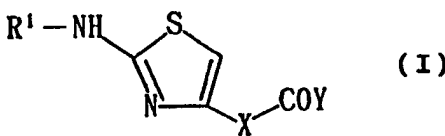




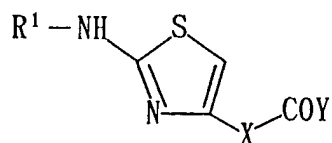
PCT

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6 C07D 417/06 // A61K 31/425, 31/41	A1	(11) 国際公開番号 WO98/45290 (43) 国際公開日 1998年10月15日(15.10.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01170 (22) 国際出願日 1997年4月4日(04.04.97) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 トクヤマ(TOKUYAMA CORPORATION)[JP/JP] 〒745 山口県徳山市御影町1番1号 Yamaguchi, (JP) ワッカーケミー・ゲゼルシャフト・ミット・ ベシュレンクテル・ハフツング(WACKER-CHEMIE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG)[DE/DE] ミュンヘンD-81737 ハンス・ザイデループラッツ4 München, (DE) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岩崎史哲(IWASAKI, Fumiaki)[JP/JP] 〒743 山口県光市浅江5丁目13-13 Yamaguchi, (JP) ピーターセン・ヘルマン(PETERSEN Herman)[DE/DE] ブルクハウゼン84489 カルルーグロースシュトラッセ11 Burghausen, (DE) 寺尾啓二(TERAOK, Keiji)[JP/JP] 〒654-01 兵庫県神戸市須磨区多井畑東町28番地の2 Hyogo, (JP)		谷 昇平(TANI, Shohei)[JP/JP] 〒655 兵庫県神戸市垂水区本多聞6-23-17 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: 2-AMINOTHIAZOLEACETAMIDE DERIVATIVES (54)発明の名称 2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体  (I) (57) Abstract 2-Aminothiazoleacetic acid derivatives of general formula (I), wherein R¹, X and Y are each a specified organic group. These compounds are particularly useful for the acylation of some cephalosporin antibiotics.		

(57)要約

本発明は、下記式 (I)



(上式中、R¹、X及びYは特定の有機基を表す)

で示される 2-アミノチアゾール酢酸誘導体に関する。かかる化合物は、特に、一定のセファロスポリン系抗生物質のアシル化に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NZ	ニュー・ジーランド		
CM	カメルーン	JP	日本	PL	ポーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CZ	チェッコ	KR	韓国	SD	スーダン		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SI	スロヴェニア		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ				

明 細 書

2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体

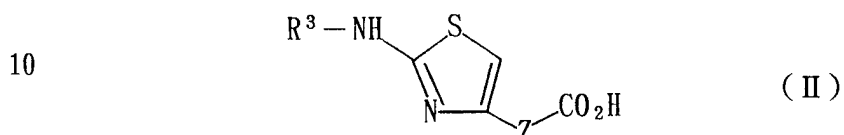
技術分野

本発明は、新規な 2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体に関する。

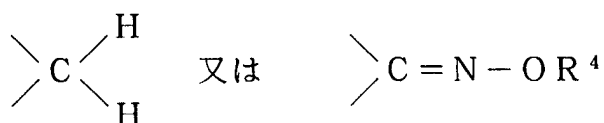
- 5 これらの誘導体は、医薬品、殊にセファロスポリン系抗生物質の合成中間体として有用である。

背景技術

下記式 (II)



上式中、R³は水素原子またはアミノ基の保護基であり、Zは、基



15

(ここで、R⁴は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基又は水酸基の保護基である)を表す、

で示されるチアゾールカルボン酸誘導体は、医薬品製造の中間体、例えば、セフェム系等の抗生物質の側鎖（アシル基の形成）に用いられる重要な化合物である。上記化合物は、β-ラクタム系化合物、例えば7-
 20 アミノセファロスポラン酸誘導体等とアミド化反応によって結合され、抗生物質の基本骨格を形成する。

その際、上記式 (II) で示されたチアゾールカルボン酸誘導体は、アミノ基との反応を容易にするため、より反応性の高い誘導体（以下、反応性誘導体と称す。）に変換した後、7-アミノセファロスポラン酸誘

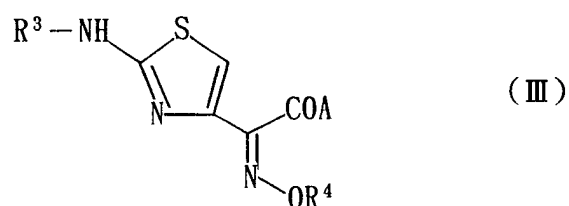
導体と反応をさせるのが一般的な方法である。

そのような反応性誘導体として、上記式 (II) で示されるチアゾール
カルボン酸誘導体の末端のカルボキシル基に、五塩化リン、三塩化リン、
オキシ塩化リン、五臭化リン等のハロゲン化剤或いはクロロ炭酸低級ア
5 ルキルエステル等を反応させて得られる活性化化合物が古くから提案され
ている。

しかし、このような反応性誘導体は、反応活性は高いものの、安定性
に問題があるため、反応性誘導体への変換は、7-アミノセファロスポ
ラン酸誘導体との反応の直前に、禁水、低温等の厳密な反応条件のコン
10 トロール下に行われ、これを単離することなく7-アミノセファロスポ
ラン酸誘導体と反応させることが一般的であった。

そのため、単離が可能で安定で且つ温和な条件下で7-アミノセファ
ロスポラン酸誘導体と反応する反応性誘導体の開発が熱望されていた。

上記問題に対して、上記式 (II) で示されるチアゾール誘導体のカル
15 ボキシル基との反応により導入した様々な特性基を有する反応性誘導体
が数多く提唱されている。例えば、特開平3-173894号公報には、
代表的な反応性誘導体として、下記式 (III)



20

(上式中、R³は水素原子またはアミノ基の保護基であり、R⁴は水素原
子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基又は水酸基
の保護基であり、Aはピラゾリル基、イミダゾリル基、ジメチルピラゾ

5 リル基、ベンゾトリアゾリル基、1-ベンゾトリアゾリルオキシ基、4-
ニトロフェノキシ基、2, 4-ジニトロフェノキシ基、トリクロロフェ
ノキシ基、1H-2-ピロリドル-1-オキシ基、N-サクシンイミド
オキシ基、N-フタルイミドオキシ基、2-ピリジルチオオキシ基、2
-ベンゾチアゾリルチオオキシ基である。)

で示される反応性誘導体等が記載されている。

また、特開平2-177号公報には、上記式(II)で示されるチアゾ
ールカルボン酸誘導体のエステル化法が記載されており、カルボキシル
基との反応により導入される多種多様な含窒素複素環式基の一例として
10 トリアゾリルチオ基が記載されている。さらに、特開平2-73090
号公報には、1-ベンゾトリアゾリルオキシ基、4-ニトロフェノキシ
基、及び、2, 4-ジニトロフェノキシ基を組み込んだエステル型反応
性誘導体を、7-アミノセファロスポラン酸との縮合反応に供すること
が提案されている。

15 しかしながら、特開平3-173894号公報において実際に7-ア
ミノセファロスポラン酸誘導体のアシル化に使用されている式(III)の
チアゾール酢酸誘導体は、末端がカルボキシル基である化合物であるか、
或いはそのカルボキシル基を酸クロライド基に変換した反応性誘導体が
わずか一つ示されているのにすぎない。その他の例示されている活性ア
20 ミド、活性エステル、活性チオエステルの範疇に入る反応性誘導体の具
体的な化合物については、実際に合成したことを示す記載はない。従っ
て、当然なことに、前記公報に列挙されている活性アミド等が、酸クロ
ライドと同様に7-アミノセファロスポラン酸誘導体のアシル化に使用
できるか否かは全く不明である。

