09(m,1H), 2.91(s,3H), 2.98(m,3H), 3.18(t,1H,J=6), 3.49(d,AB,1H,J=17), 3.65(m,2H), 3.75(d,AB,1H,J=17), 4.09(t,1H,J=6), 4.31(s,2H), 5.48(d,1H,J=5), 6.09(d,1H,J=5), 7.61(dd,1H,J=7,5), 8.19(d,1H,J=7), 8.69(d,1H,J=5)。

化合物 17－M

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－丝氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

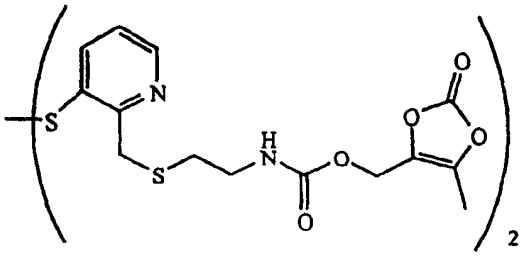
^{1}H NMR(D_2O) δ 2.85(m,3H), 3.35(d,1H,J=17), 3.45(t,2H,J=6), 3.84(d,1H,J=17), 3.99(ddd,2H,J=24,12,5), 4.17(t,2H,J=5), 4.26(s,2H), 5.42(d,1H,J=5), 5.97(d,1H,J=5), 7.80(dd,1H,J=8,5), 8.24(d,1H,J=5), 8.49(d,1H,J=5)。

化合物 17－N

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－谷氨酰胺酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、甲磺酸盐

^{1}H NMR(D_2O) δ 2.19(q,2H,J=7), 2.50(t,2H,J=8), 2.85(m,5H), 3.34(d,1H,J=18), 3.51(m,2H), 3.84(d,1H,J=18), 4.08(t,1H,J=7), 4.28(s,2H), 5.43(d,1H,J=5), 5.97(d,1H,J=5), 7.90(dd,1H,J=8), 8.37(d,1H,J=8), 8.58(d,1H,J=8)。

二－{2－[2－（5－甲基－1,3－二氧戊环－4－烯－2－酮－4－基）甲氧基羰基]氨乙基硫甲基}吡啶－3－基}二硫化物



在有二甲基甲酰胺（15mL）的预先干燥的25mL圆底烧瓶中加入二（2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－基）二硫化物四盐酸盐（1.0g, 3.39mmol）和（5－甲基－2－氧－1,3－二氧戊环－4－烯基（enyl））甲基对硝基苯碳酸盐（methyl p-nitrophenyl carbonate）（0.922g, 1.69mmol）。用注射器滴加三乙胺（3.6mL, 21mmol），同时搅拌。正如由薄层色谱法（乙酸乙酯）所监测到的，原材料的完全消耗完毕后，反应用 20mL 的水进行稀释，并用乙酸乙酯（2×20mL）提取。分离有机层，分别用 1N HCl（1×10mL）、2％的碳酸氢钠（1×10mL）、水（1×10mL）和盐水（1×10mL）进行洗涤。分离有机层，用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。运用 SiO_2 柱色谱法和用乙酸乙酯（100％）洗脱，从而纯化标题所指化合物，得到 0.252g（产率 10％）的黄色固体。

化合物 17－O

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－（5－甲基－1,3－二氧戊环－4－烯－2－酮－4－基）甲氧基羰基氨乙基硫甲基] 吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、钠盐

在有二甲基甲酰胺（3mL）的预先干燥的25mL圆底烧瓶中分别加入（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲氧基亚氨基）乙酰胺基]－3－甲磺酰－3－头孢烯－4－二苯甲基羧酸盐（0.200g, 0.23mmol）、二－{2－[2－（5－甲基－

1,3－二氧戊环－4－烯－2－酮－4－基）甲氧基羰基]氨乙基硫甲基}吡啶－3－基}二硫化物（0.080g, 0.12mmol）、水（0.010mL）和三苯膦（0.060g, 0.24mmol）。搅拌 2.5 小时后，反应用乙酸乙酯（10mL）稀释，并用水（1×10mL）和盐水（1×10mL）洗涤有机层。分离有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。运用 SiO_2 柱色谱法和用乙酸乙酯（100％）洗脱，从而达到纯化的目的，得到 0.212g（产率 82％）的黄色泡沫固体。黄色固体溶解于二氯甲烷/三乙基硅烷（2mL; 1/1, v/v）并冷却到 0℃。在反应烧瓶中加入二氯乙酸（4.2mL）并搅拌混合物 1 小时。用二异丙醚（15mL）粉碎反应混合物，这导致所希望产物的沉淀。收集固体，溶解于水（5mL），并用 0.5M 碳酸氢钠进行氚化，直到溶液变成均匀溶液。将溶液放置在 HP20 树脂柱（装有水）的顶部，用水洗涤该柱直到流出液的 pH 值为 7。然后用乙腈/水（7/1）洗脱该柱。合并紫外光活性部分，真空还原（reduced）以除去乙腈，通过冷冻干燥分离标题所指化合物，得到 0.070g（产率 50%）的标题所指化合物，它是一种非晶形固体。^{1}H NMR(D_2O) δ 2.21(s,3H), 2.90(bt,2H,J=7), 3.47(m,2H), 3.80(d,1H,J=18), 4.20(s,2H), 4.95(s,2H), 5.56(d,1H,J=5), 6.02(d,1H,J=5), 7.53(dd,1H,J=7,5), 8.03(d,1H,J=7), 8.51(d,1H,J=5)。

用与上述类似的方法，把下述化合物转变为其相应的钠盐。

化合物 17－P

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－{2－[2－N－（L）－焦谷氨酰氨乙基硫甲基]吡啶－3－硫基}－3－头孢烯－4－羧酸盐、钠盐

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 2.50(m,4H), 2.82(t,2H,J=7), 3.30(s,3H), 3.35(d,1H,J=17), 3.52(m,2H), 3.71(d,1H,J=17), 4.17(s,2H), 4.35(m,1H), 5.38(d,1H,J=5), 7.41(dd,1H,J=7,5), 8.42(m,1H)。

实施例 123:

2－氯甲基－3－三苯甲硫基吡啶氯化氢

在具有有效机械搅拌的烧瓶中，把2－羟甲基－3－三苯甲硫基吡啶（90.3g, 235mmol）在 N,N－二甲基甲酰胺（270mL）中的粘稠悬浮液急冷（chilled）至 2℃。在 1 小时内分批（每次 5mL）加入亚硫酰二氯（25.8mL, 354mmol），同时保持温度低于 10℃。加完后，让反应混合物达到室温并搅拌 30 分钟。过滤沉淀物，用乙酸乙酯（500mL）洗涤并干燥，得到 86.7g（产率 84％）的 2－氯甲基－3－三苯甲硫基吡啶氯化氢，它是一种无色晶体。

实施例 124:

2－（2－氨乙基硫甲基）－3－三苯甲硫基吡啶

在室温和氮气保护下，把2－氯甲基－3－三苯甲硫基吡啶氯化氢（86g, 0.196mol）和半胱胺氯化氢（cysteamine hydrochloride）（33.0g, 0.290mol）加入搅拌的甲醇钠（0.787mol）的甲醇（425mL）溶液中。2.5 小时后，反应混合物在乙酸乙酯（500mL）、水（500mL）和盐水（250mL）之间进行分配。分离有机层，并用乙酸乙酯（250mL）提取水层。用盐水（3×500mL）洗涤合并的有机提取物，并用无水硫酸钠干燥。过滤后，在减压下蒸发滤液，得到 2－（2－氨乙基硫甲基）－3－三苯甲硫基吡啶，它是一种淡黄色油（92.7g，在用核磁共振对残余溶剂校正后，87.0g，定量产率）。

