(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 11 月 3 日(03.11.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/136268 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 501/42 (2006.01) *C07D 501/44* (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) *C07D 501/46* (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *C07D 519/06* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/060259

(22) 国際出願日: 2011 年 4 月 27 日(27.04.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2010-104035 2010 年 4 月 28 日(28.04.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社(Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 草野 博喜(KUSANO, Hiroki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 山脇 健二(YAMAWAKI, Kenji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

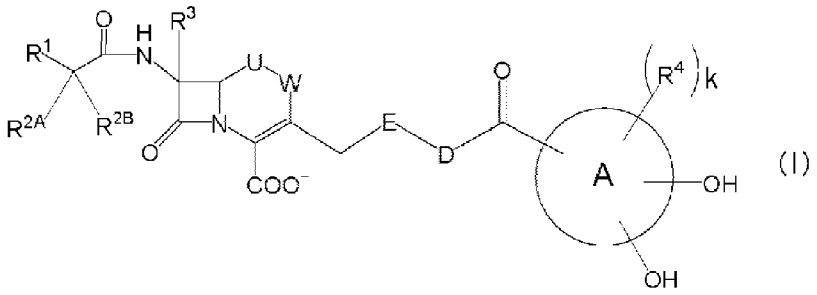
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

[続葉有]

(54) **Title**: NOVEL CEPHEM DERIVATIVE

(54) 発明の名称 : 新規なセフェム誘導体



(I)

(57) **Abstract**: Provided is a cephem compound represented by the following formula, having a broad antibacterial spectrum, and exhibiting strong antibacterial activity particularly with respect to β-lactamase producing gram-negative bacteria. Also provided is a pharmaceutical composition containing the same. Formula (I) : [In the formula, W and U are as described in the description, R^1 is as described in the description, and R^{2A} and R^{2B} are as described in the description. However, if R^1 is an aminothiadiazole or aminothiazole in which the amino group may be protected, R^{2A} and R^{2B}, rather than being oxime groups which may combine to have substituents, are 6-membered aromatic heterocyclic groups having 1 to 3 nitrogen atoms, and ring A is a benzene ring, R^3 is a hydrogen atom, -OCH_3 or -NH-CH(=O), k is an integer from 0 to 2, and R^4 is as described in the description. D and E are a) or b) as denoted in the description.]

(57) 要約: 広範な抗菌スペクトルを有し、特にβ－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す、以下の式に示されるセフェム化合物、並びにそれを含有する医薬組成物を提供する。 式（Ｉ）: [式中、 Ｗ、Ｕは明細書中に記載されるとおりであり、 Ｒ１は、明細書中に記載されるとおりであり、 Ｒ２Ａ及びＲ２Ｂは、明細書中に記載されるとおりであるが、ただし、Ｒ１がアミノ基が保護されていてもよいアミノチアゾール又はアミノチアジアゾールの場合は、Ｒ２Ａ及びＲ２Ｂが、一緒になって置換基を有していてもよいオキシム基ではなく、 環Ａはベンゼン環、又は窒素原子を１～３個有する６員の芳香族複素環式基であり、 Ｒ３は水素原子、－ＯＣＨ３又は－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）であり、 ｋは０～２の整数であり、 Ｒ４は明細書中に記載されるとおりであり、並びに、Ｄ及びＥについては、明細書中に記載のａ）又はｂ）である。]

WO 2011/136268 A1

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 新規なセフェム誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対する広範な抗菌スペクトルを有し、特にβ－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示すセフェム化合物、およびそれを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] これまで、様々なβ－ラクタム薬の開発がなされており、β－ラクタム薬は臨床上非常に重要な抗菌薬となっている。しかし、β－ラクタム薬を分解するβ－ラクタマーゼを産生することによりβ－ラクタム薬に対して耐性を獲得した菌種が増加している。

[0003] アムブラー（Ａｍｂｌｅｒ）の分子分類法によると、β－ラクタマーゼは大きく４つのクラスに分類される。即ち、クラスＡ（ＴＥＭ型、ＳＨＶ型、ＣＴＸ－Ｍ型など）、クラスＢ（ＩＭＰ型、ＶＩＭ型，Ｌ－１型など）、クラスＣ（ＡｍｐＣ型など）、クラスＤ（ＯＸＡ型など）である。これらのうち、クラスＡ，Ｃ，Ｄ型はセリン－β－ラクタマーゼ、一方、クラスＢ型はメタロ－β－ラクタマーゼに大別され、それぞれ異なるメカニズムによってβ－ラクタム薬を加水分解することが知られている。

[0004] 近年、基質域を拡張したクラスＡ型（ＥＳＢＬ）およびクラスＤ型のセリン－β－ラクタマーゼやクラスＢ型のメタロ－β－ラクタマーゼの産生により、セフェムやカルバペネムを含む多くのβ－ラクタム薬に高度耐性化したグラム陰性菌の存在が臨床上問題となりつつある。特にメタロ－β－ラクタマーゼは、グラム陰性菌の多剤耐性化の一因として知られている。メタロ－β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対して中程度の活性を示すセフェム化合物が公知である（例：特許文献１および非特許文献１）が、さらに強い抗菌活性を有し、特に各種β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対して有効なセフェム化合物の開発が要望されている。

抗グラム陰性菌活性が高い抗菌剤の一つとしては、分子内にカテコール基を有するセフェム化合物が公知である（例：非特許文献２～４）。その作用は、カテコール基がFe^{3+}とキレート体を形成するため、該化合物が細胞膜上のFe^{3+}輸送系（ｔｏｎＢ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　ｉｒｏｎ　ｔｒａｎｓｐｏｒｔ　ｓｙｓｔｅｍ）を介して効率よく菌体内に取り込まれることによる。このことから、セフェム骨格の３位側鎖または７位側鎖部位に、カテコール基またはそれに類似する構造を有する化合物の研究が行なわれてきた。

[0005] 特許文献２～８および非特許文献５には、７位側鎖の部分構造を有し、セフェム骨格に４級塩構造を有する化合物が記載されている。しかし、これらの文献では、ピリジニウム構造のみが記載されており、ほとんどが７位にホルムアミド基を有するものが開示されているのみである。また、例えば、特許文献２が開示するものは、ほとんどがペニシリン骨格のものである。

[0006] 非特許文献１および特許文献８～１２、１５には、セフェム骨格の３位側鎖部位にカテコールを有するカテコール型誘導体、特許文献１０、１１、１３、１４には、セフェム骨格の３位側鎖部位にヒドロキシピリドン基を有する擬似カテコール型誘導体が記載されている。特許文献１６および１７は、４級アンモニウム基を有するセフェム化合物を開示しているが、カテコール型誘導体は記載していない。

[0007] さらに、分子内にカテコール基を有するセフェム化合物を記載している上記文献には、クラスＢ型のメタロ－β－ラクタマーゼに関する記載やクラスＢ型を含む広範なグラム陰性菌に対しての具体的な抗菌活性の記載は無い。

[0008] なお、本出願人によってカテコールタイプの置換基を有するセフェム化合物の出願が行われている（国際特許出願ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０６８４００）。また、本出願人は、すでにβ－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を有するセフェム系抗菌剤を出願している（特願２０１０－０８７１３０、特願２０１０－０８７１３１）。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第２００７／１１９５１１号パンフレット

特許文献2：独国特許公報２５１９４００号

特許文献3：日本国公開特許公報昭和５７－１１８５８８号

特許文献4：欧州特許出願公開１１４７５２号

特許文献5：欧州特許出願公開１６８１７７号

特許文献6：欧州特許出願公開２１１６５６号

特許文献7：欧州特許出願公開３０５１１１号

特許文献8：日本国公開特許公報平４－３６４１８９号

特許文献9：日本国公開特許公報平３－１７３８９３号

特許文献10：日本国公開特許公報平２－１５０９０号

特許文献11：日本国公開特許公報平２－２８１８７号

特許文献12：日本国公開特許公報平２－１１７６７８号

特許文献13：日本国公表特許公報平６－５１０５２３号

特許文献14：日本国公開特許公報平５－２１３９７１号

特許文献15：日本国公開特許公報平２－２８１８５号

特許文献16：国際公開第２００７／０９６７４０号パンフレット

特許文献17：国際公開第２００３／０７８４４０号パンフレット

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ （１９９４）， ４０（６）， ８９２－７

非特許文献2：ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ）、６１巻、３６～３９頁（２００８年）

非特許文献3：ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ）、４３巻、１６１７～１６２０頁（１９９０年）

非特許文献4：ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ）、４２巻、７９５～８０６頁

（１９８９年）

非特許文献5：ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス（Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ）、４０巻、６４６～６５１頁（１９８７年）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、グラム陰性菌および／またはグラム陽性菌を含む種々の細菌に対して、強力な抗菌スペクトルを示すセフェム化合物を提供する。好ましくは、グラム陰性菌およびグラム陽性菌のいずれに対しても、強力な抗菌スペクトルを示すセフェム化合物を提供する。より好ましくは、β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示すセフェム化合物を提供する。さらに好ましくは、多剤耐性菌、特にクラスＢ型のメタロ－β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示すセフェム化合物を提供する。最も好ましくは、基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生菌に対しても効果的な抗菌活性を示すセフェム化合物を提供する。

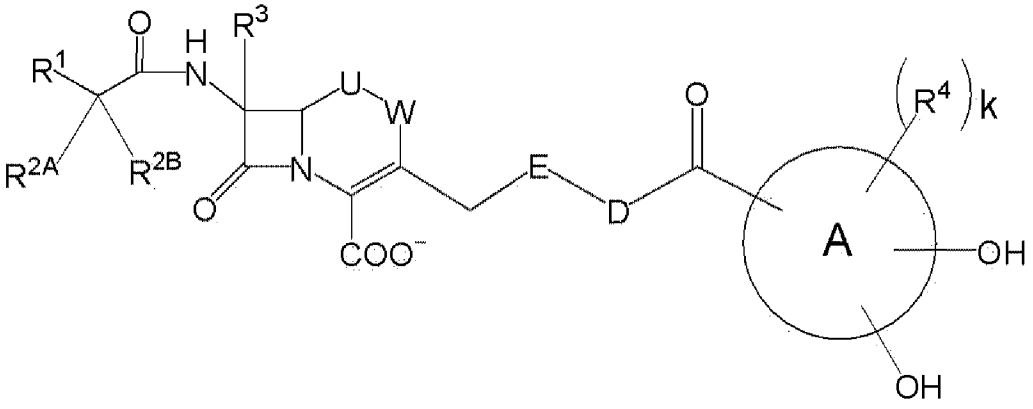
課題を解決するための手段

[0012] 本発明は、以下の構造を有する上記課題を解決したセフェム化合物を提供する。

[0013] （項目１）

式：

[0014] [化1]



(I)

[0015] （式中、

Wは－CH_2－、－Ｓ－または－Ｏ－であり、

ａ）Ｗが－CH_2－のときは、Ｕは－CH_2－、－Ｓ－もしくは－Ｏ－であり、または

ｂ）Ｗが－Ｓ－もしくは－Ｏ－のときは、Ｕは－CH_2－であり、

R^1は、置換基を有していてもよい炭素環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

R^{2A}およびR^{2B}については、

ａ）R^{2A}は、水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、－SO_3H、置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、ヒドロキシル基、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシ基であり、および、

R^{2B}は、水素原子であるか、または、

ｂ）R^{2A}およびR^{2B}が、一緒になって置換基を有していてもよいアルケニル基、もしくは置換基を有していてもよいオキシム基であり、

ただし、R^1がアミノ基が保護されていてもよいアミノチアゾールまたはアミノ基が保護されていてもよいアミノチアジアゾールの場合は、R^{2A}およびR^{2B}が、一緒になって置換基を有していてもよいオキシム基ではなく、

環Ａはベンゼン環、または窒素原子を１～３個有する６員の芳香族複素環式基であり、

R^3は水素原子、－OCH_3または－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）であり、

ｋは０～２の整数であり、

R^4はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）－R^6、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）－OR^6または－OR^6であり、

R^6は低級アルキルまたはハロ低級アルキルであり、ならびに、

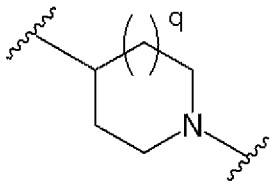
ＤおよびＥについては、

ａ）Ｄは単結合、－Ｎ（Ｒ[8]）－もしくは－Ｒ[7]－Ｎ（Ｒ[8]）－であり、Ｒ[7]は置換基を有していてもよい低級アルキレンであり、Ｒ[8]は水素もしくは低級アルキルであり、および、

Ｅは以下の式（１）～（４０）および（４２）～（５３）から選ばれる、置換基を有していてもよい４級アンモニウム基であるか、または、

ｂ）Ｄは以下に示される基：

[0016] [化2]



[0017] （式中、ｑは、０または１の整数を表す）

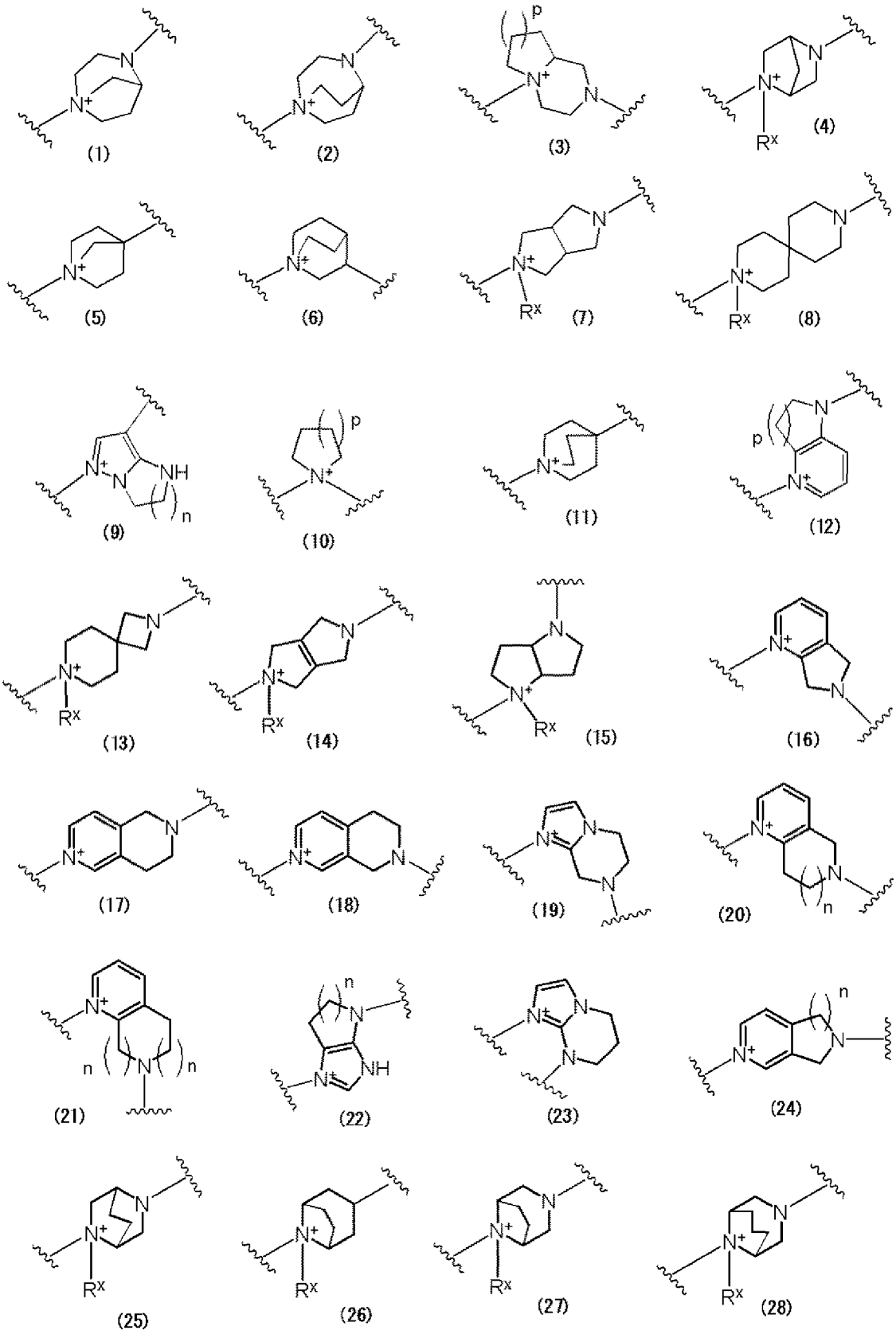
であり、および、

Ｅは以下の式（１０）もしくは式（４１）で示される４級アンモニウム基である。

Ｅの４級アンモニウム基（以下の式中、左側の結合部位がメチレンに結合し、右側の結合部位がＤに結合する。）：

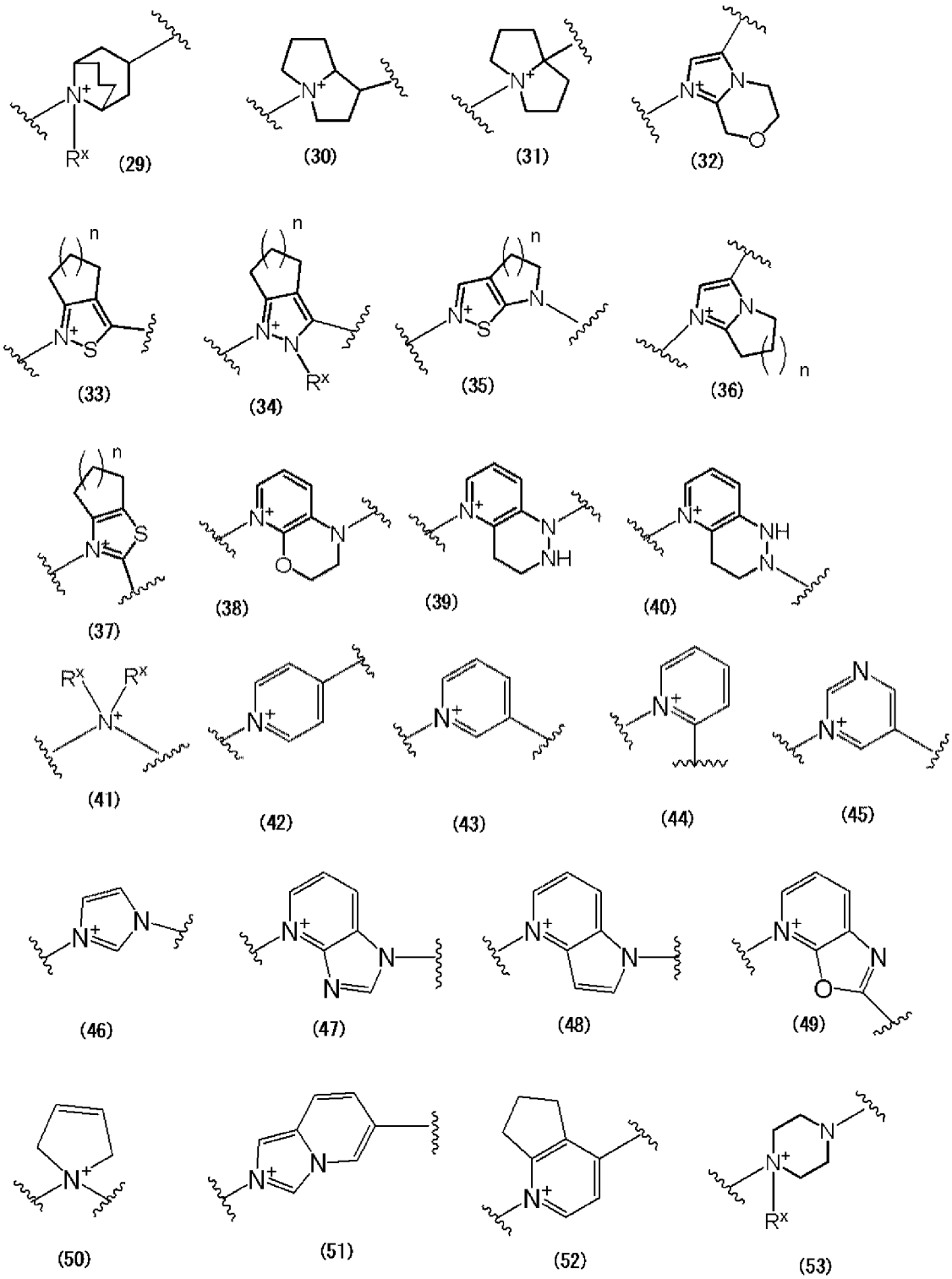
[0018]

[化3]



[0019]

[化4]



[0020] （式中、ｐは１～３の整数であり、ｎは１または２の整数であり、Ｒ^{x}は置換基を有していてもよい低級アルキルである）

ただし、Ｒ^{1}がフェニルかつＥが式（５３）の場合を除く。）

で示される化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0021] （項目２）

Ｄが単結合、－ＮＨ－、もしくは－Ｒ^{7}－ＮＨ－（式中、Ｒ^{7}は項目１と同意義である）である、

項目１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0022] （項目３）

Ｄが－ＮＨ－、－ＣＨ$_{2}$－ＮＨ－または－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＮＨ－である、

項目１または２に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0023] （項目４）

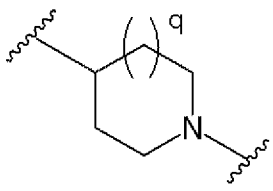
Ｄが単結合である、

項目１または２に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0024] （項目５）

Ｄが以下に示される基：

[0025] [化5]



[0026] （式中、ｑは項目１と同意義である）である、

項目１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容さ

れる塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0027] （項目６）

Ｅが式（１）～（９）、（１１）～（４０）、（４７）～（４９）および（５１）～（５２）から選ばれる、

項目１～５のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0028] （項目７）

Ｅが式（５）、（６）、（９）～（１１）、（２６）、（２９）～（３４）、（３６）、（３７）および（５０）から選ばれる、

項目１～５のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0029] （項目８）

Ｅが式（５）、（６）、（１０）および（１１）から選ばれる、

項目１～５のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0030] （項目９）

Ｅが式（１）～（４）、（７）、（８）、（１２）～（２５）、（２７）、（２８）、（３５）、（３８）～（４０）、（４７）および（４８）から選ばれる、

項目１～５のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0031] （項目１０）

Ｅが式（１）～（３）、（７）および（１２）から選ばれる、

項目１～５のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖

の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0032] （項目１１）

Ｕが－Ｓ－である、

項目１～１０のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0033] （項目１２）

Ｗが－ＣＨ$_2$－である、

項目１～１１のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0034] （項目１３）

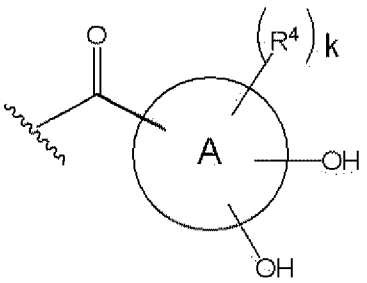
Ｒ^{3}が水素原子または－ＯＣＨ$_3$である、

項目１～１２のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0035] （項目１４）

式：

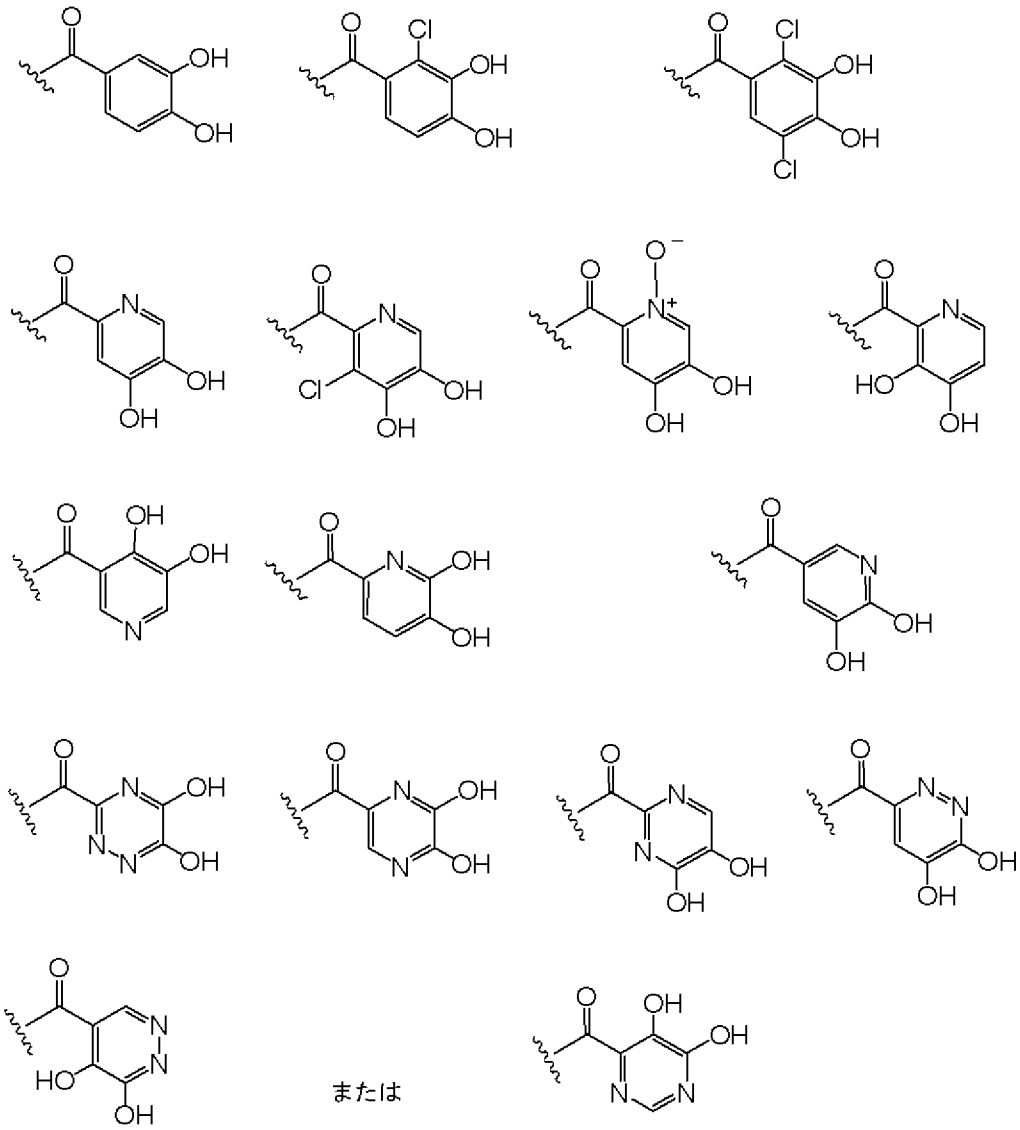
[0036] [化6]



[0037] が、

[0038]

[化7]



[0039] である、

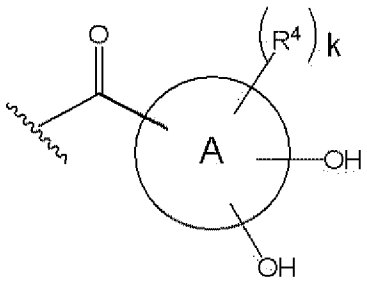
項目１～１３のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0040] （項目１５）

式：

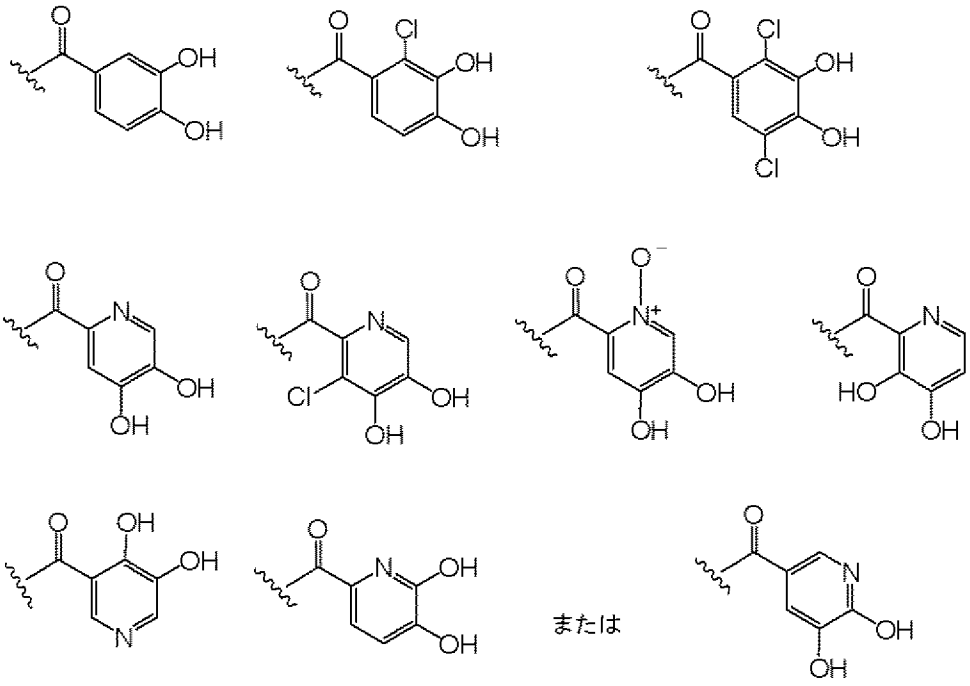
[0041]

[化8]



[0042] が、

[0043] [化9]



または

[0044] である、

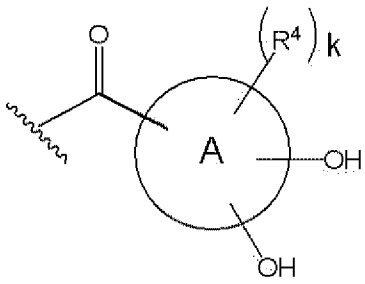
項目１～１３のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0045] （項目１６）

式：

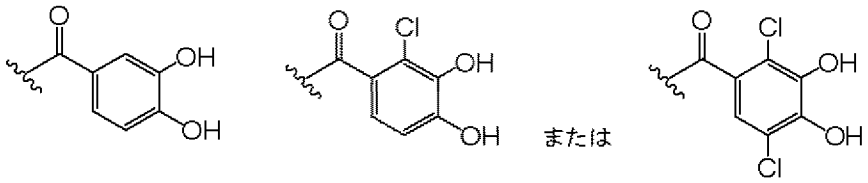
[0046]

[化10]



[0047] が、

[0048] [化11]



[0049] である、

項目１～１３のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0050] （項目１７）

R^1が置換基を有していてもよいフェニルである、

項目１～１６のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0051] （項目１８）

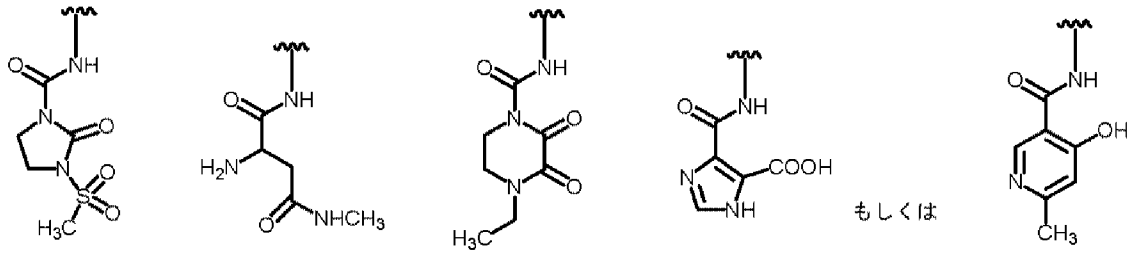
R^{2A}が水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、－SO_3H、置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、ヒドロキシル基、または置換基を有しているカルボニルオキシ基である、

項目１～１７のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0052] （項目１９）

R^{2A}が以下に示す、置換基を有するアミノ基

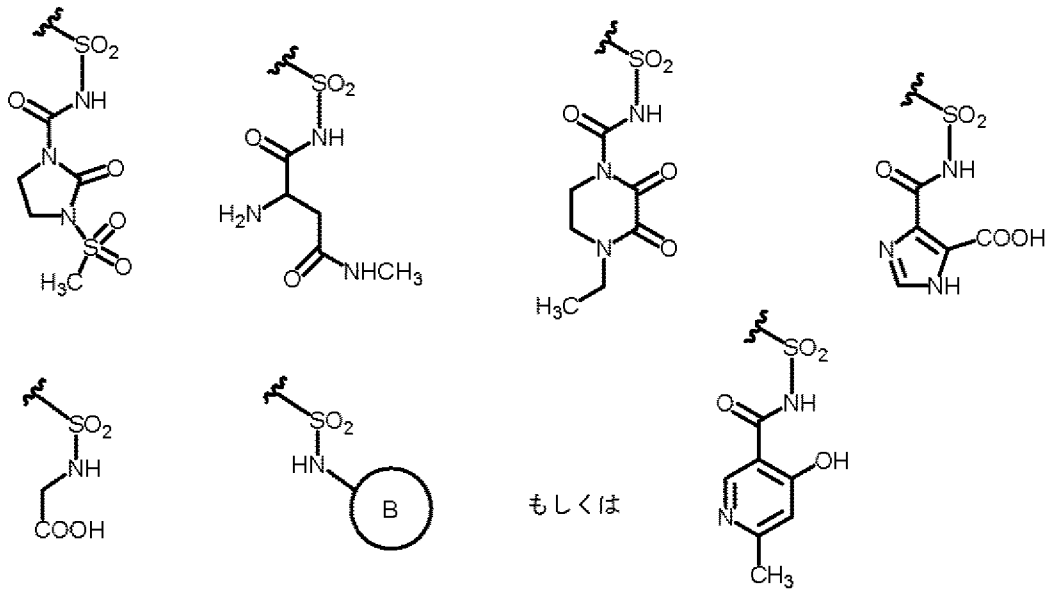
[0053] [化12]



[0054] ；

以下に示す、置換基を有するアミノスルホニル基

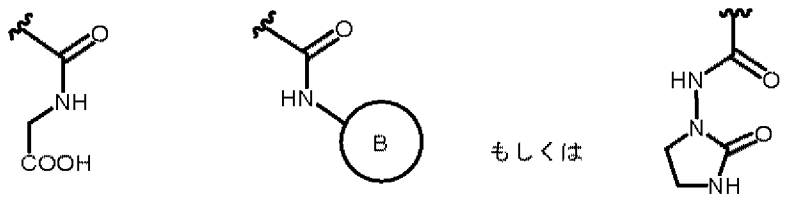
[0055] [化13]



[0056] （式中、環Ｂは置換基を有していてもよい複素環式基を表す）；

以下に示す、置換基を有するカルバモイル基

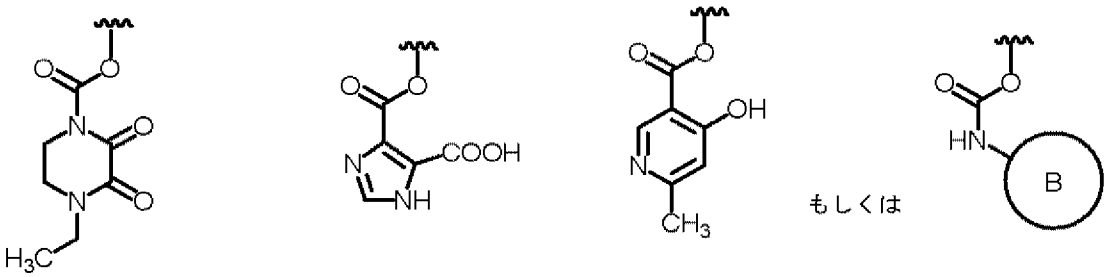
[0057] [化14]



[0058] （式中、環Ｂは置換基を有していてもよい複素環式基を表す）；または

以下に示す、置換基を有するカルボニルオキシ基

[0059] [化15]



[0060] （式中、環Ｂは置換基を有していてもよい複素環式基を表す）；

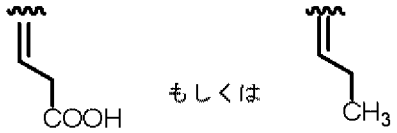
である、

項目１～１７のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0061] （項目２０）

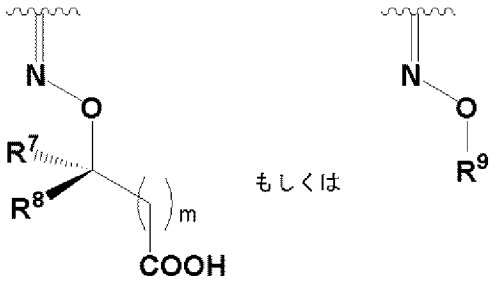
R^{2A}およびR^{2B}が、一緒になって以下に示す、置換基を有するアルケニル基

[0062] [化16]



[0063] ；または、以下に示す、置換基を有するオキシム基

[0064] [化17]