一方、特開平 2-177 号公報には、上記式 (II) で示されるチアゾールカルボン酸誘導体の反応性誘導体としてトリアゾリルチオ基を有する化合物（すなわち、活性チオエステル）が開示されているが、この化合物も実際に合成されておらず、アシル化に関する反応活性についても全く確認されていない。

また、特開平 2-73090 号公報に開示された特性基のうち、1-ベンゾトリアゾリルオキシ基とチアゾール環に結合した保護されたアミノ基を組合わせて有する反応性誘導体（活性エステル）は、7-アミノセファロスポラン酸誘導体のアシル化の反応活性が低いという欠点がある。

また、1-ベンゾトリアゾリルオキシ基およびその他の基は、7-アミノセファロスポラン酸誘導体と反応させた際にこれらの基が脱離して生成する副生物がいずれも水への溶解性が低いため、該副生物を反応系から完全に除去するためには、大量の水を使用するか、反応溶液を酸性或いは塩基性水溶液で洗浄するか、或いは水に溶解する有機溶媒と水の混合溶液に該副生物を溶解させる必要があった。このため、上記反応性誘導体においては、反応生成物が酸或いは塩基に対して不安定な場合或いは反応生成物の有機溶媒と水の混合溶媒への溶解度が高い場合には、副生物との分離が困難であるためにこれらの反応性誘導体を採用することができなかった。

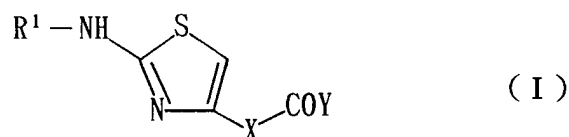
従って、チアゾールカルボン酸誘導体について、7-アミノセファロスポラン酸との反応活性が高く、しかも、反応の際に特性基が脱離して生成する副生物が中性の水によっても容易に除去できる反応性誘導体の開発が強く望まれていた。

発明の開示

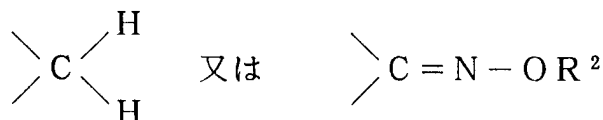
本発明者らは、かかる課題を解決すべく鋭意研究を行った。より具体的には、先ず、前記特開平 3-173894 号公報に具体的に記載されているイミダゾール、ピラゾール等の複素環化合物が水に対して高い溶解度を示すことに着目し、上記式 (I) で示される 2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体の Y 基としてこれらの複素環化合物に由来する残基を組み込んだ反応性誘導体（アミド化合物）を合成した。しかし、該イミダゾール由来の残基を始めとする残基を有する化合物は、7-アミノセファロスポラン酸誘導体のアシル化に際し、ほとんど反応活性を示さないことが判明した。

そこで、更に研究を重ねた結果、意外なことに、前記 Y 基としてトリアゾリル基を有し、しかも、アミノ基を保護した特定の 2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体は、反応性誘導体としての優れた機能を発現することを見出し本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明によれば、下記式 (I)



上式中、 R^1 はアミノ基の保護基を表し、X は基



（ここで、 R^2 はアルキル基、アルケニル基、ベンジル基又はアリール基を表し、そして Y はトリアゾリル基である）を表す、
で示される 2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体が提供される。

本発明によれば、式（I）のアミド誘導体として、例えば特開平 3 - 1 7 3 8 9 4 号公報に具体的に記載されたイミダゾール由来の化合物とは異なり、例えば、7-アミノセファロスポラン酸誘導体のアシル化の反応体として都合よく使用できる反応性誘導体が提供される。

5 本発明の具体的な説明

上記式（I）において、 R^1 で示されるアミノ基の保護基としては、本発明の目的に沿う限り、当該技術分野で一般に使用されている脱離容易なアミノ基の保護基を何等制限なく採用することができる。例えば、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコシアルキルカルボニル基、
10 アラルキルオキシカルボニル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルコキシカルボニル基、アリールスルホニル基、アリールカルボニル基、アラルキルカルボニル基等を挙げることができる。

また、これらの基のアルキル部、アルケニル部及びアリール部には置
15 換基が置換していてもよい。このような置換基としては、本発明の化合物の物性、特に7-アミノセファロスポラン酸との反応活性に悪影響を与えない基であれば、どのような基であってもよい。例えば、フッ素、塩素、シュウ素等のハロゲン原子；ニトロ基；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の炭素数1～4のアルキル基；メトキシ基、エト
20 キシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の炭素数1～4のアルコキシ基、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～10のアリール基、ベンゾイル基等のアリールカルボニル基等を挙げることができる。これらの置換基の数及び置換位置も特に制限されない。置換基を有する保護基としては、置換アルコキシカルボニル基、置換アラルキルオキシカルボニル基、置

換アリールスルフェニル基、置換アルケニル基等を挙げることができる。

上記式 (I) において、 R^1 で示されるアミノ基の保護基を具体的に説明すると、アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基等の炭素数 1 ~ 5 の基が好適であり、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、 t -ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等の炭素数 2 ~ 7 の基が好適であり、アルコキシアルキルカルボニル基としては、メトキシアセチル基、メトキシプロピオニル基等の炭素数 3 ~ 6 の基が好適であり、アラ

10 ルキルオキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等の炭素数 8 ~ 10 の基が好適であり、アラ

15 ルキル基としてはトリフェニルメチル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基等の炭素数が 7 ~ 20 の基が好適であり、アルケニル基としては、

20 ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基等の炭素数 2 ~ 6 の基が好適であり、アルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基等の炭素数 1 ~ 4 の基が好適であり、アルキルスルホニルアルコキシカルボニル基としては、メタンスルホニルエチルオキシカルボニル基等の炭素数 3 ~ 10 の基が好適であり、アリールスルホニル基としては、フェニルスルホニル基、トリルスルホニル基等の炭素数 6 ~ 7 の基が好適であり、アリールカルボニル基としては、ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基等の炭素数 7 ~ 11 の基が好適であり、アラルキルカルボニル基としては、フェニルアセチル基、フェニルプロピオニル基等の炭素数 8 ~ 9 の

基を好適に挙げることができる。

また、アミノ基の保護基として置換基を有するものを例示すれば、置換アルコキシカルボニル基としては、トリクロロエトキシカルボニル基等の炭素数3～4の基が好適であり、置換アラルキルオキシカルボニル基としては、p-ニトロ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等の炭素数8～9の基が好適であり、置換アリールスルフェニル基としては、o-ニトロフェニルスルフェニル基、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル基等の炭素数5～6の基が好適であり、置換アルケニル基としては2-ベンゾイル-1-メチルビニル基等の炭素数10～11の基を好適に挙げることができる。

これらの中でも特に、保護基の脱離反応の容易さ及び反応性誘導体として高い反応活性を示すという観点から、ホルミル基、アセチル等のアシル基、メトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基等のアラルキル基が好適に用いられる。

上記式(I)において、 R^2 で示されるアルキル基、アルケニル基及びアリール基としては、当該技術分野で常用されている炭化水素基が何等制限なく使用される。これらを具体的に例示すると、アルキル基としては、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、tert-ブチル基等の炭素数1～4の低級アルキル基が好適であり、アルケニル基としてはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基等の炭素数2～6の基が好適であり、アリール基としてはフェニル基、トリル基、キシリル基等の炭素数6～8の基が好適である。中でも、立体障害の小さいアルキル基を好適に採用する

