(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年10 月5 日 (05.10.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/104141 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 501/24 (2006.01)	*C07D 513/04* (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)	*C07D 221/04* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)	*C07D 217/16* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	*C07D 498/04* (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)	*C07D 401/14* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)	*C07D 413/14* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)	*C07D 417/14* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)	*C07D 277/20* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)	*C07D 277/40* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/306280

(22) 国際出願日: 2006 年3 月28 日 (28.03.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-093962 2005 年3 月29 日 (29.03.2005) JP
特願2005-226577 2005 年8 月4 日 (04.08.2005) JP

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

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石倉 公二 (ISHIKURA, Koji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 山脇 健二 (YAMAWAKI, Kenji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 横尾 克己 (YOKOO, Katsuki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 米澤 秀爾 (YONEZAWA, Shuji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 紀伊 誠 (KII, Makoto) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).

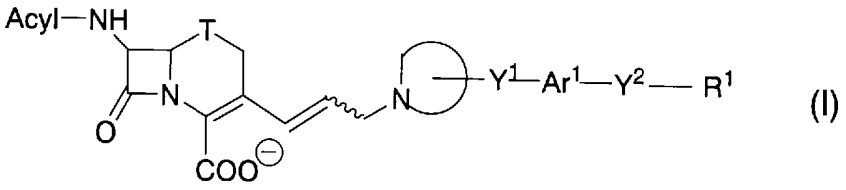
(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,

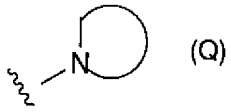
[続葉有]

(54) Title: 3-PROPENYLCEPHEM DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ３－プロペニルセフェム誘導体



(I)



(Q)

(57) Abstract: A compound represented by the formula: (I) wherein Acyl represents an acyl group which can be used in the field of β-lactams; T represents S, SO or O; the group represented by the formula: (Q) represents a heterocyclic group which may be substituted by a substituent other than "-Y^1-Ar^1-Y^2-R^1" and has a cationic N atom in the ring; Y^1 and Y^2 independently represent 1) a single bond, 2) a heteroatom-containing group selected from the group consisting of -NR^2-, -CO-, -NR^2CO-, -$CONR^2$-, -NR^2CONR^3-, -NR^2SO_2-, -SO_2NR^2-, -$NR^2SO_2NR^3$- (where R^2 and R^3 independently represent a hydrogen or a lower alkly), -O-, -S-, -SO- and -SO_2-, or 3) a lower alkylene or lower alkenylene group which may be bound through a heteroatom-containing group as listed in the item 2); Ar^1 represents a single bond, a carbocyclic group which may be substituted or a haterocyclic group which may be substituted; R^1 represents -CONHCN, -C(OH)=NCN or -COOH or a biologically equivalent acidic group thereof; and the wavy line means a cis, trans or a mixture thereof.

[続葉有]

WO 2006/104141 A1

RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

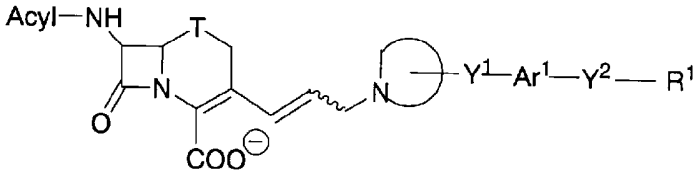
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式:



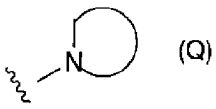
(I)

(式中、

Acylは、β－ラクタムの分野で使用可能なアシル基;

Tは、S、SOまたはO;

式:



(Q)

で示される基は、"—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1"以外の置換基で置換されていてもよい、カチオン性N原子を環内に有する複素環式基;Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1)単結合、2)－NR^2－、－CO－、－NR^2CO－、－CONR^2－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、(R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル)、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3)2)のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン;Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは換されていてもよい複素環式基;

R^1は、－CONHCN、－C(OH)＝NCN、または－COOHもしくはその生物学的に等価な酸性基;波線は、シス、トランスまたはその混合を意味する)

で示される化合物。

明 細 書

3－プロペニルセフェム誘導体

技術分野

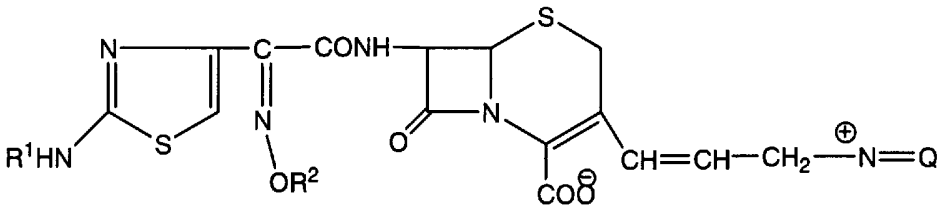
[0001] 本発明は、種々の病原性細菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示す広域セフェム化合物およびそれを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

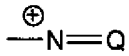
[0002] グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有する注射用の広域セフェム化合物として、近年、セフェム骨格の3位側鎖上に4級アンモニウム基を有する化合物が注目されている。その中で、3－プロペニル型の側鎖を有するセフェムが公知である(例:特許文献1～8)。

特許文献1は以下の化合物を開示する。

[化1]



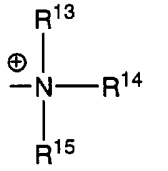
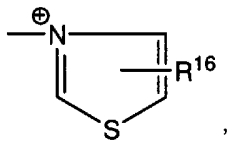
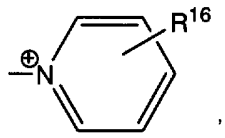
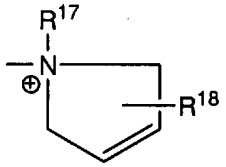
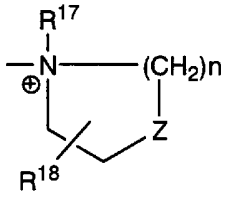
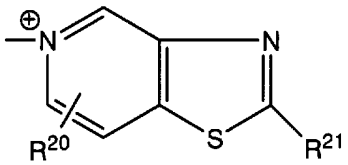
[化2]



は第4級アンモニオ基

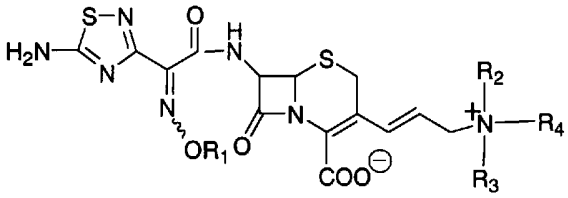
[化3]

(例:






又は

等)

特許文献2は以下の化合物を開示する。

[化4]

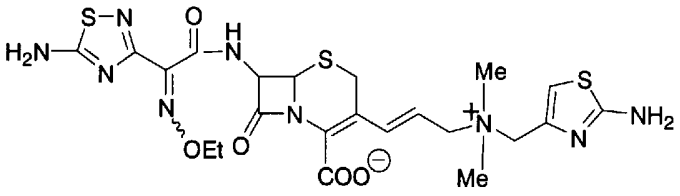


R1～R3:低級アルキル

R4:置換基有していい5員複素環低級アルキル

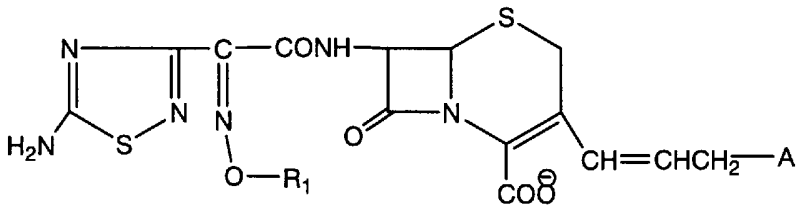
(具体例)

[化5]



特許文献3は以下の化合物を開示する。

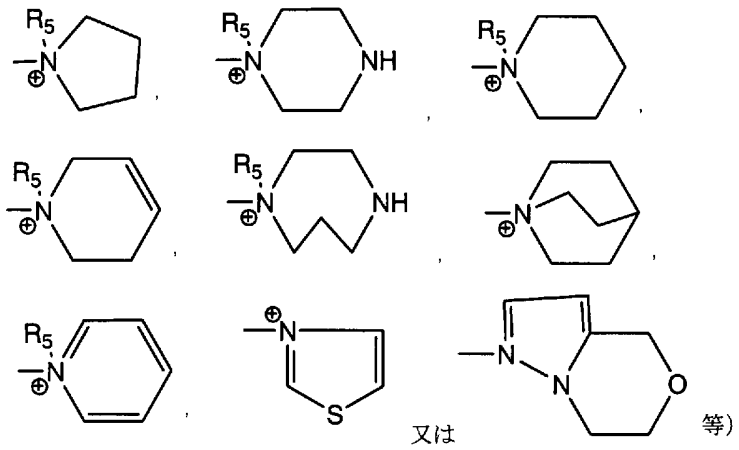
[化6]



A:環状又は非環状アンモニオ基

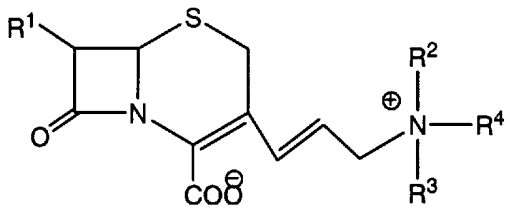
環状アンモニオ基の例:

[化7]



特許文献4は以下の化合物を開示する。

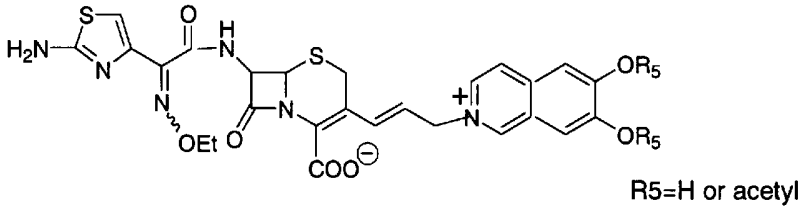
[化8]



R1:アミノ基またはアシルアミノ基;R2、R3:低級アルキル;R4:カルバモイル低級アルキル基

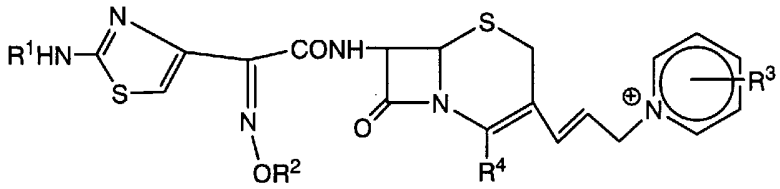
特許文献5は以下の化合物を開示する。

[化9]



特許文献6は以下の化合物を開示する。

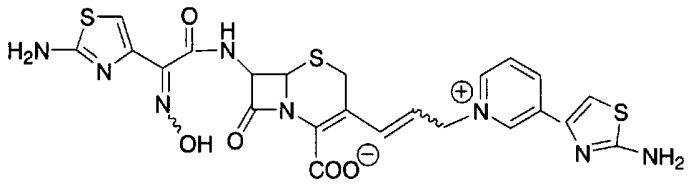
[化10]



R3: アセチル基、適当な置換基を有していてもよいアミノ基、適当な置換基を有していてもよいカルバモイル基、ウレイド、適当な置換基を有していてもよい複素環基等。

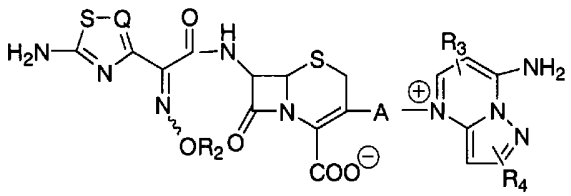
(具体例)

[化11]



特許文献7は以下の化合物を開示する。

[化12]

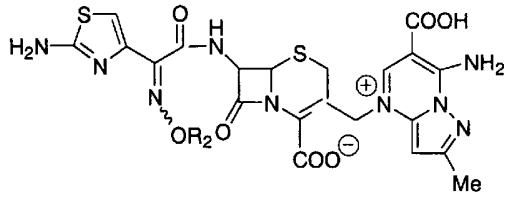


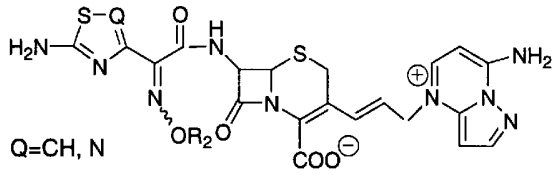
R3:水素、低級アルキル、(保護)カルボキシ; R4:水素、低級アルキル

A:メチレン、プロペニレン

(具体例)

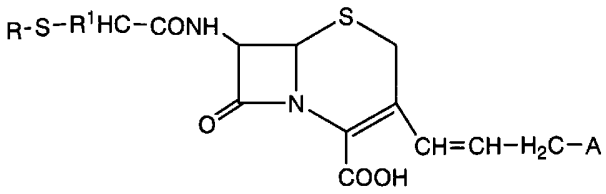
[化13]





特許文献8は以下の化合物を開示する。

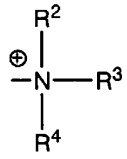
[化14]



A:第四級窒素原子等。

特許文献8において「第四級窒素原子」とは以下を意味する。

[化15]

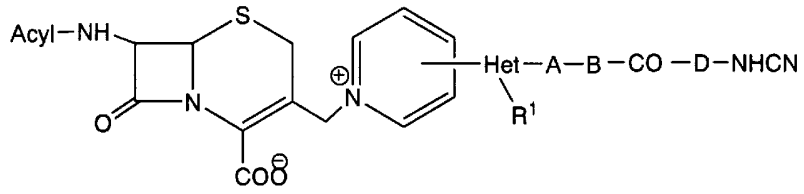


(式中、R2、R3およびR4は、N原子と一緒になって、芳香族の5もしくは6員の、酸素、硫黄および窒素から選択される追加のヘテロ原子を含有していてよい場合により縮合している複素環等を表す)

3位側鎖末端に－CONHCN基を有するセフェム化合物は公知であるが、3－メチ

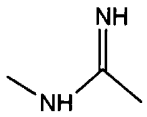
レン型である(参照:特許文献9)。

[化16]



(式中、HetはN、O及びSから選択される同一又は異なる原子を一個以上含有する、単環式又は多環式複素環;R1は水素、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよい低級アルケニルを表し、Aは置換されていてもよい低級アルキレン、置換されていてもよい低級アルケニレン又は単結合;Bは置換されていてもよいイミノ又は単結合を表し、Dは単結合又は

[化17]



を表す)

また1日1回または2回投与用の持続性注射用セフェムとしては、セフトリアキソンナトリウム(販売名:ロセフィン(Rocephine))が公知である。

特許文献1:特開昭59−172493

特許文献2:特開昭62−195386

特許文献3:特開平1−156984

特許文献4:特開平5−339274

特許文献5:特開平5−59065

特許文献6:特開平7−41484

特許文献7:特開平9−110877

特許文献8:WO 99/67255

特許文献9:WO 97/37996

発明の開示

発明が解決しようとする課題

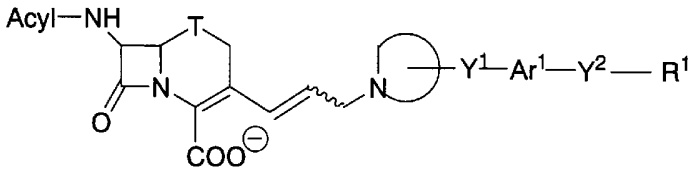
[0003] 従来のセフェム化合物に比べて、さらに強力な抗菌活性を示すかまたは異なる抗菌パターンを示す新規な広域セフェム化合物の開発が要望されていた。特に、薬剤耐性や院内感染等が問題になっている肺炎球菌やインフルエンザ菌等の耐性菌に対しても有効な抗菌剤の開発が望まれている。より好ましくは、体内動態の良い持続性の注射用抗菌剤の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは鋭意検討した結果、セフェムの3位に、代表的にはピリジン環等の環状4級アンモニウム基等を有する3－プロペニル型側鎖を採用し、かつ3位側鎖末端の置換基として酸性基(例:－CONHCN、－COOH)を導入すれば、優れた抗菌活性を示しかつ体内動態の良いセフェム化合物が得られることを見出し、以下に示す本発明を完成した。さらに本発明は、該セフェム化合物の中間体の結晶も提供する。

[0005] (1)式:

[化18]



(I)

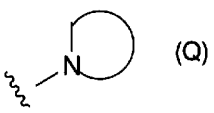
(式中、

Acylは、β－ラクタムの分野で使用可能なアシル基;

Tは、S、SOまたはO;

式:

[化19]



(Q)

で示される基は、“—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”以外の置換基で置換されていてもよい、カチオン性N原子を環内に有する複素環式基;

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1)単結合、2)－NR^2－、－CO－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、(R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル)、＝N－、－N＝、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3)2)のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン;

Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基;

R^1は、－CONHCN、－C(OH)＝NCN、または－COOHもしくはその生物学的に等価な酸性基;

波線は、シス、トランスまたはその混合を意味する;

但し、

1)カチオン性N原子を環内に有する複素環式基がピリジニウム基であり、かつAr^1が単結合である場合、R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNであるものとする;

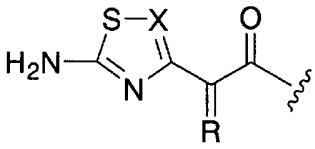
2)カチオン性N原子を環内に有する複素環式基が2環性の複素環式基であり、Ar^1が単結合であり、かつR^1は－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNのいずれでもない場合、“—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”で示される基は、該2環性の複素環式基においてセフェム3位側鎖部分との結合手を有していない方の環上に存在するものとする)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0006] (2)Tは、Sである、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0007] (3)Acylが式:

[化20]



(Acyl-1)

(式中、

Xは、NまたはCY(Yは水素またはハロゲン);

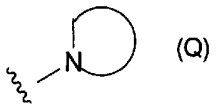
Rは、=CHZ(Zは、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環式基)または=NOR^0(R^0は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環式基)

で示される基である、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0008] (4)XがCH、及び/又はRが=NOR^0(R^0は水素もしくは置換されていてもよい低級アルキル)である、上記(3)記載の化合物。

(5)式:

[化21]



で示される基は、"—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1"以外の置換基で置換されていてもよい、ピリジニウム基、またはカチオンを有する2環性の複素環式基である、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(6)Y^1及び/又はY^2は、単結合である、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(7)Ar^1は、単結合、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールである、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

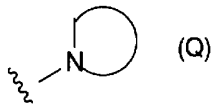
(8)R^1は、−CONHCN、−C(OH)=NCNまたは−COOHである、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(9)R^1は、−CONHCNまたは−C(OH)=NCNである、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(10)R^1は、－COOHまたはその生物学的に等価な酸性基であり、該酸性基は、－$CONHR^4$、－SO_3H、－SO_2NHR^5、(R^4およびR^5はそれぞれ独立してアミノ残基)、－PO_3H_2、－OH、－COCH＝C(OH)CF_3、－$NHSO_2CF_3$、－$CONHSO_2CF_3$、－$NHSO_2Me$、－$CONHSO_2Me$、－NHCOMe、－CONHCOMe、－$COCH_2COMe$、または置換されていてもよく環構成原子として－NH－およびその他のヘテロ原子を有する5～6員の複素環式基である、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(11)式:

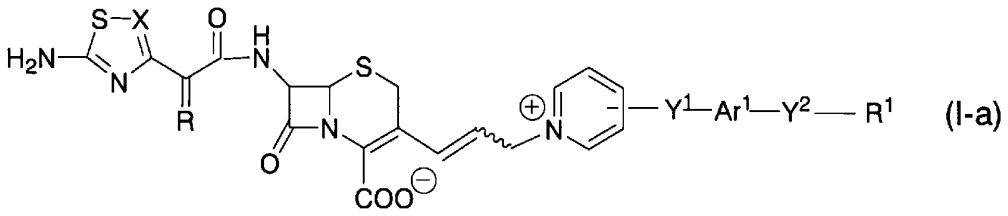
[化22]



で示される基は、"—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1"以外の置換基で置換されていてもよい、ピリジニウム基;Y^1及びY^2は、単結合;Ar^1は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、上記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(12)式:

[化23]



(式中、

Xは、NまたはCY(Yは水素またはハロゲン);

Rは、＝CHZ(Zは、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環式基)、または＝NOR^0(R^0は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、

置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環式基)

で示される基;

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1)単結合、2)－NR^2－、－CO－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、(R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル)、＝N－、－N＝、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3)2)のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン;

Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基;

R^1は、－CONHCN、－C(OH)＝NCN、または－COOHもしくはその生物学的に等価な酸性基;

波線は、シス、トランスまたはその混合を意味する;

但し、Ar^1が単結合である場合、R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNであるものとする。)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(13)R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(14)Y^1は単結合;Ar^1は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(15)Y^1は単結合;Ar^1は置換されていてもよいヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(16)XはCH;Rは＝CHZ(Zは、置換されていてもよい低級アルキル)または＝NOR^0(R^0は水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいアリール);Y^1は単結合;Ar^1は置換されていてもよいヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は

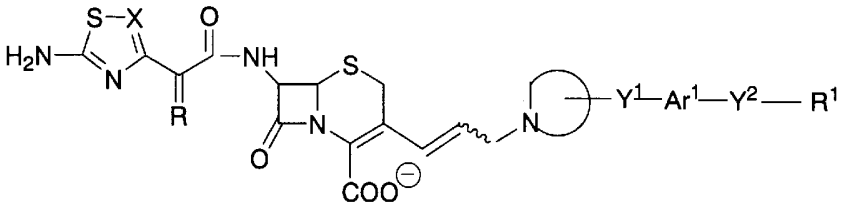
、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(17)XはCH;Rは＝NOR^0(R^0は水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいアリール);Y^1は単結合;Ar^1は、置換されていてもよく、O、SおよびNからなる群から選択される同一又は異なる1～4個のヘテロ原子を含有する5または6員のヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(18)XはCH;Rは＝NOR^0(R^0は低級アルキルまたは置換されていてもよいアリール);Y^1は単結合;Ar^1はO、SおよびNからなる群から選択される同一又は異なる1～4個のヘテロ原子を含有する5または6員のヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(19)式:

[化24]

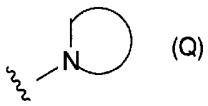


(I-b)

(式中、

式:

[化25]



(Q)

で示される基は、カチオン性N原子を有する2環性の複素環式基;

Xは、NまたはCY(Yは水素またはハロゲン);

Rは、＝CHZ(Zは、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよ

いシクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環式基）または＝NOR^0（R^0は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基）で示される基；

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1）単結合、2）－NR^2－、－CO－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、（R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル）、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3）2）のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン；

Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基；

R^1は、－CONHCN、－C（OH）＝NCN、または－COOHもしくはその生物学的に等価な酸性基；

波線は、シス、トランスまたはその混合を意味する；

但し、Ar^1が単結合であり、かつR^1は、－CONHCNまたは－C（OH）＝NCNのいずれでもない場合、“—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”で示される基は、該2環性の複素環式基においてセフェム3位側鎖部分との結合手を有していない方の環上に存在するものとする）

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（20）R^1は、－CONHCNまたは－C（OH）＝NCNである、上記（19）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

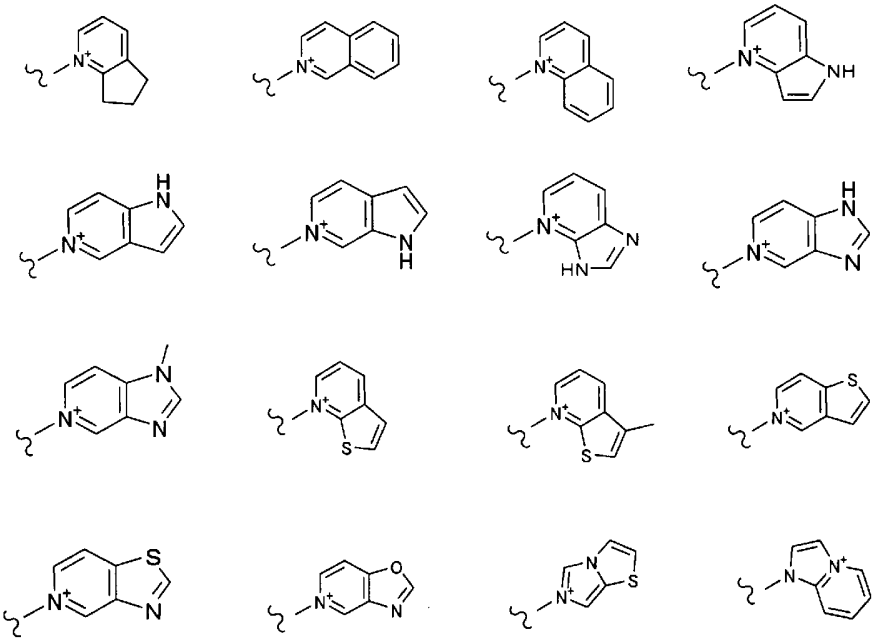
（21）Y^1は単結合；Ar^1は単結合；Y^2は単結合；R^1は、－CONHCNまたは－C（OH）＝NCNである、上記（19）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（22）XはCH；Rは、＝CHZ（Zは、置換されていてもよい低級アルキル）または＝NOR^0（R^0は水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいアリール）；Y^1は単結合；Ar^1は単結合；Y^2は単結合；R^1は、－CONHCNまたは－C（OH）＝NCNである、上記（19）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれ

らの溶媒和物。

(23)2環性の複素環式基が以下に示すいずれかである、上記(19)～(22)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[化26]

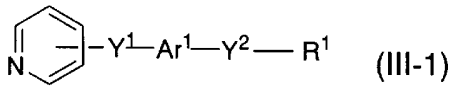


(24)上記(1)～(23)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

(25)上記(1)～(23)のいずれかに記載の化合物の7位側鎖末端のアミノ及び／又はカルボキシ部分が保護された化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(26)式:

[化27]



(III-1)

(式中、

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1)単結合、2)$-NR^2-$、$-CO-$、$-NR^2CO-$、$-CONR^2-$、$-NR^2CONR^3-$、$-NR^2SO_2-$、$-SO_2NR^2-$、$-NR^2SO_2NR^3-$

、(R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル)、＝N－、－N＝、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3)2)のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン;

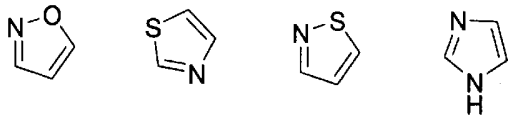
Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基;

R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCN;

但し、Y^1およびY^2が単結合でありかつAr^1がピロリル、ピラゾリル、またはチエニルである場合を除く)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

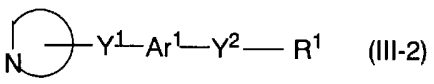
(27)Y^1およびY^2が単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCN;Ar^1が以下に示すいずれかの複素環由来の基である、上記(26)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[化28]



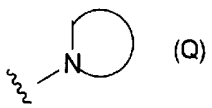
(28)式:

[化29]



(式中、式:

[化30]



で示される環は、"—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1"以外の置換基で置換されていてもよい、2環性ピリジン環;

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1）単結合、2）－NR^2－、－CO－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、（R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル）、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3）2）のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン；

Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基；

R^1は、－CONHCNまたは－C（OH）＝NCN）

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（29）Y^1、Ar^1およびY^2は単結合；R^1は、－CONHCNまたは－C（OH）＝NCNである、上記（28）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（30）Y^1は単結合；Ar^1は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；R^1は、－COOHである、上記（12）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（31）Y^1は単結合；Ar^1は、置換されていてもよいヘテロアリール；Y^2は単結合；R^1は、－COOHの生物学的に等価な酸性基である、上記（12）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

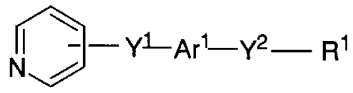
（32）Y^1は単結合；Ar^1は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；R^1は、－COOHの生物学的に等価な酸性基である、上記（12）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（33）Y^1は単結合；Ar^1は、置換されていてもよいヘテロアリール；Y^2は単結合；R^1は、－COOHの生物学的に等価な酸性基である、上記（12）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（34）Y^1は単結合；Ar^1は、置換されていてもよいヘテロアリール；Y^2は単結合；R^1は、置換されていてもよく、環構成原子として－NH－およびその他のヘテロ原子を有する5～6員の複素環式基である、上記（12）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