实施例 125:

2－（2－氨乙基硫甲基）3－三苯甲硫基吡啶

在 20mL 的烧瓶中加入 2－（2－N－叔丁氧基羰基氨乙基硫甲基）3－三苯甲硫基吡啶（0.20g, 0.37mmol, 1.0eq.）和 4.5M HCl（无

水）的甲醇（2.0mL, 9.0mmol, 24eq）溶液。将溶液放置在冷冻器（4℃）2小时。在2小时结束时，把反应溶液吸移到20mL的带有冰片的水中，悬浮液立即形成。接着用饱和的碳酸氢钠（1mL）中和二盐酸盐（bis-HCl salt），并用乙酸乙酯（15mL）提取。对相进行分离，用额外的乙酸乙酯（10mL）提取水相。用硫酸钠干燥合并的有机提取物，过滤，并真空除去溶剂，得到白色粉末（80mg, 产率50%），该白色粉末主要含有3－三苯甲硫基－2－（2－氨乙基硫甲基）吡啶（高效液相层析，核磁共振）。^{1}H NMR(4:1 $CDCl_3$:CD_3OD) δ 2.65ppm(t,2H), 3.00(t,2H), 3.52(s,2H), 6.82(d,1H), 7.00-7.40(m,15H), 8.20(d,1H)。

实施例126:

2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]－3－三苯甲硫基吡啶

在搅拌的2－（2－氨乙基硫甲基）3－三苯甲硫基吡啶（57.1g, 129mmol）的乙酸乙酯（285mL）溶液中加入N－（叔丁氧基羰基）－4－叔丁基－L－天冬氨酸五氟苯酚酯（52.8g, 116mmol）溶液，在室温搅拌混合物4小时。用碳酸钠（0.9M, 1L）的水溶液洗涤反应混合物。分离有机层，用盐水（500mL）洗涤两次并用无水硫酸钠干燥。搅拌中加入已烷（400mL）直到轻微的浊度继续存在，然后加入乙酸乙酯，得到澄清溶液。用硅胶管塞（300mL; 2英寸层）过滤形成的溶液，接着用乙酸乙酯－已烷溶液（1L）洗涤。浓缩合并的滤液至油状残液，并在硅胶上用色谱法和用乙酸乙酯－已烷溶液（1:2, 然后1:1，最后2:1）进行阶梯梯度式（step-gradient）洗脱，从而进行纯化。蒸发滤液至2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]－3－三苯甲硫基吡啶（65g, 75%）的油状残液，它立即用于下一步反应。

实施例 127:

2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物

在氮气保护下，在搅拌的 2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]－3－三苯甲硫基吡啶（65g, 87mmol）的二氯甲烷（130mL）溶液中加入三乙基硅烷（130mL, 810mmol），溶液冷却到 0℃。加入三氟乙酸（650mL），让混合物回到室温并搅拌 3.5 小时。在减压下浓缩混合物至糖浆残液（~30℃浴），然后将其溶解于乙酸乙酯（300mL）。在这溶液中加入（同时搅拌）无水 HCl 的乙酸乙酯溶液（150mL, 1.75M, 262mmol），接着加入更多的乙酸乙酯（300mL）以便于搅拌。在搅拌额外的 30 分钟后，在氮气保护下通过过滤收集固体，用乙酸乙酯洗涤并真空干燥，得到 2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物，它是一种白色粉末（33.7g，产率 99％）。

实施例 128:

二（2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]吡啶－3－基）二硫化物

在烧瓶中加入二(2－氨乙基硫甲基）吡啶－3－基)二硫化物 (*bis(2-aminoethylthiomethyl)pyrid-3-yl)disulfide*)（80mg, 0.20mmol, 1.0eq.）、1M 的碳酸氢钠水溶液（2.0mL, 2.0mmol, 10eq.）和水（5mL）。在上述溶液中，加入溶解于乙酸乙酯（2.5mL）中的 N－（叔丁氧基羰基）－4－叔丁基－L－天冬氨酸五氟苯酚酯（0.18g, 0.40mmol, 2.0eq.），接着加入氯化钠（50mg, 10%溶液）。在室温下剧烈搅拌两相混合物。24 小时后，对层进行分离，并用额外的乙酸乙酯（2.5mL）洗涤水相。合并有机提取物，用盐水（2×5mL）洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并真空除去溶剂。用径向色谱法纯化形成的油状产物：首先用 1：5（v/v）已烷－乙酸乙酯除去较小极性材料，接着用纯乙

酸乙酯，从而得到二（2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]吡啶－3－基）二硫化物（100mg，产率54％）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.50ppm(s,18H), 1.55(s,18H), 2.72(m,6H), 2.92(d,2H), 2.98(q,2H), 3.55(q,4H), 4.55(d,2H), 5.80(d,2H), 7.35(m,4H), 8.10(d,2H), 8.50(d,2H)。

实施例 129:

2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]－3－巯基吡啶

在搅拌的二（2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]吡啶－3－基）二硫化物（19.3g, 41.0mmol）的N,N－二甲基甲酰胺（170mL）溶液中加入水（1.7mL, 94mmol），接着加入三苯膦（11.8g, 45mmol）。在室温4小时后，加入额外的三苯膦（5.38g, 20.5mmol），在室温下反应过夜。反应混合物在水（500mL）和 3：1（v/v）乙酸乙酯－已烷之间进行分配。用盐水（3×250mL）洗涤有机提取物，用硫酸钠干燥并在减压下浓缩，得到 2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]－3－巯基吡啶，它立即用于下一步反应。

实施例 130:

2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]－3－巯基吡啶

在具有机械搅拌器的烧瓶中加入 2－（2－氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物（2.1g, 7.7mmol, 1.07eq.）、N－（叔丁氧基羰基）－4－叔丁基－L－天冬氨酸五氟苯酚酯（3.3g, 7.2mmol, 1.0eq.）、三乙胺（2.1mL, 15mmol, 2.1eq.）和 N,N－二甲基甲酰胺（55mL）。在20℃下搅拌溶液3小时。溶液用水稀释到200mL，并

用 3: 1（v/v）乙酸乙酯－已烷（2×50mL）洗涤。用盐水（3×100mL）洗涤合并的有机提取物，用硫酸钠干燥，过滤并真空除去溶剂，得到 2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]－3－巯基吡啶，它用于下一步反应而没有进一步的纯化。

实施例 131:

2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物

在具有磁性搅拌器的烧瓶中加入 2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]－3－巯基吡啶（0.24g, 0.51mmol, 1.0eq.），接着加入 CH_2Cl_2（1.2mL）和三乙基硅烷（1.2ml）。将三氟乙酸（4.8mL）滴加到溶液中，并在 20℃搅拌 3 小时。真空浓缩溶液，并将残余液溶解于乙酸乙酯（25mL）。在溶液中通入无水 HCl 气泡。小心过滤几乎立即沉淀的白色固体，用乙酸乙酯洗涤，（其间要避免曝露于水分）并真空干燥，得到 0.18g（产率 90％）的 2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物，它是一种白色粉末。