ことができる。

上記式（I）において、Yで示されるトリアゾリル基としては、1，2，4-トリアゾリル基及び1，2，3-トリアゾリル基が好適に使用される。

5 以上の定義に従って、上記式(1)で示される2-アミノチアゾール
酢酸アミド誘導体のうち、具体的なものとしては、限定されるものでな
いが、1-[2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-
-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、
1-[2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-
10 -2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-
-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチ
ル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-*t*-ブトキシカル
ボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3-トリア
ゾール、1-[2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-
15 イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、
1-[2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-
2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-
-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-
1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-メトキシカルボニルア
20 ミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、
1-[2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキ
シイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-ホ
ルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-
1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-(2-ホルミルアミノチアゾ

- ールー4-イル) アセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、1 - [2 -
 (2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 3
 -トリアゾール、1 - [2 - (2-トリチルアミノチアゾール-4-イ
 ル) - 2-メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、1
 5 - [2 - (2-トリチルアミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシ
 イミノアセチル] - 1, 2, 3-トリアゾール、1 - [2 - (2-トリ
 チルアミノチアゾール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 4-トリアゾ
 ール、1 - [2 - (2-トリチルアミノチアゾール-4-イル) アセチ
 ル] - 1, 2, 3-トリアゾール、4 - [2 - (2- ϵ -ブトキシカル
 10 ボニルアミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノアセチル]
 - 1, 2, 4-トリアゾール、2 - [2 - (2- ϵ -ブトキシカルボニ
 ルアミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノアセチル] - 1,
 2, 3-トリアゾール、4 - [2 - (2- ϵ -ブトキシカルボニルアミ
 ノチアゾール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、2
 15 - [2 - (2- ϵ -ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)
 アセチル] - 1, 2, 3-トリアゾール、4 - [2 - (2-メトキシカ
 ルボニルアミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノアセチル]
 - 1, 2, 4-トリアゾール、2 - [2 - (2-メトキシカルボニルア
 ミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノアセチル] - 1, 2,
 20 3-トリアゾール、4 - [2 - (2-メトキシカルボニルアミノチアゾ
 ール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、2 - [2 -
 (2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル) アセチル] -
 1, 2, 3-トリアゾール、4 - [2 - (2-ホルミルアミノチアゾ
 ール-4-イル) - 2-メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 4-トリア

ザール、2-[2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-
 -メトキシイミノアセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、4-[2-
 (2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 4-
 -トリアゾール、2-[2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イ
 5 ル)アセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、4-[2-(2-トリチ
 ルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1,
 2, 4-トリアゾール、2-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-
 4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 3-トリアゾー
 ル、4-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]
 10 -1, 2, 4-トリアゾール、2-[2-(2-トリチルアミノチアゾ
 ール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3-トリアゾール等を挙げるこ
 とができる。

これらの中でも特に、反応活性が高いという観点から、1-[2-(2-
 -t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキ
 15 シイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-t-
 ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイ
 ミノアセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-(2-t-ブ
 トキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2,
 4-トリアゾール、1-[2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチ
 20 アゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-
 -(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ
 アセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-トリチルア
 ミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2,
 4-トリアゾール、4-[2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチ

アゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-
トリアゾール、2-[2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾ
ール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 3-トリ
アゾール、4-[2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール
-4-イル)アセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、2-[2-(2-
5 -*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-
1, 2, 3-トリアゾール、4-[2-(2-ホルミルアミノチアゾ
ール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリア
ゾール、4-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2
10 -メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール等を好適に採
用することができる。

尚、上記式(I)で示される化合物の内、オキシイミノ基に関して理
論的にシン(Z)体及びアンチ(E)体の両異性体が存在し、本発明に
於いてはどちらも使用可能であるが、7-アミノセファロスポラン酸誘
15 導体に対して使用する場合には、シン体のほうがより高い薬理活性が期
待されるため、好ましくはシン体が使用される。また、トリアゾリル基
については、環内の窒素原子に関して、1, 2, 4-トリアゾリル基に
ついては1位と4位の窒素原子が、1, 2, 3-トリアゾリル基につい
ては1位と2位の窒素原子が異なる環境にあるため、各々の窒素原子と
20 2-アミノチアゾール酢酸誘導体のカルボニル基の炭素原子が結合した
場合、異性体となるが、いずれの異性体も反応性誘導体としての機能を
有している限り、本発明の化合物に含まれる。

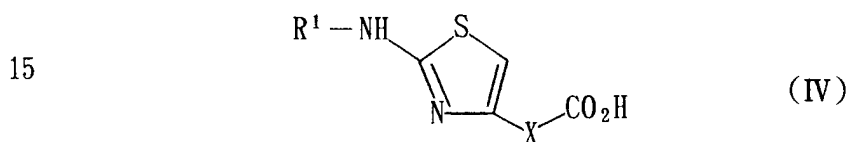
上記式(I)で示される化合物の構造は、次の手段によって確認でき
る。

(1) ^1H -核磁気共鳴スペクトル (^1H -NMR) を測定することにより、上記一般式 (I) で示される化合物中に存在する水素原子の結合様式を知ることができる。

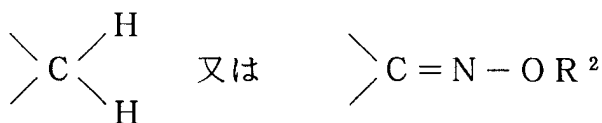
(2) 赤外吸収スペクトル (IR) を測定することにより、上記式 (I) で示される化合物の官能基に由来する特性吸収を観察することができる。
 上記式 (I) で示される化合物では、 $1600 \sim 1700 \text{ cm}^{-1}$ 付近に $\text{C}=\text{O}$ 結合に基づく吸収を、 $3400 \sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ 付近にアミド基の $\text{N}-\text{H}$ 結合に基づく吸収を観察することができる。

(3) 元素分析によって炭素、水素、窒素、硫黄及び酸素の重量%を算出することができ、従って組成式を決定することができる。

本発明において、上記式 (I) で示される 2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体の製造方法としては特に制限はされないが、代表的な製造方法として、下記式 (IV)



上式中、 R^1 はアミノ基の保護基を表し、 X は基



20 (ここで、 R^2 はアルキル基、アルケニル基、ベンジル基又はアリール基である) を表す、

で示される 2-アミノチアゾール酢酸誘導体とトリアゾールを縮合させることによって製造することができる。

上記式 (IV) で示される 2-アミノチアゾール酢酸誘導体とトリアゾ

ールとの縮合方法については特に制限はなく、縮合剤を用いる方法或いは低温、禁水条件で上記式（IV）で示される 2-アミノチアゾール酢酸誘導体と、五塩化リン、五臭化リン等のハロゲン化剤或いはハロゲノ炭酸低級アルキルエステルとを反応させた後、トリアゾールと反応させる方法等を挙げることができる。

本反応に用いる縮合剤としては、アミド形成反応に常用されている縮合剤が何等制限なく使用できる。これらを具体的に例示すると、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等のカルボジイミド化合物類、ジフェニルフォスフォルルアジド、ドデシルベンゼンスルホンアジド等のアジド化合物類、ジクロロメチレンジメチルイミニウムクロライド等のビルスマイヤー試薬等を挙げることができる。

これらの縮合剤の使用量としては、縮合反応がカルボン酸とアミン化合物との等量反応であるため、上記式（IV）で示される 2-アミノチアゾール酢酸誘導体 1 当量に対して 1 当量以上であれば特に制限はないが、あまり量が多いと経済的でないため、通常該 2-アミノチアゾール酢酸誘導体 1 当量に対して 1～4 当量、好ましくは 1～3 当量の範囲から選択するのがよい。