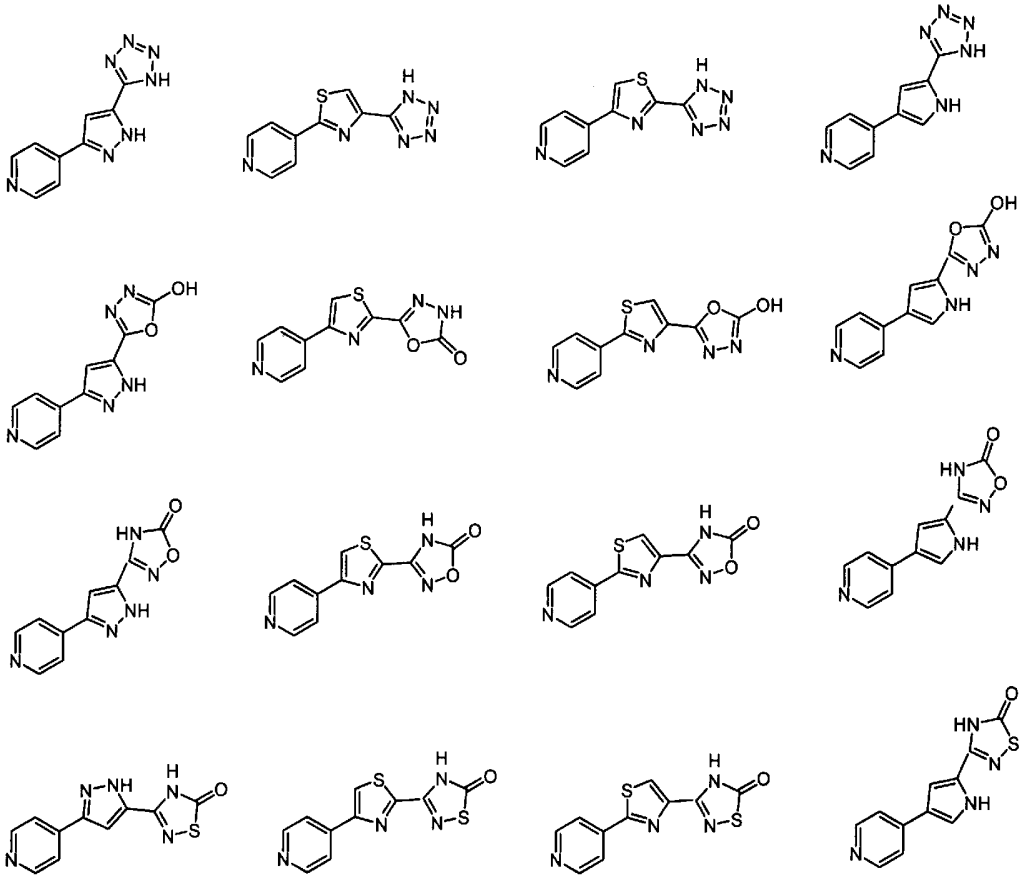
（35）式：

[化273]



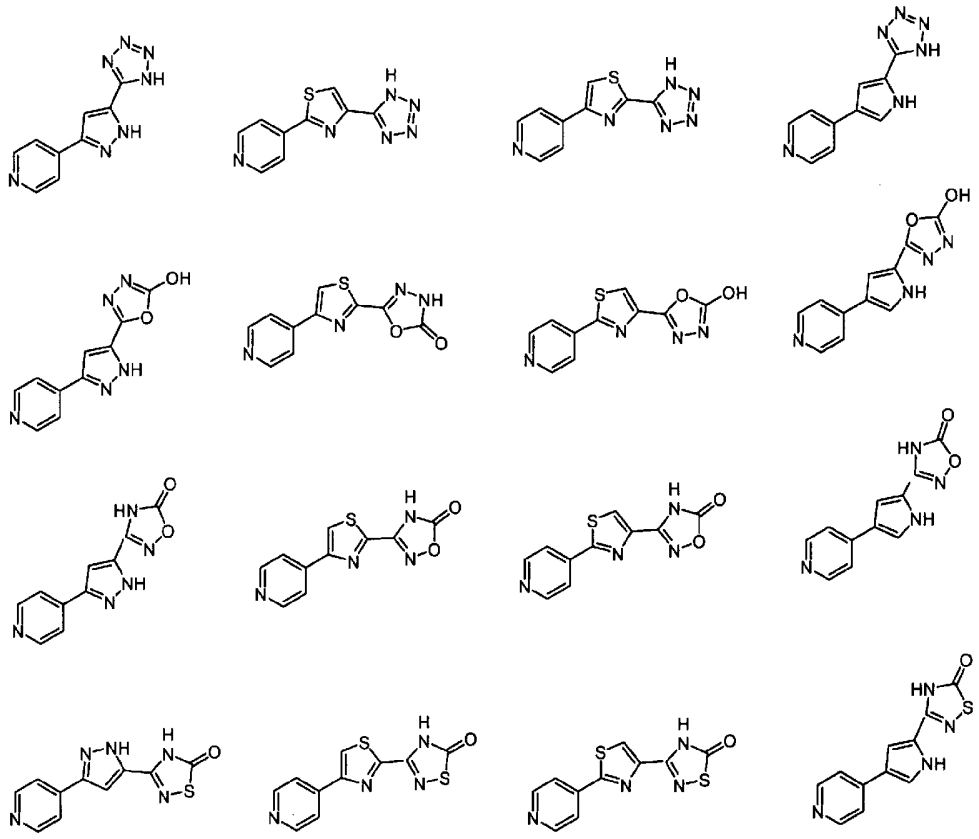
で示される部分が以下のいずれかの構造である、上記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[化274]



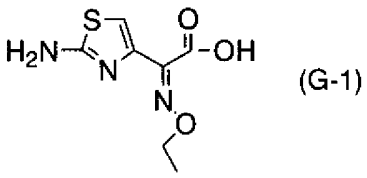
(36)以下のいずれかの化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[化275]



(37)式:

[化276]

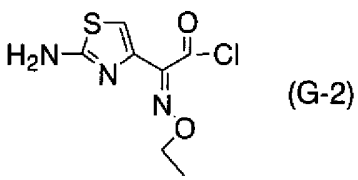


(G-1)

で示される化合物のトリエチルアミン塩の、結晶。

(38)式:

[化277]

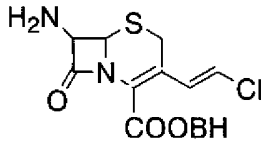


(G-2)

で示される化合物の塩酸塩の、結晶。

(39)式:

[化278]



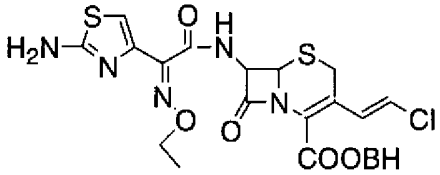
(G-3)

(式中、BHはベンズヒドリル)

で示される化合物の塩酸塩の、結晶。

(40)式:

[化279]



(G-4)

(式中、BHはベンズヒドリル)

で示される化合物の塩酸塩の、結晶。

発明の効果

[0009] 本化合物は、種々の細菌に対して強い抗菌作用を示す。好ましい化合物は、特にブドウ球菌や肺炎球菌等のグラム陽性菌および大腸菌、緑膿菌、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌に対して効果がある。さらに好ましくは、肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性菌、特にペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: PRSP)やβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant Haemophilus influenzae : BLNAR)に対しても有効である。またより好ましい化合物は、水溶性が高く、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)、クリアランス、半減期等の体内動態も良いので、持続性の注射薬として好適である。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明書中、各用語は特に断らない限り、単独、併用のいずれの場合も以下の意味を有する。

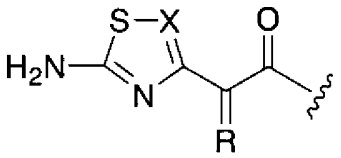
Acylは、β－ラクタムの分野で使用可能なアシル基を意味し、例えば、従来から知られているペニシリン誘導体の6位のアミノ基に置換しているアシル基や、セフェム化合物の7位アミノ基に置換しているアシル基等を意味する。そのようなアシル基の例として、有機カルボン酸から誘導されるアシル基、例えばホルミル基、アルキルカルボニル基(アルカノイル基)、好ましくは(C1～C6)アルキルーカルボニル基(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等)、C3－5アルケノイル基(例、アクリロイル、クロトノイル、マレオイル等)、C3－10シクロアルキルーカルボニル基(例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、アダマンチルカルボニル等)、C5－6シクロアルケニルーカルボニル基(例、シクロペンテニルカルボニル、シクロペンタジエニルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル、シクロヘキサジエニルカルボニル等)、アリールカルボニル基(アロイル基)、好ましくは(C6～C14)アリールーカルボニル基(例、ベンゾイル、1－又は2－ナフトイル等)、アラルキルカルボニル基、好ましくは(C7～C19)アラルキルーカルボニル基(例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、α,α,α－トリフェニルアセチル、2－フェネチルカルボニル、1－又は2－ナフチルメチルカルボニル、ベンズヒドリルカルボニル等)、5～6員芳香族複素環カルボニル基(例、2－又は3－テノイル、2－又は3－フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、4－又は5－チアゾリルカルボニル、1,2,4－チアジアゾールー3－又は－5－イルカルボニル等)、5～6員芳香族複素環アセチル基(例、2－又は3－チエニルアセチル、2－又は3－フリルアセチル、4－チアゾリルアセチル、1,2,4－チアジアゾールー3－イルアセチル、1,3－チアゾールー4－イルアセチル、1－テトラゾリルアセチル等)、アルコキシカルボニル基、好ましくは(C1～C6)アルコキシーカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等)、アリールオキシカルボニル基、好ましくは(C6～C14)アリールオキシーカルボニル基(例、フェノキシカルボニ

ル、1－又は2－ナフトキシカルボニル等)、アラルキルオキシカルボニル基、好ましくは(C7～C19)アラルキルオキシ－カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル等)、アミノアルキルカルボニル基(例、グリシル、アラニル、バリル、ロイシル、イソロイシル、セリル、スレオニル、システィニル、シスチニル、メチオニル、アスパラギル、グルタミル、リジル、アルギニル、フェニルグリシル、フェニルアラニル、チロシル、ヒスチジル、トリプトファニル、プロリル、2－アミノエチルカルボニル、3－アミノプロピルカルボニル等のアミノC1－6アルキル－カルボニル基等)、モノアルキルアミノアルキルカルボニル基(例、メチルアミノメチルカルボニル、2－エチルアミノエチルカルボニル等のモノC1－6アルキルアミノC1－6アルキル－カルボニル基等)、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基(例、ジメチルアミノメチルカルボニル、ジエチルアミノメチルカルボニル等のジC1－6アルキルアミノC1－6アルキル－カルボニル基等)を挙げることができる。

これらアシル基はアミノ、ニトロ、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素等)、ヒドロキシル、オキソ、カルバモイル、(C1～C4)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等)、(C1～C4)アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、エステル化されていてもよいカルボキシル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC1－6アルコキシカルボニル等)、カルボキシル又はハロゲン等で置換されていてもよい(C1～C4)アルコキシイミノ(例、メトキシイミノ、エトキシイミノ、カルボキシメトキシイミノ、1－カルボキシ－1－メチルエトキシイミノ、フルオロメトキシイミノ、フルオロエトキシイミノ等)、ヒドロキシイミノ、4－エチル－2,3－ジオキソピペラジノカルボニルアミノ、後記R(＝CHZ(Zは、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環式基)、または＝NOR^0(R^0は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基))等で、任意の位置が1ないし3個置換されていてもよい。

上記Acylは、好ましくは、式:

[化31]



(Acyl-1)

で示されるアシル基である。

Xは、NまたはCY（Yは水素またはハロゲン）であり、好ましくはCY（Yは水素またはハロゲン）、より好ましくはCHである。

Rは、＝CHZ（Zは、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環式基（好ましくは5～6員環））、または＝NOR^0（R^0は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基（好ましくは5～6員環））である。

Rは好ましくは、＝CHZ（Zは、置換されていてもよい低級アルキル（例：エチル））または＝NOR^0であり、より好ましくは＝NOR^0である。R^0は、好ましくは水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいアリールであり、より好ましくは置換されていてもよい低級アルキル（置換基の例：ハロゲン、置換されていてもよい複素環式基（好ましくは5～6員環）、または置換されていてもよいアリール（例：ヒドロキシ等で置換されていてもよいフェニル））であり、特に好ましくは低級アルキル（例：エチル、プロピル（好ましくはイソプロピル））または置換されていてもよいアラルキル（例：ベンジル）である。また＝CHZまたは＝NOR^0部分のZやOR^0の立体配置は好ましくは、シン体である。

低級アルキル基は、直鎖状又は分枝状の好ましくは炭素数1から6のアルキル基等であり、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシル等が挙げられる。

低級アルケニル基は、直鎖状又は分枝状の好ましくは炭素数2から6のアルケニル基等であり、アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル等が例示される。

シクロアルキルは、炭素数3から6のアルキル基等であり、シクロプロピル、シクロブ

チル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

上記の置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環式基の置換基としては、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル(例:メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、カルバモイル基、低級アルキルチオ(例:メチルチオ、エチルチオ)、スルファモイル基、アミノ基、水酸基、シアノ基、カルバモイルオキシ基、ハロゲン(例:F、Cl)、置換されていてもよい複素環式基(好ましくは5～6員環、例:チアゾリル、チエニル)、低級アルキル等が例示される。好ましくは、ハロゲン(例:F、Cl)または水酸基である。

[0011] 複素環式基とは、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロアリール」を意味する。

「ヘテロシクロアルキル」は、窒素原子、酸素原子、及び/又は硫黄原子を少なくとも1個以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基(好ましくは5～7員環)を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および/又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および/又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結

合手を有していてもよい基を意味する。

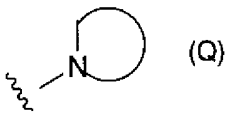
「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例えば、3-フラザニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテ

リジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル）、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル（例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル）、イソインドリル、ファナジニル（例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル）又はフェノチアジニル（例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル）等が挙げられる。

[0012] Tは、S、SOまたはOであり、好ましくはSである。

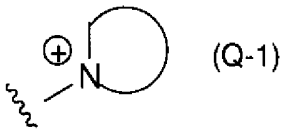
式:

[化32]



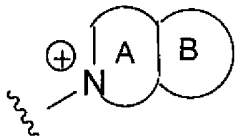
で示される基は、“—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”以外の置換基で置換されていてもよい、カチオン性N原子（N^+）を環内に有する複素環式基である。該複素環式基とは、N原子を少なくとも1個、例えば1～4個含有する前記の複素環式基を意味し、単環性または縮合している多環性の基を意味する。カチオン性N原子は、環上のいずれの位置に存在していてもよいが、好ましくはセフェム3位側鎖のプロペニルとの結合する位置に存在し、以下の式で示される。

[化33]



該カチオンは、好ましくは4位カルボキシアニオンの対イオンである。該カチオン性N原子を環内に有する複素環式基は好ましくは、ピリジニウム基、またはカチオンを有する2環性の複素環式基である。カチオンを有する2環性の複素環式基は、好ましくは以下の式で示される基である。

[化34]



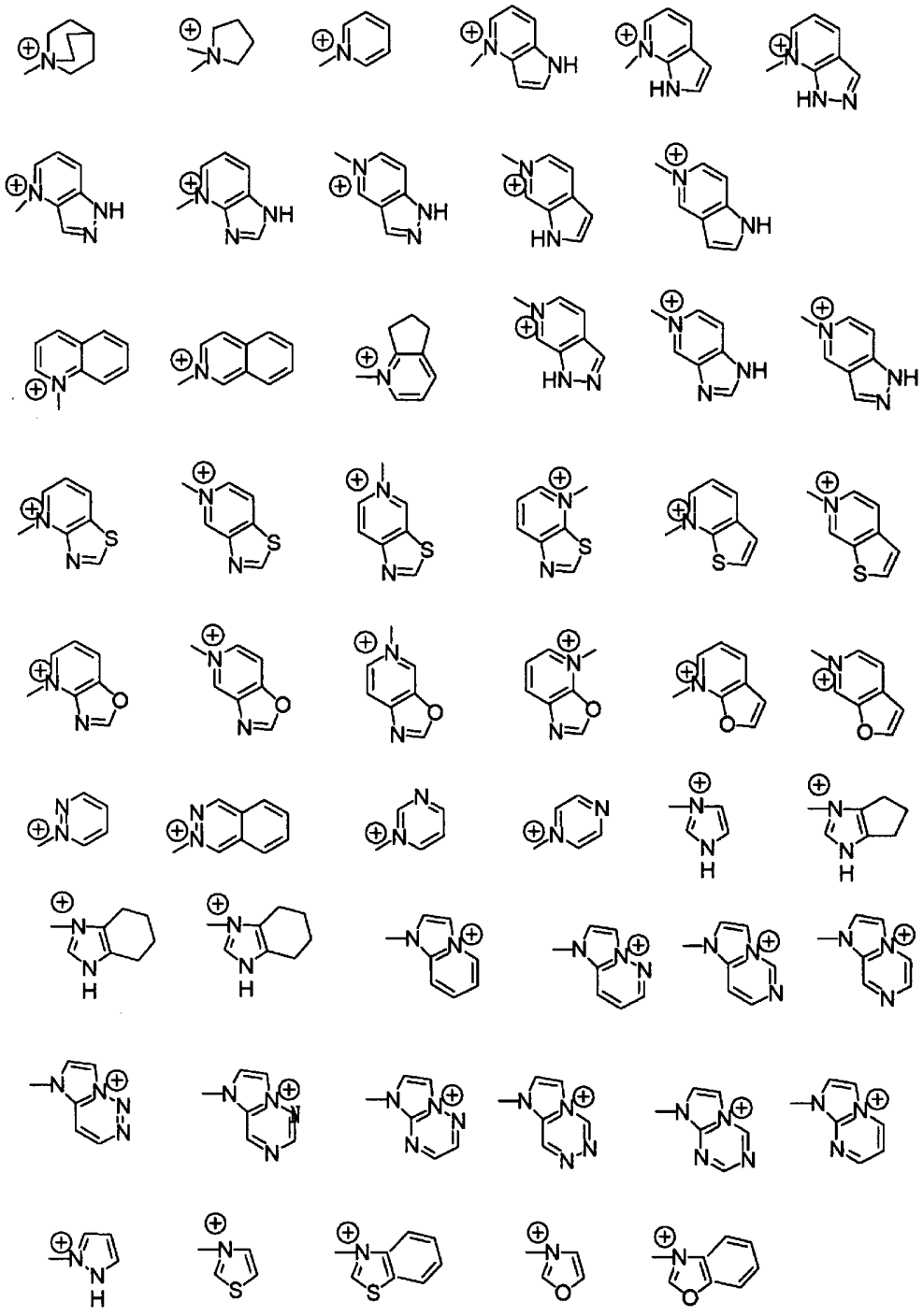
(Q-2)

(式中、A環およびB環は、それぞれ独立して、置換されていてもよい飽和または不飽和の5～7員環を示し、環構成原子としてヘテロ原子が1～3個含まれていても良い。)

該2環性の複素環式基は、より好ましくは、AまたはBのいずれかの環がピリジン環である2環性ピリジン環式基であり、特に好ましくは、A環がピリジン環であり、B環はベンゼン環、シクロペンテン、シクロヘキセン、または前記の5～6員の複素環(例:チオフェン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール)である。

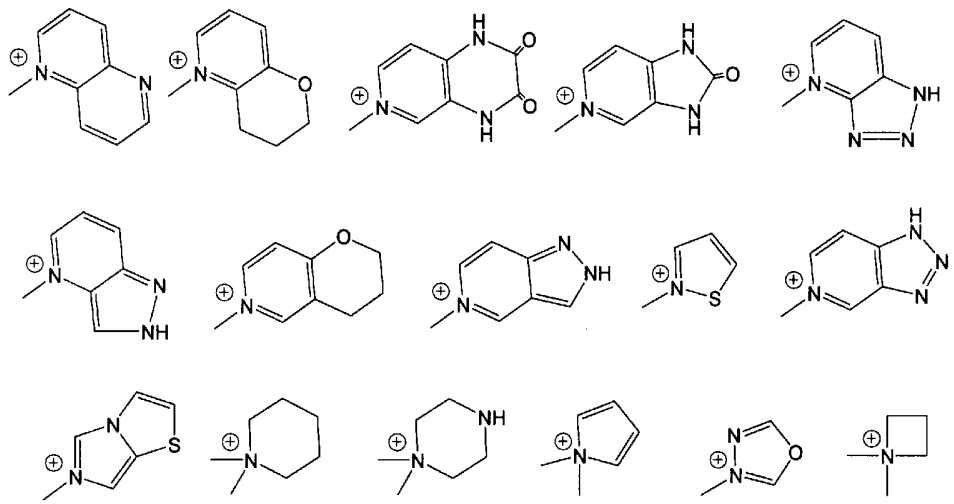
前記(Q)で示されるカチオン性N原子を環内に有する複素環式基を以下に例示する。

[化35]



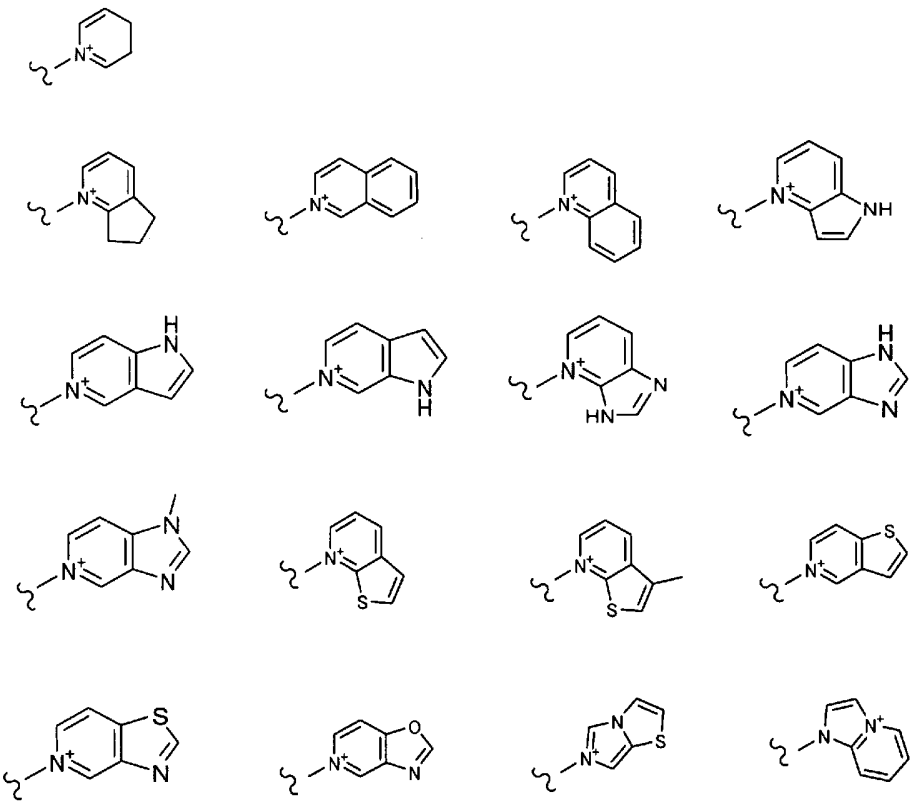
(Aグループ)

[化36]



(Bグループ)

[化37]



(Cグループ)

前記(Q)で示されるカチオン性N原子を環内に有する複素環式基は、より好ましく

は上記Cグループから選択される。

[0013] “—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”以外の置換基としては、以下の置換基群Dから選択される、同一または異なる1～4個、好ましくは1～2個の置換基が例示されるが、好ましくは低級アルキルである。これらの置換基は、好ましくは前記複素環式基が縮合型の2環性基である場合、セフェム3位側鎖部分と結合している環（例：前記A環）上に存在する。

（置換基群D）

低級アルキル、低級アルケニル、C3～C7シクロアルキル、置換されていてもよい低級アルキル（置換基：アミノ、低級アルキルアミノ（例：－$NHCH_3$）、置換されていてもよい低級アルキルアミノ（例：－$NHCH_2CH_2OH$）、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン）、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよいアミノ（置換基：低級アルキル、アミノ低級アルキル）、低級アルキルチオ、シアノ、複素環式基、オキソ。

“—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”で示される基は、前記（Q）で示されるカチオン性N原子を環内に有する複素環式基の任意の位置に存在し得るが、2環性の複素環の場合には、好ましくは、セフェム3位側鎖のプロペニル部分と結合していない方の環（例：前記B環）上に存在する。

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1）単結合、2）－NR^2－、－CO－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、（R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル）、＝N－、－N＝、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3）2）のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレンである。

低級アルキルは、直鎖又は分枝状のC1～C6アルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n－プロピル、i－プロピル、t－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシルが例示される。

低級アルキレンは、低級アルキル由来の2価の基を意味し、好ましくは－(CH_2)m－(mは1～6、好ましくは1～3の整数)で示される。

低級アルケニレンは、上記低級アルキレンに1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～6個の直鎖状又は分枝状の低級アルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2～3個の直鎖状の低級アルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

「ヘテロ原子含有基が介在していてもよい」における「介在」とは、該ヘテロ原子含有基が、1)低級アルキレンもしくは低級アルケニレンを構成する炭素原子間に存在する場合、または2)低級アルキレンもしくは低級アルケニレンを構成する炭素原子と、隣接するN原子含有複素環式基および／またはAr^1との間に存在する場合を意味する。また該ヘテロ原子含有基(M)は、同一または異なる、1個またはそれ以上の基であってよい。例えば、低級アルキレンにヘテロ原子基が介在する場合として、－M－CH_2－、－CH_2－M－CH_2－、－CH_2－M－、－CH_2－M－M－CH_2－などが例示される。

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、好ましくは単結合、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－(R^2およびR^3はそれぞれ独立して、好ましくは水素)、－NH－または低級アルキレンであり、より好ましくは単結合である。

Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基である。これらは飽和または不飽和のいずれでもよい。

“—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”が結合する、前記(Q)で示されるN原子含有複素環式基が単環性式基(例:ピリジン)である場合(例:化合物(I－a))、Ar^1は好ましくは、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基である。より好ましくは不飽和の環である。

“—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”が結合する、前記(Q)で示されるN原子含有複素環式基が多環性式基(例:縮合ピリジン等の2環性基)である場合(例:化合物(I－b))、Ar^1は好ましくは、単結合である。

Ar^1における飽和または不飽和の炭素環式基は、好ましくは3～10員環であり、C3～C7のシクロアルキル(例:シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘ

キシル、シクロヘプチル)、C5～C7のシクロアルケニル(例:シクロペンテニル、シクロヘキセニル)およびアリール(例:フェニル、ナフチル)が例示される。

Ar^1における飽和または不飽和の複素環式基は、前記のヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを意味し、好ましくはヘテロアリールである。より好ましくは単環芳香族複素環式基であり、詳しくは酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含む5～8員、好ましくは5～6員環式基であり、より好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル等である。特に好ましくは、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルである。例えば、Ar^1がチアゾリルの場合、$-Y^2-R^1$は好ましくはチアゾール環の2位に結合する。

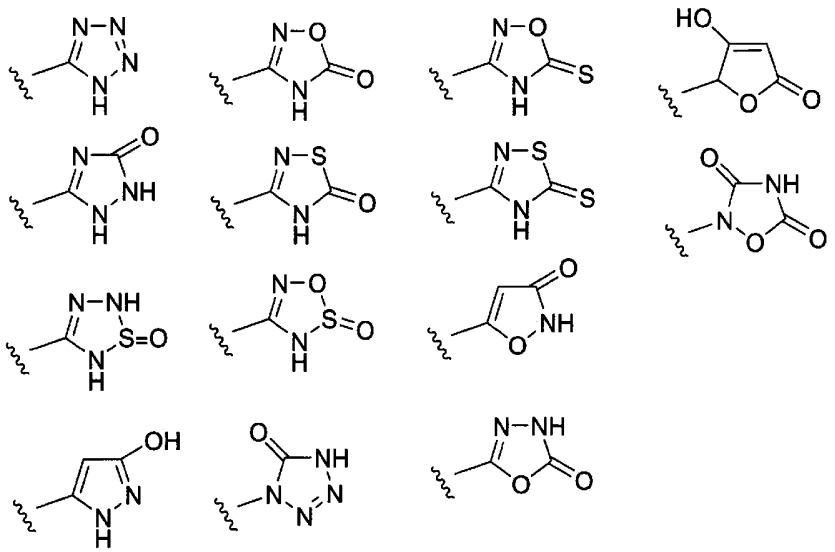
Ar^1の"置換されていてもよい"における置換基は、前記置換基群Dから選択されるが、好ましくはOH、ハロゲン、低級アルキル(例:メチル)である。