实施例 132:

钠（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基）氧化亚氨基乙酸盐

在 80℃下用 55mL 的 2: 1（v/v）NaOH（2.5M）水溶液和乙醇回流甲基（Z）－2－（5－乙氧基羰氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基）氧化亚氨基乙酸盐（7.3g, 14.1mmol）的悬浮液。24 小时后，将反应混合物冷却到室温并通过过滤收集沉淀物，用水洗涤（洗涤液（washes）不与最初的滤液合并），真空干燥，得到晶状钠（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基）氧化亚氨基乙酸盐（3.08g, 产率 48％）。在 80℃下对滤液回

流额外的 24 小时并重复上述操作程序，第二次得到钠（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基）氧化亚氨基乙酸盐（1.43g, 产率 22％）。在 80℃下对滤液回流另外的 24 小时并重复上述操作程序，第三次得到钠（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基）氧化亚氨基乙酸盐（0.49g, 产率 8％）。

实施例 133:

（7R）－7－氨基－3－氯代头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯
((7R)-7-amino-3-chloroceph-3-em-4-carboxylate, tert-butyl ester)

在氮气保护下，在 7－氨基－3－氯代头孢－3－烯－4－羧酸盐（23.7g, 101.2mmol）的乙酸叔丁酯（510mL）悬浮液中加入三氟化硼合乙醚（80mL），在室温剧烈搅拌混合物直到观察到完全溶解。2.5 小时后，将反应混合物倒入搅拌的冷水（1L）中，并清除有机层。用 1: 1（v/v）乙酸乙酯－已烷（200mL）洗涤水层并分离。在这水溶液中（冰冷却和搅拌），加入乙酸乙酯（500mL），接着分批加入碳酸钠（216g）直到 pH 值达到 8-8.5。分离有机层，并用乙酸乙酯（100mL）提取水层。用无水硫酸钠干燥合并的有机提取物，并在减压下浓缩，得到油状残余液（28g），在把烧瓶移出冰浴后，油状残余液固结。在这残余物中加入甲苯（100mL; 部分溶解），接着加入已烷（100mL）。在额外搅拌 10 分钟后，过滤晶状（7R）－7－氨基－3－氯代头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯，用已烷洗涤并在减压下干燥（15.4g，产率 52％）。

实施例 134:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－氯代头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯

在搅拌的钠（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－三苯甲基氧化亚氨基乙酸盐（14.38g, 31.7mmol）的无水四氢呋喃（170g）悬浮液中加入二苯氯磷酸酯（9.9mL, 47.8mmol, 1.5eq.）。搅拌几分钟后，大部分原材料溶解。在环境温度下继续搅拌 1 小时，加入叔丁基（7R）－7－氨基－3－氯代头孢－3－烯－4－羧酸盐（9.19g, 31.7mmol, 1.0eq.），接着加入2,6－卢剔啶（3.7mL, 31.7mmol, 1.0eq.）。在室温下 3 小时后，反应混合物在乙酸乙酯（200mL）和 0.5M HCl（100mL）之间进行分配。相分离后，再次用 0.5M HCl（100mL）、然后用 0.5M $NaHCO_3$ 溶液（2×100mL）洗涤有机层。用无水硫酸钠干燥有机相并浓缩至大约 60mL。在这溶液中加入 1:2 的乙酸乙酯－已烷（80mL），引晶后，让（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－氯代头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯结晶过夜。通过过滤收集固体并真空干燥，得到 14.1g（产率 63％）的产物。

实施例 135:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]ceph－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯

在室温下，在圆底烧瓶（装备有磁性搅拌器和并进行氮气驱气）中加入 N,N－二甲基甲酰胺（335mL，通过无水氮气流的长期驱气从而被除氧）、（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－氯代头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（16.0g, 22.8mmol）、二（2－[2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基]吡啶－3－基）二硫化物（10.8g, 11.4mmol）、水（3.4mL）和三苯膦（6.6g,

25.1mmol）。反应过夜后，反应混合物在乙酸乙酯/已烷（3:1, v/v）混合物（900mL）和水（1.5L）之间进行分配。用水充分洗涤有机层并在减压下浓缩，得到油状残余液。在硅胶柱（用已烷－乙酸乙酯进行梯度洗脱）上用色谱法进行分离，得到（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（18.4g, 产率 84％），它被少量的氧化三苯膦所污染。

实施例 136:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－（2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基）头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯

在圆底烧瓶（装备有磁性搅拌器和并进行氮气驱气）中加入N,N－二甲基甲酰胺（45mL，通过无水氮气流的长期驱气从而被除氧）、（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－氯代头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（1.5g, 14.9mmol）和2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物（7.5g, 19.3mmol）。搅拌混合物直到原材料完全溶解，然后冷却到0℃（冰水浴）。一次加入三乙醇胺（5.8g, 38.9mmol）的N,N－二甲基甲酰胺（6mL）溶液。4.5小时后，加入额外数量的2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物（0.7g, 1.8mmol）的 N,N－二甲基甲酰胺（5mL）溶液和三乙醇胺（0.54g, 3.6mmol）的N,N－二甲基甲酰胺（1mL）溶液。在额外的1小时后，将反应混合物倒入一烧瓶中，该烧瓶含有剧烈搅拌的水（100mL）和碎冰（200mL）的混合物。

继续搅拌直到所有冰都融化。过滤沉淀的粗制产物，用水充分洗涤，并真空干燥过夜。用乙酸乙酯（3×200mL）洗涤粗制产物三次，并用刮勺充分粉碎多次。真空干燥形成的黄色沉淀物，得到（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－（2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基）头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（13.2g，产率 90％）。

实施例 137:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－（2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基）头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯

在圆底烧瓶（装备有磁性搅拌器和并进行氮气驱气）中加入 N,N－二甲基甲酰胺（2.4mL，通过无水氮气流的长期驱气从而被除氧）和 2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）－3－巯基吡啶二氢氯化物（0.22g, 0.57mmol）。搅拌混合物直到原材料完全溶解，然后冷却到 0℃（冰水浴）。加入氢氧化钠的水溶液（0.38mL, 3.0M, 1.14mmol），接着加入（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－氯代头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（0.40g, 0.57mmol）。4 小时后，将反应混合物倒入含有剧烈搅拌的冰水的烧瓶中。过滤沉淀的粗制产物，用水充分洗涤，并真空干燥过夜。用乙酸乙酯洗涤粗制产物三次，并用刮勺充分粉碎多次。真空干燥形成的黄色沉淀物，得到（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－（2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基）头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（0.46g，产率 90％）。

实施例 138:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]头孢－3－烯－4－羧酸盐、双三氟乙酸盐

在圆底烧瓶（装备有磁性搅拌杆和并进行氮气驱气）中加入（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]－3－[2－（2－L－（N－叔丁氧基羰基－4－叔丁基天冬氨酰）氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]头孢－3－烯－4－羧酸盐、叔丁基酯（3,5g, 3mmol），接着加入二氯甲烷（20mL）。在这澄清的浅黄色溶液中加入三乙基硅烷（10.5mL），接着在 2 分钟内滴加三氟乙酸（35mL）。在 20℃下搅拌形成的黄色溶液 8 小时。将该酸性溶液倒入快速搅拌的二乙醚（30mL），冷却到 0℃，并通过过滤收集形成的白色固体。用新鲜的二乙醚（2×20mL）洗涤滤饼，并真空干燥，得到 2.41g（产率 86％）的（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]头孢－3－烯－4－羧酸盐、双三氟乙酸盐。核磁共振：见实施例 **120**。