また、別の縮合方法として酸ハロゲン化剤及びハロゲノ炭酸低級アルキルエステルを使用することができる。これらを具体的に例示すると、酸ハロゲン化剤としては、五塩化リン、五臭化リン、三塩化リン、三臭化リン等のリン化合物を挙げることができ、ハロゲノ炭酸低級アルキル

エステルとしては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸プロピル、ブromo炭酸メチル、ブromo炭酸エチル、ブromo炭酸プロピル等を挙げることができる。

これらの酸ハロゲン化剤及びハロゲノ炭酸低級アルキルエステルの使用量としては、上記式 (IV) で示される 2-アミノチアゾール酢酸誘導体 1 当量に対して 1 当量以上あれば特に制限はないが、通常該 2-アミノチアゾール酢酸誘導体 1 当量に対して 1 ~ 4 当量、好ましくは 1 ~ 3 当量の範囲から選択するのがよい。

上記方法による縮合反応では、通常副生するハロゲン化水素を捕捉する目的で、塩基を共存させるのが一般的である。用いる塩基としては、かかる目的に使用されている塩基が何等制限なく使用できるが、これらを具体的に例示すると、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等の脂肪族三級アミン類；ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルベンジルアミン等の芳香族三級アミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を使用することができる。塩基の使用量としては、用いる酸ハロゲン化剤及びハロゲノ炭酸低級アルキルエステルから発生するハロゲン化水素を化学量論的に捕捉する量以上を用いれば何等制限はないが、通常理論量から理論量の 3 倍当量の範囲から選択するのがよい。

これらの縮合反応は、一般的に有機溶媒中で行われる。用いる有機溶媒としては、縮合反応を阻害しない有機溶媒であれば特に制限なく使用することができる。

これらの有機溶媒の具体的なものとしては、塩化メチレン、クロロフォ

5 ルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化物、
テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル等のエ
ーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；アセト
ン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；酢酸
10 エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類；トルエン、キシレ
ン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳
香族炭化水素類；炭酸ジメチル等のカーボネート類；N, N-ジメチル
ホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；ヘキサン、
ヘプタン等の脂肪族炭化水素類等を挙げることができる。これらの有機
15 溶媒の中でも特に、上記式（III）で示される2-アミノチアゾール酢
酸誘導体をよく溶解し、十分な反応速度を与えるという意味に於いて、
塩化メチレン、クロロフォルム等の脂肪族ハロゲン化物、テトラヒド
ロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類が好適に使用される。こ
れらの溶媒は、単独で使用しても2種類以上混合して使用してもまった
く差し支えない。

これらの有機溶媒中の、上記式（IV）で示される2-アミノチアゾール
酢酸誘導体の濃度としては、特に限定するものではないが、あまり濃
度が低いと1回の反応当たりの収量が少なくなるため経済的ではなく、
あまり濃度が高いと攪拌等の操作に支障を及ぼすため、好ましくは0.
20 1～80重量%、さらに好ましくは1～60重量%の範囲から選択する
のがよい。

反応温度としては、縮合反応に用いる反応剤の種類によって異なるた
め特に制限されないが、あまり温度が高いと副反応を助長しあまり温度
が低いと反応速度が著しく落ちるため、通常、-80～60℃、好まし

くは $-60 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲から選択するのがよい。

反応は、通常、水によって阻害されるため、乾燥状態で実施することが好ましい。乾燥方法としては縮合反応に用いる反応剤の種類によって異なるため特に限定されるものでないが、通常、反応装置に塩化カルシウム等の脱水剤を充填した管を取り付け、反応装置内部に水分が入るのを防いだり、窒素或いはアルゴン等の不活性気体雰囲気下で実施する方法等を挙げることができる。

反応時間としては、上記式(IV)で示される2-アミノチアゾール酢酸誘導体の種類、縮合反応に用いる反応剤の種類によって異なるため、一概には言えないが通常0.01～10時間の範囲で充分である。

このようにして得られた上記式(I)で示される2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体の単離、精製方法としては、通常の方法が何等制限なく用いられる。具体的に例示すると、縮合反応終了後、濾過或いは水洗等によって副生成物を可能な限り除去した後、再結晶或いはカラムクロマトグラフィーによって分離精製する方法等を挙げることができる。

本発明によれば、7-アミノセファロスポラン酸誘導体と温和な条件下で容易に反応する、上記式(I)で示される、2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体を提供することができる。また、本発明の2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体は、7-アミノセファロスポラン酸誘導体との反応の際に特性基の脱離によって生成する副生物を中性の水によっても容易に除去できるため、反応目的物の単離精製が容易であるという利点がある。

以下、実施例を掲げて本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

実施例 1

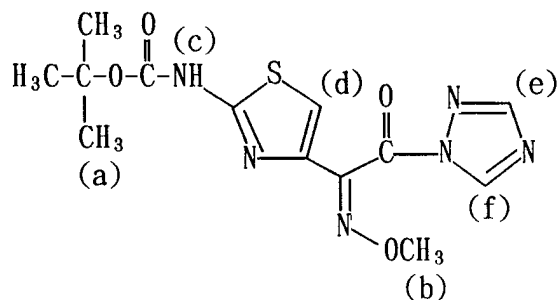
塩化カルシウム管を備え付けた 100 ml の茄子型フラスコに、(Z)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸 3.01 g (10 mmol)、1, 2, 4-トリアゾール 0.83 g (12 mmol)、塩化メチレン 30 ml を加える。この反応溶液に、室温下、塩化メチレン 20 ml に溶解させた 1-(3-N, N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.88 g (15 mmol) を滴下し、1 時間攪拌した。反応終了後、水 30 ml を加えて洗浄した後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、白色の固体を 2.14 g 得た。

このものの赤外吸収スペクトルを測定した結果、 1756 cm^{-1} 及び 1720 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収を得、 3436 cm^{-1} にアミド基に基づく吸収を得た。その元素分析値は、C 44.58%、H 4.70%、N 23.73%、O 18.06%、S 8.93% であって、組成式 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ (352.37) に対する計算値である C 44.31%、H 4.58%、N 23.85%、O 18.16%、S 9.10% に良く一致した。

さらに ^1H -核磁気共鳴スペクトル (σ : ppm: テトラメチルシラン基準: 重ジメチルスルフォキシド溶媒) を測定した結果は以下の通りであった。

1.53 ppm にプロトン 9 個分の一重線を示し、(a) の tert-ブチル基のプロトンであった。4.02 ppm にプロトン 3 個分の一重線を示し、(b) のメチル基のプロトンであった。10.07 ppm にプロ

トン1個分の一重線を示し、(c)のアミドのプロトンであった。7.
 4 1 p p mにプロトン1個分の一重線を示し、(d)のチアゾール環の
 プロトンであった。8. 0 3 p p mにプロトン1個分の一重線を示し、
 (e)のトリアゾール環のプロトンであった。9. 0 8 p p mにプロト
 5 ン1個分の一重線を示し、(f)のトリアゾール環のプロトンであった。



上記の結果から、単離精製物は、1-[(Z)-2-(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl]-1,2,4-triazoleであることが確認された。このものの収率は60.7%であった。

15 実施例 2

縮合剤を1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドに代え、水洗に代え濾過によって副生成物を除去した以外は実施例1と同様の反応をおこなった。その結果、1-[(Z)-2-(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl]-1,2,4-triazoleを2.96g(収率78.1%)得た。

20

参考例 1

塩化カルシウム環を備え付けた100mlの茄子型フラスコに、1-[(Z)-2-(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl]-1,2,4-triazole 0.