[0014] R^1は、－CONHCN、－C(OH)＝NCN、または－COOHもしくはその生物学的に等価な酸性基を示す。R^1は、好ましくは、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNであり、両者は異性体の関係にある。R^1は、本発明化合物が強い抗菌活性に加えて、高い水溶性および優れた体内動態(例:AUC、半減期)を発揮するのにも重要である。例えば、本発明化合物を注射薬として使用する場合、アルカリ金属塩(例:Na塩)等として容易に水に溶解できる。

"－COOH"の生物学的に等価な酸性基とは、一般に当業者が"－COOH"の代わりに生物学的同等性を期待して置換し得る、いわゆるバイオアイソステリック(bioisosteric)な基を意味し、具体的には、"－COOH"と化学構造が比較的近似し、かつ酸性度、水溶性、および／または体内動態等の物性面で"－COOH"とほぼ同等の傾向が期待され、かつ酸性プロトンを有する基を意味する。該酸性プロトン部分は、塩(例:アルカリ金属塩(例:Na塩))を形成していてもよい。それらは例えば、J. Med. Chem. 1992, 35, 1176-1183, J Med. Chem. 1993, 36, 2485-2493, J Med. Chem. 1992, 35, 3691-3698, J Med. Chem. 1995, 38, 617-628, Med. Res. Rev. 1983, 3, 91-118, J Med. Chem. 2001, 44, 1560-1563, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, V

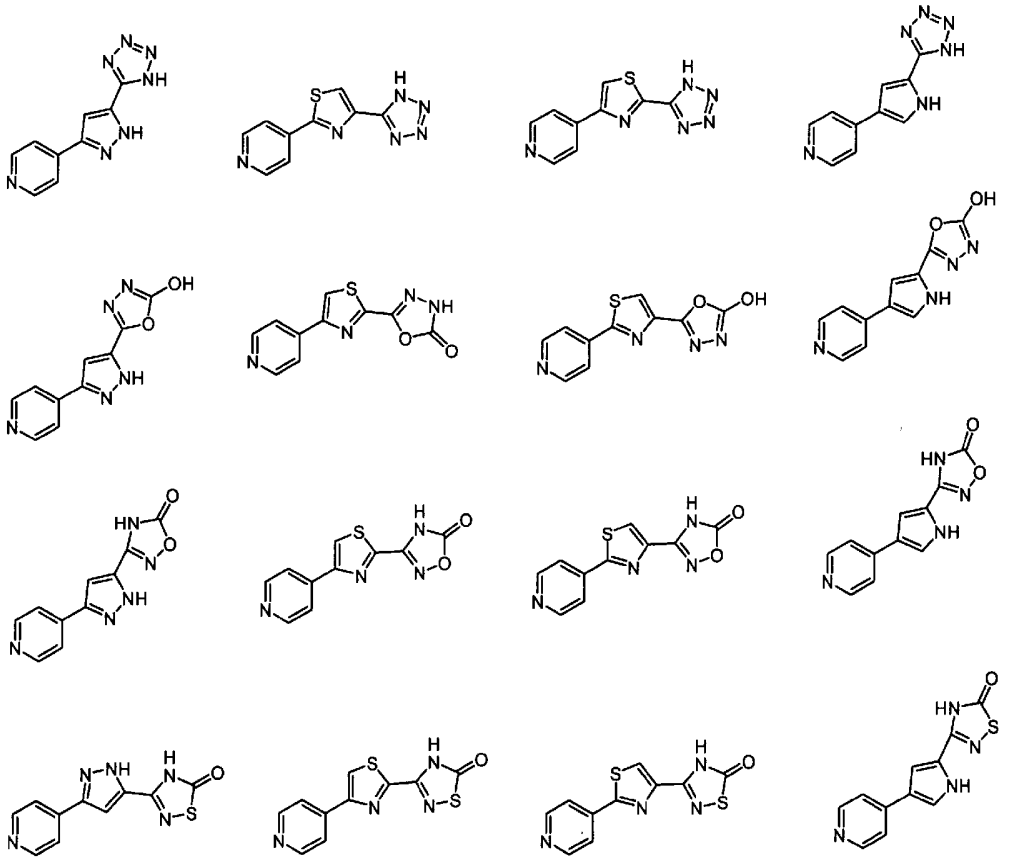
ol. 4, No. 1, 41-44, 1994等に紹介されている。好ましくは、－CONHR[4]、－SO_3H、－SO_2NHR^5、(R^4およびR^5はそれぞれ独立してアミノ残基(例:水素、OH、低級アルキル、置換スルホニル(例:低級アルキルスルホニル、アミノスルホニル、ハロゲン化低級アルキルスルホニル)、アリールまたはヘテロアリール))、－PO_3H_2、－OH、－COCH=C(OH)CF_3、－$NHSO_2CF_3$、－$CONHSO_2CF_3$、－$NHSO_2Me$、－CONHCOMe、－$CONHSO_2Me$、－NHCOMe、－$COCH_2COMe$、または置換されていてもよく(置換基の例;=O、=S、－OH等の電子吸引性基、低級アルキル(例:メチル))、環構成原子として－NH－およびその他のヘテロ原子(例:N、NR^a(R^a=水素、低級アルキル等)、O、S)を有する前記の複素環式基であり、より好ましくは5～6員の複素環式基である。詳しくは、－NH－の隣接部分にC=N、N=N、=O、=S等の構造を有する。該複素環式基は、テトラゾールやその誘導基、またはその他の複素環式基で、以下に例示される。これらの異性体も本発明の範囲内である。

[化38]



R^1が、上記－COOHの生物学的に等価な酸性基を示す場合、3位ピリジン側鎖部分として好ましくは以下の構造が例示される。当該部分は異性化されていてもよく、また分子内または分子間で塩を形成していてもよい。

[化179]



本発明は、上記の3位ピリジン側鎖の中間体も提供する。これらの中間体は、例えば、ピリジン環－Ar^1－Y^3（Ar^1：ヘテロ環基；Y^3＝－CN，－CONHNH_2，－C（NH_2）＝NOH等）で示される化合物のY^3部分を環形成反応に付すことにより合成される。

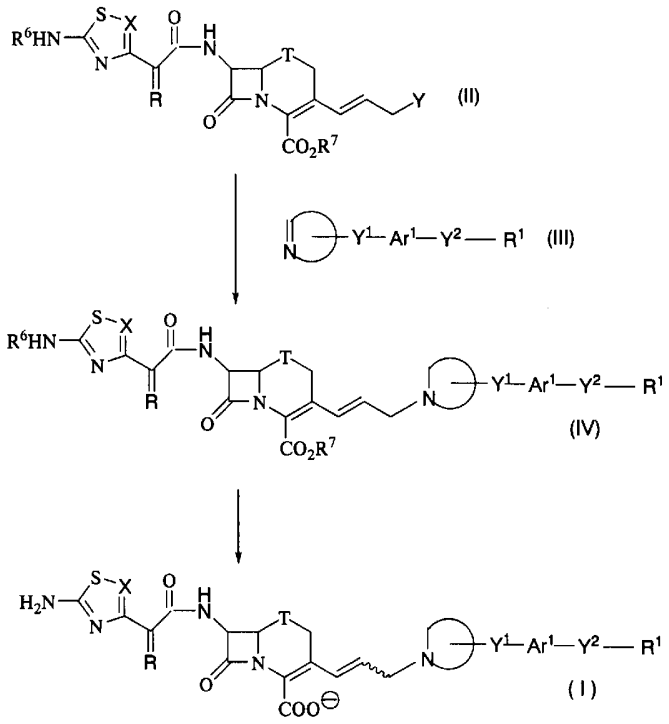
化合物（I）において波線は、シス、トランスまたはその混合を意味するが、好ましくはトランスである。

[0015] 化合物（I）の製法を以下に例示する。化合物（I）は基本的には、7－アミノ－3－プロペニル型セフェム化合物を原料に使用して、1）7位のアシル化反応、2）少なくとも“－Y^1－Ar^1－Y^2－R^1”基を有する環状アミンの求核反応による3位側鎖の形成反応、および3）所望による脱保護反応、を適宜組合わせることにより合成できる。好ましくは、7－アシルアミノ－3－プロペニル型セフェムの3位に該環状アミンを反応させた後、所望により脱保護すればよい。また実施例68等に例示されるように、3位側鎖を形成した後、7位アシル化反応を行ってもよい。アシルが前記（Acyl－1）で示され

る場合を例に、以下に説明する。

化合物(II)は、特開昭59－172493、特開平1－156984、特開平5－339274、特開平7－41484、WO99／67255等に記載の方法に準じて合成できる。R^1が－CONHCNや－C(OH)＝NCNである化合物(III)は、WO97／37996に記載の方法に準じて合成できる。

[化39]



(式中、R^6は水素またはアミノ保護基;R^7は水素またはカルボキシ保護基;Yは脱離基(例:ヒドロキシ、ハロゲン(Cl、Br、I等)、カルバモイルオキシ、置換カルバモイルオキシ、アシルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等))

(1)化合物(IV)の製法

化合物(II)と化合物(III)またはその塩(例:アルカリ金属塩)を反応させることにより化合物(IV)が得られる。この場合、好ましくはR^6はアミノ保護基;R^7はカルボキシ保護基である。

化合物(III)の使用量は、化合物(II)1モルに対して通常、約1～10モル、好ましくは約1～2モルである。

反応溶媒としては、例えばエーテル類(例:ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチル

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

反応温度は、通常、約－20～100℃、好ましくは約0～50℃である。

反応時間は、数時間～数十時間である。

反応促進剤として、NaI、NaBr、KI等を使用してもよい。

(2)化合物(IV)を所望により、当業者周知の方法で脱保護することにより化合物(I)が得られる。

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

反応温度は通常、約－70～50 ℃、好ましくは約－50～0℃である。

触媒としては、ルイス酸（例：$AlCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$）、プロトン酸（例：HCl, H_2SO_4, $HClO_4$, HCOOH, フェノール）等が使用でき、所望によりアニソールを併用する。

[0016] なお得られた化合物(I)を更に化学修飾して別の化合物(I)、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を合成することもできる。

製薬上許容される塩としては、無機塩基、アンモニア、有機塩基、無機酸、有機酸

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

溶媒和物の溶媒としては水やアルコールが例示される。

本発明はさらに化合物(I)の製造中間体として、化合物(II)、および化合物(I)の7位側鎖末端のアミノおよび／またはカルボキシ部分が保護された化合物、その製薬上許容される塩もしくは溶媒和物も提供する。

7位側鎖末端のアミノが保護された化合物とは、例えば、前記化合物(IV)でR^6がアミノ保護基である化合物を意味する。該アミノ保護基としては、低級アルコキシカルボニル(例:t－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p－ニトロベンジルオキシカルボニル)、(置換)アラルカノイル(例:p－ニトロベンゾイル)、アシル(例:ホルミル、クロロアセチル)、(置換)アラルキル(例:トリチル)等が例示される。

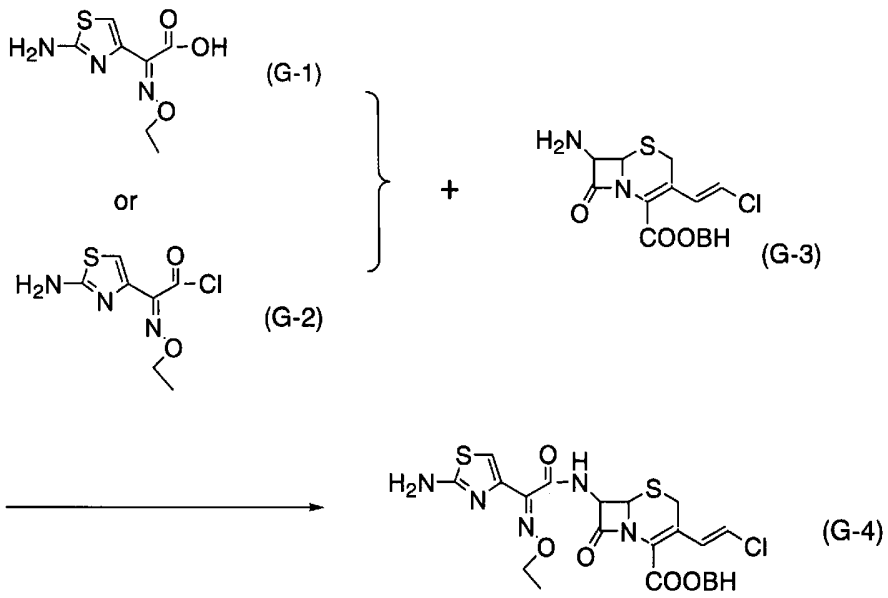
カルボキシ部分が保護された化合物とは、前記化合物(IV)でR^7がカルボキシ保護基であり、および／またはR^1がカルボキシである場合に、それが保護されている状態の化合物を意味する。該カルボキシ保護基としては、低級アルキル(例:メチル、エチル、t－ブチル)、低級アルケニル(例:アリル、プレニル)、(置換)アラルキル(例:ベンジル、ベンズヒドリル、p－メトキシベンジル、p－ニトロベンジル)、シリル型保護基(t－ブチルジメチルシリル、ジフェニルt－ブチルシリル)等が例示される。また化合物(IV)でR^7がカルボキシ保護基である場合、3位側鎖の(Q)で示される複素環式基は、対イオン(例:ハロゲン)を有していてもよい。

[0017] 本発明はさらに化合物(I)の製造中間体として、化合物(III)、特に前記化合物(III-1)および(III-2)を提供する。

本発明はさらに以下に示す、化合物(II)の製造中間体およびその結晶も提供する

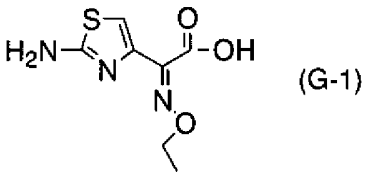
。

[化280]



(1) 化合物(G-1)の結晶

[化281]



化合物(G-1)は、好ましくはアミン塩、より好ましくはトリアルキルアミン塩、さらに好ましくはトリエチルアミン塩として結晶化する。該アミン塩は溶媒(例:水、アルコール)を含有していてもよい。トリエチルアミン塩の結晶は、粉末X線回折パターン(X線測定条件:管球CuKα線、管電圧40kV、管電流50mA)において、好ましくは、少なくとも以下に示す位置に代表的なピークを示す。

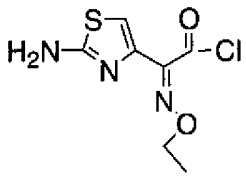
2θ=8.9、12.2、15.6、16.5、18.3、19.4、20.2、24.1、24.7、25.2、26.4(単位:度)

該トリエチルアミン塩は、好ましくは化合物(G-1)を可溶性溶媒(例:ジメチルアセトアミド)に溶解させた後、トリエチルアミンを好ましくは10～30℃で、数時間かけて滴

下することにより調製される(参考:参考例10)。

(2) 化合物(G-2)の結晶

[化282]



(G-2)

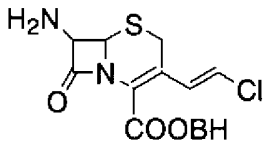
化合物(G-2)は、好ましくは無機酸塩、より好ましくは塩酸塩として結晶化する。該塩酸塩は溶媒(例:水、アルコール)を含有していてもよい。塩酸塩の結晶は、粉末X線回折パターン(X線測定条件:管球CuKα線、管電圧40kV、管電流50mA、以下同様)において、好ましくは、少なくとも以下に示す位置に代表的なピークを示す。

2θ=5.9、9.9、11.6、13.9、23.4、23.9、27.5、27.8(単位:度)

該塩酸塩は好ましくは、前記化合物(G-1)を有機溶媒(例:ジメチルホルムアミド、塩化メチレンまたはその混合液)中、オキザリルクロライドと、氷冷下～－40℃で数時間反応させることにより調製される(参考:参考例2)。

(3)化合物(G-3)の結晶

[化283]



(G-3)

(式中、BHはベンズヒドリル)

化合物(G-3)は、好ましくは無機酸塩、より好ましくは塩酸塩として結晶化する。該塩酸塩は溶媒(例:水、アルコール)を含有していてもよい。塩酸塩の結晶は、粉末X線回折パターン(X線測定条件:管球CuKα線、管電圧40kV、管電流50mA、以下同様)において、好ましくは、少なくとも以下に示す位置に代表的なピークを示す。

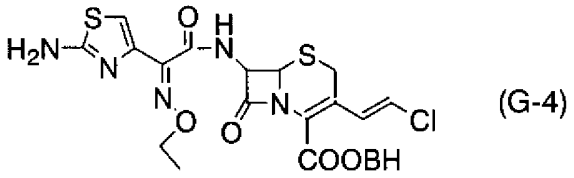
2θ=4.0、16.1、19.6、20.2、21.2(単位:度)

該塩酸塩は好ましくは、化合物(G-3)を有機溶媒(例:酢酸エチル)中、塩酸と反応させた後、濃縮し、氷冷下で数十分攪拌することにより調製される(参考:参考例1

)。

(4)化合物(G-4)の結晶

[化284]



(G-4)

(式中、BHはベンズヒドリル)

化合物(G-4)は、好ましくは無機酸塩、より好ましくは塩酸塩として結晶化する。該塩酸塩は溶媒(例:水、アルコール)を含有していてもよい。塩酸塩の結晶は、粉末X線回折パターン(X線測定条件:管球CuKα線、管電圧40kV、管電流50mA、以下同様)において、好ましくは、少なくとも以下に示す位置に代表的なピークを示す。

2θ=6.8、8.3、11.0、15.7、18.3、21.6、23.5、23.7(単位:度)

該塩酸塩は好ましくは、化合物(G-4)を有機溶媒(例:酢酸エチル、メタノール)中、塩酸と反応させた後、濃縮することにより調製される(参考:参考例2)。

上記の各結晶は、不純物が少なく、安定であり、および/または取り扱い性がよい等の利点を有する。よって本発明のセフェム化合物等の合成中間体として有用である。

本発明の製造中間体は、化合物(I)が優れた抗菌作用および/または体内動態を示すのに寄与している。

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

本発明化合物は、特にブドウ球菌や肺炎球菌等のグラム陽性菌および大腸菌、緑膿菌、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌に対して効果がある。さらに好ましくは、肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性菌、特にペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae:PRSP)やβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性

インフルエンザ菌(beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant Haemophilus influenzae: BLNAR)に対しても有効である。また好ましい化合物は、水溶性が高く、血中濃度－時間曲線下面積(AUC)やクリアランス等の体内動態も良いので、持続性の注射薬として好適である。

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

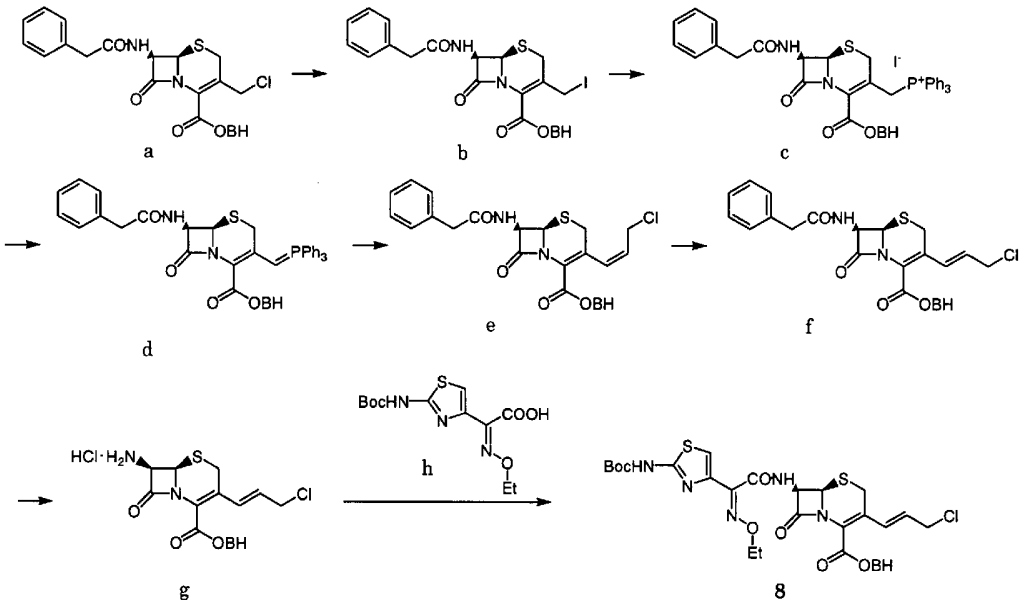
[0018] 以下に実施例を示す。

(略号)

Me:メチル； Et:エチル； iPr:イソプロピル； Bu^t:t－ブチル； Ac:アセチル;DMF:ジメチルホルムアミド； THF:テトラヒドロフラン； Boc:t-ブトキシカルボニル； PMB:p-メトキシベンジル； BH:ベンズヒドリル

参考例1

[0019] [化40]



(1) a→b→c

化合物a(266.5g,0.5mol)をテトラヒドロフラン(1.5l)に溶解させ、NaI(225g,1.5mol)を加えた。反応液は室温で30分攪拌し、酢酸エチル(1.5l)と水(1.5l)中に注加した。有機層を分取し、5%$Na_2S_2O_3$水溶液、ブラインの順に洗浄した。$MgSO_4$乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、氷冷下でPPh_3(157g,0.6mol)を加えた。室温で1時間40分攪拌し、氷冷し、更に20分攪拌した。析出した沈殿を濾取し、減圧下乾燥して化合物cを得た。淡黄色粉末。収量440g(99%)

(2)c→d

化合物c(440g,0.496mol)を塩化メチレン(2.5l)に溶解させ、氷冷化で2N-NaOH(298ml,0.595mol)を加えた。反応液は室温で35分攪拌し、塩化メチレン層を分取し、ブラインで洗浄した。$MgSO_4$乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレン(375ml)に溶解させ、酢酸エチル(750ml)を加えた後、氷冷で30分攪拌した。析出した沈殿を濾取し、減圧下乾燥して化合物dを得た。茶褐色粉末。収量314g(83%)

(3) d→e

化合物d(156g,206mmol)をテトラヒドロフラン(1.4l)及びジメチルスルホキシド(160ml)に懸濁させ、BSA(25.46ml,103mmol)に次いで19.6%-ClCH2CHO/CHCl3(247g,616mmol)を加えた。反応液は室温で2時間30分攪拌した後、酢酸エチル(1.5l)と水(1.5l)を

加えた。有機層を分取し、水、ブラインの順で洗浄した。M gSO$_4$乾燥し、減圧下濃縮した。残渣にイソプロパノール(1.0l)を加えた後、室温で20分攪拌した。析出した沈殿を濾取し、減圧下乾燥して化合物eを得た。淡黄色粉末。収量103.9g(90%)

(4) e→f

化合物e(103.8g,186mmol)を塩化メチレン(690ml)に溶解させ、4-クロロチオフェノール(9.4g,65mmol)に次いでAVN*(16.1g,65mmol)を加えた。反応液は還流下で3時間45分攪拌した後、イソプロパノール(250ml)を加え半分の体積まで濃縮した。更にイソプロパノール(350ml)を加えて析出した沈殿を濾取し、減圧乾燥して化合物fを得た。淡黄色粉末。収量74.09g(72%)

(5)f→g

PCl$_5$(55.2g,265mmol)を塩化メチレン(670ml)に懸濁させ氷冷下でピリジン(23.6ml,292mmol)を5分かけて滴下した。混合液に化合物f(74.08g,133mmol)を加え、室温で20分攪拌した後、-40℃に下げメタノール(265ml)を加えた。反応液は氷冷下で15分攪拌し、水(690ml)を加えた。塩化メチレン層を分取し、水、NaHCO$_3$水溶液(23.5g/294ml)、ブラインの順に洗浄した。溶液はMgSO$_4$乾燥した後、4N-HCl/EtOAc(66.3ml,265mmol)及び酢酸エチル(330ml)を加えて濃縮した。400mlの体積に濃縮し、氷冷下で30分攪拌した。析出した結晶を濾取し減圧乾燥して化合物gを得た。白色結晶。収量54.2g(86%)

^{1}H-NMR (d$_6$-DMSO) : 3.76,3.98(2H, Abq, J = 17.1Hz), 4.24(2H, d, J = 6.3Hz), 5.23(1H, q, J = 4.8Hz), 5.31(1H, d, J = 5.1Hz), 5.38(1H, m), 6.90(1H, d, J = 15.6Hz), 6.99(1H, s), 7.28-7.50(10H, m), 9.22(3H, br-s).

化合物g(塩酸塩結晶)の粉末X線回折パターンを図3に示す。

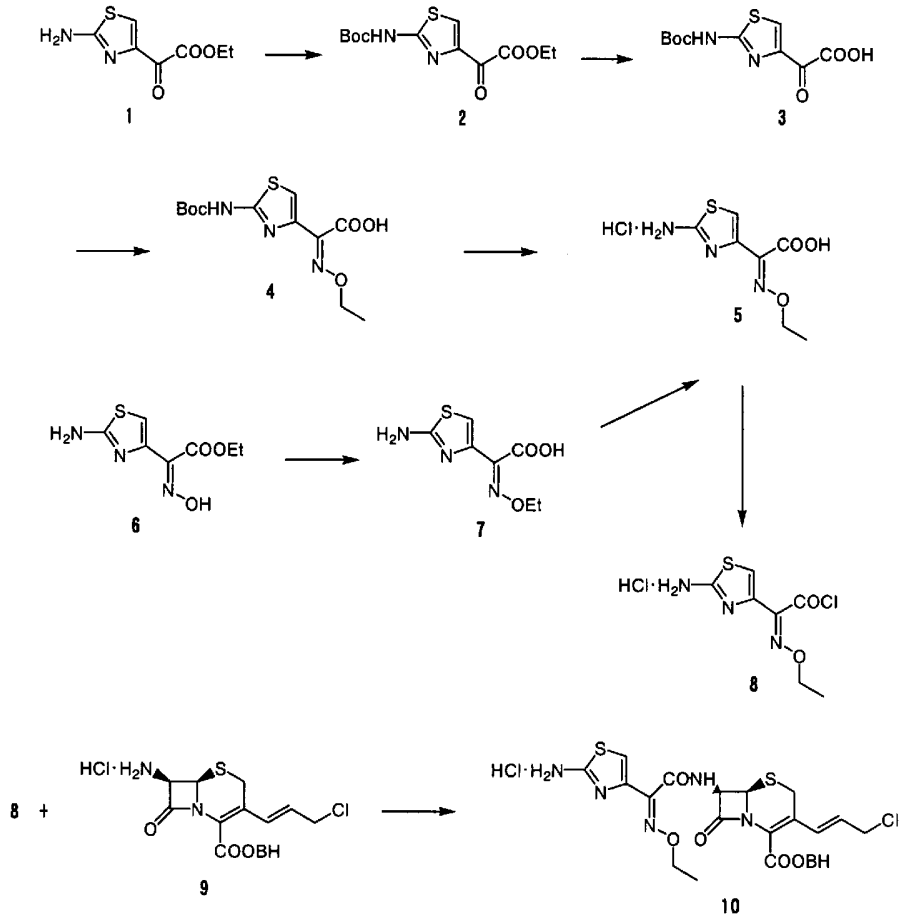
(6) g + h → 8

化合物g(17.36g,36.4mmol)、及び化合物h(12.62g,40mmol)を酢酸エチル(200ml)に懸濁させ、PhOP(O)Cl$_2$(4.31ml,47.3mmol)を加えた。混合液を-30℃に冷却し、N-Methylmorpholine(18ml,164mmol)を15分かけて滴下した。反応液は10分攪拌し希塩酸を加え、有機層を分取した。有機層は5%NaHCO3、水、ブラインの順に洗浄し、MgSO4乾燥した。減圧下で濃縮して化合物8を得た。収量17.52g(102%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.35(3H, t, J = 6.9Hz), 1.52(9H, s), 3.55,3.63(2H, Abq, J = 17.7 Hz), 4.00(2H, d, J = 6.6Hz), 4.36(2H, q, J = 6.9Hz), 5.12(1H, d, J = 5.1Hz), 5.99(1 H, m), 6.02(1H, dd, J = 4.8, 9.0Hz), 6.93(1H, d, J = 15.9Hz), 7.00(1H, s), 7.26-7.4 6(12H, m).