[0065] （式中、

R^{7}およびR^{8}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい炭素環式基、もしくは置換基を有していてもよい複素環式基であり、または

R^7およびR^8は隣接原子と一緒になって置換基を有していてもよい炭素環式基もしくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成していてもよく、

R^9は置換基を有していてもよい低級アルキルであり、

ｍは０～３の整数を表す）；

である、

項目１～１７のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[0066] （項目２１）

項目１～２０のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[0067] （項目２２）

抗菌作用を有する、項目２１に記載の医薬組成物。

[0068] （項目２３）

抗菌的に有効量の項目１～２０のいずれかに記載の化合物をヒトに投与することを特徴とする、感染症の治療方法。

[0069] （項目２４）

感染症の予防または治療における使用のための項目１～２０のいずれかに記載の化合物。

[0070] （項目２５）

感染症の予防または治療のための医薬を製造するための項目１～２０のいずれかに記載の化合物の使用。

発明の効果

[0071] 本発明に係る化合物は、少なくとも以下のいずれかの特徴を有する点で医薬品として有用である。

１）グラム陰性菌および／またはグラム陽性菌を含む種々の細菌に対して、強力な抗菌スペクトルを示す。

２）βーラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す。

３）多剤耐性菌、特にクラスＢ型のメタローβーラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す。

４）基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）産生菌に対し強い抗菌活性を示す。

５）既存のセフェム薬および／またはカルバペネム薬と交叉耐性を示さない。

６）生体内への投与後に、発熱などの副作用を示さない。

発明を実施するための形態

[0072] 以下、本発明に関して、発明の実施の形態を説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現（例えば、英語の場合は「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」など、他の言語における対応する冠詞、形容詞など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。以下に、本明細書において具体的に使用される用語について具体的な定義を記載する。

[0073] 本明細書における各用語は、単独または他の用語と組合わされて、以下の通り定義される。

[0074] 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。好ましくはフッ素、塩素、臭素であり、さらに好ましくは塩素である。

[0075] 「低級アルキル」とは、炭素数１～８、好ましくは１～６、さらに好ましくは１～４の直鎖状または分枝状のアルキルを包含し、例えば、メチル、エチル、ｎープロピル、イソプロピル、ｎーブチル、イソブチル、ｓｅｃーブチル、ｔｅｒｔーブチル、ｎーペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘ

キシル、イソヘキシル、ｎ－ヘプチル、イソヘプチル、ｎ－オクチル等が挙げられる。

[0076] 「低級アルキレン」とは、炭素数１～８、好ましくは１～６、さらに好ましくは１～４、最も好ましくは１または２の直鎖状アルキレンを包含し、例えば、メチレン、エチレン、ｎ－プロピレン、ｎ－ブチレン、ｎ－ペンチレン、ｎ－ヘキシレン等が挙げられる。

[0077] 「ハロ低級アルキル」とは、上記「低級アルキル」の任意の位置で１以上の上記「ハロゲン」で置換されている基であり、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、モノブロモメチル、モノフルオロエチル、モノクロロエチル、クロロジフルオロメチル等が挙げられる。好ましくはトリフルオロメチル、トリクロロメチルである。

[0078] 「置換基を有していてもよいアミノ」、または「置換基を有していてもよいカルバモイル」の置換基としては、モノもしくはジ低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキル（例：メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、カルバモイルアルキル（例：カルバモイルメチル）、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル低級アルキル（例：ジメチルカルバモイルエチル）、ヒドロキシ低級アルキル、ヘテロサイクル低級アルキル（例：モルホリノエチル、テトラヒドロピラニルエチル）、アルコキシカルボニル低級アルキル（例：エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル）、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル（例：ジメチルアミノエチル））、低級アルコキシ低級アルキル（例えば、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、イソプロポキシエチル等）、アシル（例：ホルミル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニル（例：アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メトキシエチルカルボニル、２，２，２－トリフルオロエチルカルボニル、エトキシカルボニルメチルカルボニル）、低級アルコキシ低級ア

ルキルカルボニル（例：メトキシエチルカルボニル）、低級アルキルカルバモイル低級アルキルカルボニル（例：メチルカルバモイルエチルカルボニル）、アルコキシカルボニルアセチル）、置換基を有していてもよいアリールカルボニル（例えば、ベンゾイル、トルオイル）、置換基を有していてもよいアラルキル（例えば、ベンジル、４－フルオロベンジル）、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、２，２，２－トリフルオロエタンスルホニル、ベンジルスルホニル、メトキシエチルスルホニル）、低級アルキルまたは置換基としてハロゲンを有していてもよいアリールスルホニル（例：ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、４－フルオロベンゼンスルホニル）、シクロアルキル（例：シクロプロピル）、置換基として低級アルキルを有していてもよいアリール（例：フェニル、トリチル）、低級アルキルアミノスルホニル（例：メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル）、低級アルキルアミノカルボニル（例：ジメチルアミノカルボニル）、低級アルコキシカルボニル（例：エトキシカルボニル）、シクロアルキルカルボニル（例：シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）、置換基を有していてもよいスルファモイル（例：スルファモイル、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル）、低級アルキルカルボニルアミノ（例：メチルカルボニルアミノ）、ヘテロサイクル（例：モルホリノ、テトラヒドロピラニル）、置換基を有していてもよいアミノ（例：モノまたはジアルキルアミノ（例：ジメチルアミノ）、ホルミルアミノ）等が挙げられる。

[0079] 「アルケニル」は、上記「低級アルキル」に１個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数２～８個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、１，３－ブタジエニル、３－メチル－２－ブテニル等が挙げられる。好ましくは、低級アルケニルであり、低級アルケニルは、炭素数２～６個、より好ましくは炭素数２～４個のアルケニルである。

[0080] 「置換基を有していてもよいアミノ」または「置換基を有していてもよいカルバモイル」、のアミノ基は、アミノ基の２つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子および／または酸素原子を環内に含有していてもよい含窒素ヘテロサイクル（好ましくは５～７員環であり、また好ましくは飽和である）を形成してもよく、該環はオキソまたはヒドロキシで置換基を有していてもよい。環を形成する硫黄原子は置換基としてオキソを有していてもよい。例えば、ピペラジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、２－オキソピペリジノ、２－オキソピロリジノ、４－ヒドロキシモルホリノ等の５員または６員の環等が好ましい。

[0081] 「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基としては、置換基群αから選択される１以上の基が挙げられる。複数の置換基群αで置換される場合、置換基群αは同一でも異なっていてもよい。

[0082] 「置換基を有していてもよい低級アルキレン」の置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキル、ならびに置換基群αから選択される１以上の基が挙げられる。複数の置換基で置換される場合、置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0083] 「置換基を有していてもよいアミノスルホニル」の置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキル、ならびに置換基群αから選択される１以上の基が挙げられる。

[0084] 「置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル」の置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキル、ならびに置換基群αから選択される１以上の基が挙げられる。

[0085] 「置換基を有しているカルボニルオキシ」の置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基として複素環式基を有するアミノ、ならびに置換基群αから選択される１以上の基が挙げられる。

[0086] 「置換基を有していてもよいオキシム」の置換基としては、置換基（特に、カルボキシル等）を有していてもよい低級アルキル（メチル、エチル、イソプロピルなど）、置換基として複素環式基を有するアミノ、ならびに置換

基群αから選択される１以上の基が挙げられる。

[0087] 「置換基を有していてもよい４級アンモニウム基」の置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキル、ならびに置換基群αから選択される１以上の基、あるいは２つ以上の置換基が一緒になって炭素環式基または複素環式基を形成するものが挙げられる。

[0088] ここで「置換基群α」とは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、カルボキシ、アミノ、アシルアミノ、低級アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、低級アルキルチオ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルキルスルフィニル、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基からなる群である。

[0089] 「低級アルコキシ」、「ヒドロキシ低級アルコキシ」、「低級アルコキシ低級アルコキシ」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルコキシイミノ」、「低級アルキルチオ」、「低級アルキルカルバモイル」、「ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル」、「低級アルキルスルファモイル」、「低級アルキルスルフィニル」における低級アルキル部分も、上記「低級アルキル」と同意義である。

[0090] 「置換基を有していてもよい低級アルキル」における置換基の好ましい態様としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、アセチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、メトキシイミノ、メチルチオ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ヒドロキシメチルカルバモイル、スルファモイル、メチルスルファモイル、低級アルキルスルファモイル、シアノ、ニトロ、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ピリジル、モルホリニル等が挙げられる。

[0091] 「置換基を有していてもよい低級アルキル」の好ましい態様としては、メ

チル、エチルイソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ベンジル、フェネチル、４－ヒドロキシベンジル、４－メトキシベンジル、４－カルボキシベンジル等が挙げられる。

[0092] 「炭素環式基」としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等を包含する。

[0093] 「シクロアルキル」とは炭素数３～１０、好ましくは炭素数３～８、より好ましくは炭素数４～８の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

[0094] 「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に１以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

[0095] 「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが好ましい。

[0096] 「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「アリール」から選択される２個以上の環状基が縮合した基を包含し、具体的にはインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびフルオレニル等が挙げられる。

[0097] 「複素環式基」としては、Ｏ、ＳおよびＮから任意に選択されるヘテロ原子を環内に１以上有する複素環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル

、フリルおよびチエニル等の５～６員のヘテロアリール；インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジン、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、ジヒドロベンゾフリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンズオキサジン、テトラヒドロベンゾチエニル等の２環の縮合複素環式基；カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル等の３環の縮合複素環式基；ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジン、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル等の非芳香族複素環式基を包含する。好ましくは５～６員のヘテロアリールまたは非芳香族複素環式基である。より好ましくは５～６員のヘテロアリールである。

[0098] 「置換基を有していてもよい炭素環式基」、および「置換基を有していてもよい複素環式基」の置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキル、および置換基群αから選択される１以上の基が挙げられる。

[0099] 「置換基を有していてもよい炭素環式基」、および「置換基を有していて

もよい複素環式基」における置換基の好ましい態様としては、メチル、エチルイソプロピル、ｔｅｒｔ-ブチル、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、アセチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、メトキシイミノ、メチルチオ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ヒドロキシメチルカルバモイル、スルファモイル、メチルスルファモイル、テイキュウアルキルスルファモイル、シアノ、ニトロ、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ピリジル、モルホリニル等が挙げられる。

「窒素原子を１～３個有する６員の芳香族複素環式基」としては、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、１，３，５－トリアジン、１，２，４－トリアジン、１，２，３－トリアジンなどが挙げられる。

[0100] Ｒ[1]の「置換基を有していてもよい炭素環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基」の例としては、例えば、フェニル、ヒドロキシフェニル、置換基としてハロゲンを有するフェニル、ヒドロキシフェニル、アミノチアゾール、置換基としてハロゲンを有するアミノチアゾール、アミノチアジアゾール、チオフェン、フラン、ベンゾチアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、アミノピリジンなどが挙げられる。

[0101] Ｒ[2A]およびＲ[2B]は以下のように定義される。すなわち、

ａ）Ｒ[2A]は、水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、－ＳＯ$_3$Ｈ、置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、ヒドロキシル基、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシ基であり、および、

Ｒ[2B]は、水素原子であるか、または、

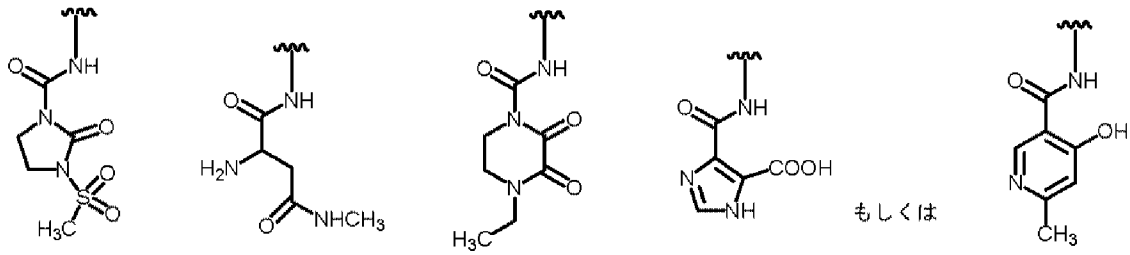
ｂ）Ｒ[2A]およびＲ[2B]が、一緒になって置換基を有していてもよいアルケニル基、もしくは置換基を有していてもよいオキシム基であり、

ただし、Ｒ[1]がアミノ基が保護されていてもよいアミノチアゾールまたはアミ

ノ基が保護されていてもよいアミノチアジアゾールの場合は、R^{2A}およびR^{2B}が、一緒になって置換基を有していてもよいオキシム基ではない。

[0102] そして、R^{2A}の例としては、水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、－SO_3H、置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、ヒドロキシル基、または置換基を有しているカルボニルオキシ基であり、例えば、以下に示す、置換基を有するアミノ基

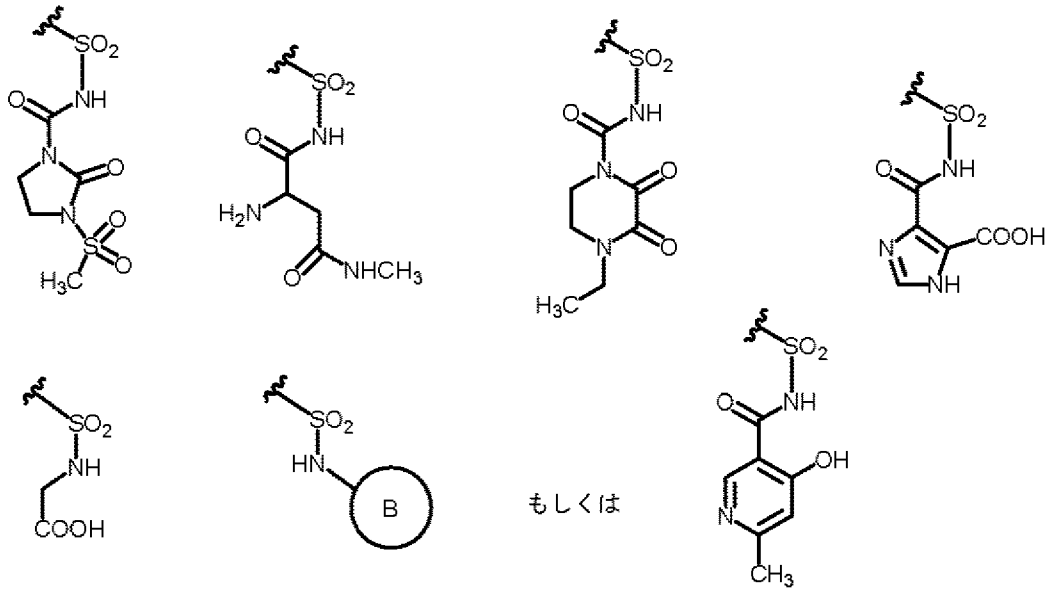
[0103] [化18]



[0104] ;

以下に示す、置換基を有するアミノスルホニル基

[0105] [化19]

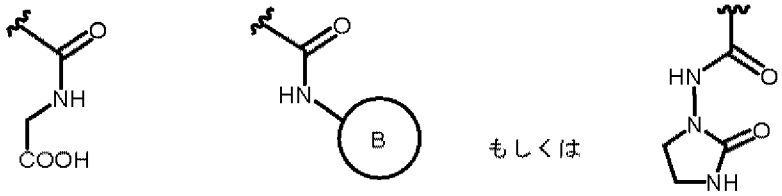


[0106] （式中、環Ｂは置換基を有していてもよい複素環式基を表す）；

以下に示す、置換基を有するカルバモイル基

[0107]

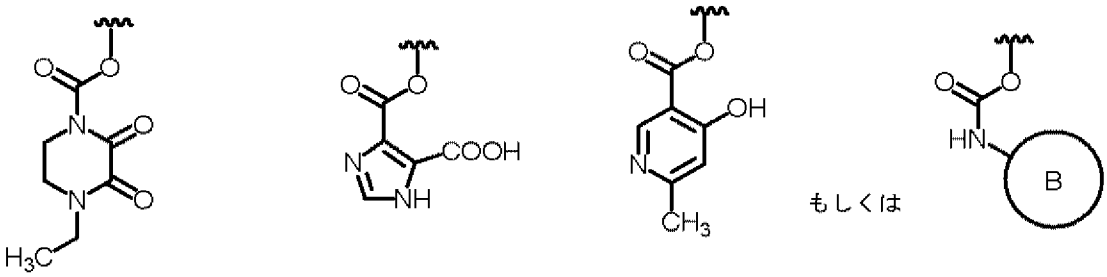
[化20]



[0108] （式中、環Ｂは置換基を有していてもよい複素環式基を表す）；または

以下に示す、置換基を有するカルボニルオキシ基

[0109] [化21]

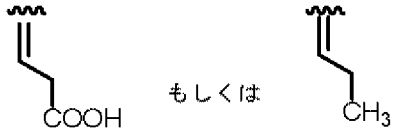


[0110] （式中、環Ｂは置換基を有していてもよい複素環式基を表す）；

である。

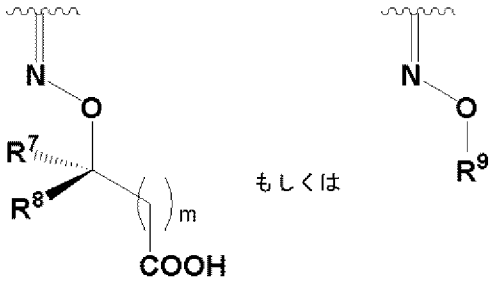
[0111] あるいは、Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}が、一緒になって以下に示す、置換基を有するアルケニル基

[0112] [化22]



[0113] ；または、以下に示す、置換基を有するオキシム基

[0114] [化23]



[0115] （式中、

Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カル

ボキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい炭素環式基、もしくは置換基を有していてもよい複素環式基であり、または

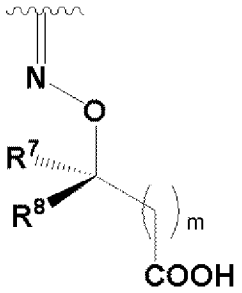
R^7およびR^8は隣接原子と一緒になって置換基を有していてもよい炭素環式基もしくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成していてもよく、

R^9は置換基を有していてもよい低級アルキルであり、

mは０～３の整数を表す）である。

[0116] 「R^7およびR^8は隣接原子と一緒になって置換基を有していてもよい炭素環式基もしくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成」の例としては、

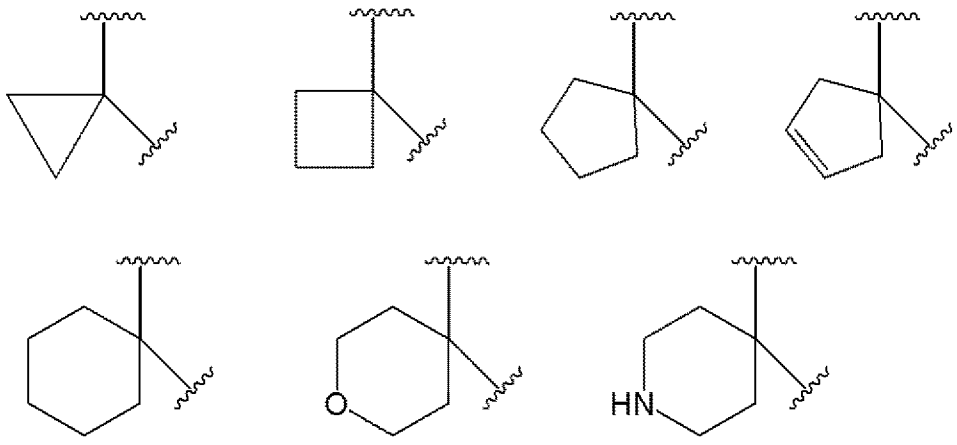
[0117] [化24]



[0118] （式中、各記号は項目２０と同意義である）

におけるR^7およびR^8が、環上に置換基群αから選択される基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルケニル、もしくは非芳香族複素環式基を形成しているものが挙げられ、例えば、環上に置換基群αから選択される基を有していてもよい以下の式：

[0119] [化25]



[0120] であるもの等が挙げられる。

Ｅの「式（１）～式（４０）または（４２）～（５３）のいずれかから選ばれる置換基を有していてもよい環式基」とは、各環式基の炭素原子上の水素原子が、置換基を有していてもよい低級アルキルもしくは置換基群αから選択される同一又は異なる１以上の基で置き換わったものを包含する。置換基の好ましい態様としては、メチル、エチルイソプロピル、ｔｅｒｔ-ブチル、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、アセチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、メトキシイミノ、メチルチオ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ヒドロキシメチルカルバモイル、スルファモイル、メチルスルファモイル、低級アルキルスルファモイル、シアノ、ニトロ、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ピリジル、モルホリニル等が挙げられる。より好ましい態様は、無置換である。

以下に式（Ｉ）の各部位における例または態様を示すが、本発明の範囲は下記に記載されるものに限定されない。

「Ｗ」の好ましい態様は－ＣＨ$_2$－であり、「Ｕ」は－ＣＨ$_2$－、－Ｓ－もしくは－Ｏ－である。より好ましくは、「Ｗ」が－ＣＨ$_2$－、「Ｕ」が－Ｓ－もしくは－Ｏ－であり、さらに好ましくは、「Ｗ」が－ＣＨ$_2$－、「Ｕ」が－Ｓ－である。

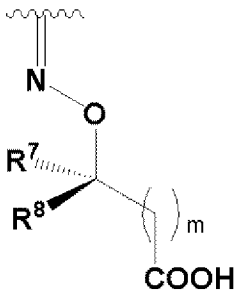
「Ｒ^{7}およびＲ^8」の例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ベンジル、４－ヒドロキシベンジル、４－メトキシベンジル、４－カルボキシベンジル、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペ

ンチル、シクロヘキシル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等が挙げられる。

R^7およびR^8の好ましい組合せは、（R^7、R^8）が、（水素原子、水素原子）、（メチル、水素原子）、（水素原子、メチル）、（メチル、メチル）、（エチル、水素原子）、（水素原子、エチル）、（エチル、エチル）、（フェニル、水素原子）、（水素原子、フェニル）、（カルボキシメチル、水素原子）、（水素原子、カルボキシメチル）、（カルボキシエチル、水素原子）、（水素原子、カルボキシエチル）、（ヒドロキシエチル、水素原子）、（水素原子、ヒドロキシルエチル）、（カルバモイルメチル、水素原子）、（水素原子、カルバモイルメチル）、（トリフルオロメチル、水素原子）、（カルボキシ、水素原子）、（カルバモイルエチル、水素原子）、（ベンジル、水素原子）、（４－ヒドロキシベンジル、水素原子）等が挙げられる。

「R^7およびR^8は隣接原子と一緒になって置換基を有していてもよい炭素環式基もしくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成」している場合の好ましい態様としては、３～８員のシクロアルキル、３～８員のシクロアルケニルもしくは３～８員の非芳香族複素環式基が挙げられる。より好ましくは式：

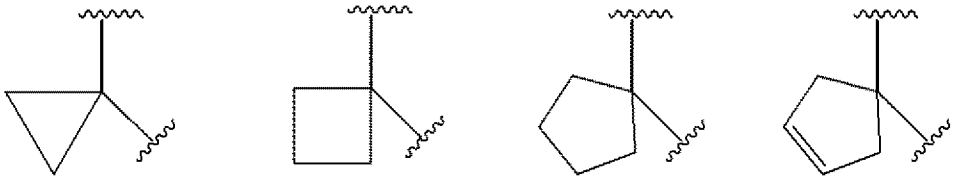
[0121] [化26]



[0122] （式中、各記号は項目２０と同意義である）

におけるＲ^{7}およびＲ^{8}が

[0123] [化27]



[0124] であるものが挙げられる。

「Ｒ^{3}」は水素原子、または－ＯＣＨ$_{3}$が好ましく、より好ましくは水素原子である。 「Ｒ^{4}」の例としては、水素原子、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、シアノ、ヒドロキシ、アセチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル等が挙げられる。好ましくは、Ｒ^{4}は水素原子、ヒドロキシ、または塩素原子である。

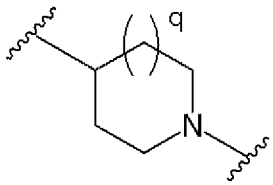
[0125] 本明細書において、ＤおよびＥについては、

ａ）Ｄは単結合、－Ｎ（Ｒ^{8}）－もしくは－Ｒ^{7}－Ｎ（Ｒ^{8}）－であり、Ｒ^{7}は置換基を有していてもよい低級アルキレンであり、Ｒ^{8}は水素もしくは低級アルキルであり、および、

Ｅは項目１の式（１）～（４０）および（４２）～（５３）から選ばれる、置換基を有していてもよい４級アンモニウム基であるか、または、

ｂ）Ｄは以下に示される基：

[0126] [化28]



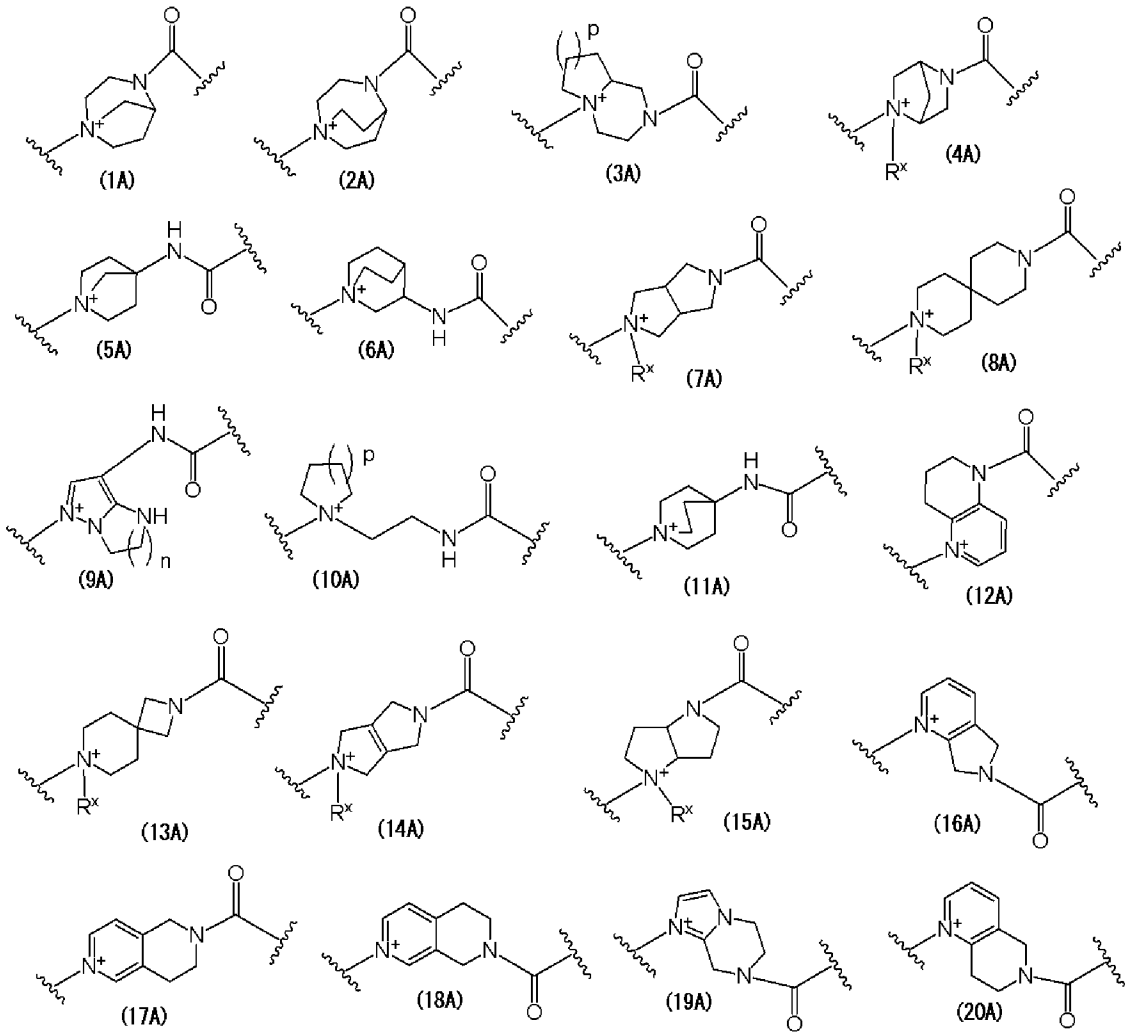
[0127] （式中、ｑは、０または１の整数を表す）

であり、および、

Ｅは項目１の式（１０）もしくは式（４１）で示される４級アンモニウム基である。

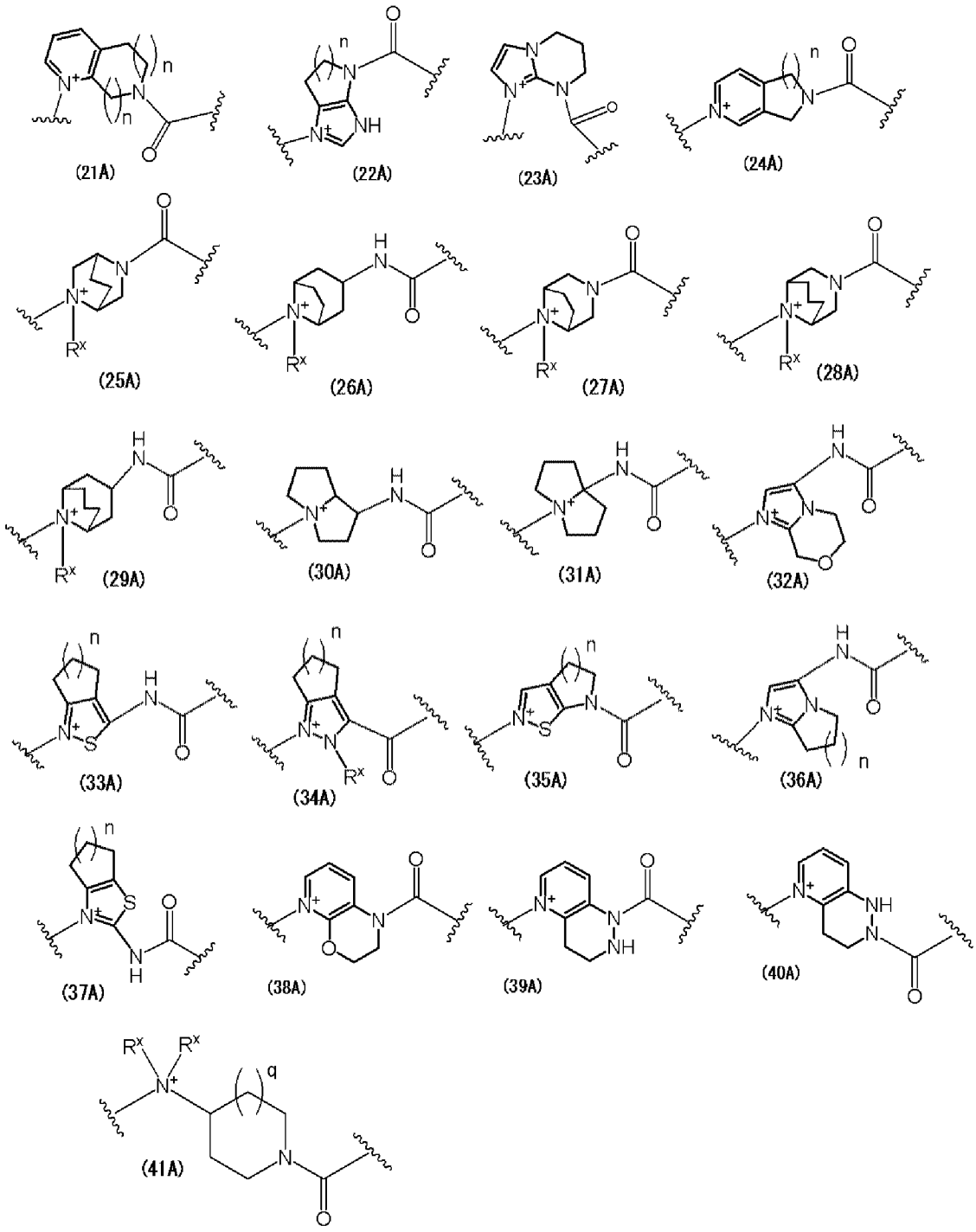
「－Ｅ－Ｄ－（Ｃ＝Ｏ）－」の例としては、以下の式（１Ａ）～（５３Ａ）：

[0128] [化29]



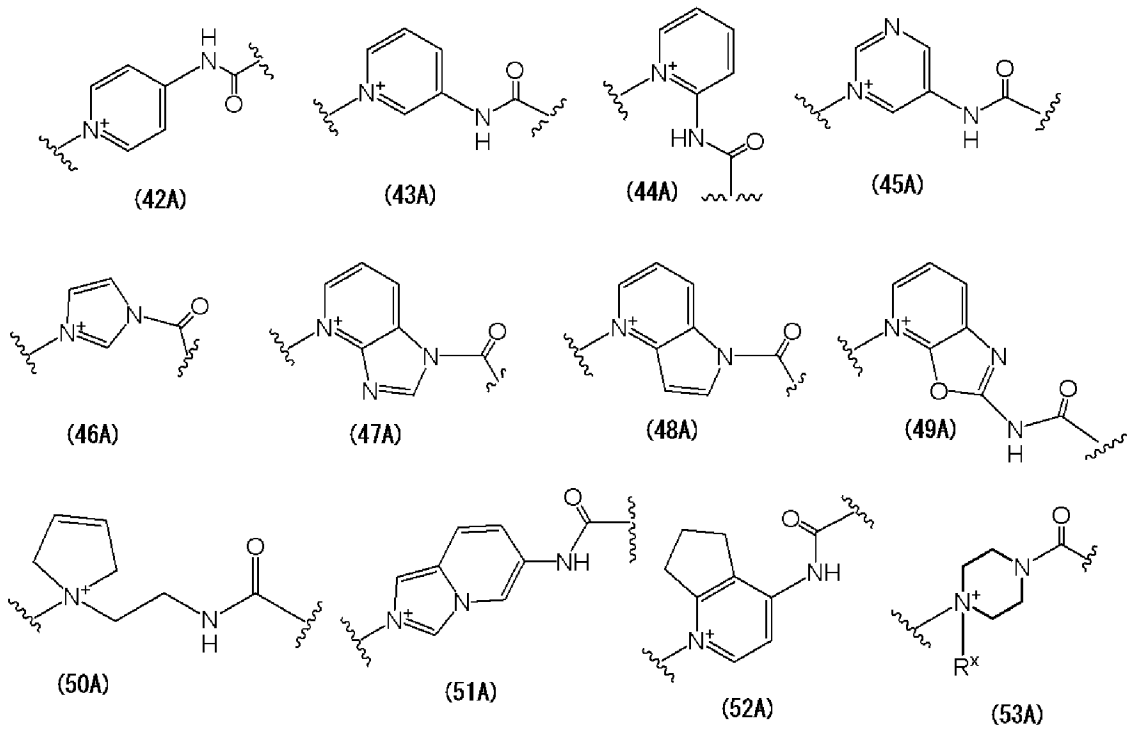
[0129]

[化30]


(21A)
(22A)
(23A)
(24A)
(25A)
(26A)
(27A)
(28A)
(29A)
(30A)
(31A)
(32A)
(33A)
(34A)
(35A)
(36A)
(37A)
(38A)
(39A)
(40A)
(41A)

[0130]

[化31]



