

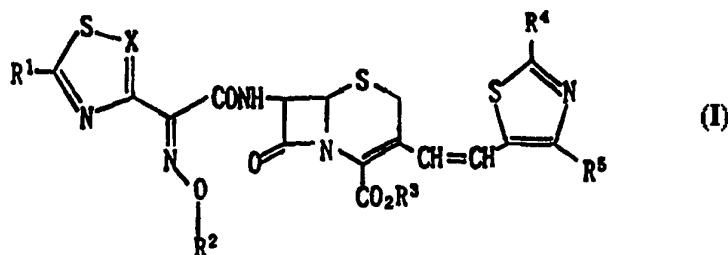


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6 C07D 501/24, A61K 31/545	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/09171  (43) 国際公開日 1995年4月6日 (06.04.95)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01618</p> <p>(22) 国際出願日 1994年9月29日 (29. 09. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/243324 1993年9月29日(29. 09. 93) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. ) (JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 塩川宗二郎 (SHIOKAWA, Sohjiro) (JP/JP) 渥美國夫 (ATSUMI, Kunio) (JP/JP) 岩松勝義 (IWAMATSU, Katsuyoshi) (JP/JP) 田村 淳 (TAMURA, Atsushi) (JP/JP) 柴原聖至 (SHIBAHARA, Seiji) (JP/JP) 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 八木田 茂, 外 (YAGITA, Shigeru et al.) 〒105 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (DE, ES, FR, GB, IT).</p>	<p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : NOVEL CEPHALOSPORIN DERIVATIVE

(54) 発明の名称 新規セファロsporin誘導体

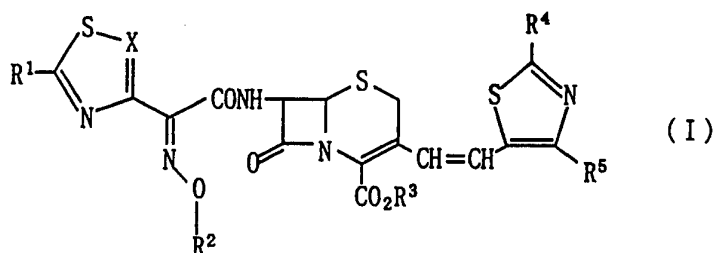


## (57) Abstract

A cephalosporin derivative as a cephem compound having an excellent antibacterial activity and being useful as a remedy for various bacterial infections. It has an (un)substituted 2-(5-thiazolyl)vinyl group at the 3-position and is represented by general formula (I) wherein X represents CH or N; R<sup>1</sup> represents amino which may be protected; R<sup>2</sup> represents hydrogen or a hydroxyimino-protecting group; R<sup>3</sup> represents hydrogen, salt-forming cation or a carboxyl-protecting group; R<sup>4</sup> represents hydrogen; and R<sup>5</sup> represents hydrogen, lower alkyl, halogenated (lower) alkyl or halogen.

(57) 要約

優れた抗菌活性を有し、各種の細菌感染症の治療薬として有用なセフェム化合物として、次式(I)で示される3位に置換又は無置換の2-(5-チアゾリル)ビニル基を有するセファロsporin誘導体が合成された。



(式中、XはCHもしくはNであり、R<sup>1</sup>はアミノ基又は保護されたアミノ基であり、R<sup>2</sup>は水素原子であるか又はヒドロキシイミノ基の保護基であり、R<sup>3</sup>は水素原子、塩形成カチオン又はカルボキシル保護基であり、R<sup>4</sup>は水素原子であり、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロ-(低級)アルキル基又はハロゲン原子を表す)。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CJ	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ			PL	ポーランド		

## 明 細 書

## 新規セファロスポリン誘導体

## 技術分野

本発明は有用な抗菌活性を有する新規なセフェム化合物、詳しくはセファロスポリン誘導体及びその製薬学的に許容される塩とエステルに関する。

## 背景技術

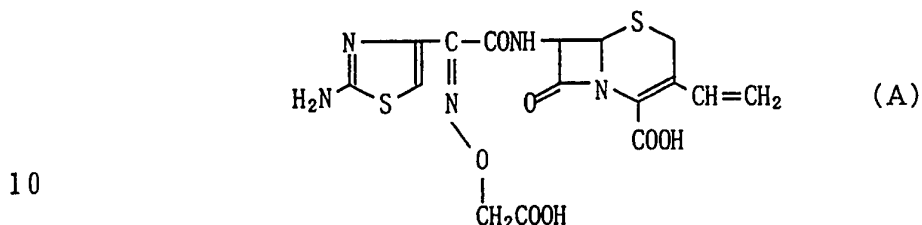
セファロスポリン系抗生物質は細菌に優れた抗菌活性を有しかつ哺乳類に対して低い毒性を有することから哺乳類の細菌感染症の治療に極めて有効な薬剤である。

グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌活性を示す種々の半合成セファロスポリン誘導体がすでに合成され市販されて、各種の細菌の感染性疾病の治療剤として臨床に用いられている。しかしながら、既知のセファロスポリン誘導体のなかで、緑膿菌や変形菌に対してすぐれた抗菌活性を示す誘導体は数少ない。また既知のセファロスポリン誘導体の多くは耐性菌により産生される $\beta$ -ラクタマーゼに対して不安定であり、現在臨床上問題とされている各種の耐性菌に対する抗菌活性が低い欠点及びその他の欠点がある。また、既存のセフェム系の抗菌性化合物の多くは、注射剤として開発されたものが主であるから、経口投与した場合、体内への吸収率が悪く、十分な治療有効性を示さないという欠点も有していた。近年、セフェム

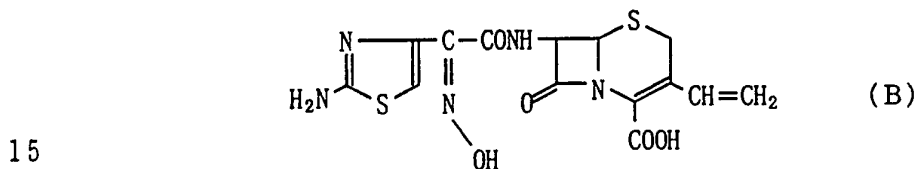
- 2 -

環の 7 位にアミノチアゾリルアセチル基を有するセファロsporin 誘導体の数多くが強い抗菌力と  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性を持つことから、研究され開発されている。

5 例え、セフェム環の 7 位にアミノチアゾリルアセチル基を有し且つ 3 位に  $\beta$ - (置換又は非置換) ビニル基を有する既知のセフェム化合物には、次式 (A)

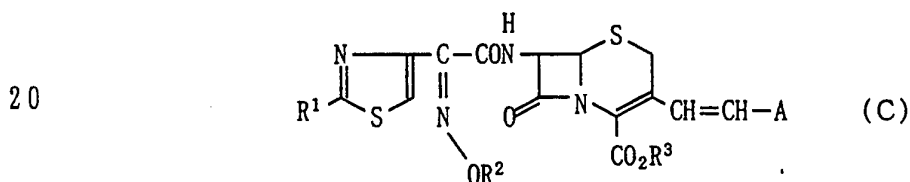


で示されるセフィキシム (Cefixime) と、次式 (B)



で示されるセフジニール (Cefdinir) がある。

また、次の一般式 (C)



[式中、 $R^1$  はアミノ基又は保護されたアミノ基であり；  
 $R^2$  は低級アルキル基、カルボキシメチル基又は保護されたカルボキシメチル基であり； $R^3$  は水素原子、塩生

25

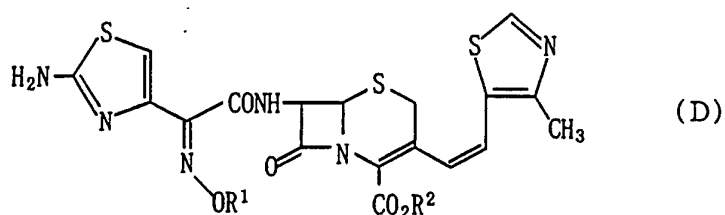
- 3 -

成カチオン又はカルボキシル保護基であり、：そして  
Aはフェニル基、低級アルキル-フェニル基、低級アル  
コキシ-フェニル基又はハローフェニル基、あるいは  
フリル基、ニトロフリル基、又はハローフリル基、  
5あるいはチアゾリル基、低級アルキル-チアゾリル基  
又はハローチアゾリル基、若しくはチアゾリル環上の  
3位以外の位置に低級アルキル基の1個を置換基とし  
て有することができ且つチアゾリオ基中の3位の第4  
級窒素原子に配位する陰イオン性のカウンターイオン  
10を有する3-低級アルキル-チアゾリオ基を表わす〕  
で示されるセフェム化合物（シン異性体）又はその塩  
又はそのエステルが知られている（特公平3-64503号、  
欧州特許第0175610号及び米国特許第4,839,350号参  
照）。一般式（C）の化合物の一例には、7-[2-メ  
15トキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イ  
ル)アセトアミド]-3-[2-(4-メチルチアゾ  
ール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カル  
ボン酸（シン異性体、シス異性体）（以下、ME1206化  
合物と略記される）がある。このME1206化合物のピバロ  
20イルオキシメチルエステル（以下、ME1207化合物と略  
記される）は一般名セフジトレン ピボキシル  
（Cefditoren pivoxil）として知られる。

更に、次の一般式（D）

25

- 4 -



5           〔式中、 $R^1$ は低級( $C_1 \sim C_6$ )アルキル基であり、 $R^2$ は生  
 体内で加水分解により脱離できるエステル形成基であ  
 り、しかも4-メチルチアゾリル基とセフェム環とは、  
 セフェム環の3位にある置換ビニル基の炭素-炭素2  
 重結合に関してシス位にある〕で示されるセフェム化  
 10 合物のシン異性体は経口投与時の吸収性が高いことが  
 知られる(米国特許第4,918,068号及び欧州特許第023  
 6231号参照)。