参考例2

[0020] [化41]



(1) 1→2→3

化合物1(250g,1.25mol)を塩化メチレン(2.5l)に懸濁させ、Boc2O(381.5g,1.75mol)に次いでDABCO(0.14g,1.25mmol)を加えた。室温で3日間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をエタノール(190ml)に溶解させ、氷冷しておいたNaOH(200g,5.0mol)の水(1.13l)溶液に加えた。混合液を50分攪拌した後に水(4l)で薄め、2N-塩酸(2.6l)を加えた。析出した結晶を濾取して、化合物3を得た。収量343.2g(100%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.48(9H, s), 7.90(1H, s).

(2) 3→4

化合物3(100.5g,369mmol)をメタノール(300ml)に溶解させ、NH2OEt・HCl(40g,406mmol)とEt3N(56.6ml,406mmol)のメタノール(600ml)溶液を加えた。室温で2時間30分攪拌した後に減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層はMgSO4乾燥後、減圧下濃縮した。結晶性の残渣に酢酸エチルとエチルエーテルを加え濾取して化合物4を得た。収量99.7g(86%)。本品のNMR解析において、オキシム部位のアンチ異性体は認められなかった。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21(3H, t, J = 6.9Hz), 1.47(9H, s), 4.11(2H, q, J = 6.9Hz), 7.34(1H, s).

(3) 4→5

トリフルオロ酢酸(3ml)を氷冷しておき、化合物4(946mg,3mmol)を加えた。室温で2時間10分攪拌した後、あらかじめ氷冷しておいた4N-HCl/EtOAc(0.9ml,3.6mmol)の酢酸エチル(10ml)溶液に加えた。氷冷下で30分間攪拌し、析出晶を濾取して化合物5を得た。収量706mg(94%)。本品のNMR解析において、オキシム部位のアンチ異性体は認められなかった。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.25(3H, t, J = 7.2Hz), 4.19(2H, q, J = 7.2Hz), 7.00(1H, s).

(4) 6→7

化合物6(108g,0.5mol)をジメチルホルムアミド(375ml)に懸濁させ、氷冷下でEtI(60ml,0.75mol)、次いでDBU(112ml,0.75mmol)を加えた。氷冷下で30分間攪拌し、室温まで昇温させ更に1時間30分攪拌した。反応液に氷水(2l)を加え室温で30分攪拌し、析出した沈殿を濾取した。沈殿をエタノール(400ml)に懸濁させ、4N-NaOH(400ml,1.6mol)を加えた。混合液を40℃で2時間攪拌した後、氷冷下で6N-HCl(270ml,1.6mol)を加えた。氷冷で2時間攪拌して析出した結晶を濾取し、化合物7を得た。収量43.6g(41%)。本品のNMR解析において、オキシム部位のアンチ異性体は認められなかった。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.20(3H, t, J = 6.9Hz), 4.11(2H, q, J = 7.2Hz), 6.84(1H, s), 7.23(2H, s).

(5) 7→5

化合物7(19.4g,83mmol)は酢酸(100ml)に懸濁させ、90℃に加温し完全に溶解させた。室温まで徐々に室温まで冷却し、析出した結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルに懸濁させて4N-HCl/EtOAc(27ml,108mmol)を加えた。析出した油状沈殿を結晶化させ濾取し、化合物5を得た。収量18.5g(89%)。本品のNMR解析において、上記(3)と同様のスペクトルパターンを示した。またオキシム部位のアンチ異性体は認められなかった。

(6) 5→8

氷冷されたジメチルホルムアミド(4.64ml,60mmol)と塩化メチレン(250ml)の混合液にオギザリルクロリド(4.8ml,55mmol)を滴下し、氷冷下で20分間攪拌した。-40℃まで冷却して化合物5(12.6g,50mmol)を加え-30 ℃で4時間攪拌した。更にジメチルホルムアミド(0.85ml)とオギザリルクロリド(0.87ml)より調整したVilsmeier試薬の塩化メチレン溶液を追加した。反応液は-30℃で更に1時間20分攪拌し、析出晶を濾取して化合物8を得た。収量11.2g(83%)。本品のNMR解析において、オキシム部位のアンチ異性体は認められなかった。

^{1}H-NMR (CD_3OD) : 1.34(3H, t, J = 7.2Hz), 4.33(2H, q, J = 7.2Hz), 7.14(1H, s). [as CD_3 ester]

化合物8(塩酸塩結晶)の粉末X線回折パターンを図2に示す。

(7) 8+9→10

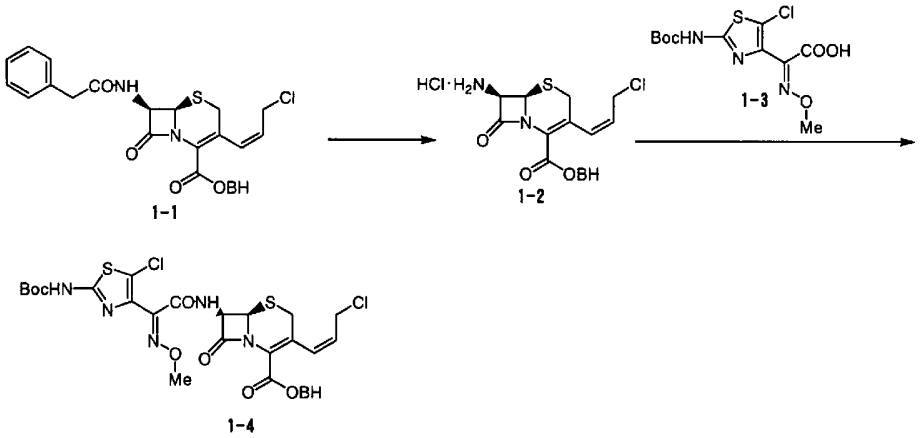
化合物9(2.39g,5mmol)は酢酸エチル(50ml)に懸濁させ、-30℃でN-メチルモルホリン(2.20ml,20mmol)、次いで化合物8(1.55g,5.74mmol)を加えて-30℃で1時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え中和した後、有機層を分取して、水、NaHCO3水溶液、ブラインの順に洗浄した。$MgSO_4$で乾燥後、3.4N-HCl/MeOH(2.21ml,7.5mmol)を加え減圧下で濃縮して化合物10を結晶として得た。収量3.36g(100%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.27(3H, t, J = 6.9Hz), 3.66, 3.91(2H, ABq, J = 17.9 Hz), 4.11-4.22(4H, m), 5.29(1H, d, J = 4.8Hz), 5.91(1H, dd. J = 5.1, 8.1Hz), 6.27(1H, m), 6.73(1H, d, J = 15.3Hz), 6.88(1H, s), 6.98(1H, s), 7.29-7.51(10H, m), 9.80(1H, d, J = 8.4Hz).

化合物10(塩酸塩結晶)の粉末X線回折パターンを図4に示す。

参考例3

[0021] [化42]



(1) 1-1→1-2

化合物1-1(173mg,0.31mmol)をジクロロメタン(1.6ml)に溶解して、氷冷攪拌下にてピリジン(45μl,0.56mmol)、五塩化リン(116mg,0.56mmol)加える。30分間攪拌した後、あらかじめ氷冷されたメターノル(2.4ml)を加え30分間攪拌した。反応液は水中に注加して、ジクロロメタンで抽出し、重曹水、食塩水で洗浄後、乾燥して減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(1.5ml)に溶かし、氷冷攪拌下にて4N-塩酸の酢酸エチル溶液(77μl)を滴下した。次いで減圧下濃縮して残渣を酢酸エチル(2ml)に溶解し、エチルエーテル(2ml)を徐々に加えた。析出晶を濾取し、乾燥して化合物1-2(80mg:収率;54%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.50-4.10(4H, m), 5.00(1H, d, J = 4.7Hz), 5.17(1H, d, J = 4.7Hz), 5.76(1H, m), 6.48(0.9H, d, J = 11.3Hz), 6.92及び6.98 (合わせて1H, s), 7.18(0.1H, d, J = 16.1Hz), 7.21-7.50(10H, m)

(2) 1-2→1-4

化合物1-2(1.56g,3.3mmol)、化合物1-3(1.43g,4.25mmol)をテトラヒドロフラン(33ml)に懸濁し、-30℃に冷却してN-メチルモルホリン(1.1ml,9.8mmol)を加え次いでジフェニールリン酸ジクロリド(685μl,4.58mmol)を加えた。反応液は1時間10分攪拌し、2N-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥して減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物1-4(2.0g:収率;81%)を得た

。

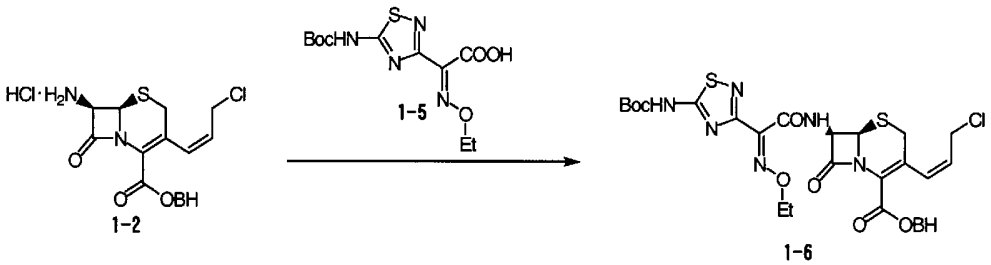
本品のNMR解析において、セフェムの3位のプロペニル基の二重結合部位はE:Z=16:84であった。

^{1}H-NMR (DMSO-d6) : 1.47(9H, s), 3.40-4.00(4H, m), 3.92(3H, s), 5.25(0.16H, d, J = 4.9Hz), 5.30(0.84H, d, J = 4.9Hz), 5.56(1H, m), 5.94(1H, m), 6.28(0.84H, d, J = 11.0Hz), 6.70(0.16H, d, J = 15.5Hz), 6.88及び6.99 (合わせて1H, s), 7.20-7.60(10H, m), 9.72(1H, d, J = 8.5Hz), 12.09(1H, brs).

MS(ESI): 758$^+$ $(M+H)^+$

参考例4

[0022] [化43]



(1) 1-2→1-6

化合物1-2(1.95g,4.1mmol)、化合物1-5(1.68g,5.3mmol)をテトラヒドロフラン(41ml)に懸濁し、-40℃に冷却してN-メチルモルホリン(1.34ml,12.2mmol)を加え次いでジフェニールリン酸ジクロリド(854μl,5.71mmol)を加え1時間攪拌した。更にN-メチルモルホリン(0.45ml,4.1mmol)を加え次いでジフェニールリン酸ジクロリド(305μl,2mmol)を加え40分間攪拌した。反応液は2N-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥して減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-nヘキサン)に付し、化合物1-6(2.7g:収率;88%)を得た。

本品のNMR解析において、セフェムの3位のプロペニル基の二重結合部位はE:Z=17:83であった。

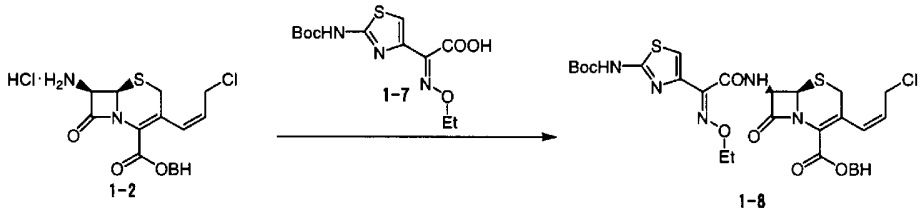
^{1}H-NMR (DMSO-d6) : 1.27(3H, t, J = 7.1Hz), 1.51(9H, s), 3.41-4.10(4H, m), 4.22(2H, q, J = 7.1Hz), 5.27(0.17H, d, J = 5.0 Hz), 5.33(0.83H, d, J = 5.0Hz), 5.58(1H, m), 5.98(1H, m), 6.27(0.83H, d, J = 10.2Hz), 6.70(0.17H, d, J = 15.5Hz), 6.88及び6

.99 (合わせて1H, s), 7.20-7.50(10H, m), 9.70(1H, d, J = 8.7Hz), 12.60(1H, brs).

MS(ESI): 739^{+} $(M+H)^{+}$

参考例5

[0023] [化44]



(1) 1-2→1-8

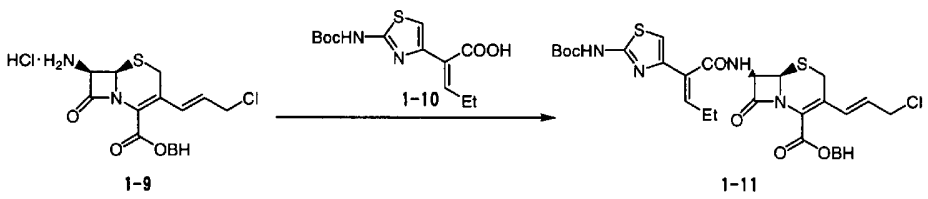
化合物1-2(1.64g,3.4mmol)、化合物1-7(1.41g,4.5mmol)をテトラヒドロフラン(34ml)に懸濁し、-30℃に冷却してN-メチルモルホリン(1.13ml,12.2mmol)を加え次いでジフェニールリン酸ジクロリド(721μl,4.82mmol)を加え1時間40分攪拌した。反応液は2N-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥して減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-nヘキサン)に付し、化合物1-8(2.19g:収率;86%)を得た。

本品のNMR解析において、セフェムの3位のプロペニル基の二重結合部位はE:Z=16:84であった。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.37(3H, t, J = 7.1Hz), 1.54(9H, s), 3.30-3.90(4H, m), 4.38(2H, q, J = 7.1Hz), 5.12(0.16H, d, J = 4.9 Hz), 5.16 (0.84H, d, J = 4.9Hz), 5.64(1H, m), 6.06(1H, m), 6.23(0.84H, d, J = 11.4Hz), 6.93及び6.99 (合わせて1H, s), 7.00(0.16 H, d, J = 15.0Hz), 7.20-7.50(11H, m)

参考例6

[0024] [化45]



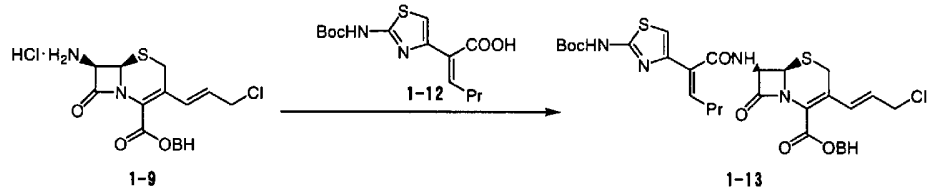
(1) 1-9→1-11

化合物1-10(1.64g,5.5mmol)を酢酸エチル(40ml)に懸濁し、-20℃に冷却してトリエチルアミン(0.98ml,7mmol)、メタンスルホニルクロリド(503μl,5.13mmol)を加え-20℃～-10℃で1時間攪拌した。次いで-20℃冷却下、N-メチルモルホリン(1.37ml,12.5mmol)と化合物1-9(2.39g,5mmol)を順次加えて15分間攪拌した。反応液は希塩酸で酸性にした後、食塩水で洗浄後、乾燥して減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-トルエン)に付し、化合物1-11(3.49g:収率;97%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.13(3H, t, J = 7.5Hz), 1.46(9H, s), 2.57(2H, m), 3.14,3.33(2H, Abq, J = 16.5Hz), 3.97-4.08(2H, m), 5.02(1H, d, J = 4.8Hz), 5.72(1H, m), 5.87(1H, m), 6.44(3H, t, J = 7.5Hz), 6.76(1H, s), 6.85(1H, s), 6.99(1H, d, J = 15.9Hz), 7.13-7.41(10H, m), 7.95(1H, d, J = 8.1Hz).

参考例7

[0025] [化46]



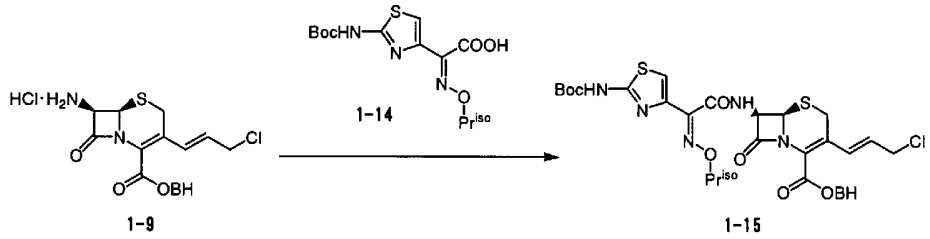
(1) 1-9→1-13

化合物1-9(1.91g, 4mmol)、化合物1-12(1.25g,4mmol)を酢酸エチル(20ml)に懸濁し、-50℃に冷却してジフェニールリン酸ジクロリド(717μl,4.8mmol)を加え次いでN-メチルモルホリン(1.76ml,16mmol)を加え30分攪拌した。反応液は2N-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、水、重曹水、食塩水で順次洗浄後、乾燥して減圧下濃縮して、化合物1-13(3.06g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 0.99(3H, t, J = 7.2Hz), 1.53(9H, s), 1.50-1.58(2H, m), 2.56(2H, m), 3.17,3.35(2H, Abq, J = 17.4Hz), 3.99-4.06(2H, m), 5.03(1H, d, J = 4.5Hz), 5.74(1H, m), 5.87(1H, m), 6.47(3H, t, J = 7.5Hz), 6.77(1H, s), 6.90(1H, s), 6.99(1H, d, J = 15.9Hz), 7.25-7.44(10H, m), 7.90(1H, d, J = 8.1Hz).

参考例8

[0026] [化47]



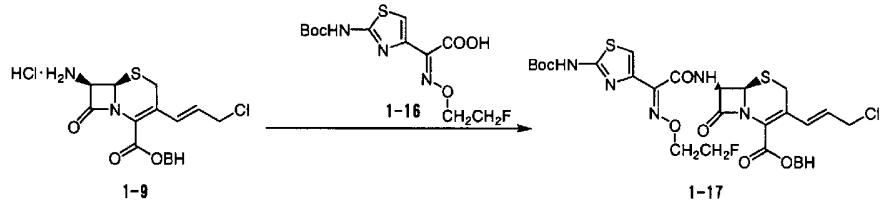
(1) 1-9→1-15

化合物1-9(1.43g, 3mmol)、化合物1-14(988mg, 3mmol)から、参考例7と同様の方法により化合物1-15(2.5g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.36(6H, m), 1.53(9H, s), 3.55,3.64(2H, Abq, J = 17.9Hz), 4.01(2H, d, J = 6.9Hz), 4.66(1H, m), 5.11(1H, d, J = 4.8Hz), 5.94-6.04(2H, m), 6.93(1H, d, J = 15.9Hz), 7.02(1H, s), 7.26-7.46(11H, m), 7.56(1H, d, J = 9.3Hz).

[0027] 参考例9

[化48]



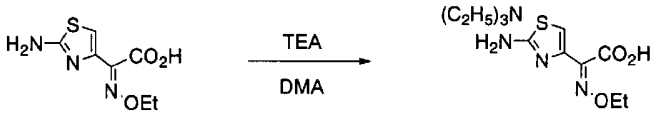
(1) 1-9→1-17

化合物1-9(1.38g, 2.9mmol)、化合物1-16(965mg, 2.9mmol)から、参考例7と同様の方法により化合物1-17(2.3g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.52(9H, s), 3.53,3.60(2H, Abq, J = 17.7Hz), 4.01(2H, d, J = 7.2Hz), 4.46-4.78(4H, m), 5.12(1H, d, J = 4.8Hz), 5.94-6.04(2H, m), 6.96(1H, d, J = 16.8Hz), 6.99(1H, s), 7.26-7.47(11H, m), 7.52(1H, d, J = 8.7Hz).

参考例10

[化176]



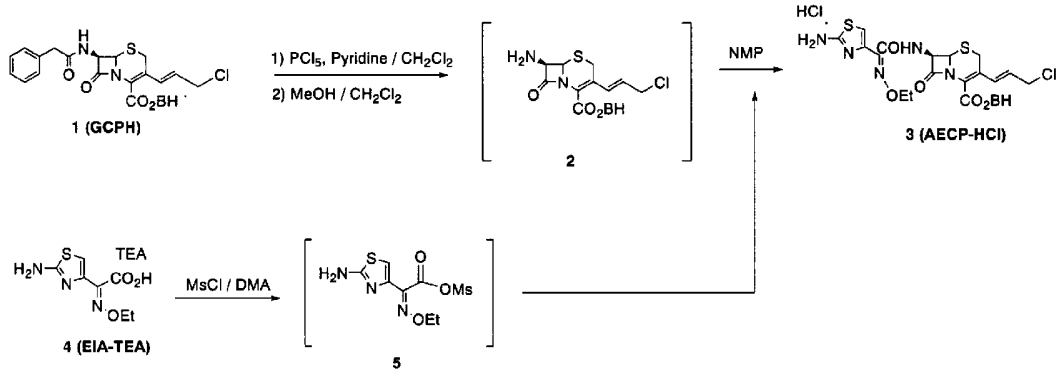
1 2

化合物1(9g、41．8mmol)をジメチルアセトアミド45mLに溶解させ、トリエチルアミン(6．4mL、45．98mL)を10～30℃で滴下し、2時間反応させた。得られた結晶をろ過、酢酸塩チル27mLで洗浄後、化合物2(トリエチルアミン塩結晶)を得た。収量6．85g(90．0%)。

化合物2の粉末X線回折パターンを図1に示す。

参考例11

[化177]



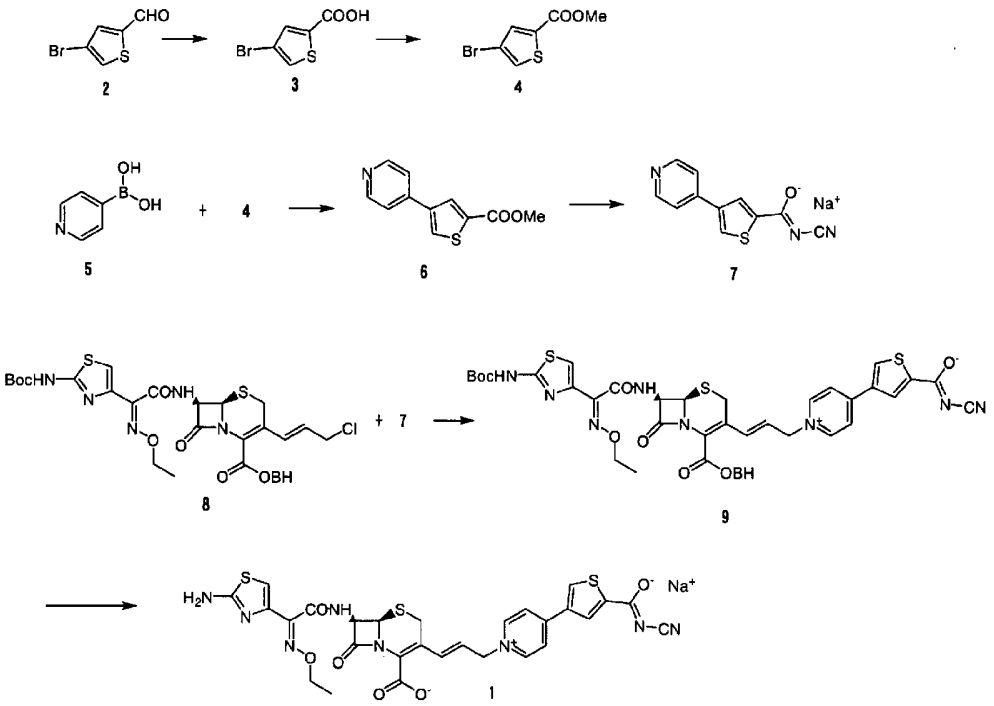
(1)五塩化リン(2．8g、13．415mmol)をジクロロメタン15mLに溶解させた後、－5℃まで冷却し、ピリジン(1．25mL、15．203mmol)を滴下した。この液に、化合物1(5．00g、8．943mmol)をジクロロメタン45mLに溶解させた液を－5℃で滴下した後、-5℃で1．5時間反応させた。この反応液を、メタノール5．45mL、ジクロロメタン20mLを－15℃まで冷却した混液中に滴下し後、－15～―5℃で1時間反応させた。その後、反応液を冷水25mL中に流入分液後、有機層を20%NaCl水溶液および臭化テトラ n- ブチルアンモニウムにて洗浄した。

(2)化合物4(2．83g、8．943mmol)をジメチルアセトアミド8mLに溶解させ、－15～－10℃まで冷却した。ここにメシルクロリド(0．76mL、9．837mmol)を滴下し、－15～－10℃で2時間反応させた。

(3)－15～－10℃まで冷却させた化合物2を含む(1)の液中に、(2)の反応液を流入し、N-メチルモルフォリン(0．98mL、8．943mmol)を滴下後、－15～－5℃で1．5時間反応させた。この反応液を0．5N塩酸水25mL中に流入分液後、有機層を濃縮、酢酸エチル50mLを加え濃縮し、再度酢酸エチルを50mL加え濃縮を行った。この濃縮液に酢酸エチル10mLを加え5%NaCl水溶液25mLにて4回洗浄後、再び有機層を濃縮した。この濃縮液にエタノール2．5mLを20－25℃で加え種晶を加えた後0～5℃に冷却し、4N塩酸―酢酸エチルを2mL加え5℃にて15時間静置し、化合物3を白色結晶として得た。収量4．12g。

実施例1

[0028] [化49]



(1) 2→3

硝酸銀(13.8g,81.2mmol)を水(50ml)に溶液し水酸化ナトリウム(6.48g,162mmol)を加えた。得られた懸濁液に氷冷下2(5.73g,30mmol)を加え、混合液を氷冷下で1時間20分攪拌した。不溶物をセライトパッドを通して濾過し、水で洗浄した。濾液に濃塩酸を加えると結晶が析出し、これを濾取して水で洗浄した。この結晶を減圧下で乾燥して化合物3を得た。収量5.71g(92%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 7.54(1H, d, J = 1.5 Hz), 7.78(1H, d, J = 1.5Hz)

(2) 3→4

化合物3(5.64g,27.2mmol)をメタノール(50ml)に溶解し、氷冷下チオニルクロライド(3.97ml,54.4mmol)を滴下した。混合液は室温で25時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、$NaHCO_3$水溶液、水、及びブラインの順に洗浄した。溶液を無水$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して化合物4が結晶として得た。収量5.23g(87%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 3.93(3H, s), 7.44(1H, d, J = 1.5 Hz), 7.69(1H, d, J = 1.5Hz).

(3) 5+4→6

化合物4(1.11g,5mmol)、及び化合物5(738mg,6mmol)をジオキサン(25ml)と水(5ml)の混合溶媒に懸濁させ、次いで5N-Na_2CO_3水溶液を加えた。混合液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(289mg,0.25mmol)を加えた後、窒素気流下100℃で1時間30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水2回、ブラインの順に洗浄した。溶液は無水$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた固体の残渣に酢酸エチル、及び$NaHCO_3$水溶液を加え、析出した沈殿物を濾過により除去した。濾液は2N-塩酸を加えpHを2以下として、水層を分取した。水溶液は$NaHCO_3$を加えpHを7以上とした後酢酸エチルで抽出した。有機層は無水$MgSO_4$で乾燥した後減圧下で濃縮して化合物6が無色結晶として得た。収量551mg(50%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 3.90(3H, s), 7.49(2H, dd, J = 1.5 Hz, 4.5Hz), 7.85(1H, d, J = 1.8Hz), 8.12(1H, d, J = 1.8Hz), 8.65(2H, d, J = 6Hz).