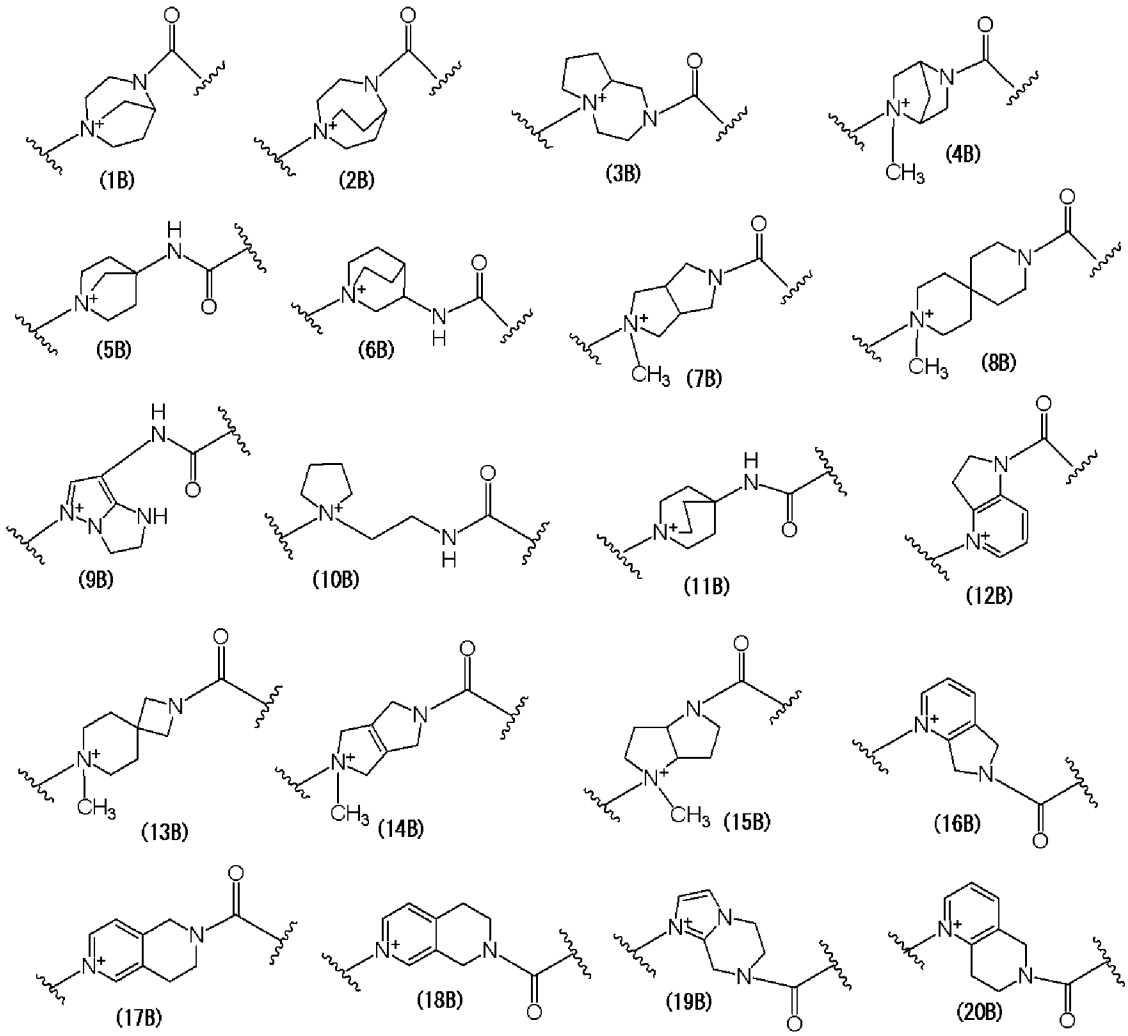
[0131] （式中、左側の結合部位がメチレンに結合し、右側の結合部位が環Ａに結合し、ｐは１～３の整数であり、ｎは１または２の整数であり、およびＲ^{x}は置換基を有していてもよい低級アルキルである）が挙げられる。

ここで、Ｒ^{x}の好ましい例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチル、カルボキシメチル、カルバモイルメチル、ヒドロキシエチル等が挙げられる。

「－Ｅ－Ｄ－（Ｃ＝Ｏ）－」の好ましい態様は、以下の式（１Ｂ）～（５３Ｂ）：

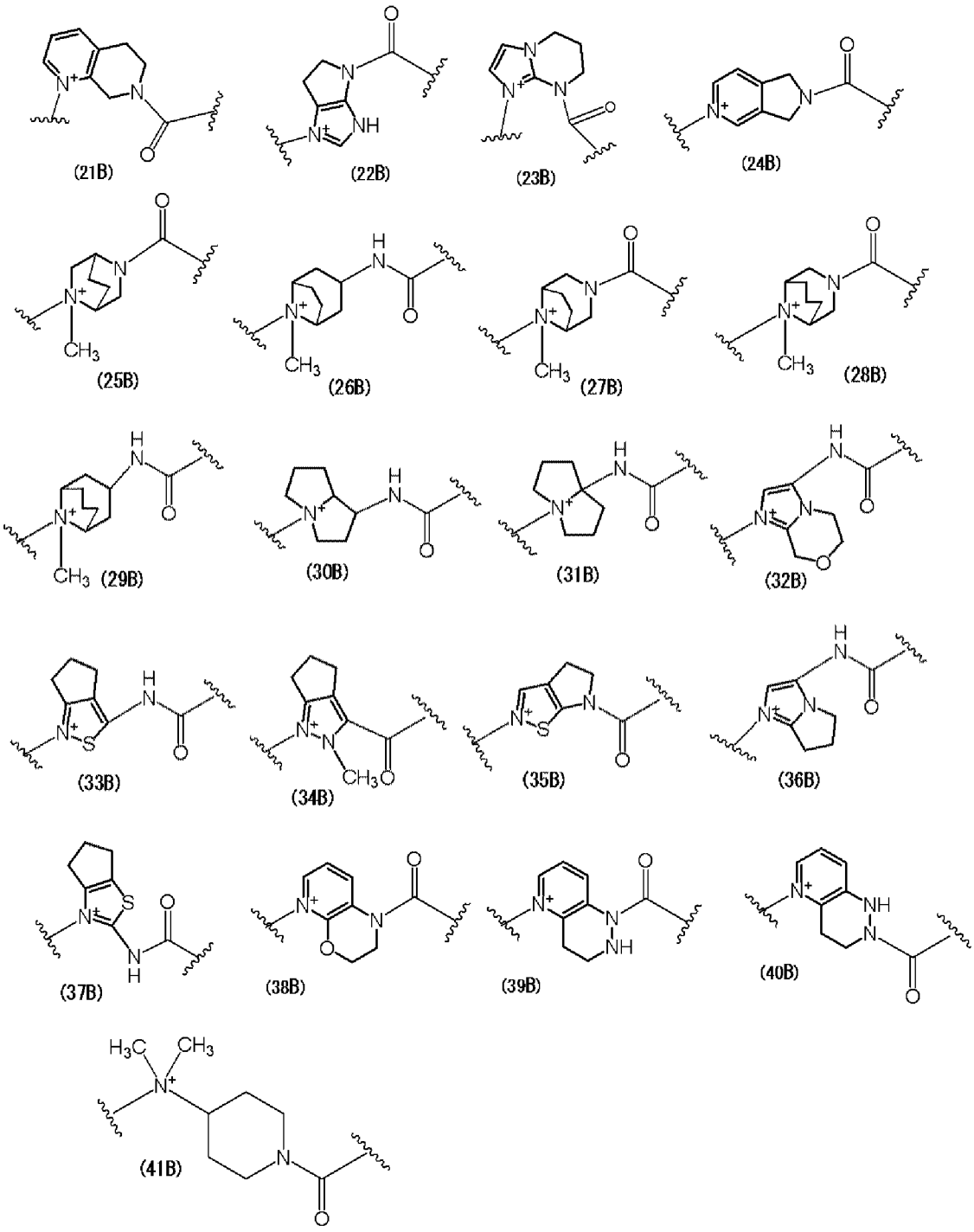
[0132]

[化32]


(1B)
(2B)
(3B)
(4B)
(5B)
(6B)
(7B)
(8B)
(9B)
(10B)
(11B)
(12B)
(13B)
(14B)
(15B)
(16B)
(17B)
(18B)
(19B)
(20B)

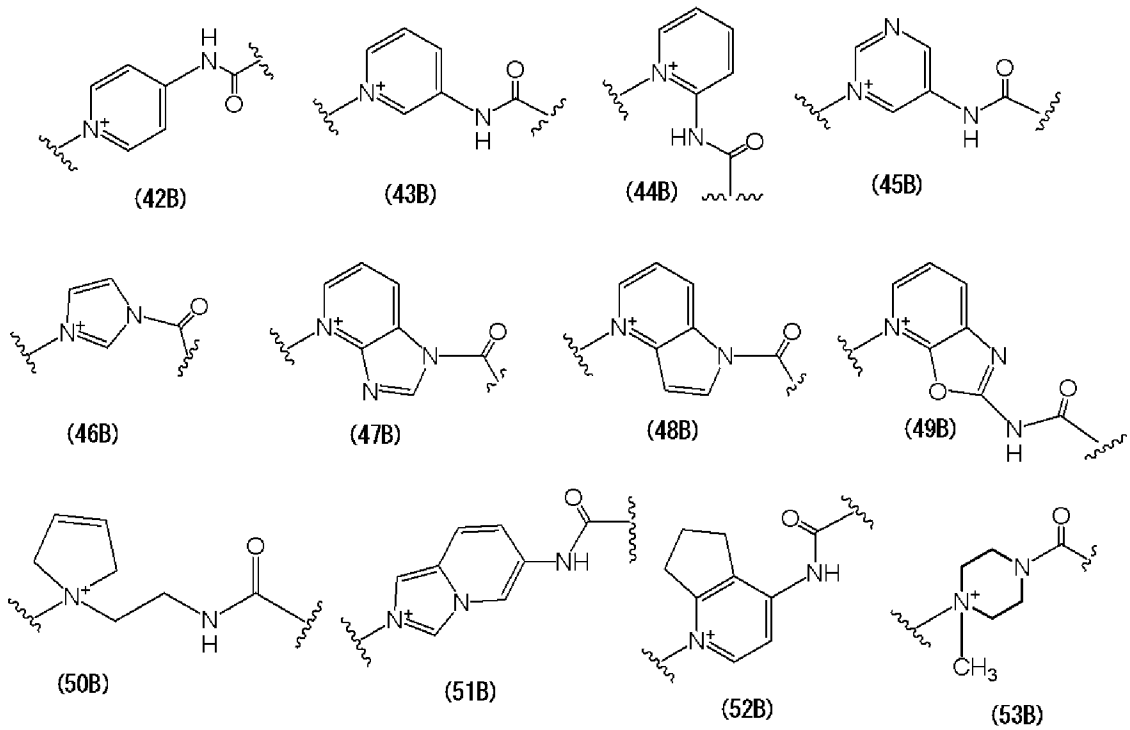
[0133]

[化33]


(21B)
(22B)
(23B)
(24B)
(25B)
(26B)
(27B)
(28B)
(29B)
(30B)
(31B)
(32B)
(33B)
(34B)
(35B)
(36B)
(37B)
(38B)
(39B)
(40B)
(41B)

[0134]

[化34]

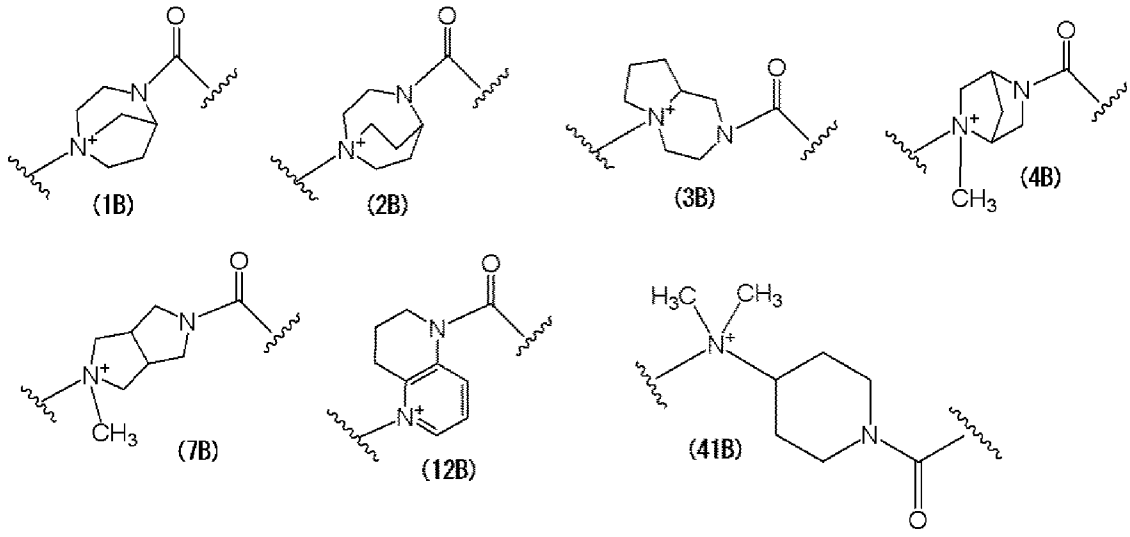


（式中、左側の結合部位がメチレンに結合し、右側の結合部位が環Ａに結合する。）

[0135] である。

「－Ｅ－Ｄ－（Ｃ＝Ｏ）－」のさらに好ましい態様は、以下の式：

[0136] [化35]

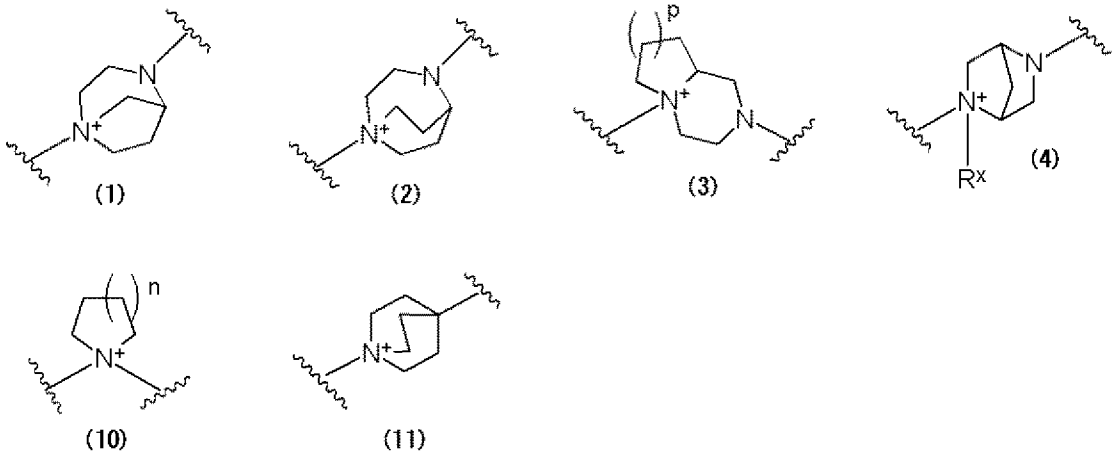


（式中、左側の結合部位がメチレンに結合し、右側の結合部位が環Ａに結合する。）

[0137] である。

[0138] また、Ｅについては、以下もまた好ましい。

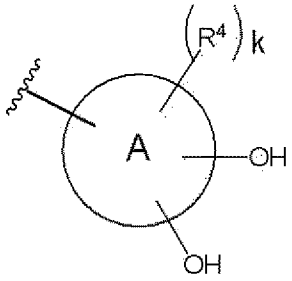
[0139] [化36]



[0140] （式中、各記号は項目１と同意義である）

式：

[0141] [化37]



[0142] （式中、各記号は項目１と同意義である）

の環Ａにおける好ましい態様は、窒素原子を１～３個有する６員の芳香族複素環式基である。

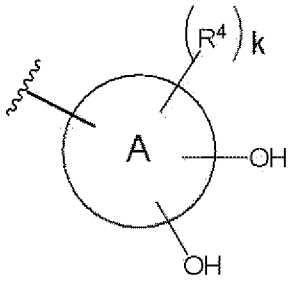
[0143] Ｒ[4]の好ましい態様は、水素原子、塩素原子またはヒドロキシである。

[0144] ｋは、０または１が好ましい。

[0145] 式：

[0146]

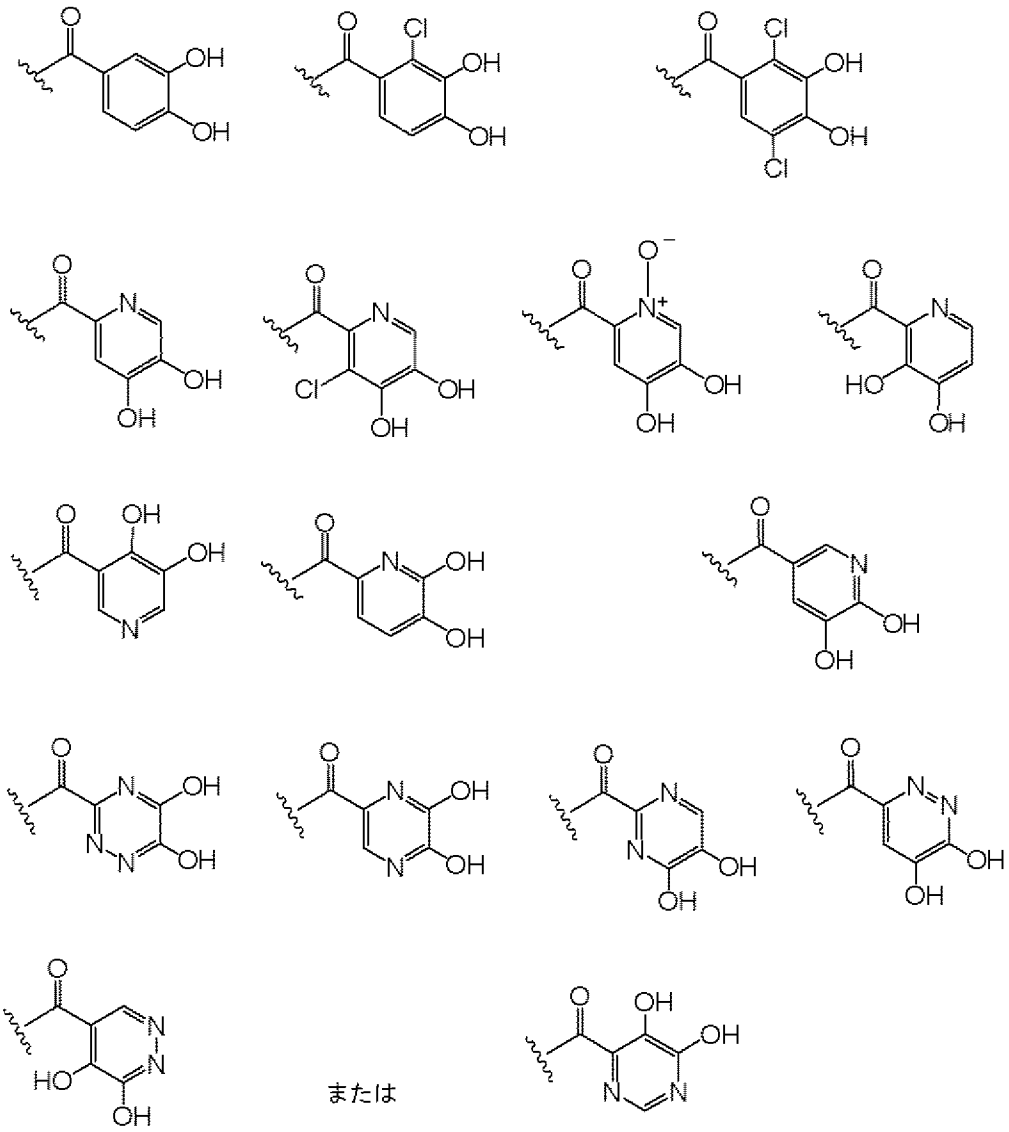
[化38]



[0147] （式中、各記号は項目１と同意義である）

のより好ましい態様は、

[0148] [化39]

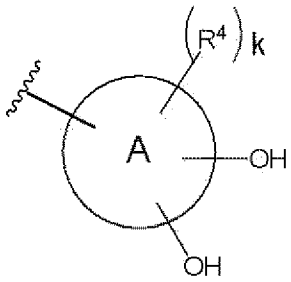


または

[0149] である。

[0150] 式：

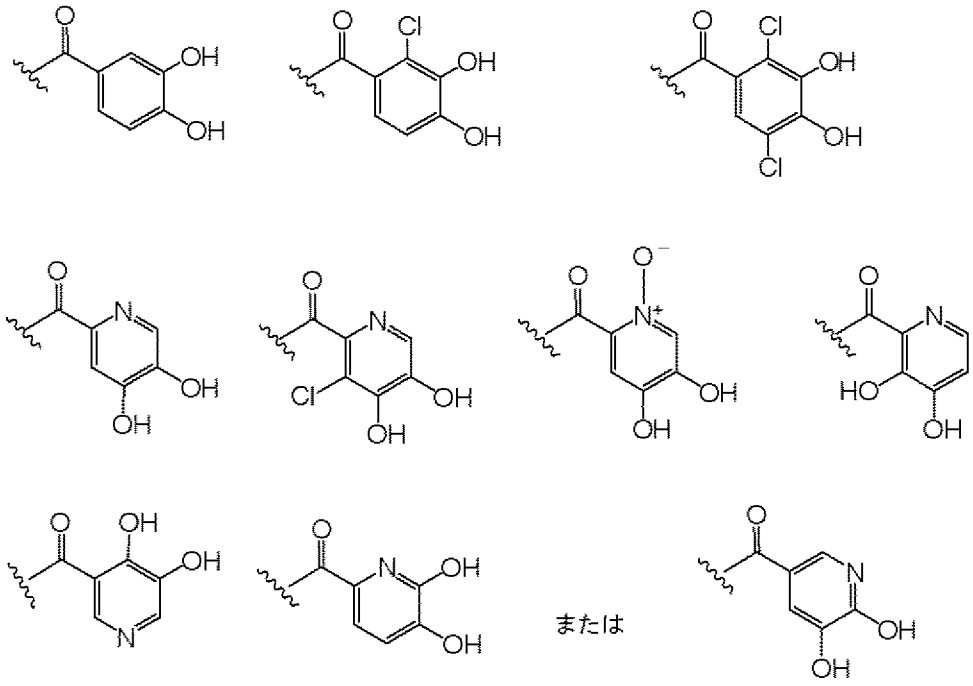
[0151] [化40]



[0152] （式中、各記号は項目１と同意義である）

のさらに好ましい態様は、

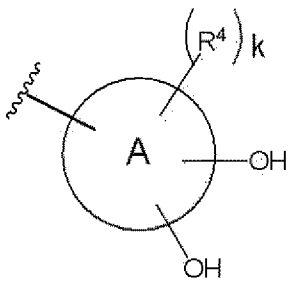
[0153] [化41]



[0154] である。

[0155] 式：

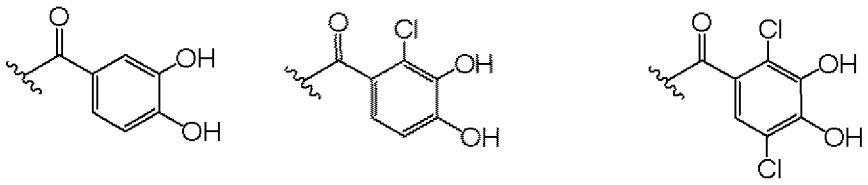
[0156] [化42]



[0157] （式中、各記号は項目１と同意義である）

の最も好ましい態様は、

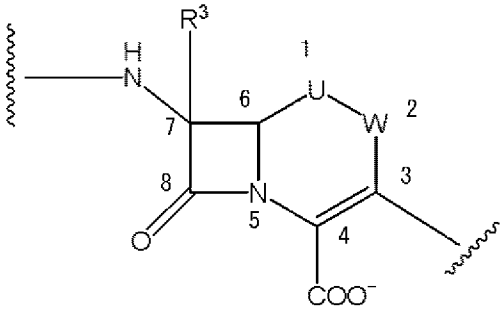
[0158] [化43]



[0159] である。

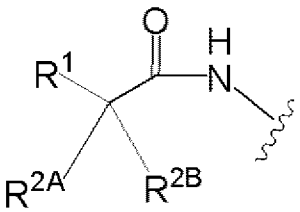
[0160] 式（Ｉ）のセフェム骨格上の置換位置の命名は、以下のとおりとする。本明細書中における７位側鎖および３位側鎖とは、下記セフェム骨格の７位および３位に結合している基を示す。

[0161] [化44]



[0162] 式（Ｉ）のエステル体とは、好ましくは７位側鎖上および／または４位のカルボキシル基におけるエステル体を包含する。７位側鎖上のカルボキシル基におけるエステル体は、式：

[0163] [化45]



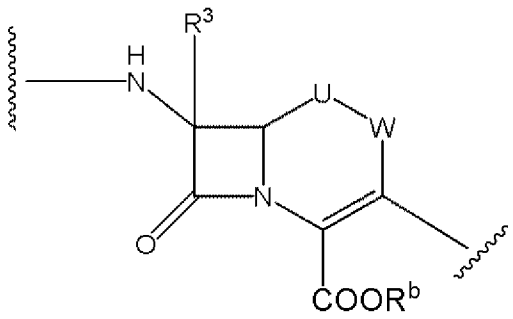
[0164] （式中、各記号は項目１と同意義である。）

で示されるＲ^{1}またはＲ^{2A}もしくはＲ^{2B}の末端において、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル基、置換

基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有しているカルボニルオキシ基等におけるカルボキシル基がエステル構造を有しているもの（例えば、カルボキシル（－ＣＯＯＨ）の場合、カルボキシル保護基等のエステル残基を示すＲ^{a}とともに示される－ＣＯＯＲ^{a}という構造で示される。）などを挙げることができ、体内で容易に代謝されてカルボキシの状態になるエステルを包含する。

[0165] 式（Ｉ）の４位のカルボキシル基におけるエステル体とは、式：

[0166] [化46]



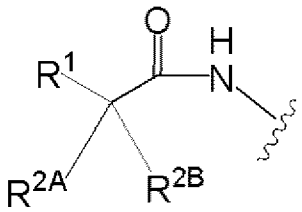
[0167] （式中、各記号は項目１と同意義であり、Ｒ^{b}はカルボキシル保護基等のエステル残基を表わす。）

で示されるようにセフェム骨格の４位カルボキシル基がエステル構造になっている化合物を意味する。該エステルは、体内で容易に代謝されてカルボキシの状態になるエステルを包含する。

[0168] 上記のカルボキシル等の保護基としては、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ著、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ Ｉｎｃ．（１９９１年）等に記載の方法で保護および／または脱保護できる基であればよく、例えば、低級アルキル（例：メチル、エチル、ｔ－ブチル）、低級アルキルカルボニルオキシメチル（例：ピバロイル）、置換されていてもよいアラルキル（例：ベンジル、ベンズヒドリル、フェネチル、ｐ－メトキシベンジル、ｐ－ニトロベンジル）、シリル基（例：ｔ－ブチルジメチルシリル、ジフェニルｔ－ブチルシリル）等が挙げられる。

[0169] 式（Ｉ）の７位側鎖上のアミノ基における保護体とは、式：

[0170] [化47]

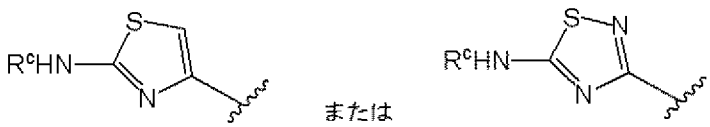


[0171] （式中、各記号は項目１と同意義であり、R^1および／またはR^{2A}がアミノ基を有している場合、その保護体は、－ＮＨＲ^{c}という式で表され、ここでR^cはアミノ保護基を表わす。）

で示される、環上のアミノ基が保護されている構造を意味する。該アミノ保護基は、体内で容易に代謝されてアミノになる基も包含する。上記のアミノ保護基としては、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ著、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ Ｉｎｃ．（１９９１年）等に記載の方法で保護および／または脱保護できる基であればよく、例えば、低級アルコキシカルボニル（例：ｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）、置換されていてもよいアラルカノイル（例：ベンゾイル、ｐ－ニトロベンゾイル）、アシル（例：ホルミル、クロロアセチル）等が挙げられる。

「R^1がアミノ基が保護されていてもよいアミノチアゾールまたはアミノ基が保護されていてもよいアミノチアジアゾール」とは、以下の式：

[0172] [化48]



[0173] （式中、R^cはアミノ保護基である）を表す。

[0174] 式（Ｉ）の塩とは、４位のカルボキシル基、７位のカルボキシル基および／またはピリドン誘導体のヒドロキシル基の水素原子が解離して、カウンターカチオンと塩を形成しているもの、７位側鎖アミノ基が無機酸や有機酸と塩を形成しているもの、ならびに３位側鎖４級アミン部位が、カウンターア

ニオンと塩を形成しているものを包含する。

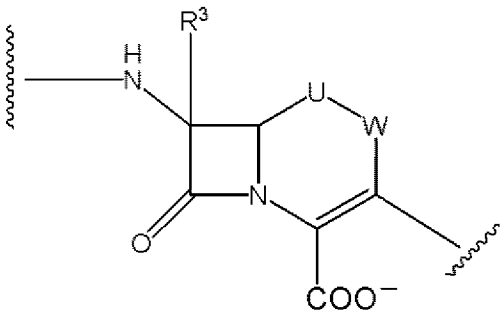
[0175] 式（Ｉ）の製薬上許容される塩としては、無機塩基、アンモニア、有機塩基、無機酸、有機酸、塩基性アミノ酸、ハロゲンイオン等により形成される塩又は分子内塩が例示される。該無機塩基としては、アルカリ金属（Ｎａ、Ｋ等）、アルカリ土類金属（Ｍｇ等）、有機塩基としては、プロカイン、２－フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ポリヒドロキシアルキルアミン、Ｎ－メチルグルコサミン等が例示される。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が例示される。有機酸としては、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸等が例示される。塩基性アミノ酸としては、リジン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジン等が例示される。

[0176] 本明細書中、「溶媒和物」とは、水または有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン）との溶媒和物を意味するが、好ましくは水和物である。

[0177] 本発明化合物（Ｉ）は、特定の異性体に限定するものではなく、以下に例示されるような全ての可能な異性体、ラセミ体および共鳴構造を包含する。

[0178] 例えば式（Ｉ）における式：

[0179] [化49]

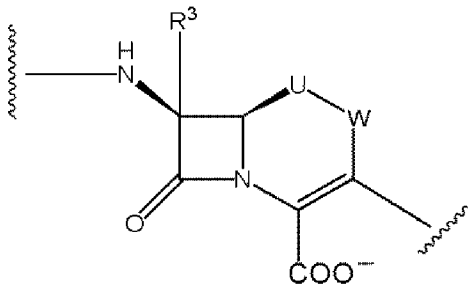


[0180] （式中、各記号は項目１と同意義である）

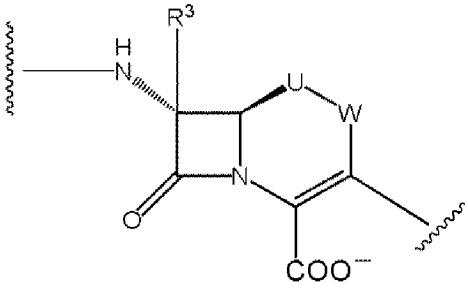
は、

[0181]

[化50]



および

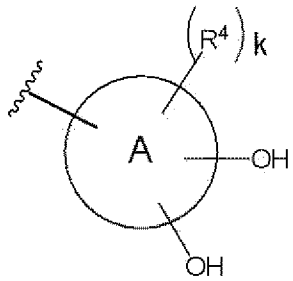


[0182] （式中、各記号は項目１と同意義である）

を包含する。

[0183] 例えば式（Ｉ）における式：

[0184] [化51]

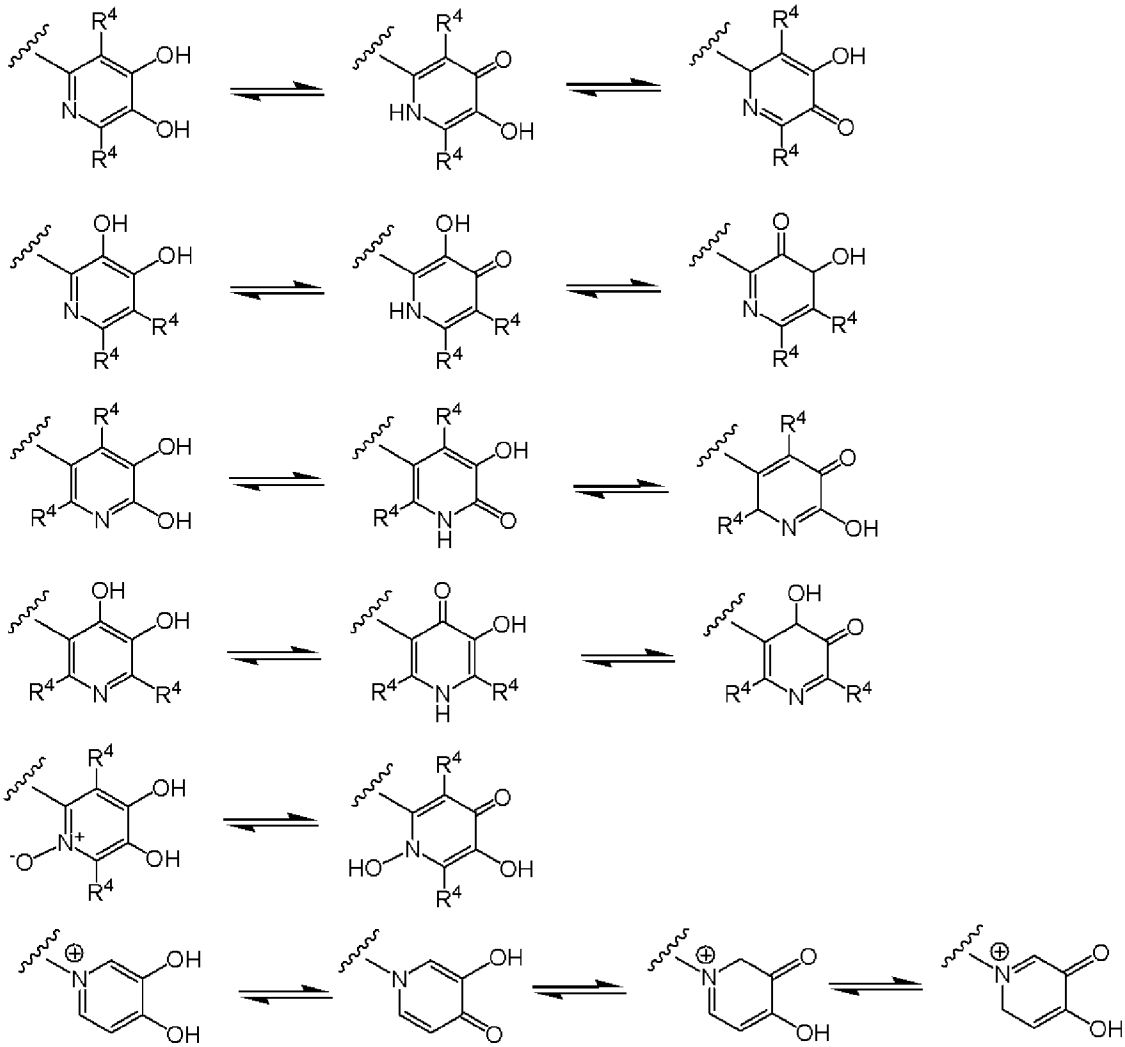


[0185] （式中、各記号は項目１と同意義である）

は、

[0186]

[化52]



[0187] （式中、R^4は項目１と同意義である）

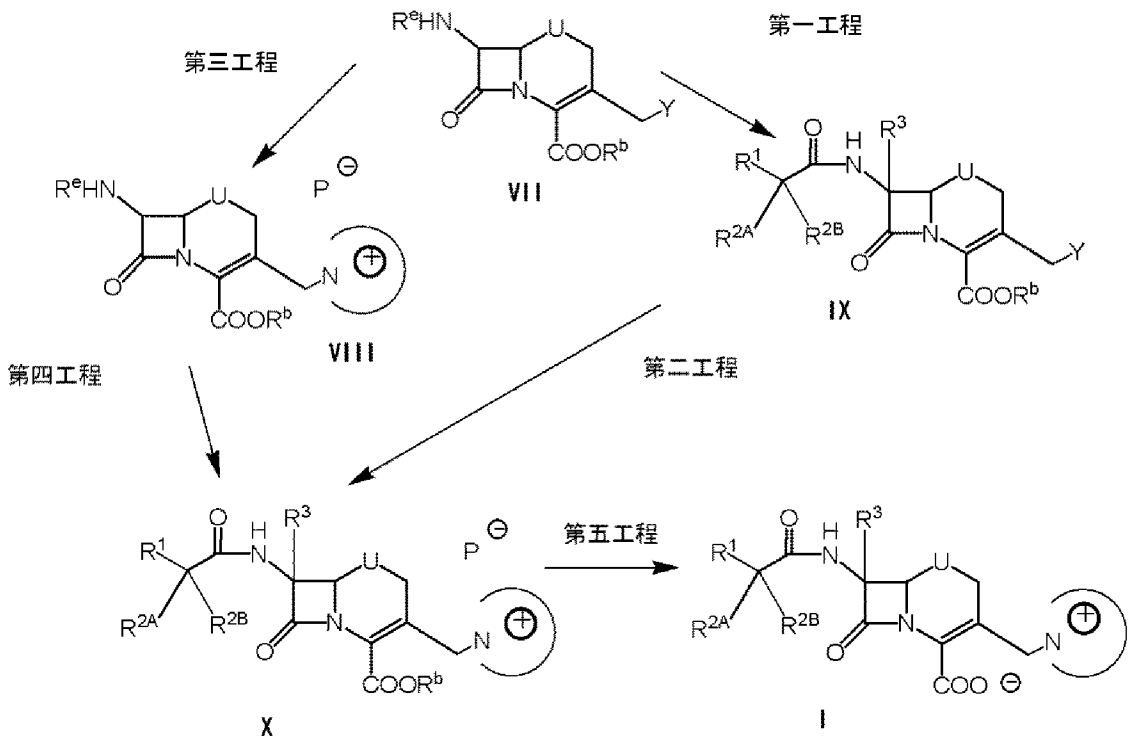
などの共鳴構造を包含する。

[0188] （合成法）

本発明に係る式（Ｉ）で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。

[0189]