如在先前的实施例 **121** 中所述，该盐被转变成两性离子形式。

实施例 139:

（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）－2－（肟基）乙酰胺基]－3－[2－（2－L－天冬氨酰氨乙基硫甲基）吡啶－3－硫基]头孢－3－烯－4－羧酸盐、双三氟乙酸盐

在圆底烧瓶（装备有磁性搅拌杆和并进行氮气驱气）中加入叔丁基（7R）－7－[（Z）－2－（5－氨基－1,2,4－噻二唑－3－基）

-2-（三苯甲基氧化亚氨基）乙酰胺基]-3-[2-（2-L-天冬氨酰氨乙基硫甲基）吡啶-3-硫基]头孢-3-烯-4-羧酸盐[译注：加了一个中括号，减去一个小括号]（12.2g, 12.0mmol）、二氯甲烷（61mL）和三乙基硅烷（61mL, 380mmol）。将混合物冷却到0℃，然后滴加三氟乙酸（244mL, 3.20mol）。加完后，移走冷却浴，将反应温和加热至室温。3小时后，在减压下浓缩混合物到油状残余液。加入二异丙醚（400mL），同时搅拌，在4℃下贮存沉淀物过夜。过滤粒状沉淀物，用二异丙醚充分洗涤，并真空干燥，得到12.8g的（7R）-7-[（Z）-2-（5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基）-2-（肟基）乙酰胺基]-3-[2-（2-L-天冬氨酰氨乙基硫甲基）吡啶-3-硫基]头孢-3-烯-4-羧酸盐、双三氟乙酸盐。核磁共振：见实施例120。

如在先前的实施例121中所述，该盐被转变成两性离子形式。

实施例140：药物前体化合物17的评估

本发明的一个方面是药物前体化合物17的形成。这些药物前体显示出改善的溶解性，因而可以以更高的浓度给药病人。已经合成了化合物17的几种药物前体并在接近生理pH测定了他们的溶解性。通过分析药物前体被3物种（鼠、猴子和人类）的血清酶在体外水解的速率，测定了化合物17的释放。

A. 溶解性试验程序

称量少量的固体盐（5-8mg）并放入旋盖管瓶（screw cap vial）。加入水溶解固体，得到较高的浓度（50-75mg/mL）。在溶液中加入少量（1-5μL增量）的0.1N氢氧化钠水溶液，直到在混合后仍然存在轻微的沉淀物。悬浮液放置于室温15分钟并周期性旋转。然后把悬浮液的一份等分试样移入一个Eppendorf管并以14000转/分的速度离心1.5分钟。上层清液的一部分用水稀释，过滤并运用高效

液相层析相对于标准校正曲线确定其数量。利用细探针测量上层清液的 pH。对于以后的每次测量，使用新试样，加入更多的 0.1N 氢氧化钠水溶液以便仅轻微增加 pH，重复程序的其余部分。利用 5 至 7 个测定结果来制作 pH 与浓度的曲线。

当以两性离子开始时，固体两性离子被悬浮在水中。加入 0.1N 氢氧化钠水溶液或 0.1N 盐酸以开始溶解固体。室温下，在 15 分钟内频繁混合这些悬浮液，然后按上述（离心、稀释和确定数量）进行处理。

B. 测定药物前体在血清中的解离

新鲜的对照人血清、新鲜的对照鼠血清和猕猴血浆（肝素化并冷冻贮存）在 37℃下预温育 15 分钟（在一个摇动的水浴中）。利用试验条测量血清或血浆的 pH。然后把 25μL 的化合物 17（2mg/mL）或其相应药物前体水溶液的等分试样加到每个基体，这导致最终溶液体积为 1mL。在 37℃下保温溶液 1 小时，同时在加入剂量后（post dose）的 0、15、30 和 60 分钟时移走 100μL 的等分试样。将等分试样加入 200μL 4％的三氯乙酸中，旋转，并在 Eppendorf 微型离心机中以 14,000 转/分的速度离心 10 分钟。然后通过高效液相层析*对 25μL 的每份上层清液进行分析。测量了化合物 17 或其相应药物前体的降解，它是在时间 t 时的 AUC 相对于在时间 0 时的 AUC 的百分数。测量了化合物 17 从其相应药物前体的稀放速率，它是化合物 17 在时间 t 时观察到的 AUC 相对于化合物 17 在理论上可能的 AUC 的百分数，正如通过与标准浓度曲线的比较所测定的。

*高效液相层析条件：Beckman Ultrasphere C18 柱，5 微米，4.6mm×25cm。1mL/min 的 95％的 0.1M 乙酸铵，pH 为 6，在 20 分钟内 5％的乙腈跃到（ramping）25％的乙腈并且峰探测是在 254 和 280nM。

实施例 141：生物活性

体外抗菌评估

敏感度试验

7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸的抗菌活性结果提供在表 1（最小抑制浓度的单位是μg/mL）中。

利用液体培养基微量稀释试验（broth microdilution assay），针对一批细菌株系，评估了化合物的抗菌活性，试验是按照 NCCLS（1）的建议所进行。最小抑制浓度（MIC）被定义为药物阻止细菌生长的最低浓度。

下述 16 种有机体构成了评估的主要对象：

细菌	株系	特性
金黄色葡萄球菌	MSSA ATCC29213	野生型
金黄色葡萄球菌	MSSA COL8A	PBP2A MRSA COL
金黄色葡萄球菌	MSSA PC1	β－内酰胺酶过度表达子（overexpressor）
金黄色葡萄球菌	MSSA Smith	野生型
金黄色葡萄球菌	MRSA COL	PBP2A 组成/βla-
金黄色葡萄球菌	MRSA 76	PBP2A 组成/βla+
金黄色葡萄球菌	MRSA ATCC33593	野生型
金黄色葡萄球菌	MRSA Spain#356	临床分离
溶血葡萄球菌（haemolyticus）	Sh005	临床分离
肠球菌 faecalis	ATCC29212	野生型
肠球菌 faecium	ATCC35667	野生型
肠球菌 faecium	VanA	万古霉素^{R}
肠球菌 faecalis	VanB	万古霉素^{R}
肠球菌 faecium	A491	临床分离/氨苄青霉素^{R}
大肠杆菌	ATCC25922	野生型
绿脓杆菌	ATCC27853	野生型

对这主要的一批细菌，试验是在 Mueller-Hinton 液体培养基（MHB）中进行，最终的细菌接种物为 5×10^5 集落形成单位（CFU）/mL（来自早期指数生长期培养物），最终体积为 100μL。对照药物，包括亚胺培南、万古霉素、青霉素 G、双氯青霉素（仅针对 MSSA ATCC29213）和新的化合物，其制备浓度是等于两倍的所希望的最后浓度。化合物的稀释是直接在板上利用多道吸移管通过连续的两倍稀释而进行。在每个板上包括正和负的生长调控。