35 g (1 mmol)、7-アミノセファロスポラン酸 t-ブチルエステル 0.39 g (1.2 mmol)、塩化メチレン 10 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に水 5 ml を加えて、副生した 1, 2, 4-トリアゾールを完全に除去した後、塩化メチレンを濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したところ、t-ブチル 7-[(Z)-2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-アセチルオキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート 0.41 g (収率 67.0%) で得た。

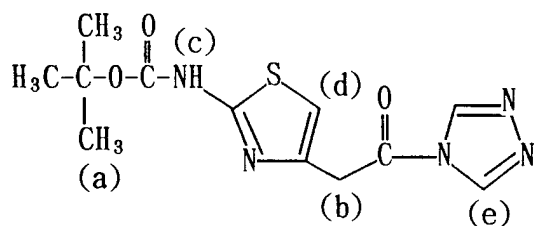
実施例 3

(Z)-2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-2-メトキシイミノ酢酸に代えて 2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)酢酸を用いた以外は実施例 1 と同様の反応を行った。反応終了後、水 30 ml を加えて洗浄した後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、白色の固体を 2.29 g 得た。

このものの赤外吸収スペクトルを測定した結果、 1762 cm^{-1} 、 1720 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収を得、 3433 cm^{-1} にアミド基に基づく吸収を得た。その元素分析値は、C 46.48%、H 5.02%、N 22.60%、O 15.43%、S 10.47% であって、組成式 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (293.34) に対する計算値である C 46.59%、H 4.89%、N 22.64%、O 15.52%、S 10.36% に良く一致した。

さらに¹H-核磁気共鳴スペクトル (σ : ppm : テトラメチルシラン基準 : 重ジメチルスルフォキシド溶媒) を測定した結果は以下の通りであった。

1. 54 ppm にプロトン 9 個分の一重線を示し、(a) の t-ブチル基のプロトンであった。3. 70 ppm にプロトン 2 個分の一重線を示し、(b) のメチレン基のプロトンであった。12. 15 ppm にプロトン 1 個分の幅広一重線を示し、(c) のアミドのプロトンであった。6. 71 ppm にプロトン 1 個分の一重線を示し、(d) のチアゾール環のプロトンであった。8. 27 ppm にプロトン 2 個分の一重線を示し、(e) のトリアゾール環のプロトンであった。



- 15 上記の結果から、単離精製物が、4-[2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1,2,4-トリアゾールであることが確認された。このものの収率は74.0%であった。

実施例 4

- 20 縮合剤を1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドに代え、水洗に代え濾過によって副生成物を除去した以外は実施例3と同様の反応をおこなった。その結果、4-[2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1,2,4-トリアゾールを2.40g (77.6%) 得た。

参考例 2

1 - [(Z) - 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノチアゾール
- 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 4 - トリアゾ
ールに代えて 4 - [2 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノチアゾ
ール - 4 - イル) アセチル] - 1, 2, 4 - トリアゾールを使用した以外
5 は、参考例 1 と同様の操作を行った。

その結果、t - ブチル 7 - [(Z) - 2 - (2 - t - ブトキシカル
ボニルアミノチアゾール - 4 - イル) アセトアミド] - 3 - アセチルオ
キシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート を 0.40 g (70.
0%) 得た。

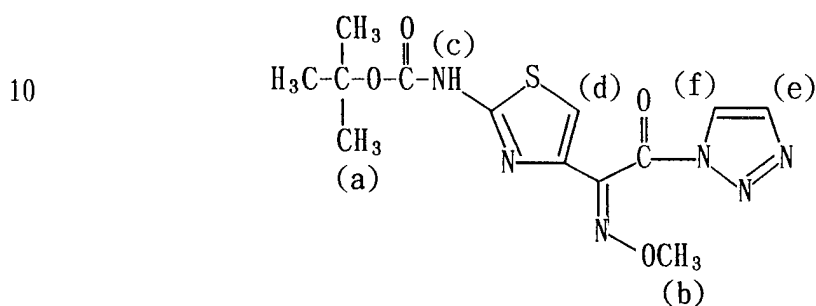
10 実施例 5

1, 2, 4 - トリアゾールに代えて 1, 2, 3 - トリアゾールを用い
た以外は実施例 1 と同様の反応を行った。反応終了後、水 30 ml を加
えて洗浄した後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーで分離精製したところ、白色の固体を 2.24 g 得た。

15 このものの赤外吸収スペクトルを測定した結果、 1754 cm^{-1} 及び
 1700 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収を得、 3266 cm^{-1} にア
ミド基に基づく吸収を得た。その元素分析値は、C 44.20%、H 4.
71%、N 23.87%、O 18.40%、S 8.82% であって、組
成式 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ (352.37) に対する計算値である C 44.
20 31%、H 4.58%、N 23.85%、O 18.16%、S 9.10
% に良く一致した。

さらに ^1H - 核磁気共鳴スペクトル (σ : ppm: テトラメチルシラ
ン基準: 重ジメチルスルフォキシド溶媒) を測定した結果は以下の通り
であった。

1. 52 ppmにプロトン9個分の一重線を示し、(a)のt-ブチル基のプロトンであった。4.00 ppmにプロトン3個分の一重線を示し、(b)のメチル基のプロトンであった。10.10 ppmにプロトン1個分の一重線を示し、(c)のアミドのプロトンであった。7.32 ppmにプロトン1個分の一重線を示し、(d)のチアゾール環のプロトンであった。7.80 ppmにプロトン1個分の一重線を示し、(e)のトリアゾール環のプロトンであった。8.36 ppmにプロトン1個分の一重線を示し、(f)のトリアゾール環のプロトンであった。



- 上記の結果から、単離精製物が、1-[(Z)-2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1,2,3-トリアゾールであることが確認された。このものの収率は63.6%であった。

実施例6

- 縮合剤を1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドに代え、水洗に代え濾過によって副生成物を除去した以外は実施例5と同様の反応をおこなった。その結果、

1-[(Z)-2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1,2,3-トリアゾールを2.49 g (70.7%) 得た。

参考例 3

1 - [(Z) - 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノチアゾール
- 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 4 - トリアゾ
ールに代えて 1 - [(Z) - 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノ
5 チアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 3
- トリアゾールを使用した以外は、参考例 1 と同様の操作を行った。

その結果、t - ブチル 7 - [(Z) - 2 - (2 - t - ブトキシカル
ボニルアミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミ
ド] - 3 - アセチルオキシメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレー
10 トを 0. 42 g (68. 8%) 得た。

実施例 7

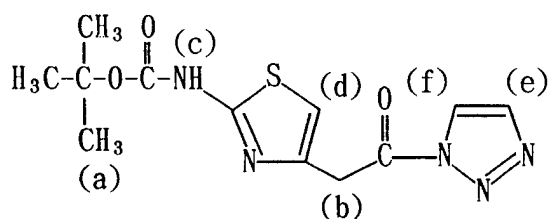
1, 2, 4 - トリアゾールに代えて 1, 2, 3 - トリアゾールを用い
た以外は実施例 3 と同様の反応を行った。反応終了後、水 30 ml を加
えて洗浄した後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグ
15 ラフィーで分離精製したところ、白色の固体を 2. 25 g 得た。