[化53]



[0190] [式中、U、R^a、R^bは、前記と同意義であり、P^-は、４級アミンのカウンターアニオンであり、

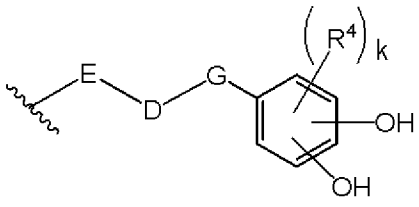
式：

[0191] [化54]



[0192] は、３位側鎖の４級アンモニウム基部分を包含する式（Ｉ）の以下の部分：

[0193] [化55]



[0194] （式中、各記号は前記と同意義である）を示し、

Ｙは脱離基（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン（ＣＩ、Ｂｒ、Ｉ）、置換されていてもよいカルバモイルオキシ、アシルオキシ、メタンスルホニルオキシ

、トルエンスルホニルオキシ等）を示し、

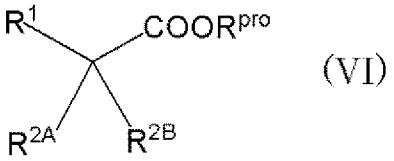
R^eは水素またはアミノ保護基を示す。]

１）７位アミド化および３位側鎖形成；化合物（Ｘ）の合成

第一工程（７位アミド化反応）：

市販または文献（例：特開昭６０－２３１６８４、特開昭６２－１４９６８２など）に記載の方法に準じて合成される化合物（ＶＩＩ）および所望の側鎖に対応する式：

[0195] [化56]



(VI)

[0196] （式中、R^{pro}は水素またはカルボキシ保護基であり、その他の記号は前記と同意義である）で示される化合物を反応させることにより、化合物（ＩＸ）が得られる。この場合、好ましくは、R^bはカルボキシ保護基、R^{pro}およびR^eは水素である。式（ＶＩ）の化合物は、市販試薬および／または公知の方法を用いて得ることができる。

[0197] 化合物（ＶＩ）の使用量は、化合物（ＶＩＩ）１モルに対して通常、約１～５モル、好ましくは１～２モルである。

[0198] 反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：ＭｅＣＮ、プロピオニトリル）、ジメチルスルホキシド、水などまたはそれらの混合溶媒等が例示される。

[0199] 反応温度は通常、約－４０～８０℃、好ましくは約－２０～５０℃、より

好ましくは約－１０～３０℃である。

[0200] 上記アミド化反応は、カルボキシル部分を反応性誘導体（例：無機塩基塩、有機塩基塩、酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル）に変換して行ってもよい。該無機塩基としてはアルカリ金属(例：Ｎａ、Ｋ等)、アルカリ土類金属(例：Ｃａ，Ｍｇ)などが、有機塩基としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルアミン、ジベンジルメチルアミン、ベンジルジメチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミンなどが、酸ハライドとしては酸クロライド、酸ブロマイドなどが、混合酸無水物としてはモノアルキル炭酸混合酸無水物、脂肪族カルボン酸混合酸無水物、芳香族カルボン酸混合酸無水物、有機スルホン酸混合酸無水物などが、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミドなどが例示される。活性エステルとしては有機リン酸エステル(例：ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステルなど)、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、シアノメチルエステルなどが例示される。活性チオエステルとしては、芳香族複素環チオール化合物とのエステル(例：２－ピリジルチオールエステル)などが例示される。また上記反応においては所望により適当な縮合剤を用いてもよい。縮合剤としては例えば、１－ジメチルアミノプロピル－３－エチルカルボジイミド・塩酸塩（ＷＳＣＤ・ＨＣＩ）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール、Ｎ，Ｎ’－チオカルボニルジイミダゾール、Ｎ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、アルコキシアセチレン、２－クロロピリジニウムメチルアイオダイド、２－フルオロピリジニウムメチルアイオダイド、無水トリフルオロ酢酸などが用いられる。

[0201] 第二工程（３位側鎖形成反応）：

化合物（ＩＸ）と対応する３級アミンを反応させることにより化合物（Ｘ）が得られる。この場合、好ましくは、R^bはカルボキシ保護基である。

[0202] 対応する３級アミンの使用量は、化合物（ＩＸ）１モルに対して通常１～

５モル、好ましくは１～２モルである。

[0203] 反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、プロピオニトリル）、ジメチルスルホキシド、水などまたはそれらの混合溶媒等が例示される。

[0204] 反応温度は、通常、－２０～６０℃、好ましくは－１０～４０℃、より好ましくは０～２０℃である。

[0205] また、化合物（Ｘ）においてＵ＝Ｓである化合物は、化合物（Ｘ）においてＵ＝ＳＯを還元することにより得ることができる。還元剤としては、ヨウ化カリウム－アセチルクロライド等が挙げられる。

３）３位側鎖形成および７位アミド化；化合物（Ｘ）の合成

第三工程（３位側鎖形成反応）：

化合物（ＶＩＩ）と対応する３級アミンを反応させることにより化合物（ＶＩＩＩ）が得られる。この場合、好ましくは、R^bはカルボキシ保護基であり、R^eはアミノ保護基である。

[0206] 対応する３級アミンの使用量は、化合物（ＶＩＩ）１モルに対して通常１～５モル、好ましくは１～２モルである。

[0207] 反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類

（例：ホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：ＭｅＣＮ、プロピオニトリル）、ジメチルスルホキシド、水などまたはそれらの混合溶媒等が例示される。

[0208] 反応温度は、通常、－２０～６０℃、好ましくは－１０～４０℃、より好ましくは０～２０℃である。

なお、第二工程および第三工程の３位側鎖形成反応において用いる３級アミン部分（項目１の置換基Ｅに対応する）は、いずれも市販の試薬、公知の方法および／または本明細書に記載の方法によって得ることができる。

[0209] 第四工程（７位アミド化反応）：

化合物（ＶＩＩＩ）および化合物（ＶＩ）を反応させることにより、化合物（Ｘ）が得られる。この場合、好ましくは、R^bはカルボキシ保護基、R^cはアミノ保護基、R^{pro}およびR^eは水素である。

[0210] 化合物（ＶＩ）の使用量は、化合物（ＶＩＩＩ）１モルに対して通常、約１～５モル、好ましくは１～２モルである。

[0211] 反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：ＭｅＣＮ、プロピオニトリル）、ジメチルスルホキシド、水などまたはそれらの混合溶媒等が例示される。

[0212] 反応温度は通常、約－４０～８０℃、好ましくは約－２０～５０℃、より好ましくは約－１０～３０℃である。

[0213] 上記アミド化反応は、カルボキシル部分を反応性誘導体（例：無機塩基塩、有機塩基塩、酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミ

ド、活性エステル、活性チオエステル）に変換して行ってもよい。該無機塩基としてはアルカリ金属(例：Ｎａ、Ｋ等)、アルカリ土類金属(例：Ｃａ，Ｍｇ)などが、有機塩基としてはトリメチルアミン、トリエチルアミン、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルアミン、ジベンジルメチルアミン、ベンジルジメチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミンなどが、酸ハライドとしては酸クロライド、酸ブロマイドなどが、混合酸無水物としてはモノアルキル炭酸混合酸無水物、脂肪族カルボン酸混合酸無水物、芳香族カルボン酸混合酸無水物、有機スルホン酸混合酸無水物などが、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミドなどが例示される。活性エステルとしては有機リン酸エステル(例：ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステルなど)、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、シアノメチルエステルなどが例示される。活性チオエステルとしては、芳香族複素環チオール化合物とのエステル(例：２－ピリジルチオールエステル)などが例示される。また上記反応においては所望により適当な縮合剤を用いてもよい。縮合剤としては例えば、１－ジメチルアミノプロピル－３－エチルカルボジイミド・塩酸塩（ＷＳＣＤ・ＨＣｌ）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール、Ｎ，Ｎ’－チオカルボニルジイミダゾール、Ｎ－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、アルコキシアセチレン、２－クロロピリジニウムメチルアイオダイド、２－フルオロピリジニウムメチルアイオダイド、無水トリフルオロ酢酸などが用いられる。

[0214] また、化合物（Ｘ）においてＵ＝Ｏである化合物は、化合物（ＶＩＩ）においてＵ＝Ｏを用いることにより得ることができる。

４）脱保護反応：

第五工程：

化合物（Ｘ）を当業者周知の方法により脱保護反応に付すことにより化合物（Ｉ）が得られる。

[0215] 反応溶媒としては、例えばエーテル類（例：アニソール、ジオキサン、テ

トラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル）、エステル類（例：ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ｎ－ブチル）、ハロゲン化炭化水素類（例：ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素類（例：ｎ－ヘキサン、ベンゼン、トルエン）、アミド類（例：ホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）、ケトン類（例：アセトン、メチルエチルケトン）、ニトリル類（例：ＭｅＣＮ、プロピオニトリル）、ニトロ類（例：ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン）、ジメチルスルホキシド、水などが例示される。これらの溶媒は単独で使用しても、2種以上を混合して使用してもよい。

[0216] 反応温度は通常、約－３０～１００℃、好ましくは約０～５０℃、より好ましくは約０～１０℃である。

[0217] 触媒としては、ルイス酸（例：ＡｌＣｌ$_3$、ＳｎＣｌ$_4$、ＴｉＣｌ$_4$）、プロトン酸（例：ＨＣｌ、ＨＢｒ、H_2SO_4、ＨＣＯＯＨ）等が使用できる。

[0218] なお得られた化合物（Ｉ）を更に化学修飾してエステル体、もしくはその７位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を合成することもできる。

[0219] 保護基（アミノ保護基、ヒドロキシ保護基など）としては、例えばエトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジルなどの、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ著、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ Ｉｎｃ．（１９９１年）などに記載されている保護基をあげることができる。保護基の導入および脱離方法は、有機合成化学で常用される方法［例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ著、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ Ｉｎｃ．（１９９１年）参照］などに記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。また、各置換基に含まれる官能基の変換は、上記製造法以外にも公知の方法［例えば、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎ

ｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ、Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ著（１９８９年）など］によっても行うことができ、本発明の化合物の中には、これを合成中間体としてさらに新規な誘導体へ導くことができるものもある。上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0220] 本発明化合物はスペクトルの広い抗菌活性を有し、人を含む各種哺乳動物における病原性細菌により生ずる種々の疾病、例えば気道感染症、尿路感染症、呼吸器感染症、敗血症、腎炎、胆嚢炎、口腔内感染症、心内膜炎、肺炎、骨髄膜炎、中耳炎、腸炎、蓄膿、創傷感染、日和見感染等の予防又は治療のために使用され得る。

[0221] 本発明化合物は、特にグラム陰性菌、好ましくは、腸内細菌科のグラム陰性菌（大腸菌、クレブシエラ、セラチア、エンテロバクター、シトロバクター、モルガネラ、プロビデンシア、プロテウス等）、呼吸器に定着するグラム陰性菌（ヘモフィルス、モラキセラ等）およびブドウ糖非発酵のグラム陰性菌（緑膿菌、緑膿菌以外のシュードモナス、ステノトロフォモナス、バークホルデリア、アシネトバクター等）に対して高い抗菌活性を示す。これらのグラム陰性菌が産生するクラスＡ、Ｂ、ＣおよびＤに属するβ－ラクタマーゼに安定であり、ＥＳＢＬ産生菌などの各種β－ラクタム薬耐性グラム陰性菌に高い抗菌活性を有する。特にＩＭＰ型、ＶＩＭ型，Ｌ－１型などを含むクラスＢに属するメタロ－β－ラクタマーゼに対しても極めて安定であるので、セフェムやカルバペネムを含む各種β－ラクタム薬耐性グラム陰性菌に対しても有効である。また本発明化合物は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）、ペニシリン耐性肺炎ブドウ球菌（ＰＲＳＰ）等を含むグラム陽性菌に対しても抗菌活性を有している。さらに好ましい化合物は、体内動態として、血中濃度が高い、効果の持続時間が長い、および／または組織移行性が顕著である等の特徴も有している。また好ましい化合物は副作用

の点で安全である。また好ましい化合物は、水溶性が高く、特に注射薬として好適である。

[0222] 本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。

[0223] 本発明化合物は、注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤として非経口または経口的に投与できるが、好ましくは注射剤として投与される。投与量は、通常、患者または動物の体重１ｋｇ当たり、約０．１～１００ｍｇ／日、好ましくは約０．５～５０ｍｇ／日を、所望により１日２～４回に分割して投与すればよい。注射剤として用いられる場合の担体は、たとえば蒸留水、生理食塩水などであり、またｐＨ調節のための塩基等を使用してもよい。カプセル剤、顆粒剤、錠剤として用いられる場合の担体は、公知の賦形剤(例：デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど)、結合剤(例：デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースなど)、滑沢剤(例：ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)等である。

実施例

[0224] 以下に、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0225] 実施例中、各略語の意味は以下の通りである。

ＯＤＳ：オクタドデシルシリル

ＰＭＢ：パラメトキシベンジル

ＢＨ：ベンズヒドリル

Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

ｔ－Ｂｕ：ｔｅｒｔ－ブチル

Ｂｎ：ベンジル

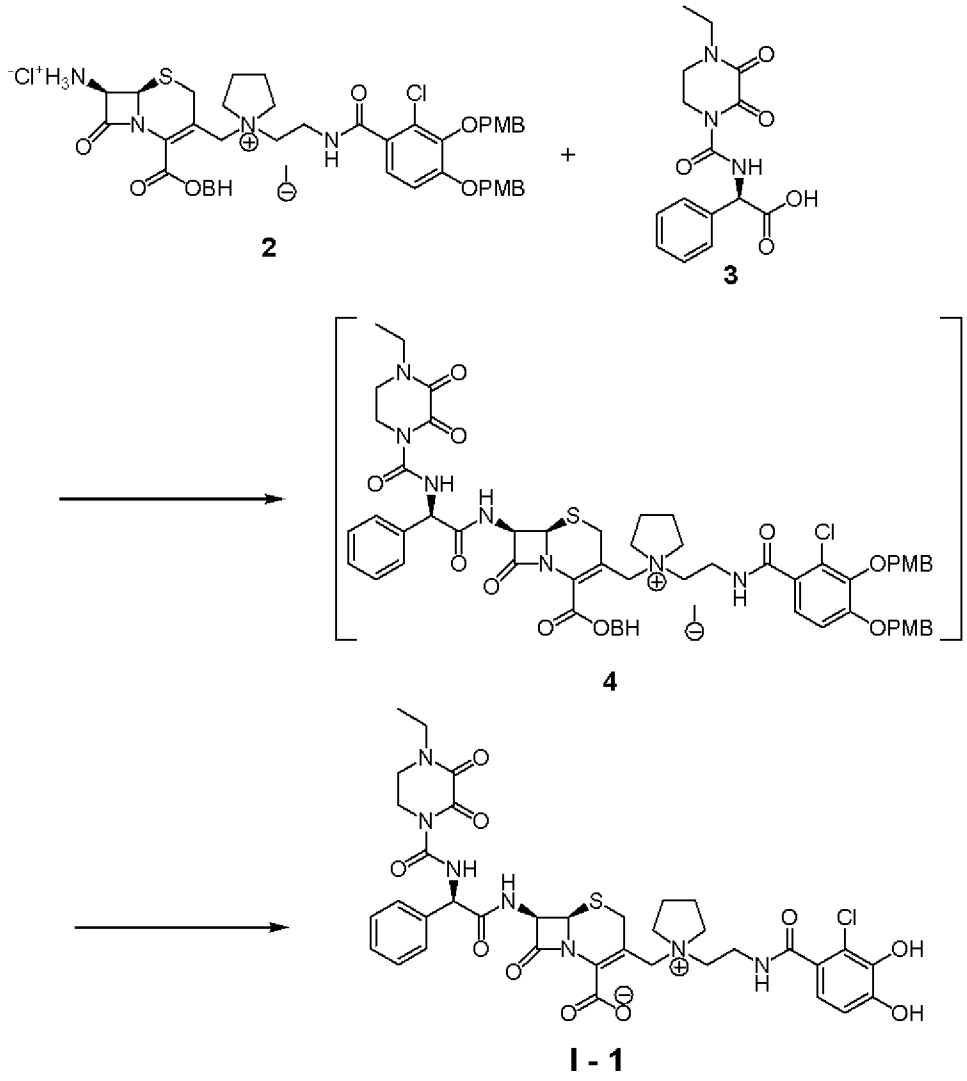
Ｔｒｔ：トリチル

Ｍｅ：メチル

Ｃｂｚ：ベンジルオキシカルボニル

[0226] 実施例１：化合物（Ｉ－１）の合成

[化57]



[0227] 化合物2＋化合物3から化合物4を経て、化合物（Ｉ－１）を製造

化合物2（1.07 g, 1.0 mmol）の塩化メチレン（10 ml)溶液を0℃に冷却し、化合物3（303 mg, 0.95 mmol）、ピリジン（105 μl, 1.3 mmol）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（230 mg, 1.2 mmol）を順に加えた後、0℃にて3.5時間攪拌した。反応混合物に0.1mol/l塩酸、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加えた後、減圧下で塩化メチレンを留去し、酢酸エチル/テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出した。有機層を、0.1mol/l塩酸、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣を塩化メチレンに溶解させた後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した後、減圧下で乾燥することにより化合物4を褐色フォームとして得た。

[0228] 得られた化合物4全量を塩化メチレン（10 ml)に溶解させ、-40 ℃に冷却した後、アニソール(1.09ml, 10 mmol)と２mol/l塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液(5.0 ml, 10 mmol)を順に加え、-40 ℃で1時間攪拌した。反応液に２mol/l塩酸水、アセトニトリル、ジイソプロピルエーテルを加えて攪拌した後、デカンテーションにより不溶物と上澄みを分離させた。上澄みからは水層を分取した。一方、容器に付着した不溶物に希塩酸水、アセトニトリルを加えて攪拌し、完全に溶解させた後、ジイソプロピルエーテルを加え水層を分取した。有機層は水で再度抽出し、すべての水層を合せHP20SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィにより精製した。所望の化合物を含む分画を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物（Ｉ－１）を淡黄色粉末として得た。収量 240 mg, (30%)

[0229] ^{1}H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.08 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.02-2.08 (4H, m), 3.37-3.95 (17H, m), 4.99 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.04(1H, d, J=13.2 Hz), 5.58-5.64 (2H, m), 6.76 (2H, s), 7.26-7.44 (5H, m), 8.41(1H, br), 9.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.85 (1H, d, J=6.9 Hz)

MS (m+1) = 798.35

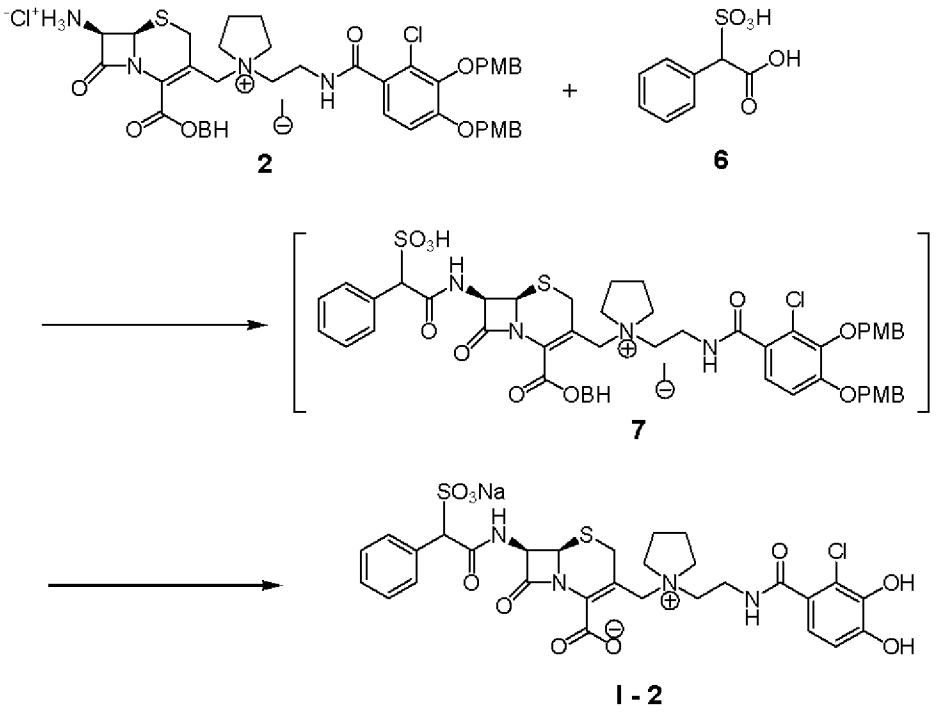
元素分析：C36H40ClN7O10S・3.4H2O

計算値：C,50.31； H,5.49;Cl,4.12； N,11.41； S,3.73 (%)

実験値：C,50.27； H,5.35;Cl,4.22； N,11.31； S,3.88 (%)

[0230] 実施例２：化合物（Ｉ－２）の合成

[化58]



[0231] 化合物2＋化合物6から化合物7を経て、化合物（Ｉ－２）を製造

化合物6（238 mg, 1.1 mmol）の塩化メチレン（10 ml)溶液を0℃に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン（480 μl, 2.75 mmol）、トリメチルクロロシラン（422 μl, 3.3 mmol）を順に加えた後、室温で2時間攪拌した。次いで反応混合物を-30 ℃まで冷却し、塩化チオニル（96 μl, 1.32 mmol）を加えた後、0 ℃で1時間攪拌し、酸塩化物の溶液とした。一方、化合物2（1.07 g, 1.0 mmol）は塩化メチレン（10 ml)に溶液させた後-60 ℃まで冷却し、トリブチルアミン（951 μl, 4.0 mmol）を加えた。得られた混合液に前述の酸塩化物の溶液を30分かけて滴下した。0℃で1時間攪拌した後、反応混合物に0.5mol/l塩酸を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を、0.2mol/l塩酸、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した後、減圧下で乾燥することにより化合物7を褐色泡状固体として得た。

[0232] 得られた化合物7全量を塩化メチレン（10 ml)に溶解させ、-40 ℃まで冷却した後、アニソール(1.09ml, 10 mmol)と2mol/l塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液(5.0 ml, 10 mmol)を順に加え、-40 ℃で1時間攪拌した。反応液に2mol/l塩酸水、アセトニトリル、ジイソプロピルエーテルを加えて攪拌した後、デカンテーションにより不溶物と上澄みを分離させた。上澄みからは水層を分取した。一方、容器に付着した不溶物に希塩酸水、アセトニトリル加えて攪拌し、完全に溶解させた後、ジイソプロピルエーテルを加え水層を分取した。有機層は再度水で抽出し、すべての水層を合せHP20SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィにより精製した。所望の化合物を含む分画に0.2mol/l水酸化ナトリウム水溶液.を加えpH=6.0に調整した後、ドライアイス一片を加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物（Ｉ－２）を白色粉末として得た。収量 155 mg, (22%)

[0233] ^{1}H-NMR (D_2O) δ： 2.21 (4H, br)3.35-4.56 (12H, m), 5.05 (1H, d, J=3.3 Hz), 5.25 (1H, dd, J=4.8, 19.8 Hz), 5.72(1H, t, J=4.2 Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.45 (3H, br), 7.60 (2H, br)

MS (m+1) = 695.27

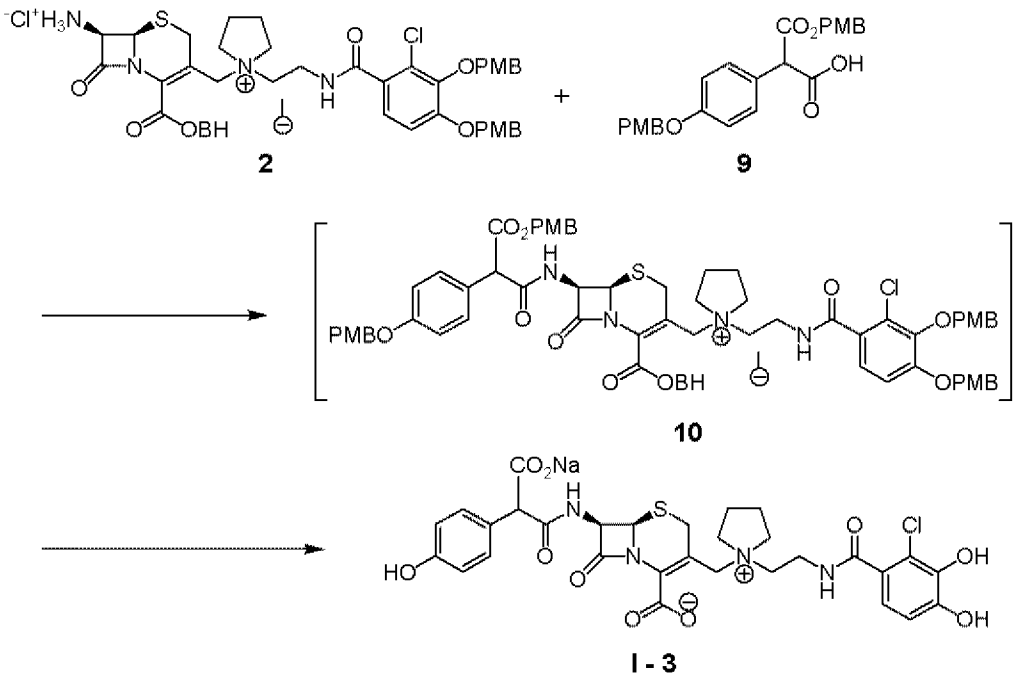
元素分析：C29H30ClN4O10S2Na・0.1NaHCO3・4.3H2O

計算値：C,43.72; H,4.83;Cl,4.43; N,7.01; S,8.02; Na,3.16 (%)

実験値：C,43.60; H,4.70;Cl,4.46; N,7.26; S,8.08; Na,3.30 (%)

[0234] 実施例３：化合物（Ｉ－３）の合成

[化59]



[0235] 化合物2＋化合物9から化合物10を経て、化合物（Ｉ－３）を製造

化合物2（1.07 g, 1.0 mmol）及び化合物9（415 mg, 0.95mmol）を用い実施例１と同様にして合成した。ODSカラムクロマトグラフィにて精製した後、所望の化合物を含む分画に0.2mol/l水酸化ナトリウム水溶液.を加えpH=6.0に調整した後、ドライアイス一片を加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物（Ｉ－３）を白色粉末として得た。収量 160 mg, (23%)

[0236] ^{1}H-NMR (D_2O) δ： 2.14 (4H, br)3.31-4.06 (12H, m), 4.42 (1H, d, J=5.7 Hz), 5.15 (1H, dd, J=5.1, 14.7 Hz), 5.63(1H, dd, J=4.8, 8.1 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4 Hz),6.87(2H, br), 7.17 (1H, d, J=7.2 Hz)

MS (m+1) = 675.27

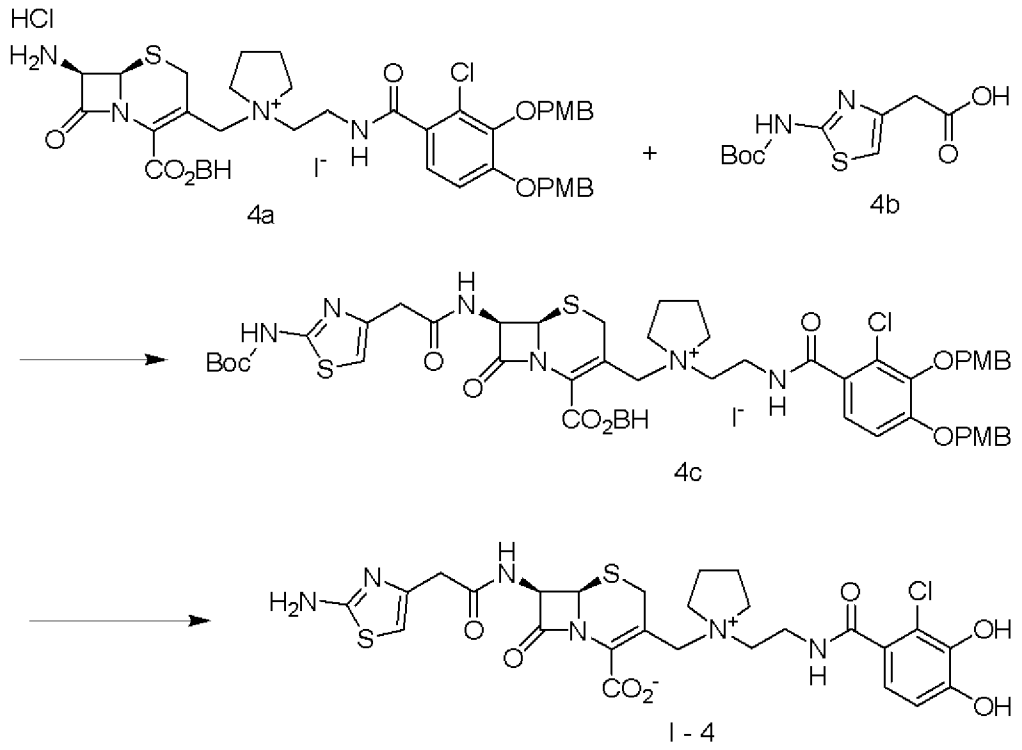
元素分析：C30H30ClN4O10SNa・4.0H2O

計算値：C,46.85; H,4.98;Cl,4.61; N,7.28; S,4.17; Na,2.99 (%)

実験値：C,46.83; H,4.88;Cl,4.88; N,7.20; S,3.78; Na,3.00 (%)

[0237] 実施例４：化合物（Ｉ－４）の合成

[化60]



[0238] 工程（１）：化合物4a＋化合物4b→化合物4c

化合物4a（1.07 g, 1.00 mmol）の塩化メチレン（10 ml)溶液に氷冷下、化合物4b（258 mg, 1.00 mmol）、ピリジン（105 μl, 1.30 mmol）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（230 mg, 1.20 mmol）を順に加えた後、氷冷下3.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル／テトラヒドロフランで希釈し、塩酸、水、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧濃縮し、化合物4cを得た。

[0239] 工程（２）：化合物4c→化合物（Ｉ－４）

得られた化合物4c全量を塩化メチレン（10 ml)に溶かし、-40 ℃まで冷却した後、アニソール（874 μl, 8.00 mmol)と、２mol/l塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（4.00 ml, 8.00 mmol)を順に加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を水、２mol/l塩酸水溶液、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層にHP20SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィにより精製した。得

られた溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物（Ｉ－４）を淡橙色粉末として得た。

収量 186.4 mg, (29%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.31 (1H, br s), 9.36 (1H, br s), 8.84 (1H, d, J = 8.39 Hz), 8.42 (1H, br s), 6.91 (2H, br s), 6.77 (2H, s), 6.24 (1H, s), 5.58 (1H, dd, J = 8.16, 5.11 Hz), 5.09-5.07 (2H, m), 3.92-3.76 (3H, m), 3.41-3.57 (7H, m), 1.97-2.15 (4H, m).

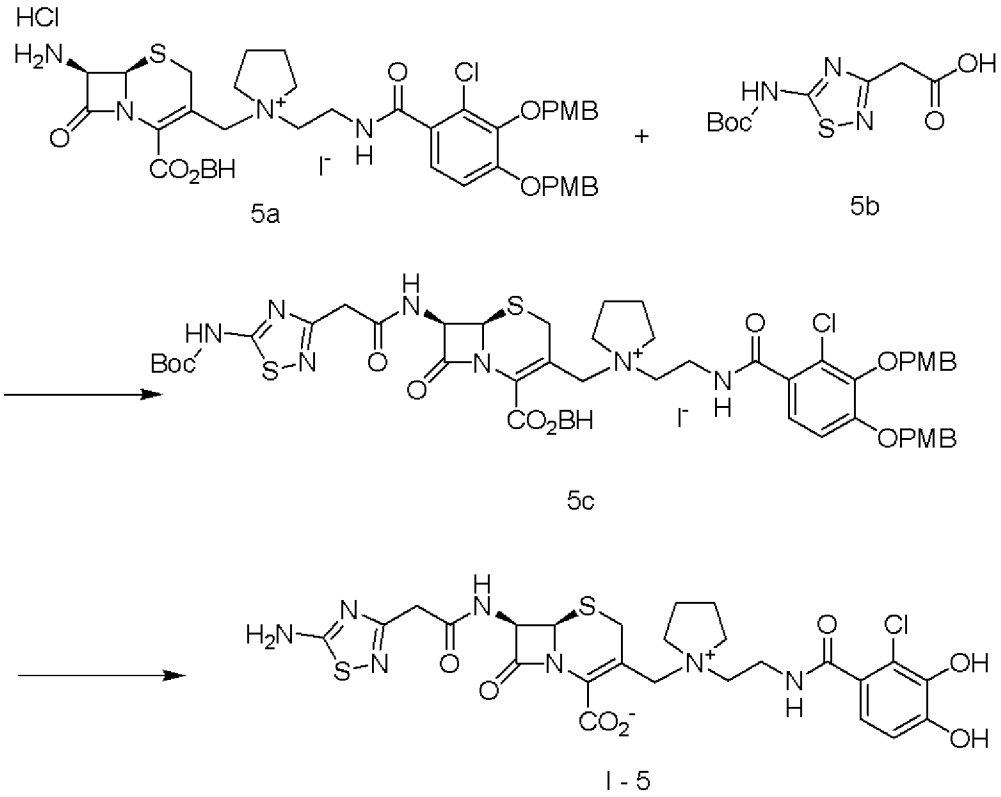
元素分析：C26H29ClN6O7S2(H2O)2.1

計算値：C,46.27; H,4.96; Cl,5.25; N,12.45; S,9.50 (%)

実験値：C,46.42; H,5.02; Cl,5.16; N,12.43; S,9.29 (%)

[0240] 実施例５：化合物（Ｉ－５）の合成

[化61]



[0241] 工程（１）：化合物5a＋化合物5b→化合物5c

化合物5a (1.07 g, 1.00 mmol) と化合物5b (259 mg, 1.00 mmol)を用いて、実施例４と同様にして合成した。

[0242] 工程（２）：化合物5c→化合物（Ｉ－５）

得られた化合物5c全量を用いて実施例４と同様にして合成した。

収量 133.0 mg, (18%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.33 (1H, br s), 9.36 (1H, br s), 9.00 (1H, d, J = 8.39 Hz), 8.42 (1H, t, J = 5.49 Hz), 7.92 (2H, br s), 6.77 (2H, s), 5.59 (1H, dd, J = 8.39, 5.03 Hz), 5.10-5.08 (2H, m), 3.93-3.42 (13H, m), 1.96-2.15 (4H, m).

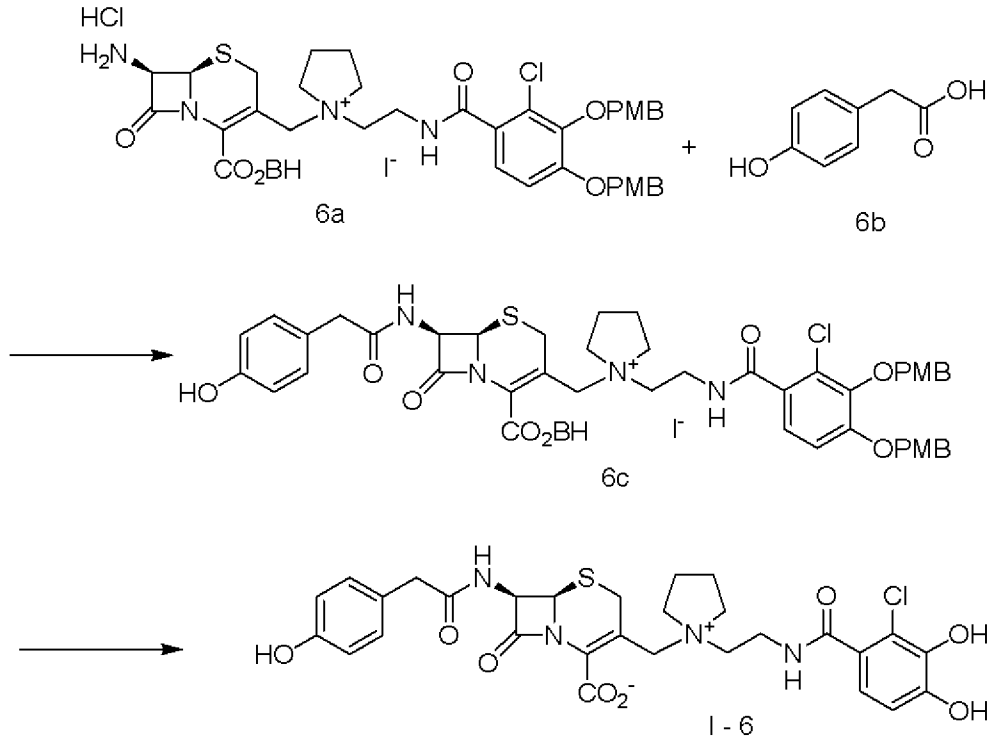
元素分析：C25H28ClN7O7S2(H2O)2.2

計算値：C,44.30; H,4.82; Cl,5.23; N,14.47; S,9.46 (%)

実験値：C,44.36; H,4.82; Cl,5.26; N,14.36; S,9.41 (%)

[0243] 実施例６：化合物（Ｉ－６）の合成

[化62]



[0244] 工程（１）：化合物6a＋化合物6b→化合物6c

化合物6a (1.07 g, 1.00 mmol) と化合物6b (152 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0245] 工程（２）：化合物6c→化合物（Ｉ－６）

得られた化合物6c全量を用いて実施例４と同様にして合成した。

収量 110.0 mg, (15%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.15 (1H, br s), 9.25 (2H, br s), 8.95 (1H, d, J = 8.23 Hz), 8.40 (1H, t, J = 5.46 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.39 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.39 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.39 Hz), 6.66 (2H, d, J = 8.39 Hz), 5.52 (1H, dd, J = 8.06, 5.04 Hz), 5.09 (1H, d, J = 13.43 Hz), 5.05 (1H, d, J = 5.04 Hz), 3.91-3.74 (3H, m), 3.57-3.44 (7H, m), 2.14-1.99 (4H, m).

