世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5		(11) 国際公開番号	WO 94/22874
C07D 501/20, 501/22, A61K 31/38	A1		
		(43) 国際公開日	1994年10月13日(13.10.94)

(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00472
(22) 国際出願日 1994年3月24日(24. 03. 94)

(30) 優先権データ

特願平5/92589	1993年3月26日(26. 03. 93)	JP
特願平5/93605	1993年3月29日(29. 03. 93)	JP
特願平5/324707	1993年12月22日(22. 12. 93)	JP
特願平6/24256	1994年2月22日(22. 02. 94)	JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
山之内製薬株式会社
(YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)〔JP/JP〕
〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
原 竜一郎(HARA, Ryuichiro)〔JP/JP〕
〒305 茨城県つくば市稲荷前24-1-302 Ibaraki, (JP)
板鼻弘恒(ITAHANA, Hirotsune)〔JP/JP〕
〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-212 Ibaraki, (JP)
坂元健一郎(SAKAMOTO, Kenichiro)〔JP/JP〕
〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-232 Ibaraki, (JP)
久道弘幸(HISAMICHI, Hiroyuki)〔JP/JP〕
〒305 茨城県つくば市春日二丁目37番2-402 Ibaraki, (JP)
長野憲昭(NAGANO, Noriaki)〔JP/JP〕
〒301 茨城県竜ケ崎市長山六丁目16番3 Ibaraki, (JP)

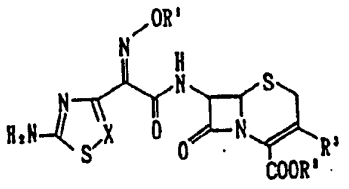
(74) 代理人
弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.)
〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号
山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)

(81) 指定国
AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, KG, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN,
欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

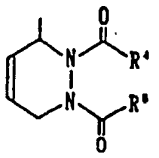
添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : CEPHALOSPORIN DERIVATIVE

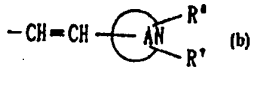
(54) 発明の名称 セファロスポリン誘導体



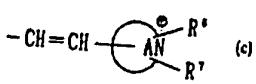
(I)



(a)



(b)



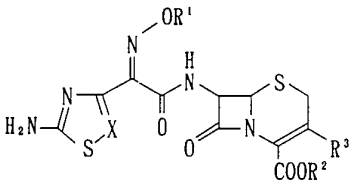
(c)

(57) Abstract

A cephalosporin derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, wherein R^1 represents hydrogen, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl, hydroxyl-protecting group, or (un)substituted lower alkyl; R^2 represents hydrogen, ester residue, or negative charge; R^3 represents either (1) a group represented by general formula (a), wherein R^4 and R^5 represent each independently lower alkoxy or (un)substituted amino, or R^4 and R^5 may be combined together with the neighboring tetrahydropyridazine ring to form an (un)substituted fused 5- or 6-membered ring, or (2) a group represented by general formula (b) or (c), wherein R^6 and R^7 represent each independently hydrogen, halogen, amino, azido, carbamoyl, lower alkyl which may be substituted by amino, azido, carbamoyl or halogen, carbamoyl, or (un)substituted 5- or 6-membered heterocyclic group (provided the nitrogen atom of the heterocycle may be substituted to form a quaternary amine); X represents methine (-CH=) or nitrogen; and ring A represents a 4- to 5-membered nitrogenous heterocycle which may contain oxygen.

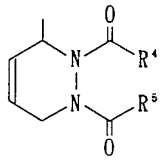
(57) 要約

一般式

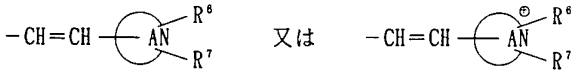


（I）

（R^1：水素原子，低級アルケニル基，低級アルキニル基，シクロアルキル基，水酸基の保護基，　置換又は未置換の低級アルキル基。R^2：水素原子，エステル残基又は陰荷電。R^3：（1）下式で示される基



R^4，R^5：同一又は異なって，低級アルコキシ基，置換又は未置換のアミノ基，又はR^4とR^5が一体となって隣接するテトラヒドロピリダジニル基と形成する置換又は未置換の縮合5乃至6員環基。（2）下式で示される基



又は

R^6，R^7：同一又は異なって水素原子，ハロゲン原子，アミノ基，アジド基，カルバモイル基，未置換もしくはアミノ基，アジド基，カルバモイル基あるいはハロゲン原子置換の低級アルキル基，カルバモイル基，又は置換あるいは未置換の5乃至6員ヘテロ環基（ヘテロ環の窒素原子は置換基を伴い4級アミンとなり得る。），X：メチン基（－CH＝）又は窒素原子，A環：酸素原子を含有してもよい4乃至5員含窒素ヘテロ環。）で示されるセファロスポリン誘導体又はその塩。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

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

明　　細　　書

セファロスポリン誘導体

技術分野

本発明は，医薬，殊に抗菌剤として有用なセファロスポリン誘導体又はその塩，さらにセファロスポリン誘導体の中間体又はその塩に関する。

背景技術

セファロスポリン系抗菌剤は，グラム陽性菌およびグラム陰性菌等に対して広範囲の抗菌活性を示す為，従来より数多くのセファロスポリンの合成研究が行われている。

このうち，特開平３－２３２８９１号公報にセファロスポリン骨格３位にイソオキサゾリジン環が結合した化合物が，特開昭５６－５５３９２号公報に低級アルコキシカルボニル基またはシアノ基が置換されたビニル基を有する化合物が記載されている。

さらに，特開平１－１５６９８４号公報にセファロスポリン骨格３位に３－（カルバモイルメチルエチルメチルアンモニオ）－１－プロペン－１－イル基を導入した化合物が記載されている。

しかしながら，より優れたセファロスポリン系抗菌剤が要望されている。

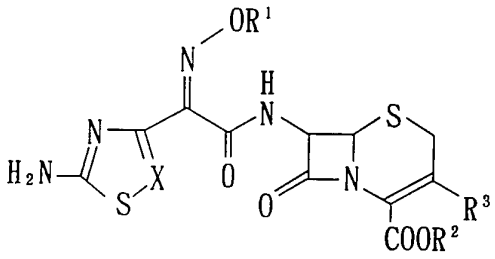
発明の開示

本発明者らは，セファロスポリン誘導体の合成研究を重ねた結果，従来の化合物とは化学構造を異にするセファロスポリン３位に酸素原子を含有してもよい含窒素ヘテロ環又はその４級塩が置換された

ビニル基を有する化合物または窒素原子2個を含有する6員ヘテロ環基を有する化合物が広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出し本発明を完成した。

本発明は，広範囲かつ優れた抗菌活性を有するとともに，ＭＲＳＡ等の抗生物質耐性菌に対しても有効な下記一般式（Ｉ）で示されるセファロスポリン誘導体の提供を目的とする。さらに，本発明セファロスポリン誘導体（Ｉ）を合成するための有用な下記一般式（Ⅱ）及び（Ａ）で示される中間体としても有用な化合物の提供をも目的とする。

本発明は，一般式（Ｉ）



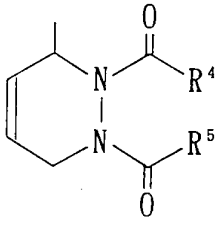
（Ｉ）

（式中の記号は，以下の意味を示す。

R^1 ：水素原子，低級アルケニル基，低級アルキニル基，シクロアルキル基，水酸基の保護基又は置換あるいは未置換の低級アルキル基

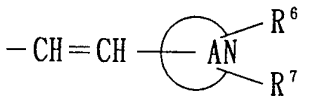
R^2 ：水素原子，エステル残基又は陰荷電

R^3 ：（１）下式で示される基

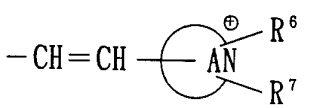


R^4，R^5：同一又は異なって，低級アルコキシ基，置換又は未置換のアミノ基，又はR^4とR^5が一体となって隣接するテトラヒドロピリダジニル基と形成する置換又は未置換の縮合5乃至6員環基

（2）下式で示される基



又は

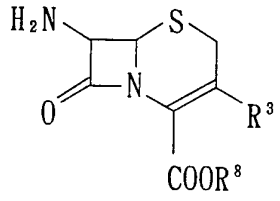


R^6，R^7：同一又は異なって水素原子，ハロゲン原子，アミノ基，アジド基，未置換もしくはアミノ基，アジド基，カルバモイル基あるいはハロゲン原子置換の低級アルキル基，カルバモイル基，又は置換あるいは未置換の5乃至6員ヘテロ環基（ヘテロ環の窒素原子は置換基を伴い4級アミンとなり得る。）

X　：メチン基（−CH=）又は窒素原子

A環：酸素原子を含有してもよい4乃至5員含窒素ヘテロ環，以下同様）で示されるセファロスポリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩，

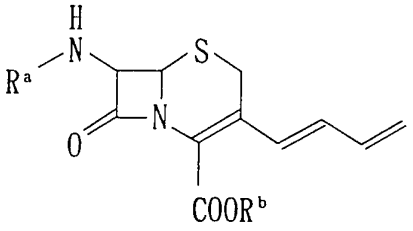
さらに下記一般式（Ⅱ）で示される該セファロスポリン誘導体



（Ⅱ）

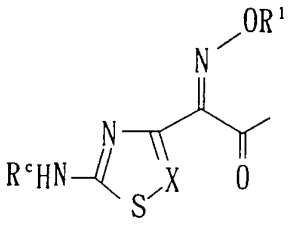
（R^8は水素原子，陰荷電又はカルボキシル基の保護基である。以下同様）

及び，下式（A）



（A）

（R^a：水素原子，フェニルアセチル基，式



で示される基又はアミノ基の保護基

R^c：水素原子又はアミノ基の保護基

R^b：水素原子又はカルボキシル基の保護基。以下同様）

で示されるセファロスポリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

以下，本発明化合物（Ⅰ），（II）及び（A）につき詳細に説明する。

本明細書中一般式の定義において特に断らない限り，「低級」なる用語は炭素数1乃至6個の直鎖または分枝状の炭素鎖を意味する。

R^1 における「未置換の低級アルキル基」としては，具体的にはメチル基，エチル基，プロピル基，イソプロピル基，ブチル基，イソブチル基，ｓｅｃ－ブチル基，ｔｅｒｔ－ブチル基，ペンチル（アミル）基，イソペンチル基，ネオペンチル基，ｔｅｒｔ－ペンチル基，１－メチルブチル基，２－メチルブチル基，１，２－ジメチルプロピル基，ヘキシル基，イソヘキシル基，１－メチルペンチル基，２－メチルペンチル基，３－メチルペンチル基，１，１－ジ

メチルブチル基，１，２－ジメチルブチル基，２，２－ジメチルブチル基，１，３－ジメチルブチル基，２，３－ジメチルブチル基，３，３－ジメチルブチル基，１－エチルブチル基，２－エチルブチル基，１，１，２－トリメチルプロピル基，１，２，２－トリメチルプロピル基，１－エチル－１－メチルプロピル基，１－エチル－２－メチルプロピル基等が挙げられる。好ましくは，メチル基，エチル基，プロピル基である。

また，「低級アルケニル基」とは炭素数が２乃至６個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり，具体的にはビニル基，プロペニル基，ブテニル基，メチルプロペニル基，メチルプロペニル基，ジメチルビニル基，ペンテニル基，メチルブテニル基，ジメチルプロペニル基，エチルプロペニル基，ヘキセニル基，ジメチルブテニル基，メチルペンテニル基等が挙げられる。好ましくはビニル基，プロペニル基又はブテニル基である。

また，「低級アルキニル基」とは，炭素数が２乃至６個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であり，具体的にはエチニル基，プロピニル基，ブチニル基，メチルプロピニル基，ペンチニル基，メチルブチニル基，ヘキシニル基等が挙げられる。好ましくは，エチニル基，プロピニル基又はブチニル基である。

「シクロアルキル基」としては，炭素数３乃至８個のものが挙げられ，具体的にはシクロプロピル基，シクロブチル基，シクロペンチル基，シクロヘキシル基，シクロヘプチル基，シクロオクチル基等が挙げられる。好ましくはシクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。

また，「置換低級アルキル基」とは，１又は２以上のハロゲン原子，カルボキシル基，低級アルコキシカルボニル基，シクロアルキ

ル基等が任意の位置で置換されている低級アルキル基を意味し，また，置換基であるシクロアルキル基は，未置換あるいは1又は2以上の低級アルキル基，低級アルコキシ基，ハロゲン原子，カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

ここで「低級アルキル基」は前述の通りである。「低級アルコキシカルボニル基」としては，メトキシカルボニル基，エトキシカルボニル基，プロポキシカルボニル基，イソプロポキシカルボニル基，ブトキシカルボニル基，イソブトキシカルボニル基，ｓｅｃ－ブトキシカルボニル基，ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基，ペンチルオキシ（アミルオキシ）カルボニル基，イソペンチルオキシカルボニル基，ｔｅｒｔ－ペンチルオキシカルボニル基，ネオペンチルオキシカルボニル基，２－メチルブトキシカルボニル基，１，２－ジメチルプロポキシカルボニル基，１－エチルプロポキシカルボニル基，ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

「水酸基の保護基」としては，例えばトリメチルシリル基，ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基，２－メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基，ｐ－メトキシベンジル基，２，４－ジメトキシベンジル基，ｏ－ニトロベンジル基，ｐ－ニトロベンジル基，トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基，アセチル基等のアシル基；例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基，２－ヨードエトキシカルボニル基，２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば２－プロペニルオキシカルボニル基，２－クロロ－２－プロペニルオキシカルボニル基，３－メトキシカルボニル－２－プロペニルオキシカルボニル基，２－メチル－２－プロペニル

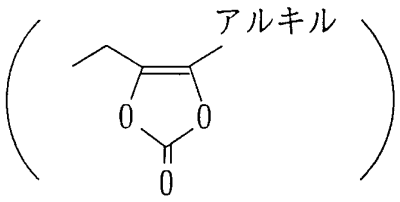
オキシカルボニル基，２－ブテニルオキシカルボニル基，シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基，ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル基，ｏ－ニトロベンジルオキシカルボニル基，ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられ，２－プロペニルオキシカルボニル基，ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基，ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基等が好ましい。

また，「シクロアルキル基」は前述の通りであり，「低級アルコキシ基」としては，メトキシ基，エトキシ基，プロポキシ基，イソプロポキシ基，ブトキシ基，イソブトキシ基，ｓｅｃ－ブトキシ基，ｔｅｒｔ－ブトキシ基，ペンチルオキシ（アミルオキシ）基，イソペンチルオキシ基，ｔｅｒｔ－ペンチルオキシ基，ネオペンチルオキシ基，２－メチルブトキシ基，１，２－ジメチルプロポキシ基，１－エチルプロポキシ基，ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

また，「ハロゲン原子」とは，フッ素原子，塩素原子，シュウ素原子又はヨウ素原子を意味する。

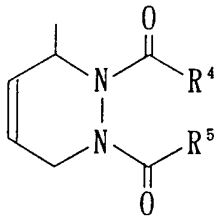
R^2 における「エステル残基」としては，生体内で代謝を受け加水分解されるエステル残基であり，例えば，低級アルカノイルオキシ低級アルキル基，低級アルケノイル低級アルキル基，シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基，低級アルケノイルオキシ低級アルキル基，低級アルコキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基，低級アルコキシ低級アルキル基，低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基，低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基，低級アルコキシ低級カルボニルオキシ低級アルキル基，ベンゾイルオキシ低級アルキル基，２－オキソテトラヒドロフラン－５

－イル基，２－オキソ－５－アルキル－１，３－ジオキソレン－４－イルメチル基，



テトラヒドロフラニルカルボニルオキシメチル基，３－フタリジル基等の常用のエステル残基等が挙げられる。

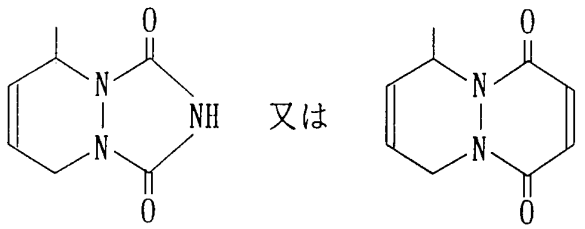
R^3 における下式



で示される基中，R^4，R^5 の「置換されたアミノ基」としては，例えば前述の低級アルキル基が１個又は２個で置換されたアミノ基であり，具体的にはメチルアミノ基，エチルアミノ基，プロピルアミノ基，ジメチルアミノ基，ジエチルアミノ基，メチルエチルアミノ基等が挙げられる。

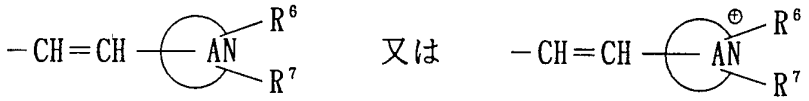
また，「低級アルコキシ基」は，前述の通りであるが，これらの基のうち，好ましくは，メトキシ基，エトキシ基，プロポキシ基である。

「R^4 と R^5 が一体となって隣接するテトラヒドロピリダジニル基と形成する置換又は未置換の縮合５乃至６員環基」としては例えば



で示される基等が挙げられ，これらの環は任意の位置に置換基として「低級アルキル基」を有していてもよく，該「低級アルキル基」としては，前述の通りであり，好ましくはメチル基，エチル基及びプロピル基である。

また，下式



で示される基中，R^6 又はR^7 における「ハロゲン原子」としては，フッ素原子，塩素原子，臭素原子又はヨウ素原子である。「低級アルキル基」としては前述の通りであり，好ましくはメチル基，エチル基及びプロピル基である。「置換あるいは未置換の５乃至６員ヘテロ環基」としては，ピリジル基，フリル基，２－ニトロフリル基等が挙げられる。該ヘテロ環基の窒素原子が置換基を伴い四級アミンとなり得るものとしてトリメチルピリジニオ基，１－メチルピリジニオ基，１－エチルピリジニオ基等が挙げられる。

「Ａ環」における「酸素原子を含有してもよい４乃至５員含窒素ヘテロ環」としては，アゼチジニル基，ピリジル基，オキサゾリル基，オキサゾリニル基，オキサゾリジニル基，イソオキサゾリル基，イソオキサゾリニル基，イソオキサゾリジニル基，ピリジニオ基，オキサゾリニオ基，オキサゾリジニオ基，イソオキサゾリジニオ基，

イソオキサゾリニオ基等が挙げられる。

好ましくは，酸素原子含有5員含窒素ヘテロ環であれば何れでもよく，特に好ましい基は芳香化されていない基であり，イソオキサゾリニル基，イソオキサゾリジニル基，イソオキサゾリニオ基又はイソオキサゾリジニオ基である。

本発明化合物中の「アミノ基の保護基」としては当業者が通常使用する保護基を意味し，代表的なものとしてはアシル系アミノ基の保護基としてホルミル基，アセチル基，プロピオニル基等の低級アルカノイル基，メトキシカルボニル基，エトキシカルボニル基，ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基，メタンスルホニル基，エタンスルホニル基等の低級アルカンスルホニル基，ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（以下ＢＯＣという）等の低級アルコキシカルボニル基，メトキシアセチル基，メトキシプロピオニル基，ベンゾイル基，ベンジルオキシカルボニル基，ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基等の脂肪族アシル基が，或いは，チエニルアセチル基，チアゾリルアセチル基，テトラゾリルアセチル基等の複素環低級アルカノイル基，アゾリルグリオキシロイル基，チエニルグリオキシロイル基等の複素環グリオキシロイル基等のような複素環アシル基が挙げられる。また，アラルキル系アミノ基の保護基としてベンジル基，ｐ－メトキシベンジル基（以下ＰＭＢという），ベンズヒドリル基，トリチル基等が挙げられる。さらにトリメチルシリル基等のトリ低級アルキルシリル基が挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては，例えばメチル基，エチル基，プロピル基，イソプロピル基，ｔｅｒｔ－ブチル基等の低級アルキル基；例えば2，2，2－トリクロロエチル基，2，2，2－トリフルオロエチル基等のハロ置換低級アルキル基；例えばアセトキシ

メチル基，プロピオニルオキシメチル基，ピバロイルオキシメチル基，1－アセトキシエチル基，1－プロピオニルオキシエチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基；例えば1－（メトキシカルボニルオキシ）エチル基，1－（エトキシカルボニルオキシ）エチル基，1－（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシアルキル基；例えば2－プロペニル基，2－クロロ－2－プロペニル基，3－メトキシカルボニル－2－プロペニル基，2－メチル－2－プロペニル基，2－ブテニル基，シンナミル基等の低級アルケニル基；例えばベンジル基，p－メトキシベンジル基，3，4－ジメトキシベンジル基，o－ニトロベンジル基，p－ニトロベンジル基，ベンズヒドリル基，ビス（p－メトキシフェニル）メチル基等のアラルキル基；例えば（5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソール－4－イル）メチル基等の（5－置換－2－オキソ－1，3－ジオキソール－4－イル）メチル基；例えばトリメチルシリル基，tert－ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；インダニル基，フタリジル基，メトキシメチル基等が挙げられ，特に2－プロペニル基，p－ニトロベンジル基，p－メトキシベンジル基，ベンズヒドリル基，tert－ブチルジメチルシリル基等が好ましい。

本発明化合物（I）又は（II）は，3位の置換基の種類によっては，4位カルボキシル基との間で分子内塩を形成し得る。また，4位にカルボキシル基を有する場合，あるいは3位の置換基の種類によっては他の酸あるいは塩基との塩を形成する場合もある。

かかる塩としては製薬学的に許容される酸または塩基との塩であり，酸との塩としては塩酸，臭化水素酸，ヨウ化水素酸，硫酸，硝酸，リン酸等の鉱酸や，ギ酸，酢酸，プロピオン酸，臭酸，マロン

酸，コハク酸，フマール酸，マレイン酸，乳酸，リンゴ酸，クエン酸，酒石酸，炭酸，ピクリン酸，メタンスルホン酸，エタンスルホン酸，グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

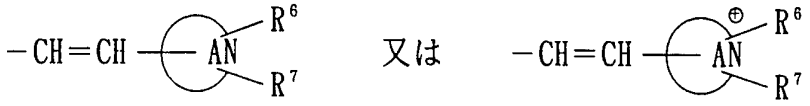
塩基との塩としてはナトリウム，カリウム，マグネシウム，カルシウム，アルミニウム等の無機塩基，メチルアミン，エチルアミン，エタノールアミン等の有機塩基またはリジン，アルギニン，オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

本発明化合物（Ｉ）及び（Ａ）は，７位に２－アミノチアゾリル基又は５－アミノチアジアゾリル基等を有し，それにイミノエーテル型のオキシムを有しており，これらに基づくシン，アンチ等の幾何異性体あるいは光学異性体及び互変異性体等を全て包含する。また，３位の置換基中に二重結合を有するため，シス（Ｚ），トランス（Ｅ）形の幾何異性体が存在する。また，３位のビニル基に結合した，酸素原子を含有してもよい４乃至５員含窒素ヘテロ環の炭素原子に起因する，Ｒ，Ｓ又はＲＳを示す光学異性体が存在する。本発明化合物（Ⅱ）には３位の置換基に基づくＺおよびＥ形の幾何異性体，光学異性体及びこれらの混合物の全てを包含するものである。また，本発明化合物は，水和物又はエタノール等の溶媒和物や結晶多形を形成することもできる。

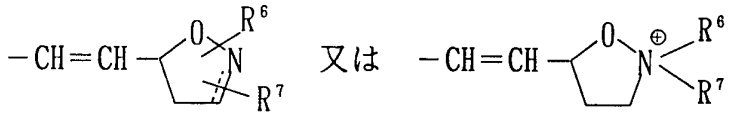
また，７β－［２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２，２－ジメチル－５－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラートおよび７β－［２－（５－アミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－ヒドロキシイミノアセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（（ＲＳ）－２，２－ジメチル－５－

イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラートには，7位の置換基に基づくZおよびE形の幾何異性体及びこれらの混合物を包含する。

本発明化合物（I）及び（II）中，好ましいものとしては，R^3が下記一般式で示される基



であり，さらに好ましくは下記一般式中



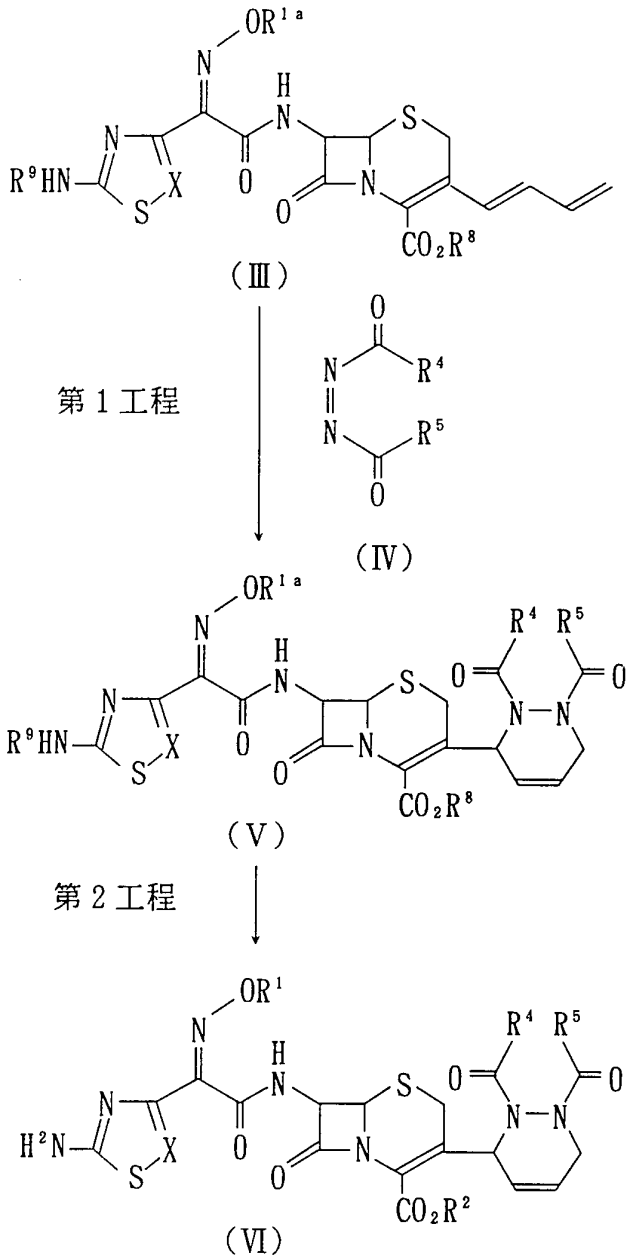
（点線は二重結合を形成してもよい。）

で示される基である。

（製造法）

本発明化合物及び中間体は，種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を説明する。

第１製法



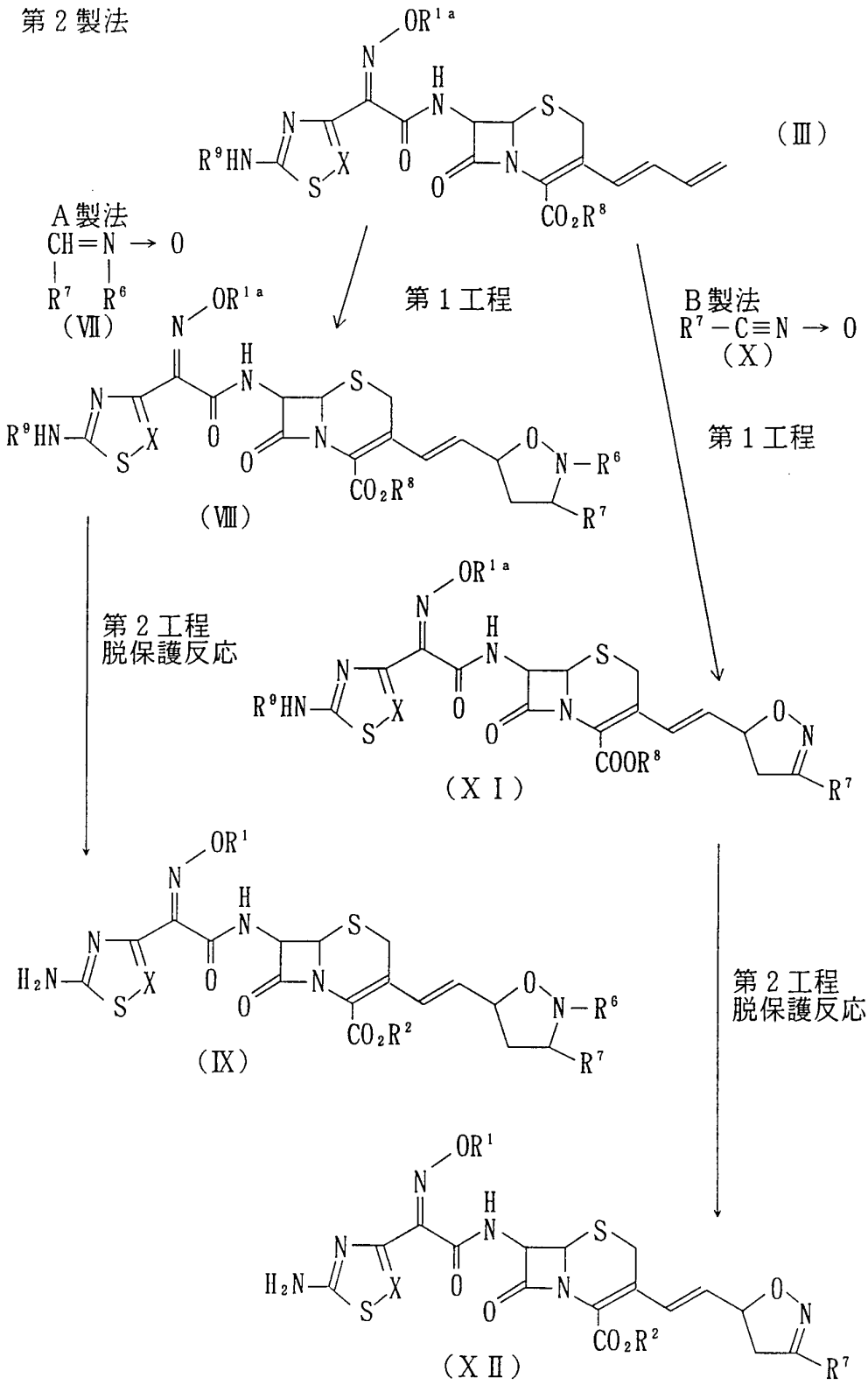
（R^{1a}はR^1中水素原子を除く基を，R^9はアミノ基の保護基を意味する。）