このものの赤外吸収スペクトルを測定した結果、 1758 cm^{-1} 、 1720 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収を得、 3439 cm^{-1} にアミ
ド基に基づく吸収を得た。その元素分析値は、C 46. 52%、H 4.
97%、N 22. 72%、O 15. 48%、S 10. 22% であって、
20 組成式 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (293. 34) に対する計算値である C 46.
59%、H 4. 89%、N 22. 64%、O 15. 52%、S 10. 3
6% に良く一致した。

さらに ^1H - 核磁気共鳴スペクトル (σ : ppm: テトラメチルシラ
ン基準: 重ジメチルスルフォキシド溶媒) を測定した結果は以下の通り

であった。

1. 52 ppmにプロトン9個分の一重線を示し、(a)のt-ブチル基のプロトンであった。3. 70 ppmにプロトン2個分の一重線を示し、(b)のメチレン基のプロトンであった。12. 20 ppmにプロトン1個分の幅広い一重線を示し、(c)のアミドのプロトンであった。6. 72 ppmにプロトン1個分の一重線を示し、(d)のチアゾール環のプロトンであった。7. 82 ppmにプロトン1個分の一重線を示し、(e)のトリアゾール環のプロトンであった。8. 36 ppmにプロトン1個分の一重線を示し、(f)のトリアゾール環のプロトンであった。



- 上記の結果から、単離精製物が、1-[2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1,2,3-トリアゾールであることが確認された。このものの収率は72.7%であった。

実施例 8

- 縮合剤を1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドに代え、水洗に代え濾過によって副生成物を除去した以外は実施例7と同様の反応をおこなった。その結果、

1-[2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1,2,3-トリアゾールを2.42 g (78.2%)得た。

参考例 4

1-[(Z)-2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾールに代えて1-[(Z)-2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3-トリアゾールを使用
5 した以外は、参考例 1 と同様の操作を行った。

その結果、*t*-ブチル 7- [2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-アセチルオキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシレートを0.42 g (73.9%)
10 得た。

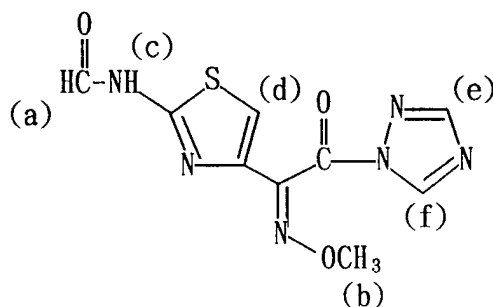
実施例 9

(Z)-2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸に代えて(Z)-2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸を用いた以外
15 は実施例 1 と同様の反応を行った。反応終了後、水 30 ml を加えて洗浄した後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、白色の固体を1.56 g 得た。

このものの赤外吸収スペクトルを測定した結果、 1733 cm^{-1} 、 1700 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収を得、 3443 cm^{-1} にアミド基に基づく吸収を得た。その元素分析値は、C 38.38%、H 3.00%、N 29.78%、O 17.20%、S 11.64%であって、組成式 $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ (280.26) に対する計算値である C 38.57%、H 2.88%、N 29.99%、O 17.13%、S 11.44%に良く一致した。

さらに ^1H -核磁気共鳴スペクトル (σ : ppm: テトラメチルシラン基準: 重ジメチルスルフォキシド溶媒) を測定した結果は以下の通りであった。

8. 80 ppm にプロトン 1 個分の一重線を示し、(a) のホルミル基のプロトンであった。4. 00 ppm にプロトン 3 個分の一重線を示し、(b) のメチル基のプロトンであった。12. 61 ppm にプロトン 1 個分の一重線を示し、(c) のアミドのプロトンであった。7. 18 ppm にプロトン 1 個分の一重線を示し、(d) のチアゾール環のプロトンであった。8. 08 ppm にプロトン 1 個分の一重線を示し、(e) のトリアゾール環のプロトンであった。9. 10 ppm にプロトン 1 個分の一重線を示し、(f) のトリアゾール環のプロトンであった。



15

上記の結果から、単離精製物が、1-[(Z)-2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾールであることが確認された。このものの収率は55. 8%であった。

20

参考例 5

1-[(Z)-2-(2-ト-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾールに代えて1-[(Z)-2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4

－イル)－2－メトキシイミノアセチル]－1, 2, 4－トリアゾール
を使用した以外は、参考例1と同様の操作を行った。

その結果、t－ブチル 7－[(Z)－2－(2－ホルミルアミノチ
アゾール－4－イル)－2－メトキシイミノアセトアミド]－3－アセ
5 チルオキシメチル－3－セフェム－4－カルボキシレートを0.36 g
(65.9%)得た。

実施例10

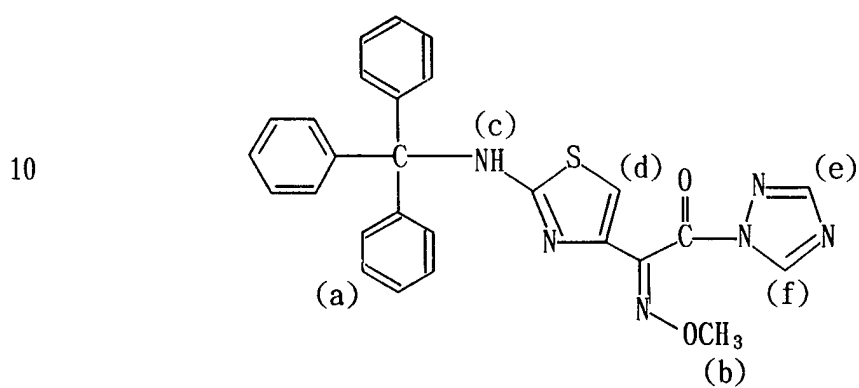
(Z)－2－(2－t－ブトキシカルボニルアミノチアゾール－4－
イル)－2－メトキシイミノ酢酸に代えて(Z)－2－(2－トリチル
10 アミノチアゾール－4－イル)－2－メトキシイミノ酢酸を用いた以外
は実施例1と同様の反応を行った。反応終了後、水30 mlを加えて洗
浄した後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
で分離精製したところ、白色の固体を3.77 g得た。

このものの赤外吸収スペクトルを測定した結果、 1750 cm^{-1} にカル
15 ボニル基に基づく吸収を得た。その元素分析値は、C 65.78%、H
4.60%、N 16.90%、O 6.35%、S 6.37%であって、
組成式 $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ (494.57)に対する計算値であるC 65.
57%、H 4.48%、N 16.99%、O 6.47%、S 6.48%
に良く一致した。

20 さらに ^1H －核磁気共鳴スペクトル(σ : ppm: テトラメチルシラ
ン基準: 重ジメチルスルフォキシド溶媒)を測定した結果は以下の通り
であった。

7.10～7.33 ppmにプロトン15個分の多重線を示し、(a)
のトリチル基のプロトンであった。3.70 ppmにプロトン3個分の

一重線を示し、(b) のメチル基のプロトンであった。6. 9 1 p p m
 にプロトン 1 個分の一重線を示し、(c) のアミドのプロトンであった。
 6. 6 8 p p m にプロトン 1 個分の一重線を示し、(d) のチアゾール
 環のプロトンであった。8. 0 8 p p m にプロトン 1 個分の一重線を示
 5 し、(e) のトリアゾール環のプロトンであった。9. 1 0 p p m にプ
 ロトン 1 個分の一重線を示し、(f) のトリアゾール環のプロトンであっ
 た。



上記の結果から、単離精製物が、1-[(Z)-2-(2-トリチル
 15 アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1,
 2, 4-トリアゾールであることが確認された。このものの収率は76.
 2%であった。

参考例 6

1-[(Z)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール
 20 -4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾ
 ールに代えて1-[(Z)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4
 -イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール
 を使用した以外は、参考例 1 と同様の操作を行った。