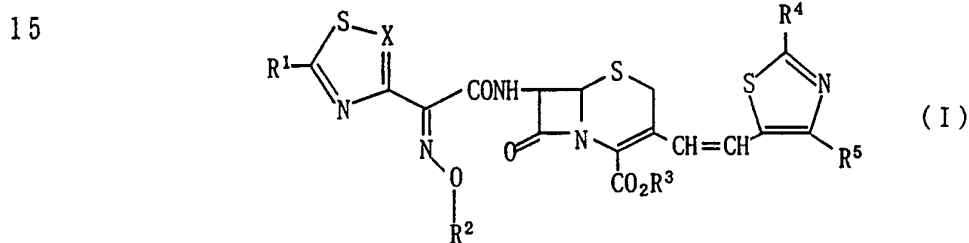
本発明者らは、セフィキシム、セフジニール及びME  
 1206化合物よりも向上された抗菌活性をもち且つその  
 15 他の優れた性質をもつ新規なセファロsporin誘導体  
 を提供することを目的として鋭意研究を続けた。その  
 結果、セフェム環の3位に $\beta$ - (4-置換又は非置換  
 チアゾール-5-イル)ビニル基を有し且つセフェム  
 環の7位に2-(2-アミノチアゾール-4-イル)  
 20 アセトアミド基又は2-(5-アミノ-1,2,4-  
 チアジアゾール-3-イル)アセトアミド基を有し、  
 しかも7位の側鎖中のアシル基の $\alpha$ 位にヒドロキシイ  
 ミノ基(保護されていてもよい)を置換基として導入  
 してあるセファロsporin誘導体であって、後記の一  
 25 般式(I)で総括的に表しうる新規なセファロsporin

誘導体を合成することに成功した。

そして本発明者らは後記の一般式(I)で示される新規セファロスポリン系化合物は極めて広範囲の抗菌スペクトルを有すること、そしてグラム陽性菌及びグラム陰性菌並びに各種の耐性菌に対しても強い抗菌活性を示し、またセフィキシム、セフジニール及びME1206化合物よりも優れた抗菌活性を有すること、特に黄色ブドウ球菌のみならず、前記の3種のセフェム化合物が抗菌活性を実質上示さない腸球菌フェカリス(Enterococcus faecalis)に対しても極めて強い抗菌活性を示すことを見出した。これらの知見に基づいて本発明を完成した。

#### 発明の開示

すなわち、第1の本発明によると、次の一般式(I)



[式中、XはCHもしくはNであり、R<sup>1</sup>はアミノ基又は保護されたアミノ基であり、R<sup>2</sup>は水素原子であるか又はヒドロキシイミノ基の保護基であり、R<sup>3</sup>は水素原子、塩形成カチオン又はカルボキシル保護基であり、R<sup>4</sup>は水素原子であり、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロ- (低級) アルキル基又はハロゲン原子を表わす]

20

25

で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその製

薬学的に許容できる塩又はエステルが提供される。

式(I)の本発明化合物において、セフェム環の3位に置換したビニル基の $\beta$ 位に結合しているチアゾリル基は、そのチアゾール環上に全く置換基を持たないチアゾール-5-イル基であるか、若しくは4-低級アルキルチアゾール-5-イル基、4-ハロチアゾール-5-イル基あるいは4-ハロ(低級)アルキルチアゾール-5-イル基であることができる。式(I)の本発明化合物には、3位の置換ビニル基の置換基の位置に依存する(E)異性体(すなわちトランス異性体)と(Z)異性体(すなわちシス異性体)があり、本発明は(E)異性体、又は(Z)異性体又はそれらの混合物を包含する。

上記及び下記の説明において示される種々の用語の定義と、それら定義された用語に含まれる適当な例を詳細に説明すると次のとおりである。

用語「低級アルキル基」又は「低級アルコキシ基」における「低級」なる語は特にことわりのないかぎり炭素原子1~6個のものであることを意味するものとする。式(I)の化合物において $R^1$ が保護されたアミノ基である場合、アミノ基の保護基とは、第3級ブトキシカルボニル基のごとき低級アルコキシカルボニル基、又はホルミル基、クロロアセチル基のごときハロー低級アルカノイル基、もしくはトリチル基などの、酸加水分解又は加水素分解により容易に脱離できる通常のアミノ保護基である。 $R^2$ がヒドロキシイミノ基の保護

基である場合、これはトリチル基、メトキシメチル基  
のごとき低級アルコキシ-低級アルキル基、又はメト  
キシエトキシメチル基のごとき低級アルコキシ-低級  
アルコキシ-低級アルキル基のような酸加水分解によ  
り容易に脱離できるヒドロキシイミノ保護基である。

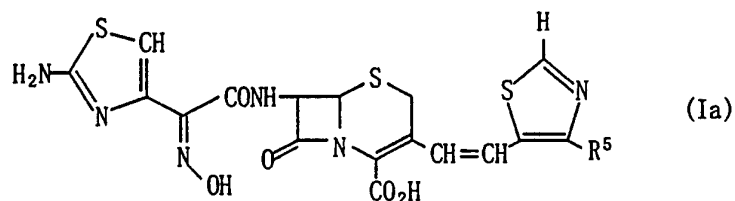
5  $R^3$ が塩形成カチオンである場合、アルカリ金属塩、  
アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等のカチオンが  
挙げられる。また $R^3$ がカルボキシル保護基である場合、  
かかる保護基として、アリル (allyl) 基、低級アルコ  
キシメチル基、低級アルキルチオメチル基、低級アル  
10 カノイルオキシメチル基又は低級アルコキシ置換ベン  
ジル基 (例えば p-メトキシベンジル基) である、セ  
ファロスポリンの4位カルボキシル基の保護に通常用  
いられるカルボキシル保護基が挙げられる。

15 式(I)の本発明化合物がエステルの場合には、  
 $R^3$ は生体内で加水分解できて脱離できる代謝的に  
不安定なエステル形成基として、低級アルコキシカル  
ボニルオキシアルキル基、低級アルキルカルボニルオ  
キシアルキル基、及び置換基 (例えば5-低級アルキ  
20 ル基) を有してもよい (2-オキソ-1, 3-ジオキ  
ソレン-4-イル) メチル基その他が挙げられる。 $R^5$   
がハロー (低級) アルキル基又はハロゲン原子である  
場合、かかるハロ置換基又はハロゲン原子としては、  
フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げ  
25 られるが、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

第1の本発明による式(I)のセフェム化合物又はその塩又はエステルは、下記に示す式(Ia)のセフェム化合物、式(Ib)のセフェム化合物及び式(Ic)のセフェム化合物、あるいはこれらの塩又はエステルを

5

(1) 次式 (Ia)

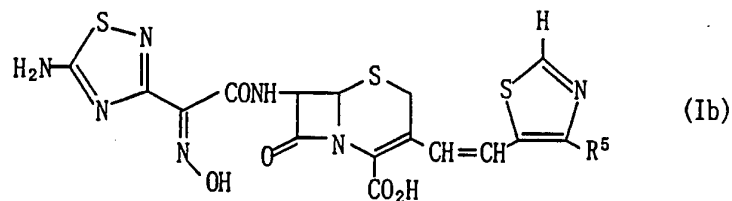


10

[式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロー（低級）アルキル基又はハロゲン原子を表わす]で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその4位カルボキシル基における製薬学的に許容できる塩又はエステ

15

(2) 次式 (Ib)

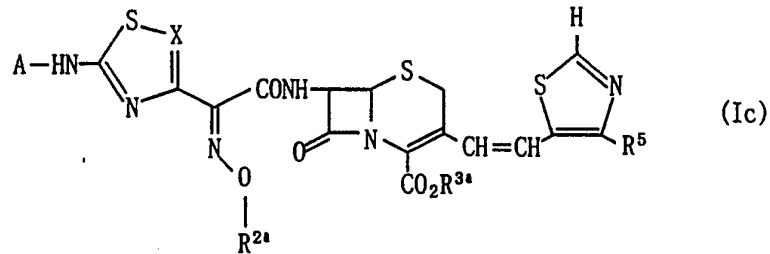


20

[式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロー（低級）アルキル基又はハロゲン原子を表わす]で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその4位カルボキシル基における製薬学的に許容できる塩又はエステ

25

## (3) 次式 (Ic)



5

〔式中、XはCHもしくはNであり、Aはアルコキシカルボニル基、ホルミル基、ハロー（低級）アルカノイル基及びトリチル基から選ばれる酸加水分解又は加水素分解により容易に脱離できるアミノ保護基であり、

10 R<sup>2a</sup>はトリチル基、低級アルコキシ-低級アルキル基及び低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル基より選ばれる酸加水分解により容易に脱離できるヒドロキシイミノ保護基であり、R<sup>3a</sup>はアリル基、低級アルキル基、低級アルコキシメチル基、低級アルキル

15 チオメチル基、低級アルカノイルオキシメチル基及び低級アルコキシ置換ベンジル基から選ばれるカルボキシル保護基であり、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロー（低級）アルキル基又はハロゲン原子である〕

で示される官能基が保護されたセフェム化合物。

20

式 (Ia) のセフェム化合物又はその塩又はそのエステルの具体的な例には、7-[2-ヒドロキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[2-(4-クロロチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボン酸（シス異性体）（シス異性体）；7-[2-ヒドロキシイミ

25

- 10 -

ノー 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセト  
 アミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチルチア  
 ゴール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カ  
 ルボン酸 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) ; 7 - [ 2 -  
 5 ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4  
 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - メチルチ  
 アゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 -  
 カルボン酸 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) ; 7 - [ 2  
 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール -  
 10 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール  
 - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン  
 酸 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) ; 又は 7 - [ 2 - ヒド  
 ロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イ  
 ル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( チアゾール - 5 -  
 15 イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ( シ  
 ン異性体 ) ( トランス異性体又はシス異性体とトランス  
 異性体との混合物 ) ; あるいはこれらセフェム化合物  
 のナトリウム塩、あるいはピバロイルオキシメチルエ  
 ステル、アセトキシメチルエステル、1 - アセトキシ  
 20 エチルエステル、1 - ( エトキシカルボニルオキシ )  
 エチルエステル、( 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレ  
 ン - 4 - イル ) メチルエステル又は ( 5 - メチル - 2  
 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル ) メチル  
 エステルがある。