本発明化合物（Ⅵ）は，一般式（Ⅲ）で示されるブタジエン化合物と，一般式（Ⅳ）で示されるアゾジカルボキシラートとで環化反

応を行い，一般式（V）で示されるテトラヒドロピリダジニル化合物を得（第1工程），その化合物（V）の保護基を除去することにより（第2工程）製造することができる。第1工程は，化合物（Ⅲ）とその反応対応量の化合物（Ⅳ）とを不活性溶媒中，冷却下乃至加熱下，撹拌しながら行われる。

不活性溶媒としては，塩化メチレン，クロロホルム，アセトニトリル，ベンゼン，トルエン等の有機溶媒を挙げることができる。

第2工程における保護基の除去は，常法に従えばよく，たとえば保護基がトリ低級アルキルシリル基などであるときは，水で処理することにより容易に行うことができる。また，ベンズヒドリル基，ｐ－メトキシベンジル基，トリチル基，ｔｅｒｔ－ブチル基，ホルミル基などの保護基であるときは，ギ酸，トリフルオロ酢酸，トリフルオロ酢酸－アニソール混液，臭化水素酸－酢酸混液，塩酸－ジオキサン混液などの酸で処理することにより容易に除去される。


第２製法
A製法
CH＝N → O
R⁷ R⁶
(Ⅶ)
第１工程
B製法
R⁷－C≡N → O
(X)
第１工程
第２工程
脱保護反応
第２工程
脱保護反応
(Ⅲ)
(Ⅷ)
(ⅩⅠ)
(Ⅸ)
(ⅩⅡ)

本第2製法は，セファロスポリン骨格3位に酸素原子を含有した含窒素5員ヘテロ環置換ビニル基を有する化合物の製造法である。

A製法における，本発明の目的化合物（IX）は，一般式（III）で示されるブタジエン化合物と一般式（VII）で示されるニトロン化合物とで環化反応を行い，一般式（VIII）で示されるイソオキサゾリジニル化合物を得（第1工程），所望により得られた化合物（VIII）の保護基を除去することにより（第2工程）製造することができる。

第1工程は，化合物（III）とその反応対応量の化合物（VII）とを不活性溶媒中，室温乃至加熱下で行われる。

ここで不活性溶媒としては，塩化メチレン，クロロホルム，アセトニトリル，酢酸エチル又はテトラヒドロフラン等を挙げることができる。

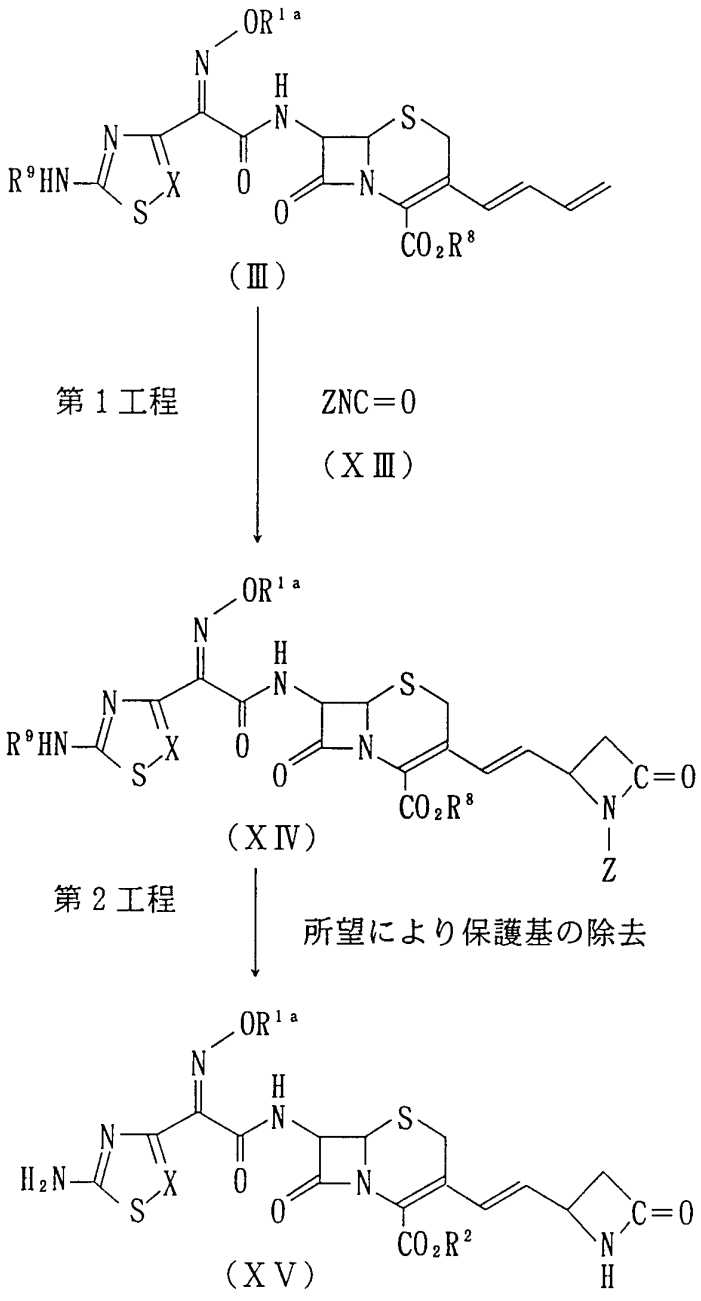
第2工程における保護基の除去は，前記の通りである。

B製法における本発明化合物（XII）は，上記A製法で用いたニトロン化合物（VII）の代わりにニトリルオキシド化合物（X）を使用し，環化反応を行い，一般式（XI）で示されるイソオキサゾリニル化合物を得（第1工程），所望により得られた化合物（XI）の保護基を除去することにより（第2工程）製造することができる。

第1工程は，一般式（III）で示されるブタジエン化合物とその反応対応量の化合物（X）とを，冷却下乃至加温下で塩化メチレン，クロロホルム，アセトニトリル，酢酸エチル又はジオキサン等の不活性溶媒中反応させることができる。

第2工程における保護基の除去は，前記の通りである。

第3製法



（Zは，ハロゲノスルホニル基を意味する。）

本第3製法は，セファロスポリン骨格3位に含窒素4員ヘテロ環置換ビニル基を有する化合物の製造法である。

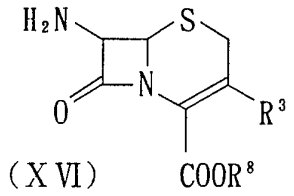
本発明化合物（ＸＶ）は，一般式（Ⅲ）で示されるブタジエン化合物と一般式（ＸⅢ）で示されるイソシアナート化合物とで環化反応を行い，一般式（ＸⅣ）で示されるラクタム化合物を得（第１工程），所望により得られた化合物（ＸⅣ）の保護基を除去することにより（第２工程）製造することができる。

また，上記保護基を除去する前にラクタム化合物をＮ－アルキル化反応させ，低級アルキル基を導入することができる。

第１工程は，化合物（Ⅲ）とその反応対応量の化合物（ＸⅢ）とを不活性溶媒中，冷却下乃至室温下で撹拌することにより行われる。

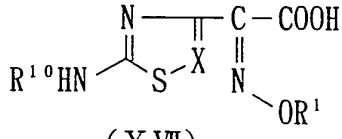
不活性溶媒としては，塩化メチレン，アセトニトリル，クロロホルム，エチルエーテル，脂肪族炭化水素又は芳香族炭化水素等が挙げることができる。Ｎ－アルキル化反応は常法により行われる。例えば後記第５製法に準ずる。

第４製法



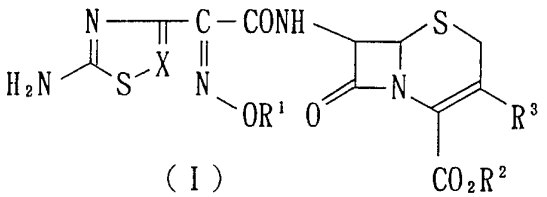
（ＸⅥ）

第１工程



（ＸⅦ）

第２工程　所望により保護基の除去



（Ⅰ）

（R^{10}はR^9のうちアシル系アミノ基の保護基を意味する。）

本発明の目的化合物（Ⅰ）は，一般式（ⅩⅥ）で示される 3－置換－7－アミノ－3－セフェム－4－カルボン酸（または保護カルボン酸）に一般式（ⅩⅦ）で示されるα－（チアゾリル又はチアジアゾリル）－α－置換イミノ酢酸またはその反応性誘導体を反応させ，所望により反応生成物から保護基を除去することにより製造される。

化合物（ⅩⅥ）とその反応対応量の化合物（ⅩⅦ）又はその反応性誘導体との反応は，通常溶媒中冷却下乃至室温下で行われる。溶媒は反応に関与しないものであれば特に制限はない。通常使用される溶媒としては，アセトン，ジオキサン，エチルエーテル，テトラヒドロフラン，メチルエチルケトン，クロロホルム，ジクロロエタン，塩化メチレン，酢酸エチル，ギ酸エチル，ジメチルホルムアミド，ジメチルスルホキシド，水等が挙げられる。これらの溶媒は適宜混合して使用してもよい。

化合物（ⅩⅦ）は遊離カルボン酸の状態で使用されるほか，カルボン酸の反応性誘導体として反応に供される。カルボン酸の反応性誘導体としては活性エステル（例えばベンゾトリアゾールエステルなど），混合酸無水物，酸ハロゲン化物，活性アミド，酸無水物，酸アジド等が用いられる。化合物（ⅩⅦ）を遊離のカルボン酸の状態で使用するときは，N，N－ジシクロヘキシルカルボジイミド，N，N－ジエチルカルボジイミド等の縮合剤を使用するのが好ましい。

また，用いられるカルボン酸の反応性誘導体の種類によっては，塩基の存在下に反応させるのが，反応を円滑に進行させる上で好ましい場合もある。かかる塩基としては炭酸水素ナトリウム，炭酸水

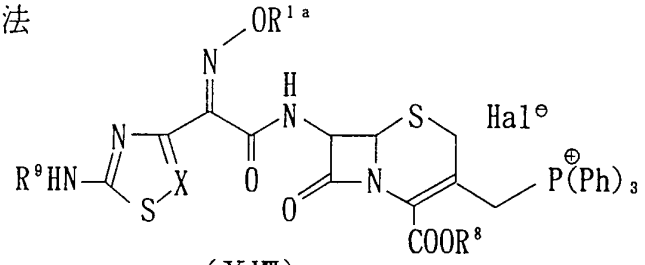
素カリウム，炭酸ナトリウム，炭酸カリウム等の無機塩基，トリメチルアミン，トリエチルアミン，ジメチルアニリン，ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

かくして得られた生成物より，保護基を除去するには，例えば保護基がトリ低級アルキルシリル基等であるときは，水で処理することにより容易に行うことができる。また，ベンズヒドリル基，ｐ－メトキシベンジル基，トリチル基，ｔｅｒｔ－ブチル基，ホルミル基等の保護基であるときは，ギ酸，トリフルオロ酢酸－アニソール混液，臭化水素酸－酢酸混液，塩酸－ジオキサン混液等の酸で処理することにより容易に除去される。

第５製法（ベタイン製造法）

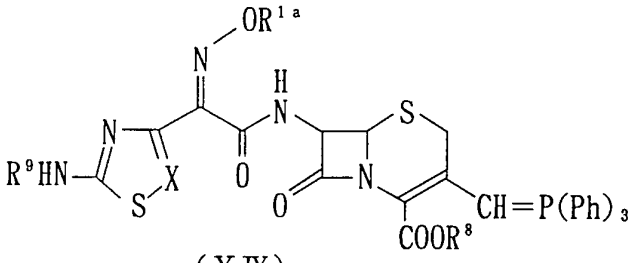
前記Ａ環がベタイン（四級アミン）であるものは，含窒素ヘテロ環化合物と低級アルキルハライド又は低級アルキルトリフラートとをジメチルホルムアミド，クロロホルム，ベンゼン等の不活性溶媒中，室温乃至加温下で撹拌することにより，製造される。

第 6 製法



(XVIII)

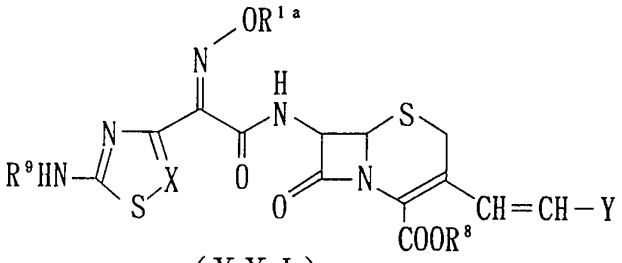
塩基



(XIX)

Y－CHO

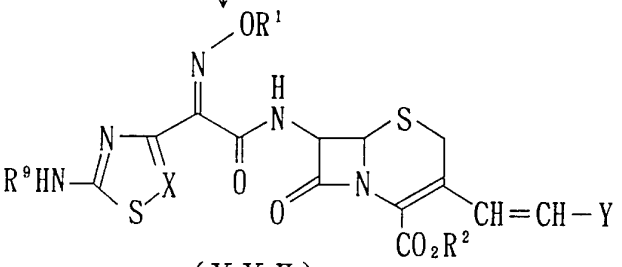
(XX)



(XXI)

第 1 工程

第 2 工程
所望により保護基の除去



(XXII)

（Ｈａｌはハロゲン原子を意味する。）

本発明の目的化合物（ＸＸⅡ）は，一般式（ＸⅧ）で示されるトリフェニルホスフィン化合物より，塩基存在下に生成した一般式（ＸⅨ）で示されるホスホラン化合物を，一般式（ＸＸ）で示されるカルボニル化合物と反応させて，一般式（ＸＸＩ）で示されるラクタム化合物を得，得られた化合物の保護基を除去することにより製造することができる。

第１工程はＷｉｔｔｉｇ反応であり，一般式（ＸⅧ）で示される化合物に水酸化ナトリウム，リチウム化合物等の一般的に使用される塩基を反応させることにより，一般式（ＸⅨ）で示されるホスホラン化合物を得る。得られた化合物（ＸⅨ）とその反応対応量の一般式（ＸＸ）で示される化合物を，不溶性溶媒下冷却乃至加温下で攪拌することにより，一般式（ＸＸＩ）で示される化合物を得る。不活性溶媒としては塩化メチレン，クロロホルム，テトラヒドロフラン，酢酸エチル，ジメチルスルホキシド，ベンゼン，トルエン，ヘキサン等を挙げることができる。

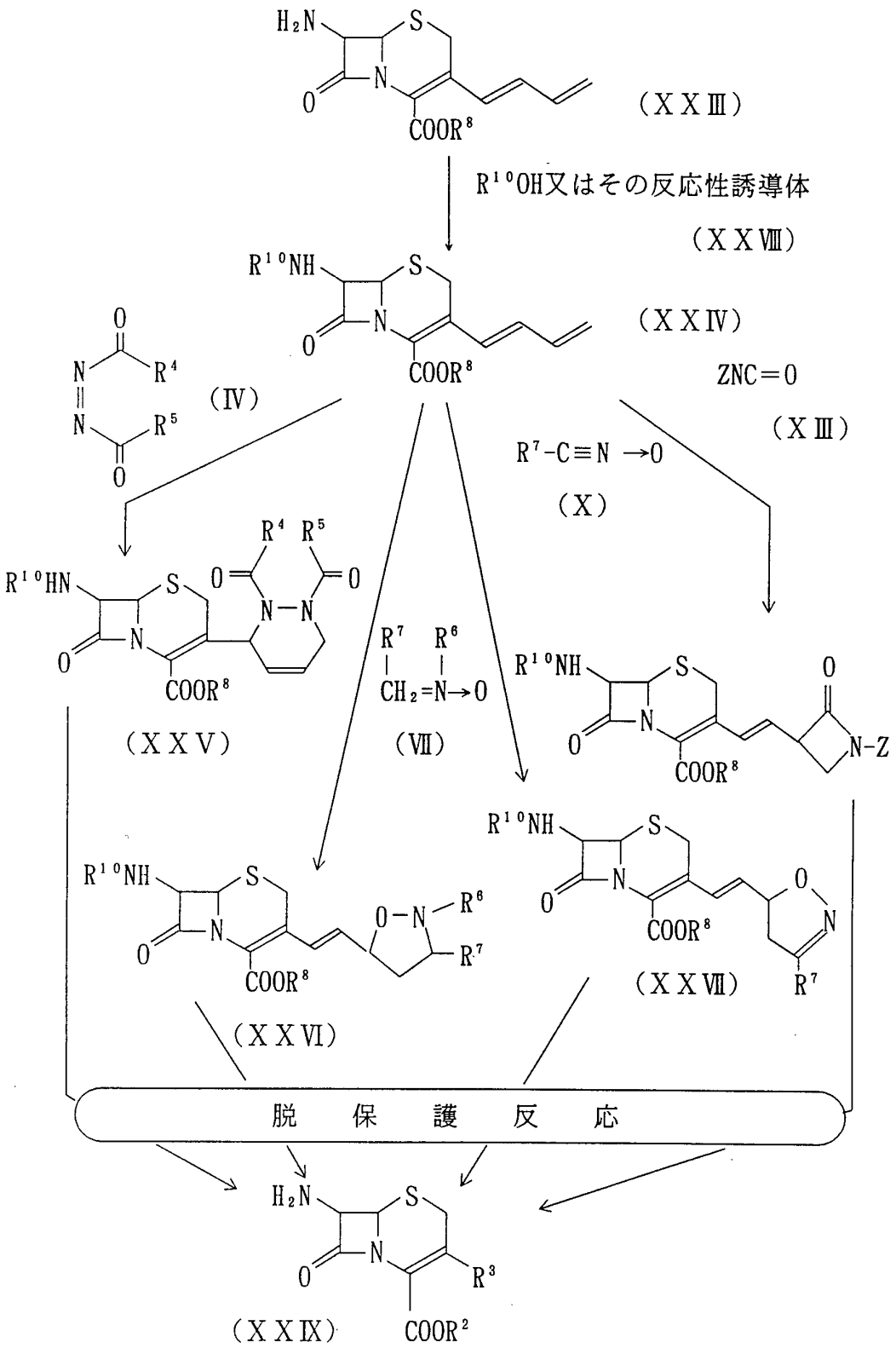
第７製法（造塩反応）

本発明化合物が塩を形成するものは常法の造塩反応を適用することにより製造することができる。

例えば，２－エチルヘキサン酸アルカリのブタノール溶液を加え，次に溶解性の異なるエチルエーテル，酢酸エチル等の有機溶媒を加えることによりアルカリ金属塩を，ジシクロヘキシルアミン，トリエチルアミン，シクロヘキシルアミン，ジエタノールアミン，アルギニン，リジン等の有機塩基や塩基性アミノ酸を等量ないし少過剰量加え反応させることにより有機塩基薬物塩基性アミノ酸との塩を，アンモニア水を加えることによりアンモニウム塩を製造できる。

本発明化合物（Ｉ）及びその塩の単離精製は常法に従って行われ，有機溶媒により抽出，結晶化，カラムクロマトグラフィーによる分離精製が用いられる。

第８製法（中間体の製造法）


(XXIII)
R10OH又はその反応性誘導体
(XXVIII)
(XXIV)
(IV)
ZNC=O
(XIII)
R7-C≡N →O
(X)
(XXV)
(VII)
(XXVII)
(XXVI)
脱 保 護 反 応
(XXIX)

本発明化合物の中間体である化合物（ＸＸⅨ）は，前述の第１乃至３製法における出発物質であるブタジエン化合物（Ⅲ）の代わりに　７－アシルアミノ－３－ブタジエンセフェム化合物（ＸＸⅣ）を用いた他は，前述と同様な方法で製造することができる。

このため，本第７製法においては　７－アシルアミノ－３－ブタジエンセフェム化合物（ＸＸⅣ）のアシル化反応のみ説明する。アシル化反応は，７－アミノ－３－ブタジエンセフェム化合物（ＸＸⅢ）とその反応対応量のカルボン酸又はその反応性誘導体（ＸＸⅧ）とを不活性溶媒中室温乃至加温下，撹拌することにより行うことができる。不活性な有機溶媒として例えば，テトラヒドロフラン，ジオキサン，エチルエーテル，ベンゼン，トルエン，キシレン，塩化メチレン，ジクロロエタン，クロロホルム，ジメチルホルムアミド，酢酸エチル，アセトニトリル等である。

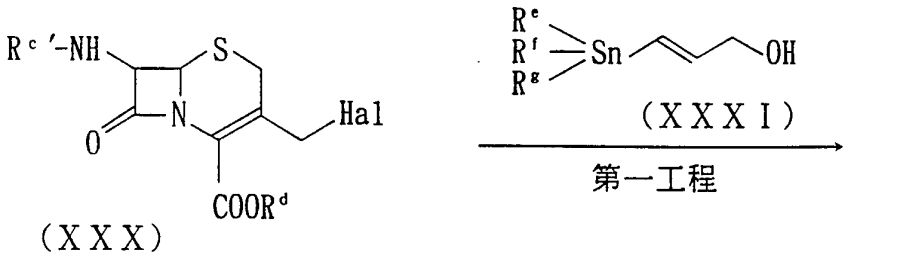
化合物（ＸＸⅧ）を遊離のカルボン酸として反応させるときは，ジシクロヘキシルカルボジイミドや１，１′－カルボニルジイミダゾール等の縮合剤の存在下に実施するのが有利である。

化合物（ＸＸⅧ）の反応性誘導体としては，酸クロライド，酸ブロマイドの如き酸ハライド，酸アジド，Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾールやＮ－ヒドロキシスクシンイミドとの活性エステル，対称型酸無水物；アルキル炭酸またはｐ－トルエンスルホン酸との混合酸無水物等が挙げられる。

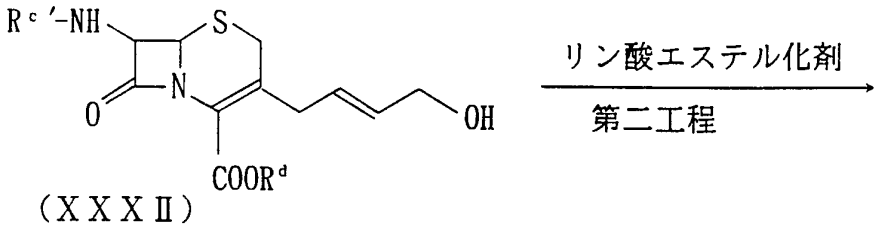
反応性誘導体の種類によっては反応に際し，トリエチルアミン，ピリジン，ピコリン，ルチジン，Ｎ，Ｎ′－ジメチルアニリン等の有機塩基や炭酸カリウム，水酸化ナトリウム等の無機塩基を添加するのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。

第9製法

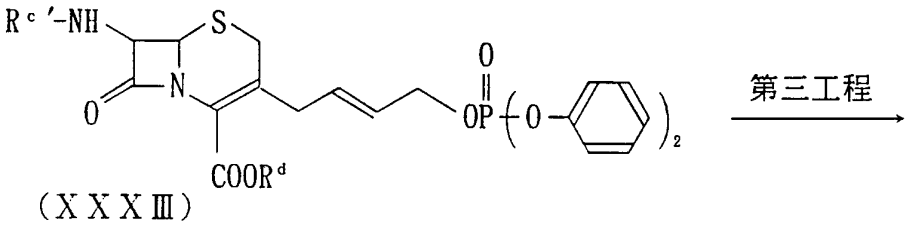
本製法は3位置換基に1，3－ブタジエニル基を有する化合物を製造する方法である。



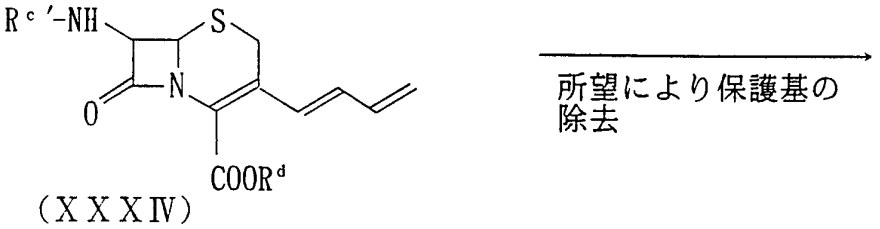
（ＸＸＸ）



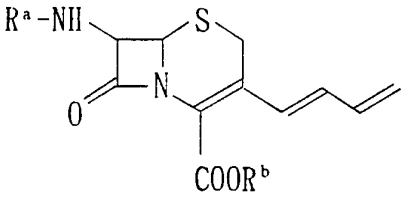
（ＸＸＸⅡ）



（ＸＸＸⅢ）



（ＸＸＸⅣ）



（Ａ）

（式中，他の記号は以下の意味を有する。

$R^{c'}$ ：R^a 中のR^1 の水素原子を除いた以外は全てのR^a

R^d ：R^b 中のカルボキシル基の保護基

R^e，R^f，R^g ：同一又は異って水素原子，低級アルキル基，アミノカルボニル基，低級アルコキシ基，シアノ基，低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基）

本製法は，一般式（ＸＸＸ）で示される化合物に，化合物（ＸＸＸＩ）を反応させた後，一般式（ＸＸＸⅡ）で示される化合物とした後，リン酸エステル化剤と反応させ化合物（ＸＸＸⅢ）とした後，好ましくはこの化合物（ＸＸＸⅢ）の３位がＥ体（トランス体）である化合物について，ハロゲン供与剤の有無を問わず塩基を反応させることにより，化合物（ＸＸＸⅣ）を得，所望により１乃至２個の保護基の除去，常法によるエステル化，造塩反応をして化合物（Ａ）を得る製法である。

ここにハロゲン原子としては，具体的にはヨウ素原子，臭素原子，塩素原子，フッ素原子が挙げられる。

本製法の第一工程は，一般式（ＸＸＸ）で示される化合物に，反応対応量の一般式（ＸＸＸＩ）で示される化合物をパラジウム化合物存在下に反応させ，一般式（ＸＸＸⅡ）で示される化合物を得る工程である。

パラジウム化合物としては，テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０），ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０），トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０），ジクロロビス（ベンゾニトリル）パラジウム（II），カルボニルトリス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０），ｔｒａｎｓ－ジメチルビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II），ｔｒ

ａｎｓ－（４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキセン－１－イル）クロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）等が挙げられ，好適には，ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）が挙げられる。又，パラジウムの配位子をさらに添加すると反応を促進する場合もあり，その配位子としてトリフェニルホスフィン，トリ（２－フリル）ホスフィン，トリ（２－チエニル）ホスフィン等が挙げられ，好適にはトリ（２－フリル）ホスフィンが挙げられる。