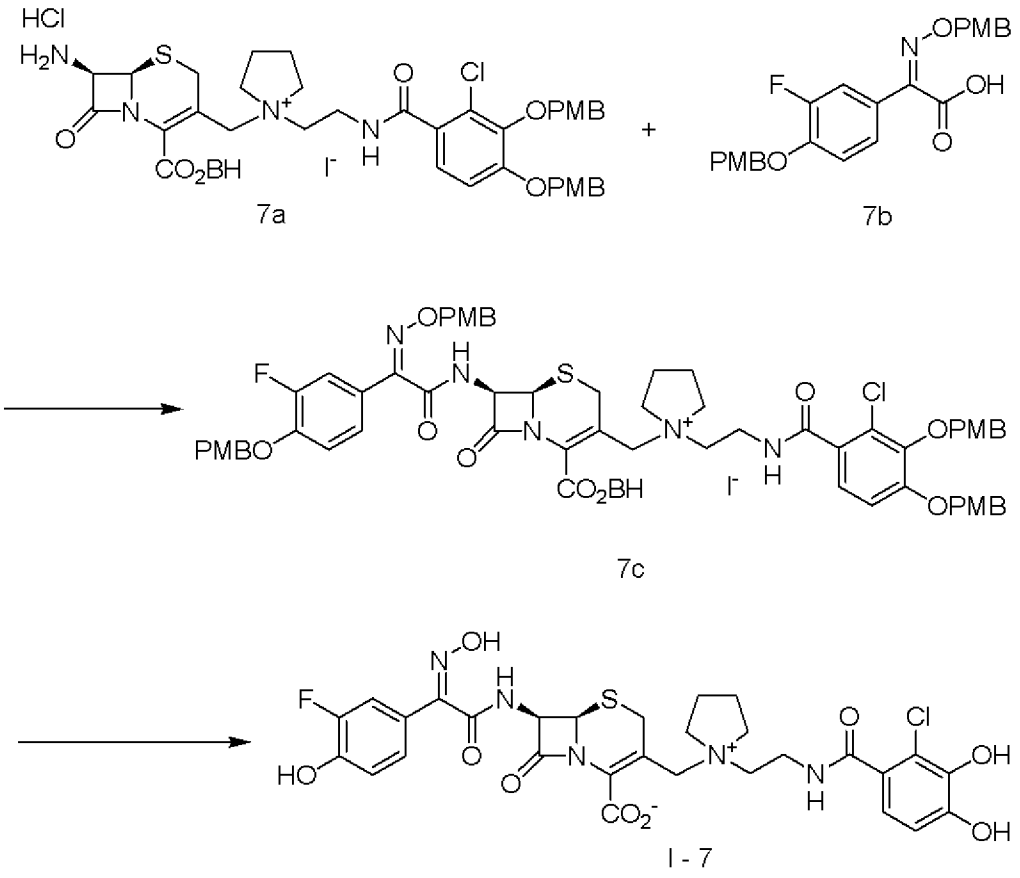
元素分析：C29H31ClN4O8S(H2O)2.5

計算値：C,51.51; H,5.37; Cl,5.24; N,8.29; S,4.74 (%)

実験値：C,51.57; H,5.36; Cl,5.23; N,8.19; S,4.86 (%)

[0246] 実施例７：化合物（Ｉ－７）の合成

[化63]



[0247] 工程（１）：化合物7a＋化合物7b→化合物7c

化合物7a（1.07 g, 1.00 mmol）と化合物7b（439 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0248] 工程（２）：化合物7c→化合物（Ｉ－７）

得られた化合物7c全量を用いて実施例４と同様にして合成した。

収量 206.3 mg, (28%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.45 (1H, br s), 10.47 (1H, br s), 9.59 (1H, d, J = 7.89 Hz), 8.42 (1H, t, J = 5.46 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 12.42, 2.01 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.39, 1.68 Hz), 7.00 (1H, t, J = 8.73 Hz), 6.78 (2H, s), 5.72 (1H, dd, J = 7.72, 5.04 Hz), 5.17 (1H, d, J = 5.04 Hz), 5.06 (1H, d, J = 13.43 Hz), 3.95-3.73 (4H, m), 3.59-3.44 (9H, m), 1.97-2.15 (4H, m).

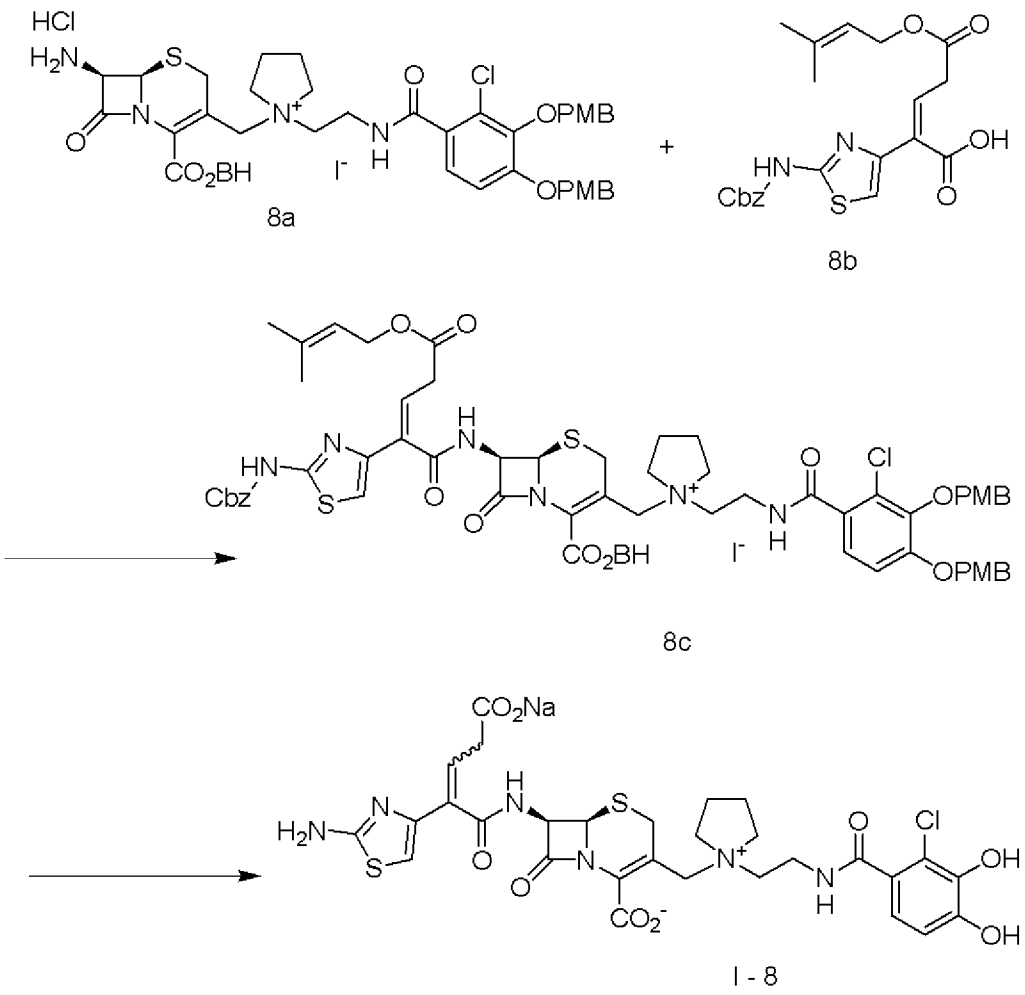
元素分析：C29H29ClFN5O9S(H2O)2.2

計算値：C,48.53; H,4.69; Cl,4.94; F,2.65; N,9.76; S,4.47 (%)

実験値：C,48.51; H,4.78; Cl,4.95; F,2.54; N,9.69; S,4.52 (%)

[0249] 実施例８：化合物（Ｉ－８）の合成

[化64]



[0250] 工程（１）：化合物8a＋化合物8b→化合物8c

化合物8a（1.07 g, 1.00 mmol）と化合物8b（430 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0251] 工程（２）：化合物8c→化合物（Ｉ－８）

得られた化合物8c全量を塩化メチレン（10 ml)に溶かし、-40 ℃まで冷却した後、アニソール（1.092 ml, 10.0 mmol)と２mol/l塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（5.00 ml, 10.0 mmol)を順に加え、氷冷下1時間攪拌した。さらに２mol/l塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（5.00 ml, 10.0 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水、２mol/l塩酸水溶液、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層にHP20SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロ

マトグラフィにより精製した。得られた目的化合物の溶液に0.2mol/l水酸化ナトリウム水溶液をpH=6.0まで加えた後、ドライアイスを1欠片加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物（Ｉ－８）を淡黄色粉末として得た。

収量 96.9 mg, (11%)

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 6.97-6.87 (2H, m), 6.68-6.59 (1H, m), 6.52-6.47 (1H, m), 5.85-5.78 (1H, m), 5.37-5.29 (1H, m), 4.17-4.11 (1H, m), 3.97-3.50 (10H, m), 3.24-3.22 (2H, m), 2.87 (1H, s), 2.23 (4H, br s).

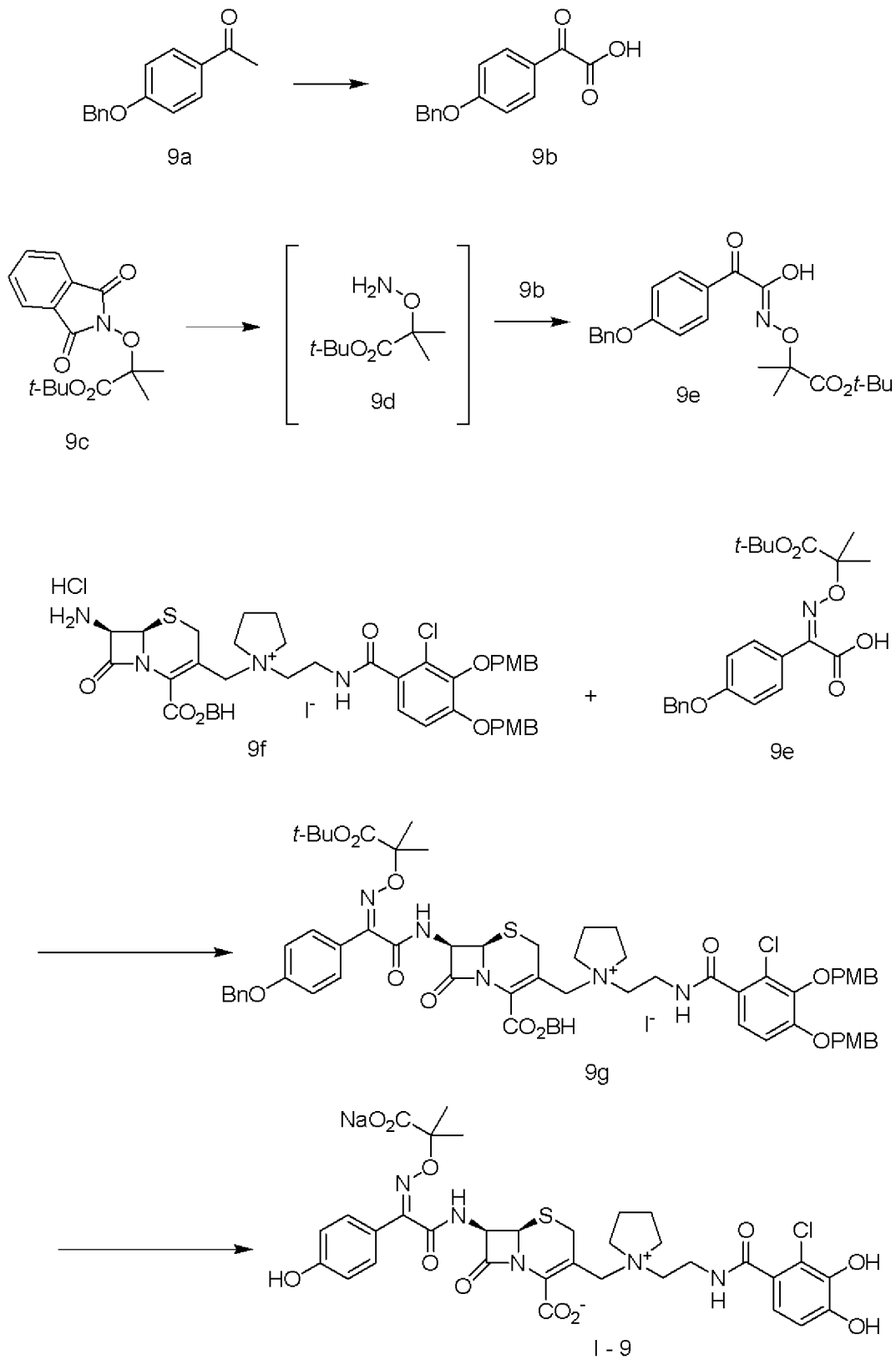
元素分析：C29H30ClN6O9S2Na(H2O)3.7

計算値：C,43.77; H,4.74; Cl,4.45; N,10.56; S,8.06; Na,2.89 (%)

実験値：C,43.57; H,4.83; Cl,4.41; N,10.84; S,8.06; Na,2.39 (%)

[0252] 実施例９：化合物（Ｉ－９）の合成

[化65]



[0253] 工程（１）：化合物9a→化合物9b

化合物9a（10.0 g, 44.2 mmol）のピリジン（100 ml)溶液に二酸化セレン（9.81 g, 88 mmol）を加えた後、80℃で10時間攪拌した。反応液を濾過した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、塩酸、水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧濃縮し、化合物9b（10.37 g, 92%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.90 (2H, d, J = 8.90 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.90 Hz), 5.25 (2H, s).

[0254] 工程（２）：化合物9c→化合物9d＋化合物9b→化合物9e

化合物9c（3.00 g, 9.83 mmol)の塩化メチレン（30 ml)溶液を-30℃に冷却した後、メチルヒドラジン（575 μl, 10.8 mmol)を加え室温で30分間撹拌した。反応溶液をろ過した後、ろ液にトルエンを加え減圧濃縮した。残渣にメタノール（30 ml)、化合物9b（2.52 g, 9.83 mmol)を加え室温で1時間撹拌した。減圧濃縮した後、ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、濾取する事により、化合物9e（1.83 g, 45%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 13.95 (1H, s), 7.33-7.46 (7H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.90 Hz), 5.15 (2H, s), 1.43 (6H, s), 1.38 (9H, s).

[0255] 工程（３）：化合物9f＋化合物9e→化合物9g

化合物9f（1.07 g, 1.00 mmol)と化合物9e（413 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0256] 工程（４）：化合物9g→化合物（Ｉ－９）

得られた化合物9g全量を塩化メチレン（10 ml)に溶かし、-40 ℃まで冷却した後、アニソール（1.092 ml, 10.0 mmol)と２mol/l塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（5.00 ml, 10.0 mmol)を順に加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を水、２mol/l塩酸水溶液、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層にHP20SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィにより精製した。得られた目的化合物の溶液に0.2mol/l水酸化ナトリウム水溶液をpH=6.0まで加えた後、ドライアイスを1欠片加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、凍結

乾燥することにより化合物（Ｉ－９）を淡黄色粉末として得た。

収量 132.6 mg, (15%)

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 7.55 (2H, d, J = 8.73 Hz), 6.96-6.86 (4H, m), 5.90 (1H, d, J = 4.95 Hz), 5.39 (1H, d, J = 4.95 Hz), 4.15 (1H, d, J = 14.27 Hz), 3.99-3.48 (11H, m), 2.24 (4H, br s), 1.51 (3H, s), 1.50 (3H, s).

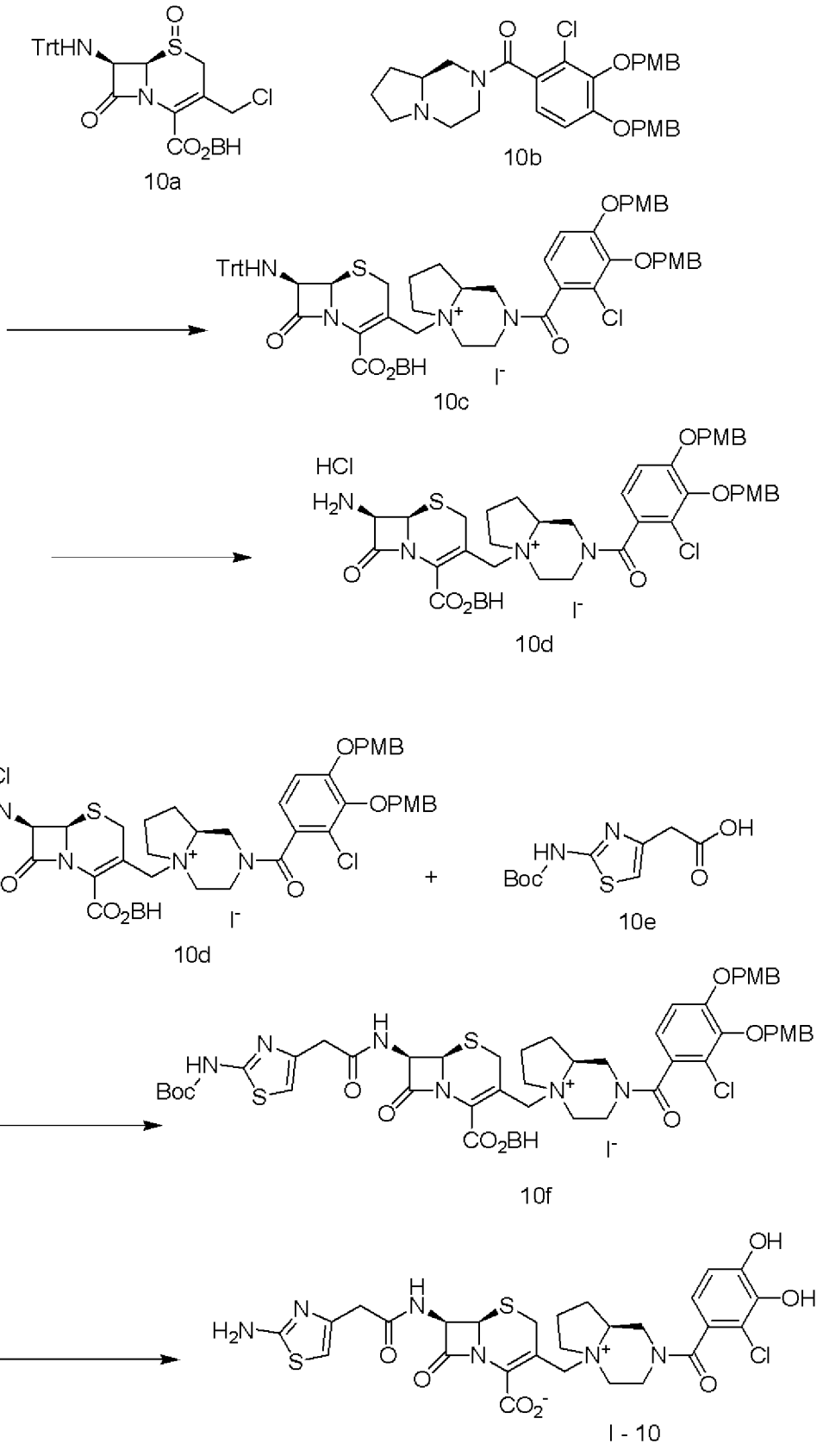
元素分析：C33H35ClN5O11SNa(H2O)5.3

計算値：C,45.89; H,5.32; Cl,4.11; N,8.11; S,3.71; Na,2.66 (%)

実験値：C,45.74; H,5.06; Cl,4.94; N,8.04; S,3.86; Na,2.54 (%)

[0257] 実施例１０：化合物（Ｉ－１０）の合成

[化66]


TrtHN
Cl
CO_2BH
10a
OPMB
OPMB
10b
I^-
10c
HCl
H_2N
10d
Boc
HN
OH
10e
10f
I - 10

[0258] 工程（１）：化合物10a＋化合物10b→化合物10c

化合物10a (13.5 g, 20.0 mmol)、化合物10b (10.7 g, 20.0 mmol)のジメチルアセトアミド (60 ml)溶液に、ヨウ化ナトリウム (8.99 g, 60.0 mmol)を加え、室温にて３時間攪拌した。氷冷下、反応液にジメチルホルムアミド (60 ml)を加えた後、ヨウ化カリウム (26.6 g, 160 mmol)、塩化アセチル (8.56 ml, 120 mmol)を順次加え、氷冷下２時間攪拌した。反応混合物を氷冷した亜硫酸水素ナトリウム (20.8 g, 200 mmol)を含む5%食塩水 (600 ml)にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取し、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物10c (28.5 g)を淡橙色固体として得た。得られた化合物10cは精製せずそのまま次の反応に用いた。

[0259] 工程（２）：化合物10c→化合物10d

得られた化合物10c全量 (28.5 g)をアセトン (80 ml)に溶解させ、６規定塩酸水溶液 (5.00 ml, 30.0 mmol)を加え室温で6時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧濃縮し、化合物10d (26.96 g, 125%)を得た。

[0260] 工程（３）：化合物10d＋化合物10e→化合物10f

化合物10d (1.08 g, 1.00 mmol)と化合物10e (258 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0261] 工程（４）：化合物10f→化合物（Ｉ－１０）

得られた化合物10f全量を用いて実施例４と同様にして合成した。

収量 183.0 mg, (25%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.27 (1H, br s), 9.52 (1H, br s), 8.83 (1H, d, J = 8.39 Hz), 6.91 (2H, br s), 6.81 (1H, d, J = 8.16 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.16 Hz), 6.24 (1H, s), 5.60-5.55 (1H, m), 5.21-5.01 (2H, m), 4.31-3.45 (10H, m), 1.87-2.27 (5H, m).

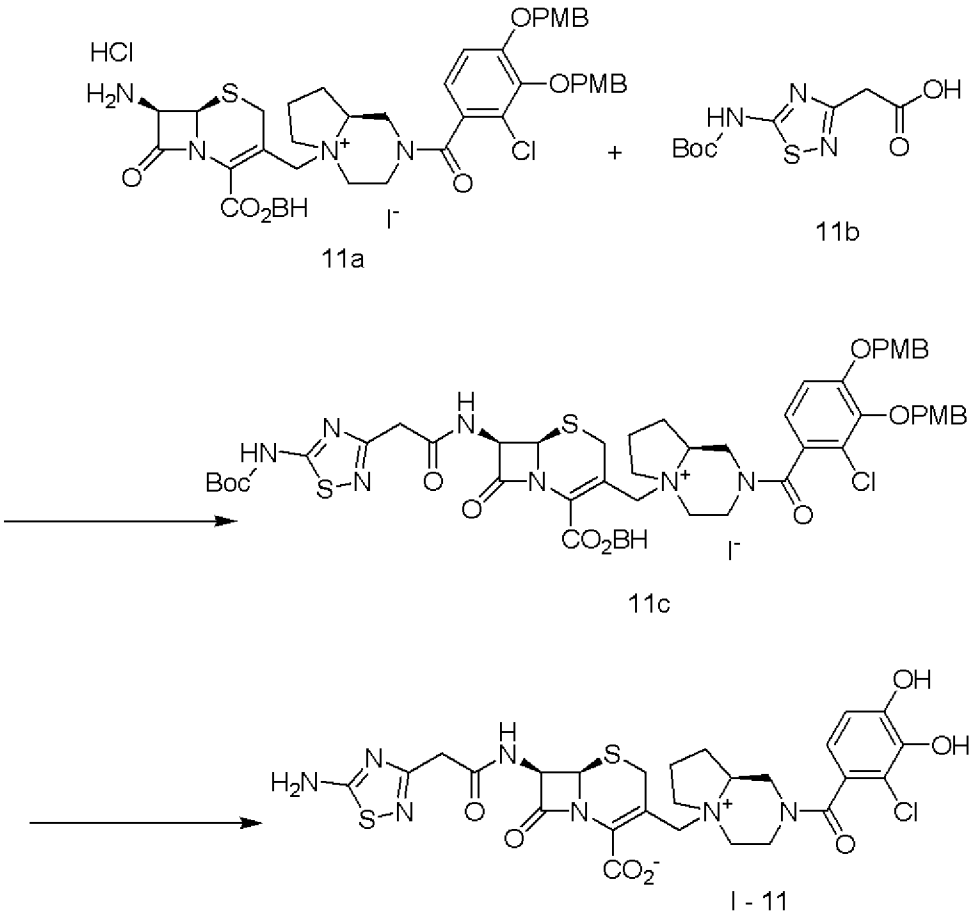
元素分析：C27H29ClN6O7S2(H2O)3

計算値：C,46.12; H,5.02; Cl,5.04; N,11.95; S,9.12 (%)

実験値：C,46.17; H,5.07; Cl,5.08; N,11.89; S,9.00 (%)

[0262] 実施例１１：化合物（Ｉ－１１）の合成

[化67]



[0263] 工程（１）：化合物11a＋化合物11b→化合物11c

化合物11a (1.08 g, 1.00 mmol)と化合物11b (259 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0264] 工程（２）：化合物11c→化合物（Ｉ－１１）

得られた化合物11c全量を用いて実施例４と同様にして合成した。

収量 301.9 mg, (39%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.41 (1H, br s), 9.56 (1H, br s), 9.01 (1H, d, J = 8.08 Hz), 7.93 (2H, br s), 6.83 (1H, d, J = 8.16 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.16 Hz), 5.61-5.57 (1H, m), 5.22-5.02 (2H, m), 4.29-3.47 (12H, m), 1.91-2.27 (5H, m).

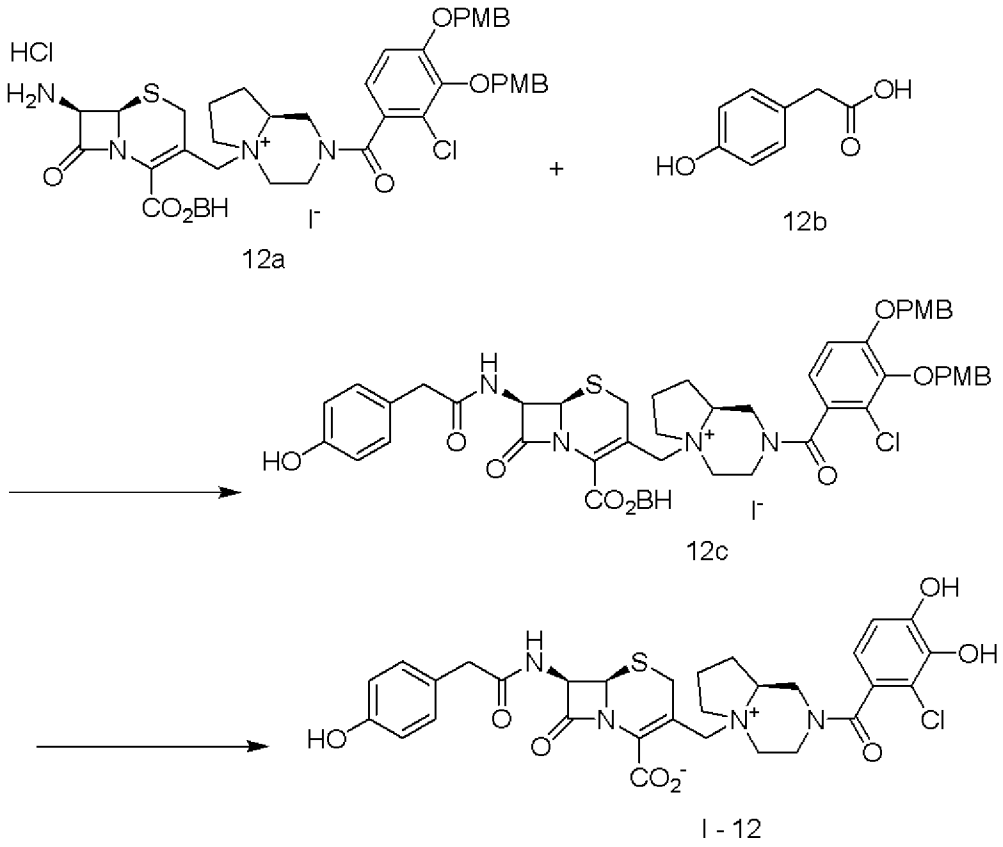
元素分析：C26H28ClN7O7S2(H2O)3.3

計算値：C,44.01; H,4.91; Cl,5.00; N,13.82; S,9.04 (%)

実験値：C,44.00; H,4.88; Cl,5.04; N,13.67; S,9.21 (%)

[0265] 実施例１２：化合物（Ｉ－１２）の合成

[化68]



[0266] 工程（１）：化合物12a＋化合物12b→化合物12c

化合物12a (1.08 g, 1.00 mmol)と化合物12b (152 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0267] 工程（２）：化合物12c→化合物（Ｉ－１２）

得られた化合物12c全量を用いて実施例４と同様にして合成した。

収量 153.1 mg, (21%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.31 (1H, br s), 9.52 (1H, br s), 9.27 (1H, br s), 8.97 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.06-7.02 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.24 Hz), 6.68-6.62 (3H, m), 5.54-5.50 (1H, m), 5.18-4.98 (2H, m), 4.32-3.44 (11H, m), 1.88-2.27 (5H, m).

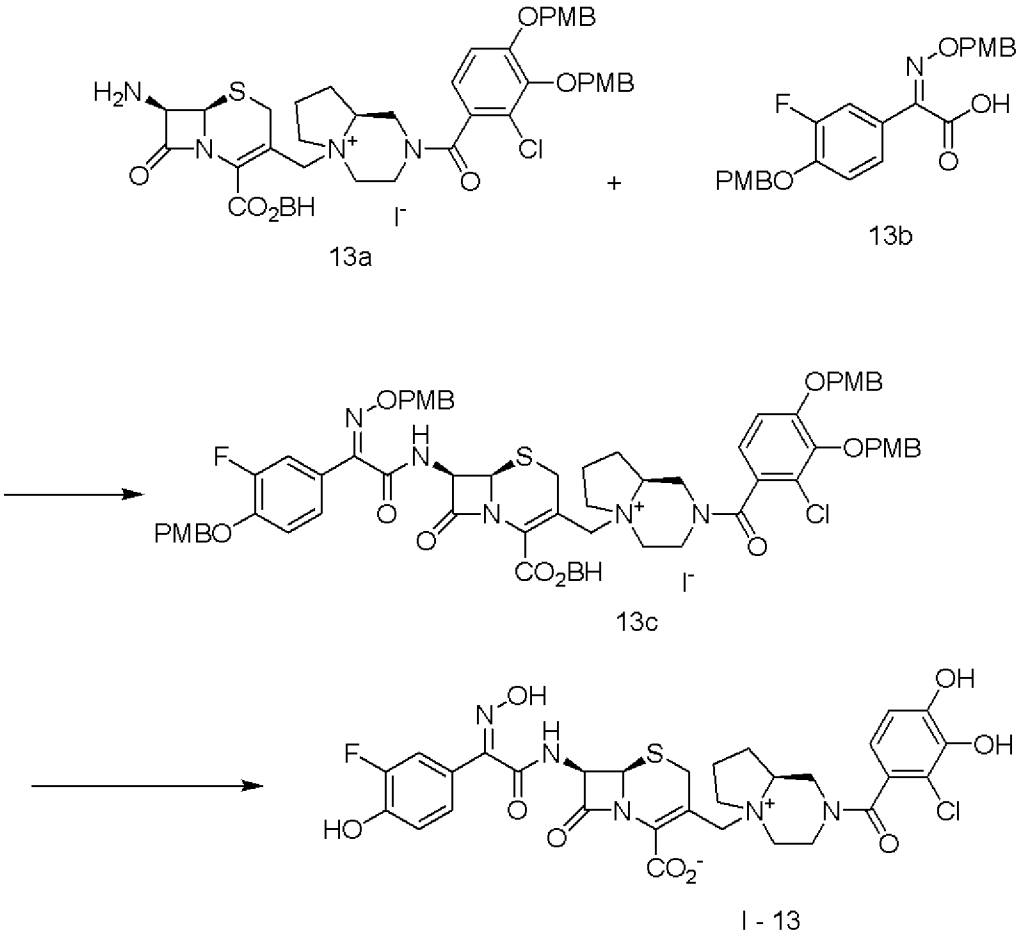
元素分析：C30H31ClN4O8S(H2O)2.9

計算値：C,51.82; H,5.33; Cl,5.10; N,8.06; S,4.61 (%)

実験値：C,51.81; H,5.31; Cl,5.11; N,8.15; S,4.63 (%)

[0268] 実施例１３：化合物（Ｉ－１３）の合成

[化69]



[0269] 工程（１）：化合物13a＋化合物13b→化合物13c

化合物13a (1.08 g, 1.00 mmol)と化合物13b (439 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0270] 工程（２）：化合物13c→化合物（Ｉ－１３）

得られた化合物13c全量を用いて実施例４と同様にして合成した。

収量 172.3 mg, (19%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.45 (1H, br s), 10.43 (1H, br s), 10.25 (1H, br s), 9.60-9.42 (2H, m), 7.27-7.13 (2H, m), 6.98 (1H, t, J = 8.31 Hz),

6.83-6.62 (3H, m), 5.72-5.69 (1H, m), 5.15-5.02 (2H, m), 3.90-3.45 (11H, m), 2.27-1.85 (5H, m).