25 式 ( Ib ) のセフェム化合物又はその塩又はそのエス

テルの具体的な例には、7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ  
- 2 - ( 5 - アミノ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール -  
3 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロ  
チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4  
5 - カルボン酸 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) ; 7 - [ 2  
- ヒドロキシイミノ - 2 - ( 5 - アミノ - 1 , 2 , 4  
- チアジアゾール - 3 - イル ) アセトアミド ] - 3 -  
[ 2 - ( 4 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イ  
ル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 ( シン  
10 異性体 ) ( シス異性体 ) ; 7 - [ 2 - ヒドロキシイミ  
ノ - 2 - ( 5 - アミノ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール  
- 3 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - メチ  
ルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム -  
4 - カルボン酸 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) ; 又は 7  
15 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 5 - アミノ - 1 ,  
2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル ) アセトアミド ]  
- 3 - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3  
- セフェム - 4 - カルボン酸 ( シン異性体 ) ( シス異性  
体 ) ; あるいはこれらセフェム化合物のナトリウム塩、  
20 あるいはピバロイルオキシメチルエステル、アセトキ  
シメチルエステル、1 - アセトキシエチルエステル、  
1 - ( エトキシカルボニルオキシ ) エチルエステル、  
( 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル ) メ  
チルエステル又は ( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3  
25 - ジオキソレン - 4 - イル ) メチルエステルがある。

式(Ic) のセフェム化合物の具体的な例には、7 -  
[2 - トリチルオキシイミノ - 2 - (2 - トリチルア  
ミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 -  
[2 - (4 - クロロチアゾール - 5 - イル) ビニル]  
5 - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 p - メトキシベンジ  
ルエステル (シン異性体)(シス異性体) ; 7 - [2 -  
トリチルオキシイミノ - 2 - (2 - トリチルアミノチ  
アゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 -  
(4 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イル) ビ  
10 ニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 p - メトキシ  
ベンジルエステル (シン異性体)(シス異性体) ; 7 -  
[2 - トリチルオキシイミノ - 2 - (2 - トリチルア  
ミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 -  
[2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル]  
15 - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 p - メトキシベンジ  
ルエステル (シン異性体)(シス異性体) ; 7 - [2 -  
トリチルオキシイミノ - 2 - (2 - トリチルアミノチ  
アゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 -  
(チアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3 - セフェム -  
20 4 - カルボン酸 p - メトキシベンジルエステル (シン  
異性体)(シス異性体又はトランス異性体又はシス体と  
トランス体との混合物) ; 7 - [2 - トリチルオキシ  
イミノ - 2 - (5 - トリチルアミノ - 1, 2, 4 - チ  
アジアゾール - 3 - イル) アセトアミド] - 3 - [2 -  
25 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3

ーセフェムー4ーカルボン酸 pーメトキシベンジルエ  
エステル (シン異性体) (シス異性体) ; 又は 7ー [ 2ー  
トリチルオキシイミノー2ー ( 5ートリチルアミノー  
1, 2, 4ーチアジアゾールー3ーイル) アセトアミ  
5 ド]ー3ー [ 2ー ( 4ートリフルオロメチルチアゾー  
ルー5ーイル) ビニル]ー3ーセフェムー4ーカルボ  
ン酸 pーメトキシベンジルエステル (シン異性体) (シ  
ス異性体) 等がある。

第1の本発明による一般式(I)のセフェム化合物は、  
10 式 (Ia) の化合物及び式 (Ib) の化合物を含めて、そ  
れらの製薬学的に許容できる塩の形であることができ  
る。そのような製薬学的に許容される塩の適当な例は、  
通常製薬学的に許容できる非毒性の塩であり、その  
ような塩にはアルカリ金属、たとえばナトリウム、カ  
15 リウムとの塩、及びアルカリ土類金属、たとえばカル  
シウム、マグネシウムとの塩のような金属塩、アンモ  
ニウム塩、製薬学的に許容できる有機塩基、たとえば  
トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ピ  
20 コリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジル  
エチレンジアミンとの塩、ならびに製薬学的に許容で  
きる有機酸、たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、マレ  
イン酸、酒石酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホ  
ン酸、ギ酸、トルエンサルホン酸との塩、またはアミ  
25 ン酸、たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタ  
ミン酸との塩が含まれる。

本発明の一般式 (I) のセファロスポリン誘導体は、  
各種の病原性細菌類に対する強い抗菌活性を有するも  
のである。また経口投与時にかなり良い吸収性を示し、  
さらに投与後の高い血中濃度を与えて保持する性質を  
5 持っている若干の化合物例をも包含する。以下に本発  
明化合物の有利な薬理学的性質を若干の代表的化合物  
について試験例で説明する。

#### 試験例 1

本例では、本発明の一般式 (I) の化合物のうちの  
10 下の代表例の試験化合物の抗菌活性を、常法の倍数希  
釈法で測定された各種の細菌に対する最小発育阻止濃  
度 (MIC,  $\mu\text{g/ml}$ ) を示すことにより例証する。この際  
の測定は、感性ディスク用培地 N (日水製薬社製) に  
供試菌を  $10^6\text{CFU/ml}$  で接種し、 $35^\circ\text{C}$  で 18~20 時間培養  
15 後に評価して行われた。試験化合物は下記の化合物 A  
~ 化合物 F のナトリウム塩である。

(1) 化合物 A :

7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
20 ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 -  
セフェム - 4 - カルボン酸 ( シン異性体 , シス異性体 )  
( 後記の実施例 2 参照 )

(2) 化合物 B :

7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
25 アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -

(4-トリフルオロメチルチアゾール-5-イル) ビニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体, シス異性体) (後記の実施例 5 参照)

(3) 化合物 C :

5        7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体, シス異性体) (後記の実施例 8 参照)

10       (4) 化合物 D :

          7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - (チアゾール - 5 - イル) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体, シス異性体) (後記の実施例 11 参照)

15       (5) 化合物 E :

          7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - (チアゾール - 5 - イル) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体, トランス異性体) (後記の実施例 13 参照)

20       (6) 化合物 F :

          7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 5 - アミノ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル )

25

ビニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 (シン異性体, シス異性体) (後記の実施例16参照)

上記の化合物 A ~ F の最小発育阻止濃度 (MIC,  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の測定値を表 1 に示す。また、比較のため、同様に測定された ME1206 化合物 (Na 塩), セフジニール (Na 塩) (CFDN と略記) 及びセフィキシム (Na 塩) (CFIX と略記) の MIC 値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) も表 1 に示す。

10

15

20

25

25 20 15 10 5

表 1

試験菌株	最小発育阻止濃度(μg/ml)									
	化合物A	化合物B	化合物C	化合物D	化合物E	化合物F	ME1206 (比較)	CFDN (比較)	CFIX (比較)	
スタフィロコッカス・アウレウス ( <i>Sta. aureus</i> ) 209P JC-1	0.10	0.39	0.20	0.10	0.20	0.39	0.39	0.20	12.5	
スタフィロコッカス・アウレウス ( <i>Sta. aureus</i> ) M133*	6.25	6.25	6.25	3.13	6.25	3.13	25	6.25	100	
スタフィロコッカス・アウレウス ( <i>Sta. aureus</i> ) M126*	25	25	25	25	25	50	100	>100	>100	
エンテロコッカス・ヒラエ ( <i>Ent. hirae</i> ) ATCC 8043	12.5	6.25	6.25	12.5	25	25	50	50	>100	
エンテロコッカス・フェカリス ( <i>Ent. faecalis</i> ) W-73	6.25	12.5	12.5	1.56	3.13	25	100	25	>100	
エシェリキア・コリ( <i>E. coli</i> ) 255	12.5	6.25	12.5	6.25	6.25	25	12.5	50	>100	
エシェリキア・コリ( <i>E. coli</i> ) GN206	1.56	1.56	3.13	1.56	0.78	6.25	0.78	25	50	
モルガネラ・モルガニ ( <i>M. morganii</i> ) 1510	12.5	1.56	1.56	12.5	6.25	25	25	25	50	
エンテロバクター・クロアカエ ( <i>E. cloacae</i> ) G-0008	1.56	1.56	0.78	0.78	0.78	1.56	1.56	6.25	0.78	
セラチア・マルセセンス ( <i>Ser. marcescens</i> ) No.1	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78	3.13	0.39	25	0.78	

(注) \*印はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)であることを示す。

試験例 2

化合物 C のピバロイルオキシメチルエステル（後記の実施例 9 の化合物）と化合物 D のピバロイルオキシメチルエステル（後記の実施例 12 の化合物）を、供試化合物としてマウス（ICR 系、雄性、4 週令、1 群 3 匹）に 1 匹当り 0.5mg の投与量で経口投与した。投与方法として供試化合物を 0.2% CMC 水溶液に懸濁した液を経口投与した。

なお、供試化合物（エステル体）はいずれも投与後に消化器から吸収されて生体内で 4 位カルボキシル基上のエステル形成基が容易に脱離して、対応する遊離のカルボン酸の形となる。投与後 0 ~ 4 時間の間に尿中に排泄された遊離のカルボン酸の形の本発明化合物を定量し、尿中回収率を算定した。

定量方法：高速液体クロマトグラフィー法（カラム：Licrosorb RP18 4 φ × 150mm；UV-detector 270nm で検出）で行った。

得られた結果（3 例平均）を表 2 に示す。

表 2

供試化合物（ピバロイルオキシメチルエステル）	尿中回収率（%）
化合物 C	4.6
化合物 D	2.0

試験例 3

- 19 -

本例では、本発明化合物の代表例として前記の化合物 A, B, C, D, E 及び F が皮下注射時に高い血中濃度を維持することを下記の試験法で例証する。

試験方法は次の通りである。すなわち、4週令の  
5 Jcl ; ICR (オス) マウスに、注射用蒸留水にとかした  
2.5mg/ml の供試化合物の水溶液を、皮下投与で0.2ml  
ずつ (0.5mg/マウス) 投与した。投与後 5, 15, 30, 60,  
120 分間の時点で腋下から採血した。採取した血液は  
室温で約 2 時間放置し、遠心分離機で10分間遠心し、  
10 血清を採取した。得られた血清にメタノールを等量加  
え混和し、12000rpm 3 分間遠心し、上清をフィルター  
(サンプレップ LCR13-LH) に通し、HPLC用血清サンプ  
ルとした。HPLCを行って供試化合物の血清中濃度を測  
定した。

15 供試化合物について、薬動力学パラメーターである  
血中半減期と血中濃度曲線下面積 (AUC) (Area under  
the plasma Concentration-time curve) を Gauss-New  
ton法で算出した。