この場合の反応溶媒としては，反応に不活性な溶媒であり，このような不活性溶媒としては，テトラヒドロフラン，ジオキサン，アセトニトリル，１，２－ジメトキシエタン，ジグリム，Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド，ジメチルスルホキシド，スルホラン，Ｎ－メチルピロリジノン，ヘキサメチルホスホラミド，１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリミジノン等の反応に悪影響を及ぼさない慣用の不活性溶媒又はそれらの混合溶媒中で行なわれるが，好適にはテトラヒドロフラン，ジオキサン，アセトニトリル，Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応温度は，室温乃至加熱還流下であり，また反応時間は反応条件により異なるが，数時間乃至数十時間である。

又，第二工程は，第一工程で製造された一般式（ＸＸＸⅡ）で示される化合物に，反応対応量のリン酸エステル化剤を反応させ一般式（ＸＸＸⅢ）で示される化合物を得る工程である。すなわち本工程は，酸捕捉剤（ジメチルアミノピリジンなど）の存在下に不活性溶媒中，リン酸エステル化剤（リン酸の反応誘導体）を反応させセファロスポリン骨格の３位に４－ホスホリルオキシ－２－ブテン－１－イル基を導入した化合物を得る工程である。

この場合の反応溶媒としては，ベンゼン，トルエン又はキシレン

等の芳香族炭化水素類が好適であるが，ジエチルエーテル，ジオキサン，テトラヒドロフラン，シクロヘキサン，クロロホルム，ジクロロメタン，アセトニトリル，ジメチルスルホキシド，N，N－ジメチルホルムアミド，ヘキサメチルホスホラミド又はエタノール等が挙げられる。

又，第三工程は第二工程で製造された一般式（ＸＸＸⅢ）で示される化合物の3位が，好ましくはＥ体（トランス体）である化合物をハロゲン化し，又は直接好ましくは脂肪族三級アミン等の塩基存在下で反応させ，一般式（ＸＸＸⅣ）で示される化合物を得る工程である。すなわち，本工程は一般式（ＸＸＸⅢ）で示される化合物に不活性溶媒中ハロゲン供与剤を冷却下乃至室温下で反応させ，4－ハロゲノ－2－ブテン－1－イル－セファロスポリン化合物として得られた化合物，又は直接一般式（ＸＸＸⅢ）で示される化合物に，その反応対応量若しくは過剰量の脂肪族三級アミン等の化合物とを不活性溶媒中で反応させることにより，1，3－ブタジエン－1－イル－セファロスポリン化合物（ＸＸＸⅣ）を製造する工程である。

ここで塩基としては芳香族や脂肪族のアミン等が挙げられるが，好ましくは脂肪族三級アミンであり，具体的には，ジイソプロピルエチルアミン，ジプロピルエチルアミン，ジイソプロピルメチルアミン，ジエチルメチルアミン，ジプロピルメチルアミン等が挙げられる。

又，ハロゲン供与剤としては例えば，アルカリ金属，アルカリ土類金属などのハロゲン化物，ハロゲン化トリアルキルシリルなどのハロゲン化シリル化合物又はハロゲン化トリアルキルスズ，ジハロゲン化ジアルキルスズ又はトリハロゲン化モノアルキルスズなどの

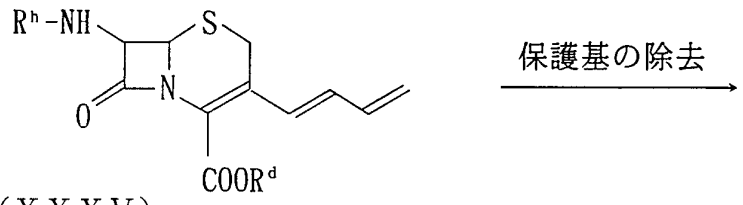
ハロゲン化スズ化合物等が挙げられる。

又，ここで使用される不活性溶媒としては，前記第二工程と同様の溶媒が使用できる。

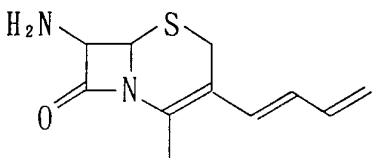
さらに，一般式（ＸＸＸⅣ）で示される化合物から保護基を除去するには，例えば保護基がトリ低級アルキルシリル基などであるときは，水で処理することにより容易に行うことができる。また，ベンズヒドリル基，ｐ－メトキシベンジル基，トリチル基，ｔｅｒｔ－ブチル基，ホルミル基などの保護基であるときは，ギ酸，トリフルオロ酢酸，トリフルオロ酢酸－アニソール混液，臭化水素酸－酢酸混液，塩酸－ジオキサン混液などの酸で処理することにより容易に除去される。また，水酸基の保護基，たとえば低級アシル基その他緩和な条件下に除去できる保護基であるときは，塩基たとえば，炭酸水素ナトリウム，炭酸ナトリウム，水酸化アンモニウム，炭酸アンモニウムまたはカルバミン酸アンモニウムなどを含む水性溶媒を用いるソルボリシスにより除去される。

第１０製法

本製法は本発明化合物（Ａ）中，７位がアミノ基である化合物を製造する方法である。



（ＸＸＸＶ）



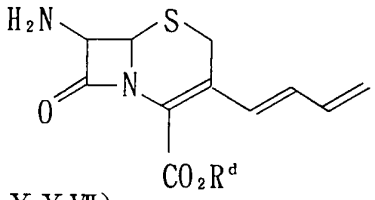
（ＸＸＸⅥ）

（R^h ：R^a 中のフェニルアセチル基及びアミノ基の保護基）

本製法は本発明化合物（A）中，一般式（ＸＸＸⅥ）で示されるセファロスポリン誘導体を製造する方法である。すなわち，この方法は一般式（ＸＸＸＶ）で示される化合物に，五塩化リンを反応させ，イミノクロール化，次いで低級アルコールを加えイミノエーテル化，水を加えて加水分解して，式（ＸＸＸⅥ）で示される化合物を得る方法である。

又，反応液から目的物質の単離，精製は，有機溶媒による抽出，クロマトグラフィー，結晶化等を適宜組み合わせることによって常法により行われる。また，化合物（A）がエステル残基を有する場合には常法によりアルコール又はそのハライド，スルホネート，スルフェイト，ジアゾ化合物等のエステル化剤を反応させることにより，または，化合物（A）が塩が有する場合には，常法の造塩反応を付することにより得ることができる。

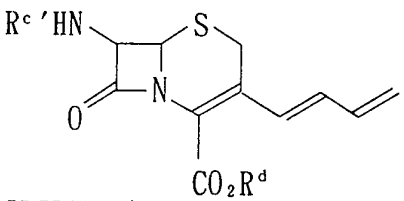
第１１製法



（ＸＸＸⅦ）

アシル化

$R^{c'}$-OH又はその反応性誘導体（ＸＸＸⅧ）



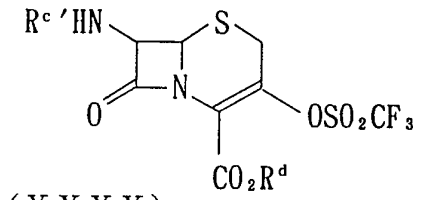
（ＸＸＸⅣ）

本製法は，一般式（ＸＸＸⅦ）で示されるアミン化合物と一般式（ＸＸＸⅧ）で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体とを用い

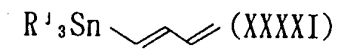
てアシル化反応させて，本発明化合物（ＸＸＸⅣ）を得る製法である。

化合物（ＸＸＸⅦ）と化合物（ＸＸＸⅧ）またはその反応性誘導体とのアシル化反応は，通常溶媒中冷却下乃至室温下で行われる。溶媒は反応に関与しないものであれば特に制限はない。通常使用される溶媒としては，ジオキサン，エチルエーテル，テトラヒドロフラン，クロロホルム，ジクロロエタン，塩化メチレン，酢酸エチル，ギ酸エチル，ジメチルホルムアミド，ジメチルスルホキシド，水等が挙げられる。これらの溶媒は適宜混合して使用してもよい。本アシル化反応は前述の第４及び第８製法と同様にして行われる。

第１２製法



（ＸＸＸＸ）



又はホウ素化合物

所望により保護基の除去

化合物（ＸＸＸⅣ） ⟶ 化合物（Ａ）

（Ｒ'は、同一又は異なって低級アルキル基を意味する。）

本製法は，ブタジエニル基を導入する反応である。またブタジエニル基を導入する反応以外は，第９製法と同様のため省略する。

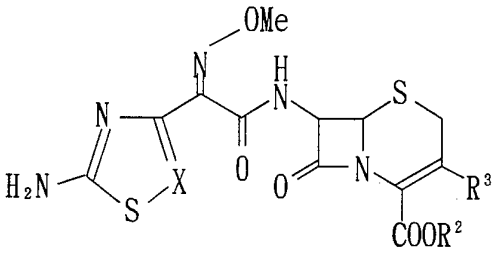
前述の化合物（ＸＸＸⅣ）は，トリフルオロメタンスルホニルオキシ化合物（ＸＸＸＸ）とその反応対応量の有機スズ（ＸＸＸＸⅠ）又はホウ素化合物とをハロゲノ亜鉛，ハロゲノリチウム，トリフリルフォスフィン，ビス（ジベンゾリデンアセトンパラジウム等の反応促進剤存在下不活性溶媒中，室温下で反応させることにより得ら

れる。

不活性溶媒としてはメチルピロリジノン，テトラヒドロフラン，アセトニトリル，ジメチルホルムアミド，ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

以上，本発明について詳述したが，前述の製造法を用いて本発明の一般式（Ｉ）及び該中間体に包含される代表的な化合物を列挙すると次表の通りである。

表 1



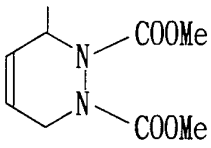
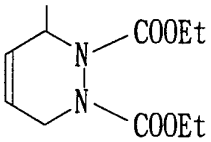
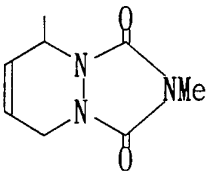
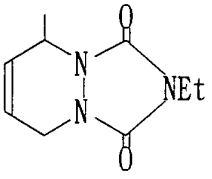
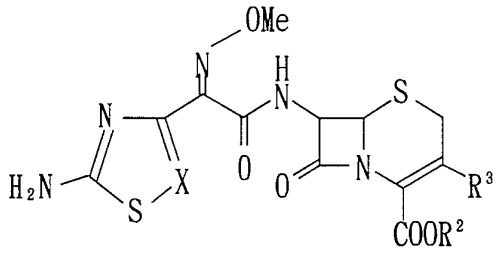
化合物No.		R^2	R^3	X
1	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
2	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
3	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
4	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表 2



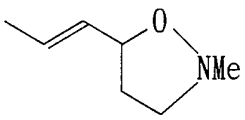
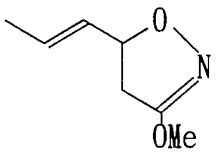
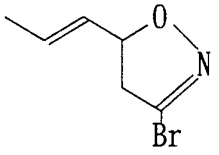
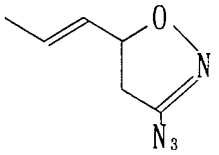
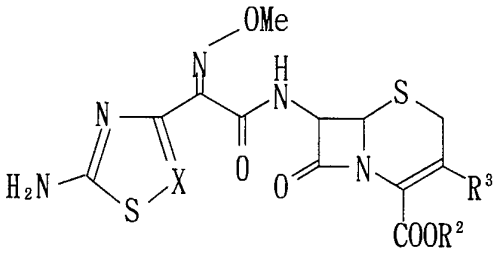
化合物No.		R^2	R^3	X
5	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
6	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
7	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
8	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表 3



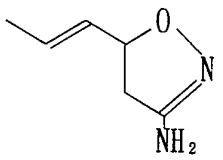
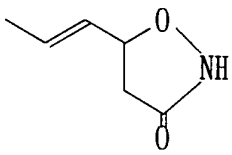
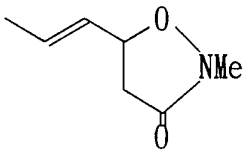
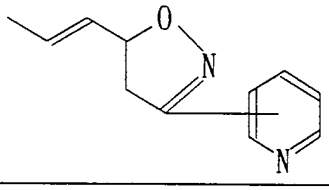
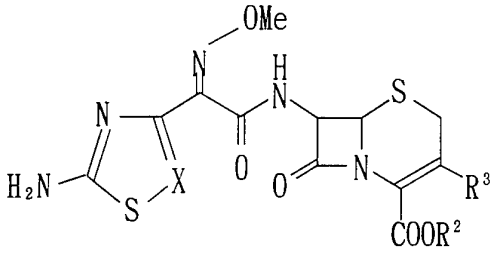
化合物No.		R^2	R^3	X
9	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
10	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
11	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
12	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表 4



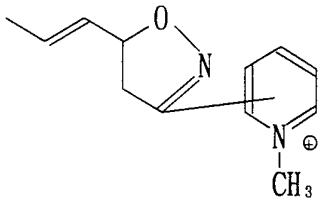
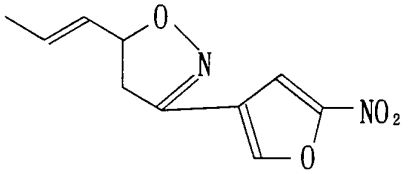
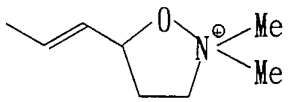
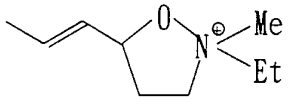
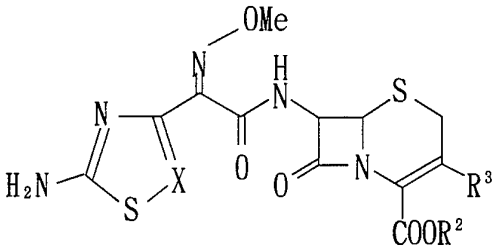
化合物No.		R^2	R^3	X
1 3	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
1 4	a	Na		−CH=
	b	〃	〃	−N=
1 5	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
1 6	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表 5



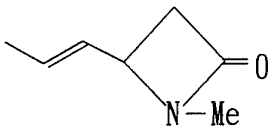
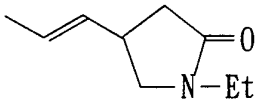
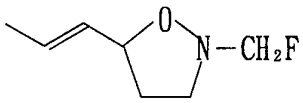
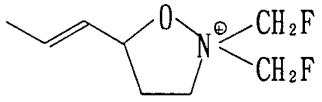
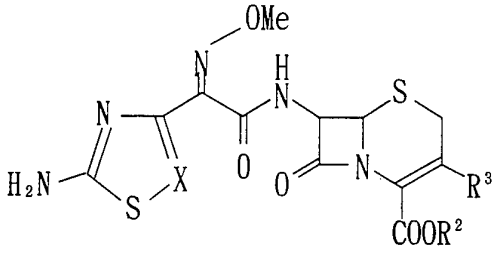
化合物No.		R^2	R^3	X
1 7	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
1 8	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
1 9	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
2 0	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表 6



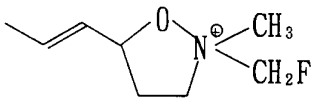
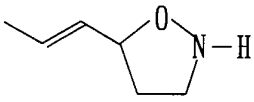
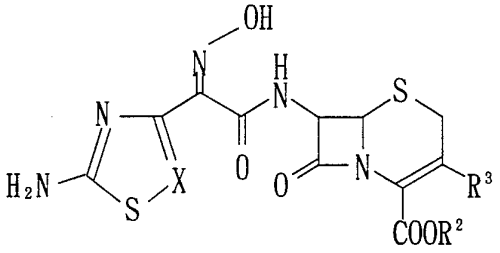
化合物No.		R^2	R^3	X
21	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
22	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表 7



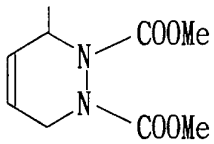
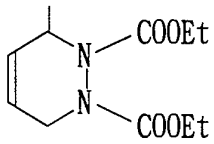
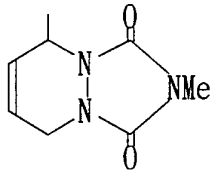
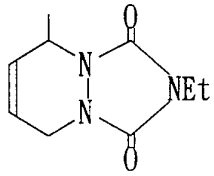
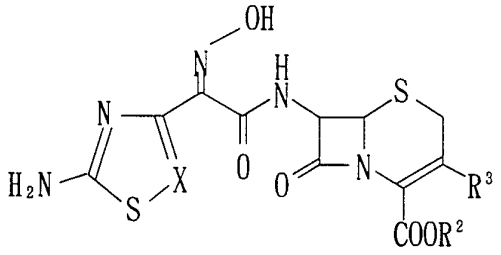
化合物No.		R^2	R^3	X
23	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
24	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
25	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
26	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表 8



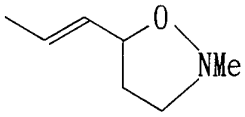
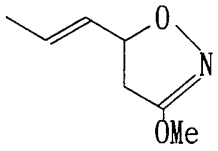
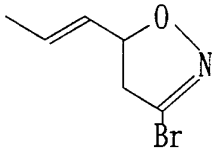
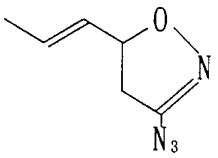
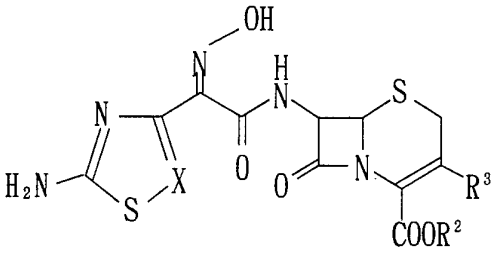
化合物No.		R^2	R^3	X
27	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
28	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
29	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
30	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表 9



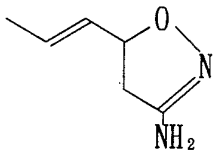
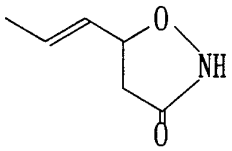
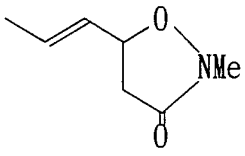
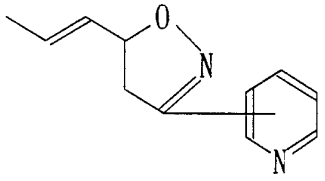
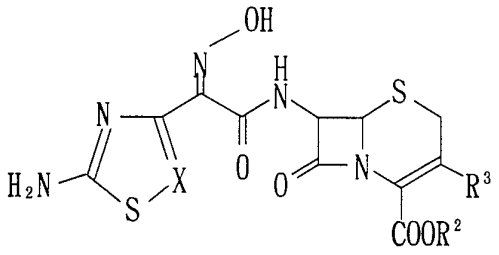
化合物No.		R^2	R^3	X
31	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
32	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
33	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
34	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表10



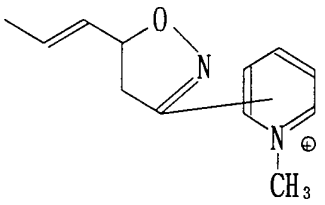
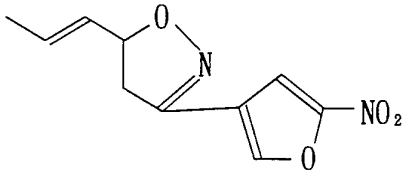
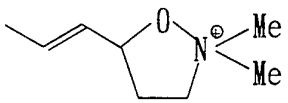
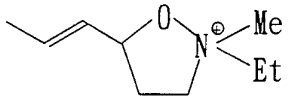
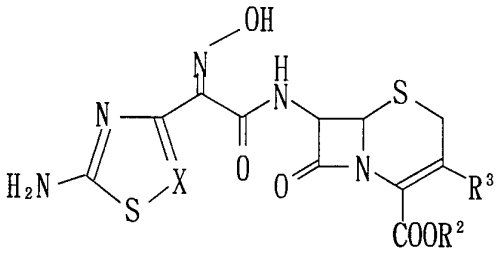
化合物No.		R^2	R^3	X
35	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
36	a	Na		−CH=
	b	〃	〃	−N=
37	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
38	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表11



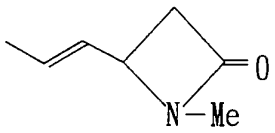
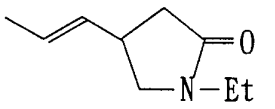
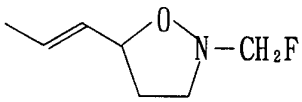
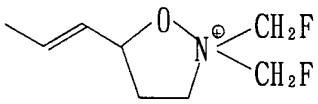
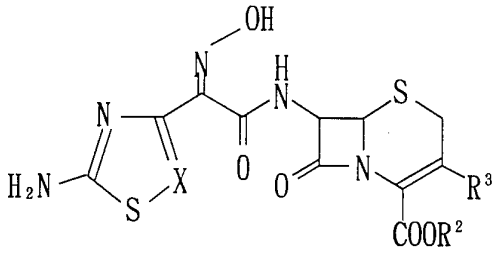
化合物No.		R^2	R^3	X
39	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
40	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
41	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
42	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表12



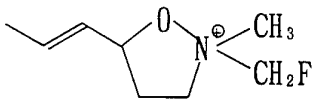
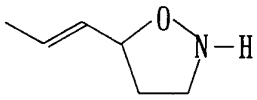
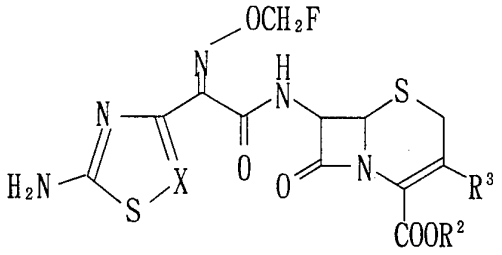
化合物No.		R^2	R^3	X
43	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
44	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表13



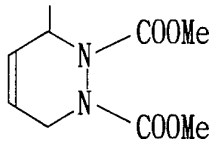
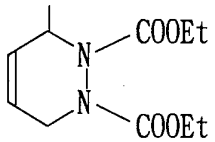
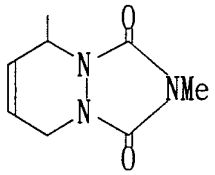
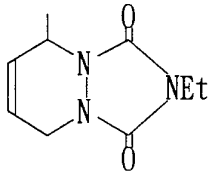
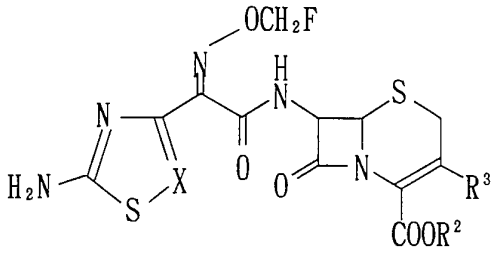
化合物No.		R^2	R^3	X
45	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
46	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
47	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
48	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表１４



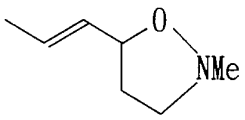
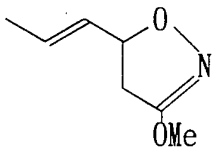
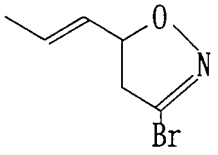
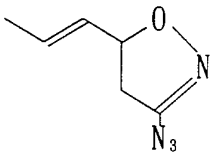
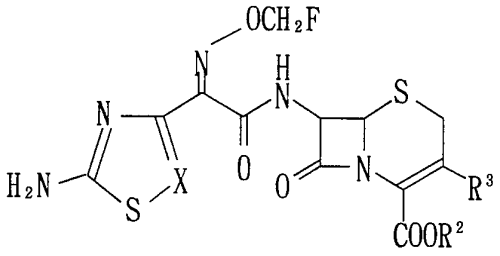
化合物No.		R^2	R^3	X
4 9	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
5 0	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
5 1	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
5 2	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表１５



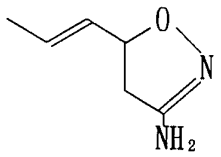
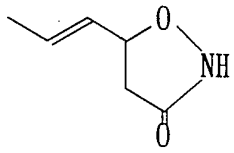
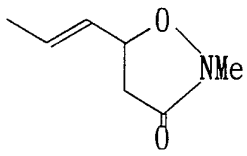
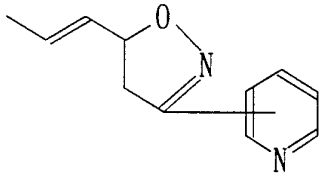
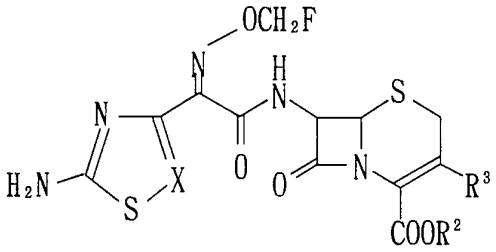
化合物No.		R^2	R^3	X
5 3	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
5 4	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
5 5	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
5 6	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表１６



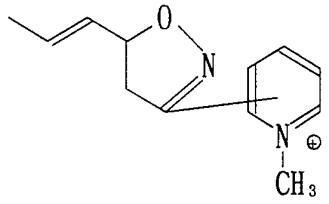
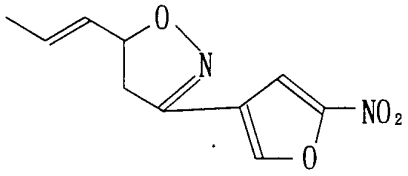
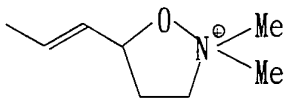
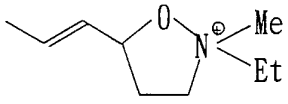
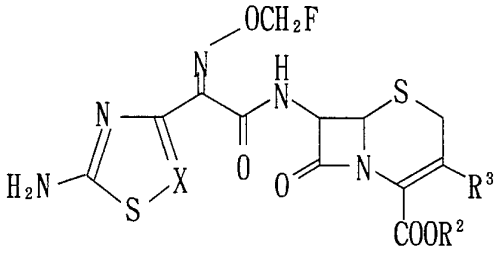
化合物No.		R^2	R^3	X
5 7	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
5 8	a	Na		−CH=
	b	〃	〃	−N=
5 9	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
6 0	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表１７



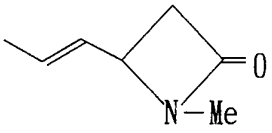
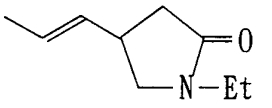
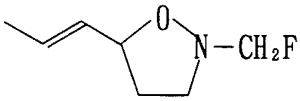
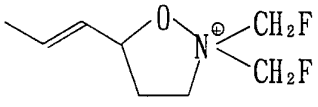
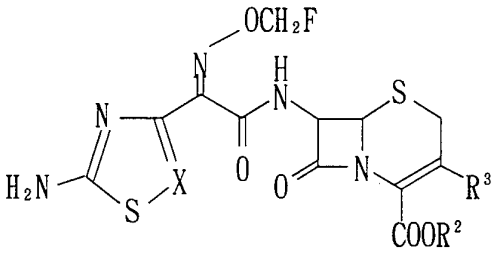
化合物No.		R^2	R^3	X
6 1	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
6 2	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
6 3	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
6 4	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表１８



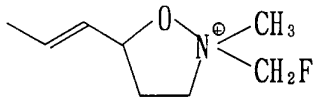
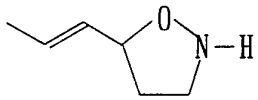
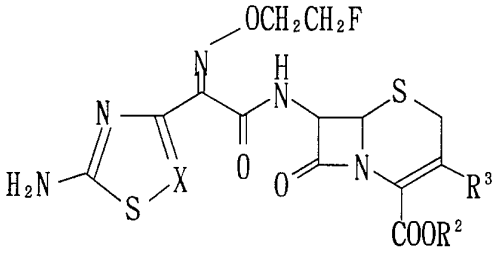
化合物No.		R^2	R^3	X
6 5	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
6 6	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表１９