(4) 6→7

化合物6(532mg,2.43mmol)をメタノール(10ml)に溶解し、シアナミド(102mg,2.43mmol)と1.02N-MeONa/MeOH(2.38ml,2.43mmol)を加えた。50℃で20時間攪拌した後、シアナミド(204mg,4.85mmol)と1.02N-MeONa/MeOH(4.76ml,4.86mmol)を追加して、更に50℃で15時間攪拌した。反応液は減圧下で濃縮後、水で希釈し2N-HClでpHを6.0に調整して沈殿を析出させた。この沈殿を濾取し、メタノールに懸濁させた。この懸濁液は1N-MeONa/MeOHを加えpHを7.3に調整し溶解させた後、溶液を減圧下で濃縮して化合物7が薄茶色粉末として得た。収量333mg(55%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.71(2H, d, J = 6.3Hz), 7.90(1H, d, J = 1.5 Hz), 8.12(1H, d,

J = 1.8Hz), 8.55(2H, d, J = 6.0Hz).

(5) 8+7→9

化合物8(738mg,1mmol)と化合物7(251mg,1mmol)をジメチルホルムアミド(2ml)中に懸濁し、臭化ナトリウム(309mg,3mmol)を加え室温で4時間20分攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を水で懸濁させ、凍結乾燥して化合物9を無定形粉末として得た。収量851mg(102%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.24(3H, t, J = 7.2Hz), 1.47(9H, s), 3.66, 3.90(2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.14(2H, q, J = 7.2Hz), 5.21(2H, d, J = 6.3Hz), 5.30(1H, d, J = 5.1Hz), 5.95(1H, dd. J = 4.8, 8.4Hz), 6.42(1H, m), 6.87(1H, d, J = 15.9Hz), 6.91(1H, s), 7.27-7.50(11H, m), 8.20(1H, d, J = 1.5Hz), 8.48(2H, d, J = 6.9Hz), 8.67(1H, d, J = 1.5 Hz), 8.87(2H, d, J = 9 .0Hz), 9.73(1H, d, J = 7.2Hz), 11.80(1H, s)

(6) 9→1

化合物9(845mg,1mmol)を塩化メチレン(5ml)とアニソール(1ml)に溶解し、-30℃にて2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(3ml,6mmol)を加えた。混合液を-30℃で1時間30分攪拌した後、0.3N-塩酸(30ml)とイソプロピルエーテル(30ml)に氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、希塩酸とアセトニトリルの混合溶媒で溶解させた。溶液にHP-20SSを加え濃縮し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、得られた残渣(266mg)を水(7ml)に懸濁させ$NaHCO_3$(34mg,0.40mmol)を加え溶解させた。溶液を凍結乾燥して化合物1を粉末として得た。収量272mg(35%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.43, 3.49(2H, ABq, J = 17.1 Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.21(2H, d, J = 7.2Hz) , 5.60(1H, dd. J = 4.8, 8.1Hz), 5.87(1H, m), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.29(1H, d, J = 15.9Hz), 8.17(1H, d, J = 1.8Hz), 8.48(2H, d, J = 6.9Hz), 8.65(1H, d, J = 1.5Hz), 8.93(2H, d, J = 7.2Hz), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3417, 2982, 2177, 1762, 1634, 1602, 1538, 1470, 1434, 1382, 1353, 1251, 1204.

MS(ESI): 709^+ $(M+H)^+$

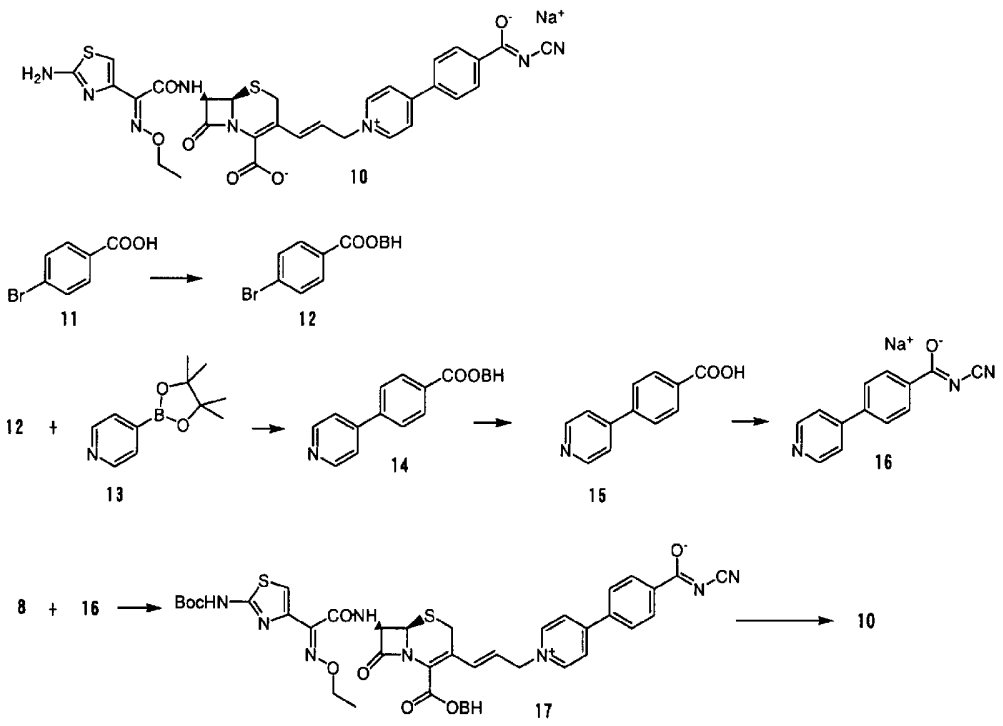
元素分析 $C_{30}H_{25}N_8O_6S_2Na\cdot4.5H_2O\cdot0.2NaHCO_3$

計算値: C,46.59; H,4.43 ; N,14.39 ; S,8.24 ; Na,3.54 (%)

実験値: C,46.60 ; H,4.43 ; N,14.63 ; S,7.45 ; Na,3.48 (%)

実施例2

[0029] [化50]



(1) 11→12

化合物11(4.02g,20mmol)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、ジフェニルジアゾメタン(3.88g,54.4mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下した。混合液は室温で27時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え析出した結晶を濾取し化合物12を得た。収量7.07g(96%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 7.09(1H, s), 7.25-7.43(10H, m), 7.59(2H, d, J = 9.0Hz), 7.99(2H, d, J = 8.7Hz)

(2) 12+13→14

化合物12(2.94g,8mmol)、及び化合物13(1.64g,8mmol)をジオキサン(70ml)に溶解させ、次いでK_3PO_4(8.49g,40mmol)を加えた。混合液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(462mg,0.4mmol)を加えた後、窒素気流下100℃で4時間攪拌した。反応液

を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し無水$MgSO_4$を加え再度濾過した。濾液を減圧下で濃縮して化合物14を得た。収量1.74g(60%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 7.15(1H, s), 7.26-7.47(10H, m), 7.54(2H, d, J = 5.4Hz), 7.72(2H, d, J = 8.1Hz), 8.25(2H, d, J = 6.9Hz), 8.71(2H, d, J = 4.5Hz).

(3) 14→15

化合物14(1.1g,3mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)とメタノール(10ml)に溶解し、2N-NaOH(4.5ml,9mmol)を加えた。反応液は60℃で30分間攪拌し、2N-HClを加えpHを3.5に調整して結晶を析出させた。懸濁液を減圧下濃縮し水と酢酸エチルを加え結晶を濾取し、化合物15を得た。収量502mg(84%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.78(2H, d, J = 6.0Hz), 7.87(2H, d, J = 8.7Hz), 8.07(2H, d, J = 8.7Hz), 8.69(2H, d, J = 6.3Hz).

(4) 15→16

化合物15(489mg,2.45mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に懸濁し、Im_2CO(753mg,3.92mmol)を加えた。50℃で30分間攪拌した後、NaNHCN(314mg,4.9mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液は水で希釈し2N-HClでpHを弱酸性に調整して沈殿を析出させた。この沈殿を濾取し、メタノールに懸濁させた。この懸濁液は1N-MeONa/MeOHを加えpHを7.5に調整し溶解させた後、減圧下で濃縮して化合物16を白色粉末として得た。収量654mg(108%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.73(2H, d, J = 6.6Hz), 7.76(2H, d, J = 8.7 Hz), 8.03(1H, d, J = 8.1Hz), 8.63(2H, d, J = 6.3Hz).

(5) 8+16→17→10

化合物8(738mg,1mmol)と化合物16(245mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物17を無定形粉末として得た。収量843mg(91%)。この化合物17(828mg,0.90mmol)を2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(2.7ml,5.4mmol)を用い、実施例1の(6)と同様の方法で化合物10を粉末として得た。収量326mg(47%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.44, 3.50(2H, ABq, J = 16.2 Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.29(2H, d, J = 6.6Hz) , 5.60(1H, dd. J = 4.5, 8.1Hz), 5.88(1H, m), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.32(1H, d, J = 15.9Hz), 8.0

2(2H, d, J = 8.4Hz), 8.11(2H, d, J = 9.0Hz), 8.51(2H, d, J = 6.6Hz), 8.93(2H, d, J = 6.6Hz), 9.53(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 2983, 2151, 1763, 1634, 1599, 1563, 1531, 1462, 1364, 1306, 1200.

MS(FAB+): 681^{+} $(M+H)^{+}$

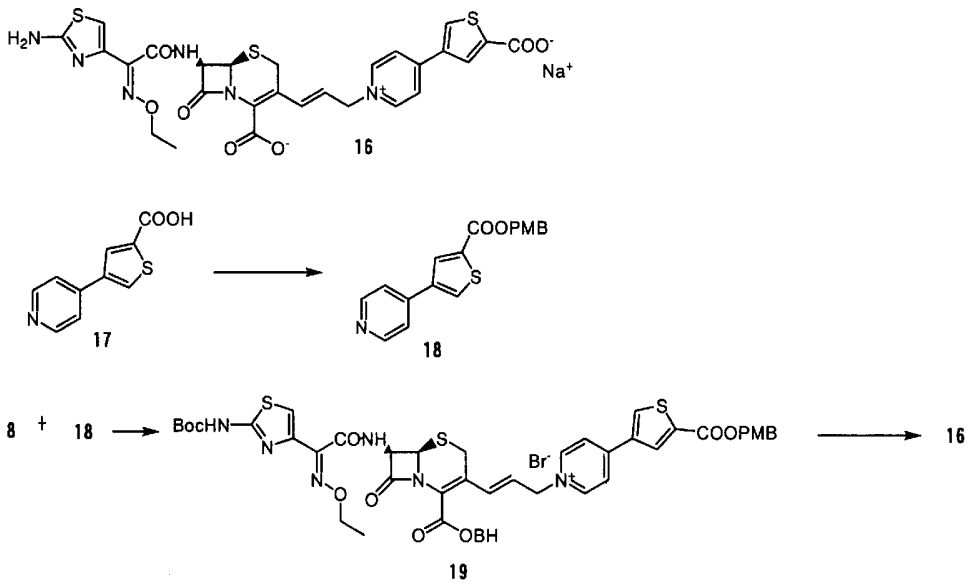
元素分析 $C_{28}H_{23}N_8O_6S_3Na \cdot 4.1\,H_2O \cdot 0.17NaHCO_3$

計算値: C,43.67 ; H,4.08 ; N,14.46 ; S,12.42 ; Na,3.47 (%)

実験値: C,43.59 ; H,4.10 ; N,14.50 ; S,12.11 ; Na,3.47 (%)

実施例3

[0030] [化51]



(1) 17→18

化合物17(563mg,2.74mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁し、Im_2CO(631mg, 3.28mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。また、4-メトキシベンジルアルコール(0.513ml,4.11ml)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させ、NaH(164mg,4.1mmol)を加えて15分間攪拌した。この溶液を前記の反応液に注加し、室温で1時間攪拌した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄した。有機層は無水$MgSO_4$で乾燥した後減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しトルエン-酢酸エチル(2:1)で溶離した。溶離液を減圧下濃縮し化合物18を白色結晶で得た。収量882mg(92%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 3.82(3H, s), 5.30(2H, s), 6.92(2H, d, J = 8.7Hz), 7.39(2H, d, J = 8.7Hz), 7.47(2H, d, J = 6.3Hz), 7.84(1H, d, J = 1.5Hz), 8.10(1H, d, J = 1.8Hz), 8.63(2H, d, J = 6.0Hz)

(2) 8+18→19→16

化合物8(738mg,1mmol)と化合物18(325mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物19を無定形粉末として得た。収量985mg(89%)。この化合物19(973mg,0.88mmol)を2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(4.4ml,8.8mmol)を用い、実施例1の(6)と同様の方法で化合物16を粉末として得た。収量111mg(15%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.42, 3.48(2H, ABq, J = 17.1 Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.04(1H, d, J = 4.8Hz), 5.20(2H, d, J = 6.3Hz) , 5.59(1H, dd. J = 4.8, 8.4Hz), 5.85(1H, m), 6.71(1H, s), 7.22(2H, s), 7.27(1H, d, J = 15.9Hz), 7.90(1H, d, J = 1.5Hz), 8.42(2H, d, J = 6.9Hz), 8.53(1H, d, J = 1.5Hz), 8.88(2H, d, J = 6.9Hz), 9.52(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 2982, 1763, 1634, 1598, 1536, 1470, 1434, 1362, 1203.

MS(ESI): 641^+ $(M+H)^+$

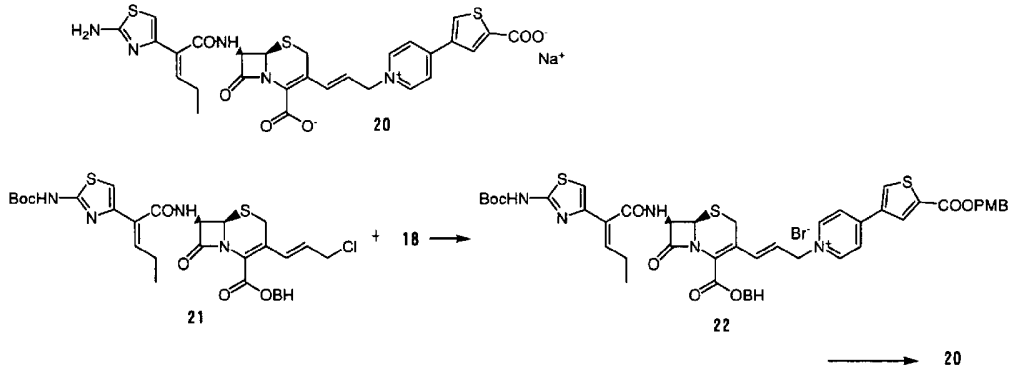
元素分析 $C_{27}H_{23}N_6O_7S_3Na \cdot 6.0H_2O \cdot 1.0NaHCO_3$

計算値: C,39.34 ; H,4.25 ; N,9.83 ; S,11.25 ; Na,5.38 (%)

実験値: C,39.34 ; H,4.22 ; N,10.09 ; S,11.77 ; Na,5.31 (%)

実施例4

[0031] [化52]



(1) 2 1+18→22→20

化合物21(721mg,1mmol)と化合物18(325mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物22を無定形粉末として得た。収量999mg(88%)。この化合物22(983mg,0.86mmol)を2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(4.3ml,8.6mmol)を用い、実施例1の(6)と同様の方法で化合物20を粉末として得た。収量98mg(12%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.18(2H, m), 3.44, 3.50(2H, ABq, J = 16.4 Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.20(2H, d, J = 5.7Hz) , 5.59(1H, dd. J = 5.1, 8.1 Hz), 5.84(1H, m), 6.20(1H, s), 6.22(1H, t, J = 8.1Hz), 7.00(2H, s), 7.28(1H, d, J = 15.9Hz), 7.90(1H, s), 8.4 2(2H, d, J = 6.6Hz), 8.53(1H, s), 8.88(2H, d, J = 6.6Hz), 9.22(1H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 2969, 1761, 1633, 1602, 1536, 1470, 1435, 1362, 1252, 1223.

MS(ESI): 624^+ $(M+H)^+$

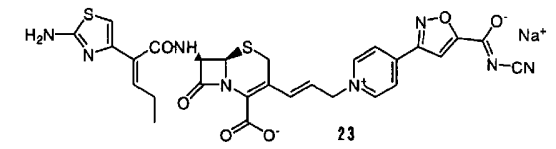
元素分析 $C_{28}H_{24}N_5O_6S_3Na \cdot 6.0H_2O \cdot 0.7NaHCO_3$

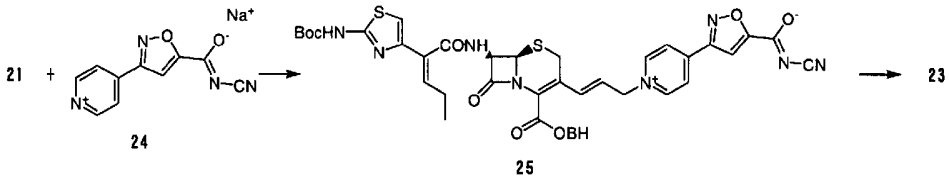
計算値: C,42.51 ; H,4.35 ; N,8.64 ; S,11.86 ; Na,4.82 (%)

実験値: C,42.38 ; H,4.59 ; N,8.75 ; S,11.73 ; Na,4.76 (%)

実施例5

[0032] [化53]





(1) 21+24→25→23

化合物21(721mg,1mmol)と化合物 24(236mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物25を無定形粉末として得た。収量919mg(102%)。この化合物25(907mg,1.01mmol)を2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(3.0ml,6.0mmol)を用い、実施例1の(6)と同様の方法で化合物23を粉末として得た。収量246mg(32%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.16(2H, m), 3.43, 3.49(2H, ABq, J =

16.8 Hz), 5.04(1H, d, J = 4.8Hz), 5.31(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.59(1H, dd. J = 4.5, 7.8 Hz), 5.85(1H, m), 6.19(1H, s), 6.21(1H, t, J = 7.8Hz), 6.98(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 7.69(1H, s), 8.61(2H, d, J = 7.2Hz),9.15(2H, d, J = 7.2Hz), 9.20(1H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3420, 2969, 2171, 1761, 1610, 1530, 1475, 1437, 1359, 1256.

MS(FAB): 655^{+} $(M+H)^{+}$

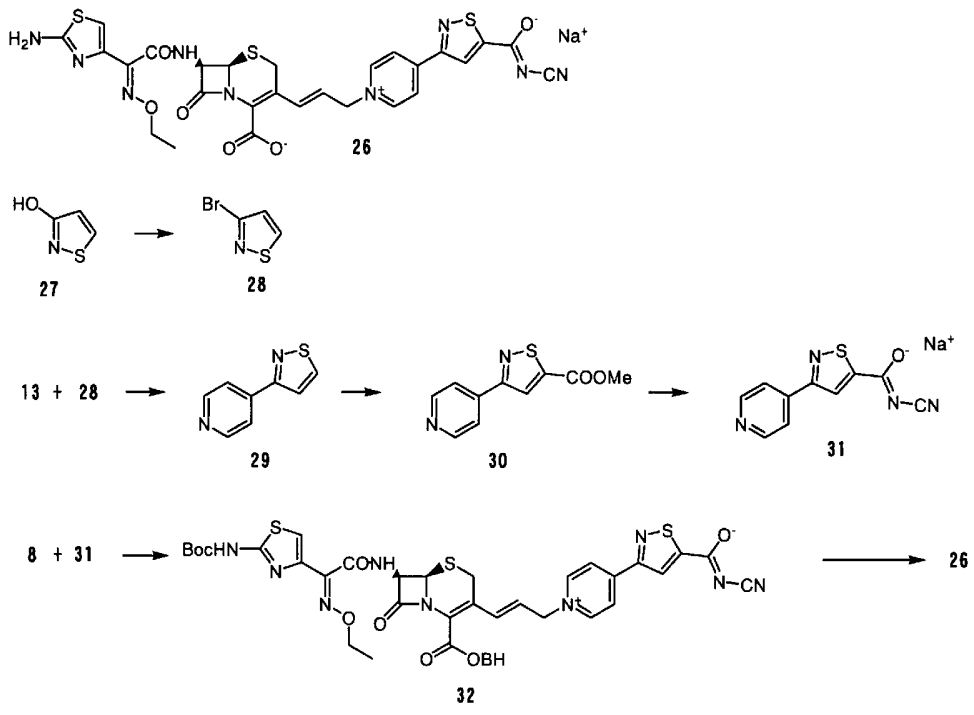
元素分析 $C_{28}H_{23}N_{8}O_{6}S_{2}Na\cdot 4.3H_{2}O\cdot 0.25NaHCO_{3}$

計算値: C,45.05 ; H,4.26 ; N,14.88 ; S,8.52 ; Na,3.82 (%)

実験値: C,44.38 ; H,4.23 ; N,15.19 ; S,8.39 ; Na,3.85 (%)

実施例6

[0033] [化54]



(1) 27

化合物27は文献記載(J.Heterocycl.Chem.1971,8,571～580)の方法で合成した。

(2) 27→28

化合物27(3.03g,30mmol)と$POBr_{3}$(8.60g,33mmol)を100℃で1時間攪拌した。室温に冷却後、氷水についで炭酸ナトリウムを加えpHを7以上にした。混合液に塩化メチレ

ンを加え活性炭処理をした。濾液から塩化メチレン層を分取しMgSO4乾燥後、減圧下(300mmHg,40℃)濃縮し化合物28を黄色オイルとして得た。収量3.4g(69%)

^{1}H-NMR (CDCl3) :7.19(1H, d, J = 5.4Hz), 8.58(1H, d, J = 5.1Hz)

(3) 28+13→29

化合物28(1.64g,10mmol)、及び化合物13(2.05g,10mmol)を用い、実施例2の(2)と同様の方法で化合物29を得た。黄色結晶。収量1.20g(74%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 7.71(1H, d, J = 4.8Hz), 7.88(2H, d, J = 6.0Hz), 8.73(2H, d, J = 5.7Hz), 8.80(1H, d, J = 4.8Hz).

(4) 29→30

i-Pr$_2$NH(1.40ml,10mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷冷下n-ブチルリチウムヘキサン溶液(1.6M/L,6.24ml)を加え氷冷で30分間攪拌した。その溶液を-78℃に冷却し化合物29(1.08g,6.66mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加えた。15分間攪拌した後にClC OOMe(1.03ml,13.3mmol)を加え更に20分間攪拌した。混合液に2N-HClを加え室温に戻した後Na2CO3を加えpHを7以上とした。酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、ブラインの順に洗浄した。有機層はMgSO4乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しトルエン-酢酸エチル(3:1)で溶離した。溶離液を減圧下濃縮し化合物30を白色結晶で得た。収量450mg(31%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 3.99(3H, s), 7.88(2H, d, J = 6.3Hz), 8.02(1H, s), 8.76(2H, d, J = 6.0Hz).

(5) 30→31

化合物30(437mg,1.98mmol)をメタノール(8ml)に溶解し、NaNHCN(139mg,2.17mmol)を加えた。室温で1時間30分攪拌した後、NaNHCN(127mg,1.98mmol)を追加して、更に室温で40分攪拌した。反応液は減圧下で濃縮後、水で希釈し2N-HClでpHを2.0に調整して沈殿を析出させた。この沈殿を濾取し、メタノールに懸濁させた。この懸濁液は1N-MeONa/MeOHを加えpHを7.7に調整し溶解させた後、溶液を減圧下で濃縮して化合物31が薄茶色粉末として得た。収量501mg(100%)

^{1}H-NMR (d$_6$-DMSO) : 7.97(2H, d, J = 6.3Hz), 8.17(1H, s), 8.65(2H, d, J = 6.3Hz).

(6) 8+31→32→26

化合物8(738mg,1mmol)と化合物31(252mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物32を無定形粉末として得た。収量871mg(93%)。この化合物32(854mg,0.92mmol)を2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(2.8,5.6mmol)を用い、実施例1の(6)と同様の方法で化合物26を粉末として得た。収量304mg(41%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.44, 3.49(2H, ABq, J = 16.8 Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.30(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.60(1H, dd. J = 4.8, 8.4Hz), 5.87(1H, m), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.31(1H, d, J = 15.6Hz), 8.53(1H, s), 8.72(2H, d, J = 6.9Hz), 9.09(2H, d, J = 7.2Hz), 9.53(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3430, 2981, 2930, 2174, 1762, 1635, 1606, 1531, 1467, 1401, 1341, 1202.

MS(FAB): 688^+ $(M+H)^+$

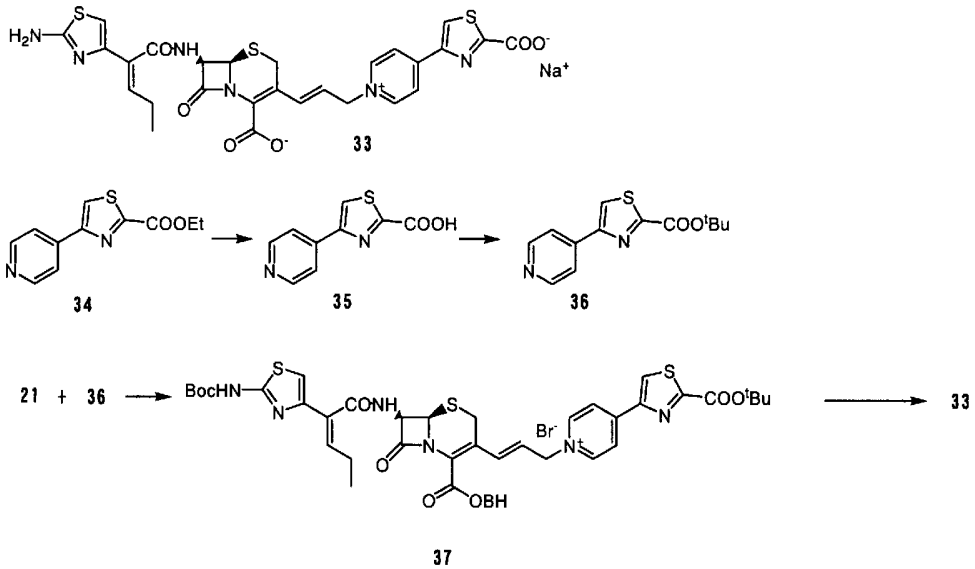
元素分析 $C_{27}H_{22}N_9O_6S_3Na\cdot4.7H_2O\cdot0.35NaHCO_3$

計算値: C,40.97 ; H,3.99 ; N,15.72; S,12.00 ; Na,3.87 (%)

実験値: C,40.96 ; H,3.73 ; N,15.90 ; S,11.99 ; Na,3.91 (%)

実施例7

[0034] [化55]



(1) 34→35

化合物34(1.49g,6mmol)を2N-NaOH(4.8ml,9.6mmol)に懸濁させ、室温で45分間攪

拌した。反応液に2N-HCl(4.8ml,9.6mmol)を加え結晶を析出させた。結晶を濾取して化合物35を得た。白色結晶。収量1.24g(98%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.11(2H, d, J = 5.4Hz), 8.76(2H, d, J = 5.4Hz), 8.92(1H, s).

(2) 35→36

化合物35(1.24g,6.0mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁し、Im_2CO(1.39g,7.2mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、t-BuOH(2.87ml,30mmol)とt-BuOK(67mg,0.6mmol)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応液は水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し$MgSO_4$乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣からヘキサンで結晶化させ、濾取して化合物36を得た。淡黄色結晶。収量1.04mg(66%)

H-NMR ($CDCl_3$) : 1.66(9H, s), 7.88(2H, d, J = 6.3Hz), 7.95(1H, s), 8.70(2H, br-s).