20 比較のために、ME1206化合物も同様に試験した。得  
られた結果を表 3 に示す。

表 3

測定項目	供試化合物 (Na塩の形)						ME1206 (比較)
	化合物 A	化合物 B	化合物 C	化合物 D	化合物 E	化合物 F	
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )	210.8	148.9	249.1	315.5	253.4	163.4	183.6
半減期(hr.)	1.1	0.7	1.4	1.7	1.1	0.9	1.1

5

10

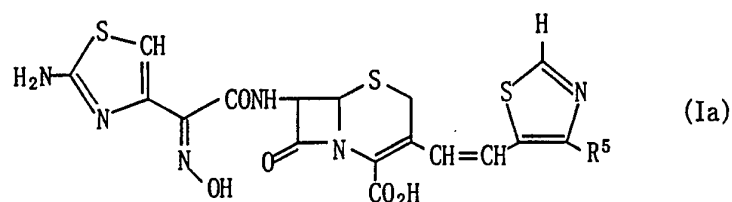
15

20

第1の本発明による一般式(I)のセフェム化合物のうち、官能基の保護基を脱離された化合物、すなわち前記の式(Ia)と式(Ib)のセフェム化合物又はその製薬学的に許容される塩またはエステルは、これを細菌感染症の治療の目的で投与するにあたっては、上記化合物を有効成分として含有し、経口投与、非経口投与又は外用に適した有機または無機質の固体又は液体の担体と混合されて抗菌剤組成物の形に製剤化されうる。

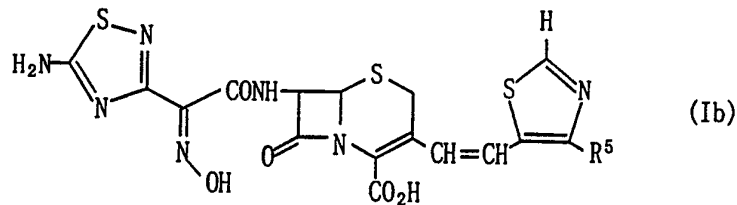
この組成物は慣用の製剤の形であることができる。この様な製剤としては、カプセル、錠剤、軟膏、座薬、溶液、懸濁液、乳剤などが挙げられる。さらに必要により前記製剤に補助剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、緩衝剤その他の通常使用される添加剤を含有させることができる。

従って、第2の本発明によると、次式(Ia)



25

(式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロ-(低級)アルキル基又はハロゲン原子を表す)で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその4位カルボキシル基における製薬学的に許容できる塩又はエステル、あるいは次式 (Ib)



10 (式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロ-(低級)アルキル基又はハロゲン原子を表わす)で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその4位カルボキシル基における製薬学的に許容できる塩又はエステルの  
 15 少なくとも1つを、有効成分として含み、しかも有効成分が製薬学的に許容し得る固体状又は液体状の担体と混和されていることを特徴とする、抗菌性組成物が提供される。

第2の本発明による抗菌性組成物は注射剤、経口剤または坐剤などの製剤の形で投与される。賦形剤および担体としては製薬学上許容されるものが選ばれ、その種類は投与経路や投与方法によって決まる。例えば、  
 20 液状担体として水、アルコールもしくは大豆油、ゴマ油、ミネラル油などの動植物油、または合成油などが用いられる。固体担体としてマルトース、シュクロースなどの糖類、  
 25 リジンなどのアミノ酸類、ヒドロキシ

プロピルセルロースなどのセルロース誘導体、シクロデキストリンなどの多糖類、ステアリン酸マグネシウムなどの有機酸塩などが使用される。

5 注射剤として製剤する場合には、一般に生理食塩水、各種緩衝液、グルコース、イノシトール、マンニトールなどの糖類溶液、エチレングリコール、ポリエチレングリコールなどのグリコール類が望ましい。また、イノシトール、マンニトール、グルコース、マンノース、マルトース、シュクロースなどの糖類、フェニルアラニンなどのアミノ酸類などの賦形剤と共に、凍結乾燥製剤とし、それを投与時に注射用の適当な溶剤、  
10 例えば滅菌水、生理食塩水、ブドウ糖液、電解質溶液、アミノ酸溶液などの静脈投与用液体に溶解して用いることもできる。

15 製剤された組成物中における式(Ia)又は式(Ib)のセフェム化合物の含量は製剤型により種々異なるが、通常は0.1~99重量%、好ましくは1~90重量%である。例えば注射液の場合には、通常0.1~10重量%の有効成分化合物を含むようにすることがよい。経口投与の場合には、前記固体担体もしくは液状担体と共に錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、  
20 液剤、シロップ剤などの形態で用いられる。カプセル、錠剤、顆粒、粉剤の場合、一般に有効成分化合物の含量は3~99重量%、好ましくは5~90重量%であり、  
25 残部は担体である。

本発明による式(I)の有効成分セフェム化合物またはその塩またはエステルの投与量は、患者の年齢、体重、症状、治療目的などにより決定されるが、投与量は感染した細菌を殺滅するのに有効な量である。しかし、その投与量は動物試験の結果など種々の状況を勘案して総投与量が一定量を越えない範囲で、連続的または間歇的に投与できる。

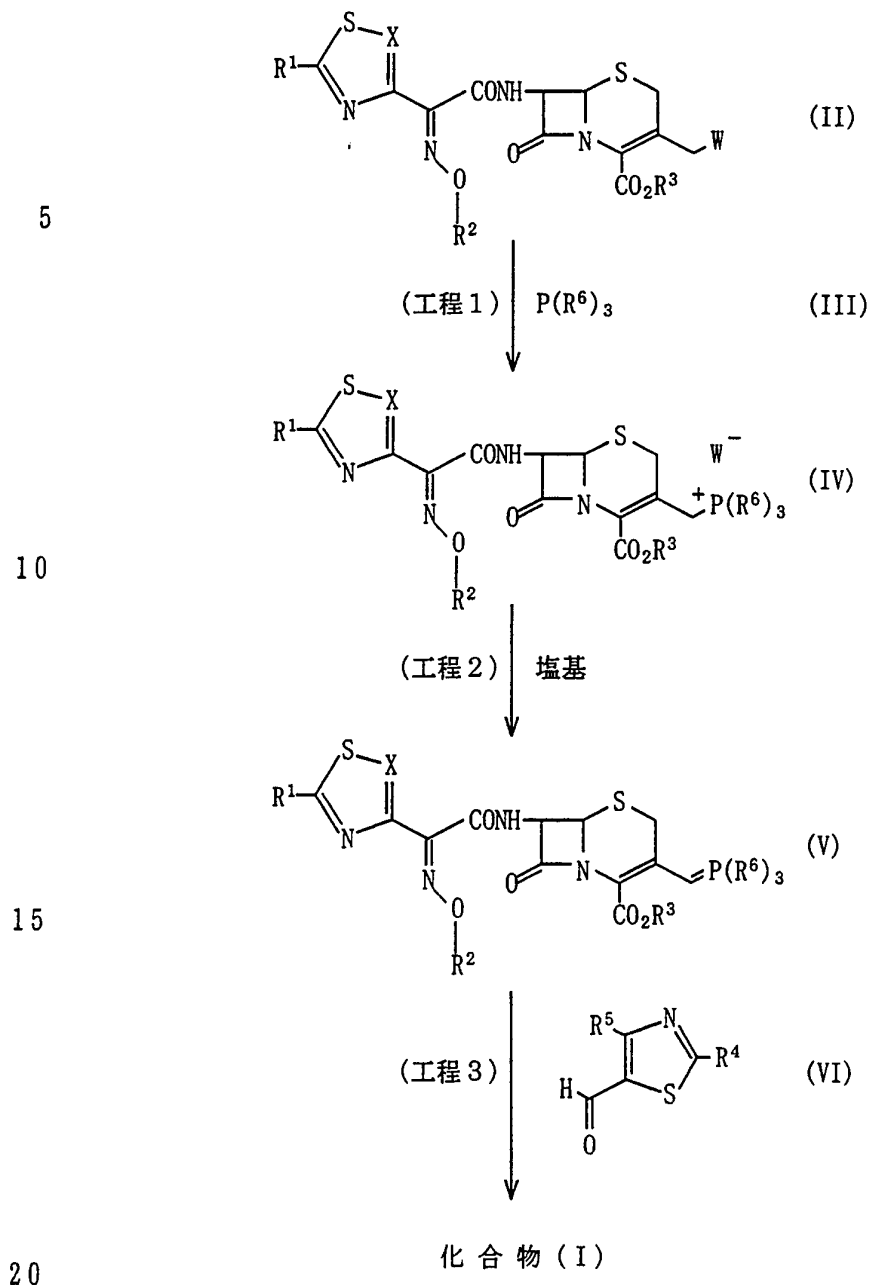
非経口投与の場合におけるその総投与量は投与方法、患者の状況、例えば年齢、体重、性別、食事、併用薬剤などに応じて適宜変更して投与することはもちろんである。一定の条件下における適量と投与回数は、上記の指針を基にして専門医の決定によらなければならない。これらの投与条件は経口投与においても同様である。

本発明の別の要旨においては、前記の式(Ia)のセフェム化合物又は式(Ib)のセフェム化合物あるいはこれの製薬学的に許容できる塩又はエステルを抗菌剤の製造に用いる使用が提供される。

発明を実施するための最良の形態

次に、式(I)の本発明の化合物の製造方法を説明する。これは種々の方法によって製造できるが、下記の反応式で図式的に示した工程1、工程2および工程3からなる製造法A、もしくは後記に示す製造法Bで製造するのが便利である。

製造法 A



上記の反応式で X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は前記と同じであり、R<sup>6</sup> はアリール基、例えばフェニル基であり、W はハロゲン原子を意味する。

25 製造法 A の各工程について詳しく説明すると、次の

とおりである。

### 工程 1

一般式 (II) で示される化合物またはその塩に一般式 (III) で示されるトリ置換ホスフィンを作用させる。

5 化合物 (II) の適当な塩としては、化合物 (I) について例示したものと同一塩基との塩類が使用できる。

この反応は、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、臭化ナトリウム等のアルカリ金属ハライドの様な金属ハライド共存下に実施することが望ましい。反応は、  
10 アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されないが、室温が望ましい。反応生成物として一般式 (IV) で示される化合物が生成し、  
15 これは必要であれば単離してもよい。