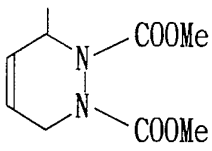
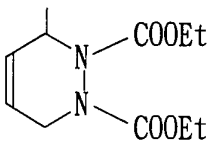
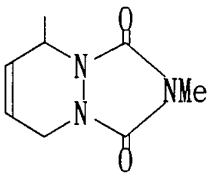
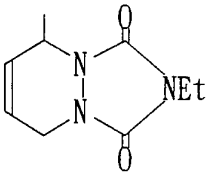
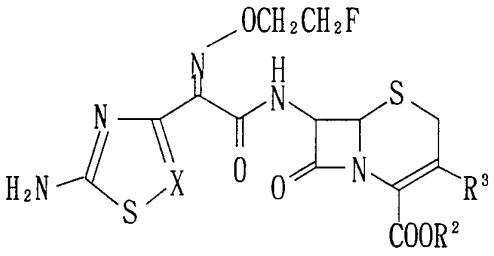
化合物No.		R^2	R^3	X
67	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
68	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
69	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
70	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表２０



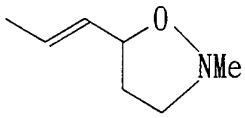
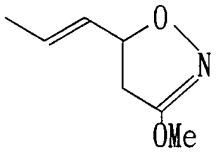
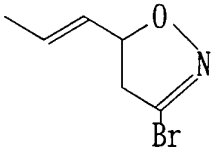
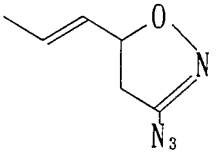
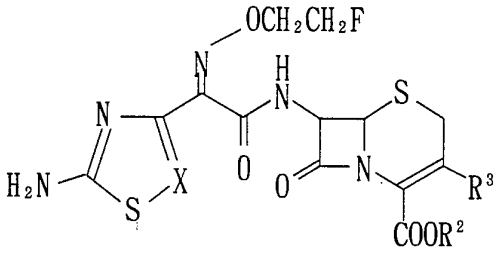
化合物No.		R^2	R^3	X
7 1	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
7 2	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
7 3	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
7 4	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表21



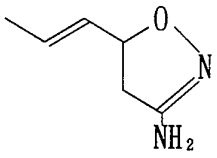
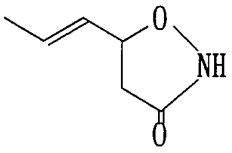
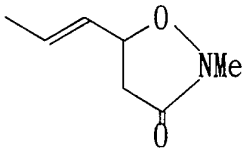
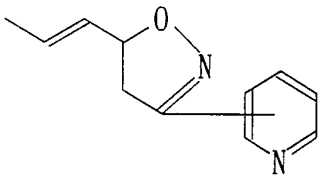
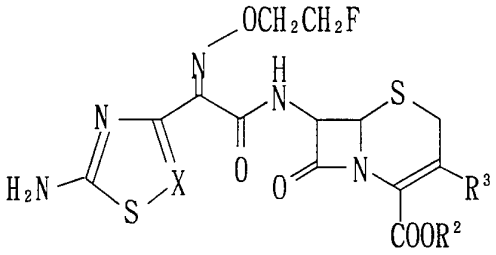
化合物No.		R^2	R^3	X
75	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
76	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
77	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
78	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表２２



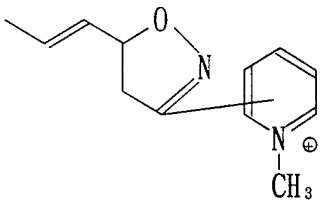
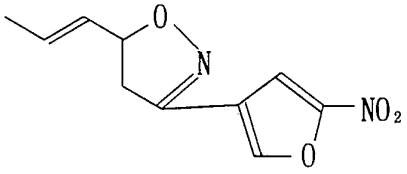
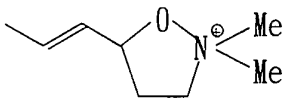
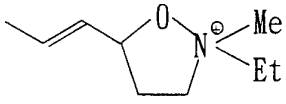
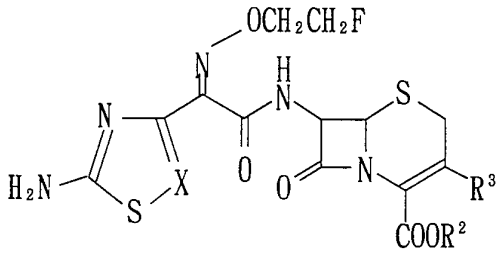
化合物No.		R^2	R^3	X
7 9	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
8 0	a	Na		−CH=
	b	〃	〃	−N=
8 1	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
8 2	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表23



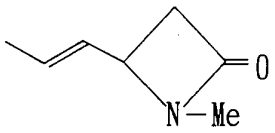
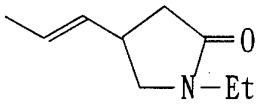
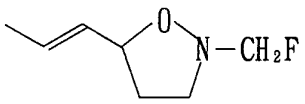
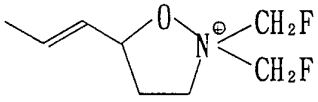
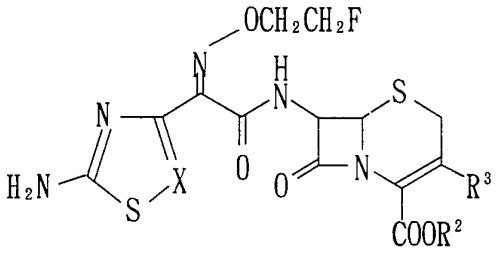
化合物No.		R^2	R^3	X
83	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
84	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
85	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=
86	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表２４



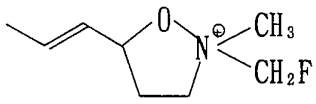
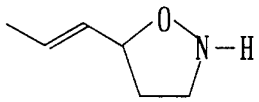
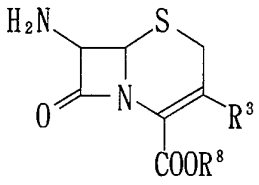
化合物No.		R^2	R^3	X
87	a	⊖		−CH=
	b	〃	〃	−N=
88	a	H		−CH=
	b	〃	〃	−N=

表25



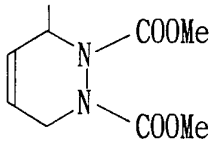
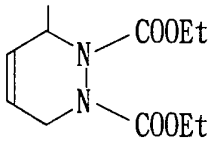
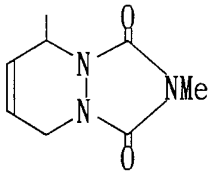
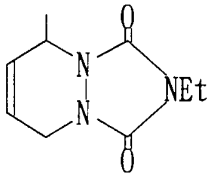
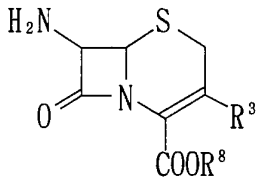
化合物No.		R^3	R^8
89	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
90	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
91	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
92	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基

表26



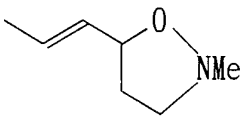
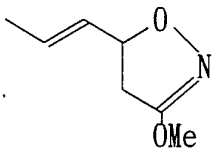
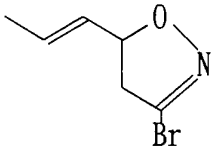
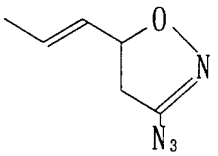
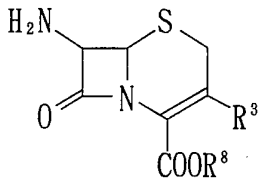
化合物No.		R^3	R^8
93	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
94	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
95	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
96	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基

表２７



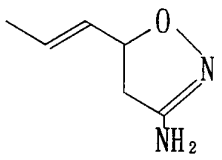
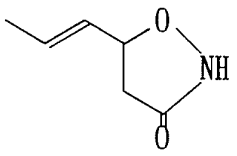
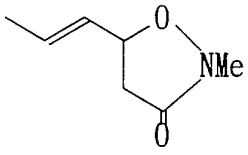
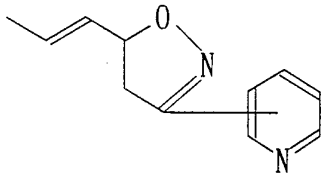
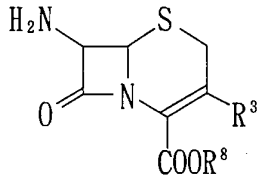
化合物No.		R^3	R^8
9 7	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
9 8	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
9 9	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
100	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基

表２８



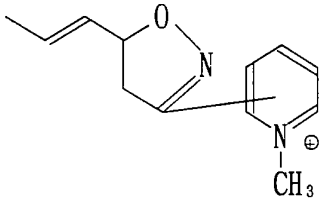
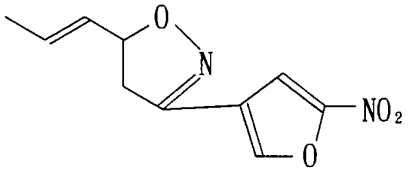
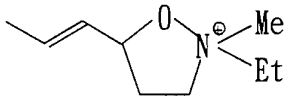
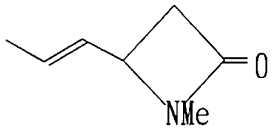
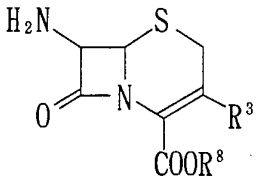
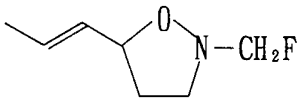
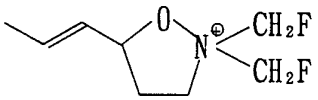
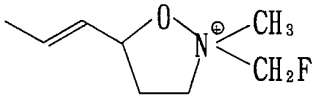
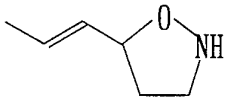
化合物No.		R^3	R^8
101	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
102	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
103	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
104	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基

表２９



化合物No.		R^3	R^8
105	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
106	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
107	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基
108	a		H
	b	〃	カルボキシル基の保護基

産業上の利用可能性

本発明化合物はグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に属する広範囲の菌，特にグラム陽性菌であるＭＲＳＡ等抗生物質耐性菌に対し優れた抗菌活性を示す。

本発明化合物の抗菌活性を下表に示す。

表３０

最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）

被験物質 (μg/ml) / 被験菌株	異性体 13A	異性体 13B	異性体 14A	異性体 14B	異性体 24A	異性体 24B	異性体 28A	異性体 28B	セフタジジン (Ceftazidine)	フロモキセフ (Flomoxef)
スタフィロコッカス アウレウス FDA 209P JC (S. aureus)	0.39	0.2	0.39	0.2	0.39	0.39	0.2	0.2	6.25	0.39
エシェリヒア コリ 0-1 (E.coli)	0.025	0.013	0.05	0.025	0.025	0.013	0.025	0.013	0.05	0.05
シトロバクター フロインジ NIH 100-68 (C. freundii)	0.013	≦0.006	0.05	0.025	0.013	0.013	0.025	0.013	0.2	0.1
プロテウス ミラビリス IFM OM-9 (P. mirabilis)	0.025	0.013	0.05	0.025	≦0.006	≦0.006	0.025	0.025	0.025	0.1
シュードモナス アエルギ ノーザ NCTC 10490 (S. aeruginosa)	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39	1.56	>100

マウス腹腔内感染に対する治療効果試験

３７℃にて一夜培養した菌体をムチンに懸濁し，その０．５ｍｌをマウス（ＩＣＲもしくはｄｄＹ系雄性マウス，４－５週齢）に，常法により接種することにより菌株を感染させた。感染から２時間後に被験液０．２ｍｌを皮下投与し，７日間の生死を観察した後，Ｐｒｏｂｉｔ法もしくはＷｅｉｌ法よりED_{50}を算出した。なおマウスは１群１０匹とし，被験物質は生理食塩水に溶解させた。被験物質としては，本発明化合物実施例１４の異性体Ｂ，スタフィロコッカス　アウレウス　スミス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ　Ｓｍｉｔｈ）による全身感染症に対する治療効果の対照化合物として，特開平１－１５６９８４号公報の実施例１記載の化合物（以下，Ｅ－１０７７という）及びフロモキセフ（Ｆｌｏｍｏｘｅｆ）を，シュードモナス　アエルギノーサ（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）による全身感染症に対する治療効果の対照化合物としてはＥ－１０７７及びセフタジジム（Ｃｅｆｔａｚｉｄｉｍｅ）を用いた。

結果：本発明化合物は，スタフィロコッカス　アウレウス　スミスに対しＥ－１０７７及びフロモキセフの約１０倍，シュウドモナス　アエルギノーサに対しＥ－１０７７では約２倍，セフタジジムでは約８倍の感染防御効果を示した。

上記セフタジジムは，現在グラム陰性菌に効果があり，特に日和見感染症の原因菌として問題となっているシュウドモナス　アエルギノーサに効果があり，臨床に広く汎用されている化合物であるが，本発明化合物ではより優れた効果を有するものである。

また，本発明化合物のうち，一般式（ＩＩ）及び（Ａ）で示される化合物は，第４製法で述べた方法により，優れた抗菌活性を有する本発明の目的化合物である一般式（Ｉ）で示される化合物を合成

するための中間体として有用である。特に一般式（A）で示されるブタジエン化合物は，従来とは異なる製造法を用いたことにより，全く化学構造を有する化合物である。

本発明化合物（I）の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は，通常製剤化に用いられる担体や賦形剤，その他の添加剤を用いて調剤される。製剤用の担体や賦形剤としては，固体又は液体の何れでもよく，例えば乳糖，ステアリン酸マグネシウム，スターチ，タルク，ゼラチン，寒天，ペクチン，アラビアゴム，オリーブ油，ゴマ油，カカオバター，エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤，丸剤，カプセル剤，顆粒剤，散剤，液剤等による経口投与あるいは静注，筋注等の注射剤，座剤，経皮剤等による非経口投与の何れの形態であってもよい。投与量は症状，投与対象の年齢，性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが，一般的には一日当り約２００～４０００ｍｇ程度である。

発明を実施するための最良の形態

以下，実施例により本発明を詳細に説明するが，本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

なお，実施例で使用する原料化合物の製造例を参考例として説明する。

参考例1

（1）アルゴン雰囲気下，乾燥テトラヒドロフラン（６４ｍｌ）にｐ－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－クロロメチル－3－セフェム－4－カルボキシラート６．３６ｇ（８ｍｍｏｌ），（E）－3－ヒドロキシ－1－トリブチルスタ

ニル－1－プロペン2．78g（8．03mmol），ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）92mg（0．16mmol），トリ（2－フリル）ホスフィン74．4mg（0．32mmol）を加え2時間加熱還流した。終了後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣にアセトニトリル50mlを加え，これをヘキサン50mlで2回洗浄し，アセトニトリル層を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（2：3，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してp－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート6g（92％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）；

δ（ppm）：2．88（1H，dd，J＝14．2，7．3Hz），3．17（1H，dd，J＝14．2，4．9Hz），3．56（1H，d，J＝18．1Hz），3．74（3H，s），3．80（3H，s），3．86（2H，d，J＝4．9Hz），4．66（1H，t，J＝5．4Hz），5．1－5．63（3H，m），6．71（1H，s），6．92（2H，d，J＝8．3Hz），7．2－7．3（17H，m），8．82（1H，s），9．51（1H，d，J＝7．8Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；816（M＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（KBr）；1784，1522，1250，702cm^{-1}

（2）得られたp－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート（3．26g）を，アルゴン雰囲気下，塩化メチレン（25ml）に溶解し，－50℃に冷却後，N，N－ジメチルアミノピリジン（733mg），ジフェニルリン酸クロリド（1．2ml）を加え－50℃で80分間撹拌した。終了後，塩化メチレン（200ml）に注ぎ，10％リン酸二水素ナトリウム水溶液（100ml，2回），飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml），水（100ml，2回），飽和食塩水（100ml）でそれぞれ洗浄した後，有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し，溶媒を減圧留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（3：4，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧留去して得た泡状物にエチルエーテル－ヘキサンを加え固化し，p－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート（3．30g，79％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．94（1H，dd，J＝13．4，6．7Hz），3．19（1H，dd，J＝13．4，4．8Hz），3．26（1H，d，J＝18．3Hz），3．45（1H，d，J＝18．3Hz），3．73（3H，s），3．80（3H，s），

4．71（2H，t，J＝6．7Hz），5．10（1H，d，J＝4．3Hz），5．16（2H，dd，J＝19．5，12．2Hz），5．64（1H，dt，J＝10．4，5．5Hz），5．69（1H，t，J＝6．1Hz），5．75－5．79（1H，m），6．71（1H，s），6．91（2H，d，J＝7．9Hz），7．22－7．43（27H，m），8．83（1H，s），9．53（1H，d，J＝7．9Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；1048（M）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；1784，1520，1492，1190，1168，956cm^{-1}

参考例2

（1）アルゴン気流下，乾燥N，N－ジメチルホルムアミド400mlに，p－メトキシベンジル 7β－（2－フェニルアセトアミド）－3－クロロメチル－3－セフェム－4－カルボキシラート38．96g（80mmol），（E）－3－ヒドロキシ－1－トリブチルスタニル－1，3－ブタジエン27．69g（80mmol），ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）920mg（1.6mmol），トリ（2－フリル）ホスフィン743mg（3．2mmol）を加え3時間加熱還流した。

終了後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣にアセトニトリル400mlを加え，これをヘキサン400mlで3回洗浄し，アセトニトリル層を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチル－ベンゼン（1：1，v／v）400mlを加え，これを水400mlで3回洗浄し，有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後，減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール（100：1，v／v）で溶出し目的物を含むフ

ラクションを集め，溶媒を減圧下に留去してp－メトキシベンジル7β－（2－フェニルアセトアミド）－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート38.5g，（94.6%）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2.88（1H，dd，J＝14.2，7.3Hz），3.18（1H，dd，J＝14.2，4.9Hz），3.36（1H，d，J＝18.1Hz），3.52（2H，dd，J＝28.8，14.2Hz），3.57（1H，d，J＝18.1Hz），3.75（3H，s），3.88（2H，brs），4.67（1H，t，J＝5.4Hz），5.08（1H，d，J＝4.4Hz），5.12（1H，d，J＝12.2Hz），5.22（1H，d，J＝12.2Hz），5.51－5.57（1H，m），5.59－5.65（2H，m），6.93（2H，d，J＝8.8Hz），7.2－7.3（5H，m），7.34（2H，d，J＝8.8Hz），9.09（1H，d，J＝8.3Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；509（M＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（KBr）；3292，3048，2972，1784，1718，1654，1618，1540，1520，1366，1252，1174，700cm^{-1}

（2）（1）で得られたp－メトキシベンジル　7β－（2－フェニルアセトアミド）－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート33.3g（66mmol）をアルゴン雰囲気下，塩化メチレン350mlに溶解し，－70℃に冷却後，N，N－ジメチルアミノピリジン32.0g

（２６２ｍｍｏｌ）を加えた後，－７０℃～６５℃でジフェニルリン酸クロリド５４．６ｍｌ（２６２ｍｍｏｌ）を５０分間かけて滴下し，さらに－６５℃で１０分間撹拌した。

終了後，塩化メチレン６５０ｍｌに注ぎ，飽和塩化アンモニウム水溶液５００ｍｌ，２回，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液５００ml，水５００ｍｌ，飽和食塩水５００ｍｌでそれぞれ洗浄した後，有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し，溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（１０：１，ｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧留去して　ｐ－メトキシベンジル　７β－（２－フェニルアセトアミド）－３－［（Ｅ）－４－ジフェニルホスホリルオキシ－２－ブテニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート３２．９ｇを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：２．９３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．７，７．３Ｈｚ），３．２１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．０，５．５Ｈｚ），３．２９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ），３．５３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３６．０，１４．０Ｈｚ），３．５４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ），３．７３（３Ｈ，ｓ），４．７３（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，６．１Ｈｚ），５．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），５．１８（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３５．４，１２．２Ｈｚ），５．６５－５．６８（１Ｈ，ｍ），５．７０－５．７３（１Ｈ，ｍ），５．７７－５．８３（１Ｈ，ｍ），６．９２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．１－７．４（１７Ｈ，ｍ），９．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：m／z；７４１（M＋１）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（$CHCl_3$）；３４４０，３０１２，２９７６，１７８８，１７２８，１６８８，１６１６，１５９４，１４９４，１２８６，１１６８，１０１４，９６４cm^{-1}

参考例３

（１）アルゴン気流下，乾燥テトラヒドロフラン８０ｍｌにｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（５－トリチルアミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－メトキシイミノアセトアミド］－３－クロロメチル－３－セフェム－４－カルボキシラート　７．９５ｇ（１０ｍｍｏｌ），（Ｅ）－３－ヒドロキシ－１－トリブチルスタニル－１－プロペン３．４７ｇ（１０ｍｍｏｌ），ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）１１５ｍｇ（０．２ｍｍｏｌ），トリ（２－フリル）ホスフィン９３ｍｇ（０．４ｍｍｏｌ）を加え３時間還流した。終了後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣にアセトニトリル２００ｍｌを加え，これをヘキサン２００ｍｌ，次いで１００ｍｌで洗浄し，アセトニトリル層を分取減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（１：１から３：７まで比を変えたｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（５－トリチルアミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－４－ヒドロキシ－２－ブテン－１－イル］－３－セフェム－４－カルボキシラート５．９４ｇ（７２．７％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，　TMS内部標準）

δ（ppm）：2．87（1H，dd，J＝13．7，6．8Hz），3．16（1H，dd，J＝13．7，4．6Hz），3．54（1H，d，J＝18．6Hz），3．75（3H，s），3．88（5H，m），3．86（2H，d，J＝4．9Hz），4．66（1H，t，J＝5．5Hz），5．1－5．21（3H，m），5．49－5．70（2H，m），5．72（1H，m），6．92（2H，d，J＝8．8Hz），7．2－7．4（17H，m），9．50（1H，d，J＝8．8Hz），9．99（1H，s）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；817（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（KBr）；3416，3316，2952，1778，1726，1690，1520，1248，1042，702cm^{-1}

（2）（1）で得られたp－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート5g（6．1mmol）を，アルゴン雰囲気下，塩化メチレン（40ml）に溶解し，－50℃に冷却後，N，N－ジメチルアミノピリジン（826mg），ジフェニルリン酸クロリド（1．55ml）を加え－45℃で60分間攪拌した。終了後，塩化メチレン（200ml）に注ぎ，10％リン酸二水素ナトリウム水溶液（100ml，2回），飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml），水（100ml，2回），飽和食塩水（100ml）でそれぞれ洗浄した後，有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し，溶媒を減圧留

去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（2：3～3：7，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め溶媒を減圧留去して得た泡状物にエチルエーテル－ヘキサンを加え固化し，p－メトキシベンジル 7β－[（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド]－3－[（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル]－3－セフェム－4－カルボキシラート（5．17g，80．5%）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．91（1H，dd，J＝14．2，6．8Hz），3．18（1H，dd，J＝14．2，5．1Hz），3．24（1H，d，J＝18．6Hz），3．51（1H，d，J＝18．6Hz），3．73（3H，s），3．89（3H，s），4．71（2H，t，J＝5．9Hz），5．07－5．2（3H，m），5．65－5．8（3H，m），6．91（2H，d，J＝8．3Hz），7．21－7．44（27H，m），9．51（1H，d，J＝8．3Hz），9．99（1H，s）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；1049（M）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3300，2952，1778，1726，1686，1520，1492，1394，1248，1188，1168，1094，1040，952，754，702，690 cm^{-1}

参考例4

（1）アルゴン雰囲気下，乾燥テトラヒドロフラン80mlにp

－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－クロロメチル－3－セフェム－4－カルボキシラート　9．23ｇ（10ｍｍｏｌ），（E）－3－ヒドロキシ－1－トリブチルスタニル－1－プロペン3．47ｇ（10ｍｍｏｌ），ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）115ｍｇ（0．2ｍｍｏｌ），トリ（2－フリル）ホスフィン93ｍｇ（0．4ｍｍｏｌ）を加え3時間加熱還流した。終了後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣にアセトニトリル200ｍｌを加え，これをヘキサン100ｍｌで2回洗浄し，アセトニトリル層を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（1：1～2：3，ｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してｐ－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート9．15ｇ（96．9％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：1．35（15Ｈ，ｓ），2．90（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝14．2，7．3Ｈｚ），3．18（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝14．2，4．9Ｈｚ），3．35（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝8．6Ｈｚ），3．55（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝18．6Ｈｚ），3．74（3Ｈ，ｓ），3．86（2Ｈ，ｍ），4．66（1Ｈ，ｔ，Ｊ＝5．5Ｈｚ），

5．1－5．21（3H，m），5．49－5．67（3H，m），6．69（1H，s），6．92（2H，d，J＝8．8Hz），7．1－7．4（17H，m），8．79（1H，s），9．29（1H，d，J＝8．3）

正イオンFABマススペクトル：m／z；944（M）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3416，3072，2992，1790，1728，1690，1520，1372，1302，1248，1174，1144，702 cm^{-1}

（2）（1）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－tert－ブトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート9．1g（9．6mmol）を，アルゴン雰囲気下，塩化メチレン62mlに溶解し，－50℃に冷却後，N，N－ジメチルアミノピリジン1．28g，ジフェニルリン酸クロリド2.39mlを加え－45℃で2時間攪拌した。終了後，塩化メチレン200mlに注ぎ，10％リン酸二水素ナトリウム水溶液100mlで2回，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100ml，水100mlで2回，飽和食塩水100mlでそれぞれ洗浄した後，有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し，溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（3：2～2：3，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧留去して得た泡状物にエチルエーテル－ヘキサンを加え固化し，p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－tert－ブトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］

－3－［（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート10．21g（90％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．34（15H，s），2．95（1H，dd，J＝14．6，7．4Hz），3．19（1H，m），3．52（1H，d，J＝18．3Hz）3．72（3H，s），4．71（2H，t，J＝6．1Hz），5．1－5．2（3H，m），5．6－5．8（3H，m），6．69（1H，s），6．91（2H，d，J＝8．6Hz），7．18－7．43（27H，m），8．79（1H，s），9．28（1H，d，J＝8．5Hz）

正イオンFABマススペクトル；m／z：1176（M）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3412，3072，2988，1788，1728，1692，1520，1494，1368，1300，1192，1172，1144，1012，954，759，702cm^{-1}

参考例5

（1）（Z）－2－ヒドロキシイミノ－2－（トリチルアミノ－4－チアゾリル）酢酸5．15g（12mmol）を塩化メチレン60mlに懸濁し，4℃で2－メトキシプロペン5．2mlを加える。室温で30分間攪拌後，溶媒を減圧留去する。残渣に塩化メチレン50mlを加え，－25℃で五塩化リン2．63gを加え，－45～－20℃で60分間攪拌し，（Z）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノ－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）酢酸クロリドの溶液を得る。一方，p－メトキシベンジ

ル　7β－アミノ－3－クロロメチル－3－セフェム－4－カルボキシラート・塩酸塩（ＡＣＬＥ・ＨＣｌ）を塩化メチレン５０ｍｌに懸濁し，１０℃でビス（トリメチルシリル）アセトアミド２．８ｍｌを加える。室温で３０分間攪拌後，－６０℃でピリジン４ｍｌ，上記酢酸クロリド溶液を順次加える。－３５～－２０℃で３０分間攪拌後，飽和リン酸一カリウム水溶液１５０ｍｌに注ぎ，塩化メチレン１００ｍｌで２回抽出する。抽出液を飽和リン酸一カリウム溶液で洗浄後，無水硫酸マグネシウムで乾燥した，溶媒を減圧下に留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（３：２～１：１，ｖ／ｖ）で溶出し，目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して泡状化合物p－メトキシベンジル　3－クロロメチル－7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－セフェム－4－カルボキシレート７．６５ｇ（８１．５％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：３．１１（３Ｈ，ｓ），３．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ），３．７０（１１，ｄ，Ｊ＝１８．６Ｈｚ），３．７４（３Ｈ，ｓ），４．５０（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝２３．４，Ｊ＝１１．２Ｈｚ）５．１－５．３（３Ｈ，ｍ），５．７３（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｓ），６．９２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．２－７．４（１７Ｈ，ｍ），８．８６（１Ｈ，ｓ），９．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；８５２（M）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３４１６，３０７２，

2948, 1794, 1730, 1692, 1630, 1618, 1522, 1386, 1374, 1250, 1178, 1164, 1068, 956, 924, 702 cm^{-1}