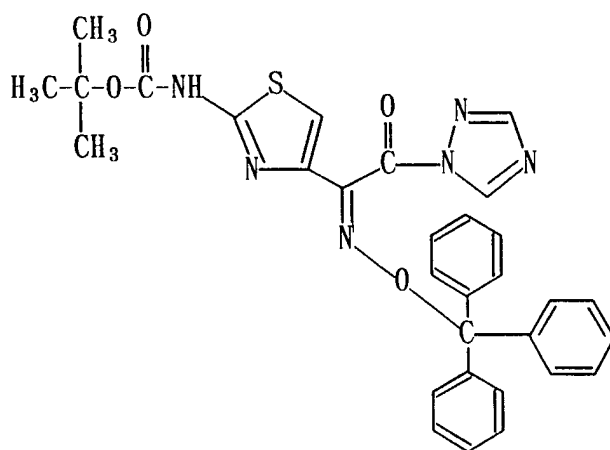
その結果、tert-ブチル 7-[(Z)-2-(2-トリチルアミノチ

アゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-アセチルオキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシレートを0.49 g (64.8%) 得た。

比較例 1

5 (Z)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸に代えて(Z)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-トリチルオキシイミノ酢酸を用いた以外は実施例 1 と同様の反応を行った。反応終了後、水 30 ml を加えて洗浄した後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカ
10 ラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、白色の固体を3.62 g 得た。

この白色固体を同定したところ、下記式で示される1-[(Z)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-トリチルオキシイミノアセチル]-1,2,4-トリアゾールであるこ
15 とが確認された。このものの収率は62.5%であった。



20 尚、この化合物を用いて参考例 1 と同様の反応を行ったところ、24 時間後においても反応はほとんど進行しなかった。よって、上記化合物

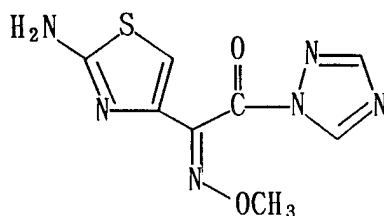
は、反応性誘導体としての機能を有しないことが判明した。

比較例 2

(Z) - 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノチアゾール - 4 -
 イル) - 2 - メトキシイミノ酢酸に代えて (Z) - 2 - (2 - アミノチ
 5 アゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノ酢酸を用いた以外は実施例
 1 と同様の反応を行った。反応終了後、水 30 ml を加えて洗浄した後、
 塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精
 製したところ、白色の固体を 0.25 g 得た。

この白色固体を同定したところ、下記式で示される 1 - [(Z) - 2
 10 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセチル]
 - 1, 2, 4 - トリアゾールであることが確認された。このものの収率
 は 10.2% であった。

15



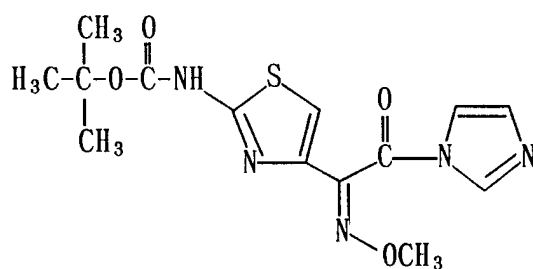
尚、この化合物を用いて参考例 1 と同様の反応を行ったところ、24
 時間後においても反応はほとんど進行しなかった。よって、上記化合物
 は、反応性誘導体としての機能を有しないことが判明した。

20 比較例 3

1, 2, 4 - トリアゾールに代えてイミダゾールを用いた以外は実施
 例 1 と同様の反応を行った。反応終了後、水 30 ml を加えて洗浄した
 後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分
 離精製したところ、白色の固体を 1.69 g 得た。

この白色固体を同定したところ、下記式で示される [(Z)-2-(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl] imidazole であることが確認された。このものの収率は 48.1% であった。

5

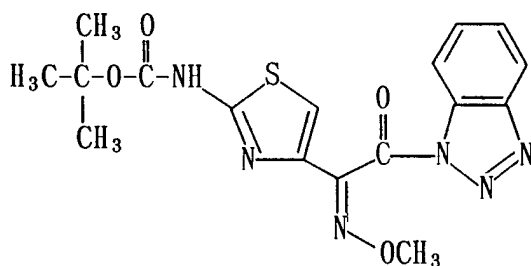


尚、この化合物を用いて参考例 1 と同様の反応を行ったところ、24 時間後においても反応はほとんど進行しなかった。よって、上記化合物は、反応性誘導体としての機能を有しないことが判明した。

比較例 4

1, 2, 4-トリアゾールに代えて 1-ベンゾトリアゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の反応を行った。反応終了後、水 30 ml を加えて洗浄した後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、白色の固体を 1.88 g 得た。

この白色固体を同定したところ、下記式で示される 1-[(Z)-2-(2-tert-butoxycarbonylaminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl] benzotriazole であることが確認された。このものの収率は 54.6% であった。



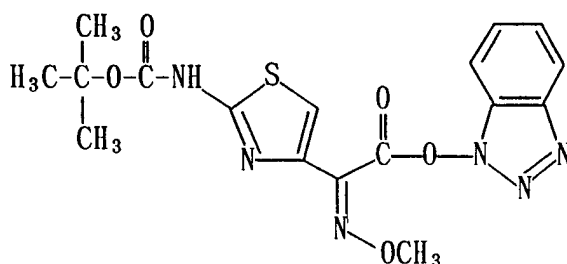
尚、この化合物を用いて参考例 1 と同様の反応を行ったところ、24 時間後においても反応はほとんど進行しなかった。よって、上記化合物は、反応性誘導体としての機能を有しないことが判明した。

比較例 5

5 1, 2, 4-トリアゾールに代えて 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の反応を行った。反応終了後、水 30 ml を加えて洗浄した後、塩化メチレンを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製したところ、白色の固体を 3.39 g 得た。

10 この白色固体を同定したところ、下記式で示される 1-[(Z)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチルオキシ]ベンゾトリアゾールであることが明かとなり、その収率は 81.0% であった。

15



20

尚、この化合物を用いて参考例 1 と同様の反応を行ったところ、24 時間後における転化率はわずかに 22.8% であった。更に、この反応溶液を参考例 1 と同様の操作で洗浄したところ、反応溶液には、依然としてヒドロキシベンゾトリアゾールが 20.3% 残存していた。

産業上の利用可能性

本発明に従えば、例えば、参考例 1～6 と比較例 1～5 に例証されるように、従来技術からは予期できない 7-アミノセファロsporin 酸誘導体に対するアシル化反応活性を有する化合物が提供される。従って、

本発明は、例えば医薬製造業等において、好適に利用できる。

5

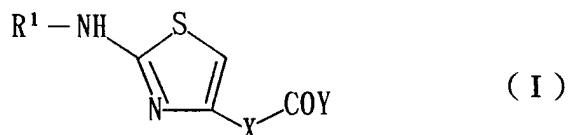
10

15

20

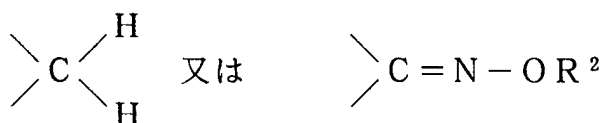
請 求 の 範 囲

1. 下記式 (I)



5

式中、 R^1 はアミノ基の保護基を表し、 X は基



10

(ここで、 R^2 はアルキル基、アルケニル基、ベンジル基又はアリール基である。)