### 工程 2

一般式 (IV) で示される化合物またはその塩に塩基を作用させる。化合物 (IV) の適当な塩類としては、化合物 (I) で例示したものと同一塩基との塩類が使用  
20 できる。この工程で使用する塩基としては炭酸水素アルカリ金属（たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、炭酸アルカル金属（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、炭酸アルカリ土類金属（たとえば炭酸カルシウムなど）などの無機塩基  
25 類、またはトリ(低級)アルキルアミン（たとえばトリ

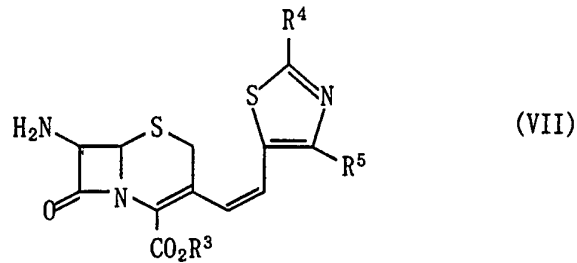
メチルアミン、トリエチルアミン)、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等が挙げられる。この反応は、通常、アセトン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、水またはこれらの混合溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されないが、室温が望ましい。反応生成物として一般式(V)で示される化合物が生成し、これは必要であれば単離してもよい。

### 工程 3

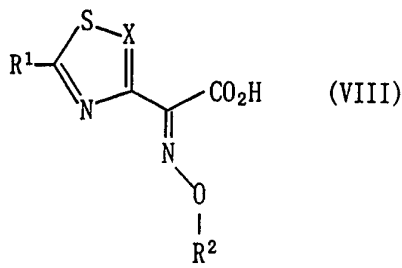
10 一般式(V)で示される化合物またはその塩に一般式(VI)で示されるアルデヒドを作用して縮合させる。化合物(V)の適当な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一塩基との塩類が使用できる。この反応は、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されないが、反応は通常、冷却下ないし室温付近で行われる。これによって、目的とする式(I)の化合物が生成される。また工程2と工程3は順次行なうことなく、化合物(IV)に塩基とアルデヒド(VI)を同時に作用させてもよい。

製造法 B

5



10



化合物 (I)

製造法 B においては、上記の反応式で示すように式 (VII) (式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同じ意味である) で示される化合物、もしくはそのアミノ基における反応性誘導体またはそれらの塩に、式 (VIII) (式中、 $X$ 、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同じ意味である) で示される化合物、もしくはそのカルボキシル基における反応性誘導体またはそれらの塩を反応せしめる。

20

製造法 B の方法で用いられる化合物 (VII) のアミノ基における反応性誘導体の適当な例としては、化合物 (VII) と、アルデヒド、ケトンなどのようなカルボニル化合物との反応によって生成したシッフ塩基型のイミノ誘導体またはその互変異性体であるエナミン型異性体；あるいは化合物 (VII) とビス (トリメチルシリ

25

ル) アセトアミドなどのようなシリル誘導体; あるいは化合物(VII) と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成した誘導体などが挙げられる。化合物(VII) および化合物(VIII) の適当な塩としては、有機酸との塩(たとえば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など) 又は無機酸との塩(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など) のような酸付加塩、アルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など) のような金属塩; アンモニウム塩; 有機アミン塩(たとえばトリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩など) などが挙げられる。

化合物(VIII) のカルボキシル基における反応性誘導体の適当な例としては、酸ハロゲン化物、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。さらに詳細には、酸塩化物、酸臭化物、置換リン酸(たとえばジアルキルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸など)、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、炭酸アルキル(たとえば炭酸メチル、炭酸エチルなど)、脂肪族カルボン酸(たとえばピバリン酸、吉草酸、イソ吉草酸、トリクロロ酢酸など) 又は芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など) のような酸との混合酸無水物; イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの

5 活性アミド；又は活性エステル（たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステルなど）、もしくはN-ヒドロキシ化合物（たとえばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾールなど）とのエステルなどが挙げられる。これらの反応誘導体は使用すべき反応剤(VIII)の種類によって適宜選択される。

製造法Bの方法においては、化合物(VII)と化合物(VIII)の反応は、通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような慣用溶媒又はこの反応に影響を与えない他の有機溶媒中で行われる。これらの溶媒は水と混合して使用してもよい。

25 この反応において、化合物(VIII)を遊離の形また

は塩の形で使用する場合、縮合剤としては、たとえば  
N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド ; N - シ  
クロヘキシル - N' - モルホリノエチルカルボジイミ  
ド ; N - シクロヘキシル - N' - ( 4 - ジエチルアミ  
5 ノシクロヘキシル ) カルボジイミド ; N, N' - ジエ  
チルカルボジイミド ; N, N' - ジイソプロピルカル  
ボジイミド ; N - エチル - N' - ( 3 - ジメチルアミ  
ノプロピル ) カルボジイミド ; N, N' - カルボニル  
ビス ( 2 - メチルイミダゾール ) ; ペンタメチレンケ  
10 テン - N - シクロヘキシルイミン ; ジフェニルケテン  
- N - シクロヘキシルイミン ; エトキシアセチレン ;  
1 - アルコキシ - 1 - クロロエチレン ; 亜リン酸トリ  
アルキル ; ポリリン酸エチル ; ポリリン酸イソプロピ  
ル ; オキシ塩化リン ; 三塩化リン ; 塩化チオニル ; ト  
15 リフェニルホスフィン ; N, N - ジメチルホルムアミ  
ドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化リンとの反  
応によって得られるいわゆるビルスマイヤー試薬など  
が挙げられる。

この反応は、また無機塩基又は有機塩基の存在下に  
20 行なってもよい。このような塩基の例としては、  
炭酸水素アルカリ金属 ( たとえば炭酸水素ナトリウム、  
炭酸水素カリウムなど )、炭酸アルカリ土類金属 ( た  
とえば炭酸カルシウムなど ) などの無機塩基類、また  
はトリ ( 低級 ) アルキルアミン ( たとえばトリメチル  
25 アミン、トリエチルアミン )、ピリジン、N - ( 低級 )

アルキルモルホリン、N, N-ジ（低級）アルキルベンジルアミン等が挙げられる。反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却下ないし加温下に行なわれる。この反応によって、目的とする式(I)の化合物が生成される。

5  
10  
15  
20  
25

なお、以上の方法で得られた本発明による一般式(I)で表され且つ保護基をもつセフェム化合物において、必要であれば常法に従い、保護基の除去を行なってもよい。カルボキシル保護基又はアミノ保護基又はヒドロキシイミノ保護基の除去の方法は、脱離される保護基の種類により適宜選択される。アミノ保護基の脱離反応には加水分解又は加水素分解を行うことができ、またアミノ保護基がアシル基である化合物に対してはイミノハロゲン化剤、次いでイミノエーテル化剤を作用させた後、必要に応じて加水分解する方法等の慣用される任意の方法を適用できる。酸を用いた加水分解の方法はアミノ保護基を脱離させる一般的な方法の一つであり、例えばアルコキシカルボニル基、ホルミル基、トリチル基等の基の脱離に適用される。また使用される酸としては、ギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等がアミノ保護基の種類に応じて適宜選択される。反応は無溶媒下でもまたは水、親水性有機溶媒もしくはそれらの混合溶媒の存在下でも行うことができる。またトリフルオロ酢酸を用いる場合はアニソールの存在下に反応を行ってもよい。カルボキシル保護基の脱離反

5 応には加水分解、還元等の慣用される任意の方法を適用できる。酸を用いた加水分解の方法はカルボキシル保護基を脱離させる一般的な方法の一つであり、例えばシリル基、ジフェニルメチル基及びp-メトキシベンジル基等の如きカルボキシル保護基の脱離に適用される。ヒドロキシイミノ基の保護に用いるメトキシエトキシメチル基のような低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル基は塩化メチレン溶液中で四塩化チタンで処理することにより脱離できる。

10 上記の製造法で得られた式(I)のセフェム化合物が遊離カルボン酸の形である場合には、また必要に応じてカルボキシル基の代謝上不安定な無毒性エステル基への変換をおこなってもよい。代謝上不安定なエステルへの変換の方法はそれ自体公知の慣用されるエステル化方法、たとえばカルボン酸の形のセフェム化合物に導入すべきエステル形成基の反応性誘導体（例えば  
15 ヨーダイドなどのハライド）を溶媒中で反応させる方法である。

以下、本発明を参考例と実施例により説明する。

20 参考例 1

4-トリフルオロメチル-5-チアゾールアルデヒドの製造

4-トリフルオロメチル-5-チアゾールカルボン酸エチルエステル[L. F. Lee et al., J. Heterocycl. Chem., 22, 1621(1985)] 2000mg のトルエン溶液25ml  
25

を -75°C に冷却し、ジイソブチルアルミニウムヒドリ  
ド 1.58 ml を滴下した。同温度で 30 分間攪拌した後、水  
3 ml を加えて室温まで昇温した。1N 塩酸を加えて攪拌  
後酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥した。減圧下濃縮しシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチ  
ル = 3 : 1）で精製して、標題化合物 0.30 mg（収率 19%）  
を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.14(1H, s), 10.29(1H, s)

#### 10 実施例 1

p-メトキシベンジル 7-[2-トリチルオキシ  
イミノ-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-  
イル)アセトアミド]-3-[2-(4-クロロチア  
ゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カ  
ルボキシレート (シン異性体)(シス異性体)の製造  
(製造法 A による)

p-メトキシベンジル 7-[2-トリチルオキシ  
イミノ-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-  
イル)アセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフ  
ェム-4-カルボキシレート 1532 mg とトリフェニルホ  
スフィン 413 mg のアセトン溶液 12 ml に室温にてヨウ化  
ナトリウム 263 mg を加え 2 時間攪拌した。

反応液を減圧下に濃縮乾固し次に塩化メチレン 15 ml  
を加える。得られた溶液に 4-クロロ-5-チアゾ  
ールアルデヒド [米国特許第 4,839,350 号明細書に示され

る] 243 mgを加え、次いで5%炭酸水素ナトリウム水溶液12.6mlを加えた。室温で2時間攪拌後に分液し、水層は塩化メチレンにて抽出した。抽出液を有機層と混合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=3:2）で精製して、標題化合物1266mg（収率76%）を得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.04 (1H, d, J=18.9Hz),  
 10 3.43 (1H, d, J=18.9Hz), 5.15 (3H, m), 6.11 (1H, m),  
 6.36 (1H, d, J=12.8Hz), 6.44 (1H, m),  
 6.64 (1H, d, J=12.8Hz), 6.84 (2H, m), 7.26 (30H, m),  
 8.43 (1H, s)