（2）アルゴン雰囲気下，乾燥テトラヒドロフラン80mlに，p－メトキシベンジル 3－クロロメチル－7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－セフェム－4－カルボキシレート8．53g（0．01mol），3－ヒドロキシ－1－トリブチルスタニル－1－プロペン3．47g（0．01mol），ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）115mg（0．2mmol），トリ（2－フリル）ホスフィン93mg（0．4mmol）を加え23時間加熱還流した。終了後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣にアセトニトリル100mlを加え，これをヘキサン100mlで2回洗浄し，アセトニトリル層を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（3：2～2：3，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート2．54g（29．2％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．38（6H，s），2．89（1H，dd，J＝14．2，6．8Hz），3．17（1H，dd，J＝14．

2，5．4Hz），3．31（3H，s），3．35（d，J＝18．6Hz），3．55（1H，d，J＝18．6Hz），3．74（3H，s），3．86（2H，m），4．65（1H，t，J＝5．4Hz），5．1－5．2（3H，m），5．5－5．7（4H，m），6．71（1H，s），6．92（2H，d，J＝6．8Hz），7．1－7．4（17H，m），8．85（1H，s），9．45（1H，d，J＝7．8）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；874（M）$^+$，

802（M－C（CH_3）$_2$$OCH_3$＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3416，3072，3008，2952，2848，1788，1728，1686，1618，1520，1376，1300，1248，1176，1072，1034，978，902，848，824，754，702cm^{-1}

（3）（2）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート1．6g（1．83mmol）を，アルゴン雰囲気下，塩化メチレン12mlに溶解し，－50℃に冷却後，N，N－ジメチルアミノピリジン0．27g（2mmol），ジフェニルリン酸クロリド0．455mlを加え－45～－20℃で2時間攪拌した。終了後，10％リン酸二水素ナトリウム水溶液100mlに注ぎ，塩化メチレン50mlで2回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20ml，水20mlで2回，飽和食塩水20mlでそれぞれ洗浄した後，無水硫酸マグネシウムで乾燥し，溶媒を減圧

留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（3：2～1：1～2：3，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してp－メトキシベンジル7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート1．46g（71．9％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．37（6H，s），2．95（1H，dd，J＝14．7，6．8Hz），3．10（3H，s），3．18（1H，dd，J＝14．7，9．3Hz），3．29（1H，d，J＝18．6Hz），3．54（1H，d，J＝18．6Hz），3．72（3 H，s），4．70（2H，dd，J＝9．3，8．8Hz），5．1－5．2（3H，m），5．6－5．8（3H，m），6．71（1H，s），6．90（2H，d，J＝8．8Hz），7．19－7．44（27H，m），8．86（1H，s），9．47（1H，d，J＝7．8Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；1106（M）$^+$

1034（M－C（CH_3）$_2$$OCH_3$＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3420，3072，2954，2884，1788，1728，1686，1592，1520，1492，1376，1286，1248，1220，1190，1166，1072，1012，954，772，75

4，702，692cm^{-1}

参考例6

（1）（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－フルオロメトキシイミノ酢酸1．38g（3．0mmol）を塩化メチレン30mlに懸濁し，－10℃に冷却下，五塩化リン621mg（3．0mmol）を加え，同温で30分間攪拌して酸クロリド溶液を得た。一方，ACLE塩酸塩1．22g（3．0mmol）を塩化メチレン30mlに懸濁し，N，O－ビス（トリメチルシリル）アセトアミド1．5ml及びピリジン1．5mlを加えて10分間攪拌した。この溶液を－50℃に冷却し，さきに調製した酸クロリド溶液を加えて同温で30分間攪拌した。この反応液を飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液160mlに注ぎ，有機層を分離し，水，飽和食塩水で洗浄後，無水硫酸マグネシウムで乾燥，減圧下，溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール（20：1）で溶出し，目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下留去して得た泡状物をエチルエーテルで固化してp－メトキシベンジル　3－クロロメチル－7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－3－セフェム－4－カルボキシレート1．87g（76．8％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：3．53（1H，d，J＝17．6Hz），3．70（1H，d，J＝17．6Hz），3．76（3H，s），4．46（1H，d，J＝11．2Hz），4．53（1H，d，J＝11．2Hz），5．10－5．25（3H，m），5．70

（2H，d，J＝55．2Hz），5．72（1H，m），6．88（1H，s），6．93（1H，d），7．20－7．40（17H，m），8．92（1H，s），9．77（1H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；812 $(M+1)^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；1792，1730，1692，1522，1496，1366，1250，1176，1098，1068，702 cm^{-1}

（2）アルゴン雰囲気下，乾燥テトラヒドロフラン（80ml）にp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－3－クロロメチル－3－セフェム－4－カルボキシラート1．7g（2．1mmol），3－ヒドロキシ－1－トリブチルスタニル－1－プロペン724mg（2．1mmol），ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）24mg（0．042mmol），トリ（2－フリル）ホスフィン20mg（0．086mmol）を加え4時間加熱還流した。終了後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣にアセトニトリル25mlを加え，これをヘキサン20mlで2回洗浄し，アセトニトリル層を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（3：2～2：3，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート1．48g（84．8％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．89（1H，dd，J＝14．2，6．8Hz），3．17（1H，dd，J＝14．2，5．4Hz），3．34（1H，d，J＝18．6Hz），3．55（1H，d，J＝18，6Hz），3．74（3H，s），3．86（2H，m），4．65（1H，t，J＝5．5Hz），5．1－5．2（3H，m），5．51－5．65（4H，m），5．76（1H，s），6．88（1H，s），6．92（2H，d，J＝8．8Hz），7．1－7．4（17H，m），8．91（1H，s），9．71（1H，d，J＝7．8）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；834 $(M+1)^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3416，3320，3068，3040，2972，1784，1728，1686，1520，1368，1302，1248，1174，1096，1034，966，754，702 cm^{-1}

（3）（2）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート1．4g（1．68mmol）を，アルゴン雰囲気下，塩化メチレン（11ml）に溶解し，50℃に冷却後，N，N－ジメチルアミノピリジン0．25g（2mmol），ジフェニルリン酸クロリド0．42mlを加え－45～－35℃で5時間攪拌した。終了後，10％リン酸二水素ナトリウム水溶液100mlに注ぎ，塩化メチレン50mlで2回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20

ｍｌ，水２０ｍｌで２回，飽和食塩水２０ｍｌでそれぞれ洗浄した後，無水硫酸マグネシウムで乾燥し，溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（３：２～１：１～２：３，ｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧留去して得た泡状物にエチルエーテル－ヘキサンを加えて固化し，ｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－４－ジフェニルホスホリルオキシ－２－ブテニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート１．３４ｇ（７４．８％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：２．９５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．７，７．３Ｈｚ），３．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．７，５．４Ｈｚ），３．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ），３．５１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１８．６Ｈｚ），３．７３（３Ｈ，ｓ），４．７０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．９Ｈｚ），５．１－５．２（３Ｈ，ｍ），５．６－５．８（６Ｈ，ｍ），６．８０－６．９４（３Ｈ，ｍ），７．２－７．４４（２　７Ｈ，ｍ），８．９１（１Ｈ，ｓ），９．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル；ｍ／ｚ：１０６６（$M)^+$

赤外吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３４２０，３３００，３０７２，２９７６，１７８６，１７２８，１６８６，１５９２，１５２０，１４９２，１３７０，１２８６，１２４８，１２２４，１１９０，１１６８，１０９６，１０７０，１０１２，９５２，７５４，７０２，６９０ｃｍ$^{-1}$

参考例7

（1）p－メトキシベンジル　7β－〔（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－3－クロロメチル－3－セフェム－4－カルボキシラート1．34g（1．65mmol）を出発原料として，参考例3（1）と同様の手法を用いて，p－メトキシベンジル　7β－〔（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－3－〔（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル〕－3－セフェム－4－カルボキシラート1．25g（91．0％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．87（1H，dd，J＝7．3，14．2Hz），3．16（1H，dd，J＝4．9，13．7Hz），3．32（1H，d，J＝18．6Hz），3．55（1H，d，J＝18．6Hz），3．75（3H，s），3．86（2H，m），4．65（1H，t，J＝5．5Hz），5．1－5．21（3H，m），5．49－5．75（4H，m），5．83（1H，s），6．92（2H，d，J＝8．3Hz），7．2－7．5（17H，m），9．68（1H，d，J＝8．3Hz），10．08（1H，s）

正イオン－FAB－マススペクトル；m／z：835（M＋1）

赤外吸収スペクトル　ν_{max}（KBr）；3416，3044，2972，1780，1724，1692，1618，1532，1520，1450，1394，1368，1304，1248，

1174, 1124, 1076, 1004, 754, 702 cm^{-1}

（2）（1）で得られたp－メトキシベンジル 7β－〔（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－3－〔（E）－4－ヒドロキシ－2－ブテニル〕－3－セフェム－4－カルボキシラート1．25g（1．5mmol）を出発原料として，参考例3（2）と同様の手法を用いて，p－メトキシベンジル 7β－〔（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－3－〔（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル〕－3－セフェム－4－カルボキシラート1．4g（87．5％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．92（1H，dd，J＝7．3，14．7Hz），3．19（1H，m），3．24（1H，d，J＝18．6Hz），3．52（1H，d，J＝18．6Hz），3．73（3H，s），4．70（2H，dd，J＝5．9，8．8Hz），5．1－5．2（3H，m），5．6－5．9（5H，m），6．91（2H，d，J＝8．5Hz），7．1－7．5（27H，m），9．68（1H，d，J＝8．3Hz），10．08（1H，s）

正イオン－FAB－マススペクトル；m／z：1067 $(M+1)^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3416，3280，3072，2976，1784，1726，1692，1616，1592，1522，1492，1452，1392，1368，1286，1250，1222，1188，1164，1124，

1076，1012，954，756，702，690，522 cm^{-1}

実施例1

参考例1（2）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート3．03g（2．89mmol）をアセトニトリル60mlに溶解し，ジイソプロピルエチルアミン（1．5ml）を氷冷下に滴下した。同温度で一昼夜撹拌後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（15：1，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート2．19g（94％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δppm：3．61（1H，d，J＝17．6Hz），3．75（3H，s），3．81（3H，s），3．89（1H，d，J＝17．6Hz），5．18（1H，d，J＝4．9Hz），5．20（2H，s），5．26（1H，d，J＝11．5Hz），5．39（1H，d，J＝17．1Hz），5．69（1H，dd，J＝8．0，4．9Hz），6．3－6．4（1H，m），6．7－6．8（3H，m），6．94（2H，d，J＝9．2Hz），

7．2－7．4（17H，m），8．85（1H，s），9．59（1H，d，J＝7．9Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；799（M＋2）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3304，1780，1724，1686，1520，1306，1248，1168，1038，702cm^{-1}

実施例2

p－メトキシベンジル 7β－（2－フェニルアセトアミド）－3－［（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート32．1g（43mmol）をアセトニトリル480mlに溶解し，ジイソプロピルエチルアミン14．6ml（86mmol）を氷冷下に滴下し，同温度で一昼夜撹拌した。終了後，析出物を濾取し，ジイソプロピルエーテルで洗浄後，減圧下乾燥しp－メトキシベンジル 7β－（2－フェニルアセトアミド）－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート5．1gを得た。

さらに，先の濾液を減圧下留去し，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（10：1，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去してp－メトキシベンジル 7β－（2－フェニルアセトアミド）－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート4．9gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：3．53（2H，dd，J＝25．9，14．2Hz），3．62（1H，d，J＝17．6Hz），3．75（3

H, s), 3.94 (1H, d, J=17.6Hz), 5.15 (1H, d, J=4.9Hz), 5.17-5.27 (3H, m), 5.39 (1H, d, J=17.1Hz), 5.70 (1H, dd, J=8.3, 4.9Hz), 6.66-6.77 (2H, m), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21-7.32 (5H, m), 7.36 (2H, d, J=8.8Hz), 9.16 (1H, d, J=8.3Hz)

正イオン-FAB-マススペクトル：m/z；491 $(M+1)^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max} (KBr)；3284, 3048, 2976, 1780, 1718, 1660, 1538, 1520, 1388, 1360, 1234, 1170, 698 cm^{-1}

別法

アルゴン気流下，p-メトキシベンジル 7β-(2-フェニルアセトアミド)-3-トリフルオロメタンスルフォニルオキシ-3-セフェム-4-カルボキシラート586mg(1mmol)を1-メチル-2-ピロリジノン2mlに溶解し，これに塩化亜鉛273mg(2mmol)，トリ(2-フリル)ホスフィン12mg(0.05mmol)およびビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)15mg(0.025mmol)を加えた。10分間攪拌した後，(E)-1-トリブチルスタニル-1，3-ブタジエン377mg(1.1mmol)を1-メチル-2-ピロリジン2mlとともに加え，室温にて4時間反応させた。反応液を酢酸エチル30mlで希釈し，水で3回，飽和食塩水で1回洗浄後，無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去し残渣を得た。この残渣をアセトニトリル80mlに溶解し，ヘキサンで3回洗浄した。アセトニトリル層を濃縮し，得られた粗生成物608mgをシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーに付し精製して目的物３８５ｍｇ（７９％）を得た。この化合物の理化学的性状は実施例２（３）で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－（２－フェニルアセトアミド）－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラートと同一であった。

実施例３

（１）　アルゴン雰囲気下，五塩化リン３１２ｍｇ（１．５ｍｍｏｌ）を塩化メチレン５ｍｌに溶解し，更にその溶液に５℃でピリジン１２２μｌ（１．５ｍｍｏｌ）を加えて１時間攪拌した。得られた反応液に実施例２で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－（２－フェニルアセトアミド）－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート２４５ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）を加え，８℃で１．５時間攪拌した。反応液を更に－３０℃に冷却した後メタノール２ｍｌを加え，その混合物を－１５℃で１．５時間攪拌した。終了後，塩化メチレン５ｍｌと水１０ｍｌを加えた。反応液から水層を分離し，有機層を水で抽出し，これらの水層をあわせて氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し，その後得られた水溶液をクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧下，溶媒を留去してｐ－メトキシベンジル　７β－アミノ－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート１７５ｍｇを粗精製物として得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：３．３２（２Ｈ，ｂｒｓ），４．８２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），５．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），５．

19（2H，d，J＝2．4Hz），5．23（1H，d，J＝11．7Hz），5．97（1H，d，J＝16．6Hz），6．38（1H，dt，J＝17．1，9．8Hz），6．63－6．75（2H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；372（M＋1）$^+$

実施例4

参考例3（2）で得られたp－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート5g（4．76mmol）をアセトニトリル100mlに溶解し，ジイソプロピルエチルアミン（2．6ml）を室温で滴下した。室温で一昼夜攪拌後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（15：1，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物にエチルエーテル－ヘキサンで固化してp－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート3.4g（89．5％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：3．58（1H，d，J＝17．6Hz），3．74（3H，s），3．85－3．93（5H，s，d），5．17（2H，m），5．21（1H，d，J＝11．7Hz），5．

38（1H，d，J＝17．1Hz），5．77（1H，m），6．3－6．5（1H，m），6．6－6．8（2H，m），6．94（2H，d，J＝8．7Hz），7．2－7．4（17H，m），9．57（1H，d，J＝8．3Hz），9．99（1H，s）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；799（M＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3296，2952，1778，1724，1688，1520，1388，1364，1248，1220，1160，1042，702cm^{-1}

実施例5

参考例4（2）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－tert－ブトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート9．95g（8．46mmol）をアセトニトリル177mlに溶解し，ジイソピロピルエチルアミン（4．6ml）を氷冷下に滴下した。同温度で一昼夜攪拌後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（15：1，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－tert－ブトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート7．53g（96．3％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．35（15H，s），3．60（1H，d，J＝17．6Hz），3．91（1H，d，J＝15．8Hz），5．09－5．20（1H，m），5．20（2H，s），5．25（1H，d，J＝11．2Hz），5．38（1H，d，J＝16．6Hz），5．70（1H，m），6．3－6．45（1H，m），6．69－6．78（3H，m），6．93（2H，d，J＝8．8Hz），7．2－7．4（17H，m），8．80（1H，s），9．36（1H，d，J＝8．3Hz）

正イオンFABマススペクトル；m／z：926（M＋1）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3408，2922，2952，1788，1726，1696，1520，1386，1368，1304，1252，1220，1168，1146，1006，702cm^{-1}

実施例6

参考例5（3）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－4－ジフェニルホスホリルオキシ－2－ブテニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート1．4g（1．27mmol）をアセトニトリル20mlに溶解し，氷冷下，ジイソプロピルエチルアミン0．69mlを加えた。氷冷下に3日間攪拌後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（15：1，v／v）で溶出し，目的物を含むフラクションを集めた。溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してp－メトキシベンジル 7β

－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート896mg（82．7％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．39（6H，s），3．11（3H，s），3．60（1H，d，J＝17．6Hz），3．74（3H，s），3．91（1H，d，J＝17．6Hz），5．06－5．49（5H，m），5．69（1H，d，J＝7．8Hz），6．39（1H，m），6．66－6．78（3H，m），6．93（2H，d，J＝8．79Hz），7．20－7．4（17H，m），8．87（1H，s），9．77（1H，d，J＝8．3Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；856（M）$^+$，

784（M－C（CH_3）$_2$$OCH_3$＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3336，3072，3004，2952，2844，1790，1722，1692，1618，1516，1450，1384，1306，1248，1220，1170，1106，1070，1034，1004，978，892，848，824，808，754，702cm^{-1}

別法

（Z）－2－ヒドロキシイミノ－2－（トリチルアミノ－4－チアゾリル）酢酸2．1g（4．9mmol）を塩化メチレン25mlに懸濁し，4℃で2－メトキシプロペン2．1mlを加える。室温で30分間攪拌後，溶媒を減圧留去する。残渣に塩化メチレン20mlを加え，－21℃で五塩化リン1．05gを加え，－45～－

２０℃で５０分間攪拌し，（Ｚ）－２－（１－メトキシ－１－メチル）エトキシイミノ－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）酢酸クロリドの溶液を得る。一方，ｐ－メトキシベンジル　７β－アミノ－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート・塩酸塩１．８２ｇ（４．４５ｍｍｏｌ）を塩化メチレン２０ｍｌに懸濁し，４℃でビス（トリメチルシリル）アセトアミド１．１２ｍｌを加える。室温で３０分間攪拌後，－６０℃でピリジン１．６ｍｌ，上記酢酸クロリド溶液を順次加える。－３５～－２０℃で３０分間攪拌後，飽和リン酸一カリウム水溶液１００ｍｌに注ぎ，塩化メチレン１００ｍｌで２回抽出する。抽出液を飽和リン酸一カリウム溶液で洗浄後，無水硫酸マグネシウムで乾燥して，溶媒を減圧下に留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，ヘキサン－酢酸エチル（３：２～１：１，ｖ／ｖ）で溶出し，目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して泡状化合物ｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（１－メトキシ－１－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート６２５ｍｇ（１６．４％）を得た。

実施例７

参考例６（３）で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－４－ジフェニルホスホリルオキシ－２－ブテニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート１．３２ｇ（１．２４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル２０ｍｌに溶解し，氷冷下，ジイソピロピルエチルアミン０．６７ｍｌを加

えた。氷冷下に二昼夜攪拌後，減圧下に溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（１５：１，ｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得た泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート９６６ｍｇ（９５．６％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：３．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ），３．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ），５．０９－５．３０（４Ｈ，ｍ），５．３９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ），５．６３（１Ｈ，ｓ），５．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８　，４．９Ｈｚ），５．７７（１Ｈ，ｓ），６．３－６．５（１Ｈ，ｍ），６．６５－６．８（２Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｓ），６．９３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２－７．４（１７Ｈ，ｍ），８．９２（１Ｈ，ｓ），９．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル；ｍ／ｚ：８１６（Ｍ＋１）$^+$

赤外吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３３１２，３０６８，３０４０，２９８０，２８４４，１７８８，１７２６，１６９２，１６１６，１５２０，１４６６，１３８６，１３６４，１３０６，１２４８，１２２０，１１６８，１０９８，１０６８，１０３４，１００４，７７０，７０２ｃｍ$^{-1}$

実施例８

（Z）－2－（5－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－ヒドロキシイミノ酢酸5．69ｇに塩化メチレン60ｍｌおよび2－メトキシプロペン8.5ｍｌを加え室温で30分攪拌した後溶媒を留去して7．22ｇの（Z）－2－（5－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノ酢酸を泡状化合物として得た。このうちから1.72ｇ（4．77ｍｍｏｌ）を取り，塩化メチレン20ｍｌに溶解し，これに－20℃で五塩化リン1．03ｇ（4．95ｍｍｏｌ）を加え1時間攪拌し酸クロライドを調製した。一方，4－メトキシベンジル　7－アミノ－3－（1，3－ブタジエニル）－3－セフェム－4－カルボキシラート塩酸塩1．601ｇ（4．30ｍｍｏｌ）に塩化メチレン20ｍｌ及びビストリメチルシリルアセトアミド（ＢＳＡ）1．12ｍｌを加え室温で85分間攪拌して均一な溶液とした。この溶液を－40℃に冷却し，ピリジン1．6ｍｌ，次いで前述の酸クロライドを加え，1．5時間反応させた。反応液を飽和リン酸水素一ナトリウム100ｍｌにあけ，クロロホルム100ｍｌで2回抽出し，有機層を集め，これを飽和リン酸水素一ナトリウムで3回，飽和食塩水で1回洗浄後，無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより得られた粗生成物をシリカゲルカラムに付し，ヘキサン－酢酸エチル（1：1，ｖ／ｖ）で溶出しｐ－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（5－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート368ｍｇを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：１．４６（６Ｈ，ｓ），１．５０（９Ｈ，ｓ），３．１７（３Ｈ，ｓ），３．６３及び３．９５（２Ｈ，ＡＢｑ），３．７６（３Ｈ，ｓ），５．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ），５．２３－５．２７（２Ｈ，ｍ），５．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７Ｈｚ），５．８８（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６，８Ｈｚ），６．３８－６．４２（１Ｈ，ｍ），６．７（１Ｈ，ｍ），６．９４及び７．３６（４Ｈ，ＡＢｑ），９．６９（１Ｈ，ｄ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；

６４３（$M-CH(CH_3)_2OCH_3+H)^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；２９９６，１７８８，１７２２，１５４８，１３８６，１３７４，１２５０，１１５４ cm^{-1}

実施例９

（１）ｐ－メトキシベンジル　７β－（２－フェニルアセトアミド）－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート４．９ｇ（１０ｍｍｏｌ），酢酸ナトリウム１．２３ｇ（１５ｍｍｏｌ），３８％ホルマリン水１．５８ｍｇ（２０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン１５０ｍｌに溶解し，これにＮ－メチルヒドロキシアミン塩酸塩１．２５ｇ（１５ｍｍｏｌ）を８０％エタノール水２０ｍｌに溶かした溶液を滴下し，４．５時間加熱還流した。終了後，減圧下溶媒を留去し，得られた残渣を塩化メチレンに溶かし，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液，飽和塩化アンモニウム水溶液，水および，飽和食塩水で洗浄し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧下溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－メタノール（50：1，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して p－メトキシベンジル 7β－（2－フェニルアセトアミド）－3－［（E）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート5．35gを異性体の混合物として得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．9（1H，m），2．3（1H，m），2．54（3H，brs），2．67（1H，m），3．1（1H，m），3．5－3．6（3H，m），3．75（3H，s），3．88（1H，brd），4．34and4．59（1H），5．1－5．3（3H，m），5．7（1H，m），6．1（1H，m），6．6－6．7（1H，m），6．94（2H，m），7．2－7．4（7H，m），9．15（1H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；550（M＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3296，1780，1720，1670，1618，1590，1536，1520，1390，828，698 cm^{-1}

（2）アルゴン雰囲気下，五塩化リン625mg（3mmol）をクロロホルム10mlに溶解し，更にその溶液に5℃でピリジン243μl（3mmol）を加えて1時間撹拌した。得られた反応液に，（1）で得られたp－メトキシベンジル 7β－（2－フェニルアセトアミド）－3－［（E）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラー

ト５５０ｍｇ（１ｍｍｏｌ）を加え，８℃で１．５時間撹拌した。反応液を更に－３０℃に冷却した後メタノール４．１ｍｌを加え，その混合物を－１５℃で１．５時間撹拌した。

終了後，クロロホルム１０ｍｌと飽和食塩水２０ｍｌを加えた。反応液から水層を分離し，有機層を水で抽出し，これらの水層をあわせて氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し，その後得られた水溶液をクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧下溶媒を留去してｐ－メトキシベンジル　７β－アミノ－３－［（Ｅ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラートを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：３．７５（３Ｈ，ｓ），４．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），５．０１（１Ｈ，ｍ），６．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），６．６３（１Ｈ，ｍ），６．９３（２Ｈ，ｍ），７．３７（２Ｈ，ｍ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；４３２（Ｍ＋１）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；２８４８，１７８０，１７２６，１６１８，１３９４，１３５８，１３０４，１２４８，１１７６ｃｍ$^{-1}$

実施例１０

（１）実施例１で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート２０８ｍｇ（０．２６ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下，ベンゼン２．６ｍｌに溶解し，ジエチ

ルアゾジカルボキシラート（３２μｌ）を加え１０．５時間加熱還流した。

反応終了後，減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（５００：４０，ｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して得られた泡状物をエチルエーテル－ヘキサンで固化してｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［１，２－ビス（エトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－３－ピリダジニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート８７ｍｇを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：３．７５（３Ｈ，ｓ），３．７９（３Ｈ，ｓ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；９７２（Ｍ＋１）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３３２０，１７９２，１７２８，１６１８，１５２０，１２１８，７０２ｃｍ$^{-1}$

（２）（１）で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［１，２－ビス（エトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－３－ピリダジニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート１６０ｍｇをアルゴン雰囲気下，塩化メチレン（３ｍｌ），アニソール（２ｍｌ）に溶解し，１０℃に冷却後，トリフルオロ酢酸（５ｍｌ）を滴下した。１０℃～室温で６０分間撹拌後，減圧下に溶媒及びトリフルオロ酢酸を留去して得た残渣にエチルエーテル－ヘキサンを加え固化し，濾取した。こ

れを１０℃に冷却したトリフルオロ酢酸（１０ｍｌ）に加え，更に水（５ｍｌ）を滴下した。

室温で６０分間撹拌した後，減圧下にトリフルオロ酢酸を留去して得た残渣に，エチルアルコールを加えて水を共沸留去した。残渣にエチルエーテルを加えて固化，濾取した。得た粉末を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶かしＨＰ－２０カラムクロマトグラフィーで精製し，ソジウム　７β－［（Ｚ）－２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［１，２－ビス（エトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－３－ピリダジニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート（７１ｍｇ）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：３．８２（３Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｂｒｓ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；６０８（Ｍ－Ｎａ）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；１７７２，１６９４，１６１８，１５４０，１３８６，１３４４，１２２０，１０７６，１０４０ｃｍ$^{-1}$

実施例１１

（１）実施例１で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート１６０ｍｇ（０．２ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下，塩化メチレン（１ｍｌ）に溶解し，氷浴中で４－メチル－１，２，４－トリアゾール－３，５－ジオン（１５ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。

氷浴中で30分間撹拌後，塩化メチレンで希釈し，薄層分取クロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（100：8，v／v）で展開し目的物を集め，溶媒を減圧留去して得た泡状物にジイソプロピルエーテルを加えて固化し，p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［1，3－ジオキソ－2－メチル－2，3，5，8－テトラヒドロ－1H－［1，2，4］トリアゾロ［1，2－a］ピリダジン－5－イル］－3－セフェム－4－カルボキシラート90mgを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．90（3H，s），3．3－3．4（2H，m），3．75（3H，s），3．79（3H，s），4．01（1H，brd，J＝14．6Hz），4．20（1H，brd，J＝15．9Hz），5．14（1H，d，J＝4．9Hz），5．21（2H，dd，J＝26．9，12．2Hz），5．58（1H，brs），5．7（2H，m），6．19（1H，brd，J＝10．4Hz），6．70（1H，s），6．93（2H，d，J＝8．5 Hz），7．2－7．4（17H，m），8．82（1H，s），9．51（1H，d，J＝7．9Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；911（M＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；1780，1712，1520，1472，1250，1220，1178，1036，702 cm^{-1}