按下述制备细菌接种物。对每个株系来说，用一个分离的菌落来给体积为 8mL 的 Mueller-Hinton 液体培养基接种，这些培养物在温度为 35℃的摇动的恒温箱中保温过夜（20h）。除了肠球菌株系以外，培养物然后按 1：10 的比例稀释，并将其在 35℃的摇动恒温箱中生长额外的 1 小时。用新鲜的 Mueller-Hinton 液体培养基按 1：1000 的比例稀释早期指数生长期（1h）培养物，从而制得接种物。用新鲜的 Mueller-Hinton 液体培养基，分别按 1：333 和 1：666 的比例稀释培养物过夜，从而制得肠球菌 faecium 和肠球菌 faecalis。体积为 50μL 的接种物加到每个槽（well）中。该程序导致接种物大约为 5×10^5 集落形成单位/mL。在胰蛋白酶大豆琼脂（TSA）上对细菌悬浮液进行 10μL 的 10 倍连续稀释从而确定准确的接种物数量。在 35℃保温过夜后，人工计数菌落形成单位。

在 35℃下和在 24 小时期间保温微量滴定板，并在 650nm 处用微量滴定板读数器（分子装置）以及用目视观测（使用一种微量滴定板读数镜）进行读数。最小抑制浓度被定义为完全抑制有机体可见生长的化合物的最低浓度。

1. 临床实验室标准国家委员会（NCCLS），1997. 用于需氧生长细菌的抗菌敏感性试验的稀释方法－第四版；批准的标准。NCCLS 文献 M7-A4, Vol.17 No.2。（*Methods for Dilution of Antimicrobial Susceptivility Tests for Bacteria That Grow Aerobically-Fourth Edition; Approved Standard. NCCLS Document, M7-A4, Vol.17 No.2.*）

血清结合测定

化合物与人血清蛋白质的结合程度可通过下述方法进行近似测量：测定添加人血清到培养基所产生的影响，在培养基中测定对选择的细菌株系的最小抑制浓度值。加入人血清后的最小抑制浓度值与没有加入人血清的最小抑制浓度值之比率用来作为血清结合的测量，这种测量的结果介绍于下面的表 2 中。

除了上述标准的最小抑制浓度测定方法以外，葡萄球菌株系 ATCC29213 也在 1：1 的人血清：Mueller-Hinton 液体培养基中进行试验，从而对试验化合物在血清中的生物活性进行初步估计。该试验是在人血清和 Mueller-Hinton 液体培养基中进行，最终细菌接种物为 1×10^6 集落形成单位/mL（来自早期指数生长期培养物），最终体积为 100μL。对照药物，包括亚胺培南、万古霉素、双氯青霉素和新的化合物，是在两倍浓度的 Mueller-Hinton 液体培养基中制备而成，其浓度是等于四倍的所希望的最后浓度。化合物的稀释是直接在板上，利用多道吸移管，通过用两倍浓度的 Mueller-Hinton 液体培养基进行连续的两倍稀释而进行。在每个板上包括正和负的生长调控。总共 50μL 的人血清加到所有的槽中。金黄色葡萄球菌 ATCC29213 在 Mueller-Hinton 液体培养基（参见前面的最小抑制浓度测定）中生长过夜，然后按 1：10 稀释培养物，并使其在摇动恒温箱中和 35℃下生长额外的 1 小时。用新鲜的两倍浓度的 Mueller-Hinton 液体培养基按 1：100 的比例稀释早期指数生长期（1h）培养物，从而制得接种物。体积为 25μL 的接种物加到每个槽中。该程序导致接种物大约为 1×10^6 集落形成单位/mL。在胰蛋白酶大豆琼脂上对细菌悬浮液进行 10μL 的 10 倍连续稀释从而确定准确的接种物数量。在 35℃保温过夜后，人工计数菌落形成单位。

对选择的头孢菌素化合物结合的更精确测量是利用下述的高效液相层析来进行。在表 2 中的相应值表示与血清蛋白质结合的头孢菌素化合物的百分数。

1. 血清是放置在摇动的水浴中，水浴被预热到 37±2℃5 至 10 分钟从而加热血清到 37℃。在血清为 37℃时，利用 pH 试纸测量血清的 pH 并记录。测量进行两次，相隔 3 分钟。如果 pH 不是 7.4±0.4，那么通过在血清上吹 5％CO_2/95%O_2 来调节 pH。吹了几分钟后，加热血清到 37℃，利用 pH 试纸测量血清的 pH，测量进行两次，相隔 3 分钟。贮存在 4℃。血清稳定达 7 天。在每次使用前总要检查 pH。

2. 在进行任何离心前，离心机温度必须调节到 25±2℃。通过以与试验中使用的速度（1900g）相同的速度旋转 45 分钟来预热离心机，在转头中有两试管的水，并且温度设置在 25℃。当离心机停止后，立即用校正的温度计检查试管中水的温度。试管中水的温度必须是 25±2℃。如果温度没有满足上述要求，则适当调节温度设置并旋转另外的 45 分钟。继续旋转和测量温度并调节设置直到温度为 25±2℃。

3. 空白超滤液的制备如下：把 pH 为 7.4 的空白血清吸移到 Amicon 无中心微量分配装置（Amicon Centrifree Micropartition device），并离心：固定角转头，1900g，25℃，时间为 20 分钟。在摇动的水浴中（预热到 37℃）加热超滤液。测量超滤液的 pH 并调节到血清（7.4±0.4）的 pH。

4. 把 190μL 的空白超滤液吸移到一批标记的 1.7mL 的聚丙烯微型离心管中（每个水平有 3 个）。吸移适当标准的 50、200 和 1000μg/mL 的储液 10μL 从而分别制成 2.5、10 和 50μg/mL 的标准。很好地旋转每个管。一批标准试样以 1 比 1 的比例与 0.2M 乙酸进行混合并注射到高效液相层析装置上（MSTD）。这些试样是膜标准，它们将

用来与其他标准比较。吸移 190μL 的超滤液并掺加 10μL 的标准在其中制备的任何溶液（如水），从而制成零标准。

5. 把475μL 的空白血清(已加热、pH 为 7.4)加到一批标记的 1.7mL 的聚丙烯微型离心管中（每个水平有 2 个，血清 A 和血清 B）。把 25μL 的 1000μg/mL 的标准储液吸移到每个管中，很好地旋转从而制成 50μg/mL 的血清标准。移走 100μL 的血清并用 200μL 4％的三氯乙酸（TCA）进行脱蛋白质，同时旋转从而得到血清时间 0（血清 50，T0）。把血清试管放入摇动的温度为 37℃的水浴中 10 分钟。吸移出 100μL 的血清并用 200μL 4％的三氯乙酸进行脱蛋白质，从而得到血清时间 10 分钟（血清 50，T10）。把 200μL 的血清标准 50μg/mL 吸移到超滤液装置中，它不用三氯乙酸处理，从而测定试样中自由药物（鼠血清 50）。

6. 把血清和标准试样移到标记的 Amicon 无中心微量分配过滤器，并离心：1900g，25℃，时间为 10 分钟。提取的血清试样（T0 和 T10）被旋转下沉，而上层清液则加入高效液相层析管瓶。

7. 把 100μL 的超滤液试样和 100μL 的 0.2M 乙酸混合在一起，从而稳定超滤液中的化合物。

8. 把所有稳定的超滤液溶液移到一个标记的自动注射器高效液相层析管瓶帽上（带有聚四氟乙烯隔膜），并注射到高效液相层析装置上。

计算:

在加权线性回归中使用了峰高度或峰面积。

与人血清蛋白质的高水平的结合限制了在体内具有抗菌活性的化合物的浓度。因而优选与人血清结合水平≤90％的化合物。介

绍于表 2 中的数据表明，在 7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸（它们是本发明的主题，并测定了它们与人血清的结合）中，除了化合物 23 和 29 之外，结合水平是在所希望的范围之内。更优选的是与人血清蛋白质结合水平≤80％的化合物，这提供了在体内更高浓度的具有抗菌活性的未结合化合物。介绍于表 2 中的数据表明，化合物 **3**，**14**，**17**，**18**，**19** 和 **25** 与人血清蛋白质的结合水平≤80％。

化合物在鼠血清中体外稳定性

一般来说，相对于大多数普遍的头孢菌素而言，7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸类化合物具有较高的化学反应性和对化学或酶分解具有较低的稳定性。研究发现，它们中的许多化合物在鼠血清中具有有限的体外稳定性。在表 2 中显示的结果表示，在鼠血清中保温 60 分钟后，头孢菌素化合物起始数量的损失百分率。

测量头孢菌素化合物在鼠血清中降解程度的程序如下：

在摇动的水浴中和 37℃下预温育新鲜的对照鼠血清（肝素化并冷冻贮存）15 分钟。用试验条测量 pH。然后将 25μL 的 2mg/mL 头孢菌素化合物溶液（在水中）加到每个基体，从而得到 100μL。在 37℃下保温溶液。在加入剂量后的 0、15、30 和 60 分钟取出 100μL 溶液并加入 200μL 4％的三氯乙酸，旋转，在 Eppendorf 微型离心机中以 14,000 转/分的速度离心 10 分钟。将 25μL 的每个上层清液注射到高效液相层析装置上。用 25μL 的 0.2mg/mL 的头孢菌素化合物重复试验。测量了降解，它是作为在时间 t 时的高效液相层析峰面积相对于时间 0 时的峰面积的百分率。

高效液相层析条件：Beckman Ultrasphere C18 柱，5 微米，4.6mm×25cm。1mL/min 的 95％的 0.1M 乙酸铵，pH 为 6，在 20 分

钟内 5％的丙烯腈（ACN）到 75％的缓冲液/有机物。紫外光探测是在 254 和 280nM 处。

在头孢菌素系统中某些 7－酰氨基－取代和 3－杂芳硫基－取代的组合导致改善 7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸化合物的稳定性。这种化合物（表 2）的例子化合物 **3**、化合物 **13**、化合物 **14**、化合物 **15**、化合物 **17**、化合物 **21**、化合物 **23**、化合物 **25** 和化合物 **27**。这些化合物的名称和结构列于上述优选实施例详细描述的第 II 部分。

体内评估

在鼠中的药物代谢动力学评估

7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸类化合物中的某些化合物（比该类化合物的其它化合物）的血清稳定性改善是重要的因素，它们决定了这种化合物具有改善的药物代谢动力学参数。

虽然血清稳定性仅看作是影响化合物从体内的清除率的潜在因素之一，但增加的血清稳定性对某些 7－酰氨基－3－杂芳硫基－3－头孢烯羧酸类化合物的清除率的正效应是明显的（在鼠中测定）。

头孢菌素化合物的清除率的测定是按照下述的实施例程序进行，它用来测定化合物 **17** 的清除率。

从 Hilltop 动物实验室公司（Scottdale, PA）获得了四只雄性猝死（SD）鼠，这些鼠带有 femoral 和颈内静脉导管。这些 femoral 和颈内静脉导管用 10 单位/mL 的肝素盐水溶液填充，并通过每天变化溶液保持其明显（patent）。使用前检疫这些动物至少两天，并保持在 12 小时光照：黑暗的时间表（schedule），并在研究前和研

究期间总能进食和喝水。在下药的那一天，这些动物的体重为 212 ±0.005g（平均值±标准偏差）。

所有动物实验是按照实验室动物照顾和使用的 NIH 指南进行。

在无菌盐水中制备 4mg/mL（活性组分）化合物 17 的甲磺酸盐剂量溶液，用于注射。在预注射 0.2mL 后，在开始通过 femoral 导管灌输（5mL/kg）的 20 分钟内从颈内静脉导管收集血样 20mg/kg。在开始灌输的 5、15、20、25、30 和 45 分钟以及 1、2、3 和 4 小时后，从颈内静脉导管收集血样（0.2mL 等分试样）。血被离心 10 分钟，血清贮存在≤－70℃直到用高效液相层析进行分析。

对来自单个动物的血浆浓度进行拟合，使其适合于两室模型（two-compartment model），该模型具有零阶输入和利用加权非线性回归从中心室进行一阶消除（WinNonlin, Pharsight, Palo Alto, CA）。利用标准方程（Gibaldi M, Perrier D. 1982. 药物代谢动力学（*Pharmacokinetics*），第 2 版，Marcel Dekker 公司，纽约。），从拟合的参数计算药物代谢动力学参数。

效力评估

当与参照抗菌素比较在体外具有高度活性的化合物，需要按照下述程序进一步用鼠模型评估致死细菌存活（lethal bacteremic bacteremic）。

用 2.98×10^7 集落形成单位的金黄色葡萄球菌 ATCC 13709（史密斯扩散（Smith diffuse））腹膜内注射 10 只鼠/组，并在免疫后（post-challenge）0 小时和 2 小时后用连续两倍剂量的新头孢菌素抗菌素、亚胺培南和万古霉素（皮下给药）进行治疗，从而测定半数效应量。从 Charles Rivers 实验室，Hollister, CA 获得雄性

Swiss-Webster 鼠，最初体重为 24.2-26.1g。每笼有 10 只小鼠并能自由喝水和进食。

金黄色葡萄球菌 ATCC 13709（史密斯扩散）在脑－心脏灌输液体培养基（BHIB）（Brain-heart Infusion broth）中和在 37℃下生长过夜。次日早晨，在新鲜的脑－心脏灌输液体培养基进行继代培养并在 37℃下保温 4 至 5 小时。用生理盐水洗涤指数生长期生长细胞一次，并通过在光密度 600nm 处的吸收与预定平板计数（NCCLS，1994）之间的关系，调节到所希望的浓度。细胞悬浮液与相同体积的无菌的 14％猪胃粘蛋白（2）进行混合。在使用前（小于 1 小时）接种物保存在冰浴中。

通过腹膜内注射 0.5mL 的细菌悬浮液对鼠进行免疫。细菌免疫是 2.98×10^7 集落形成单位/鼠。

亚胺培南（Primaxin IV; Lot 7294A）、万古霉素（万古霉素; Lot 8MU60W）和新的头孢菌素抗菌素的制备是通过在无菌水中（1）连续两倍稀释到浓度分别为 0.078-0.005mg/mL、1.2-0.075mg/mL、和 0.3-0.02mg/mL。所有抗菌素是在免疫后 0 小时和 2 小时皮下给药，体积为 0.1mL。所有化合物的浓度是基于生物活性组分的重量。