であり、 Y はトリアゾリル基である)を表す、

で示される2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体。

15

20

2. 一般式 (I) において、 R^1 が、炭素数1~5のアシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数3~6のアルコキシアルキルカルボニル基、炭素数8~10のアラルキルオキシカルボニル基、炭素数が7~20のアラルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数1~4のアルキルスルホニル基、炭素数3~10のアルキルスルホニルアルコキシカルボニル基、炭素数6~7のアリールスルホニル基、炭素数7~11のアリールカルボニル基、炭素数8~9のアラルキルカルボニル基、炭素数3~4の置換アルコキシカルボニル基、炭素数8~9の置換アラルキルオキシカルボニル基、炭素数5~6の置換アリールスルフェニル基、炭素数10~11の置換アルケニル基である請求項1記載の2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体。

3. 一般式 (I) において、 R^1 が、ホルミル基、アセチル基、プロ

ピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基
；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、*t*-ブト
キシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基；メトキシアセチル基、
5 メトキシプロピオニル基；ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオ
キシカルボニル基；トリフェニルメチル基、ベンジル基、ジフェニルメ
チル基；ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基；
メタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基；メ
タンスルホニルエチルオキシカルボニル基；フェニルスルホニル基、ト
10 リルスルホニル基；ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基；フェ
ニルアセチル基、フェニルプロピオニル基；トリクロロエトキシカルボ
ニル基；*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジ
ルオキシカルボニル基；*o*-ニトロフェニルスルフェニル基、3-ニト
ロ-2-ピリジンスルフェニル基；2-ベンゾイル-1-メチルビニル
15 基である請求項1記載の2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体。

4. 一般式(I)において、 R^2 が、炭素数1~4のアルキル基、炭
素数2~6のアルケニル基、ベンジル基、炭素数6~8のアリール基で
ある請求項1記載の2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体。

5. 一般式(I)において、 R^2 が、メチル基、エチル基、プロピル
20 基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基；
ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基；ベンジル
基；フェニル基、トリル基、キシリル基である請求項1記載の2-アミ
ノチアゾール酢酸アミド誘導体。

6. 一般式(I)において、Yが、1, 2, 4-トリアゾリル基また

は 1, 2, 3-トリアゾリル基である請求項 1 記載の 2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体。

7. 一般式(I)で示される化合物が、1-[2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-(2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル]-1, 2, 4-トリアゾール、1-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)アセチル]-1, 2, 3-トリアゾール、1-[2-(2-

- ル] - 1, 2, 4-トリアゾール、1 - [2 - (2-トリチルアミノチ
アゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 3-
トリアゾール、1 - [2 - (2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)
アセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、1 - [2 - (2-トリチルア
5 ミノチアゾール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 3-トリアゾール、
4 - [2 - (2- ϵ -ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)
- 2-メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、2 - [2
- (2- ϵ -ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル) - 2-
メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 3-トリアゾール、4 - [2 - (2
10 - ϵ -ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル) アセチル] -
1, 2, 4-トリアゾール、2 - [2 - (2- ϵ -ブトキシカルボニル
アミノチアゾール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 3-トリアゾール、
4 - [2 - (2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル) -
2-メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、2 - [2
15 - (2-メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル) - 2-メト
キシイミノアセチル] - 1, 2, 3-トリアゾール、4 - [2 - (2-
メトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル) アセチル] - 1, 2,
4-トリアゾール、2 - [2 - (2-メトキシカルボニルアミノチアゾ
ール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 3-トリアゾール、4 - [2 -
20 (2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノア
セチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、2 - [2 - (2-ホルミルアミ
ノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノアセチル] - 1, 2,
3-トリアゾール、4 - [2 - (2-ホルミルアミノチアゾール-4-
イル) アセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、2 - [2 - (2-ホル

ミルアミノチアゾール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 3-トリアゾール、4- [2- (2-トリチルアミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール、2- [2- (2-トリチルアミノチアゾール-4-イル) - 2-メトキシイミノアセチル] - 1, 2, 3-トリアゾール、4- [2- (2-トリチルアミノチアゾール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 4-トリアゾール及び2- [2- (2-トリチルアミノチアゾール-4-イル) アセチル] - 1, 2, 3-トリアゾールからなる群より選ばれる請求項1記載の2-アミノチアゾール酢酸アミド誘導体。

10

15

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D417/06 // A61K31/425, 31/41

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. Cl⁶ C07D417/00-417/14, A61K31/425, 31/41

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	EP, 464705, A1 (E.R. Squibb & Sons, Inc.), January 8, 1992 (08. 01. 92) & US, 5194604, A & JP, 4-261175, A	1 - 7
A	JP, 6-73064, A (Sagami Chemical Research Center, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), March 15, 1994 (15. 03. 94) (Family: none)	1 - 7
A	JP, 4-288085, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), October 13, 1992 (13. 10. 92) (Family: none)	1 - 7
A	JP, 4-173792, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), June 22, 1992 (22. 06. 92) (Family: none)	1 - 7
A	EP, 355821, A1 (Bristol-Myers Co.), February 28, 1990 (28. 02. 90) & US, 4935508, A & JP, 2-73090, A	1 - 7
A	EP, 332156, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co.,	1 - 7

☒ 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

June 26, 1997 (26. 06. 97)

Date of mailing of the international search report

July 8, 1997 (08. 07. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01170

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Ltd.), September 13, 1989 (13, 09. 89) & US, 5173485, A & JP, 2-15091, A EP, 175814, A1 (Han Mi Pharma Industries Co., Ltd.), April 2, 1986 (02. 04. 86) & JP, 61-78791, A	1 - 7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁶ C 07 D 4 1 7 / 0 6 // A 6 1 K 3 1 / 4 2 5, 3 1 / 4 1		
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 ⁶ C 07 D 4 1 7 / 0 0 - 4 1 7 / 1 4, A 6 1 K 3 1 / 4 2 5, 3 1 / 4 1		
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	EP, 4 6 4 7 0 5, A 1 (イー・アール・アクイブ・アンド・サンズ・インコーポ レイテッド), 8, 1月, 1992 (08. 01. 92) & US, 5 1 9 4 6 0 4, A & JP, 4-2 6 1 1 7 5, A	1-7
A	JP, 6-7 3 0 6 4, A (財団法人相模中央化学研究所, 大正製薬株式会社), 15, 3月, 1994 (15. 03. 94) (ファミリーなし)	1-7
A	JP, 4-2 8 8 0 8 5, A (藤沢薬品工業株式会社), 13, 10月, 1992 (13. 10. 92) (ファミリーなし)	1-7
A	JP, 4-1 7 3 7 9 2, A (藤沢薬品工業株式会社), 22, 6月, 1992 (22. 06. 92) (ファミリーなし)	1-7
☒ 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 26. 06. 97	国際調査報告の発送日 08.07.97	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 高原 慎太郎 電話番号 03-3581-1101 内線 3453 	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 3 5 5 8 2 1, A1 (ブリストル-マイヤーズ カンパニー), 28, 2月, 1990 (28. 02. 90) & US, 4 9 3 5 5 0 8, A & JP, 2-7 3 0 9 0, A	1-7
A	EP, 3 3 2 1 5 6, A1 (藤沢薬品工業株式会社), 13, 9月, 1989 (13. 09. 89) & US, 5 1 7 3 4 8 5, A & JP, 2-1 5 0 9 1, A	1-7
A	EP, 1 7 5 8 1 4, A1 (ハン-ミ ファルマ インダストリーズ カンパニー リミ テッド), 2, 4月, 1986 (02. 04. 86) & JP, 6 1 - 7 8 7 9 1, A	1-7