（2）（1）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシ

イミノ）アセトアミド］－３－［１，３－ジオキソ－２－メチル－２，３，５，８－テトラヒドロ－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１，２－ａ］ピリダジン－５－イル］－３－セフェム－４－カルボキシラート１６０ｍｇ（０．１８ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下，塩化メチレン（３ｍｌ），アニソール（２ｍｌ）に溶解し，１０℃に冷却後，トリフルオロ酢酸（５ｍｌ）を滴下した。１０℃～室温で６０分間撹拌後，減圧下に溶媒及びトリフルオロ酢酸を留去して得た残渣にエチルエーテル－ヘキサンを加え固化し，濾取した。

これを１０℃に冷却したトリフルオロ酢酸（１０ｍｌ）に加え，更に水（５ｍｌ）を滴下した。室温で６０分間撹拌した後，減圧下にトリフルオロ酢酸を留去して得た残渣に，エチルアルコールを加えて水を共沸留去した。残渣にエチルエーテルを加えて固化，濾取した。得た粉末を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶かしＨＰ－２０カラムで精製し，ソジウム　７β－［（Ｚ）－２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［１，３－ジオキソ－２－メチル－２，３，５，８－テトラヒドロ－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［１．２－ａ］－ピリダジン－５－イル］－３－セフェム－４－カルボキシラート（７４ｍｇ）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：２．９２（３Ｈ，ｓ），３．０８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ），３．１７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ），３．８２（３Ｈ，ｓ），３．９４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ），４．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ），４．９５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），５．５７（１Ｈ，ｍ），５．８９（１Ｈ，ｍ），６

．０（２Ｈ，ｍ），６．７２（１Ｈ，ｓ），７．２０（２Ｈ，ｓ），９．４５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；５４７（Ｍ－Ｎａ）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；１７６４，１６９８，１６１４，１５４０，１４８８，１３９８，１３６２，１２８４，１０３８ｃｍ$^{-1}$

実施例１２

（１）実施例１で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート５．５９ｇ（７ｍｍｏｌ），酢酸ナトリウム８６１ｍｇ（１０．５ｍｍｏｌ）及び３８％ホルマリン水１．１ｍｌ（１４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン１１２ｍｌに溶解し，これにＮ－メチルヒドロキシアミン塩酸塩８７８ｍｇ（１０．５ｍｍｏｌ）を８０％エタノール水１８ｍｌに溶かした溶液を滴下し，２．５時間加熱還流した。

終了後，減圧下溶媒を留去し，得られた残渣を塩化メチレンに溶かし，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液，飽和塩化アンモニウム水溶液，水および，飽和食塩水で洗浄し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール（１００：１，ｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去して　ｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート５．９

７ｇを異性体の混合物として得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：１．８－２．０（１Ｈ，ｍ），２．３－２．８（５Ｈ，ｍ），３．１４（１Ｈ，ｍ），３．５６（１Ｈ，ｍ），３．７５（３Ｈ，ｓ），３．８１（３Ｈ，ｓ），３．８７（１Ｈ，ｍ），４．２－４．７（１Ｈ，ｍ），５．１－５．２（３Ｈ，ｍ），５．７（１Ｈ，ｍ），６．１（１Ｈ，ｍ），６．７（１Ｈ，ｍ），６．７２（１Ｈ，ｓ），６．９（２Ｈ，ｍ），７．２－７．４（１７Ｈ，ｍ），８．８４（１Ｈ，ｓ），９．５９（１Ｈ，ｍ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；８５７（Ｍ＋１）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３３５２，２９４４，２８６０，１７８４，１７２４，１６３２，１５８０，１５１８，１２４６ｃｍ$^{-1}$

別法

（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）酢酸３１０ｍｇ（０．７ｍｍｏｌ）を塩化メチレン－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド混液（２：１，ｖ／ｖ）９ｍｌに溶解し，これに１－ヒドロキシベンゾトリアゾール９５ｍｇ（０．７ｍｍｏｌ），１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド１４４ｍｇ（０．７ｍｍｏｌ）を加え室温で１．５時間撹拌しエステル体を得た。これを，実施例９で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－アミノ－３－［（Ｅ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート２８０ｍｇを塩化メチレン－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド混液（２：１，ｖ／ｖ）９ｍｌに溶解した液に氷冷下で加え，更に氷冷下温度から室

温で１５時間撹拌した。終了後減圧下に溶媒を留去し，得られた残渣にクロロホルム５０ｍｌを加え，水，及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後，減圧下に溶媒を留去し，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール（１００：０～１００：３，ｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を減圧下に留去してｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラートを得た。

（２）（１）で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート１７０ｍｇを，アルゴン雰囲気下，塩化メチレン３ｍｌ，アニソール２ｍｌに溶解し，１０℃に冷却後，トリフルオロ酢酸５ｍｌを加え，１０℃～室温で６０分間撹拌した。再び１０℃に冷却後，水５ｍｌを加えて，さらに６０分間撹拌した。

終了後，減圧下溶媒を留去し，さらにエタノールを加えて共沸する事により水を除いて得たエチルエーテル溶液に，ジイソプロピルエーテルを加え，析出した不溶物を濾取した。得られた粉末を高速液体分取クロマトグラフィーで精製し　７β－［（Ｚ）－２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボン酸の二つの異性体（異

性体１２Ａ，異性体１２Ｂ）を得た。

理化学的性状（異性体１２Ａ）

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：１．９（１Ｈ，ｍ），２．３－２．８（４Ｈ，ｍ），３．８４（３Ｈ，ｓ），４．３３ａｎｄ４．６２（１Ｈ），５．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），５．６（１Ｈ，ｍ），５．７５（１Ｈ，ｍ），６．７４（１Ｈ，ｓ），６．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ），７．１９（２Ｈ，ｂｒｄ），９．５６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；４９５（Ｍ＋１）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；１７７０，１６７６，１６０８，１５３８，１３８８，１０３８ｃｍ$^{-1}$

理化学的性状（異性体１２Ｂ）

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：１．９（１Ｈ，ｍ），２．３－２．８（４Ｈ，ｍ），３．８４（３Ｈ，ｓ），４．３２ａｎｄ４．５９（１Ｈ），５．０３（１Ｈ，ｂｒｄ），５．６（３Ｈ，ｍ），６．７４（１Ｈ，ｓ），６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ），７．１９（２Ｈ，ｂｒｓ），９．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；４９５（Ｍ＋１）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；１７６８，１６７４，１６１２，１５４２，１３８８，１０３８ｃｍ$^{-1}$

実施例１３

実施例１２の（１）で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２－メ

チル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート５．８４ｇをN，N－ジメチルホルムアミド１１７ｍｌに溶かし，これにヨウ化メチル２．１２ｍｌを加えて室温で一昼夜撹拌した。

終了後，減圧下溶媒と過剰のヨウ化メチルを留去して得た泡状物をジイソプロピルエーテルで固化してｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２，２－ジメチル－５－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート・ヨージド５．８３ｇを異性体の混合物として得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：２．５６（１Ｈ，ｍ），２．８２（１Ｈ，ｍ），４．１（１Ｈ，ｍ），４．２（１Ｈ，ｍ），５．１－５．３（３Ｈ，ｍ），５．７（１Ｈ，ｍ），６．２（１Ｈ，ｍ），６．７（１Ｈ，ｓ），６．８５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），６．９４（２Ｈ，ｍ），７．２－７．４（１７Ｈ，ｍ），８．８５（１Ｈ，ｂｒｓ），９．５９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；８７１（Ｍ－Ｉ）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；１７８６，１７２４，１６７０，１５２０，１３９０，１２４８，１２２２，１０３６，７０４ｃｍ$^{-1}$

（２）（１）で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２，２－ジメチル

－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート・ヨージド5．72gをアルゴン雰囲気下，塩化メチレン30ml，アニソール20mlに溶解し，4℃に冷却後，トリフルオロ酢酸50mlを加え，4℃～室温で60分間撹拌した。再び4℃に冷却後，トリフルオロ酢酸50ml，水50mlを加えて，さらに60分間撹拌した。

終了後，減圧下溶媒を留去し，さらにエタノールを加えて共沸する事により水を除いて得たエタノール溶液にジイソプロピルエーテルを加え，析出した不溶物を濾取した。得られた粉末をHP－20カラムクロマトグラフィー，さらには高速液体分取クロマトグラフィーで精製し 7β－［（Z）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラートの二つの異性体（異性体13A，異性体13B）を得た。

理化学的性状（異性体13A）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．5（1H，m），2．7（1H，m），3．4（2H，brs），3．52（3H，s），3．55（3H，s），3．84（3H，s），4．0－4．1（1H，m），4．1－4．2（1H，m），5．02（1H，d，J＝4．9Hz），5．19（1H，m），5．5－5．6（2H，m），6．74（1H，s），7．10（1H，d，J＝15．6Hz），7．21（2H，brs），9．55（1H，d，J＝7．8Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；509（M＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；1770，1668，

1610，1540，1390，1356，1038cm^{-1}

理化学的性状（異性体13B）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．5（1H，m），2．7（1H，m），3．51（3H，s），3．54（3H，s），3．84（3H，s），4．0－4．1（1H，m），4．1－4．2（1H，m），5．03（1H，d，J＝4．9Hz），5．18（1H，m），5．5－5．6（2H，m），6．74（1H，s）

実施例14

（1）実施例3で得られた化合物800mg（1mmol）をテトラヒドロフラン16mlに溶解し，これに酢酸ナトリウム123mg（1．5mmol），38%ホルマリン水0．16ml（2mmol）を加えた。N－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩125mg（1．5mmol）を80%エタノール水に溶解したものを上記溶液に氷冷下滴下し，その後3．25時間加熱還流した。終了後，溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール－（100：1，v／v）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を留去してp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－メトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート774mgを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．8－2．0（1H，m），2．3－2．7

（2H, m），2．5（3H, m），3．14（2H, m），3．31（3H, s），3．52（1H, ABq），3．86（1H, ABq），3．75（3H, s），3．90（3H, s），4．2－4．6（1H, m），5．1－5．2（3H, m），5．7（1H, m），6．1（1H, m），6．64（1H, d, J＝15Hz），6．93（2H, ABq, J＝8Hz），7．2－7．4（17H, m），9．57（1H, m），9．90（1H, brs）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；858（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；2952，1784，1724，1688，1520，1390，1220，1042，752，702cm^{-1}

（2）上記（1）で得られた化合物766mg（0．89mmol）をDMF4mlに溶解しこれにヨウ化メチル277μl（4．5mmol）を加え室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し，残渣にエチルエーテルを加え，固体を濾取，乾燥することによりp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－メトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート・ヨージド827mg（93%）を得た。

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．5－2．9（2H, m），3．4－3．6（9H, m），3．75（3H, s），3．8（2H, ABq），3．90（3H, s），4．0－4．2（2H, m），5．1－5．2（3H, m），5．8（1H, m），6．2（1H, m），6．83（1H, d, J＝16Hz），6．94（2H, ABq,

J＝8Hz），7．2－7．5（17H，m），9．56（1H，d，J＝8Hz），10．0（1H，s）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；872（M－I）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3456，2952，1784，1724，1670，1520，1392，1039 cm^{-1}

（3）（2）で得られた化合物785mg（0．79mmol）を塩化メチレン9ml，アニソール2mlに溶解し，10℃に冷却後トリフルオロ酢酸15mlを加えて10℃～室温で1．5時間攪拌した。終了後，氷冷しながらこれに水5mlを加え，更に1時間攪拌した。反応液にn－ヘキサン50mlを加え，水層を分液する。有機層は水で2回抽出して先の水層にあわせた。減圧下水層を濃縮し，残渣をHP－20カラムに付し，水－アセトニトリルで溶出して，目的物を含むフラクションを集めた。減圧下濃縮後，凍結乾燥して 7β－［（Z）－2－（5－アミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－メトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート270mg（68％）を得た。このものはイソオキサゾール5位に由来する異性体（14A，14B）の1：1混合物であったので，両異性体を高速液体クロマトグラフィーで精製し各異性体を得た。

理化学的性状（異性体14A）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．5－2．7（1H，m），3．3－3．5（2H，m），3．52（3H，m），3．55（3H，s），3．91（3H，s），4．07－4．16（2H，m），5．0

1（1H，d，J＝5Hz），5．18（1H，m），5．54－5．62（2H，m），7．10（1H，d，J＝16Hz），8．14（1H，s），9．51（1H，d，J＝8．5Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；510（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3428，1770，1670，1608，1532，1394，1354，1042 cm^{-1}

理化学的性状（異性体14B）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．5－2．7（2H，m），3．4－3．5（2H，m），3．51（3H，s），3．55（1H，s），3．91（3H，s），4．07－4．19（2H，m），5．04（1H，d，J＝5Hz），5．17（1H，m），5．5－5．6（2H，m），7．10（1H，d，J＝16Hz），8．13（1H，s），9．51（1H，d，J＝8．5Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；510（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3424，1770，1670，1610，1530，1464，1356，1040 cm^{-1}

実施例15

実施例14（1）で得られた化合物600mg（0．70mmol）を実施例14と同様の方法で脱保護し，HP－20カラムクロマトグラフィーで精製することにより7β－［（Z）－2－（5－アミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－メトキシイミノアセトアミド）－3－［（E）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボン酸269

mg（78%）を得た。このものはイソオキサゾリジン5位に由来する異性体（15A，15B）の1：1混合物であったので，両異性体を高速液体クロマトグラフィーで精製し各異性体を得た。

理化学的性状（異性体15A）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．9－2．0（1H，m），2．3－2．7（6H，m），3．52（1H，ABq，J＝17Hz），3．72（1H，ABq，J＝17Hz），3．91（3H，s），4．36および4．63（1H，m），5．11（1H，d，J＝5Hz），5．72（2H，q，J＝8．5Hz），5．9（1H，m），6．82（1H，d，J＝15Hz），8．13（2H，brs），9．56（1H，d，J＝8Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；496 $(M+H)^+$

赤外線吸収スペクトル：ν_{max}（KBr）；3432，1772，1678，1604，1530，1398，1042 cm^{-1}

理化学的性状（異性体15B）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．8－2．0（1H，m），2．3－2．7（6H，m），3．50（1H，ABq，J＝16Hz），3．68（1H，ABq，J＝16Hz），4．37および4．63（1H，m），5．09（1H，d，J＝5Hz），5．72（2H，q，J＝9．5Hz），5．86（1H，m），6．82（1H，d，J＝16Hz），8．13（2H，brs），9．56（1H，d，J＝9Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；496 $(M+H)^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（KBr）；3432，1772，

1678，1530，1396，1042cm^{-1}

実施例16

（1）p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート1．2g（1．5mmol），ジブロモホルムアルドキシム308mg（1．5mmol），炭酸水素ナトリウム638mg（7．5mmol）を塩化メチレン20mlに懸濁させ，室温で5時間攪拌した。終了後，飽和塩化アンモニウム水溶液を加え，さらに飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し，溶媒を留去後，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，塩化メチレン－酢酸エチル（10：1，v／v）で溶出し，目的物を含むフラクションを集め，溶媒を留去してp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（4H，5H－3－ブロモ－5－イソオキサゾリニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート1．04g（76％）を異性体の混合物として得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6）

δ（ppm）：3．1（1H，m），3．5－3．6（2H，m），3．75（3H，s），3．81（3H，s），3．9（1H，m），5．70（1H，dd，J＝7．8，4．9Hz），6．17（1H，dd，J＝15．6，7．3Hz），6．71（1H，s），6．77（1H，d，15．6Hz），6．93（2H，m），7

．2－7．4（17H，m），8．84（1H，brs），9．6（1H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；920（M＋1）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3320，1788，1728，1688，1518，1250，1220，1038，702cm^{-1}

（2）p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（4H，5H－3－ブロモ－5－イソオキサゾリニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート200mgをアルゴン雰囲気下，塩化メチレン2ml，アニソール1mlに溶解し，トリフルオロ酢酸5mlを10℃～室温で滴下した。室温で60分間攪拌後，溶媒およびトリフルオロ酢酸を留去して得た残渣にエチルエーテル－ヘキサンを加え固化し，濾取した。これを10℃に冷却したトリフルオロ酢酸5mlに加え，更に水2.5mlを室温以下で滴下した。室温で60分間攪拌した後，トリフルオロ酢酸を留去して得た残渣に，エチルアルコール10mlを加えて水を共沸留去した。残渣にエチルエーテル10mlを加え固化，濾取した。得た粉末を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶かし，HP－20カラムクロマトグラフィーで精製し，ソジウム 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（4H，5H－3－ブロモ－5－イソオキサゾリニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート56mgを異性体混合物として得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6）

δ（ｐｐｍ）：3．0－3．1（1Ｈ，ｍ），3．84（3Ｈ，ｓ），5．59（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝7．3，4．4Ｈｚ），7．23（2Ｈ，ｂｒｓ），9．57（1Ｈ，ｍ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；581（Ｍ＋2）$^{+}$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；3448，1766，1670，1612，1538，1386，1040ｃｍ$^{-1}$

実施例17

（1）ｐ－メトキシベンジル 7β－［（Ｚ）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（Ｅ）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート485ｍｇ（0．61ｍｍｏｌ），4－ピリジルヒドロキサモイルクロライド塩酸塩236ｍｇ（1．22ｍｍｏｌ）を，ジオキサン5ｍｌに懸濁させ，これに室温でトリエチルアミン338μｌ（2．44ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液2ｍｌを15分間で滴下した。滴下終了後さらに室温で1時間攪拌した後に，不溶物を濾去し，濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルムで溶出し，目的物を含むフラクションを集め，溶媒を留去してｐ－メトキシベンジル 7β－［（Ｚ）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（Ｅ）－2－（4Ｈ，5Ｈ－3－（4－ピリジニル）－5－イソオキサゾリニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート275ｍｇ（49％）を異性体の混合物として得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6）

δ（ｐｐｍ）：3．1－3．3（2Ｈ，ｍ），3．5－3．7

（3H，m），3．74（3H，s），3．81（3H，s），5．3（1H，m），5．7（1H，m），6．2－6．3（1H，m），7．6（2H，m），8．68（2H，m），8．84（1H，brs），9．6（1H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；918 $(M+1)^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；1786，1724，1686，1600，1520，1218，1038，754，702 cm^{-1}

（2）p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（4H，5H－3－（4－ピリジニル）－5－イソオキサゾリニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート92mgをアルゴン雰囲気下，塩化メチレン2ml，アニソール1mlに溶解し，トリフルオロ酢酸5mlを10℃～室温で滴下した。室温で60分間攪拌後，溶媒およびトリフルオロ酢酸を留去して得た残渣にエチルエーテル－ヘキサンを加え固化し，濾取した。これを10℃に冷却したトリフルオロ酢酸5mlに加え，更に水2．5mlを室温以下で滴下した。室温で60分間攪拌した後，トリフルオロ酢酸を留去して得た残渣に，エチルアルコール10mlを加えて水を共沸留去した。残渣にエチルエーテル10mlを加え固化，濾取した。得た粉末を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶かし，HP－20カラムクロマトグラフィーで精製し，ソジウム 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（4H，5H－3－（4－ピリジニル）－5－イソオキサゾリニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート21mgを異性体

混合物として得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6）

δ（ｐｐｍ）：５．２（１Ｈ，ｍ），７．２（２Ｈ，ｂｒｓ），７．６（２Ｈ，ｍ），８．６（２Ｈ，ｍ），９．６（１Ｈ，ｍ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；

５５６（Ｍ＋２）$^+$，２７８（Ｍ＋Ｎａ＋２）$^+$，

６００（Ｍ＋Ｎａ＋Ｎａ＋２）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；３４３２，１７６６，１６７２，１６０８，１５４０，１３８６，１０４０ｃｍ$^{-1}$

実施例１８

（１）ｐ－メトキシベンジル ７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（４Ｈ，５Ｈ－３－（４－ピリジニル）－５－イソオキサゾリニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート１４８ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ）を，アルゴン雰囲気下，ジメチルホルムアミド２ｍｌに溶解し，ヨウ化メチルを加え室温で１７時間攪拌した。終了後，溶媒を留去して得られた泡状物にエチルエーテル－ヘキサンを加え固化し，ｐ－メトキシベンジル ７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（４Ｈ，５Ｈ－３－（１－メチル－４－ピリジニオ）－５－イソオキサゾリニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート・ヨージド１６６ｍｇを異性体の混合物としてほぼ定量的に得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6）

δ（ppm）：3．75（3H，s），3．81（3H，s），4．35（3H，s），5．48（1H，m），6．24（1H，m），8．28（2H，dd，J＝14．6，6．7Hz），8．84（1H，s），9．02（2H，d，J＝6．7Hz），9．59（1H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；932（M）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3432，1784，1684，1520，1250，1220，1176，1036，704cm^{-1}

（2）p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（4H，5H－3－（1－メチル－4－ピリジニオ）－5－イソオキサゾリニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート・ヨージド154mgを，アルゴン雰囲気下，塩化メチレン2ml，アニソール1mlに溶解し，トリフルオロ酢酸5mlを10℃～室温で滴下した。室温で60分間攪拌後，溶媒およびトリフルオロ酢酸を留去して得た残渣にエチルエーテル－ヘキサンを加え固化し，濾取した。これを10℃に冷却したトリフルオロ酢酸5mlに加え，更に水2．5mlを室温以下で滴下した。室温で60分間攪拌した後，トリフルオロ酢酸を留去して得た残渣に，エチルアルコール10mlを加えて水を共沸留去した。残渣にエチルエーテル10mlを加え固化，濾取した。得た粉末を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶かし，HP－20カラムクロマトグラフィーで精製し，7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（4H，5H－3－（1－メチル－4－ピリジニ

オ）－５－イソオキサゾリニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート５３ｍｇを異性体の混合物として得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6）

δ（ｐｐｍ）：３．８３（３Ｈ，ｓ），４．３５（３Ｈ，ｓ），５．０３（１Ｈ，ｍ），５．３－５．５（２Ｈ，ｍ），５．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．９Ｈｚ），５．７２（１Ｈ，ｍ），６．７３，６．７９（１Ｈ，ｓ），７．０－７．１（１Ｈ，ｍ），７．２４（２Ｈ，ｂｒｓ），８．２８（２Ｈ，ｍ），９．０４（２Ｈ，ｍ），９．５６（１Ｈ，ｍ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；５７０（Ｍ＋１）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；３４１６，１７７０，１６４２，１６０８，１５３４，１３８６，１０３６，９３２ cm^{-1}

実施例１９

（１）ｐ－メトキシベンジル ７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート４００ｍｇ，無水酢酸ナトリウム６２ｍｇ，及び３８％ホルマリン水０．０９ｍｌのテトラヒドロフラン溶液８ｍｌに，Ｎ－カルバモイルメチルヒドロキシルアミン塩酸塩１２７ｍｇの８０％エタノール水溶液を滴下し，５時間加熱還流した。終了後，溶媒を留去し，得られた残渣を塩化メチレンに溶解した。水及び飽和食塩水で洗浄し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後，溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール（２０：１，ｖ／ｖ）で溶出し，

目的物を含むフラクションを集め，溶媒を留去して，p－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2－カルバモイルメチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル）］－3－セフェム－4－カルボキシラート280mgを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．8－2．0（1H，m），2．3－2．5（1H，m），2．8－3．4（4H，m），3．56（1H，m），3．75（3H，s），3．81（3H，s），3．85（1H，m），4．52（1H，m），5．1－5．3（3H，m），5．7（1H，m），6．1（1H，m），6．67（1H，d，J＝16Hz），6．71（1H，s），6．93（2H，d，J＝8．6Hz），7．2－7．4（17H，m），8．83（1H，s），9．58（1H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；900（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（KBr）；3400，2952，1786，1684，1520，1036，704cm^{-1}

（2）（1）で得た化合物260mgを塩化メチレン6mlおよびアニソール4mlに溶解し，氷冷下，トリフルオロ酢酸10mlを加え，0℃～室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後，エチルエーテルを加え，生じた沈澱を濾取した。得られた粉末を水10mlに懸濁し，氷冷下，トリフルオロ酢酸10mlを加え，0℃～室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後，エチルエーテルを加え，生じた沈澱を濾取した。得られた粉末を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し，HP－20高速液体分取クロマトグラフィーで精製し

て，7β－［（Z）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2－カルバモイルメチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル）］－3－セフェム－4－カルボン酸のナトリウム塩の2種の異性体19A（30mg），19B（25mg）を得た。

理化学的性状（異性体19A）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．96（1H，m），2．46（1H，m），2．8－3．4（4H，m），3．50（1H，d，J＝17．1Hz），3．66（1H，d，J＝17．1Hz），3．84（3H，s），4．4－4．6（1H，m），5．10（1H，d，J＝4．9Hz），5．66（1H，m），5．7－5．9（1H，m），6．67（1H，d，J＝16Hz），6．75（1H，s），6．85（2H，d，J＝16．1Hz），7．12（2H，d，J＝14．2Hz），7．21（1H，m），9．58（1H，d，J＝8．3Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；538（M＋H）$^+$

赤外吸収ペクトル　ν_{max}（KBr）；3546，1768，1670，1394，1040cm^{-1}

理化学的性状（異性体19B）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．94（1H，m），2．3－2．6（1H，m），2．8－3．4（4H，m），3．52（1H，d，J＝17．1Hz），3．69（1H，d，J＝17．1Hz），3．84（3H，s），4．58（1H，m），5．11（1H，d，J＝4．4Hz），5．69（1H，m），5．89（1H，m），

6．74（1H，s），6．87（1H，d，J＝16Hz），
7．12（2H，d，J＝15．1Hz），7．21（1H，m），
9．58（1H，d，J＝8．3Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；538 $(M+H)^+$

赤外吸収ペクトル ν_{max}（KBr）；3480，1774，1676，1388，1040 cm^{-1}

実施例20

（1）p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート400mgをアセトニトリル5mlに溶解し，4－（R，S）－（t－ブトキシカルボニルアミノ）－3－オキソ－1－（メチレン）－1，2－ピラゾリジニウムイリド213mgを加え，5時間加熱還流した。終了後，溶媒を留去し，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール（20：1，v／v）で溶出し，目的物を含むフラクションを集め，溶媒を留去して，p－メトキシベンジル3－［（E）－2－（1R or 1S，6R or 6S）－6－（t－ブトキシカルボニルアミノ）－7－オキソ－2，3，7，6－1H，5H－ピラゾロ［1，2－a］ピラゾール－1－イル）ビニル］－7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－セフェム－4－カルボキシラート215mgを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．38（9H，s），1．8－2．0（1H，

m），2．3－2．7（3H，m），3．1－3．2（1H，m），3．4－3．9（9H，m），4．2－4．6（2H，m），5．1－5．3（3H，m），5．68（1H，m），5．9－6．1（1H，m），6．6－6．8（2H，m），6．93（2H，d，J＝8．6Hz），7．1－7．6（17H，m），8．83（1H，m），9．59（1H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；1011（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3424，2988，1786，1696，1520，1166，1038，704 cm^{-1}

（2）（1）で得た化合物320mgを実施例19（2）と同様の手法を用いて，3－［（E）－2－（1R or 1S，6R or 6S）－6－アミノ－7－オキソ－2，3，7，6－1H，5H－ピラゾロ［1，2－a］ピラゾール－1－イル）ビニル］－7β－［（Z）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－セフェム－4－カルボン酸の異性体20A（30mg），20B（28mg），さらに20A，20Bとは異なる2つの異性体の36：64の混合物12C（58mg）を得た。

理化学的性状（異性体20A）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．98（1H，m），2．3－2．7（3H，m），3．23（1H，m），3．47（1H，d，J＝17．1Hz），3．60（1H，d，J＝17．1Hz），3．81（1H，m），3．84（3H，s），4．01（1H，m），4．45（1H，m），5．08（1H，d，J＝4．9Hz），5．6

－5．8（2H，m），6．74（1H，s），6．90（2H，d，J＝8．6Hz），7（1H，d，J＝15．6Hz），7．22（2H，s），9．58（1H，d，J＝7．9Hz）．

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；549（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3424，2988，1786，1696，1520，1166，1038，704 cm^{-1}

理化学的性状（異性体20B）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．94（1H，m），2．4－3．2（4H，m），3．48（1H，d，J＝17．1Hz），3．63（1H，d，J＝17．1Hz），3．84（3 H，s），4．06（1 H，m），4．39（1H，m），5．10（1H，d，J＝4．9Hz），5．65（1H，m），5．76（1H，dd，J＝6．7，9．1Hz），6．74（1H，s），6．90（1H，d，J＝16．1Hz），7．21（1H，m），9．58（1H，d，J＝7．9Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；549（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3452，1768，1674，1540，1388，1040 cm^{-1}

理化学的性状（2種の異性体36：64の混合物20C）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．8－2．0（1H，m），2．3－3．1（4H，m），3．2－4．0（7H，m），4．3－4．5（1H，m），5．0－5．1（1H，m），5．6－5．8（2H，m），6．74（1H，s），6．8－7．1（1H，m），7．