### 実施例 2

15 7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) の製造

20 実施例 1 で得た p - メトキシベンジル 7 - [ 2 - トリチルオキシイミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) 920mg と 4 - メトキシフェノール 2050mg のア

25

ニソール溶液 1.5mlに氷冷下トリフルオロ酢酸 7 mlを  
滴下した。氷冷下にて1時間攪拌後に、冷却したイソ  
プロピルエーテルを加えた。

生じた沈澱を濾取しイソプロピルエーテルで洗浄し、  
5 乾燥させた後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和  
した。これを非イオン性吸着樹脂、ダイヤイオンHP  
- 20のカラムで精製し、目的物を含む画分を集めて  
減圧下濃縮後に凍結乾燥して、標題化合物240mg(収率  
57%)を得た。

10 NMR (D<sub>2</sub>O) :  $\delta$  3.41(1H, d, J=18.5Hz),  
3.68(1H, d, J=18.5Hz), 3.81(3H, s),  
5.43(1H, d, J=4.8Hz), 5.92(1H, d, J=4.8Hz),  
6.43(1H, d, J=11.5Hz), 6.70(1H, d, J=11.5Hz),  
7.03(1H, s), 8.87(1H, s)

15 実施例 3

7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 -  
セフェム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエ  
20 ステル ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) の製造

実施例 2 で得た 7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 -  
( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ]  
- 3 - [ 2 - ( 4 - クロロチアゾール - 5 - イル ) ビ  
ニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩  
25 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) 40mg を N , N - ジメチルホ

ルムアミド 1 ml に溶解した。得られた溶液に氷冷下ヨードメチル ピバレート 18.8 mg を加え氷冷下の温度で 1 時間攪拌した。

5 反応液を酢酸エチルで希釈し少量の氷水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後に 0.5 ml まで減圧下濃縮した。濃縮液に冷却したイソプロピルエーテルを加え、生じた沈澱を濾取しイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥させて、標題化合物 15 mg (収率 31%) を得た。  
 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.14 (9H, s), 3.35 (1H, d, J=18.0 Hz), 3.58 (1H, d, J=18.0 Hz), 5.18 (1H, d, J=5.4 Hz), 5.77 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.85 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.98 (1H, dd, J=5.4, 9.0 Hz), 6.45 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.72 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.10 (1H, br), 8.01 (1H, s) 8.65 (1H, s), 10.78 (1H, br)

#### 15 実施例 4

p-メトキシベンジル 7-[2-トリチルオキシイミノ-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[2-(4-トリフルオロメチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート (シン異性体)(シス異性体)の製造

20 p-メトキシベンジル 7-[2-トリチルオキシイミノ-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート 919 mg, トリフェニルホ  
 25

- 37 -

スフィン259mg; ヨウ化ナトリウム148mg, 及び参考例  
1により製造した4-トリフルオロメチル-5-チア  
ゾールアルデヒド179mgを用いて、実施例1と同様に  
反応と精製を行い、標題化合物700mg(収率64%)を得  
た。

5

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.98(1H, d, J=18.6Hz),  
3.14(1H, d, J=18.6Hz), 3.90(3H, s),  
5.10(1H, d, J=4.9Hz), 5.17(2H, s),  
6.10(1H, dd, J=9.2, 4.9Hz), 6.43(1H, s),  
10 6.53(1H, d, J=11.9Hz), 6.88(3H, m),  
7.06(1H, d, J=9.2Hz), 7.29(3H, m), 8.48(1H, s)

#### 実施例 5

7-[2-ヒドロキシイミノ-2-(2-アミノチ  
アゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[2-  
15 (4-トリフルオロメチルチアゾール-5-イル)ビ  
ニル]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム塩  
(シン異性体)(シス異性体)の製造

実施例4で得たp-メトキシベンジル 7-[2-  
トリチルオキシイミノ-2-(2-トリチルアミノチ  
20 アゾール-4-イル)アセトアミド]-3-[2-  
(4-トリフルオロメチルチアゾール-5-イル)ビ  
ニル]-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン  
異性体)(シス異性体)700mgを用いて、実施例2と同様  
に反応と精製を行い、標題化合物166mg(53%)を得  
た。

25

NMR (D<sub>2</sub>O) :  $\delta$  3.36(1H, d, J=17.9Hz),  
 3.63(1H, d, J=17.9Hz), 5.38(1H, d, J=4.9Hz),  
 5.90(1H, d, 4.9Hz), 6.59(1H, d, J=11.9Hz),  
 6.86(1H, d, J=11.9Hz), 6.99(1H, s), 8.94(1H, s)

5 実施例 6

7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
 アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
 ( 4 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - イル ) ビ  
 ニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ピバロイルオ  
 キシメチルエステル ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) の製  
 造

実施例 5 で得た 7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 -  
 ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ]  
 - 3 - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチルチアゾール -  
 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸  
 ナトリウム塩 ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) 40mg を用い  
 て、実施例 3 と同様にヨードメチル ピバレートとの  
 反応と精製を行い、標題化合物 13mg ( 27% ) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.13(9H, s),  
 20 3.68(1H, d, J=18.0Hz), 3.84(1H, d, J=18.0Hz),  
 5.53(1H, d, J=5.1Hz), 5.91(1H, d, J=5.1Hz),  
 5.98(1H, d, J=5.3Hz), 6.17(1H, dd, J=5.3, 9.0Hz),  
 6.88(1H, d, J=11.7Hz), 7.07(1H, d, J=11.7Hz),  
 7.40(1H, br), 9.44(1H, s) 9.80(1H, d, J=9.0Hz),  
 25 11.6(1H, s)

実施例 7

p-メトキシベンジル 7-[2-トリチルオキシ  
イミノ-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-  
イル)アセトアミド]-3-[2-(4-メチルチア  
 5 ゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カ  
ルボキシレート (シン異性体)(シス異性体)の製造  
(製造法 B のよる)

2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)  
 -2-トリチルオキシイミノ酢酸 (シン異性体) 1000  
 10 mg の塩化メチレン溶液 15ml に、氷冷下 N, N-ジシク  
 ロヘキシルカルボジイミド 322mg 及びヒドロキシペン  
 ズトリアゾール 211mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。  
 次に p-メトキシベンジル 7-アミノ-3-[2-  
 (4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-  
 15 セフェム-4-カルボキシレート (シス異性体) 660mg  
 を加え 5℃ にて 12.5 時間放置した。不溶物を濾去し、  
 減圧下に濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 2 :

3) で精製して、標題化合物 1128mg (69%) を得た。  
 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.45(3H, s), 3.10(1H, d, J=18.4Hz),  
 3.44(1H, d, J=18.4Hz), 3.83(3H, s), 5.15(3H, m),  
 6.11(1H, m), 6.32(1H, d, J=11.8Hz), 6.44(1H, s),  
 6.56(1H, d, J=11.8Hz), 6.83(3H, m), 7.30(3H, m),  
 8.49(1H, s)

25 実施例 8

7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 -  
セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 ( シン異性体 )  
5 ( シス異性体 ) の製造

実施例 7 で得た p - メトキシベンジル 7 - [ 2 -  
トリチルオキシイミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチ  
アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 -  
10 セフェム - 4 - カルボキシレート ( シン異性体 ) ( シス  
異性体 ) 1128mg を用いて、実施例 2 と同様に反応と精  
製を行い、標題化合物 234mg ( 46% ) を得た。

NMR ( D<sub>2</sub>O ) : δ 2.39 ( 3H, s ), 3.36 ( 1H, d, J=17.9Hz ),  
3.62 ( 1H, d, J=17.9Hz ), 5.40 ( 1H, d, J=4.9Hz ),  
15 5.89 ( 1H, d, J=4.9Hz ), 6.32 ( 1H, d, J=11.6Hz ),  
6.68 ( 1H, d, J=11.6Hz ), 7.00 ( 1H, s ), 8.79 ( 1H, s )

#### 実施例 9

7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
20 ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 -  
セフェム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエ  
ステル ( シン異性体 ) ( シス異性体 ) の製造

実施例 8 で得た 7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 -  
( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ]  
25 - 3 - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ビ

ニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩  
(シン異性体) (シス異性体) 40mgを用いて、実施例3  
と同様にヨードメチル ピバレートとの反応と精製を  
行い、標題化合物13mg(27%)を得た。

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.15(9H, s),  
3.68(1H, d, J=18.0Hz), 3.84(1H, d, J=18.0Hz),  
4.15(1H, d, J=5.3Hz), 5.72(1H, d, J=5.1Hz),  
5.79(1H, d, J=5.1Hz), 5.92(1H, dd, J=5.3, 9.0Hz),  
6.38(1H, d, J=11.5Hz), 6.75(1H, d, J=11.5Hz),  
10 8.10(1H, br), 8.98(1H, s) 9.60(1H, d, J=9.0Hz),  
11.50(1H, s)

#### 実施例10

- p - メトキシベンジル 7 - [ 2 - トリチルオキシ  
イミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 -  
15 イル) アセトアミド] - 3 - [ 2 - (チアゾール - 5  
- イル) ビニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレ  
ート (シン異性体)(シス異性体及びトランス異性体)  
の製造 (製造法Aによる)

- p - メトキシベンジル 7 - [ 2 - トリチルオキシ  
20 イミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチアゾール - 4 -  
イル) アセトアミド] - 3 - クロロメチル - 3 - セフ  
ェム - 4 - カルボキシレート1156mg、トリフェニルホ  
スフィン256mg、ヨウ化ナトリウム185mg及び5 - チア  
ゾールアルデヒド640mg を用いて、実施例1と同様に  
25 反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出溶媒：トルエン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標題化合物のシス異性体400mg と、トランス異性体200mg と、シス異性体及びトランス異性体の混合物300mgとを得た (総収率93%) 。