(3) 21+36→37

化合物21(721mg,1mmol)と化合物36(262mg,1mmol)をジメチルホルムアミド(2m l)中に溶解し、臭化ナトリウム(309mg,3mmol)を加え室温で4時間攪拌した。反応液は水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し$MgSO_4$乾燥した後、減圧下で濃縮して化合物37を得た。収量899mg(87%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.03(3H, t, J = 7.2Hz), 1.48(9H, s), 1.61(9H, s), 2.23(2H, m), 3.68, 3.93(2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.33(3H, m), 5.90(1H, dd. J = 4.8, 7.8Hz), 6.36(1H, t, J = 8.1Hz), 6.42(1H, m), 6.78(1H, s), 6.92(1H, d, J = 15.6Hz), 6.92(1H, s), 7.27-7.51(10H, m), 8.64(2H, d, J = 6.9Hz), 8.82(1H, s), 9.05(2H, d, J = 6.9Hz), 9.41(1H, d, J = 7.8Hz), 11.54(1H, s)

(4) 37→33

化合物37(879mg,0.86mmol)を塩化メチレン(10ml)とアニソール(0.86ml)に溶解し、-30℃にて1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(8.6ml,8.6mmol)を加えた。混合液を-30℃で30分攪拌した後、0.3N-塩酸(70ml)とアセトニトリル(70ml)に氷冷下で攪拌しながら注加した。溶液にイソプロピルエーテル(50ml)とヘキサン(25ml)を加え水層(下層)を分取した。水層にHP-20SSを加え濃縮し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを集め攪拌しながら2N-NaOHを注意深く加え、pHが10を超えた時点でドライアイスを投入し、pHを5以下にした。溶液を減

圧下濃縮し、凍結乾燥して化合物33を粉末として得た。収量85mg(13%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.05(3H, t, J = 7.5Hz), 2.22(2H, m), 3.66(2H, s), 5.27(3H, m), 5.80(1H, d, J = 4.8Hz), 6.12(1H, m), 6.32(1H, t, J = 7.8Hz), 6.46(1H, s), 6.96(1H, d, J = 15.6Hz), 8.47(2H, d, J = 6.9Hz), 8.64(1H, s), 8.81(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 2967, 2872, 1762, 1634, 1529, 1489, 1457, 1368, 1286, 1212.

MS(ESI): 625^+ $(M+H)^+$

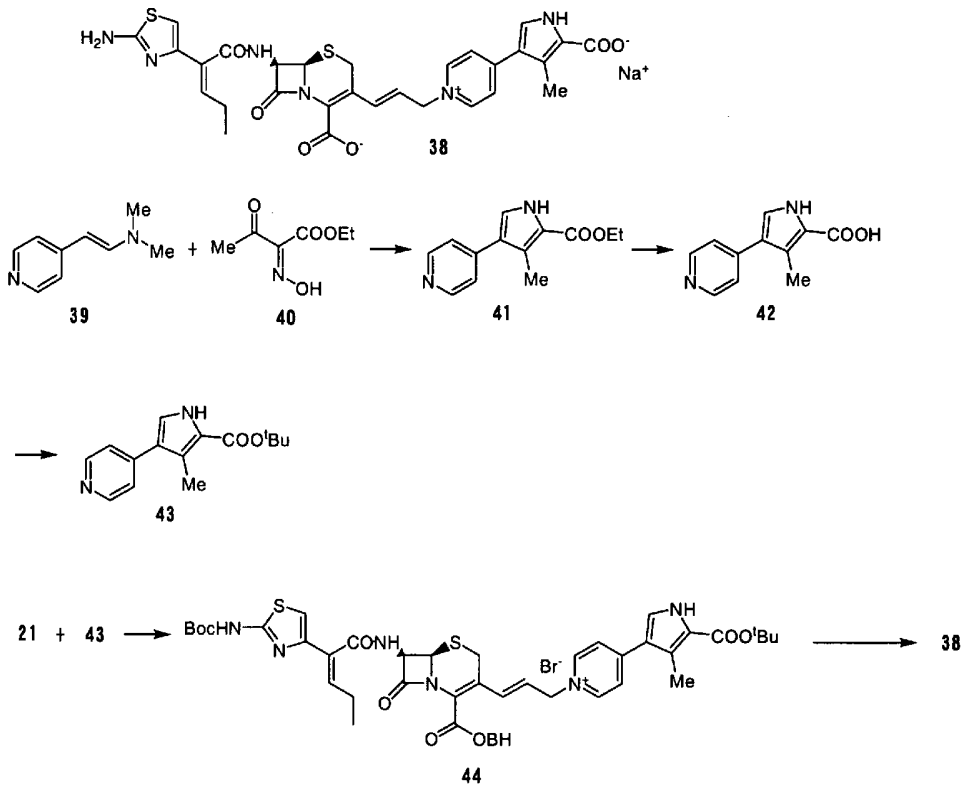
元素分析 $C_{27}H_{23}N_6O_6S_3Na \cdot 4.2\,H_2O \cdot 0.45NaHCO_3$

計算値: C,43.37; H,4.22 ; N,11.06 ; S,12.66 ; Na,4.39 (%)

実験値: C,43.67 ; H,4.11 ; N,10.76 ; S,11.83 ; Na,4.42 (%)

実施例8

[0035] [化56]



(1) 39+40→41

化合物39(1.48g,10mmol)と化合物40(2.39g,15mmol)を酢酸(20ml)に溶解し、Zn粉末(2.45g,38mmol)を加えた。反応液は室温で2時間攪拌した後、還流下、1時間40分攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で懸濁しpHが8以上になるまでNa_2

CO_3を加えてセライトパッドを通して濾過した。濾液から有機層を分取し、ブラインで洗浄後、$MgSO_4$乾燥した。溶液を減圧下濃縮し、残渣からエチルエーテルにより結晶化させ、濾取して化合物41を得た。淡黄色結晶。収量1.19g(52%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 1.40(3H, t, J = 7.2Hz), 2.52(3H, s), 4.37(2H, q, J = 7.2Hz), 7.14(1H, d, J = 3.0Hz), 7.38(2H, d, J = 6.9Hz), 8.59(2H, d, J = 6.9Hz).

(2) 41→42

化合物41(1.38g,6mmol)をメタノール(200ml)に溶解し、2N-NaOH(15ml,30mmol)を加えた。反応液は還流下で2時間攪拌し、減圧下でメタノールを濃縮後、2N-HCl(15ml,30mmol)を加え結晶を析出させた。結晶を濾取して化合物42を得た。白色結晶。収量1.19g(98%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.47(3H, s), 7.44(1H, s), 7.56(2H, d, J = 6.3Hz), 8.55(2H, d, J = 6.3Hz).

(3) 42→43

化合物42(880mg,4.4mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁し、Im_2CO(1.1g,5.72mmol)を加えた。室温で2時間30分攪拌した後、t-BuOK(2.97g,26mmol)を加え、60℃で5時間攪拌した。反応液は水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し$MgSO_4$乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣からイソプロピルエーテルで結晶化させ、濾取して化合物43を得た。淡黄色結晶。収量364mg(32%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 1.60(9H, s), 2.47(3H, s), 7.07(1H, d, J = 3.3Hz), 7.33(2H, d, J = 6.3Hz), 8.58(2H, d, J = 6.3Hz).

(4) 21+43→44→38

化合物21(721mg,1mmol)と化合物43(258mg,1mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物44を無定形粉末として得た。収量962mg(94%)。この化合物44(947mg,0.92mmol)を1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(9.2ml,9.2mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物38を粉末として得た。収量282mg(42%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO+D_2O) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.18(2H, m), 3.46, 3.53(2H, ABq, J = 16.8 Hz), 5.05(1H, d, J = 5.1Hz), 5.09(2H, d, J = 6.6Hz) , 5.62(1H, d. J = 4.8 Hz), 5.84(1H, m), 6.22(1H, s), 6.24(1H, t, J = 7.8Hz), 7.23(1H, d, J = 16.2Hz), 7.61

(1H, s), 8.04(2H, d, J = 7.2Hz), 8.63(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3407, 2966, 1761, 1633, 1565, 1533, 1472, 1442, 1402, 1334, 1216.

MS(ESI): 621^{+} $(M+H)^{+}$

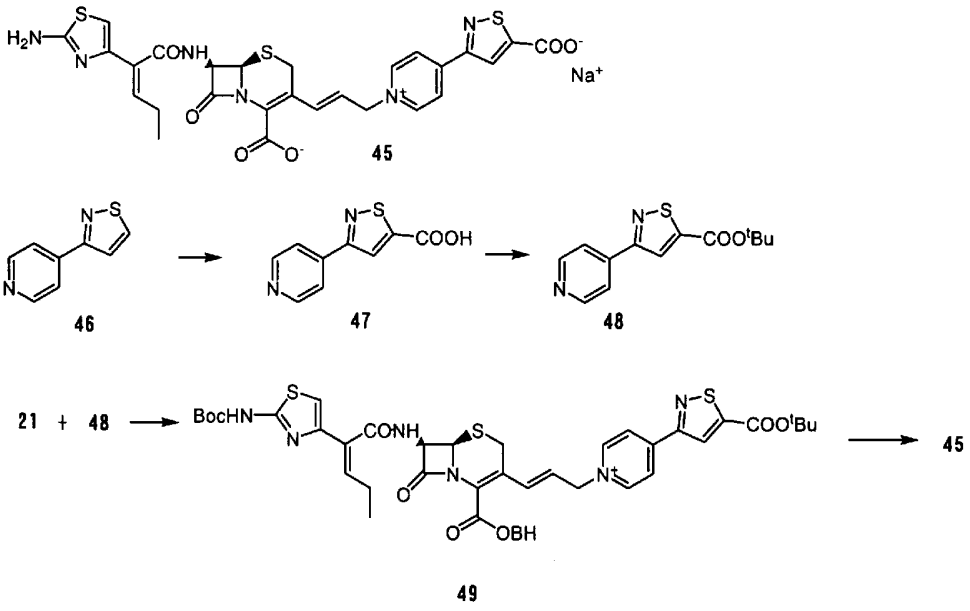
元素分析 $C_{29}H_{27}N_{6}O_{6}S_{2}Na \cdot 4.5H_{2}O \cdot 0.1NaHCO_{3}$

計算値: C,47.74 ; H,4.97 ; N,11.48 ; S,8.76 ; Na,3.45 (%)

実験値: C,47.56 ; H,4.75 ; N,11.62 ; S,8.73 ; Na,3.43 (%)

実施例9

[0036] [化57]



(1) 46→47

i-Pr_2NH(1.21ml,8.63mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷冷下n-ブチルリチウムヘキサン溶液(2.7M/L,3.19ml)を加え氷冷で30分間攪拌した。その溶液を-78℃に冷却し化合物46(1.08g,6.66mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加えた。15分間攪拌した後にドライアイス粉砕品を加え更に室温で1時間20分間攪拌した。酢酸エチル及び水を加えNaHCO3を加えpHを7以上とした。水層を分取し、2N-塩酸を加えpHを2.1に調整して結晶を析出させた。濾取して化合物47を白色結晶で得た。収量812mg(68%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.06(2H, d, J = 6.0Hz), 8.58(1H, s), 8.73(2H, d, J = 6.0Hz).

(2) 47→48

化合物47(412mg,2mmol)を用い、実施例7の(2)と同様の方法で化合物48を白色結晶として得た。収量313mg(60%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 1.62(9H, s), 7.85(2H, d, J = 6.3Hz), 8.10(1H, s), 8.74(2H, d, J = 6.0Hz)

(3) 21+48→49→45

化合物21(721mg,1mmol)と化合物48(262mg,1mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物49を無定形粉末として得た。収量998mg(97%)。この化合物49(980mg,0.95mmol)1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(9.5ml,9.5mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物45を粉末として得た。収量152mg(21%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.17(2H, m), 3.47, 3.54(2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.08(1H, d, J = 5.1Hz), 5.30(2H, d, J = 6.6Hz) , 5.62(1H, dd. J = 4.8, 7.8 Hz), 5.91(1H, m), 6.21(1H, s), 6.23(1H, t, J = 7.8Hz), 7.00(2H, s), 7.29(1H, d, J = 16.2Hz), 8.25(1H, s), 8.67(2H, d, J = 6.3Hz) , 9,07(2H, d, J = 6.3Hz), 9.23(2H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 2968, 1763, 1605, 1526, 1467, 1397, 1344, 1217.

MS(ESI): 625^+ $(M+H)^+$

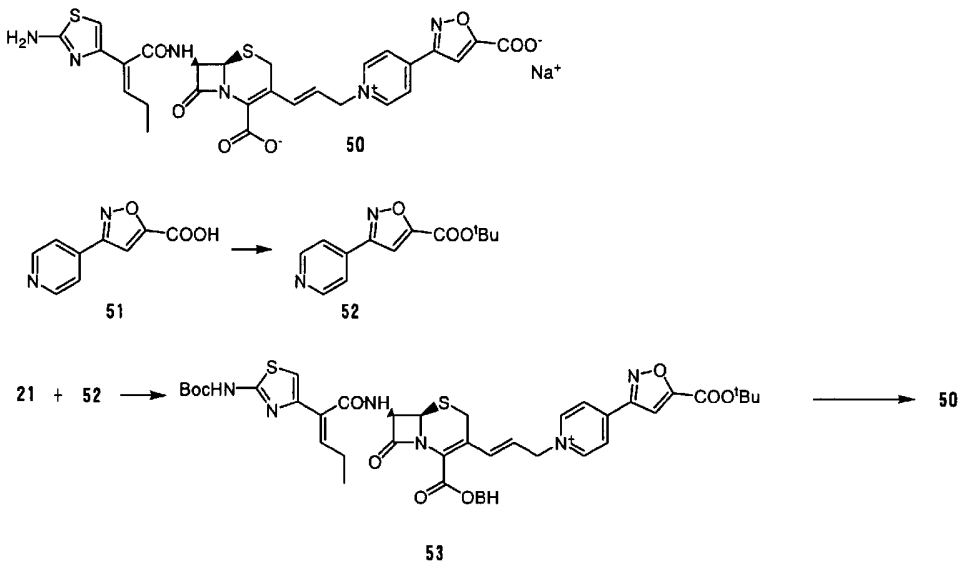
元素分析 $C_{27}H_{23}N_6O_6S_3Na\cdot4.4H_2O\cdot0.25NaHCO_3$

計算値: C,43.82 ; H,4.33 ; N,11.25 ; S,12.88 ; Na,3.85 (%)

実験値: C,43.56 ; H,3.94 ; N,11.63 ; S,12.69 ; Na,3.92 (%)

実施例10

[0037] [化58]



(1) 51→52

化合物51(497mg,2.61mmol)を用い、実施例7の(2)と同様の方法で化合物52を白色結晶として得た。収量161mg(25%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 1.64(9H, s), 7.21(1H, s), 7.76(2H, d, J = 4.8Hz), 8.77(2H, d, J = 6.3Hz)

(2) 21+52→53→50

化合物21(426mg,0.59mmol)と化合物52(146mg,0.59mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物53を無定形粉末として得た。収量564mg(94%)。この化合物53(545mg,0.54mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(5.4ml,5.4mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物50を粉末として得た。収量41mg(10%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.2Hz), 2.18(2H, m), 3.44, 3.49(2H, ABq, J = 16.6 Hz), 5.05(1H, d, J = 4.2Hz), 5.32(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.60(1H, dd. J = 5.1, 7.5 Hz), 5.84(1H, m), 6.21(1H, s), 6.22(1H, t, J = 8.1Hz), 7.05(2H, s), 7.32(1H, d, J = 15.9Hz), 7.38(1H, s), 8.60(2H, d, J = 6.3Hz), 9.13(2H, d, J = 6.6Hz), 9.22(2H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3419, 2967, 1762, 1634, 1527, 1474, 1431, 1359, 1249.

MS(ESI): 609^+ $(M+H)^+$

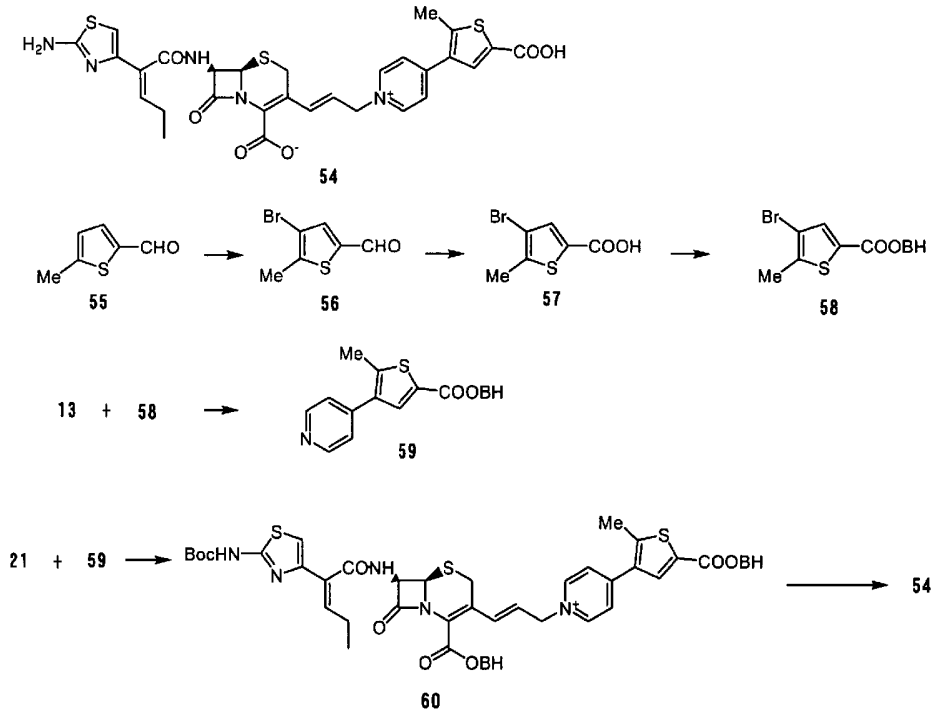
元素分析 $C_{27}H_{23}N_6O_7S_2Na \cdot 3.6H_2O \cdot 0.7NaHCO_3$

計算値: C,44.11 ; H,4.13 ; N,11.14 ; S,8.50 ; Na,5.18 (%)

実験値: C,43.81 ; H,4.01 ; N,11.47 ; S,8.41 ; Na,5.24 (%)

実施例11

[0038] [化59]



(1) 55→56

化合物55(6.31g,50mmol)を酢酸(50ml)に溶解し、Br_2(3.07ml,60mmol)の酢酸(25ml)溶液を加えた。反応液は室温で75時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣に水を加えエチルエーテルで抽出した。有機層をNaHCO3水溶液、ブラインの順に洗浄し、MgSO4乾燥した後、減圧下濃縮した。結晶性残渣にヘキサンを加え濾取して化合物56を白色結晶として得た。収量5.86g(57%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 2.49(3H, s), 7.59(1H, s), 9.78(1H, s).

(2) 56→57

化合物56(5.13g,25mmol)を用い、実施例1の(1)と同様の方法で化合物57を白色結晶として得た。収量3.13g(57%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 2.46(3H, s), 7.69(1H, s).

(3) 57→58

化合物57(3.07g,13.9mmol)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、ジフェニルジアゾメタン(3.51g,18.1mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液を滴下した。混合液は室温で1時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え析出した結晶を濾取し化合物58を得た。収量4. 14g(77%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 2.44(3H, s), 7.02(1H, s), 7.25-7.67(10H, m), 7.68(1H, s).

(4) 13+58→59

化合物13(2.05g,10mmol)、及び化合物58(3.87g,10mmol)を用い、実施例2の(2)と同様の方法で化合物59を得た。無色オイル。収量3.57g(92%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 2.59(3H, s); 7.07(1H, s); 7.25-7.43(12H, m), 7.84(1H, s), 7.67(2H, d, J = 5.4Hz).

(5) 21+59→60→54

化合物21(721mg,1mmol)と化合物59(385mg,1mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物60を無定形粉末として得た。収量1.10g(96%)。この化合物60(1.09g,0.95mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(9.5ml,9.5mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物54を粉末として得た。収量91mg(17%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.8Hz), 2.18(2H, m), 3.45, 3.51(2H, ABq, J = 16.8 Hz), 5.06(1H, d, J = 4.8Hz), 5.25(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.60(1H, dd. J = 5.1, 8.1 Hz), 5.86(1H, m), 6.21(1H, s), 6.22(1H, t, J = 7.8Hz), 7.00(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 7.49(1H, s), 8.19(2H, d, J = 6.9Hz), 8.92(2H, d, J = 6.9Hz), 9.21(2H, d, J = 7.5Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 2966, 1762, 1633, 1599, 1535, 1456, 1437, 1386, 1355, 1295.

MS(ESI): 638^+ $(M+H)^+$

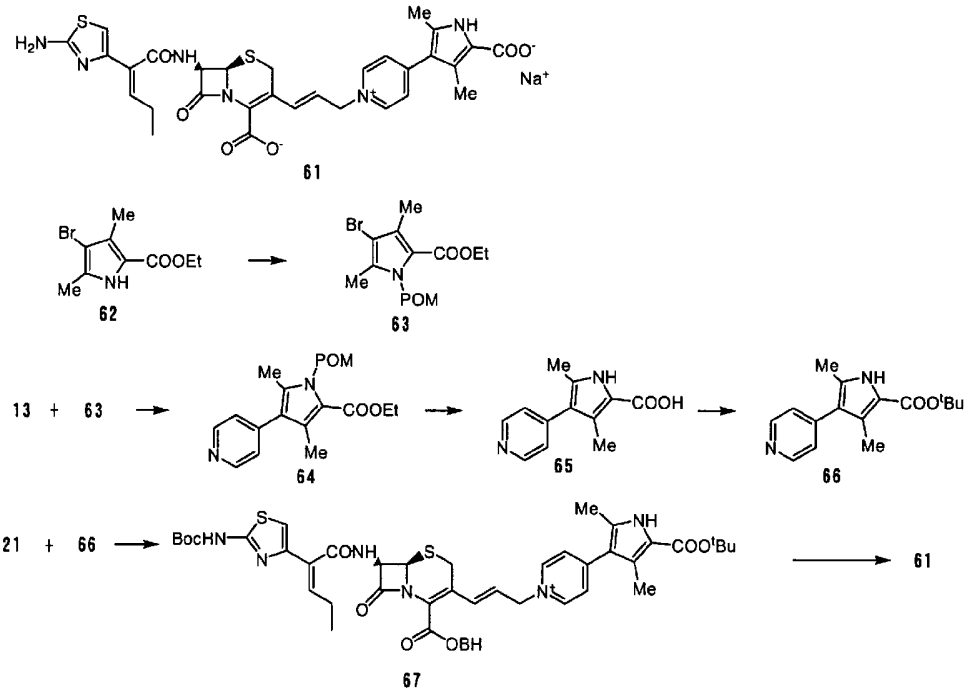
元素分析 $C_{29}H_{26}N_5O_6S_3Na\cdot5.1H_2O\cdot0.1NaHCO_3$

計算値: C,45.99 ; H,4.81 ; N,9.22 ; S,12.66 ; Na,3.33(%)

実験値: C,45.94 ; H,4.50 ; N,9.31 ; S,12.62 ; Na,3.44 (%)

実施例12

[0039] [化60]



(1) 62→63,13+63→64

化合物62(2.46g,10mmol)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、NaH in Mineraloil(480mg,12mmol)を加えた。室温で30分攪拌した後、POM-I(1.94ml,12mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液は水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄しMgSO$_4$乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣(63)と化合物13(2.05g,10mmol)を用い、実施例2の(2)と同様の方法で化合物64を得た。収量1.60g(45%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 1.20(9H, s), 1.38(3H, t, J = 7.2Hz), 2.28(6H, s), 4.35(2H, q, J = 7.2Hz), 6.28(2H, s), 7.21(2H, d, J = 6.3Hz), 8.64(2H, d, J = 6.0Hz).

(2) 64→65

化合物64(1.59g,4.44mmol)を用い、実施例8の(2)と同様の方法で化合物65を茶褐色結晶として得た。収量643mg(67%)

^{1}H-NMR (d$_6$-DMSO) : 2.24(3H, s), 2.27(3H, s), 7.28(2H, d, J = 6.0Hz), 8.55(2H, d, J = 6.3Hz), 11.55(1H, s), 12.2(1H, br-s).

(3) 65→66

化合物 65(640mg,2.96mmol)を用い、実施例8の(3)と同様の方法で化合物66を白色結晶として得た。収量242mg(30%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 1.59(9H, s), 2.32(6H, s), 7.25(2H, d, J = 6.3Hz), 8.62(2H, d, J = 6.0Hz), 8.86(1H, br-s).

(4) 21+66→67→61

化合物21(620mg,0.86mmol)と化合物66(234mg,0.86mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物67を無定形粉末として得た。収量824mg(92%)。この化合物 67(807mg,0.78mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(7.8ml,7.8mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物61を粉末として得た。収量244mg(41%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.03(3H, t, J = 7.5Hz), 2.20(2H, m), 2.38(6H, s), 3.64(2H, s), 5.17(2H, d, J = 6.6Hz), 5.24(1H, d, J = 4.8Hz) , 5.78(1H, d. J = 4.5Hz), 6.08(1H, m), 6.31(1H, t, J = 8.1Hz), 6.44(1H, s), 6.93(1H, d, J = 15.6Hz), 7.82(2H, d, J = 6.6Hz), 8.58(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3399, 2966, 1761, 1632, 1577, 1528, 1498, 1468, 1418, 1366, 1330, 1214.

MS(ESI): 635^+ $(M+H)^+$

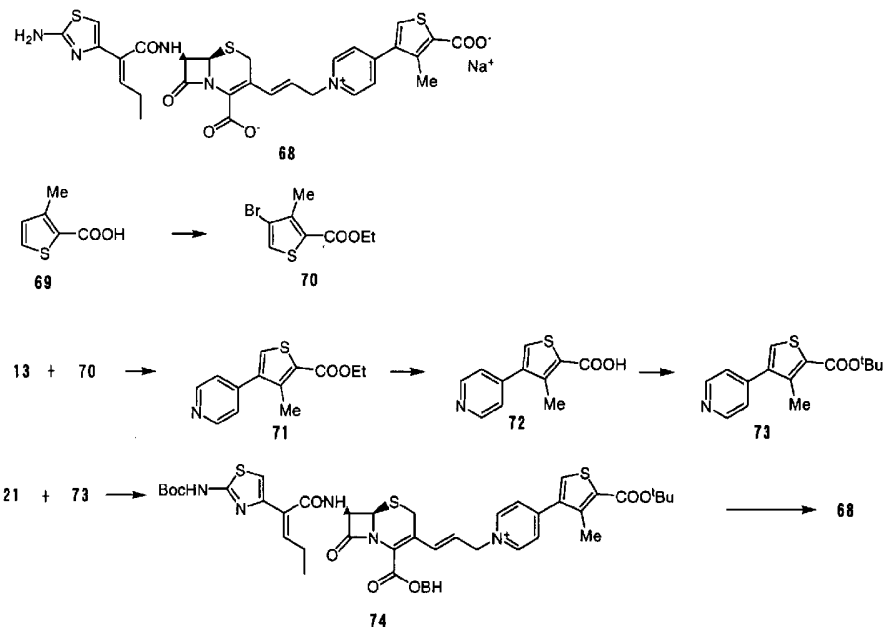
元素分析 $C_{30}H_{29}N_6O_6S_2Na\cdot4.7H_2O\cdot0.2NaHCO_3$

計算値: C,47.84 ; H,5.13 ; N,11.08 ; S,8.46 ; Na,3.64(%)

実験値: C,47.80 ; H,4.92 ; N,11.15 ; S,8.39 ; Na,3.58 (%)

実施例13

[0040] [化61]



(1) 69→70

化合物69(4.27g,30mmol)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、K_2CO_3(5.38g,39mmol)、次いでEtI(4.80ml,60mmol)を加えた。室温で16時間攪拌した後、水で希釈しジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し$MgSO_4$乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸(20ml)に溶解し、AcONa(6.40g,78mmol)を加えた。混合液は60℃に加温しBr_2(3.84ml,75mmol)を加えた後、85℃で6時間攪拌した。反応液は50℃まで下げ、Zn粉末(3.92g,60mmol)を加えて更に85℃で50分攪拌した。不溶物をセライトパッドを通して濾過し、濾液に水を加えヘキサンで抽出した。有機層を水、NaHCO3水溶液の順に洗浄し、減圧下、濃縮して化合物70を得た。収量5.65g(76%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 1.38(3H, t, J = 7.2Hz), 2.55(3H, s), 4.35(2H, q, J = 7.2Hz), 7.42(1H, s).

(2) 13+70→71

化合物13(2.05g,10mmol)、及び化合物70(2.49g,10mmol)を用い、実施例2の(2)と同様の方法で化合物71を得た。白色結晶。収量2.08g(84%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 1.40(3H, t, J = 6.9Hz), 2.55(3H, s), 4.38(2H, q, J = 7.2Hz), 7.31(2H, d, J = 6.0Hz), 7.47(1H, s), 8.68(2H, d, J = 6.3Hz).