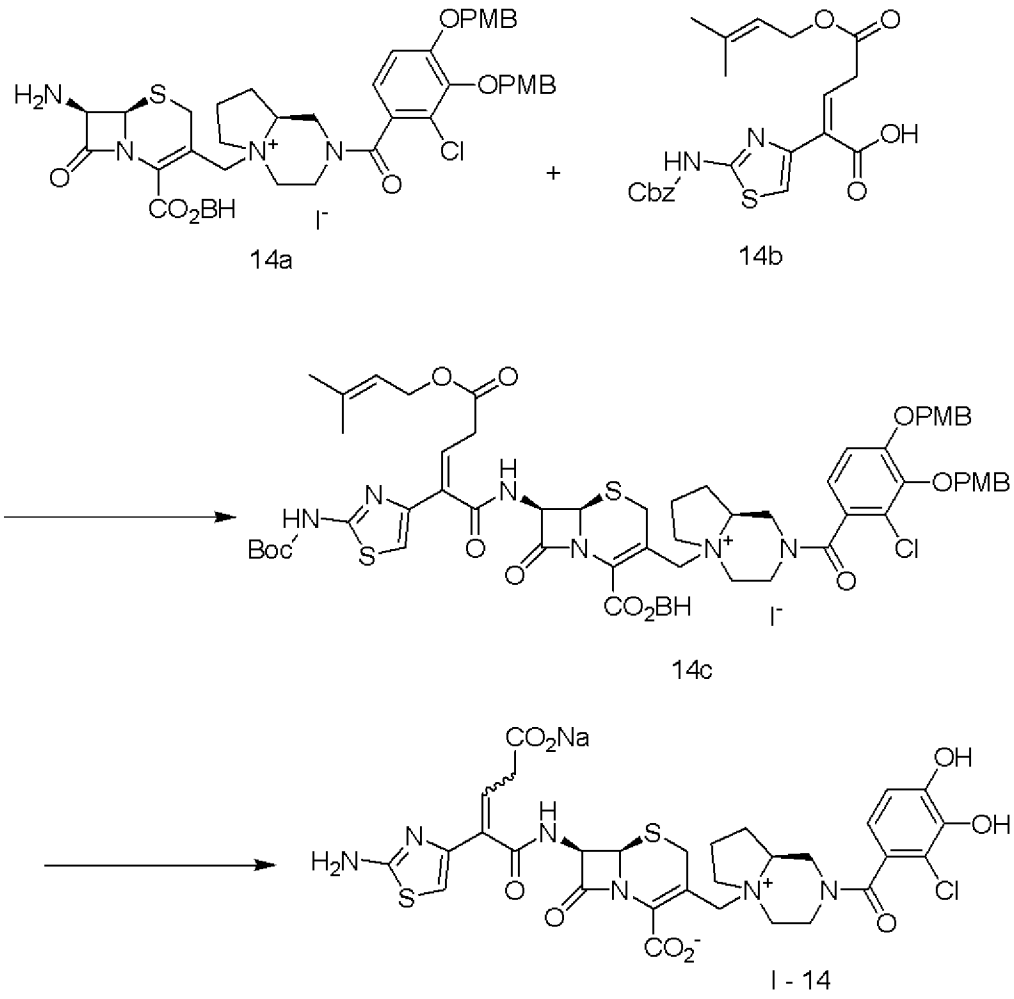
元素分析：C30H29ClFN5O9S(H2O)3.5

計算値：C,47.84; H,4.82; Cl,4.71; F,2.52; N,9.30; S,4.26 (%)

実験値：C,47.86; H,4.73; Cl,4.73; F,2.53; N,9.29; S,4.42 (%)

[0271] 実施例１４：化合物（Ｉ－１４）の合成

[化70]



[0272] 工程（１）：化合物14a＋化合物14b→化合物14c

化合物14a (1.08 g, 1.00 mmol)と化合物14b (430 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0273] 工程（２）：化合物14c→化合物（Ｉ－１４）

得られた化合物14c全量を用いて実施例４と同様にして合成した。

収量 96.9 mg, (11%)

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 6.96-6.47 (4H, m), 5.87-5.77 (1H, m), 5.37-5.27 (1H, m), 4.41-4.23 (1H, m), 3.98-3.21 (12H, m), 2.87 (1H, s), 2.50-2.04 (5H, m).

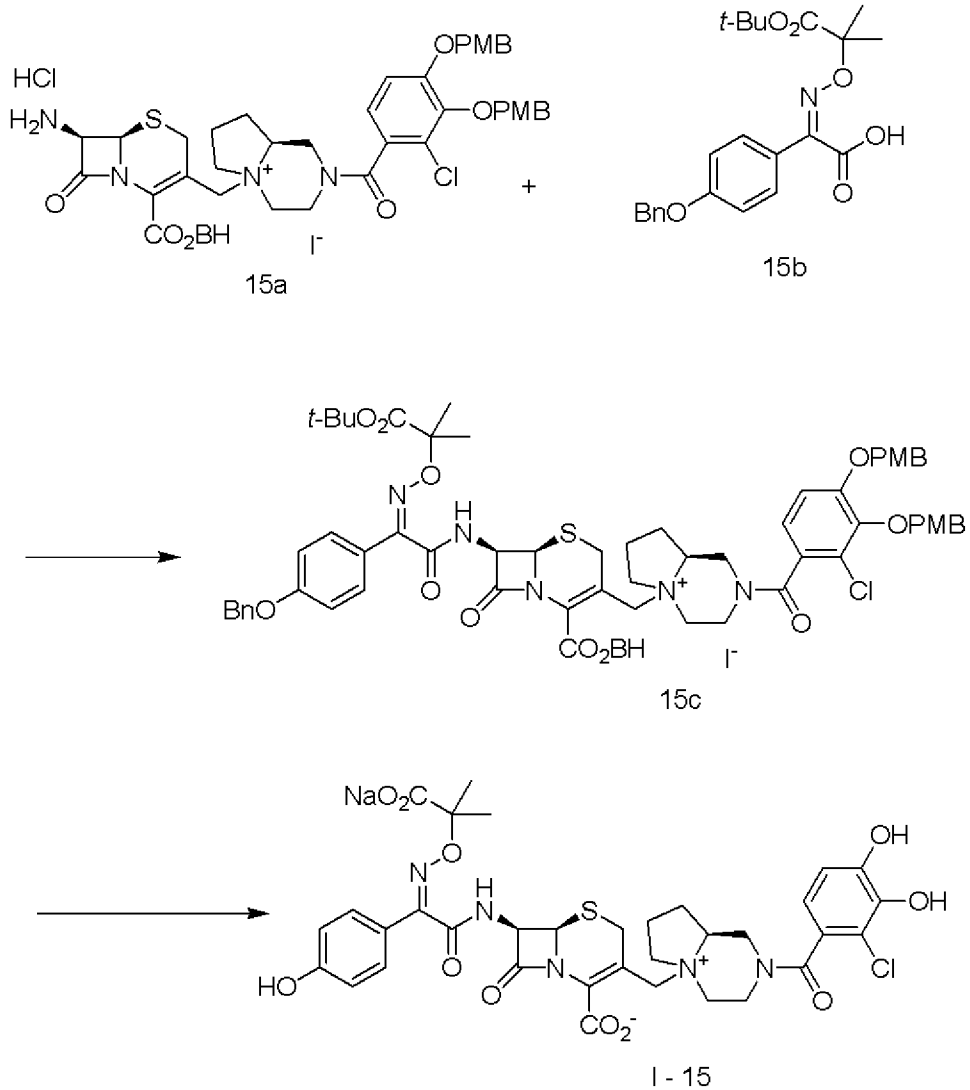
元素分析：C30H30ClN6O9S2Na(H2O)5.2

計算値：C,43.16; H,4.88; Cl,4.25; N,10.07; S,7.68; Na,2.75 (%)

実験値：C,43.09; H,4.90; Cl,4.18; N,10.26; S,7.80; Na,2.28 (%)

[0274] 実施例１５：化合物（Ｉ－１５）の合成

[化71]



[0275] 工程（１）：化合物15a＋化合物15b→化合物15c

化合物15a (1.08 g, 1.00 mmol)と化合物15b (413 mg, 1.00 mmol)を用いて実施例４と同様にして合成した。

[0276] 工程（２）：化合物15c→化合物（Ｉ－１５）

得られた化合物15c全量を用いて実施例９と同様にして合成した。

収量 48.0 mg, (5%)

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 7.54 (2H, d, J = 8.85 Hz), 6.98-6.82 (4H, m), 5.91 (1H, d, J = 4.92 Hz), 5.37 (1H, dd, J = 8.01, 4.92 Hz), 4.33 (1H, d, J = 12.81 Hz), 3.97-3.44 (11H, m), 2.02-2.50 (5H, m), 1.51 (6H, s).

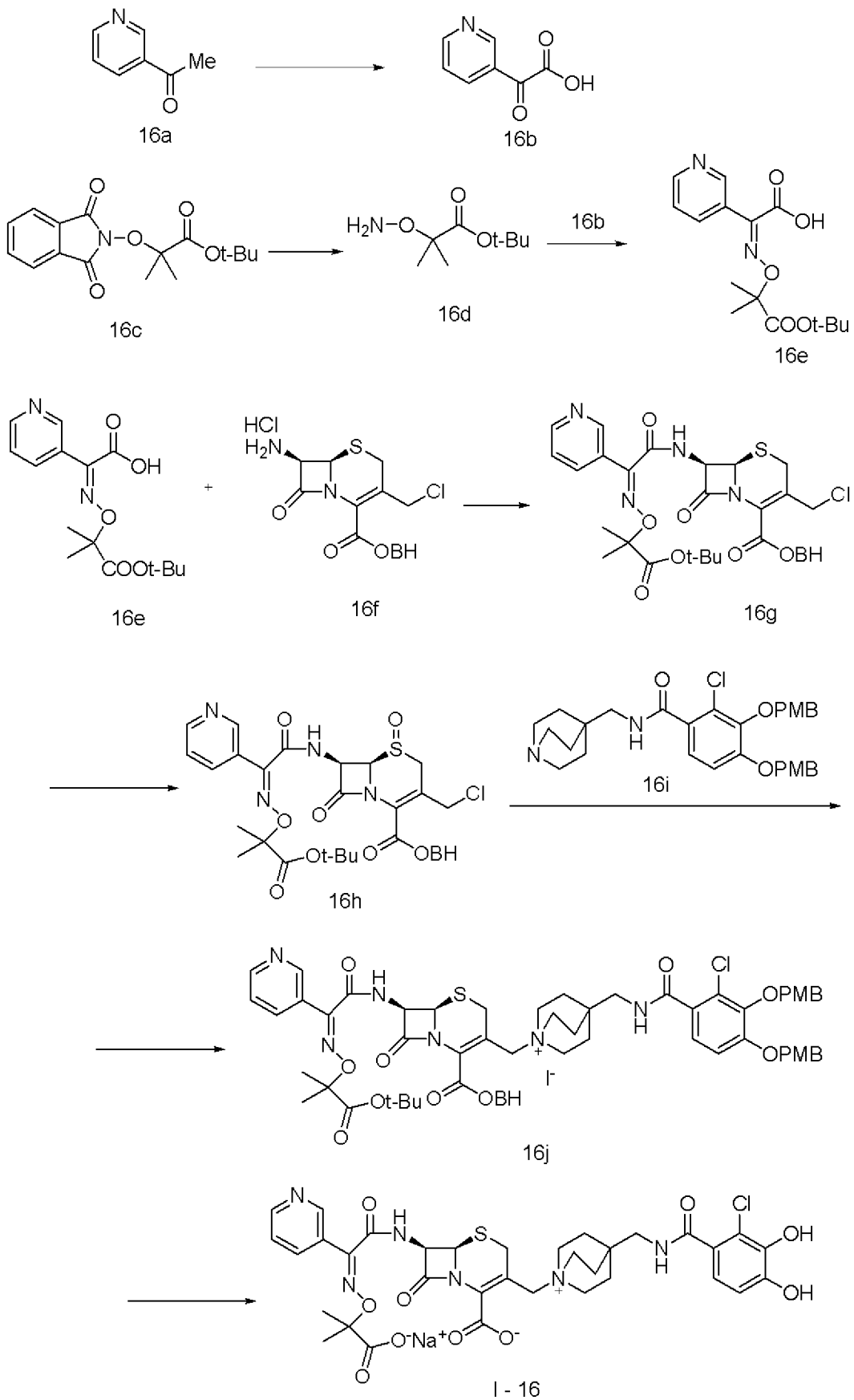
元素分析：C34H35ClN5O11SNa(H2O)5.1

計算値：C,46.83; H,5.22; Cl,4.07; N,8.03; S,3.68; Na,2.64 (%)

実験値：C,46.79; H,5.25; Cl,4.21; N,8.13; S,3.78; Na,2.24 (%)

[0277] 実施例１６：化合物（Ｉ－１６）の合成

[化72]



[0278] 工程（１）：化合物16a→化合物16b

化合物16a (1.85 g)のピリジン (18 ml)溶液に二酸化セレン (4.16 g)を加え80℃で6時間攪拌した。室温まで冷却後、不用物を濾去し、濾液を濃縮乾固した。得られた化合物16bを含む粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

[0279] 工程（２）：化合物16c→化合物16d→化合物16e

化合物16c (4.58 g)のジクロロメタン (17 ml)溶液にメチルヒドラジン (0.76 g)を加えて30分間攪拌した。析出した不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をメタノール (35 ml)に溶解し、氷冷攪拌下、上で合成した化合物16bのメタノール溶液を加えた。反応液を3時間攪拌した後、酢酸エチルと水で希釈し、水槽のpHを3に希塩酸で調整した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した濾液を濃縮して化合物16e (4.2 g)を得た。化合物16eは精製されることなく次の反応に用いた。

[0280] 工程（３）：化合物16e＋化合物16f→化合物16g

化合物16e (4.2 g) の酢酸エチル溶液に化合物16f (6.77 g)を加えて－40℃下、フェニルリン酸ジクロリド (5.74 g)、次いでＮ - メチルモルホリン (7.59 g) を加えた。反応液を－40℃で1時間攪拌した後、10%クエン酸水溶液を加えた。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-hexane / ethyl acetate)で精製し、目的の化合物16g (3.74 g, 4工程、35%収率)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.84 (1H, d, J = 1.17 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 4.87, 1.80 Hz), 7.89 (1H, dt, J = 8.06, 1.80 Hz), 7.47-7.30 (12H, m), 7.00 (1H, s), 5.98 (1H, dd, J = 9.74, 5.04 Hz), 5.06 (1H, d, J = 5.04 Hz), 4.46 (1H, d, J = 11.83 Hz), 4.40 (1H, d, J = 11.83 Hz), 3.69 (1H, d, J = 18.46 Hz), 3.53 (1H, d, J = 18.46 Hz), 1.54 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.47 (9H, s).

[0281] 工程（４）：化合物16g→化合物16h

化合物16g (3.74 g) のジクロロメタン溶液にｍ - クロロ過安息香酸 (1.55 g

）のジクロロメタン溶液を－40℃下加えた。反応液を同温で1時間攪拌した後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えた。ジクロロメタンを減圧留去した後、有機層を食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過して得られた濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-hexane / ethyl acetate)で精製し、目的の化合物16h (2.77 g, 68%収率)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.85 (1H, dd, J = 2.14, 0.76 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 4.88, 1.79 Hz), 8.14 (1H, d, J = 10.60 Hz), 7.91 (1H, dt, J = 8.03, 1.79 Hz), 7.47-7.29 (11H, m), 6.97 (1H, s), 6.20 (1H, dd, J = 10.60, 4.88 Hz), 4.98 (1H, d, J = 12.43 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 4.88, 1.37 Hz), 4.18 (1H, d, J = 12.43 Hz), 3.85 (1H, d, J = 18.53 Hz), 3.45 (1H, d, J = 18.53 Hz), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.47 (9H, s).

[0282] 工程（５）：化合物16h→化合物（Ｉ－１６）

化合物（Ｉ－１６）は前記の最終物の合成法と同様の手法により合成した。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 8.65 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 3.81 Hz), 8.03 (1H, dt, J = 7.87, 1.87 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.87, 4.96 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.31 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.31 Hz), 5.74 (1H, d, J = 5.03 Hz), 5.30 (1H, d, J = 5.03 Hz), 4.60 (1H, d, J = 13.88 Hz), 3.91 (1H, d, J = 6.86 Hz), 3.86 (1H, d, J = 9.76 Hz), 3.34-3.56 (9H, m), 1.95 (6H, t, J = 7.55 Hz), 1.49 (3H, s), 1.48 (3H, s).

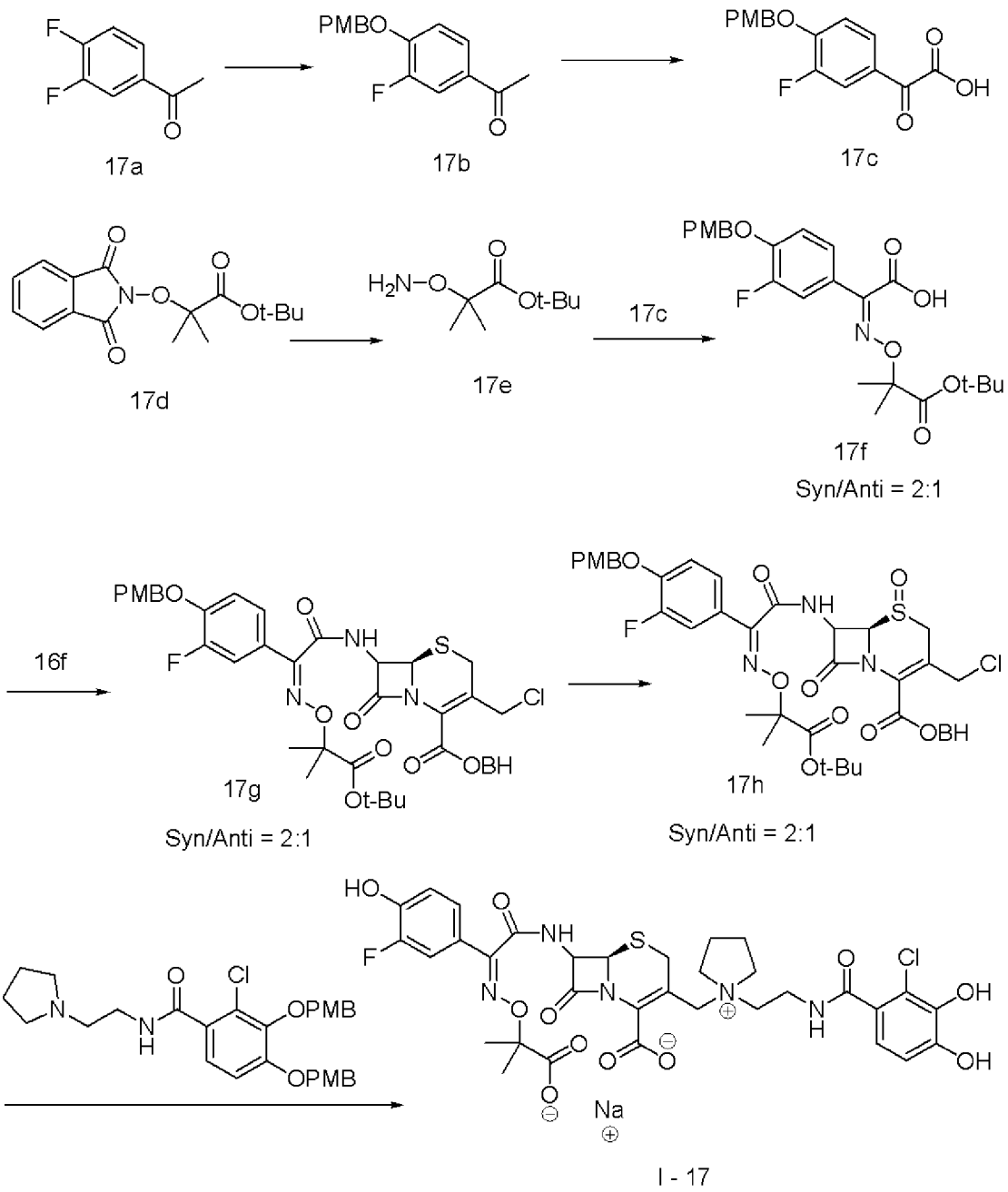
元素分析 : C34H36ClN6O10SNa(H2O)9.0

計算値 : C,43.38; H,5.78; Cl,3.77; N,8.93; S,3.41; Na,2.44 (%)

実測値 : C,43.36; H,5.60; Cl,3.86; N,8.91; S,3.43; Na,2.60 (%)

[0283] 実施例１７：化合物（Ｉ－１７）の合成

[化73]



[0284] 工程（１）：化合物17a→化合物17b

化合物17a（25 g）と４－メトキシベンジルアルコール（24.3 g)の混合物に１８－クラウン－６－エーテル（4.23 g）及び炭酸カリウム（44.3 g）を加えた。反応液を120℃で2時間攪拌した後、氷水、酢酸エチルを加えた。水槽を酢酸エチルで抽出し、先の有機層と合わせた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後得られた濾液を濃縮し、固体となった残渣を

ジエチルエーテルを用いて濾取した。この固体を減圧乾燥して化合物17b（36.0 g, 82%収率）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.67-7.72 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.79 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.38 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.79 Hz), 5.14 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.54 (3H, s).

[0285] 工程（２）：化合物17b→化合物17c

化合物17b（32.0 g）のピリジン（200 ml）溶液に二酸化セレン（25.9 g）を加えて、80℃で3時間攪拌した。さらに二酸化セレン（2.6 g）を追加して、80℃で4時間攪拌した。不溶物を濾去して濾液を濃縮後、酢酸エチル、2規定塩酸で希釈した。有機層を水、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して得られた濾液を減圧下濃縮、乾燥して化合物17c（34 g, 96%収率）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.71-7.79 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 8.62 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.54 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.54 Hz), 5.23 (2H, s), 3.76 (3H, s).

[0286] 工程（３）：化合物17c＋化合物17d→化合物17f

化合物17f は実施例16と同様な手法により化合物17c（4.56 g）及び化合物17d（4.58 g)から得た。化合物17f は幾何異性体の混合物であり、そのまま次の工程で用いた。

[0287] 工程（４）：化合物17f＋化合物16f→化合物17h

化合物17h（6.0 g）は実施例16の合成法と同様な手法により化合物17f（6.92 g）及び化合物16f（6.77 g)から化合物17gを経て合成した。化合物17hは幾何異性体の混合物で、次の工程でそのまま用いた。

[0288] 工程（５）：化合物17h→化合物（Ｉ－１７）

化合物（Ｉ－１７）は他の最終物と同様な手法により合成した。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 7.46 (1H, dd, J = 12.28, 1.91 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.54, 2.14 Hz), 7.02 (1H, t, J = 8.77 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.31 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.31 Hz), 5.88 (1H, d, J = 4.88 Hz), 5.38 (1H, d, J

= 4.88 Hz), 4.14 (1H, d, J = 14.18 Hz), 3.97-3.47 (10H, m), 2.23 (4H, br s), 1.52 (3H, s), 1.50 (3H, s).

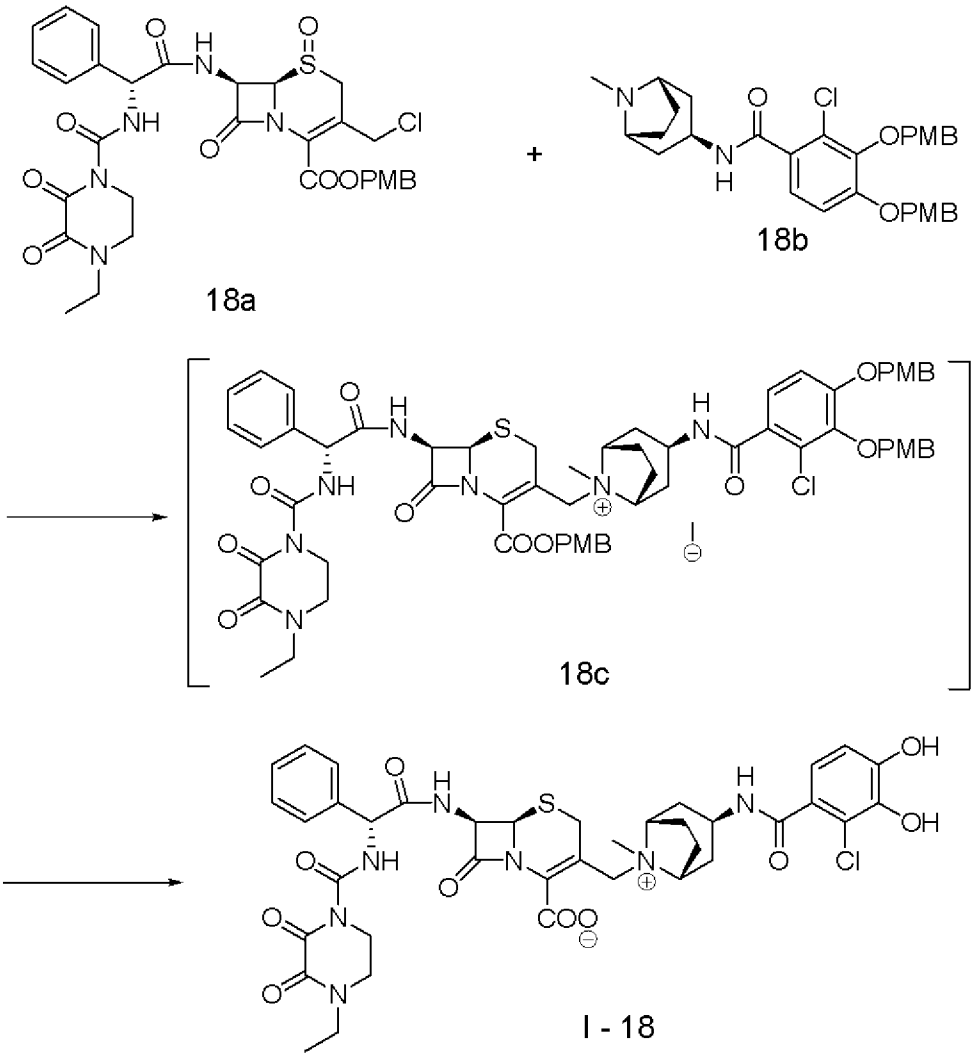
元素分析: C33H34ClFN5O11SNa(H2O)7.8(NaCl)0.1

計算値 : C,42.50; H,5.36; Cl,4.18; F,2.04; N,7.51; S,3.44; Na,2.71 (%)

実測値 : C,42.44; H,5.23; Cl,4.33; F,2.11; N,7.57; S,3.34; Na,2.74 (%)

[0289] 実施例１８：化合物（Ｉ－１８）の合成

[化74]



[0290] 工程：化合物18a＋化合物18b→化合物18c→化合物（Ｉ－１８）

化合物18b (441 mg, 0.80 mmol)のジメチルアセトアミド (1.5 ml)溶液を15

℃まで冷却した後、化合物18a（549 mg, 0.80 mmol）を加え、減圧脱気した。ヨウ化ナトリウム（240 mg, 1.6 mmol）を加え、15 ℃で6時間攪拌した。ジメチルホルムアミド（4.5 ml）を加えた後、-40 ℃に冷却し、三臭化リン（151 μl, 1.6 mmol）を加え、-40 ℃で30分間攪拌した。反応混合物を氷冷した5%食塩水にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取し、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物18cを褐色固体として得た。得られた化合物18cは精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物18c全量をジクロロメタン（10 ml）に溶解させ、-40 ℃まで冷却した後、アニソール（847 μl, 8.0 mmol）と2mol/l塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液（4.0 ml, 8.0 mmol）を順に加え、0 ℃で30分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、及び少量の水を加えて攪拌し沈殿を生成させ、デカンテーションにより上澄みを除いた。容器に付着した不溶物に希塩酸水、アセトニトリルを加えて攪拌し、完全に溶解させた後、ジイソプロピルエーテルを加え、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せHP20SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィにより精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物（Ｉ－１８）を白色粉末として得た。

収量 390 mg, (59%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.91-1.98 (2H, m), 2.30-2.53 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.53-4.00 (12H, m), 4.84 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.99 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.58-5.65 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.29-7.44 (5H, m), 8.32 (1H, d, J = 3.8 Hz), 9.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.85 (1H, d, J = 7.6 Hz).

MS (m+1) = 824.44

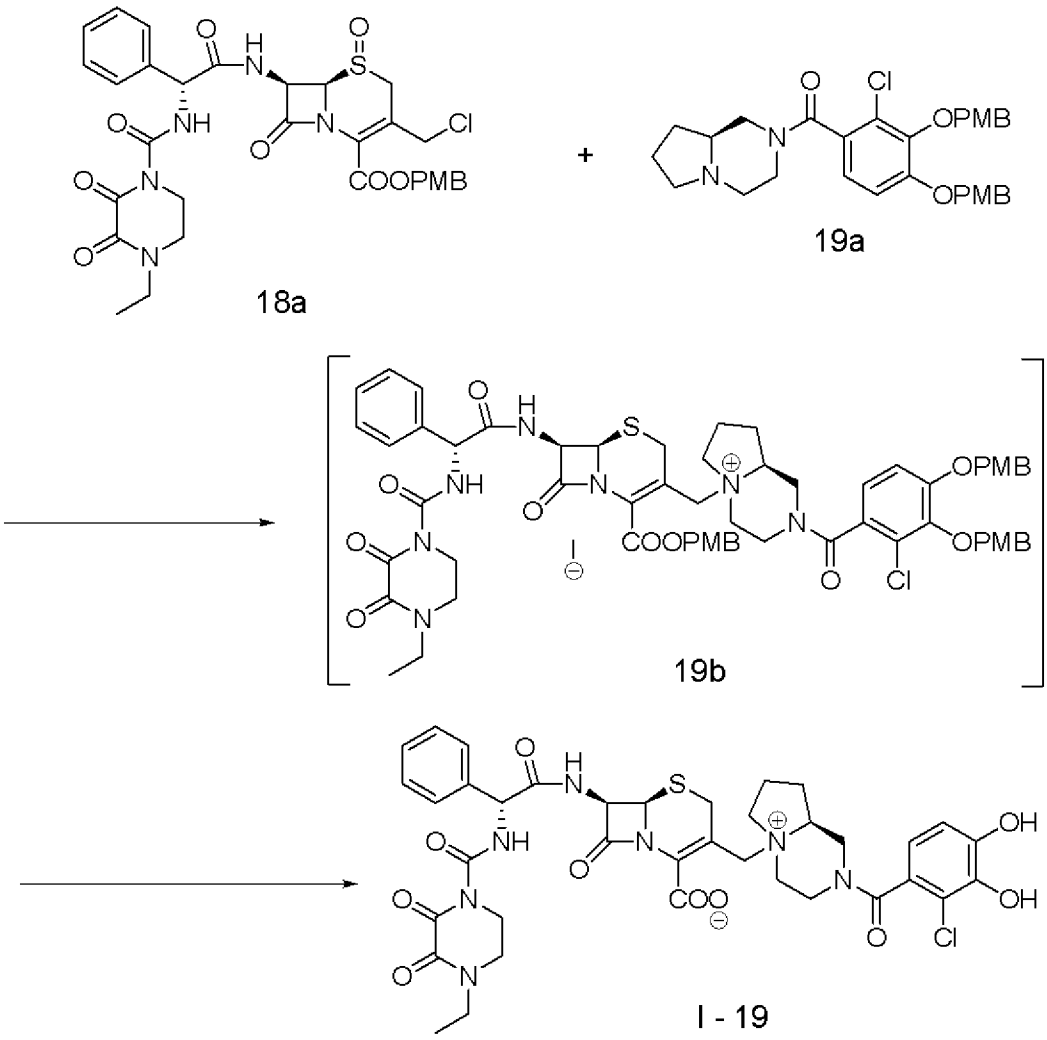
元素分析：C38H42ClN7O10S・5.0H2O

計算値：C,49.91; H,5.73; Cl,3.88; N,10.72; S,3.51 (%)

実験値：C,49.95; H,5.65; Cl,4.09; N,10.61; S,3.55 (%)

[0291] 実施例１９：化合物（Ｉ－１９）の合成

[化75]



[0292] 工程：化合物18a＋化合物19a→化合物19b→化合物（Ｉ－１９）

化合物18a (549 mg, 0.80 mmol)と化合物19a (430 mg, 0.80 mmol)から実施例１８と同様にして化合物（Ｉ－１９）を白色粉末として得た。

収量 456 mg, (70%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.95-2.23 (4H, m), 3.53-4.25 (18H, m), 4.93-5.12 (2H, m), 5.57-5.65 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.44 (5H, m), 9.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.85 (1H, d, J = 7.0 Hz).

MS (m+1) = 810.30

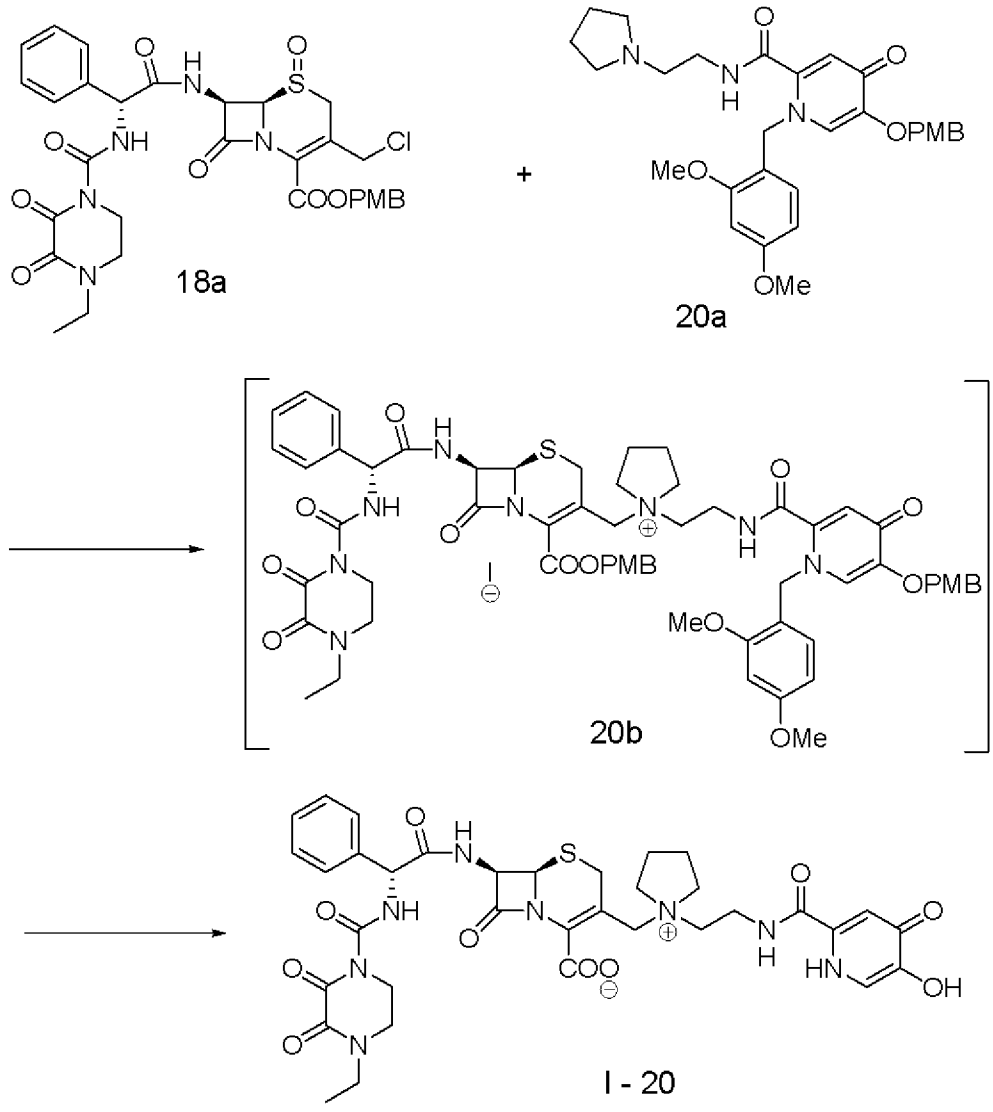
元素分析：C37H40ClN7O10S・4.9H2O

計算値：C,49.46; H,5.59; Cl,3.95; N,10.91; S,3.57 (%)

実験値：C,49.41; H,5.43; Cl,3.97; N,10.88; S,3.59 (%)

[0293] 実施例２０：化合物（Ｉ－２０）の合成

[化76]



[0294] 工程：化合物18a＋化合物20a→化合物20b→化合物（Ｉ－２０）

化合物18a (343 mg, 0.50 mmol)と化合物20a (261 mg, 0.50 mmol)から実施例１８と同様にして化合物（Ｉ－２０）を白色粉末として得た。

収量 136 mg, (36%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.95-2.10 (4H, m), 3.47

-3.93 (17H, m), 4.99-5.04 (2H, m), 5.58-5.66 (2H, m), 7.28-7.45 (5H, m), 7.97 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.85 (1H, d, J = 7.4 Hz).