２（２Ｈ，ｓ），９．５－９．６（１Ｈ，ｍ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；５４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３４５６，１７６８，１６８４，１５３８，１３９０，１０３８ｃｍ$^{-1}$

実施例２１

（１）［７－（２－トリチルアミノチアゾール－４－イル）－２－メトキシイミノ－２－アセトアミド－４－（ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル）－３－セフェム－３－イルメチル］トリフェニルホスホニウム　ヨージド３４４１ｍｇをクロロホルム１００ｍｌに溶解し，これに１Ｎ－ＮａＯＨ１２ｍｌを加え，１０分攪拌した。これに飽和食塩水を加えた後有機層を分離し，無水硫酸ナトリウムで乾燥した。５－ホルミル－２－イソオキサゾリジン１．３８ｇのクロロホルム溶液を上記溶液に加え，室温下終夜攪拌した。反応液を水，飽和食塩水で洗浄後，無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール（１００：０～９９：１～９５：５，ｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を留去してｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ，Ｚ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート５１７ｍｇを得た。このものは，（Ｅ，Ｚ）及びイソオキサゾール５位の（ＲＳ）に由来する異性体の混合物であった。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：１．７－２．０（１Ｈ，ｍ），２．３－２．７

（5H, m），3．1（1H, m），3．50（1H, m），3．74（3H, s），3．80（3H, s），4．2－4．7（1H, m），5．1－5．2（2H, m），5．20－5．25（1H, m），5．48－5．57（1H, m），5．70（1H, m），6．2（1H, m），6．71（1H, s），6．9（2H, m），7．2－7．7（17H, m），8．84（1H, s），9．56（1H, d）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；857（M＋H）$^+$

（2）（1）で得られた化合物261mgを，アルゴン雰囲気下塩化メチレン5ml，アニソール0．2mlに溶解し，10℃に冷却後，トリフルオロ酢酸5mlを加えて，10℃～室温で60分間攪拌した。減圧下塩化メチレン及びトリフルオロ酢酸をいったん留去したのち，ふたたび10℃にしてトリフルオロ酢酸5ml及び水3mlを加え1時間攪拌した。終了後，溶媒を留去し，残渣にエチルエーテルを加えることにより粗生成物を得た。粗生成物中のE／Z比は分析高速液体分取クロマトグラフィーにより1：4であった。この粗生成物を高速液体分取で精製し，7β－［（Z）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（Z）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボン酸（異性体21A，21B）を得た。室温ではNMR上，どちらもそれぞれ2つのコンフォーマーが観測された。

理化学的性状（異性体21A）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．85（1H, m），2．30（1H, m），2．51（3H, s），3．13（1H, m），3．45（1H,

m），3．46（1H，ABq，J＝17Hz），3．60（1H，ABq，J＝17Hz），3．84（3H，s），4．51及び4．76（各々0．5H，m），5．17（1H，d，J＝5Hz），5．43（1H，dd，J＝12，10Hz），5．73（1H，dd，J＝8，5Hz），6．31（1H，m），6．74（1H，s），7．2（1H，m），9．59（1H，d，J＝8Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；495（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3424，1722，1670，1610，1538，1388，1354，1040 cm^{-1}

理化学的性状（異性体21B）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．90（1H，m），2．3（1H，m），2．50（3H，m），2．55（1H，m），3．14（1H，m），3．37（2H，m），3．71（2H，m），3．85（3H，s），4．58及び4．86（各々0．5H，m），5．09（1H，d，J＝5Hz），5．30（1H，m），5．61（1H，dd，J＝8，5Hz），6．52（1H，m；80℃加温下では1H，d，J＝13Hz），6．75（1H，s），7．21（1H，m），9．55（1H，d，J＝8Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；495（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3432，1772，1670，1606，1540，1394，1356，1040 cm^{-1}

実施例22

実施例21（1）で得た化合物227mgをジメチルホルムアミ

ド4ｍｌに溶解し，これにヨウ化メチル５０μｌを加え室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去することにより得られた固体を塩化メチレン5ｍｌに溶解し，これにアニソール０．２ｇ及びトリフルオロ酢酸５ｍｌを加え，室温で１時間攪拌した。次いで減圧下塩化メチレンを留去し，反応液を１０℃に冷却し，トリフルオロ酢酸８ml及び水３ｍｌを加え１時間攪拌する。水及びトリフルオロ酢酸を留去し，得られた残渣にエチルエーテルを加え固化させ，濾取，乾燥する事により１６５ｍｇの粗生成物を得た。このものを高速液体クロマトグラフィーで精製し，７β－［（Ｚ）－２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（メトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｚ）－２－（２，２－ジメチル－５－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシレート（異性体２２Ａ，２２Ｂ）を得た。

理化学的性状（異性体２２Ａ）

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6＋CD_3OD，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：２．５－２．８（２Ｈ，ｍ），３．３６（１Ｈ，ＡＢｑ，Ｊ＝１７Ｈｚ），３．５３（３Ｈ，ｓ），３．５６（３Ｈ，ｓ），３．６９（１Ｈ，ＡＢｑ，Ｊ＝１７Ｈｚ），３．９０（３Ｈ，ｓ），４．０７（１Ｈ，ｍ），４．２０（１Ｈ，ｍ），５．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ），５．３９（１Ｈ，ｍ），５．４４（１Ｈ，ｍ），５．６８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ），６．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ），６．８０（１Ｈ，ｓ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；５０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３４８８，１７７０，１６６６，１６０８，１５３８，１３８８，１３５６，１０３８

cm^{-1}

理化学的性状（異性体２２Ｂ）

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：２．５－２．８（２Ｈ，ｍ），３．３０（１Ｈ，ＡＢｑ，Ｊ＝１７Ｈｚ），３．５１（３Ｈ，ｓ），３．５４（３Ｈ，ｓ），３．６１（１Ｈ，ＡＢｑ，Ｊ＝１７Ｈｚ），３．８３（１Ｈ，ｓ），４．０３（１Ｈ，ｍ），４．１８（１Ｈ，ｍ），５．０７（１Ｈ，ｄ，１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５Ｈｚ），５．３４（１Ｈ，ｍ），５．４８（１Ｈ，ｍ），５．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８，５Ｈｚ），６．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ），７．２１（１Ｈ，ｓ），９．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；５０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３４３２，１７７６，１６６２，１６０８，１５４０，１４６４，１３９２，１３６０，１０４０cm^{-1}

実施例２３

（１）実施例５で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－１－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート９２５ｍｇ（１ｍｍｏｌ），酢酸ナトリウム１２３ｍｇ（１ｍｍｏｌ），および３８％ホルマリン水溶液０．１７ｍｌ（２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液２０ｍｌに，Ｎ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩１２６ｍｇ（１．５ｍｍｏｌ）の８０％エタノール水溶液２．５ｍｌを滴下し，室温下３０分，更に加熱還流下３時間攪拌した。終了後，生じた不溶物を濾去した後，

溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール（15：1，v／v）で溶出し，目的物を含むフラクションを集め，溶媒を留去してp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－tert－ブトキシカルボニル－1メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート800mg（81．3％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．3－1．4（15H，m），1．8－2．1（1H，m），2．3－2．7（5H，m），3．13（1H，m），3．55（1H，m），3．74（3H，s），3．84（1H，m），4．3－4．7（1H，m），5．1－5．3（3H，m），5．7（1H，m），6．0－6．2（1H，m），6．66（1H，d，J＝15．6Hz），6．69（1 H，s），6．93（2H，d，J＝6．8Hz），7．1－7．4（17H，m），8．80（1H，s），9．35（1H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル；m／z ：999（M－1）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3420，2992，1790，1728，1690，1520，1372，1306，1252，1146，704 cm^{-1}

（2）（1）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－tert－ブトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジ

ニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート492mg（0．5mmol）のジメチルホルムアミド溶液6mlに，ヨウ化メチル355mg（2．5mmol）を滴下し，室温下一夜攪拌した。溶媒を留去し，得られた残渣をエチルエーテルで固化して，p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－tert－ブトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート・ヨージド560mgを定量的に得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．2－1．6（15H，m），2．5－2．6（1H，m），2．7－3．0（1H，m），3．4－3．7（8H，m），3．76（3H，m），3．88（1H，d，J＝16．0），4．0－4．3（2H，m），5．1－5．3（3H，m），5．73（1H，m），6．21（1H，m），6．69（1H，s），6．84（1H，d，J＝15．6Hz），6．94（2H，d，J＝8．3Hz），7．1－7．5（17H，m），8．80（1H，s），9．37（1H，d，J＝7．8Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル；m／z ：985（M＋1）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3432，2992，1788，1726，1686，1520，1388，1372，1306，1250，1222，1178，1146，970，704 cm^{-1}

（3）（2）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）

－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－tert－ブトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート・ヨージド530mg（0．47mmol）を塩化メチレン9mlおよびアニソール6mlに溶解し，氷冷下，トリフルオロ酢酸15mlを加え，0℃～室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後，得られた残渣にエチルエーテルを加え，生じた固体を濾取した。得られた粉末を水15mlに懸濁させ，氷冷下，トリフルオロ酢酸15mlを加え，室温下1時間攪拌した。溶媒を留去した後，得られた残渣にエチルエーテルを加え，生じた粉末を濾取した。得られた粉末を水に溶解し，HP－20，高速液体クロマトグラフィーで精製して，7β－［（Z）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（1－カルボキシ－1－メチルエトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラートの2種の異性体23A52mg，23B37mgを得た。

理化学的性状（異性体23A）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．44（3H，s），1．46（3H，s），2．4－2．6（1H，m），2．75（1H，m），3．3－3．7（9H，m），4．0－4．3（2H，m），5．08（1H，d，J＝4，9Hz），5．21（1H，m），5．6－5．8（2H，m），6．73（1H，s），7．07（1H，d，J＝15．6Hz），7．26（2H，brs），9．7－10．0（1H，brs）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル；m／z ：５８１（M＋１）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；３４５２，３０５２，１７７４，１６７０，１５９８，１５４０，１４７０，１３９２，１１６４，９８０ｃｍ$^{-1}$

理化学的性状（異性体２３Ｂ）

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：１．４２（３Ｈ，ｓ），１．４７（３Ｈ，ｓ），２．４－２．７（２Ｈ，ｍ），３．４－３．７（９Ｈ，ｍ），４．０７（１Ｈ，ｍ），４．２５（１Ｈ，ｍ），５．１２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４，９Ｈｚ），５．３５（１Ｈ，ｍ），５．６３（１Ｈ，ｍ），５．７０（１Ｈ，ｍ），６．７２（１Ｈ，ｓ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），７．２３（２Ｈ，ｂｒｓ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル；m／z ：５８１（M＋１）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；３４４８，３０５２，１７７２，１６７２，１５９８，１５３８，１４７０，１３９４，１１６４，９８０ｃｍ$^{-1}$

実施例２４

（１）実施例７で得られたｐ－メトキシベンジル ７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－１，３－ブタジエニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート８１６ｍｇ（１ｍｍｏｌ）を出発原料として，実施例１２（１）と同様の手法を用いて，ｐ－メトキシベンジル ７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート６３０ｍｇ

（７２．０％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：1．７－2．１（1Ｈ，ｍ），2．３－2．８（5Ｈ，ｍ），３．１３（1Ｈ，ｍ），３．５７（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝17．6Ｈｚ），３．７５（3Ｈ，ｓ），３．８３（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝17．6Ｈｚ），４．２－４．７（1Ｈ，ｍ），５．１－５．３（3Ｈ，ｍ），５．６２（1Ｈ，ｓ），５．６９（1Ｈ，ｍ），５．７６（1Ｈ，ｓ），６．０９（1Ｈ，ｍ），６．６－６．８（1Ｈ，ｍ），６．８９（1Ｈ，ｓ），６．９３（2Ｈ，ｄ，Ｊ＝7．8Ｈｚ），７．２－７．５（17Ｈ，ｍ），８．９２（1Ｈ，ｓ），９．７－９．９（1Ｈ，ｍ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル；ｍ／ｚ：８７５（Ｍ＋１）$^+$

赤外吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３４１２，２９７２，１７８６，１７２６，１６８４，１６１６，１５２０，１３８８，１３０６，１２５０，１２２０，１０９８，９８８，７０２ｃｍ$^{-1}$

（２）（１）で得られたｐ－メトキシベンジル　7β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－１－メチル－１－メトキシ－エトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート４３８ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）を出発原料として，実施例１３（１）と同様の手法を用いて，ｐ－メトキシベンジル　7β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２，２－ジメチル－５－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート・ヨージド５１０

ｍｇを定量的に得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：２．５－３．０（２Ｈ，ｍ），３．４－３．７（８Ｈ，ｍ），３．７５（３Ｈ，ｓ），３．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ），４．０－４．３（２Ｈ，ｍ），５．１－５．３（３Ｈ，ｍ），５．６３（１Ｈ，ｓ），５．７３（１Ｈ，ｍ），５．７７（１Ｈ，ｓ），６．１９（１Ｈ，ｍ），６．８９（１Ｈ，ｓ），６．９５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．１－７．５（１７Ｈ，ｍ），８．９３（１Ｈ，ｓ），９．７８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル；ｍ／ｚ：８８９（Ｍ－Ｉ）$^+$

赤外吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３４５６，２９７６，１７８６，１７２４，１６７０，１６１６，１５２０，１３９０，１２５０，１２２０，１２２２，１１７８，１０９８，９８４，７０４ｃｍ$^{-1}$

（３）（２）で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２，２－ジメチル－５－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラート・ヨージド５００ｍｇ（０．４９ｍｍｏｌ）を出発原料として，実施例１３（２）と同様の手法を用いて，７β－［（Ｚ）－２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－３－［（Ｅ）－２－（２，２－ジメチル－５－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－３－セフェム－４－カルボキシラートの２つの異性体２４Ａ，２４Ｂをそれぞれ８５

mg，87mg得た。

理化学的性状（異性体24A）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．4－3．0（2H，m），3．2－3．6（8H，m），4．0－4．3（2H，m），5．07（1H，d，J＝4．9Hz），5．21（1H，m），5．5－5．7（3H，m），5．80（1H，s），6．19（1H，m），6．91（1H，s），7．10（1H，d，J＝15．6Hz），7．30（2H，brs），9．77（1H，d，J＝8．4Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル；m／z：527（M＋1）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3448，1770，1670，1612，1540，1388，1098，984 cm^{-1}

理化学的性状（異性体24B）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．4－3．0（2H，m），3．2－3．6（8H，m），4．0－4．3（2H，m），5．08（1H，d），J＝4．9Hz），5．20（1H，m），5．5－5．7（3H，m），5．80（1H，s），6．19（1H，m），6．90（1H，s），7．10（1H，d，J＝15．6Hz），7．29（2H，brs），9．77（1H，d，J＝8．4Hz）．

正イオン－FAB－マススペクトル；m／z：527（M＋1）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3456，2940，1774，1674，1612，1540，1390，1098，970 cm^{-1}

実施例25

（1）実施例6で得られたp－メトキシベンジル　7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－1，3－ブタジエニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート856mg（1mmol）を出発原料として，実施例12（1）と同様の手法を用いて，p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－2－（（RS）－2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート640mg（70．0％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．39（6H，s），1．7－2．1（1H，m），2．2－2．8（5H，m），3．0－3．3（4H，m），3．5－3．7（1H，m），3．75（3H，s），3．86（1H，d，J＝17．6Hz），4．2－4．7（1H，m），5．1－5．3（3H，m），5．68（1H，s），6．09（1H，m），6．6－6．8（2H，m）；6．93（2H，d，J＝7．8Hz），7．2－7．5（17H，m），8．86（1H，s），9．5－9．6（1H，m）

正イオン－FAB－マススペクトル；m／z：915（M＋1）$^+$

赤外吸収スペクトル　ν_{max}（KBr）；3416，3072，3004，2968，1788，1726，1688，1618，1520，1376，1306，1452，1376，1306，1250，1218，1178，1156，1070，958，8

94，754，702cm^{-1}

（2）（1）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－2－（（RS）2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート458mg（0．5mmol）を出発原料として，実施例13（1）と同様の手法を用いて，p－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド ］－3－［（E）－2－（（RS）－2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート・ヨージド520mgを定量的に得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．39（6H，s），2．5－2．9（2H，m），3．11（3H，s），3．4－3．7（8H，m），3．76（3H，s），3．93（1H，d，J＝17．6Hz），4．0－4．3（2H，m），5．1－5．3（3H，m），5．70（1H，m），6．20（1H，m），6．73（1H，s），6．84（1H，d，J＝15．6Hz），6．94（2H，d，J＝7．8Hz），7．1－7．5（17H，m），8．87（1H，s），9．54（1H，d，J＝7．8Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル；m／z：929（M－I）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3448，3012，1786，1728，1672，1618，1520，1388，

1250，1220，1180，1068，976，894，754，704cm^{-1}

（3）（2）で得られたp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（2－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノ アセトアミド］－3－［（E）－2－（（RS）－2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート・ヨージド500mg（0．47mmol）を出発原料として，実施例13（2）と同様の手法を用いて，7β－［（Z）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（ヒドロキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート（化合物25A）35mg，7β－［（E）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（ヒドロキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート（化合物25B）20mgを得た。

理化学的性状（化合物25A）

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．4－2．6（1H，m），2．7－2．9（1H，m），3．2－3．6（8H，m），4．0－4．3（2H，m），5．03（1H，m），5．18（1H，m），5．5－5．7（2H，m），5．80（1H，s），6．65（1H，s），6．91（1H，s），7．0－7．2（3H，s），9．40（1H，d，J＝7．8Hz），11．33（1H，brs）．

正イオン－FAB－マススペクトル；m／z：495（M＋1）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；３４４８，３０４８，１７７２，１６０８，１５４０，１３９４，１１８４，１０４８，９７０ｃｍ$^{-1}$

理化学的性状（化合物２５Ｂ）

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：２．４－２．６（１Ｈ，ｍ），２．６－２．９（１Ｈ，ｍ），３．２－３．６（８Ｈ，ｍ），４．０－４．３（２Ｈ，ｍ），５．０４（１Ｈ，ｍ），５．２１（１Ｈ，ｍ），５．５－５．７（２Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），７．２０（２Ｈ，ｓ），７．５０（１Ｈ，ｓ），９．２７（１Ｈ，ｍ），１２．６１（１Ｈ，ｍ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル；ｍ／ｚ：４９５（Ｍ＋１）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；３４４８，２３６０，１７６８，１６７２，１６１０，１５３４，１３９４，１１８０，１００４，９７０ｃｍ$^{-1}$

実施例２６

（１）実施例８で得られた化合物３５１ｍｇ（０．４９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン８ｍｌに溶解し，これに酢酸ナトリウム６０ｍｇ（０．７３５ｍｍｏｌ），３８％ホルマリン水０．０７７ｍｌ（０．９８ｍｍｏｌ）を加えた．Ｎ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩６２ｍｇ（０．７３５ｍｍｏｌ）を８０％エタノール水に溶解したものを上記溶液に氷冷下滴下し，そののち３時間加熱還流した。終了後，溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し，クロロホルム－メタノール（１００：２，ｖ／ｖ）で溶出し目的物を含むフラクションを集め，溶媒を留去して４－メトキシベンジル　７β－［（Ｚ）－２－（５－ｔｅｒｔ－ブトキシカル

ボニルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（1－メチル－1－メトキシ）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－2－（（RS）－2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート244mg を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．46（6H，s），1．51（9H，s），1．8－2．0（1H，m），2．3－2．7（3H，m），2．5（3H，s），3．16（2H，m），3．28及び3．31（3H，各々s），3．58（1H，ABq），3．76（3H，s），3．90（1H，ABq），4．2－4．6（1H，m），5．19－5．24（3H，m），5．88（1H，q，J＝5，8Hz），6．1（1H，m），6．64（1H，d，J＝15Hz），6．94，7．36（4H，ABq），9．68（1H，m），12．4（1H，brs）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；774（M＋H）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；1790，1722，1548，1520，1374，1250，1222，1176，1156 cm^{-1}

（2）（1）で得られた化合物230mg（0．30mmol）をDMF4mlに溶解しこれにヨウ化メチル93μl（1．5mmol）を加え室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し，残渣にエチルエーテルを加え，固体を濾取，乾燥することによりp－メトキシベンジル 7β－［（Z）－2－（5－tert－ブトキシカルボニルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－

（1－メトキシ－1－メチル）エトキシイミノアセトアミド］－3－［（E）－2－（（RS）－2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート　ヨージド251mgを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．46（6H，s），1．51（9H，s），2．5（1H，m），2．8（1H，m），3．16（3H，s），3．54（1H，ABq），3．6（6H，m），3．76（3H，s），3．9（1H，ABq），4．0－4．3（2H，m），5．1－5．2（4H，m），5．9（1H，m），6．2（1H，m），6．84（1H，d，J＝16Hz），6．95（2H，ABq，J＝8Hz），7．36（2H，ABq，J＝8Hz），9．70（1H，d，J＝8Hz）

正イオン－FAB－マススペクトル：m／z；788（M－I）$^+$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（KBr）；1788，1720，1552，1388，1248，1154cm^{-1}

（3）（2）で得られた化合物251mg（0．27mmol）及びアニソール0．2mlを塩化メチレン2mlに溶解し，これにトリフルオロ酢酸2mlを加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し，残渣に再びトリフルオロ酢酸2ml及び塩化メチレン4mlを加え，室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し，残渣にエチルエーテルを加えて粗生成物167mgを得た。このものをHP－20カラムクロマトグラフィーで精製することにより7β－［（EZ）－2－（5－アミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－ヒドロキシイミノアセトアミド］－3－［（E）

－2－（（ＲＳ）－2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート１３５ｍｇを得た。このものを更に高速液体クロマトグラフィーで精製して上記化合物オキシムのＥ，Ｚに由来する2つの成分（２６Ａ，２６Ｂ）を得た。これらはイソオキサゾリジン5位に由来するジアステレオマーの混合物であった。

理化学的性状（成分２６Ａ）

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：2．6－2．7（2Ｈ，ｍ），3．3－3．6（8Ｈ，ｍ），4．0－4．18（2Ｈ，ｍ），5．01，5．04（1Ｈ，各々ｄ，Ｊ＝5Ｈｚ），5．18－5．20（1Ｈ，ｍ），5．56－5．66（1Ｈ，ｍ），7．08（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝16Ｈｚ），8．06（2Ｈ，ｂｒｓ），9．38（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝8Ｈｚ），11．95（1Ｈ，ｂｒｓ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；496（Ｍ＋Ｈ）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；3416，1770，1670，1604，1526，1392，1178ｃｍ$^{-1}$

理化学的性状（成分２６Ｂ）

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：2．7－2．8（2Ｈ，ｍ），3．4－3．7（8Ｈ，ｍ），4．07－4．18（2Ｈ，ｍ），5．04及び5．05（1Ｈ，各々ｄ，Ｊ＝5Ｈｚ），5．19－5．21（1Ｈ，ｍ），5．19－5．21（1Ｈ，ｍ），5．58－5．66（2Ｈ，ｍ），7．10（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝16Ｈｚ），8．07（1Ｈ，ｓ），8．78（1Ｈ，ｄ，Ｊ＝8Ｈｚ），12．7（1Ｈ，ｂｒｓ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；４９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

赤外線吸収スペクトル　ν_{max}（ＫＢｒ）；３４３２，１７７０，１６８０，１６０６，１５１８，１３９４，１３５６ｃｍ$^{-1}$

実施例２７

（１）参考例１０で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－〔（Ｚ）－２－（５－トリチルアミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－３－〔（Ｅ）－４－ジフェニルホスホリルオキシ－２－ブテニル〕－３－セフェム－４－カルボキシラート１．４ｇ（１．３ｍｍｏｌ）を出発原料として，実施例４と同様の手法を用いて，ｐ－メトキシベンジル　７β－〔（Ｚ）－２－（５－トリチルアミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－３－〔（Ｅ）－１，３－ブタジエニル〕－３－セフェム－４－カルボキシラート８４０ｍｇ（７９．１％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：３．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ），３．７５（３Ｈ，ｓ），３．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ），５．０９－５．２０（１Ｈ，ｍ），５．１９（２Ｈ，ｓ），５．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），５．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ），５．７０（１Ｈ，ｓ），５．８０（１Ｈ，ｍ），５．８４（１Ｈ，ｓ），６．３－６．４５（１Ｈ，ｍ），６．３４－６．７６（２Ｈ，ｍ），６．９４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２－７．４（１７Ｈ，ｍ），９．７５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），１０．０８（１Ｈ，ｓ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；８１７（Ｍ＋１）$^{+}$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3308，3040，2980，1780，1698，1616，1520，1450，1390，1366，1306，1250，1222，1168，1124，1076，1004，756，702 cm^{-1}

実施例28

（1）実施例27で得られたp－メトキシベンジル 7β－〔（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－3－〔（E）－1，3－ブタジエニル〕－3－セフェム－4－カルボキシラート810mg（0．99mmol）を出発原料として，実施例14（1）と同様の手法を用いて，p－メトキシベンジル 7β－〔（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－3－〔（E）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル〕－3－セフェム－4－カルボキシラート678mg（78．2％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：1．7－2．1（1H，m），2．2－2．8（5H，m），3．13（1H，m），3．55（1H，m），3．75（3H，s），3．84（1H，m），4．2－4．7（1H，m），5．0－5．3（3H，m），5．70（1H，s），5．79（1H，m），5．84（1H，s），6．08（1H，m），6．6－6．7（1H，m），6．93（2H，d，J＝8．8Hz），7．1－7．4（17H，m），9．75（1H，m），10．08（1H，s）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；８７６（Ｍ＋１）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；３４１６，２９７６，１７８８，１７２４，１６９６，１６１６，１５２０，１４５０，１３９２，１３７２，１３０６，１２５０，１２２２，１１７８，１１２４，１０７６，１００６，７５４，７０２ｃｍ$^{-1}$

（２）（１）で得られたｐ－メトキシベンジル　７β－〔（Ｚ）－２－（５－トリチルアミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－３－〔（Ｅ）－２－（２－メチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル〕－３－セフェム－４－カルボキシラート６４０ｍｇ（０．７３ｍｍｏｌ）を出発原料として，実施例１４（２）と同様の手法を用いて，ｐ－メトキシベンジル　７β－〔（Ｚ）－２－（５－トリチルアミノ－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－２－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－３－〔（Ｅ）－２－（２，２－ジメチル－５－イソオキサゾリジニル）ビニル〕－３－セフェム－４－カルボキシラート・ヨージド７００ｍｇ（９４．２％）を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，ＴＭＳ内部標準）

δ（ｐｐｍ）：２．４－２．６（１Ｈ，ｍ），２．７－２．９（１Ｈ，ｍ），３．４－３．７（７Ｈ，ｍ），３．７５（３Ｈ，ｍ），３．８－３．９（１Ｈ，ｍ），４．０－４．３（２Ｈ，ｍ），５．１－５．３（３Ｈ，ｍ），５．７０（１Ｈ，ｓ），５．８－５．９（２Ｈ，ｍ），６．１－６．３（１Ｈ，ｍ），６．８４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），６．９４（２Ｈ，ｍ），７．２－７．５（１７Ｈ，ｍ），９．７６（１Ｈ，ｍ），１０．０９（１Ｈ，ｓ）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；８９０（Ｍ＋１）$^+$

赤外線吸収スペクトル ν_{max}（KBr）；3464，3040，2976，1786，1724，1684，1616，1520，1452，1394，1366，1306，1250，1222，1178，1124，1074，1004，860，756，704 cm^{-1}

（3）（2）で得られたp－メトキシベンジル 7β－〔（Z）－2－（5－トリチルアミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－3－〔（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル〕－3－セフェム－4－カルボキシラート・ヨージド690mg（0．68mmol）を出発原料として，実施例14（3）と同様の手法を用いて，7β－〔（Z）－2－（5－アミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－フルオロメトキシイミノ）アセトアミド〕－3－〔（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル〕－3－セフェム－4－カルボキシラートの2種の異性体A81mg，B115mgを得た。

理化学的性状

異性体28A

核磁気共鳴スペクトル（DMSO－d_6，TMS内部標準）

δ（ppm）：2．43－2．6（1H，m），2．65－2．8（1H，m），3．3－3．6（8H，m），4．0－4．23（2H，m），5．04（1H，d，J＝4．9Hz），5．20（1H，m），5．55－5．65（2H，m），5．72（1H，s），5．86（1H，s），7．10（1H，d，J＝15．6Hz），8．24（2H，s），9．71（1H，d，J＝8．3Hz）