(3) 71→72

化合物71(2.04g,8.25mmol)をMeOH(20ml)に溶解させ、2N-NaOH(12.4ml,24.8mmol)を加えた。室温で2時間40分間攪拌して減圧下で濃縮した後、2N-HCl(12.4ml,24.8mmol)を加え結晶を析出させた。結晶を濾取して化合物72を得た。白色結晶。収量1.71g(95%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.49(3H, s), 7.45(2H, d, J = 6.0Hz), 7.96(1H, s), 8.64(2H, d, J = 6.0Hz).

(4) 72→73

化合物72(822mg,3.75mmol)を用い、実施例7の(2)と同様の方法で化合物73を白色結晶として得た。収量1.04g(100%)

^{1}H-NMR (CDCl3) : 1.60(9H, s),2.52(3H,s), 7.29(2H, d, J = 6.3Hz), 7.42(1H, s), 8.66(2H, d, J = 6.3Hz)

(5) 21+73→74→68

化合物21(721mg,1mmol)と化合物73(275mg,1mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物74を無定形粉末として得た。収量980mg(94%)。この化合物74(960mg,0.92mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(9.2ml,9.2mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物68を粉末として得た。収量293mg(42%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.03(3H, t, J = 7.5Hz), 2.21(2H, m), 2.51(3H, s), 3.65(2H, s), 5.25(1H, d, J = 4.8Hz), 5.27(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.78(1H, d. J = 4.8Hz), 6.11(1H, m), 6.31(1H, t, J = 8.1Hz), 6.45(1H, s), 6.96(1H, d, J = 15.9Hz), 7.91(1H, s), 8.05(2H, d, J = 6.9Hz), 8.77(2H, d, J = 6.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 2965, 1762, 1633, 1528, 1462, 1378, 1351, 1218.

MS(ESI): 638^+ $(M+H)^+$

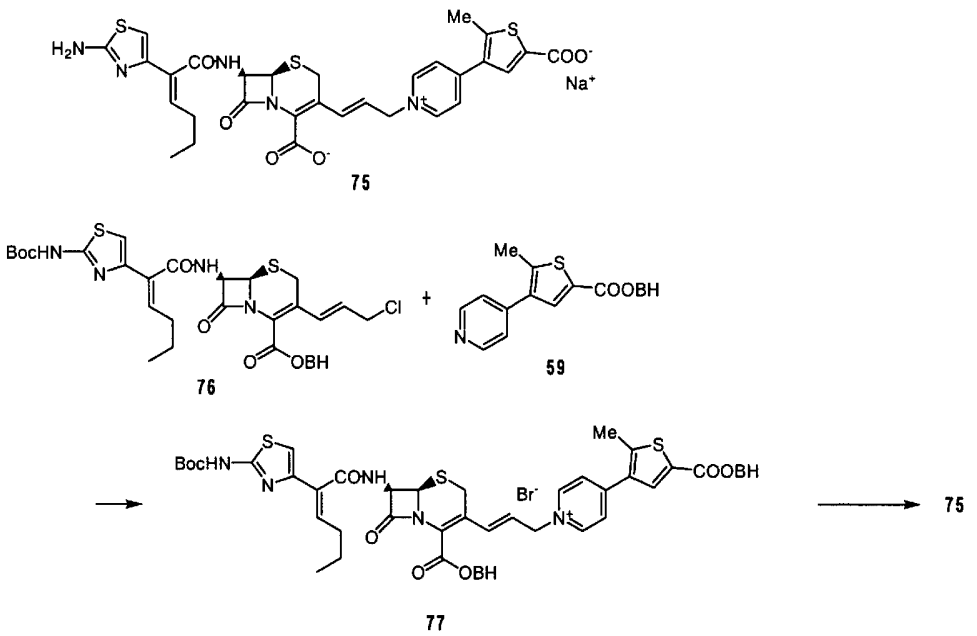
元素分析 $C_{29}H_{26}N_5O_6S_3Na \cdot 4.2H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C,46.63 ; H,4.64 ; N,9.31 ; S,12.79 ; Na,3.67(%)

実験値: C,46.48 ; H,4.56 ; N,9.52 ; S,12.70 ; Na,3.61 (%)

実施例14

[0041] [化62]



(1) 76+59→77→75

化合物76(640mg,0.87mmol)と化合物59(335mg,0.87mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物77を無定形粉末として得た。収量953mg(94%)。この化合物77(936mg,0.80mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(8.0ml,8.0mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物75を粉末として得た。収量115mg(18%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 0.89(3H, t, J = 7.5Hz), 1.45(2H, m), 2.18(2H, m), 2.63(3H, s), 3.65(2H, s), 5.25(3H, m), 5.77(1H, d. J = 4.5Hz), 6.10(1H, m), 6.31(1H, t, J = 8.1Hz), 6.43(1H, s), 6.96(1H, d, J = 15.6Hz), 7.68(1H, s), 8.03(2H, d, J = 6.6Hz), 8.73(2H, d, J = 6.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 2968, 2929, 2870, 1762, 1632, 1600, 1535, 1456, 1437, 1385, 1357, 1294, 1224.

MS(ESI): 652^+ $(M+H)^+$

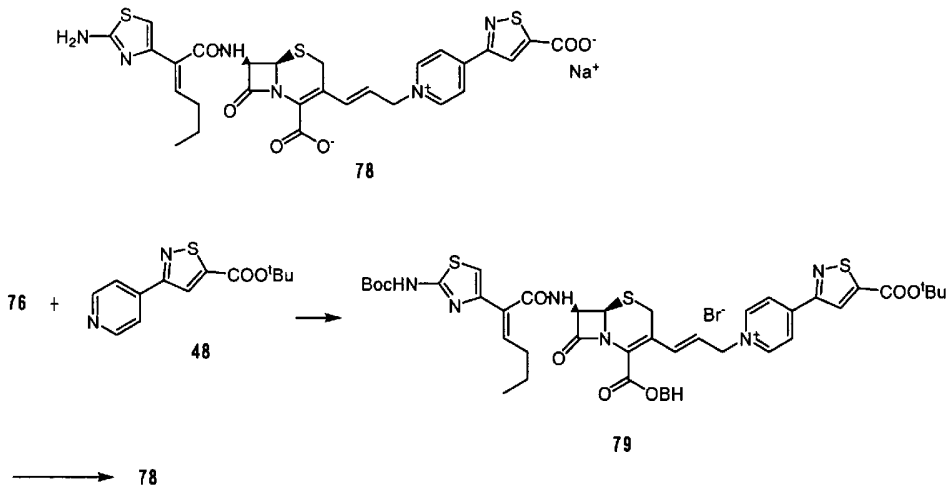
元素分析 $C_{30}H_{28}N_5O_6S_3Na \cdot 3.7H_2O \cdot 0.5NaHCO_3$

計算値: C,46.82 ; H,4.63 ; N,8.95 ; S,12.30 ; Na,4.41(%)

実験値: C,46.65 ; H,4.43 ; N,9.20 ; S,11.64 ; Na,4.22 (%)

実施例15

[0042] [化63]



(1) 76+48→79→78

化合物76(735mg,1mmol)と化合物48(262mg,1mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物79を無定形粉末として得た。収量985mg(95%)。この化合物79(968mg,0.93mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(9.3ml,9.30mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物78を粉末として得た。収量151mg(22%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 0.89(3H, t, J = 7.5Hz), 1.45(2H, m), 2.17(2H, m), 3.65(2H, s), 5.25(1H, d, J = 4.5Hz), 5.31(1H, d, J = 6.6Hz), 5.77(1H, d. J = 4.5Hz), 6.11(1H, m), 6.28(1H, t, J = 7.5Hz), 6.41(1H, s), 6.99(1H, d, J = 15.6Hz), 8.17(1H, s), 8.49(2H, d, J = 6.3Hz), 8.89(2H , d, J = 6.3Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3410, 2958, 2930, 2870, 1763, 1608, 1527, 1466, 1396, 1344, 1293, 1217.

MS(ESI): 639^+ $(M+H)^+$

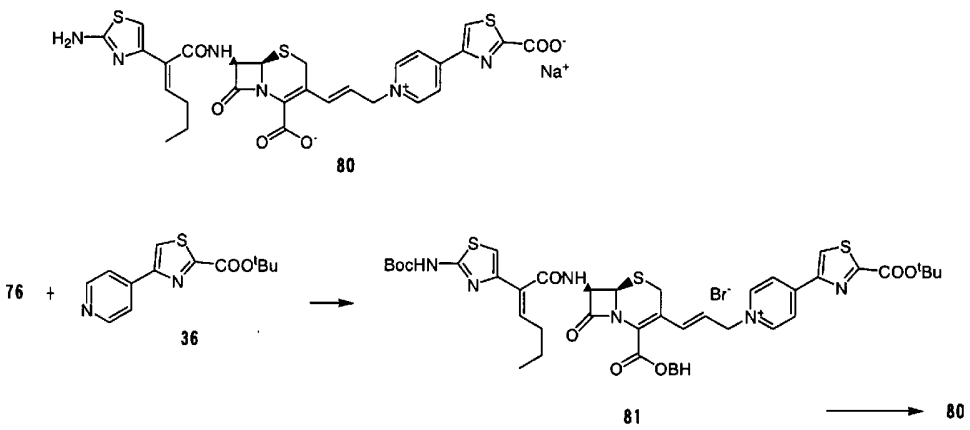
元素分析 $C_{28}H_{25}N_6O_6S_3Na \cdot 3.2H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C,46.07 ; H,4.33 ; N,11.43 ; S,13.09 ; Na,3.75(%)

実験値: C,46.19 ; H,4.49 ; N,11.17 ; S,12.04 ; Na,3.79 (%)

実施例16

[0043] [化64]



(1) 76+36→81→80

化合物76(735mg,1mmol)と化合物36(262mg,1mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物81を無定形粉末として得た。収量954mg(92%)。この化合物81(937mg,0.90mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(9.0ml,9.0mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物80を粉末として得た。収量177mg(26%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 0.90(3H, t, J = 7.2Hz), 1.46(2H, m), 2.19(2H, m), 3.65(2H, s), 5.26(3H, m,), 5.78(1H, d. J = 4.8Hz), 6.11(1H, m), 6.31(1H, t, J = 7.5Hz), 6.44(1H, s), 6.96(1H, d, J = 15.9Hz), 8.46(2H, d, J = 6.6Hz), 8.62(1H, s), 8.80(2H, d, J = 6.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 2958, 2930, 2870, 1763, 1635, 1530, 1489, 1458, 1367, 1288, 1216.

MS(ESI): 639^+ $(M+H)^+$

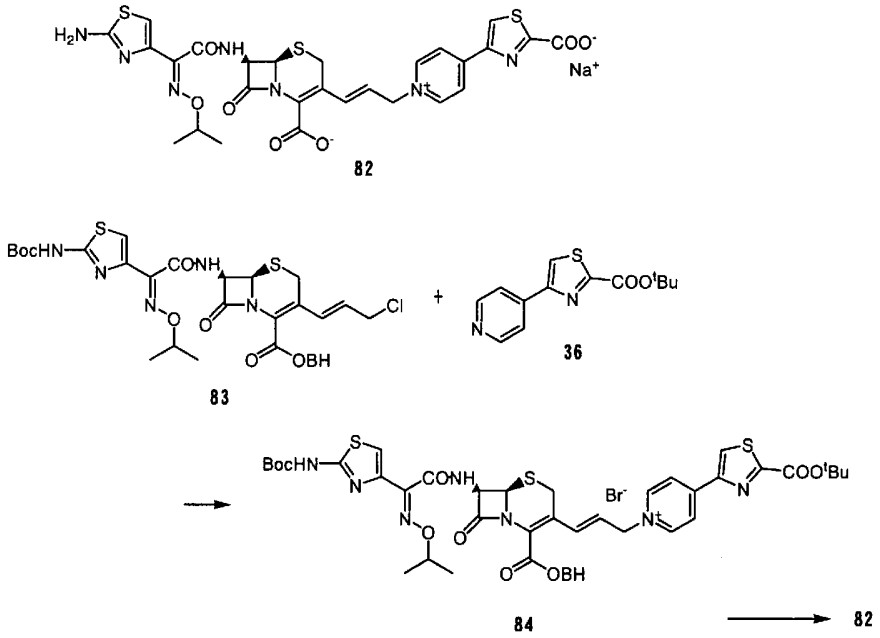
元素分析 $C_{28}H_{25}N_6O_6S_3Na \cdot 4.1H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C,45.08 ; H,4.48 ; N,11.19 ; S,12.80 ; Na,3.67(%)

実験値: C,45.10 ; H,4.18 ; N,11.04 ; S,11.84 ; Na,3.67 (%)

実施例17

[0044] [化65]



(1) 83+36→84→82

化合物83(752mg,1mmol)と化合物36(262mg,1mmol)を用い、実施例7の(3)と同様の方法で化合物84を無定形粉末として得た。収量990mg(93%)。この化合物84(974mg,0.92mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(9.2ml,9.2mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物82を粉末として得た。収量139mg(19%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(6H, m), 3.66(2H, s), 4.48(1H, m), 5.26(3H, m), 5.80(1H, d. J = 4.5Hz), 6.12(1H, m), 6.92(1H, s), 6.97(1H, d, J = 15.3Hz), 8.45(2H, d, J = 6.6Hz), 8.62(1H, s), 8.80(2H, d, J = 6.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3410, 2977, 1764, 1635, 1532, 1488, 1456, 1368, 1292, 1210.

MS(ESI): 656^+ $(M+H)^+$

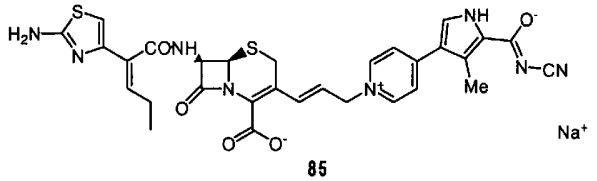
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7O_7S_3Na \cdot 4.5H_2O \cdot 0.25NaHCO_3$

計算値: C,41.97 ; H,4.30 ; N,12.57 ; S,12.34 ; Na,3.69(%)

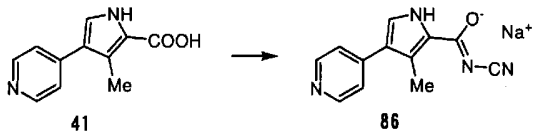
実験値: C,41.97 ; H,4.25 ; N,12.64 ; S,11.80 ; Na,3.76 (%)

実施例18

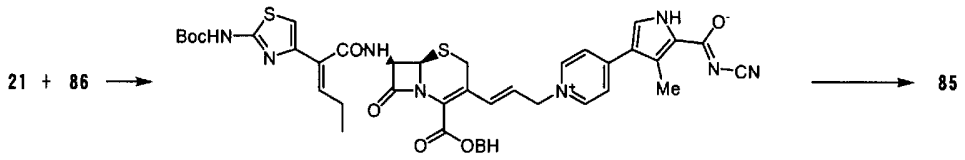
[0045] [化66]



85



41 86



87

(1) 41→86

化合物41(1.16g,5.74mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁し、Im_2CO(753mg,3.92mmol)を加えた。室温で40分間攪拌した後、NaNHCN(845mg,13.1mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液は水で希釈し2N-HClでpHを6.1に調整して沈殿を析出させた。この沈殿を濾取し、メタノールに懸濁させた。この懸濁液は1N-MeONa/MeOHを加えpHを8.6に調整し溶解させた後、減圧下で濃縮して化合物86を白色粉末として得た。収量1.33g(93%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.73(2H, d, J = 6.6Hz), 7.76(2H, d, J = 8.7 Hz), 8.03(1H, d, J = 8.1Hz), 8.63(2H, d, J = 6.3Hz).

(2) 21+86→87→85

化合物21(721mg,1mmol)と化合物86(248mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物87を無定形粉末として得た。収量810mg(89%)。この化合物87(800mg,0.88mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(8.8ml,8.8mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物85を粉末として得た。収量214mg(32%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.2Hz), 2.18(2H, m), 2.63(3H, s), 3.44, 3.50(2H, ABq, J = 17.0 Hz), 5.06(1H, d, J = 4.8Hz), 5.12(2H, d, J = 6.6Hz) , 5.60(1H, dd. J = 5.1, 7.8Hz), 5.82(1H, m), 6.21(1H, s), 6.23(1H, t, J = 7.5Hz), 7.00(2H, s), 7.27(1H, d, J = 15.9Hz), 7.64(1H, s), 8.08(2H, d, J = 6.3Hz), 8.65(2H, d, J = 5.4Hz),

9.22(2H, d, J = 7.8Hz), 11.75(1H , br-s).

IR (KBr) cm^{-1}:3397, 2967, 2153, 1761, 1633, 1565, 1535, 1442, 1393, 1329, 1220.

MS(FAB): 689^{+} $(M+H)^{+}$

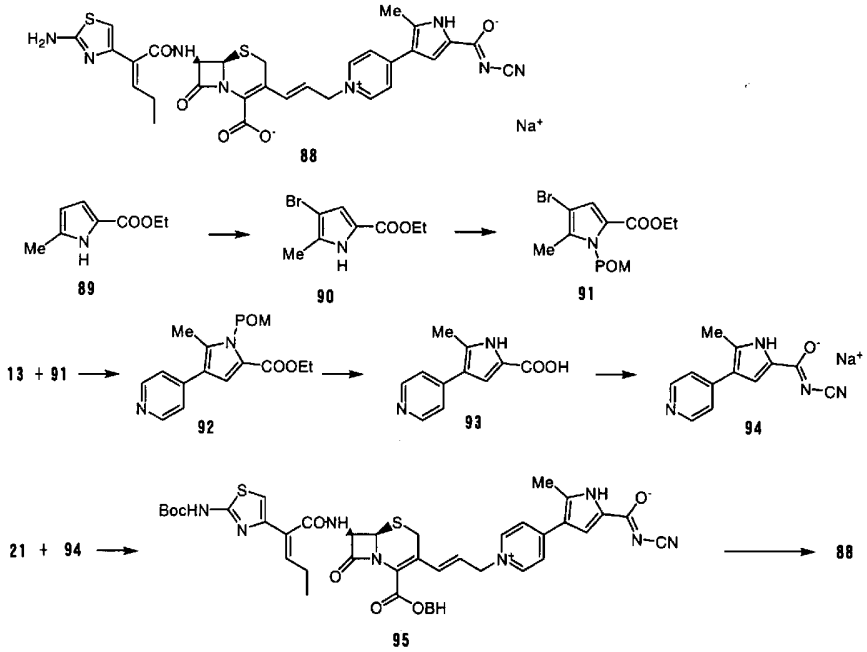
元素分析 $C_{30}H_{27}N_8O_5S_2Na \cdot 4.3H_2O \cdot 0.15NaHCO_3$

計算値: C,47.85 ; H,4.76 ; N,14.81 ; S,8.47 ; Na,3.49(%)

実験値: C,47.70 ; H,4.66 ; N,14.87 ; S,8.66 ; Na,3.44 (%)

実施例19

[0046] [化67]



(1) 89

化合物89は文献記載(J.Org.Chem.1996,61,9068～9069)の方法で合成した。

(2) 89→90

化合物89(4.38g,28.6mmol)をクロロホルム(50ml)に溶解させ、NBS(5.09g,28.6mmol)を加えた。室温で90分間攪拌した後、$Na_2S_2O_4$の水溶液、次いで4N-NaOH(10ml)を加えた。有機層を分取し$MgSO_4$乾燥した後、減圧下で濃縮して化合物90を白色結晶として得た。収量6.53g(98%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.35(3H, t, J = 7.2Hz), 2.28(3H, s), 4.30(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.83(1H, d, J = 2.7Hz), 9.12(1H, br-s).

(3) 90→91,13+91→92→93

化合物90(2.32g,10mmol)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、NaH in Mineraloil(440mg,11mmol)を加えた。室温で15分攪拌した後、POM-Cl(1.59ml,11mmol)を加え、室温で30時間攪拌した。反応液にNaH in Mineraloil(0.12g,3mmol)とPOM-Cl(0.43ml,3mmol)を追加し、更に17時間攪拌した。反応液は水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し$MgSO_4$乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣(91)と化合物13(2.05g,10mmol)を用い、実施例2の(2)と同様の方法で化合物92収量2.41g(70%)。この化合物92(2.4g,6.97mmol)を用い、実施例8の(2)と同様の方法で化合物93を淡黄色結晶として得た。収量1.33g(94%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.45(3H, s), 7.09(1H, d, J = 2.7Hz), 7.46(2H, d, J = 6.0Hz), 8.49(2H, d, J = 6.3Hz), 11.93(1H, s), 12.33(1H, br-s).

(4) 93→94

化合物93(809mg,4mmol)を用い、実施例18の(1)と同様の方法で化合物94を淡黄色結晶として得た。収量812mg(82%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.40(3H, s), 6.72(1H, d, J = 2.7Hz), 7.37(2H, d, J = 6.3Hz), 8.42(2H, d, J = 6.3Hz), 11.20(1H, s).

(5) 21+94→95→88

化合物21(721mg,1mmol)と化合物94(248mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物95を無定形粉末として得た。収量811mg(89%)。この化合物95(800mg,0.88mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(8.8ml,8.8mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物88を粉末として得た。収量244mg(37%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.17(2H, m), 2.51(3H, s), 3.44, 3.50(2H, ABq, J = 16.6 Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.10(2H, d, J = 6.6Hz) , 5.59(1H, dd. J = 4.8, 7.8Hz), 5.81(1H, m), 6.20(1H, s), 6.22(1H, t, J = 7.8Hz), 7.00(2H, s), 7.06(1H,s), 7.26(1H, d, J = 15.9Hz), 8.00(2H, d, J = 7.2Hz), 8.62(2H, d, J = 7.2Hz), 9.21(2H, d, J = 8.1Hz), 11.82(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}:3399, 2967, 2152, 1761, 1633, 1578, 1525, 1497, 1464, 1365, 1319, 1222.

MS(FAB): $667^{+}(M+H)^{+}$

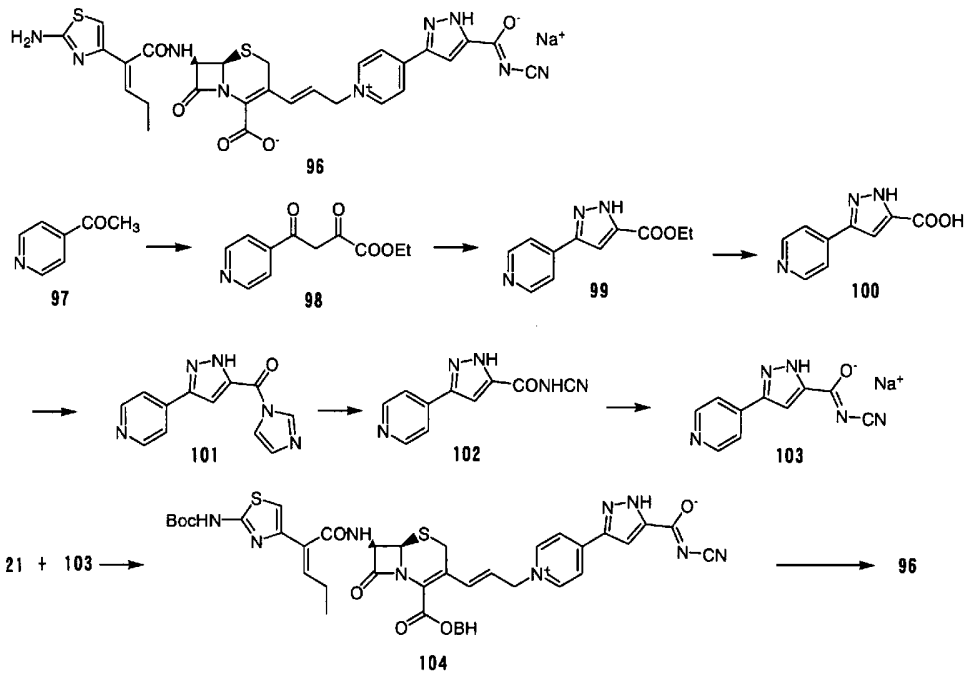
元素分析 $C_{30}H_{27}N_{8}O_{5}S_{2}Na\cdot 4.7H_{2}O\cdot 0.05NaHCO_{3}$

計算値: C,47.77 ; H,4.86 ; N,14.83 ; S,8.49 ; Na,3.20(%)

実験値: C,47.74 ; H,4.61 ; N,14.79 ; S,8.92 ; Na,3.17 (%)

実施例20

[0047] [化68]



(1) 97→98

化合物97(24.2g,0.2mol)とシュウ酸ジエチル(27.2ml,0.2mol)をテトラヒドロフラン(200ml)に溶解させ-78℃に冷却した後、$LiN(TMS)_{2}$/THF(1M/L,200ml)を30分かけて滴下した。反応液は-78℃で10分間攪拌した後、徐々に室温まで昇温させながら1時間30分攪拌した。反応後、-78℃に冷却して6N- HCl(60ml)を加え、室温に昇温させながら攪拌した。減圧下、濃縮して1N-NaOH(120ml)と酢酸エチル、及びジエチルエーテルを加え析出した沈殿を濾取した。沈殿は氷水で洗浄した後風乾して、化合物98を得た。淡黄色色粉末。収量47.01g水分含(106%)

^{1}H-NMR ($CDCl_{3}$) : 1.26(3H, t, J = 6.9Hz), 4.16(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.41(1H, s), 7.69(2H, br-d, J=4.2Hz), 8.65(1H, br-d, J=4.2Hz).

(2) 98→99

あらかじめ-30℃に冷却した4N-HCl(36ml)に実施例20の(1)で得た化合物98(23.5g, 0.1mol相当)とヒドラジン1水和物(4.4ml,90mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を氷冷にして1N-NaOH(65ml)加えた。析出した沈殿を濾取し化合物99を得た。淡黄色結晶。収量16.89g(78%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.33(3H, m), 4.35(2H, m), 7.47+7.53(1H, s+s), 7.84(2H, m), 8.64(2H, m).

(3) 99→100→101

化合物99(4.34g,20mmol)をエタノール(80ml)に懸濁させ、1N-NaOH(100ml,100mmol)を加えた。反応液は60℃で2時間攪拌し、減圧下でエタノールを濃縮除去後、氷冷下2N-HCl(50ml,100mmol)を加え結晶を析出させた。結晶を濾取して化合物100を得た。収量3.90g(103%)。この化合物100(946mg,5mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に懸濁し、Im_2CO(973mg,6mmol)を加えた。室温で1時間45分攪拌した後、酢酸エチル(15ml)を加え結晶を析出させた。この結晶を濾取し、化合物101を得た。収量1.05g(88%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.17(1H, s), 7.82(1H, s), 7.93(2H, d, J = 6.3Hz), 8.04(1H, s), 8.70(2H, d, J = 6.0Hz), 8.83(1H, s).

(4) 101→102

NaNHCN(141mg,2.2mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に懸濁し、101(239mg,1mmol)を加えた。反応液は室温で1時間10分攪拌した後、水(4ml)で希釈し、2N-HClによりpHを3に調整し結晶を析出させた。この結晶を濾取し、化合物102を得た。収量165mg(77%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.49(1H, s), 8.19(2H, br-s), 8.79(2H, d, J = 6.6Hz).

(5) 102→103

化合物102(2.2g,10.3mmol)をメタノール(20ml)に懸濁し、氷冷下で1N-MeoNa/MeOH(10ml)を加えた。混合液は室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣にイソプロパノールを加え析出した沈殿を濾取して化合物103を得た。収量2.40g(102%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.08(1H, s), 7.79(2H, d, J = 6.0 Hz), 8.56(1H, d, J = 6.3Hz).

(6) 21+103→104→96

化合物21(721mg,1mmol)と化合物103(235mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物104を無定形粉末として得た。収量782mg(87%)。この化合物104(770 mg,0.86mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(8.6ml,8.6mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物96を粉末として得た。収量208mg(32%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.17(2H, m), 3.45, 3.52(2H, ABq, J = 17.1 Hz), 5.06(1H, d, J = 5.1Hz), 5.22(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.61(1H, dd. J = 4.8, 7.8 Hz), 5.86(1H, m), 6.20(1H, s), 6.22(1H, t, J = 7.5Hz), 7.00(2H, s), 7.28(1H, d, J = 15.9Hz), 7.44(1H, s), 8.45(2H, d, J = 6.9Hz), 8.91(2H, d, J = 6.9Hz), 9.22(2H, d, J = 8.1Hz), 14.04(1H, br-s).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 2967, 2165, 1762, 1636, 1604, 1530, 1473, 1437, 1398, 1347, 1214.