MS (m+1) = 765.33

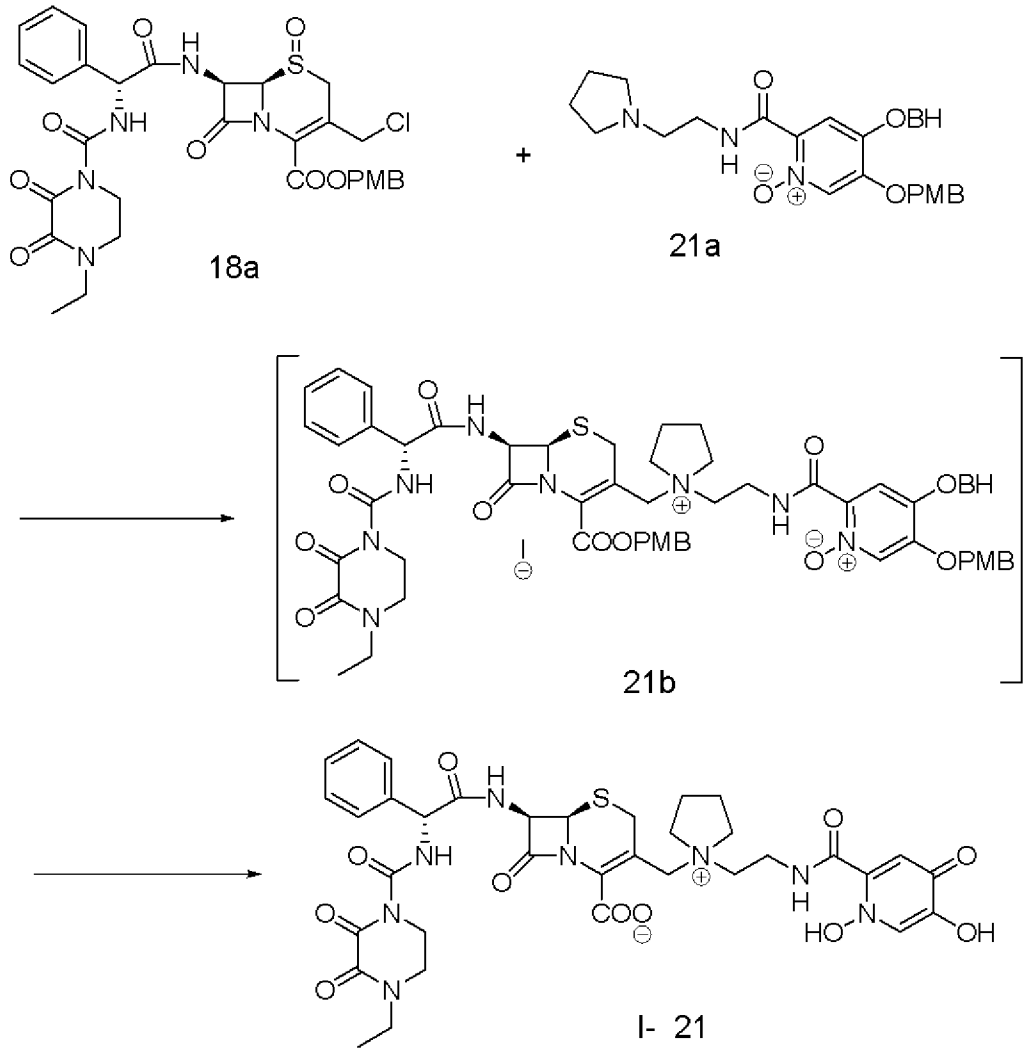
元素分析：C35H40N8O10S・3.9H2O

計算値：C,50.34; H,5.77; N,13.42; S,3.84 (%)

実験値：C,50.34; H,5.64; N,13.19; S,3.75 (%)

[0295] 実施例２１：化合物（Ｉ－２１）の合成

[化77]



[0296] 工程：化合物18a＋化合物21a→化合物21b→化合物（Ｉ－２１）

化合物21a (221 mg, 0.40 mmol)のジメチルアセトアミド (1 ml)溶液を15 ℃

まで冷却した後、化合物18a (274 mg, 0.40 mmol)を加え、減圧脱気した。ヨウ化ナトリウム (120 mg, 0.80 mmol)を加え、15 ℃で1時間攪拌した後、冷蔵庫で終夜静置した。ジメチルホルムアミド (3.0 ml)を加えた後、0 ℃に冷却し、ヨウ化カリウム (475 mg, 2.8 mmol)、塩化アセチル (114 μl, 1.6 mmol)を順に加え、0 ℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷した5%食塩水にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取し、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物21bを褐色固体として得た。得られた化合物21bは精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物21b全量をジクロロメタン (6 ml)に溶解させ、-40 ℃まで冷却した後、アニソール (437 μl, 4.0 mmol)と2mol/l塩化アルミニウム／ニトロメタン溶液 (2.0 ml, 4.0 mmol)を順に加え、0 ℃で30分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、及び少量の水を加えて攪拌し沈殿を生成させ、デカンテーションにより上澄みを除いた。容器に付着した不溶物に希塩酸水、アセトニトリルを加えて攪拌し、完全に溶解させた後、ジイソプロピルエーテルを加え、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せHP20SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィにより精製した。所望の化合物を含む分画を集め、減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物（Ｉ－２１）を白色粉末として得た。

収量 73 mg, (23%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.96-2.07 (4H, br m), 3.38-4.03 (17H, m), 4.96-5.02 (2H, m), 5.61-5.65 (2H, m), 7.27-7.45 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.87 (1H, s), 9.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.85 (1H, d, J = 7.3 Hz), 11.80 (1H, s).

MS (m+1) = 781.37

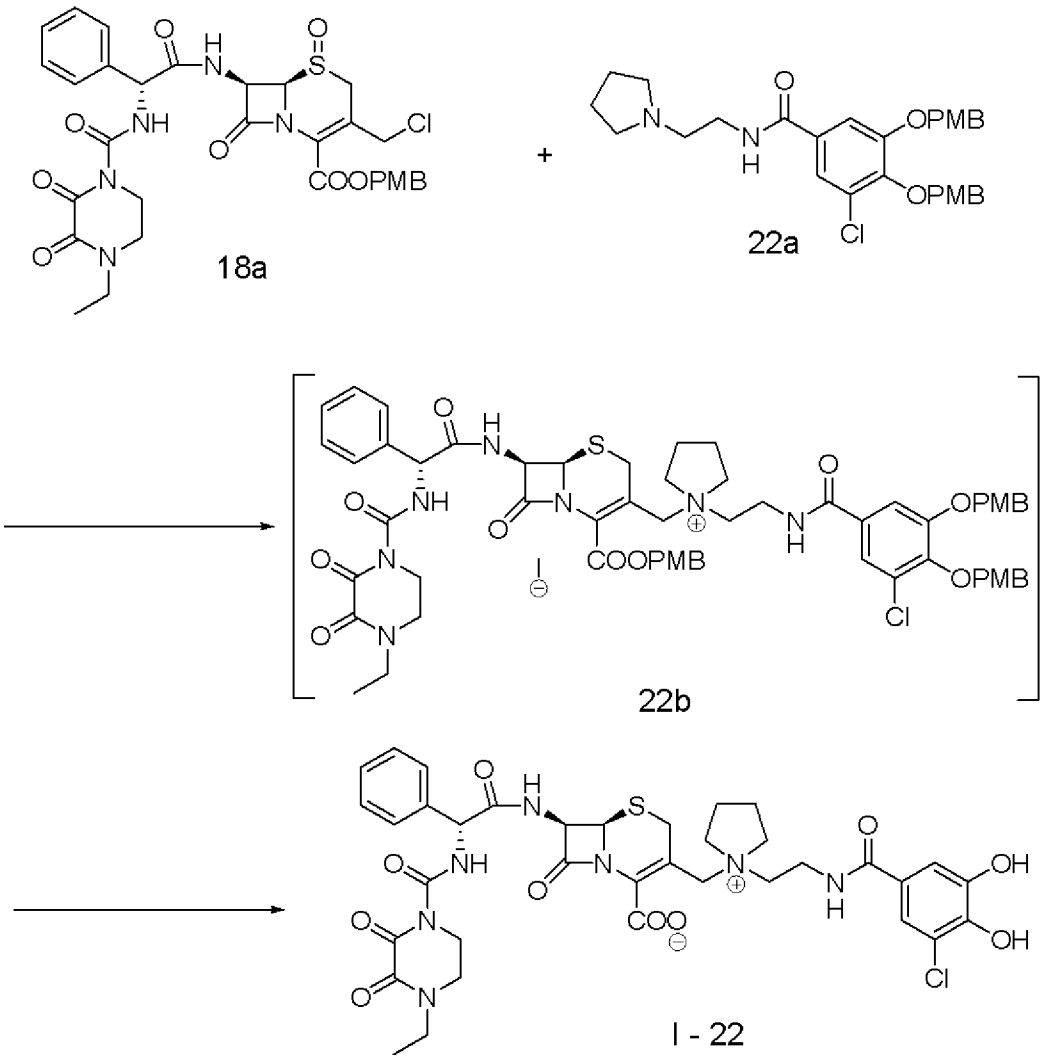
元素分析：C35H40N8O11S・3.0H2O

計算値：C,50.35; H,5.55; N,13.42; S,3.84 (%)

実験値：C,50.44; H,5.54; N,13.17; S,3.80 (%)

[0297] 実施例２２：化合物（Ｉ－２２）の合成

[化78]



[0298] 工程：化合物18a＋化合物22a→化合物22b→化合物（Ｉ－２２）

化合物18a (343 mg, 0.50 mmol)と化合物22a (263 mg, 0.50 mmol)から実施例１８と同様にして化合物（Ｉ－２２）を白色粉末として得た。

収量 242 mg, (61%)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.94-2.10 (4H, m), 3.23-3.91 (17H, m), 5.00 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.06 (1H, d, J = 13.4 Hz), 5.60-5.65 (2H, m), 7.28-7.44 (7H, m), 8.68 (1H, s), 9.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.85 (1H, d, J = 7.3 Hz).

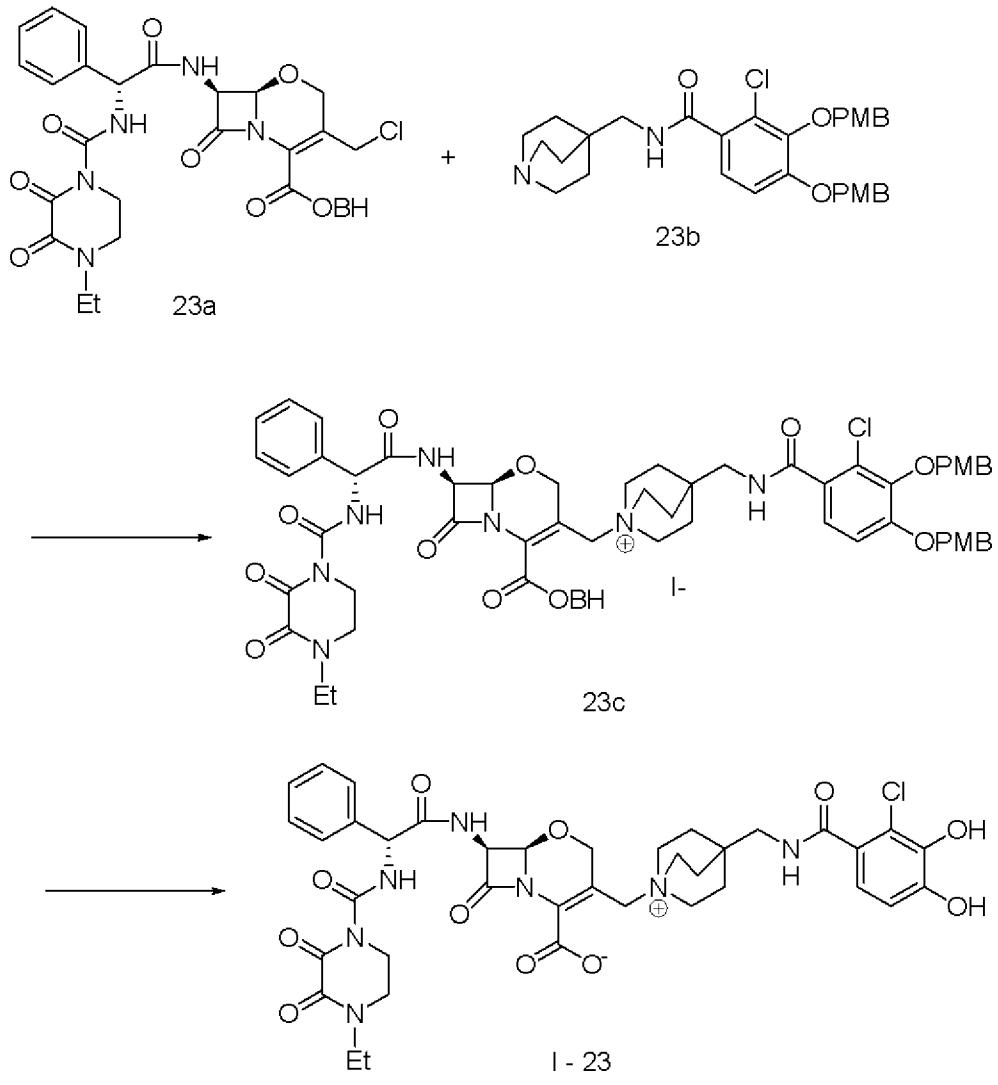
MS (m+1) = 798.39

元素分析：C36H40ClN7O10S・3.7H2O

計算値：C,49.99; H,5.52; Cl,4.10; N,11.34; S,3.71 (%)

実験値：C,49.99; H,5.50; Cl,4.48; N,11.22; S,3.67 (%)

[0299] 実施例２３：化合物（Ｉ－２３）の合成



[0300] 工程：化合物23a＋化合物23b→化合物（Ｉ－２３）

化合物23a (0.35g, 0.5mmol)をＮ, Ｎージメチルホルムアミド (0.75ml)に溶解し、ヨウ化ナトリウム (0.15g, 1mmol)を加え-20℃で10分間撹拌した。反応液に化合物23b (0.248g, 1mmol)を加え-20℃で5時間撹拌した。反応液を酸性5%食塩水に注加し、得られた残渣をろ取し、精製水で洗浄し、減圧下乾燥し化合物23cを得た。

化合物23cをジクロロメタンに溶解し-40℃に冷却した。溶液にアニソール（1

.09ml, 10mmol）、２Ｍ塩化アルミニウム ニトロメタン溶液（5ml, 10mmol）を加え、0℃で撹拌した。反応液に精製水（30ml）、ジイソプロピルエーテル(50ml)を加えた。反応液にアセトニトリル、２Ｍ塩酸を加え、析出物を溶解させた後、水層を分離した。有機層を水／アセトニトリル／希塩酸混液で抽出し、合わせた水槽にHP20SSを加えて濃縮した。濃縮した懸濁液をHP20SS－ODSカラムクロマトグラフィに付し、水－アセトニトリルで溶離した目的物を含む分画を減圧濃縮し、濃縮液を凍結乾燥することによって化合物（Ｉ－２３）を粉末として得た。（収量178mg, 収率24%）

MS (m+1) = 808.50

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 9.85 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.30-8.20 (2H, br m), 7.53-7.23 (10H, m), 6.74 (3H, s), 5.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.47-5.38 (1H, m), 5.07 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.42 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.19 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.97-3.83 (4H, m), 3.11 (4H, d, J = 5.0 Hz), 1.82-1.65 (9H, m), 1.08 (6H, t, J = 7.1 Hz).

元素分析：

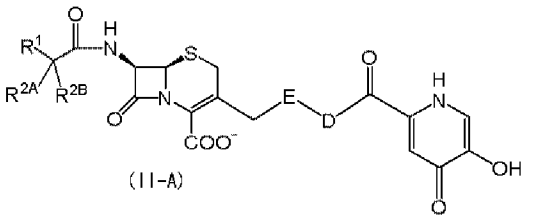
計算値：C, 50.71; H, 5.85; N, 10.89; Cl, 3.94 (%)

実験値：C, 50.58; H, 5.67; N, 11.15; Cl, 4.04 (%)

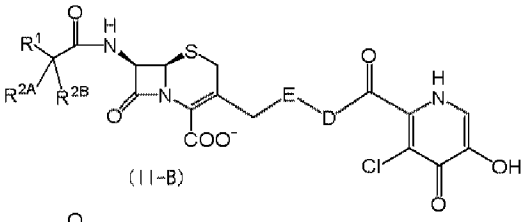
[0301] 本発明は、以下に示される式（ＩＩ－Ａ）、（ＩＩ－Ｂ）、（ＩＩ－Ｃ）、（ＩＩ－Ｄ）、（ＩＩ－Ｅ）、（ＩＩ－Ｆ）、（ＩＩ－Ｇ）、（ＩＩ－Ｈ）、（ＩＩ－Ｉ）、（ＩＩ－Ｊ）、（ＩＩ－Ｋ）、（ＩＩ－Ｌ）、（ＩＩ－Ｍ）、（ＩＩ－Ｎ）、（ＩＩ－Ｏ）、（ＩＩ－Ｐ）：

[0302]

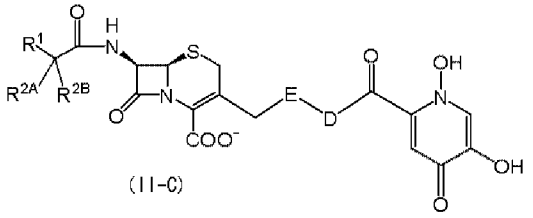
[化79]



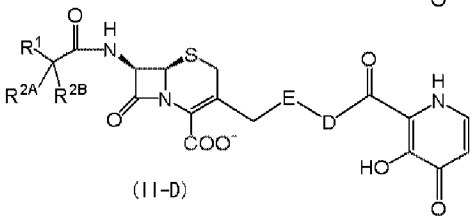
(II-A)



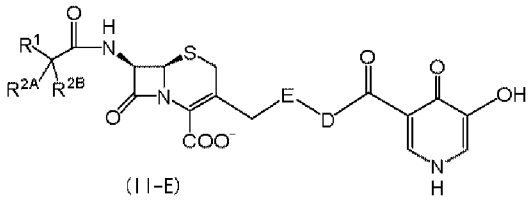
(II-B)



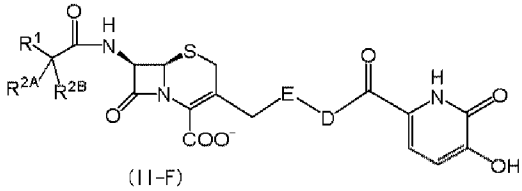
(II-C)



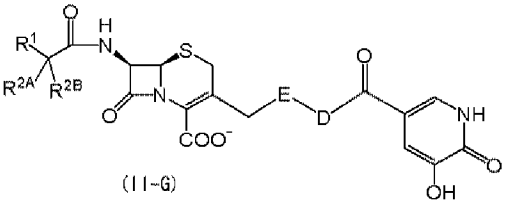
(II-D)



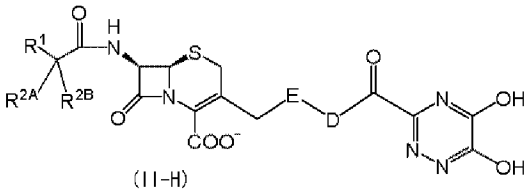
(II-E)



(II-F)



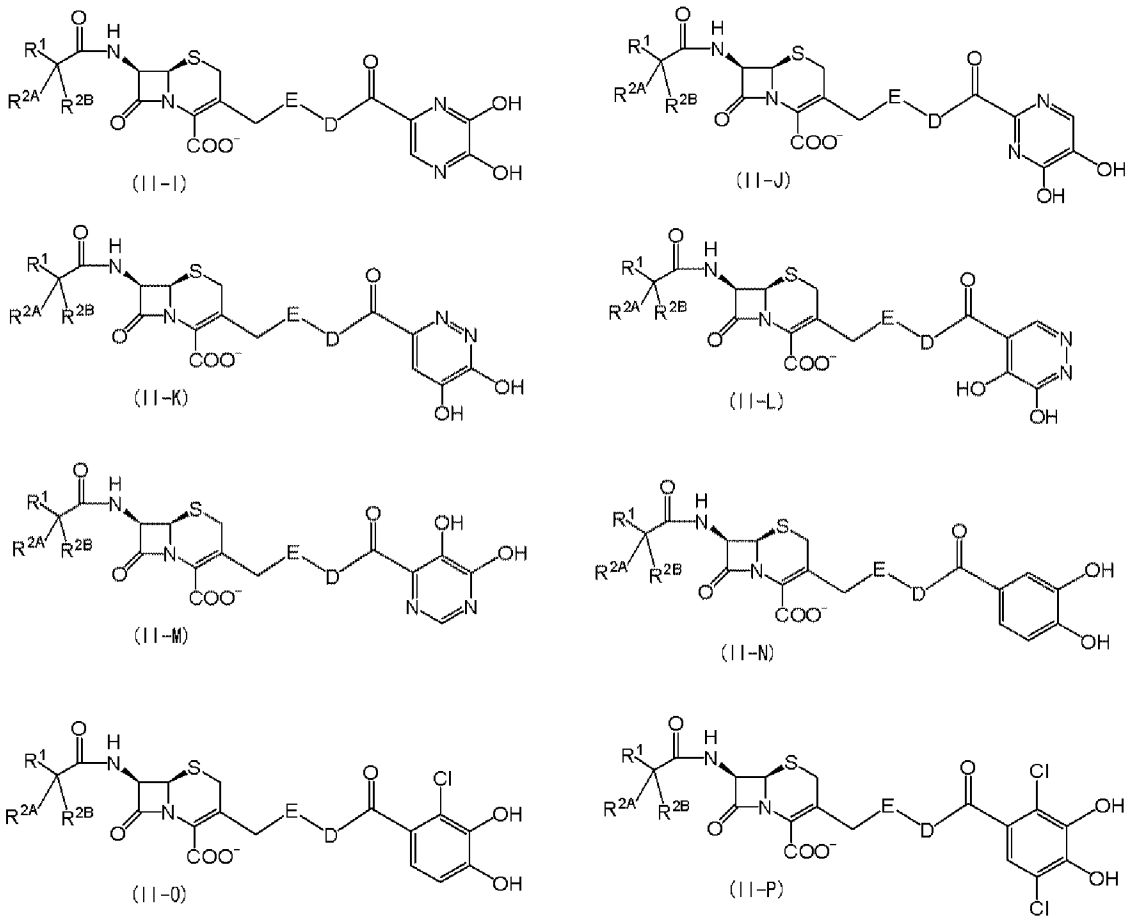
(II-G)



(II-H)

[0303]

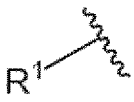
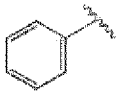
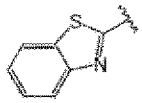
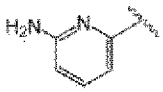
[化80]



[0304] において、R^1、R^{2A}、またはR^{2A}およびR^{2B}、ならびに－Ｅ－Ｄ－が、それぞれ以下の表１～表１０の（Ｒ１－１）～（Ｒ１－６）、（Ｒ２Ａ－１）～（Ｒ２Ａ－１１）または（Ｒ２ＡＢ－１）～（Ｒ２ＡＢ－３７）、ならびに（ＥＤ１）～（ＥＤ１０４）から選ばれる組合せの化合物も包含する。

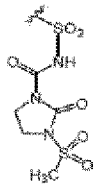
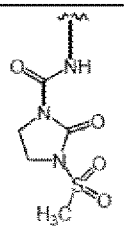
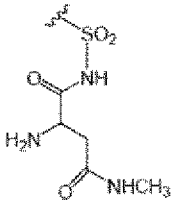
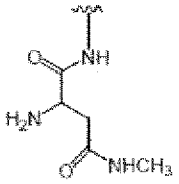
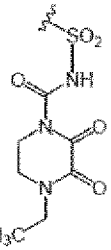
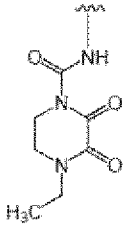
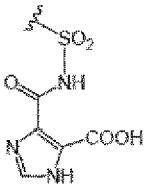
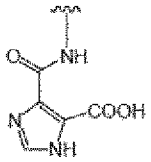
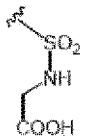
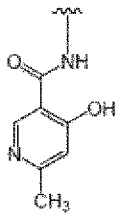
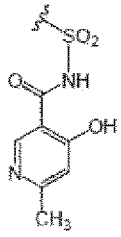
[0305]

[表1]

R1	
R1-1	
R1-2	
R1-3	
R1-4	
R1-5	
R1-6	

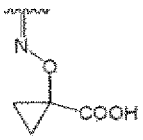
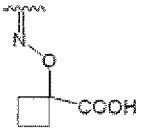
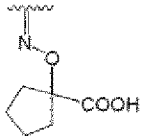
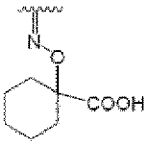
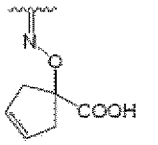
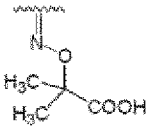
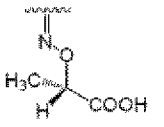
[0306]

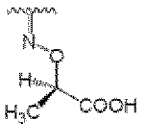
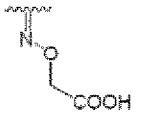
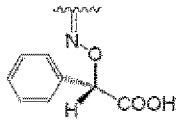
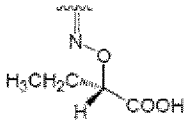
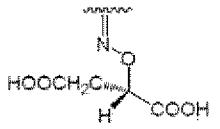
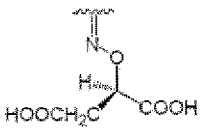
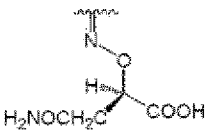
[表2]

R2A		R2A-6	
R2A-1		R2A-7	
R2A-2		R2A-8	
R2A-3		R2A-9	
R2A-4		R2A-10	
R2A-5		R2A-11	

[0307]

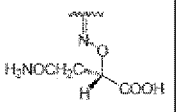
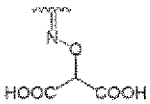
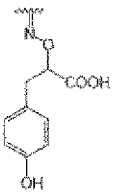
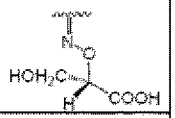
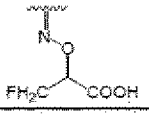
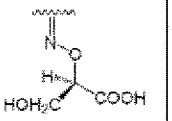
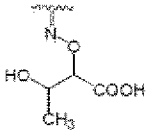
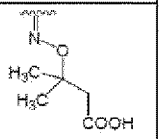
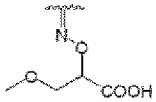
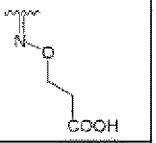
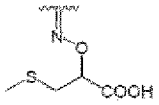
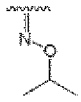
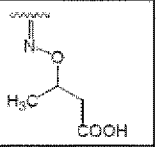
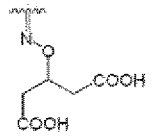
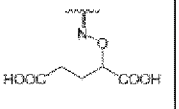
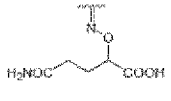
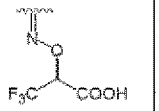
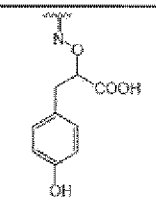
[表3]

R2AB	
R2AB-1	
R2AB-2	
R2AB-3	
R2AB-4	
R2AB-5	
R2AB-6	
R2AB-7	

R2AB-8	
R2AB-9	
R2AB-10	
R2AB-11	
R2AB-12	
R2AB-13	
R2AB-14	

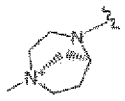
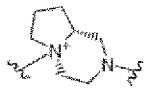
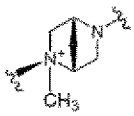
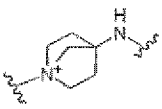
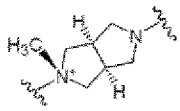
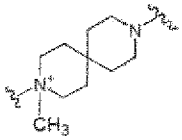
[0308]

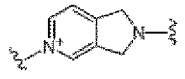
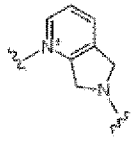
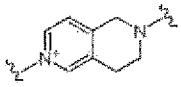
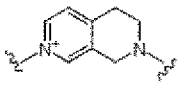
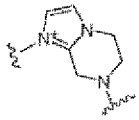
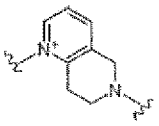
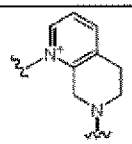
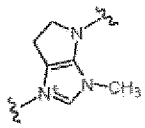
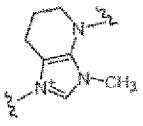
[表4]

R2AB-15		R2AB-23		R2AB-31	
R2AB-16		R2AB-24		R2AB-32	
R2AB-17		R2AB-25		R2AB-33	
R2AB-18		R2AB-26		R2AB-34	
R2AB-19		R2AB-27		R2AB-35	
R2AB-20		R2AB-28		R2AB-36	
R2AB-21		R2AB-29		R2AB-37	
R2AB-22		R2AB-30			

[0309]

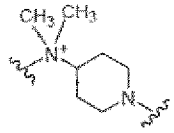
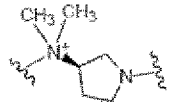
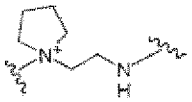
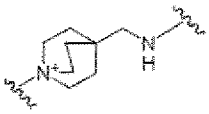
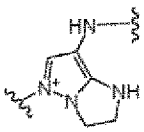
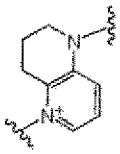
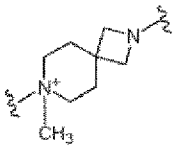
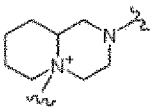
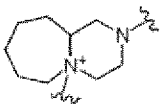
[表5]

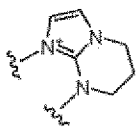
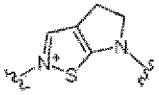
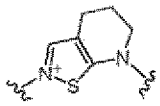
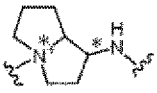
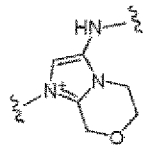
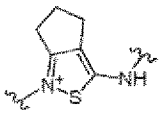
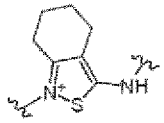
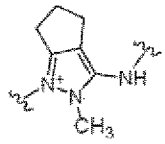
—E—D—	
ED1	
ED2	
ED3	
ED4	
ED5	
ED6	
ED7	
ED8	
ED9	

ED10	
ED11	
ED12	
ED13	
ED14	
ED15	
ED16	
ED17	
ED18	

[0310]

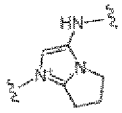
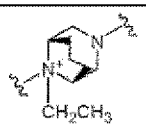
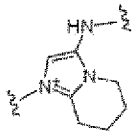
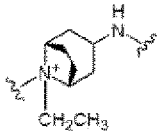
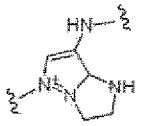
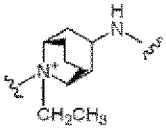
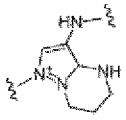
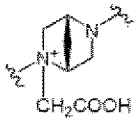
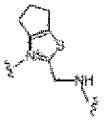
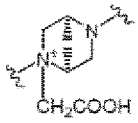
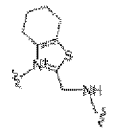
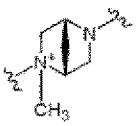
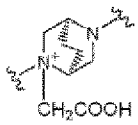
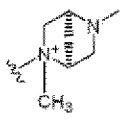
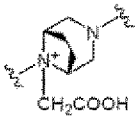
[表6]

ED19	
ED20	
ED21	
ED22	
ED23	
ED24	
ED25	
ED26	
ED27	

ED28	
ED29	
ED30	
ED31	
ED32	
ED33	
ED34	
ED35	
ED36	

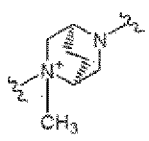
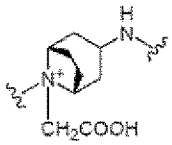
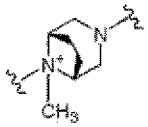
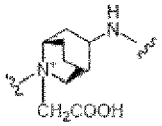
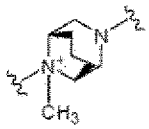
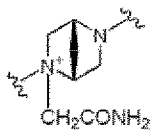
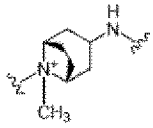
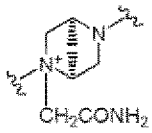
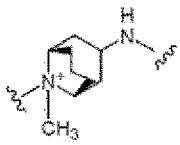
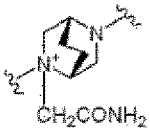
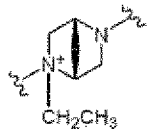
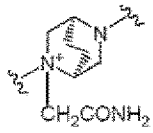
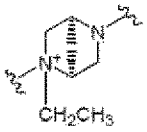
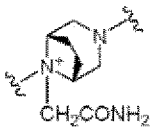
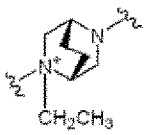
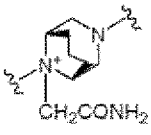
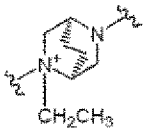
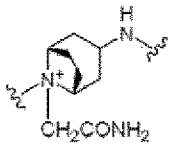
[0311]

[表7]

ED37		ED46	
ED38		ED47	
ED39		ED48	
ED40		ED49	
ED41		ED50	
ED42		ED51	
ED43		ED52	
ED44		ED53	
ED45		ED54	

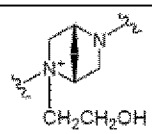
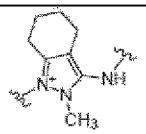
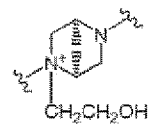
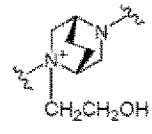
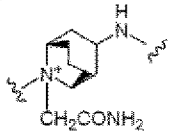
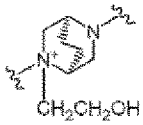
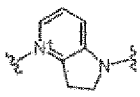
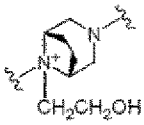
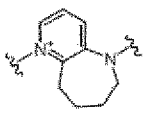
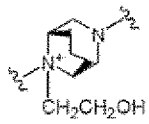
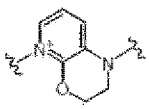
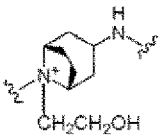
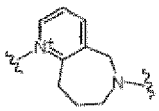
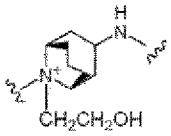
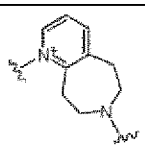
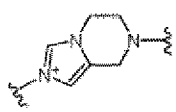
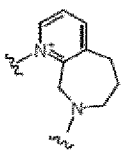
[0312]

[表8]

ED55		ED64	
ED56		ED65	
ED57		ED66	
ED58		ED67	
ED59		ED68	
ED60		ED69	
ED61		ED70	
ED62		ED71	
ED63		ED72	

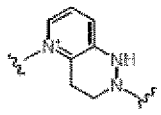
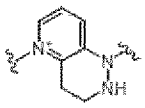
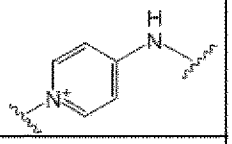
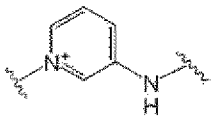
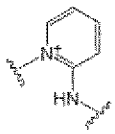
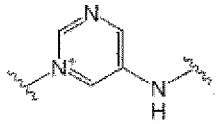
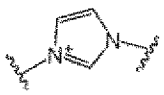
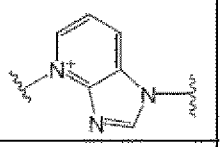
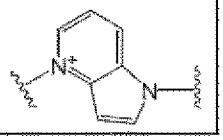
[0313]

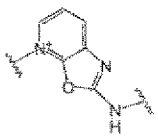
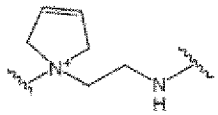
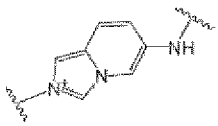
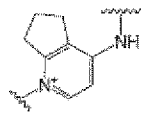
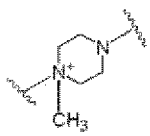
[表9]

ED73		ED82	
ED74		ED83	
ED75		ED84	
ED76		ED85	
ED77		ED86	
ED78		ED87	
ED79		ED88	
ED80		ED89	
ED81		ED90	

[0314]

[表10]

ED91	
ED92	
ED93	
ED94	
ED95	
ED96	
ED97	
ED98	
ED99	

ED100	
ED101	
ED102	
ED103	
ED104	

[0315] 試験例１

本発明化合物（Ｉ）のＩｎ　Ｖｉｔｒｏ抗菌活性を確認した。

[0316] （化合物（Ｉ－１）～（Ｉ－９）、（Ｉ－１６）、（Ｉ－１７）および（Ｉ－２３）の試験方法）

（菌・株番号１～４および６～８）：

最小発育阻止濃度（ＭＩＣ：μg/ml）の測定は日本化学療法学会標準法に準じ、接種菌量は1000cfu/spot，試験培地は感受性ディスク培地を用いて、寒天平板希釈法により実施した。

（菌・株番号５）：

最小発育阻止濃度（ＭＩＣ：μg/ml）の測定はCLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）法に準じ、接種菌量は10000cfu/spot，試験培地はミューラーヒントン寒天培地を用いて、寒天平板希釈法により実施した。

[0317] （化合物（Ｉ－１０）～（Ｉ－１５）の試験方法）

（菌・株番号１～５）：

最小発育阻止濃度（MIC：μg/mL）の測定はCLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）法に準じ、試験菌量は5×10^5 cfu/mL、試験培地はヒトApo-transferrin を添加したカチオン調整ミューラーヒントン液体培地を用いて、微量液体希釈法により実施した。

（菌・株番号６～８）：

最小発育阻止濃度（MIC：μg/mL）の測定はCLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）法に準じ、試験菌量は5×10^5 cfu/mL、試験培地はカチオン調整ミューラーヒントン液体培地を用いて、微量液体希釈法により実施した。