5 シス異性体

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.09 (1H, d, J=18.6Hz),  
 3.34 (1H, d, J=18.6Hz), 3.80 (3H, s), 5.15 (3H, m),  
 6.10 (1H, dd, J=5.2, 9.0Hz), 6.29 (1H, d, J=11.8Hz),  
 6.45 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=11.8Hz), 6.79 (1H, br),  
 10 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 7.25 (3H, m), 7.72 (1H, s),  
 8.58 (1H, s)

トランス異性体

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.49 (2H, s), 3.82 (3H, s),  
 5.08 (1H, d, J=4.9Hz), 5.28 (2H, s),  
 15 6.03 (1H, dd, J=4.9, 8.8Hz), 6.44 (1H, s),  
 6.82 (1H, d, J=8.8Hz), 6.91 (3H, m), 7.30 (3H, m),  
 7.80 (1H, s), 8.68 (1H, s)

実施例11

7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
 20 アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
 ( チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム -  
 4 - カルボン酸ナトリウム塩 ( シン異性体 ) ( シス異性  
 体 ) の製造

実施例10で得た p - メトキシベンジル 7 - [ 2 -  
 25 トリチルオキシイミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチ

アゾール-4-イル) アセトアミド] - 3 - [ 2 -  
 (チアゾール-5-イル) ビニル] - 3 - セフェム-  
 4-カルボキシレート(シン異性体)(シス異性体) 400  
 mgを用いて、実施例2と同様に反応と精製を行い、標  
 題化合物120mg (68%) を得た。

NMR (D<sub>2</sub>O) :  $\delta$  3.41(1H, d, J=18.3Hz),  
 3.69(1H, d, J=18.3Hz), 5.45(1H, d, J=4.8Hz),  
 5.93(1H, d, J=4.8Hz), 6.33(1H, d, J=11.5Hz),  
 6.77(1H, d, J=11.5Hz), 7.03(1H, s), 7.81(1H, s),  
 8.89(1H, s)

#### 実施例12

7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
 アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
 (チアゾール - 5 - イル) ビニル ] - 3 - セフェム -  
 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル (シ  
 ン異性体)(シス異性体) の製造

実施例11で得た7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 -  
 ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル ) アセトアミド ]  
 - 3 - [ 2 - (チアゾール - 5 - イル) ビニル ] - 3  
 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (シン異性  
 体)(シス異性体) 22mgを用いて、実施例3と同様にヨ  
 ードメチル ピバレートとの反応と精製を行い、標  
 題化合物 8 mg (30%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.14(9H, s),  
 3.66(1H, d, J=18.0Hz), 3.85(1H, d, J=18.0Hz),

5.38(1H, d, J=5.3Hz), 5.68(1H, d, J=5.1Hz),  
 5.74(1H, d, J=5.1Hz), 5.90(1H, dd, J=5.3, 8.7Hz),  
 6.32(1H, d, J=11.2Hz), 6.71(1H, s),  
 6.82(1H, d, J=11.2Hz), 7.95(1H, br), 9.05(1H, s)  
 5 9.65(1H, d, J=8.7Hz)

実施例13

7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ  
アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
( チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム -  
 10 4 - カルボン酸ナトリウム塩 ( シン異性体 ) ( トランス  
異性体 ) の製造

実施例10で得た p - メトキシベンジル 7 - [ 2 -  
 トリチルオキシイミノ - 2 - ( 2 - トリチルアミノチ  
 アゾール - 4 - イル ) アセトアミド ] - 3 - [ 2 -  
 15 ( チアゾール - 5 - イル ) ビニル ] - 3 - セフェム -  
 4 - カルボキシレート ( シン異性体 ) ( トランス異性体 )  
 200mgを用いて、実施例2と同様に反応と精製を行い、  
 標題化合物80mg ( 93% ) を得た。

NMR ( D<sub>2</sub>O ) : δ 3.70(1H, d, J=18.0Hz),  
 20 3.75(1H, d, J=18.0Hz), 5.29(1H, d, J=4.9Hz),  
 5.87(1H, d, J=4.9Hz), 6.91(1H, d, J=16.2Hz),  
 6.98(1H, s), 7.12(1H, d, J=16.2Hz), 7.80(1H, s),  
 8.81(1H, s)

実施例14

25 7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 - ( 2 - アミノチ

アゾール-4-イル) アセトアミド] - 3 - [ 2 -  
(チアゾール-5-イル) ビニル] - 3 - セフェム-  
4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル (シ  
ン異性体)(トランス異性体) の製造

5 実施例13で得た 7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ - 2 -  
 ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド ]  
 - 3 - [ 2 - (チアゾール - 5 - イル) ビニル] - 3  
 - セフェム - 4 - カルボン酸ナトリウム塩 (シン異性  
 体)(トランス異性体) 30mg を用いて、実施例 3 と同様  
 10 にヨードメチル ピバレートとの反応と精製を行い、  
 標題化合物 12mg (34%) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.16(9H, s),

3.74(1H, d, J=18.5Hz), 4.17(1H, d, J=18.5Hz),

5.28(1H, d, J=5.2Hz), 5.84(1H, dd, J=5.0, 8.7Hz),

15 5.86(1H, d, J=5.4Hz), 5.94(1H, d, J=5.4Hz),

6.71(1H, s), 7.16(1H, d, J=16.4Hz), 7.95(1H, br),

9.08(1H, s), 9.54(1H, d, J=8.7Hz)

#### 実施例15

p-メトキシベンジル 7 - [ 2 - メトキシエトキ  
 20 シメチルオキシイミノ - 2 - ( 5 - トリチルアミノ -  
1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) アセトアミ  
ド] - 3 - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル)  
ビニル] - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート (シ  
ン異性体)(シス異性体) の製造 (製造法 B による)

25 2 - ( 5 - トリチルアミノ - 1, 2, 4 - チアジア

ゴール-3-イル) - 2-メトキシエトキシメチルオ  
 キシイミノ酢酸(シン異性体) 900mgと7-アミノ-3  
 - [2-(4-メチルチアゾール-5-イル) ビニル]  
 - 3-セフェム-4-カルボン酸(シス異性体) 827mg  
 5 の塩化メチレン溶液20mlに、-20℃にてピリジン0.63  
 mlおよびオキシ塩化リン0.19mlを順次加えた。同じ  
 -20℃の温度にて1時間攪拌後、氷水及び塩化メチレ  
 ンを加え攪拌後に有機層を分離した。有機層は飽和食  
 塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後に減圧  
 10 下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で  
 精製して、標題化合物1435mg(88%)を得た。  
 NMR(CDC<sub>13</sub>) : δ 2.41(3H, s), 3.23(1H, d, J=18.2Hz),  
 3.30(3H, s), 3.47(1H, d, J=18.2Hz), 3.54(2H, m),  
 15 3.80(3H, s), 3.91(2H, m), 5.12(2H, s),  
 5.13(1H, d, J=4.8Hz), 5.30(1H, d, J=7.5Hz),  
 5.41(1H, d, J=7.5Hz), 6.01(1H, dd, J=5.1, 8.4Hz),  
 6.31(1H, d, J=11.8Hz), 6.58(1H, d, J=11.8Hz),  
 6.82(2H, d, J=8.7Hz), 7.28(17H, m), 7.48(1H, s),  
 20 8.05(1H, d, J=8.5Hz), 8.56(1H, s)

#### 実施例16

7-[2-ヒドロキシイミノ-2-(5-アミノ-  
1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミ  
ド]-3-[2-(4-メチルチアゾール5-イル)  
 25 ビニル]-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム

塩 (シン異性体)(シス異性体) の製造

実施例15で得た p-メトキシベンジル 7-[2-  
メトキシエトキシメチルオキシイミノ-2-(5-トリ  
リチルアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イ  
5 ル)アセトアミド]-3-[2-(4-メチルチアゾ  
ール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カル  
ボキシレート (シン異性体)(シス異性体) 700mg の塩  
化メチレン溶液10mlに1.0M四塩化チタンの塩化メチレ  
ン溶液2.0mlを氷冷下で滴下し、1.5時間攪拌した。メ  
10 トキシエトキシメチル基の脱離の反応が行われた。反  
応液5mlをとり、実施例2と同様な反応剤を加えて同  
様に反応と精製を行い、標題化合物35mgを得た。

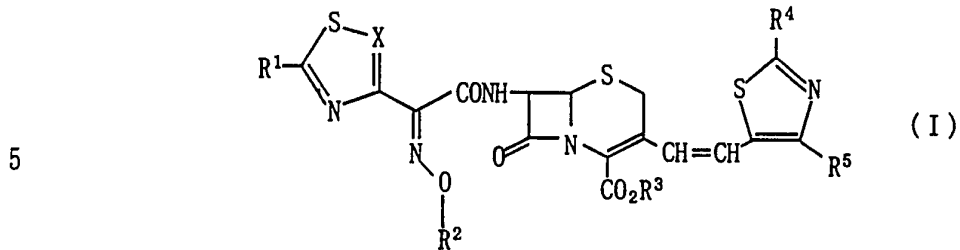
NMR (D<sub>2</sub>O) :  $\delta$  2.41(3H, s), 3.37(1H, d, J=18.2Hz),  
3.65(1H, d, J=18.2Hz), 5.41(1H, d, J=4.8Hz),  
15 5.94(1H, d, J=4.8Hz), 6.34(1H, d, J=11.8Hz),  
6.69(1H, d, J=11.8Hz), 8.83(1H, s)

## 産業上の利用可能性

以上のように、本発明においては、各種の細菌に対  
して高い抗菌活性を有する新規なセファロスポリン誘  
20 導体を得られた。これらセファロスポリン誘導体は細  
菌感染症の治療に抗菌剤として有用である。

## 請求の範囲

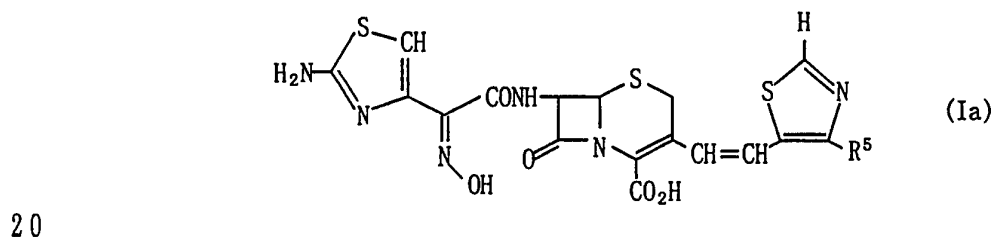
## 1. 次式 (I)