利用称作“概率值(Nycomed-Salutar)”的程序，采用概率值方法（probit method）（3）计算了半数效应量（ED_{50}）。

在下面表1和表2中以编号形式列出的化合物的名称和结构列于上述优选实施例详细描述的第II部分。

表1.7－酰氨基－3－杂芳硫基头孢烯的抗菌性能

有机体	亚胺培南	1	2	3	4	5	6
金黄色葡萄球菌ATCC29213	≤0.008	0.13	0.25	0.25	0.13	0.25	0.5
金黄色葡萄球菌Co18A($Meth^S$)(lac^-)	0.015	0.25	0.25	0.25	0.13	0.25	0.5
金黄色葡萄球菌PCI($Meth^S$)(lac^+)	0.015	0.25	0.25	0.25	0.13	0.25	0.5
金黄色葡萄球菌ATCC13709($Meth^S$)	≤0.008	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.25
金黄色葡萄球菌Col($Meth^R$)(lac^-)	32	0.5	2	1	2	4	16
金黄色葡萄球菌76($Meth^R$) (lac^+)	32	1	4	1	2	4	16
金黄色葡萄球菌ATCC33593($Meth^R$)	32	1	1	2	1	4	8
金黄色葡萄球菌Spain#356($Meth^R$)	32	1	2	1	2	4	16
溶血葡萄球菌05($Meth^R$)	64	1	4	1	4	8	32
肠球菌faecalis ATCC29212	≤0.25	0.06	0.25	0.13	0.25	0.5	2
肠球菌faecium ATCC35667	4	0.5	4	1	0.25	4	8
肠球菌faeciumVanA(万古霉素^R)	4	2	4	8	0.5	4	8
肠球菌faecalisVanB(万古霉素^R)	0.5	0.25	1	0.25	0.5	1	4
肠球菌faeciumA491(氨苄青霉素^R)	>128	4	>32	>32	--	>32	>32
大肠杆菌ATCC25922	≤0.25	0.5	32	4	4	32	16
绿脓杆菌ATCC27853	1	>32	>32	4	>32	>32	>32

表 1.7－酰氨基－3－杂芳硫基头孢烯的抗菌性能

有机体	亚胺培南	7	8	9	10	11	12
金黄色葡萄球菌 ATCC29213	≤0.008	0.25	1	0.5	0.5	0.06	0.5
金黄色葡萄球菌 Co18A(Meths)(lac-)	0.015	0.25	1	0.25	0.25	0.13	0.5
金黄色葡萄球菌 PCI (Meths)(lac+)	0.015	0.25	1	0.5	0.5	0.13	0.13
金黄色葡萄球菌 ATCC13709(Meths)	≤0.008(原文少≤)	0.25	0.5	0.25	0.13	0.13	0.25
金黄色葡萄球菌 Col(MethR)(lac-)	32	2	16	2	2	0.5	1
金黄色葡萄球菌 76(MethR) (lac+)	32	2	16	4	2	0.5	1
金黄色葡萄球菌 ATCC33593(MethR)	32	2	8	4	2	0.5	1
金黄色葡萄球菌 Spain#356(MethR)	32	2	16	4	4	0.5	1
溶血葡萄球菌 05(MethR)	64	2	32	4	4	0.5	2
肠球菌 faecalis ATCC29212	≤0.25	2	8	4	0.13	0.06	--
肠球菌 faecium ATCC35667	4	8	16	8	1	0.5	0.5
肠球菌 faeciumVanA(万古霉素 R)	4	8	32	16	2	4	1
肠球菌 faecalisVanB(万古霉素 R)	0.5	4	16	8	0.25	0.06	0.13
肠球菌 faeciumA491(氨苄青霉素 R)	>128	>32	>32	>32	8	4	4
大肠杆菌 ATCC25922	≤0.25	4	16	0.25	1	2	4
绿脓杆菌 ATCC27853	1	>32	>32	>32	16	2	>32

表 1.7－酰氨基－3－杂芳硫基头孢烯 s 的抗菌性能

有机体	亚胺培南	13	14	15	16	17	18
金黄色葡萄球菌 ATCC29213	≤0.008	0.25	0.13	0.13	0.13	0.25	0.13
金黄色葡萄球菌 Co18A(Meths)(lac-)	0.015	0.25	0.25	0.125	0.25	0.25	0.13
金黄色葡萄球菌 PCI (Meths)(lac+)	0.015	0.25	0.13	0.13	0.13	0.25	0.13
金黄色葡萄球菌 ATCC13709(Meths)	≤0.008	0.13	0.13	0.06	0.13	0.25	0.13
金黄色葡萄球菌 Col(MethR)(lac-)	32	0.5	1	0.5	1	1	1
金黄色葡萄球菌 76(MethR) (lac+)	32	1	1	0.5	1	1	1
金黄色葡萄球菌 ATCC33593(MethR)	32	1	1	0.5	1	1	1
金黄色葡萄球菌 Spain#356(MethR)	32	1	1	0.5	1	1	1
溶血葡萄球菌 05(MethR)	64	1	2	1	1	2	2
肠球菌 faecalis ATCC29212	≤0.25	0.06	1	0.06	0.06	1	0.13
肠球菌 faecium ATCC35667	4	0.5	0.5	0.25	0.5	1	0.5
肠球菌 faeciumVanA(万古霉素 R)	4	1	1	0.5	4	2	1
肠球菌 faecalisVanB(万古霉素 R)	0.5	0.13	0.25	0.06	0.06	0.5	0.25
肠球菌 faeciumA491(氨苄青霉素 R)	>128	8	32	4	16	>32	32
大肠杆菌 ATCC25922	≤0.25	4	1	4	4	1	0.5
绿脓杆菌 ATCC27853	1	32	>32	>32	1	>32	>32

表 1: 7－酰氨基－3－杂芳硫基头孢烯 s 的抗菌性能

有机体	亚胺培南	19	20	21	22	23	24
金黄色葡萄球菌 ATCC29213	≤0.008	0.5	0.25	0.13	0.25	0.13	0.25
金黄色葡萄球菌 Co18A(Meths)(lac-)	0.015	0.5	0.25	0.25	0.25	0.13	0.5
金黄色葡萄球菌 PCI (Meths)(lac+)	0.015	0.5	0.25	0.25	0.13	0.13	0.25
金黄色葡萄球菌 ATCC13709(Meths)	≤0.008	0.5	0.13	0.13	--	0.06	0.25
金黄色葡萄球菌 Col(MethR)(lac-)	32	2	0.5	1	2	1	1
金黄色葡萄球菌 76(MethR) (lac+)	32	2	1	1	2	2	1
金黄色葡萄球菌 ATCC33593(MethR)	32	2	1	1	2	1	2
金黄色葡萄球菌 Spain#356(MethR)	32	2	1	1	2	2	2
溶血葡萄球菌 05(MethR)	64	4	2	2	4	4	2
肠球菌 faecalis ATCC29212	≤0.25	0.5	0.06	0.13	0.13	0.25	0.25
肠球菌 faecium ATCC35667	4	2	0.5	1	0.25	2	1
肠球菌 faeciumVanA(万古霉素 R)	4	4	0.25	2	1	2	2
肠球菌 faecalisVanB(万古霉素 R)	0.5	1	0.13	0.5	0.25	0.5	0.5
肠球菌 faeciumA491(氨苄青霉素 R)	>128	ü 32	8	32	8	--	32
大肠杆菌 ATCC25922	≤0.25	4	8	4	4	16	16
绿脓杆菌 ATCC27853	1	>32	>32	32	>32	>32	>32