[0318] （化合物（Ｉ－１８）～（Ｉ－２２）の試験方法）

（菌・株番号１～５）：

最小発育阻止濃度（MIC：μg/mL）の測定はCLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）法に準じ、試験菌量は5×10^5 cfu/mL、試験培地はヒトApo-transferrin を添加したカチオン調整ミューラーヒントン液体培地を用いて、微量液体希釈法により実施した。

[0319] 試験結果を表１１に示す。表中、阻害活性の数値の単位はμｇ／ｍｌである。

[0320]

[表11]

菌・株番号	菌種	株名	分類	化合物（I-1）	化合物（I-8）	化合物（I-9）	化合物（I-15）	化合物（I-17）	化合物（I-18）	化合物（I-23）
1	*Klebsiella pneumoniae*	ATCC 700603	グラム陰性菌	1	0.5	4	32	4	2	16
2	*Pseudomonas aeruginosa*	SR24	グラム陰性菌	0.063	0.25	0.25	0.5	0.25	0.125	0.5
3	*Pseudomonas aeruginosa*	SR27060	グラム陰性菌	0.5	2	1	2	1	2	4
4	*Acinetobacter baumannii*	SR24396	グラム陰性菌	0.5	0.25	1	4	1	0.25	1
5	*Stenotrohomonas maltophilia*	SR21970	グラム陰性菌	2	4	2	0.5	2	4	>64
6	*Staphylococcus aureus*	Smith	グラム陽性菌	4	-	-	-	-	-	-
7	*Streptococcus pneumoniae*	Type I	グラム陽性菌	0.5	4	-	-	-	-	0.5
8	*Streptococcus pneumoniae*	SR16675	グラム陽性菌	8	-	-	-	-	-	-

[0321] 上記の表における代表的な菌種、菌株が産生する酵素（β－ラクタマーゼ）と株種の説明を表１２に示す。

[0322] [表12]

	菌種	株名	産生酵素	株種
1	*K. pneumoniae*	ATCC700603	SHV-18	ESBL産生株
2	*P. aeruginosa*	SR24	なし	Ceftazidime感性株
3	*P. aeruginosa*	SR27060	IMP-1	MBL産生株(carbapenem耐性株)
4	*A. baumannii*	SR24396	なし	
5	*S. maltophilia*	SR21970	L-1	MBL産生株(carbapenem耐性株)
6	*S. aureus*	Smith	なし	MSSA (methicillin susceptible Staphylococcus aureus)
7	*S. pneumoniae*	Type I	なし	PSSP (penicillin susceptible Streptococcus pneumoniae)
8	*S. pneumoniae*	SR16675	なし	PRSP (penicillin resistant Streptococcus pneumoniae)

[0323] 試験例２

本発明化合物（Ｉ）のＩｎ　Ｖｉｖｏ抗菌活性は以下の方法で確認する。

（試験方法）

感染は，P.aeruginosa SR27001（多剤耐性緑膿菌；IMP-1産生株）をマウス（ICR系，雄，5週齢） 腹腔内に接種することにより惹起する。感染1,5時間後の計2回静脈内投与で治療を行ない，7日後の生存率からＥＤ$_{50}$値を算出する。

[0324] 以上の結果から、本発明化合物が広範な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対して強力な抗菌スペクトルを示し、および／または多剤耐性菌に対しても有効であり、β－ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対しても高い安定性を有していることが示される。また、類似構造を有するβ－ラクタマーゼ耐性セファロスポリン系抗生物質として市販されている化合物（cefepime hydrochloride hydrate；ＣＦＰＭ）と比較した場合に、本発明化合物が高い抗菌活性を示すため、本発明化合物は医薬品として有用であることが示さ

れる。

[0325] 製剤例１

本発明化合物を粉末充填することにより注射剤を調製する。

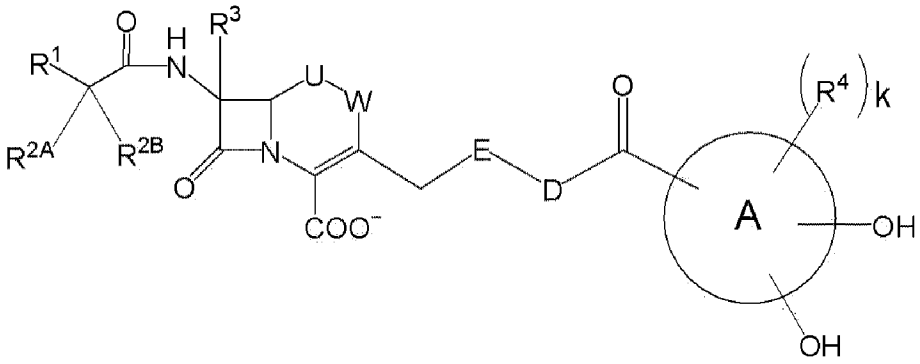
産業上の利用可能性

[0326] 本発明に係る化合物は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対する広範な抗菌スペクトルを有し、βーラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対して高い安定性を有している抗菌薬として有効である。また、体内動態もよく、水溶性も高いため、特に注射薬として有効である。

請求の範囲

[請求項1] 式：

[化1]



(I)

（式中、

Wは－CH_2－、－S－または－O－であり、

a）Wが－CH_2－のときは、Uは－CH_2－、－S－もしくは－O－であり、または

b）Wが－S－もしくは－O－のときは、Uは－CH_2－であり、

R^1は、置換基を有していてもよい炭素環式基、または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

R^{2A}およびR^{2B}については、

a）R^{2A}は、水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、－SO_3H、置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、ヒドロキシル基、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシ基であり、および、

R^{2B}は、水素原子であるか、または、

b）R^{2A}およびR^{2B}が、一緒になって置換基を有していてもよいアルケニル基、もしくは置換基を有していてもよいオキシム基であり、ただし、R^1がアミノ基が保護されていてもよいアミノチアゾールまたはアミノ基が保護されていてもよいアミノチアジアゾールの場合は、R^{2A}およびR^{2B}が、一緒になって置換基を有していてもよいオキ

シム基ではなく、

環Ａはベンゼン環、または窒素原子を１～３個有する６員の芳香族複素環式基であり、

R^3は水素原子、－ＯＣＨ$_3$または－ＮＨ－ＣＨ（＝Ｏ）であり、

ｋは０～２の整数であり、

R^4はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）－R^6、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯR^6または－ＯR^6であり、

R^6は低級アルキルまたはハロ低級アルキルであり、ならびに、

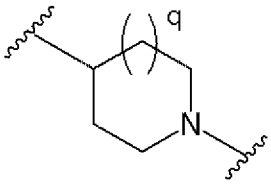
ＤおよびＥについては、

ａ）Ｄは単結合、－Ｎ（R^8）－もしくは－R^7－Ｎ（R^8）－であり、R^7は置換基を有していてもよい低級アルキレンであり、R^8は水素もしくは低級アルキルであり、および、

Ｅは以下の式（１）～（４０）および（４２）～（５３）から選ばれる、置換基を有していてもよい４級アンモニウム基であるか、または、

ｂ）Ｄは以下に示される基：

[化2]



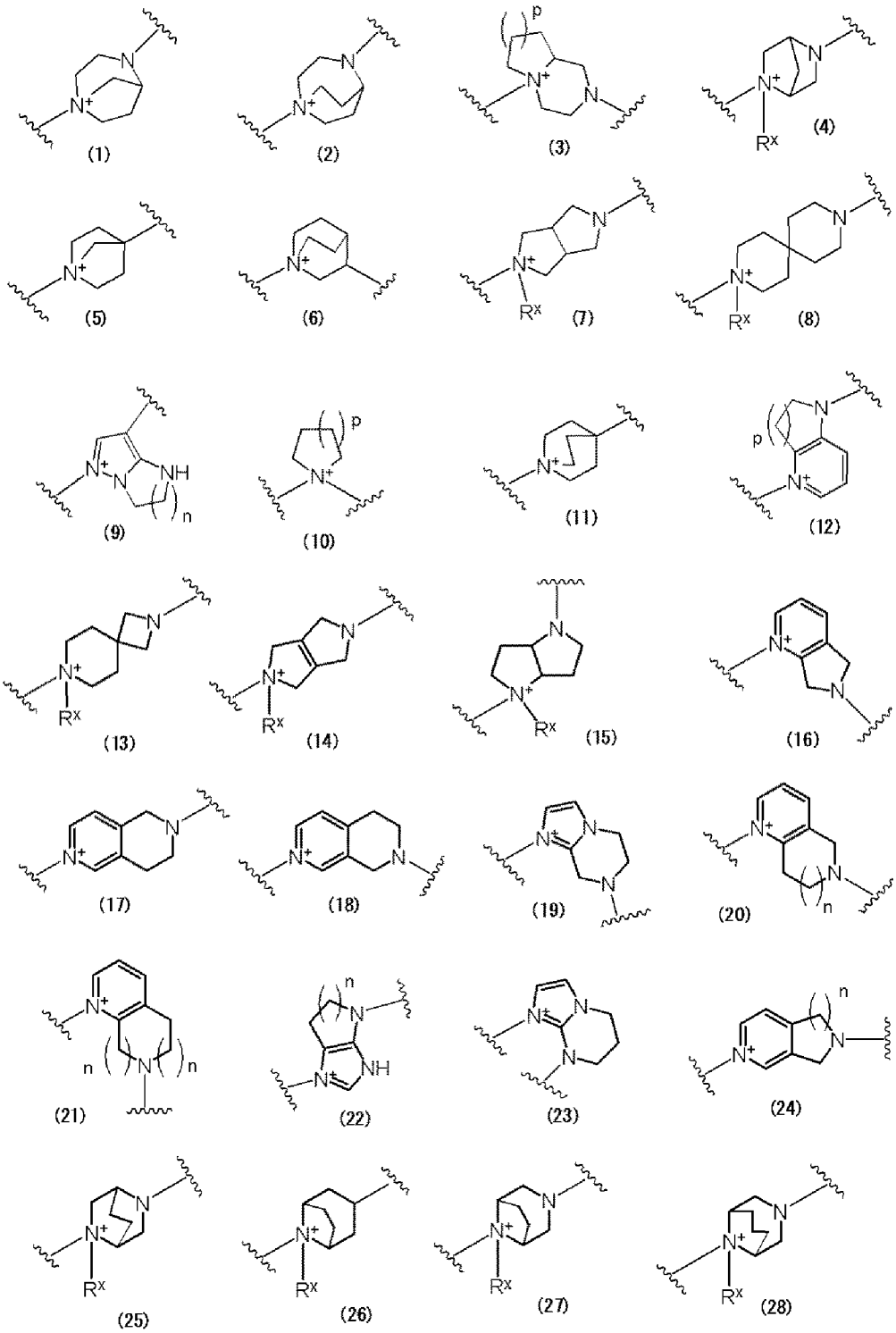
（式中、ｑは、０または１の整数を表す）

であり、および、

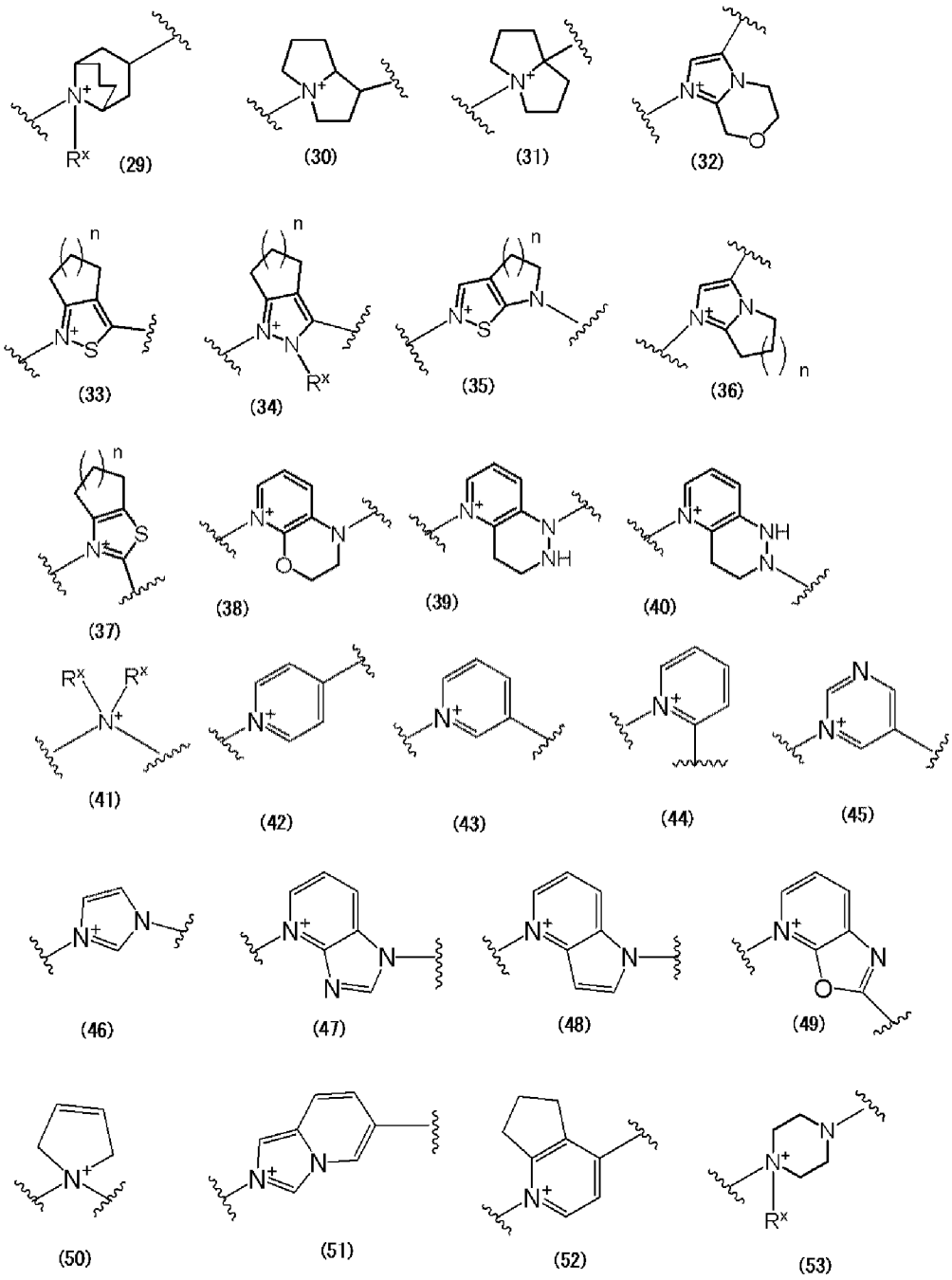
Ｅは以下の式（１０）もしくは式（４１）で示される４級アンモニウム基である。

Ｅの４級アンモニウム基（以下の式中、左側の結合部位がメチレンに結合し、右側の結合部位がＤに結合する。）：

[化3]



[化4]



（式中、ｐは１～３の整数であり、ｎは１または２の整数であり、Ｒ[x]は置換基を有していてもよい低級アルキルである）

ただし、Ｒ[1]がフェニルかつＥが式（５３）の場合を除く。）

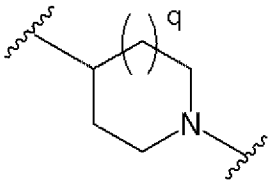
で示される化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項2] Ｄが単結合、－ＮＨ－、もしくは－Ｒ^{7}－ＮＨ－（式中、Ｒ^{7}は請求項１と同意義である）である、
請求項１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項3] Ｄが－ＮＨ－、－ＣＨ$_{2}$－ＮＨ－または－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＮＨ－である、
請求項１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項4] Ｄが単結合である、
請求項１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項5] Ｄが以下に示される基：
[化5]



（式中、ｑは請求項１と同意義である）である、
請求項１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項6] Ｅが式（１）～（９）、（１１）～（４０）、（４７）～（４９）および（５１）～（５２）から選ばれる、
請求項１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項7] Ｅが式（５）、（６）、（９）～（１１）、（２６）、（２９）～（３４）、（３６）、（３７）および（５０）から選ばれる請求項１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項8] Ｅが式（５）、（６）、（１０）および（１１）から選ばれる請求項１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項9] Ｅが式（１）～（４）、（７）、（８）、（１２）～（２５）、（２７）、（２８）、（３５）、（３８）～（４０）、（４７）および（４８）から選ばれる、
請求項１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項10] Ｅが式（１）～（３）、（７）および（１２）から選ばれる、
請求項１に記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

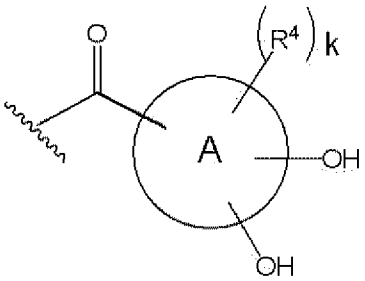
[請求項11] Ｕが－Ｓ－である、請求項１～１０のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項12] Ｗが－CH_2－である、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項13] Ｒ^{3}が水素原子または－ＯＣＨ$_{3}$である、請求項１～１２のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

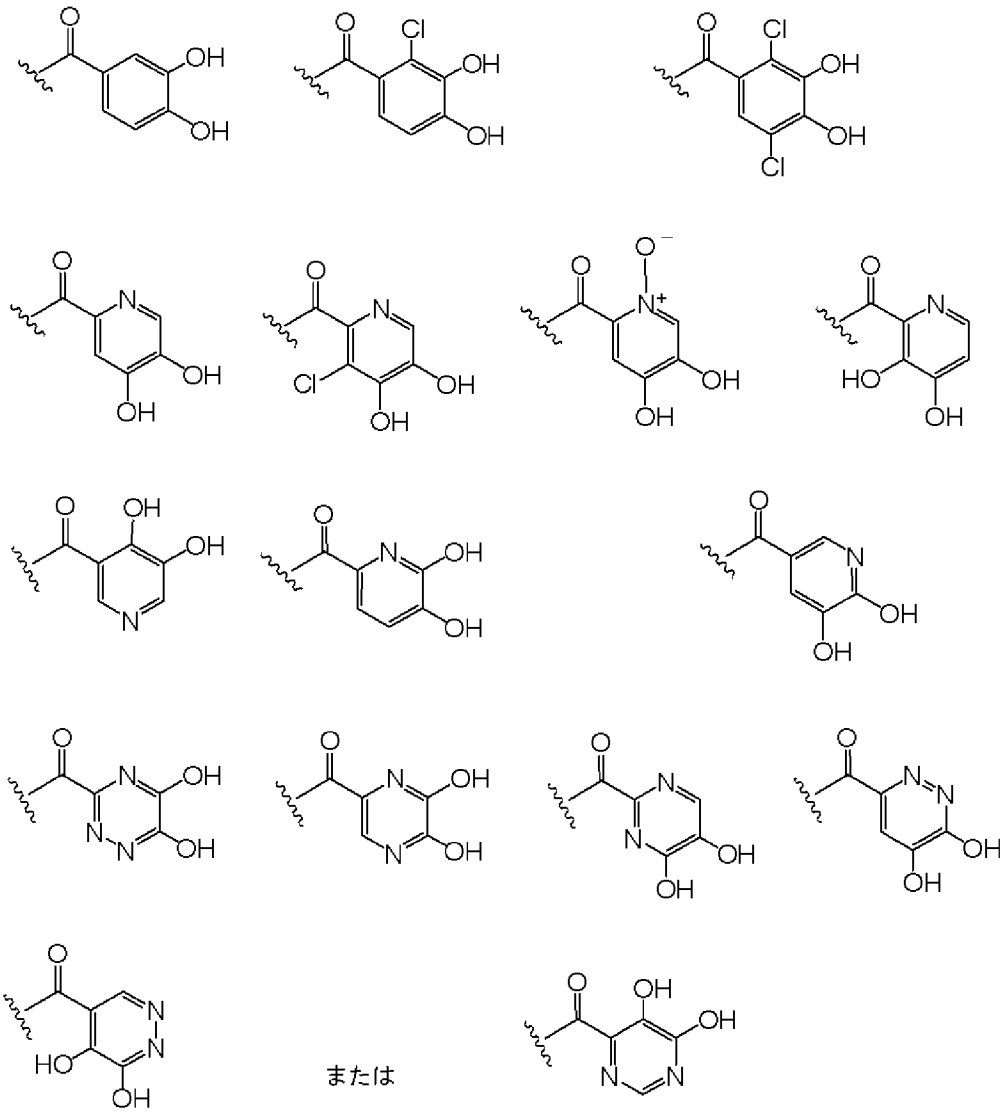
[請求項14] 式：

[化6]



が、

[化7]

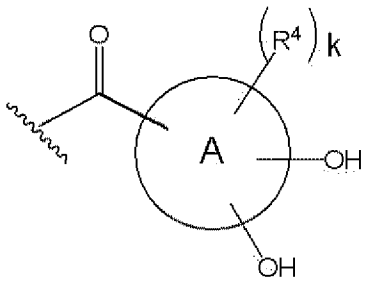


または

である、請求項１～１３のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

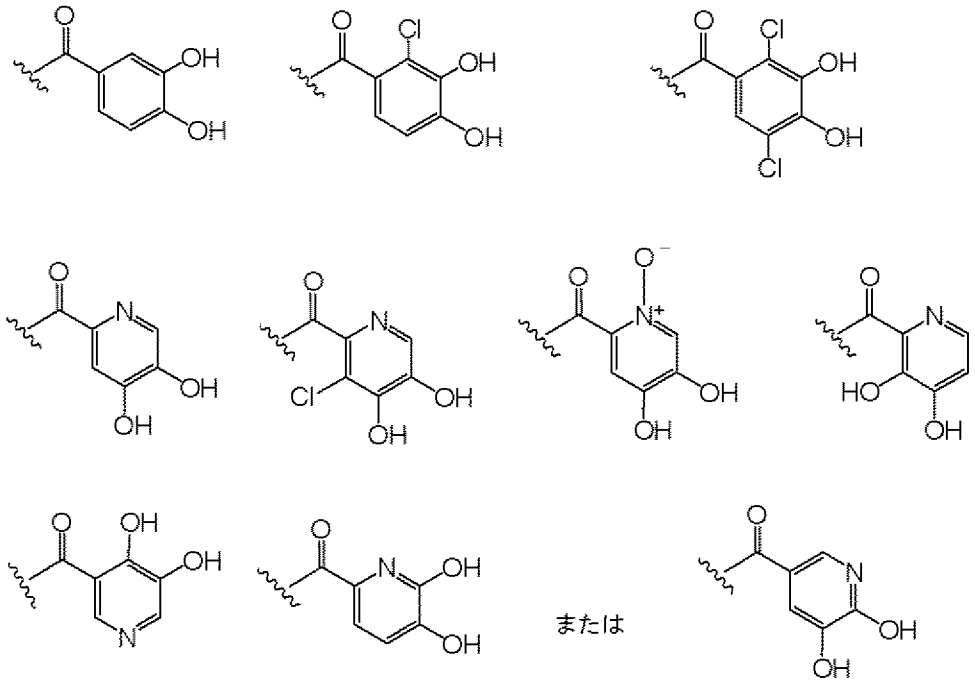
[請求項15] 式：

[化8]



が、

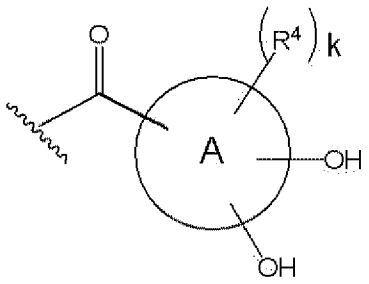
[化9]



である、請求項１～１３のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

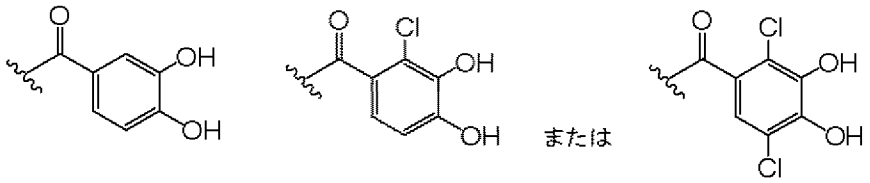
[請求項16] 式：

[化10]



が、

[化11]



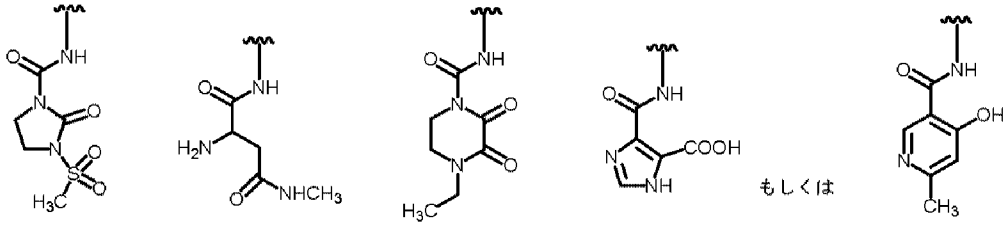
である、請求項１～１３のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項17] Ｒ[1]が置換基を有していてもよいフェニルである、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項18] Ｒ[2A]が水素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、－ＳＯ$_3$Ｈ、置換基を有していてもよいアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、ヒドロキシル基、または置換基を有しているカルボニルオキシ基である、請求項１～１７のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項19] Ｒ[2A]が以下に示す、置換基を有するアミノ基

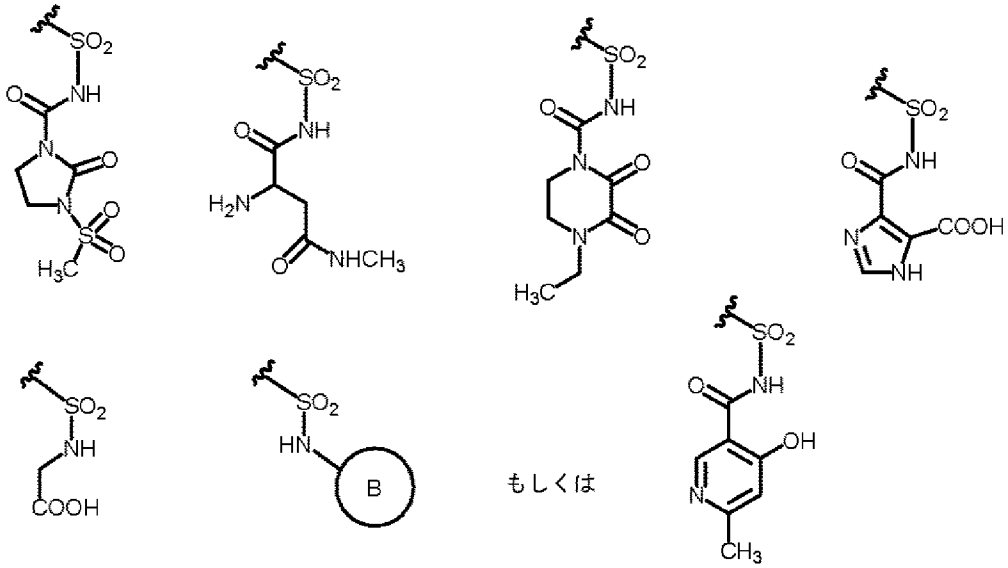
[化12]



;

以下に示す、置換基を有するアミノスルホニル基

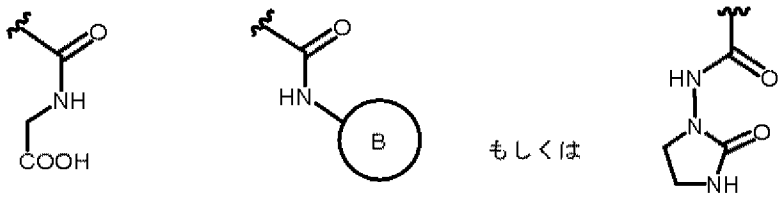
[化13]



（式中、環Ｂは置換基を有していてもよい複素環式基を表す）；

以下に示す、置換基を有するカルバモイル基

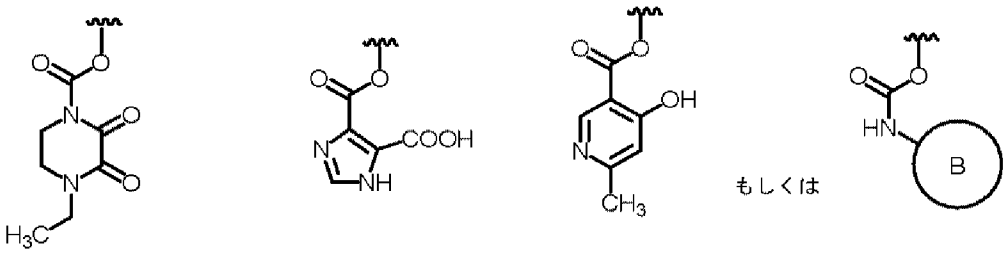
[化14]



（式中、環Ｂは置換基を有していてもよい複素環式基を表す）；または

以下に示す、置換基を有するカルボニルオキシ基

[化15]

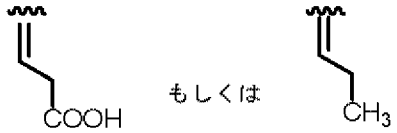


（式中、環Ｂは置換基を有していてもよい複素環式基を表す）；

である、請求項１～１７のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

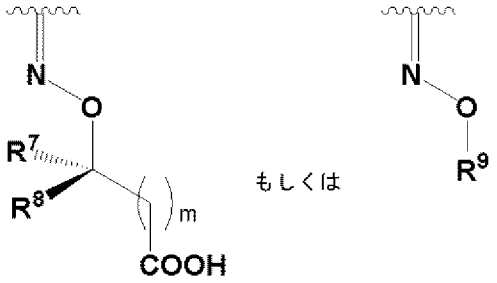
[請求項20] R^{2A}およびR^{2B}が、一緒になって以下に示す、置換基を有するアルケニル基

[化16]



；または、以下に示す、置換基を有するオキシム基

[化17]



（式中、

R^7およびR^8は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい炭素環式基、もしくは置換基を有していてもよい複素環式基であり、または

R^7およびR^8は隣接原子と一緒になって置換基を有していてもよい

炭素環式基もしくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成していてもよく、

R^9は置換基を有していてもよい低級アルキルであり、

ｍは０～３の整数を表す）；

である、請求項１～１７のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

[請求項21] 請求項１～２０のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその７位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[請求項22] 抗菌作用を有する、請求項２１に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/060259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D501/42(2006.01)i, *A61K31/5365*(2006.01)i, *A61K31/546*(2006.01)i, *A61P31/04*(2006.01)i, *C07D501/44*(2006.01)i, *C07D501/46*(2006.01)i, *C07D519/00*(2006.01)i, *C07D519/06*(2006.01)i
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)
C07D501/42, A61K31/5365, A61K31/546, A61P31/04, C07D501/44, C07D501/46, C07D519/00, C07D519/06

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)
CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 03-173893 A (Shionogi & Co., Ltd.), 29 July 1991 (29.07.1991), entire text; particularly, claim 1; page 2, upper right column, line 10 to page 3, lower left column, line 1; pages 7 to 8; experimental example 1 & DE 69014490 E & EP 416410 A & EP 416410 B1 & JP 2969283 B2 & KR 158452 B1 & US 5143910 A	1,2,4,11-18, 20-22 1-4,6-22 5
Y A	JP 62-158291 A (Sagami Chemical Research Center.), 14 July 1987 (14.07.1987), entire text; particularly, claim 1; page 2, lower left column, line 8 to lower right column, line 8; page 42 (Family: none)	1-4,6-22 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 application or patent 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
22 July, 2011 (22.07.11)	02 August, 2011 (02.08.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/060259

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2003/078440 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 25 September 2003 (25.09.2003), entire text; particularly, page 15, line 15 to page 19, line 1 & BR 200308492 A & CN 1653072 A & EP 1489084 A1	1-4,6-22 5
Y A	JP 06-510523 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 November 1994 (24.11.1994), entire text; particularly, page 9, lower right column to page 10, upper left column & TW 202454 A & WO 92/21683 A1	1-4,6-22 5
Y A	JP 02-117678 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 May 1990 (02.05.1990), entire text; particularly, page 7 (Family: none)	1-4,6-22 5
Y A	JP 02-015090 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 January 1990 (18.01.1990), entire text; particularly, claims; examples; page 8, lower left column to lower right column (Family: none)	1-4,6-22 5
P,X	WO 2010/050468 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 May 2010 (06.05.2010), entire text; particularly, claims; examples 14 to 16, 21 to 23, 25 to 27, 31 to 33, 35, 73 & AU 2009310959 A1 & CA 2736953 A1	1-16,20-22

<Subject of search>

The inventions described in claims 1-10 and 12-22 of the present application include compounds represented by formula (I) wherein the group U is "$-CH_2-$", "-S-" or "-O-" when the group W is "$-CH_2-$" or the group U is "$-CH_2-$" when the group W is "-S-" or "-O-". However, those compounds which are disclosed in the meaning within PCT Article 5 are only compounds represented by formula (I) wherein the group W is "$-CH_2-$" and the group U is "-S-" or "-O-" which are disclosed in the description. Therefore, the inventions described in claims 1-10 and 12-22 of the present application are not supported in the meaning within PCT Article 6.

Such being the case, in this international search report, the search was carried out on some of the compounds represented by formula (I) recited in claim 1 of the present application wherein the group W is "$-CH_2-$" and the group U is "-S-" or "-O-".

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１１／０６０２５９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D501/42(2006.01)i, A61K31/5365(2006.01)i, A61K31/546(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, C07D501/44(2006.01)i, C07D501/46(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i, C07D519/06(2006.01)i

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.　C07D501/42, A61K31/5365, A61K31/546, A61P31/04, C07D501/44, C07D501/46, C07D519/00, C07D519/06

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

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

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	関連する請求項の番号
X Y A	JP 03-173893 A (塩野義製薬株式会社) 1991.07.29, 文献全体、特に、請求項１、第２頁右上欄第１０行－第３頁左下欄第１行、第７－８頁及び実験例１参照 & DE 69014490 E & EP 416410 A & EP 416410 B1 & JP 2969283 B2 & KR 158452 B1 & US 5143910 A	1,2,4,11-18,20-22 1-4,6-22 5
Y A	JP 62-158291 A (財団法人　相模中央化学研究所) 1987.07.14, 文献全体、特に、請求項１、第２頁左下欄第８行－同頁右下欄第８行及び第４２頁参照（ファミリーなし）	1-4,6-22 5

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　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」国際出願日前の出願または特許であるが、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
２２．０７．２０１１	０２．０８．２０１１

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
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）　４Ｐ　９５５０
谷尾　忍
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　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	関連する請求項の番号
Ｙ Ａ	WO 2003/078440 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003.09.25, 文献全体、特に、第１５頁第１５行－第１９頁第１行参照 & BR 200308492 A & CN 1653072 A & EP 1489084 A1	1-4,6-22 5
Ｙ Ａ	JP 06-510523 A (藤沢薬品工業株式会社) 1994.11.24, 文献全体、特に、第９頁右下欄―第１０頁左上欄参照 & TW 202454 A & WO 92/21683 A1	1-4,6-22 5
Ｙ Ａ	JP 02-117678 A (藤沢薬品工業株式会社) 1990.05.02, 文献全体、特に、第７頁参照（ファミリーなし）	1-4,6-22 5
Ｙ Ａ	JP 02-015090 A (藤沢薬品工業株式会社) 1990.01.18, 文献全体、特に、請求の範囲、実施例、及び、第８頁左下欄―同頁右下欄参照（ファミリーなし）	1-4,6-22 5
ＰＸ	WO 2010/050468 A1 (塩野義製薬株式会社) 2010.05.06, 文献全体、特に、請求の範囲並びに実施例１４－１６、２１－２３、２５－２７、３１－３３、３５及び７３参照 & AU 2009310959 A1 & CA 2736953 A1	1-16,20-22

＜調査対象について＞

本願の請求項１－１０及び１２－２２に係る発明は、式（Ｉ）において、W基が「－ＣＨ２－」のときは、Ｕ基は「－ＣＨ２－」、「－Ｓ－」又は「－Ｏ－」であり、又は、W基が「－Ｓ－」又は「－Ｏ－」のときは、Ｕ基は「－ＣＨ２－」である場合の化合物を包含するものであるが、ＰＣＴ第５条の意味において開示されているのは、明細書に記載された、式（Ｉ）において、W基が「－ＣＨ２－」であり、かつ、Ｕ基が「－Ｓ－」又は「－Ｏ－」である場合の化合物のみであり、本願の請求項１－１０及び１２－２２に係る発明は、ＰＣＴ第６条の意味での裏付けを欠いている。

したがって、本国際調査報告では、本願の請求項１記載の式（Ｉ）で表される化合物のうち、W基が「－ＣＨ２－」であり、かつ、Ｕ基が「－Ｓ－」又は「－Ｏ－」である場合の化合物に関して、調査を行った。