正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；５２８（Ｍ＋１）$^+$

赤外吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；３４４８，３０５６，１７７２，１６７６，１６１０，１５３２，１４５４，１３９８，１３５４，１１８０，１１４４，１０８６，１０６４，９９２，８６４ｃｍ$^{-1}$

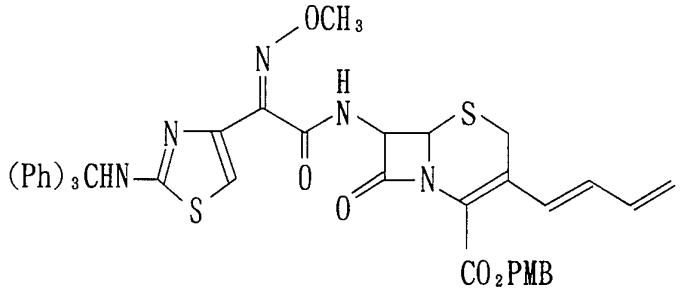
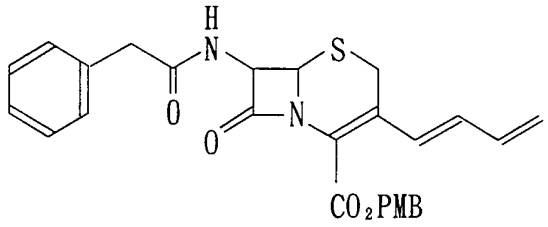
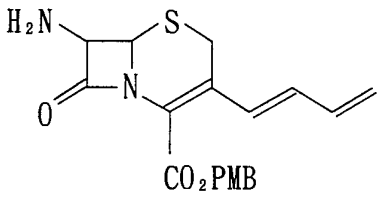
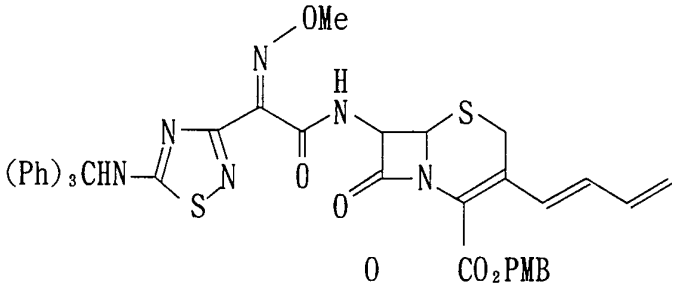
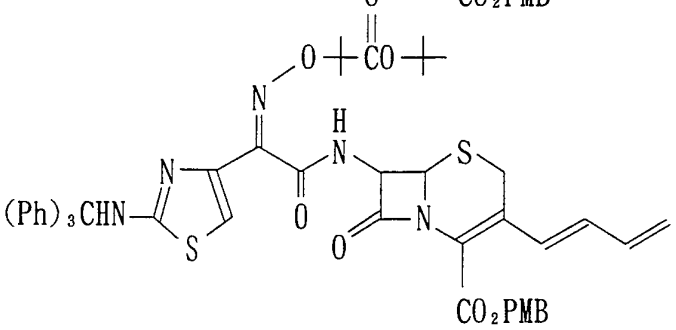
異性体２８Ｂ

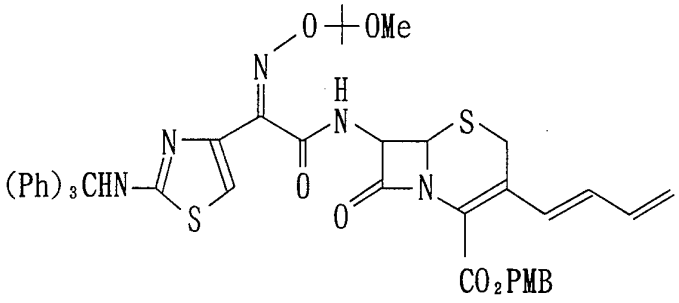
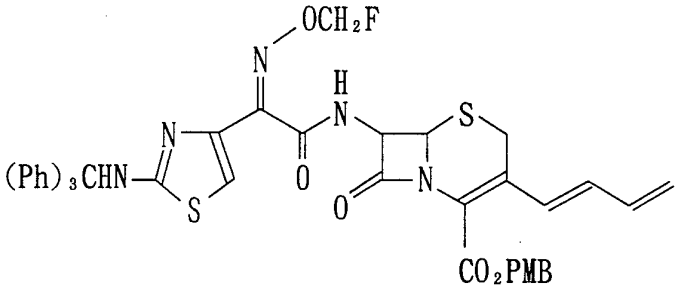
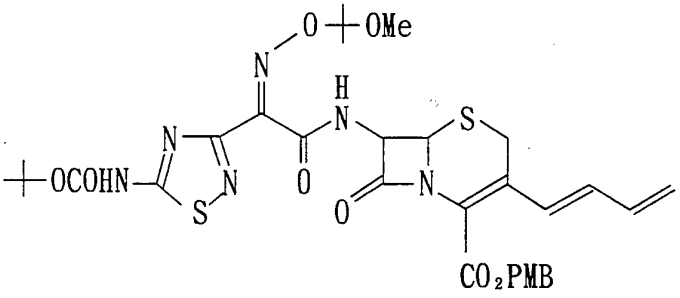
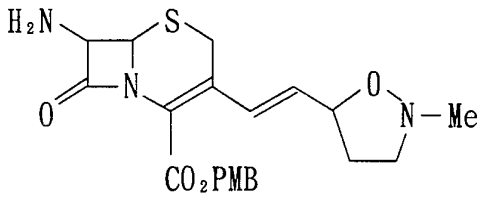
核磁気共鳴スペクトル（ＤＭＳＯ－d_6，ＴＭＳ内部標準）

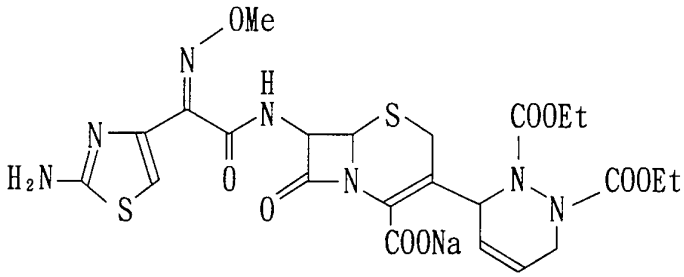
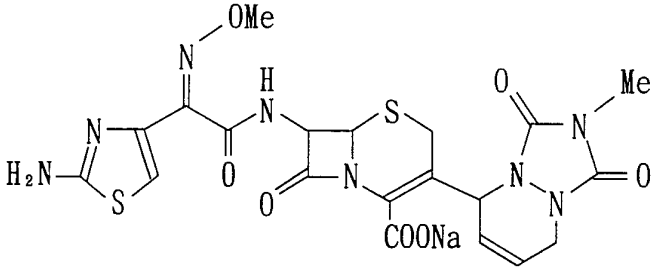
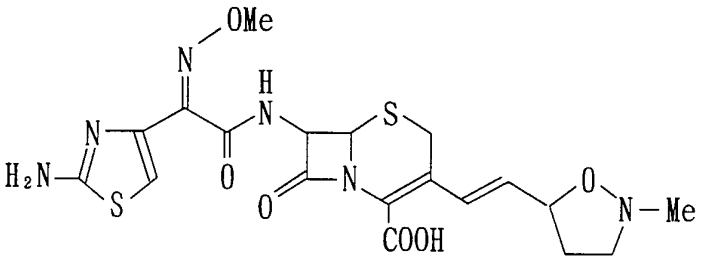
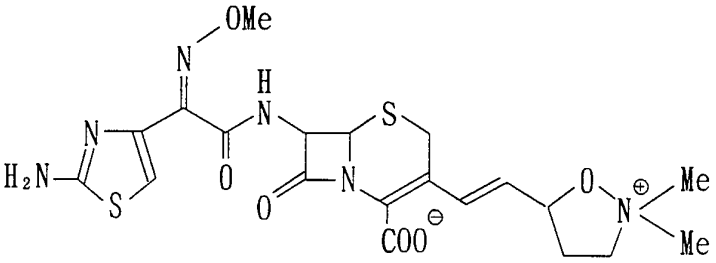
δ（ｐｐｍ）：２．４５－２．６（１Ｈ，ｍ），２．６８－２．８（１Ｈ，ｍ），３．３－３．７（９Ｈ，ｍ），４．０－４．２３（２Ｈ，ｍ），５．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），５．１９（１Ｈ，ｍ），５．５５－５．６６（２Ｈ，ｍ），５．７２（１Ｈ，ｓ），５．８６（１Ｈ，ｓ），７．０９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），８．２６（１Ｈ，ｓ），９．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）

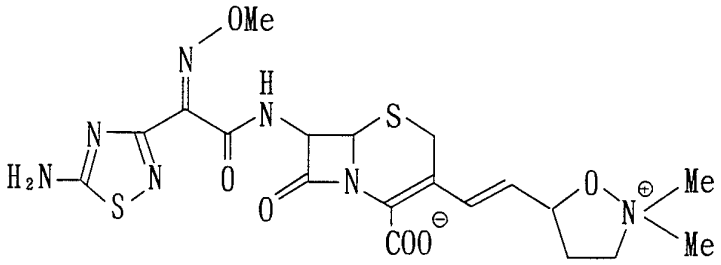
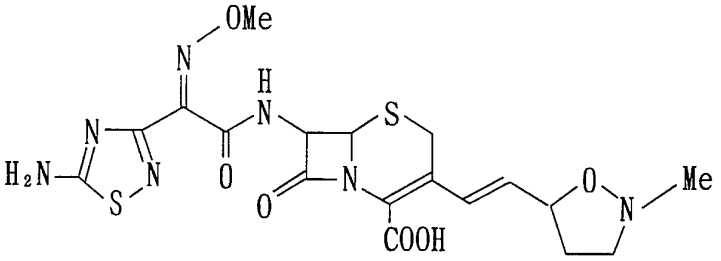
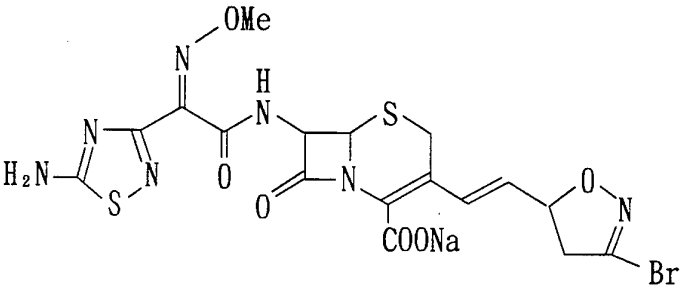
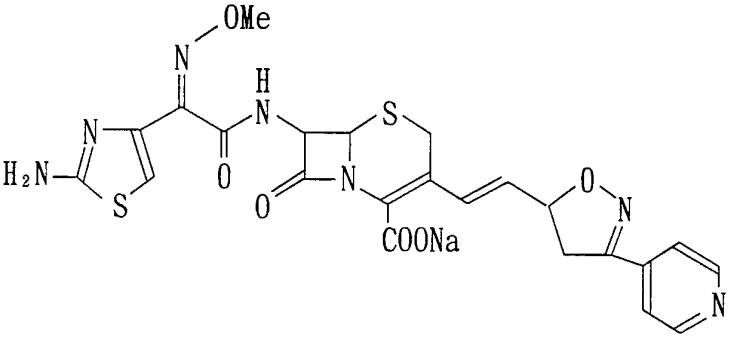
正イオン－ＦＡＢ－マススペクトル：ｍ／ｚ；５２８（Ｍ＋１）$^+$

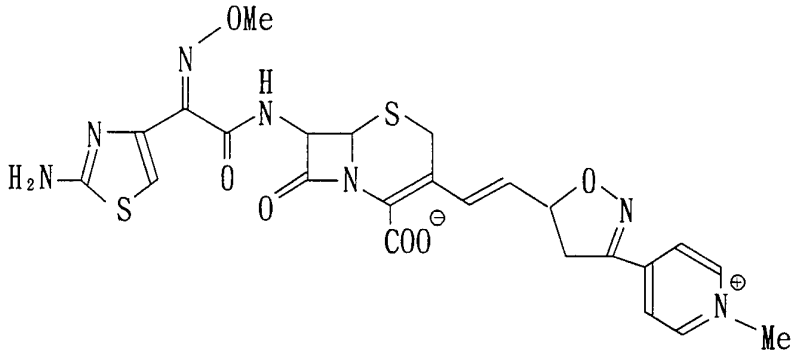
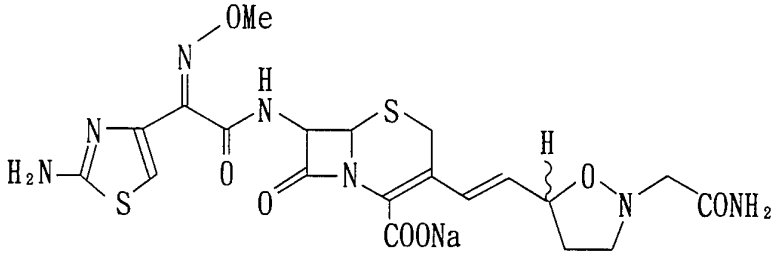
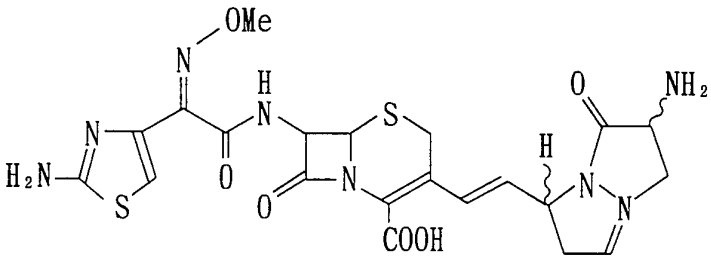
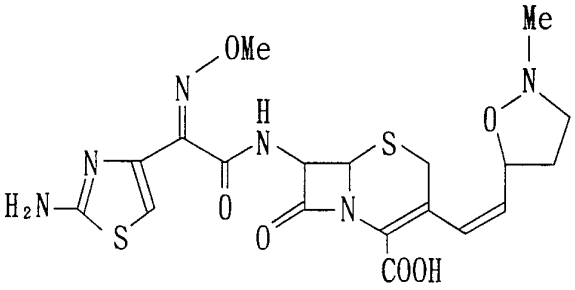
赤外吸収スペクトル ν_{max}（ＫＢｒ）；３４５２，１７７０，１６７４，１６１０，１５３２，１４６４，１３９８，１３５４，１１８２，１１４０，１０８８，１０６２，９９８，８６０ｃｍ$^{-1}$

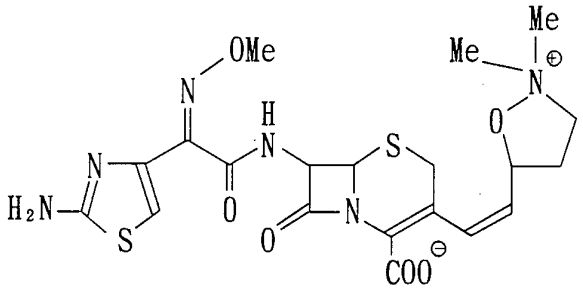
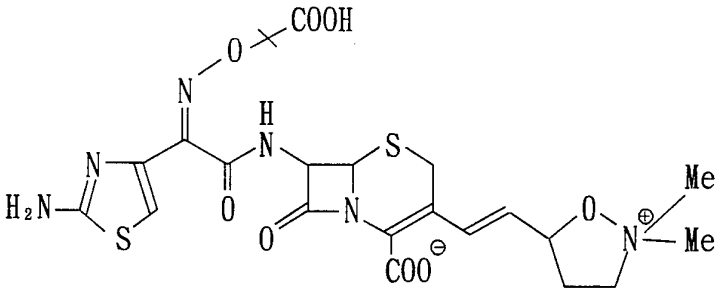
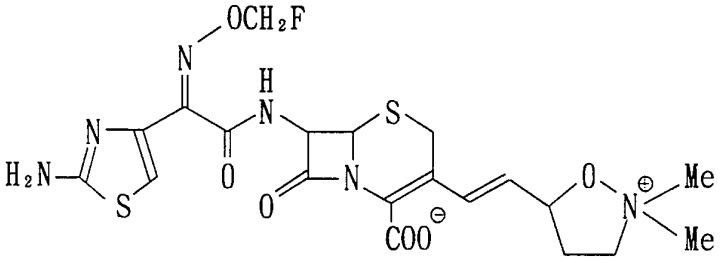
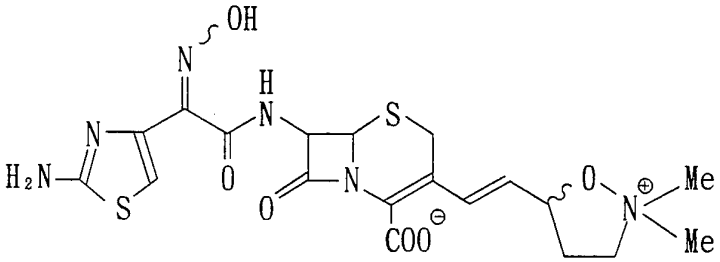
実施例No.	化　学　構　造　式
1	
2	
3	
4	
5	

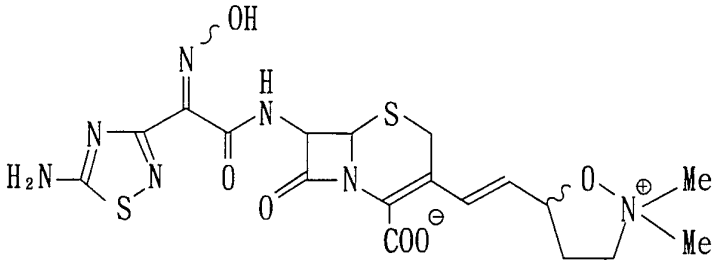
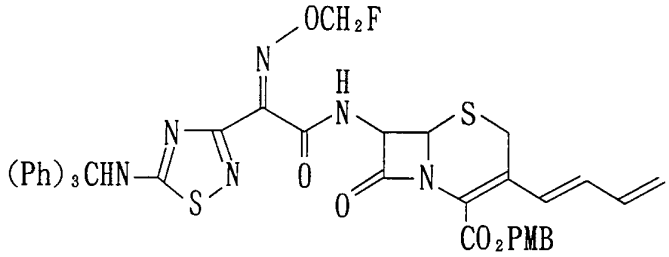
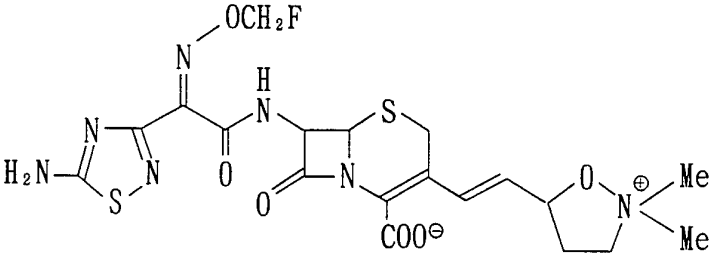
実施例No.	化学構造式
6	
7	
8	
9	

実施例No.	化　学　構　造　式
10	
11	
12	
13	

実施例No.	化　学　構　造　式
14	
15	
16	
17	

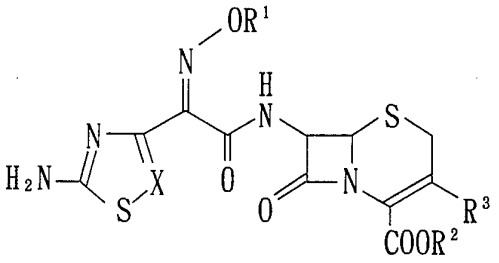
実施例No.	化　学　構　造　式
18	
19	
20	
21	

実施例No.	化　学　構　造　式
22	
23	
24	
25	

実施例No.	化　学　構　造　式
26	
27	
28	

請 求 の 範 囲

1．一般式（Ⅰ）



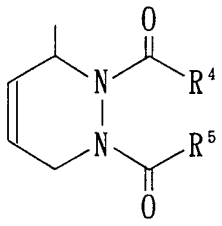
（Ⅰ）

（式中の記号は，以下の意味を示す。

R^1 ：水素原子，低級アルケニル基，低級アルキニル基，シクロアルキル基，水酸基の保護基，又は置換あるいは未置換の低級アルキル基

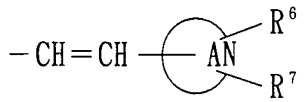
R^2 ：水素原子，エステル残基又は陰荷電

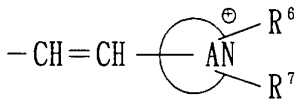
R^3 ：（1）下式で示される基



R^4，R^5 ：同一又は異なって，低級アルコキシ基，置換又は未置換のアミノ基，又はR^4とR^5が一体となって隣接するテトラヒドロピリダジニル基と形成する置換又は未置換の縮合5乃至6員環基

（2）下式で示される基



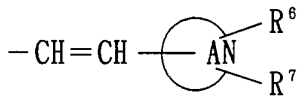
又は


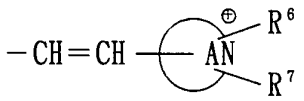
R^6，R^7：同一又は異なって水素原子，ハロゲン原子，アミノ基，アジド基，未置換もしくはアミノ基，アジド基，カルバモイル基あるいはハロゲン原子置換の低級アルキル基，カルバモイル基，又は置換あるいは未置換の5乃至6員ヘテロ環基（ヘテロ環の窒素原子は置換基を伴い4級アミンとなり得る。）

X　：メチン基（−CH＝）又は窒素原子

A環：酸素原子を含有してもよい4乃至5員含窒素ヘテロ環）で示されるセファロスポリン誘導体又はその塩。

2．R^3が下記式で示される請求の範囲第1項記載の化合物。



又は


R^6，R^7：同一又は異なって水素原子，ハロゲン原子，アミノ基，アジド基，未置換もしくはアミノ基，アジド基，カルバモイル基あるいはハロゲン原子置換の低級アルキル基，カルバモイル基，又は置換あるいは未置換の5乃至6員ヘテロ環基（ヘテロ環の窒素原子は置換基を伴い4級アミンとなり得る。）

X　：メチン基（−CH＝）又は窒素原子

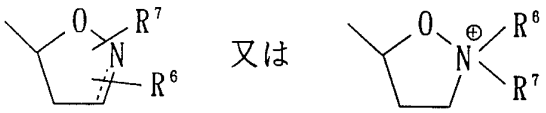
A環：酸素原子を含有してもよい4乃至5員含窒素ヘテロ環）で示されるセファロスポリン誘導体又はその塩。

3．R^3が下記式で示される請求の範囲第1項記載の化合物。

−CH＝CH−Y

（式中の記号は，以下の意味を示す。

Y：下式で示される基



点線は二重結合を形成してもよい。

R^6，R^7：同一又は異なって、水素原子，ハロゲン原子，アミノ基，アジド基，未置換もしくはアミノ基，アジド基，カルバモイル基あるいはハロゲン原子置換の低級アルキル基，カルバモイル基，又は置換あるいは未置換の5乃至6員ヘテロ環基（ヘテロ環の窒素原子は置換基を伴い4級アミンとなり得る。））

4．R^1が水素原子，低級アルキル基，ハロゲノ低級アルキル基，カルボキシ低級アルキル基である請求の範囲第1乃至3項記載の化合物。

5．7β－［（Z）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート又はその製薬学的に許容される塩。

6．7β－［（Z）－5－アミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート又はその製薬学的に許容される塩。

7．7β－［（Z）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（フルオロメトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート又はその製薬学的に許容される

塩。

8．7β－［2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（ヒドロキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2，2－ジメチル－5－（イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート又はその製薬学的に許容される塩。

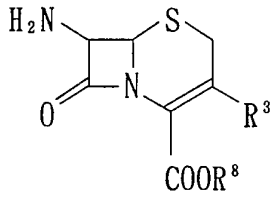
9．7β－［2－（5－アミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－(ヒドロキシイミノ)アセトアミド］－3－［（E）－2－（（RS）－2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル］－3－セフェム－4－カルボキシラート又はその製薬学的に許容される塩。

10．7β－〔（Z）－2－（5－アミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（フルオロメトキシイミノ）アセトアミド－3－〔（E）－2－（2，2－ジメチル－5－イソオキサゾリジニオ）ビニル〕－3－セフェム－4－カルボキシラート又はその製薬学的に許容される塩。

11．7β－［（Z）－2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボン酸又はその製薬学的に許容される塩。

12．7β－［（Z）－2－（5－アミノ－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－（メトキシイミノ）アセトアミド］－3－［（E）－2－（2－メチル－5－イソオキサゾリジニル）ビニル］－3－セフェム－4－カルボン酸又はその製薬学的に許容される塩。

13．一般式（Ⅱ）

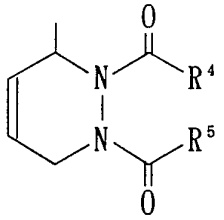


（Ⅱ）

（式中の記号は，以下の意味を示す。

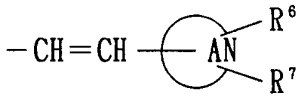
R^8 ：水素原子，陰荷電又はカルボキシル基の保護基

R^3 ：（1）下式で示される基

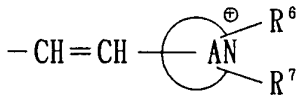


R^4，R^5 ：同一又は異なって、低級アルコキシ基，置換又は未置換のアミノ基 ，又はR^4 とR^5 が一体となって隣接するテトラヒドロピリダジニル基と形成する置換又は未置換の縮合5乃至6員環基

（2）下式で示される基



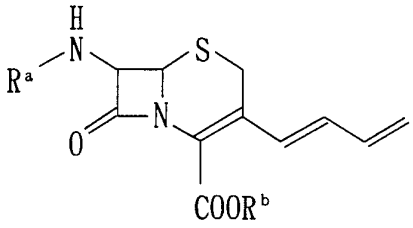
又は



R^6，R^7 ：同一又は異なって水素原子，ハロゲン原子，アミノ基，アジド基，未置換もしくはアミノ基，アジド基，カルバモイル基あるいはハロゲン原子置換の低級アルキル基，カルバモイル基，又は置換あるいは未置換の5乃至6員ヘテロ環基（ヘテロ環の窒素原子は置換基を伴い4級アミンとなり得る。）

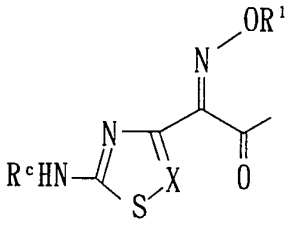
A環：酸素原子を含有してもよい4乃至5員含窒素ヘテロ環）で示されるセファロスポリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

14．下記一般式



（A）

（R^a：水素原子，フェニルアセチル基，式



で示される基又はアミノ基の保護基

R^c：水素原子又はアミノ基の保護基

X：メチン基（−CH＝）又は窒素原子

R^1：水素原子，低級アルケニル基，低級アルキニル基，シクロアルキル基，水酸基の保護基，置換あるいは未置換の低級アルキル基，

R^b：水素原子又はカルボキシル基の保護基）

で示されるセファロスポリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

15．R^1が水素原子、置換あるいは未置換の低級アルキル基である請求の範囲第14項記載のセファロスポリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/00472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^5 C07D501/20, 501/22, A61K31/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl^5 C07D501/20, 501/22, A61K31/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-264590 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), November 25, 1991 (25. 11. 91), Claim & EP, A, 420608	1-15
A	JP, A, 61-7280 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), January 13, 1986 (13. 01. 86), Claim & EP, A, 159011	1-15

☐ 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 document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
May 24, 1994 (24. 05. 94)	June 14, 1994 (14. 06. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国 際 調 査 報 告

国際出願番号 PCT/JP 94/00472

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[5] C07D501/20, 501/22, A61K31/38

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[5] C07D501/20, 501/22, A61K31/38

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）

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-264590（山之内製薬株式会社）, 25. 11月. 1991（25. 11. 91）, 特許請求の範囲&EP, A, 420608	1-15
A	JP, A, 61-7280（第一製薬株式会社）, 13. 1月. 1986（13. 01. 86）, 特許請求の範囲&EP, A, 159011	1-15

☐ 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」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
24. 05. 94

国際調査報告の発送日
14.06.94

名称及びあて先
日本国特許庁（ISA/JP）
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）
池田正人 4C 7602

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）