表 1.7－酰氨基－3－杂芳硫基头孢烯 s 的抗菌性能

有机体	亚胺培南	25	26	27	28	29
金黄色葡萄球菌 ATCC29213	≤0.008	0.25	0.06	0.5	0.5	0.125
金黄色葡萄球菌 Co18A(Meths)(lac-)	0.015	0.13	0.06	0.25	0.25	0.125
金黄色葡萄球菌 PCI (Meths)(lac+)	0.015	0.13	0.06	0.5	0.5	0.25
金黄色葡萄球菌 ATCC13709(Meths)	≤0.008	0.13	0.06	0.25	0.13	0.125
金黄色葡萄球菌 Col(MethR)(lac-)	32	1	0.25	8	8	1
金黄色葡萄球菌 76(MethR) (lac+)	32	1	0.5	8	8	1
金黄色葡萄球菌 ATCC33593(MethR)	32	1	0.5	8	8	1
金黄色葡萄球菌 Spain#356(MethR)	32	1	0.5	16	8	2
溶血葡萄球菌 05(MethR)	64	2	0.5	16	16	2
肠球菌 faecalis ATCC29212	≤0.25	0.13	0.06	2	0.5	0.25
肠球菌 faecium ATCC35667	4	0.5	0.5	8	4	2
肠球菌 faeciumVanA(万古霉素 R)	4	1	1	8	8	4
肠球菌 faecalisVanB(万古霉素 R)	0.5	0.25	0.06	2	2	0.5
肠球菌 faeciumA491(氨苄青霉素 R)	>128	32	16	>32	>32	>32
大肠杆菌 ATCC25922	≤0.25	1	4	4	32	16
绿脓杆菌 ATCC27853	1	>32	4	>32	>32	>32

表 2. 血清效应和 7－酰氨基－3－杂芳硫基头孢烯在体内的性能

化合物	血清结合[a]			人血清结合效应[b]	在鼠血清中的稳定性[c]	药物代谢动力学[d]		对鼠败血症的效力	
	鼠	猕猴	人类			清除率(L/h/kg)	剂量(mg/kg)	剂量(mg/kg)/%成活率	半数效应量
Vanf			55	2				10/100 5/100 2.5/60 1.25/20 0.625/10	2.41
1				64					
2				4					
3	6	93	88	4	3%	0.95	27.5	2.5/100 1.25/90 0.625/90 0.312/50 0.165/40 0.078/30	0.39
4				3					
5				4					
6				128					
7									
8				128					
9				2					
10				1					
11			83	4	47%				
12				256					
13	85		90	2	9%	0.79	20.0	5/100 2.5/100 1.25/100 0.625/100 0.312/30	<0.31
14			60	2	10%			5/100 2.5/100 1.25/100 0.625/100 0.312/90	<0.31
15	76	88	83	2	38%				
16				1					
17	74	81	66	2	2%	0.5	16.4	2.0/100 1.0/100 0.5/50 0.25/20 0.12/10	0.39

接续上页

化合物	血清结合[a]			人血清结合效应[b]	在鼠血清中的稳定性[c]	药物代谢动力学[d]		对鼠败血症的效力	
	鼠	猕猴	人类			清除率(L/h/kg)	剂量(mg/kg)	剂量(mg/kg)/%成活率	半数效应量
18	55	67	66	2	23%	2.17	20.0	5/100 2.5/100 1.25/100 0.625/60 0.312/30	0.46
19	76	83	68	2	26%	1.25	42.5	1.25/100 0.625/80 0.312/20 0.156/20 0.078/20	1.29
20	71	77	84	3	70%	1.59	20.0	2.5/80 1.25/58 0.625/30 0.312/10 0.156/20	1.00
21	97	97	90	2	3%	0.73	20.0	5/80 2.5/80 1.25/70 0.625/0 0.312/0	0.79
22			82	4				5/100 2.5/100 1.25/40 0. 625/30 0.312/30	0.83
23	77	93	94		19%	0.81	20.0	5/100 2.5/100 1.25/100 6.25/70 0.312/40	0.39
24	52		88		66%	2.85	20.0	10/100 5/100 2.5/100 1.25/90 0.625/30	0.76
25	35	55	47	1	45%	1.12	20.0	5/100 2.5/100 1.25/100 0.625/100 0.312/80	<0.31
26				2					
27				4					
28									
29			97						

化合物	血清结合[a]			人血清结合效应[b]	在鼠血清中的稳定性[c]	药物代谢动力学[d]		对鼠败血症的效力	
	鼠	猕猴	人类			清除率(L/h/kg)	剂量(mg/kg)	剂量(mg/kg)/%成活率	半数效应量
Imip[g]				2	20%			0.625/100 0.312/100 0.156/100 0.078/40 0.039/20	0.07

符号说明

a. 通过高效液相层析测定的化合物与血清结合的百分数（详情参见“血清结合测定”）。

b. 针对金黄色葡萄球菌 ATCC29213，有和没有人血清加入时测定的最小抑制浓度值的比例。

c. 正如由高效液相层析所测定的，在曝露于鼠血清 60 分钟后的损失百分率（详情参见“化合物在鼠血清中的体外稳定性”）。

d. 在给定剂量测定的在鼠中的清除率。

e. 在治疗实验感染鼠时的效力（详情参见“效力评估”）。

f. 万古霉素

g. 亚胺培南

结论

本领域技术人员将容易知道，本发明非常适合于实施和达到目的，并能获得所述的和本发明内在的益处。在本说明书中描述的分子络合物（complex）、方法、程序、处理、分子、特定化合物和优选实施例是示范性的，而不是对本发明范围的限制。对本领域技术人员来说，各种调整包括在本发明的精神和范围内，正如本发明的权利要求范围所规定的。

很显然，对本领域技术人员来说，可以对本发明进行改进和变化替代物，但并没有偏离本发明的范围和精神。

在说明书中提及的所有专利和文献是表示与本发明有关的本领域技术人员的水平。所有专利和出版物作为参考文献结合于此作为参考。

在本说明书中概要描述的本发明可在缺乏任何要素或多个要素、限制或多个限制的情况下实施，对此本说明书并没有特别描述。因此，例如，在每个例子中，术语“包括”、“基本由…组成”和“由…组成”中的任何一个可被其他两个的任何一个所替换。所使用的术语和表述是作为描述术语而加以使用而不是限制性的，因而在使用这类术语和表述时并不是想排除任何所描述特点的等价物或其一部分，应当认识到在本发明权利要求的范围内各种改进是可能的。因而，应当明白，虽然本发明是通过优选实施例和可选的特点加以披露，但本，领域技术人员可以利用本说明书所披露概念的改进和变化形式，这类改进和变化被认为是在本发明权利要求的范围内。

此外，本发明的特点和方面在用马库什权组术语加以描述，本领域技术人员应当明白，本发明也是以任何单个组成或马库什组的亚组进行描述的。例如，如果 X 被描述为选自由溴、氯、和碘所组成的组，要求 X 是溴和要求 X 是溴和氯则是完全的描述。

这里概括性地和一般性地描述了本发明。在一般披露内的每个更窄的种类和下位概念也构成本发明的一部分。这包括本发明的一般描述，有附带条件、或否定限制以从类属中除去任何主项，不管删去的材料是否在本说明书中加以特别叙述。

其他实施例在所附权利要求内。