10 (式中、XはCHもしくはNであり、R<sup>1</sup>はアミノ基又は保護されたアミノ基であり、R<sup>2</sup>は水素原子であるか又はヒドロキシイミノ基の保護基であり、R<sup>3</sup>は水素原子、塩形成カチオン又はカルボキシル保護基であり、R<sup>4</sup>は水素原子であり、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハ

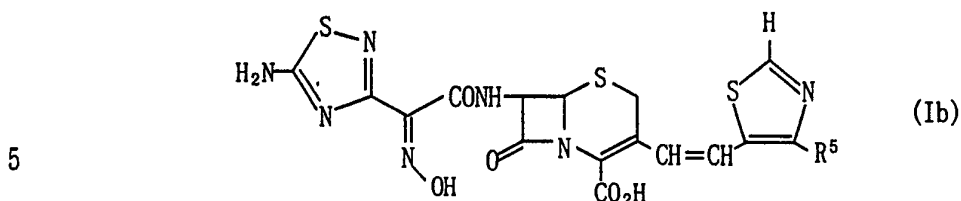
15 ロー(低級)アルキル基又はハロゲン原子を表わす)で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその製薬学的に許容できる塩又はエステル。

2. 請求の範囲1に記載の式(I)のセフェム化合物が次式(Ia)



25 (式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロ-(低級)アルキル基又はハロゲン原子を表す]で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその4位カルボキシル基における製薬学的に許容できる塩又はエステルである請求の範囲1に記載の化合物。

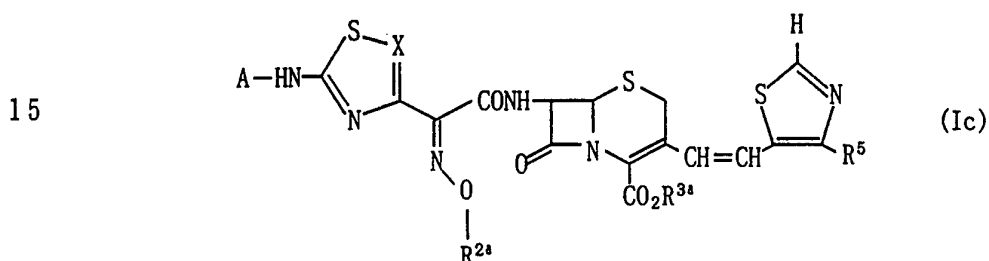
3. 請求の範囲 1 に記載の式 (I) のセフェム化合物が次式 (Ib)



(式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロ-(低級)アルキル基又はハロゲン原子を表わす) で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその 4 位カルボキシル基における製薬学的に許容できる塩又はエステルである請求の範囲 1 に記載の化合物。

10

4. 請求の範囲 1 に記載の式 (I) のセフェム化合物が次式 (Ic)



(式中、XはCHもしくはNであり、Aはアルコキシカルボニル基、ホルミル基、ハロ-(低級)アルカノイル基及びトリチル基から選ばれる酸加水分解又は加水素分解により容易に脱離できるアミノ保護基であり、R<sup>2a</sup>はトリチル基、低級アルコキシ-低級アルキル基及び低級アルコキシ-低級アルコキシ-低級アルキル基より選ばれる酸加水分解により容易に脱離できるヒドロキシイミノ保護基であり、R<sup>3a</sup>はアリル基、低級

20

25

アルキル基、低級アルコキシメチル基、低級アルキルチオメチル基、低級アルカノイルオキシメチル基及び低級アルコキシ置換ベンジル基から選ばれるカルボキシル保護基であり、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、  
5 ハロー(低級)アルキル基又はハロゲン原子である)で示される官能基が保護されたセフェム化合物である請求の範囲1に記載の化合物。

5. 請求の範囲1に記載の式(I)のセフェム化合物の塩又は請求の範囲2に記載の式(Ia)のセフェム化合物の塩又は請求の範囲3に記載の式(Ib)のセフェム化合物の塩が製薬学的に許容できるアルカリ金属、  
10 アルカリ土類金属又はアンモニウムのカチオンとの塩である請求の範囲1、2又は3に記載の化合物。

6. 請求の範囲1に記載の式(I)のセフェム化合物  
15 のエステル又は請求の範囲2に記載の式(Ia)のセフェム化合物のエステル又は請求の範囲3に記載の式(Ib)のセフェム化合物のエステルが低級アルコキシカルボニルオキシアルキル基、低級アルキルカルボニルオキシアルキル基及び置換基を有してもよい(2-  
20 オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基から選ばれる、生体内で加水分解できて脱離できるエステル形成基との製薬学的に許容し得るエステルである請求の範囲1、2又は3に記載の化合物。

7. 式(Ia)のセフェム化合物又はその塩又はその  
25 エステルが7-[2-ヒドロキシイミノ-2-(2-

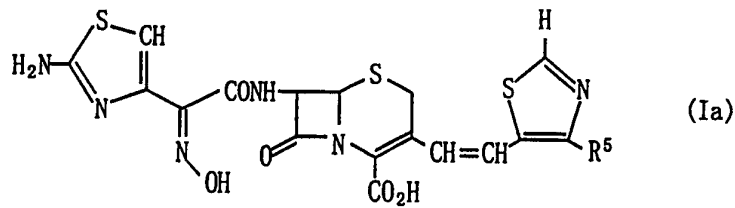
アミノチアゾール-4-イル) アセトアミド] - 3 -  
 [ 2 - ( 4 - クロロチアゾール-5-イル) ビニル ]  
 - 3 - セフェム-4-カルボン酸 (シン異性体) (シス  
 異性体) ; 7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ-2 - ( 2 -  
 5 アミノチアゾール-4-イル) アセトアミド] - 3 -  
 [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチルチアゾール-5-イ  
 ル) ビニル ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸 (シン  
 異性体) (シス異性体) ; 7 - [ 2 - ヒドロキシイ  
 ミノ-2 - ( 2 - アミノチアゾール-4-イル) アセト  
 10 アミド] - 3 - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾール-5-  
 イル) ビニル ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸 (シ  
 ン異性体) (シス異性体) ; 7 - [ 2 - ヒドロキシイ  
 ミノ-2 - ( 2 - アミノチアゾール-4-イル) アセ  
 トアミド] - 3 - [ 2 - (チアゾール-5-イル) ビ  
 15 ニル ] - 3 - セフェム-4-カルボン酸 (シン異性体)  
 (シス異性体) ; 又は 7 - [ 2 - ヒドロキシイミノ-2  
 - ( 2 - アミノチアゾール-4-イル) アセトアミド]  
 - 3 - [ 2 - (チアゾール-5-イル) ビニル ] - 3  
 - セフェム-4-カルボン酸 (シン異性体) (トランス  
 20 異性体) ; あるいはこれらセフェム化合物のナトリウ  
 ム塩、あるいはピバロイルオキシメチルエステル、ア  
 セトキシメチルエステル、1-アセトキシエチルエス  
 テル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルエス  
 テル、(2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イ  
 25 ル)メチルエステル又は(5-メチル-2-オキソ-

1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステルである請求の範囲2に記載の化合物。

8. 式(Ib)のセフェム化合物又はその塩又はそのエステルが7-[2-ヒドロキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[2-(4-クロロチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(シス異性体); 7-[2-ヒドロキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[2-(4-トリフルオロメチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(シス異性体); 7-[2-ヒドロキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(シス異性体); 又は7-[2-ヒドロキシイミノ-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[2-(チアゾール-5-イル)ビニル]-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(シス異性体); あるいはこれらセフェム化合物のナトリウム塩、あるいはピバロイルオキシメチルエステル、アセトキシメチルエステル、1-アセトキシエチルエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルエステル、(2-オキ

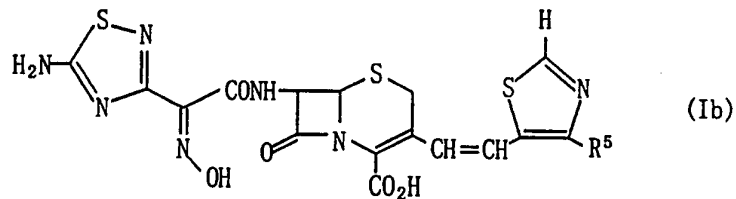
ソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル又は(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステルである請求の範囲3に記載の化合物。

5 9. 次式 (Ia)



10 (式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロ-(低級)アルキル基又はハロゲン原子を表す)で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその4位カルボキシル基における製薬学的に許容できる塩又はエステルあるいは次式 (Ib)

15



20 (式中、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロ-(低級)アルキル基又はハロゲン原子を表わす)で示されるセフェム化合物のシン異性体、又はその4位カルボキシル基における製薬学的に許容できる塩又はエステルの少なくとも1つを、有効成分として含み、しかも有効成分が製薬学的に許容し得る固体状又は液体状の担体

25 と混和されていることを特徴とする、抗菌性組成物。

10. 請求の範囲 2 に記載の式 (Ia) のセフェム化合物又は請求の範囲 3 に記載の式 (Ib) のセフェム化合物、あるいはこれの製薬学的に許容できる塩又はエステルを抗菌剤の製造に用いる使用。

5

10

15

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D501/24, A61K31/545		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl <sup>5</sup> C07D501/24, A61K31/545		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 62-205088 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), September 9, 1987 (09. 09. 87), Claim, line 4, lower left column to line 2, lower right column, page 2 & EP, A2, 236231	1-10
X	JP, A, 3-264590 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), November 25, 1991 (25. 11. 91), Claim & US, A, 5233035	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
December 13, 1994 (13. 12. 94)		January 10, 1995 (10. 01. 95)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D501/24, A61K31/545		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>5</sup> C07D501/24, A61K31/545		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 62-205088 (明治製菓株式会社), 9. 9月. 1987 (09. 09. 87), 特許請求の範囲, 第2頁左下欄第4行-右下欄第2行 & EP, A2, 236231	1-10
X	JP, A, 3-264590 (山之内製菓株式会社), 25. 11月. 1991 (25. 11. 91), 特許請求の範囲 & US, A, 5233035	1-10
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
13. 12. 94	10. 01. 95	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 池田 正人	4 C 7 6 0 2
	電話番号 03-3581-1101 内線	3 4 5 4