MS(ESI): 632^+ $(M+H)^+$

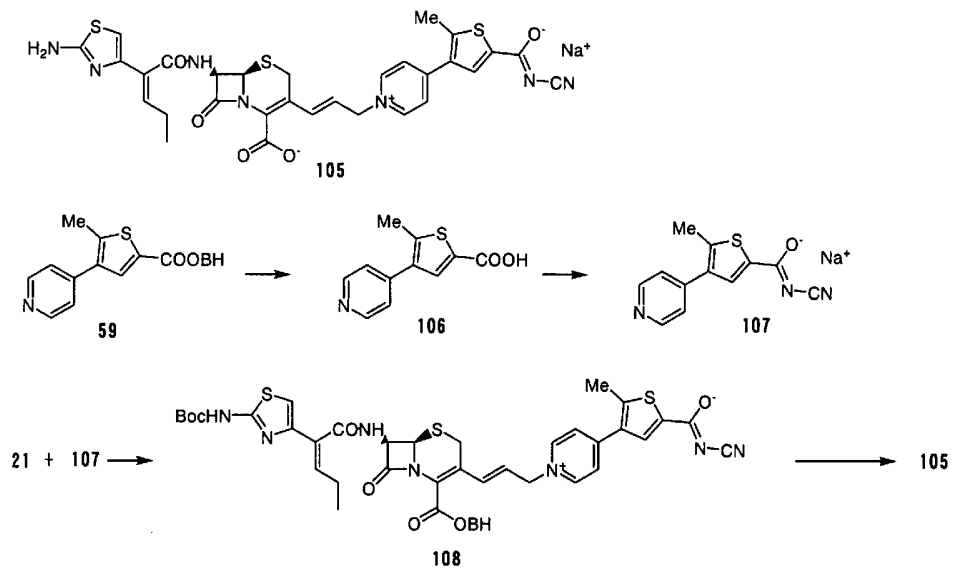
元素分析 $C_{28}H_{24}N_9O_5S_2Na\cdot4.8H_2O\cdot0.1NaHCO_3$

計算値: C,45.09 ; H,4.54 ; N,16.84 ; S,8.57 ; Na,3.38(%)

実験値: C,45.26 ; H,4.39 ; N,15.71 ; S,8.57 ; Na,3.36 (%)

実施例21

[0048] [化69]



(1) 59→106

化合物59(2.17g,5.64mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)とメタノール(20ml)に溶解し、2N-NaOH(8.5ml,17mmol)を加えた。反応液は室温で2時間20分間攪拌し、エチルエーテルに次いで2N-HCl(8.5ml,17mmol)を加えpHを7に調整して結晶を析出させた。結晶を濾取し、化合物106を得た。白色結晶。収量1.16g(94%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.58(3H, s), 7.52(2H, d, J =6.3Hz), 7.81(1H, s), 8.63(2H, d, J = 6.0Hz).

(2) 106→107

化合物106(1.14g,5.2mmol)を用い、実施例18の(1)と同様の方法で化合物107を白色結晶として得た。収量1.38g(100%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.49(3H, s),7.46(2H, d, J =6.0Hz), 7.46(1H, s), 8.59(2H, d, J = 6.0Hz).

(3) 21+107→108→105

化合物21(721mg,1mmol)と化合物107(265mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物108を無定形粉末として得た。収量805mg(87%)。この化合物108(791mg,0.85mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(8.5ml,8.5mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物105を粉末として得た。収量225mg(34%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.17(2H, m), 2.63(3H, s), 3.45, 3.51(2H, ABq, J = 17.0 Hz), 5.06(1H, d, J = 4.8Hz), 5.26(2H, d, J = 6.6Hz) , 5.60(1H, d d. J = 5.1, 7.8Hz), 5.86(1H, m), 6.20(1H, s), 6.22(1H, t, J = 7.8Hz), 7.00(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 7.73(1H, s), 8.24(2H, d, J = 6.9Hz), 8.94(2H, d, J = 6.9Hz), 9.22(2H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 2966, 2168, 2144, 1761, 1633, 1541, 1456, 1437, 1388, 1348, 1246.

MS(ESI): 662^+ $(M+H)^+$

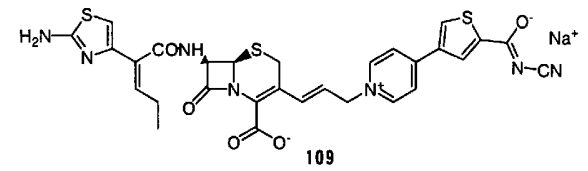
元素分析 $C_{30}H_{26}N_7O_5S_3Na\cdot4.6H_2O\cdot0.2NaHCO_3$

計算値: C,46.30 ; H,4.55 ; N,12.52 ; S,12.28 ; Na,3.52(%)

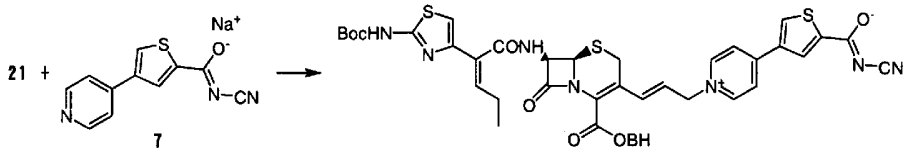
実験値: C,46.27 ; H,4.44 ; N,12.61 ; S,12.22 ; Na,3.50 (%)

実施例22

[0049] [化70]



109



7 110

(1) 21+7→110→109

化合物21(721mg,1mmol)と化合物 7(251mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物110を無定形粉末として得た。収量783mg(86%)。この化合物 110(773mg,0.85mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(8.5ml,8.5mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物109を粉末として得た。収量261mg(39%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.18(2H, m), 3.44, 3.50(2H, ABq, J = 17.0 Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.21(2H, d, J = 7.2Hz) , 5.60(1H, dd. J = 5.1, 7.8 Hz), 5.85(1H, m), 6.20(1H, s), 6.22(1H, t, J = 8.1Hz), 7.00(2H, s), 7.28(1H, d, J = 15.6Hz), 8.17(1H, d, J = 1.5Hz), 8.48(2H, d, J = 6.9Hz), 8.64(1H, d, J = 1.5Hz), 8.92(2H, d, J = 6.6Hz), 9.22(2H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 2967, 2172, 1761, 1634, 1539, 1469, 1435, 1351, 1250, 1223.

MS(ESI): 648^+ $(M+H)^+$

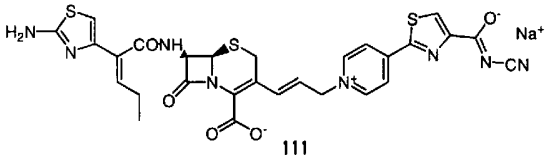
元素分析 $C_{29}H_{24}N_7O_5S_3Na \cdot 4.0H_2O \cdot 0.1NaHCO_3$

計算値: C,46.59 ; H,4.31 ; N,13.07 ; S,12.82 ; Na,3.37(%)

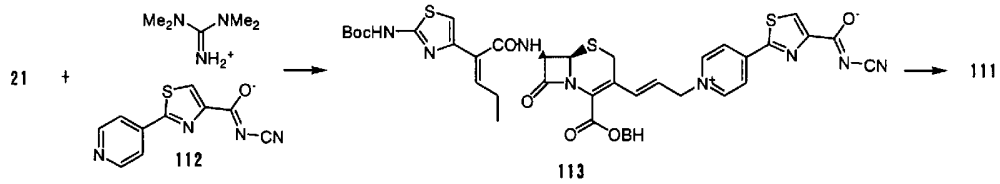
実験値: C,46.55 ; H,4.15 ; N,13.28 ; S,12.59 ; Na,3.40 (%)

実施例23

[0050] [化71]



111



(1) 21+112→113→111

化合物21(721mg,1mmol)と化合物112(345mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物113を無定形粉末として得た。収量778mg(85%)。この化合物113(759mg,0.83mmol)から1M/l-$AlCl_3/CH_3NO_2$(8.3ml,8.3mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物111を粉末として得た。収量191mg(30%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.18(2H, m), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 13.4 Hz), 5.07(1H, d, J = 5.1Hz), 5.31(2H, d, J = 6.0Hz) , 5.61(1H, dd. J = 4.8, 8.1 Hz), 5.86(1H, m), 6.21(1H, s), 6.22(1H, t, J = 7.8Hz), 7.01(2H, s), 7.32(1H, d, J = 15.6Hz), 8.46(1H, s), 8.59(2H, d, J = 5.7Hz), 9.07(2H, d, J = 6.3Hz), 9.23(2H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3416, 2966, 2159, 1761, 1634, 1604, 1523, 1468, 1354, 1299, 1215.

MS(FAB): 671^+ $(M+H)^+$

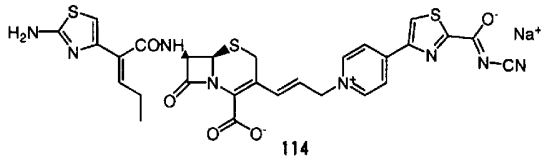
元素分析 $C_{28}H_{23}N_8O_5S_3Na \cdot 4.2H_2O \cdot 0.25NaHCO_3$

計算値: C,44.22 ; H,4.16 ; N,14.60 ; S,12.54 ; Na,3.75(%)

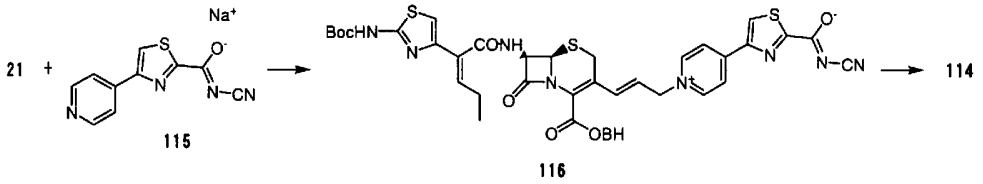
実験値: C,44.26 ; H,4.11 ; N,14.56 ; S,12.51 ; Na,3.71 (%)

実施例24

[0051] [化72]



114



115 116

(1) 21+115→116→114

化合物21(721mg,1mmol)と化合物115(252mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物116を無定形粉末として得た。収量829mg(91%)。この化合物116(817mg,0.89mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(8.9ml,8.9mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物114を粉末として得た。収量171mg(25%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.2Hz), 2.18(2H, m), 3.45, 3.51(2H, ABq, J = 16.7 Hz), 5.06(1H, d, J = 5.1Hz), 5.27(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.60(1H, dd. J = 4.8, 7.8 Hz), 5.86(1H, m), 6.21(1H, s), 6.23(1H, t, J = 7.5Hz), 7.00(2H, s), 7.31(1H, d, J = 15.9Hz), 8.59(2H, d, J = 6.9Hz), 8.97(1H, s), 9.02(2H, d, J = 6.3Hz), 9.22(2H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3419, 2966, 2179, 2153, 1762, 1635, 1605, 1530, 1492, 1458, 1361, 1216.

MS(FAB): 671^+ $(M+H)^+$

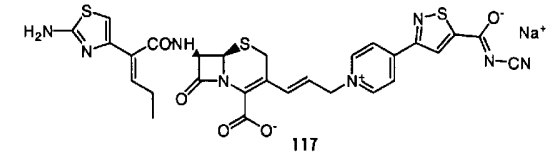
元素分析 $C_{28}H_{23}N_8O_5S_3Na \cdot 4.1H_2O \cdot 0.4NaHCO_3$

計算値: C,43.83 ; H,4.09 ; N,14.40 ; S,12.36 ; Na,4.14(%)

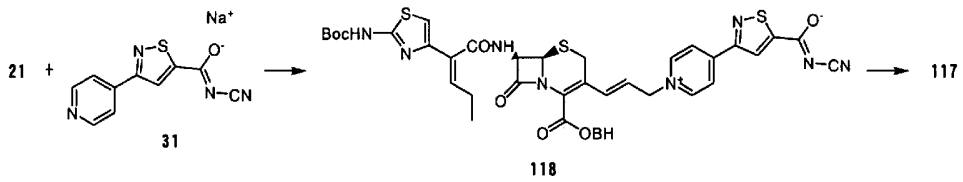
実験値: C,43.69 ; H,4.07 ; N,14.64 ; S,12.49 ; Na,4.12 (%)

実施例25

[0052] [化73]



117



31 118

(1) 21+31→118→117

化合物21(635mg,0.88mmol)と化合物31(224mg,0.88mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物118を無定形粉末として得た。収量687mg(85%)。この化合物118(6777mg,0.74mmol)から1M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(7.4ml,7.4mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物117を粉末として得た。収量88mg(16%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.17(2H, m), 3.45, 3.51(2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.06(1H, d, J = 4.8Hz), 5.30(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.61(1H, dd. J = 4.8, 7.8 Hz), 5.87(1H, m), 6.21(1H, s), 6.22(1H, t, J = 7.5Hz), 7.01(2H, s), 7.31(1H, d, J = 16.5Hz), 8.53(1H, s), 8.72(2H, d, J = 6.9Hz), 9.09(2H, d, J = 7.2Hz), 9.23(2H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3417, 2966, 2172, 1761, 1635, 1604, 1527, 1466, 1400, 1337

MS(FAB): 671^+ $(M+H)^+$

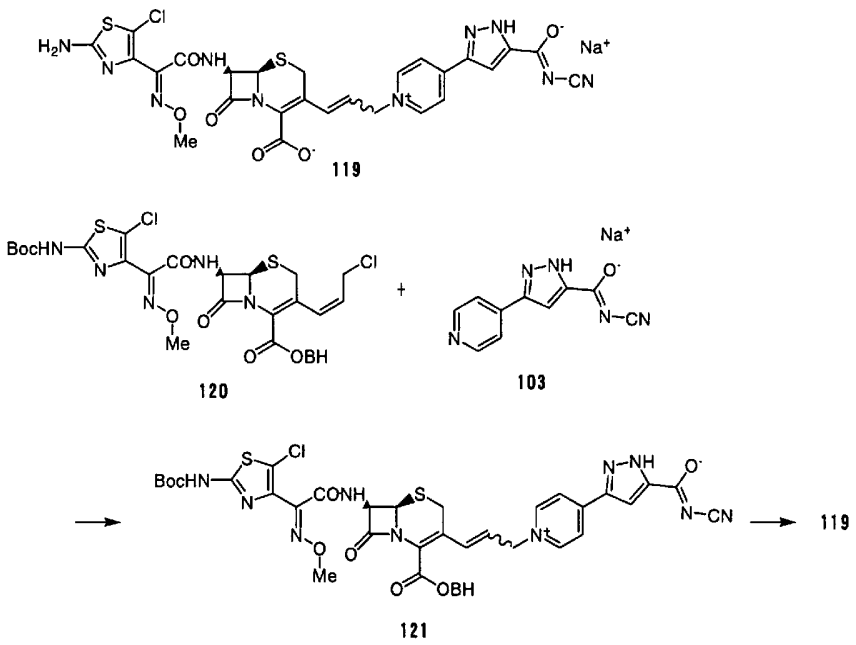
元素分析 $C_{28}H_{23}N_8O_5S_3Na\cdot3.5H_2O$

計算値: C,45.83 ; H,4.12 ; N,15.27 ; S,13.11 ; Na,3.13(%)

実験値: C,45.64 ; H,4.13 ; N,15.39 ; S,12.91 ; Na,3.12 (%)

実施例26

[0053] [化74]



(1) 120+103→121→119

化合物120(700mg,0.92mmol)と化合物103(239mg,1.01mmol)をジメチルアセトアミド(1.8ml)中に懸濁し、氷冷下臭化ナトリウム(949mg,9.2mmol)を加えた。反応液は氷冷で4時間20分攪拌した後、水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿をエチルエーテルで洗浄、減圧下で乾燥して化合物121を無定形粉末として得た。収量798mg(92%)。この化合物121(798mg,0.85mmol)を塩化メチレン(10ml)とアニソール(0.58ml)に溶解し、-20℃にて2M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(2.56ml,5.12mmol)を加えた。混合液を-20℃で20分間攪拌した後、0.3N-塩酸(25ml)とアセトニトリル(30ml)中に氷冷下で攪拌しながら注加した。更にエチルエーテル(25ml)を加え水層を分取した。水層に0.3N-塩酸(25ml)とアセトニトリル(25ml)を追加し完全に溶解させた。HP-20SSを加え濃縮し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、析出した沈殿を濾取した。この沈殿物(184mg)を水(5ml)とアセトニトリル(2.5ml)に懸濁させ$NaHCO_3$(23mg,0.28mmol)を加え溶解させた。溶液を濃縮後、凍結乾燥して化合物119を粉末として得た。収量185mg(25%)。本品のNMR解析において、セフェムの3位のプロペニル基の二重結合部位はE:Z=55:45であった。

^{1}H-NMR (D_2O) : 3.39-3.74(2H, m), 3.97及び4.00(合わせて3H, s), 5.11-5.38(3H, m

), 5.80及び5.84(合わせて1H, d, J = 4.8Hz) , 5.89及び6.13(合わせて1H, m), 6.53(0.45H, d, J = 11.4Hz) , 7.00(0.55H, d, J = 16.2Hz), 7.22及び7.25(合わせて1H, s), 8.25(2H, m), 8.71及び8.76(合わせて1H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3410, 2165, 1762, 1637, 1605, 1538, 1472, 1437, 1399, 1349, 1216.

MS(ESI): 669^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

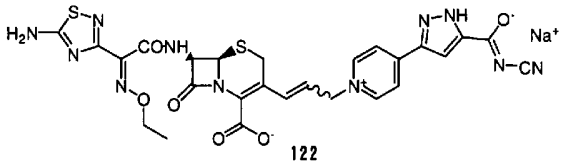
元素分析 $C_{26}H_{20}N_{10}O_6S_2ClNa \cdot 5.1H_2O \cdot 0.1NaHCO_3$

計算値: C,39.61 ; H,3.86 ; N,17.70 ; S,8.10 ; Cl,4.48 ; Na,3.20 (%)

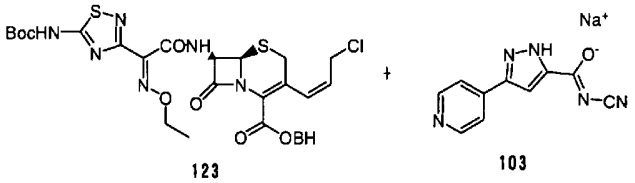
実験値: C,39.69 ; H,3.72 ; N,17.47 ; S,8.62 ; Cl;4.66 ; Na,3.22 (%)

実施例27

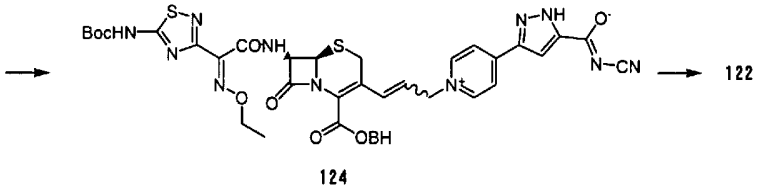
[0054] [化75]



122



123 103



124

(1) 123+103→124→122

化合物123(690mg,0.93mmol)と化合物103(241mg,1.03mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物122を粉末として得た。収量184mg(24%)。本品のNMR解析において、セフェムの3位のプロペニル基の二重結合部位はE:Z=35:65であった。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.17(3H, m), 3.26-3.56(2H, m), 4.20(2H, m), 4.97-5.17(3H, m), 5.69及び5.73(合わせて1H, d, J =4 .5Hz) , 5.76及び6.02(合わせて1H, m), 6.39(0.65H , d, J = 11.1Hz) , 6.85(0.35H, d, J = 15.6Hz), 7.11及び7.15(合わせて1H, s), 8.13(2

H, m), 8.57及び8.63(合わせて1H, d, J = 6.3Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3417, 2983, 2165, 1762, 1637, 1602, 1533, 1473, 1401, 1351, 1216.

MS(ESI): 650^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

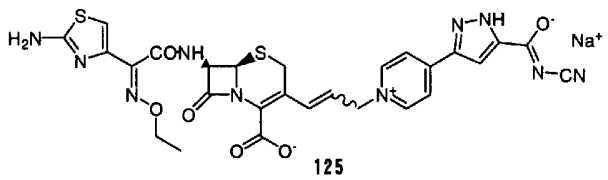
元素分析 $C_{26}H_{22}N_{11}O_6S_2ClNa \cdot 4.7H_2O$

計算値: C,41.29 ; H,4.18 ; N,20.37 ; S,8.48 ; Na,3.04 (%)

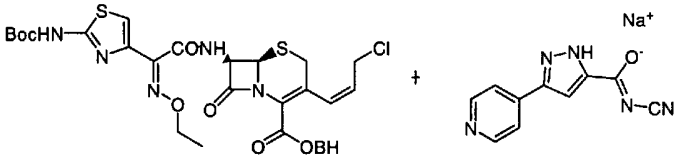
実験値: C,41.12 ; H,4.07 ; N,20.13 ; S,8.37 ; Na,3.31 (%)

実施例28

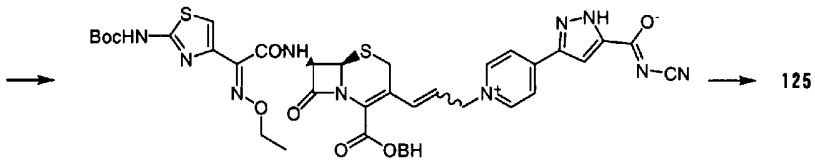
[0055] [化76]



125



126 103



127

(1) 126+103→127→125

化合物126(700mg,0.95mmol)と化合物103(245mg,1.04mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物125を粉末として得た。収量225mg(27%)。本品のNMR解析において、セフェムの3位のプロペニル基の二重結合部位はE:Z=36:64であった。

-NMR (D_2O) : 1.18(3H, m), 3.28-3.61(2H, m), 4.14(2H, m), 4.96-5.19(3H, m), 5.68及び5.72(合わせて1H, d, J =4 .5Hz) , 5.79及び6.04(合わせて1H, m), 6.41(0.64H, d, J = 10.8Hz), 6.82及び6.83(合わせて1H, s), 6.92(0.36H, d, J = 17.7Hz), 7.07及び7.10(合わせて1H, s), 8.13(2H, m), 8.57及び8.63(合わせて1H, d, J = 6.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 2979, 2164, 1763, 1637, 1603, 1532, 1473, 1439, 1396, 1348,

1207.

MS(FAB): 649^{+} (M-Na+2H)$^{+}$

元素分析 $C_{26}H_{22}N_{11}O_6S_2ClNa\cdot 3.9H_2O$

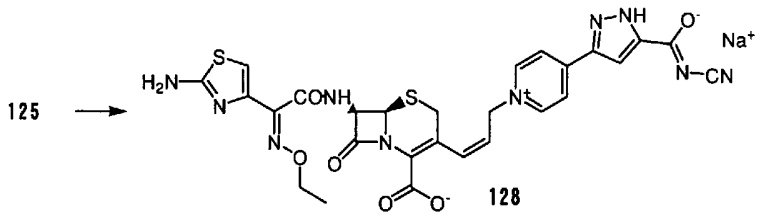
計算値: C,43.77 ; H,4.19 ; N,18.90 ; S,8.66 ; Na,3.10 (%)

実験値: C,43.73 ; H,3.95 ; N,29.18 ; S,8.43 ; Na,3.36 (%))

実施例29

[0056] (1) 125→128

[化77]



化合物125(E:Z=36:64)をNa塩の状態でHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。Z体のみを含むフラクションを集め減圧下濃縮し、凍結乾燥して化合物128を粉末として得た。収量39mg(3%)

H-NMR (d_6-DMSO) : 1.30(3H, t, J = 7.2Hz), 3.43, 3.67(2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.26(2H, q, J = 7.5Hz), 5.06-5.29(2H, m), 5.30(1H, d, J = 2.7Hz) , 5.83(1H, m), 5.90(1H, m), 5.51(1H, d, J = 11.1Hz), 6.98(1H, s), 7.32(1H, s), 8.29(2H, m), 8.69(2H, d, J = 5.7Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3421, 2980, 2550, 2165, 1925, 1763, 1667, 1636, 1534, 1473, 1398, 1352, 1210.

MS(FAB): 649^{+} (M-Na+2H)$^{+}$

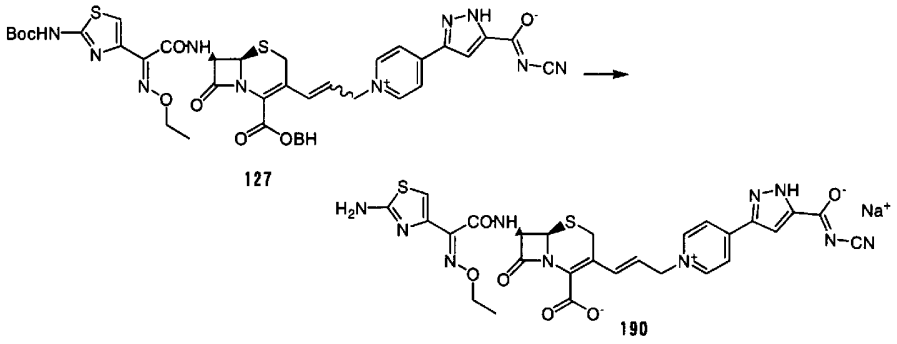
元素分析 $C_{28}H_{23}N_8O_5S_3Na\cdot 4.5H_2O+1.8NaHCO_3+0.3CitricacidNaSalt$

計算値: C,37.49 ; H,3.63 ; N,14.29 ; S,6.54 ; Na,8.68(%)

実験値: C,37.10 ; H,3.55 ; N,14.69 ; S,6.44 ; Na,8.88 (%)

(2) 127→190

[化78]



化合物127(4.6g,5mmol)から2M/$TiCl_4$/CH_2Cl_2(15ml,30mmol)を用い、実施例1(6)と同様の方法で化合物190を粉末として得た。収量0.61g(19%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.2Hz), 2.18(2H, m), 3.44, 3.49(2H, ABq, J = 16.6 Hz), 5.05(1H, d, J = 4.2Hz), 5.32(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.60(1H, dd. J = 5.1, 7.5 Hz), 5.84(1H, m), 6.21(1H, s), 6.22(1H, t, J = 8.1Hz), 7.05(2H, s), 7.32(1H, d, J = 15.9Hz), 7.38(1H, s), 8.60(2H, d, J = 6.3Hz), 9.13(2H, d, J = 6.6Hz), 9.22(2H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3419, 2967, 1762, 1634, 1527, 1474, 1431, 1359, 1249.

MS(ESI): 609^+ $(M-Na+2H)^+$

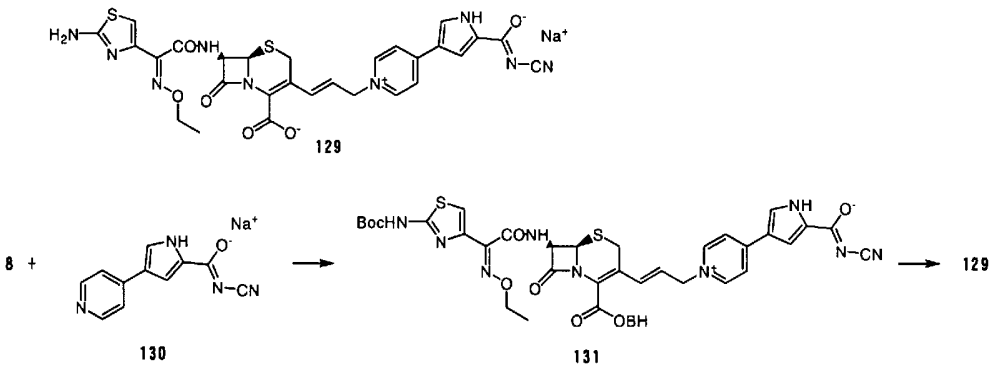
元素分析 $C_{27}H_{23}N_6O_7S_2Na\cdot3.6H_2O\cdot0.7NaHCO_3$

計算値: C,44.11 ; H,4.13 ; N,11.14 ; S,8.50 ; Na,5.18 (%)

実験値: C,43.81 ; H,4.01 ; N,11.47 ; S,8.41 ; Na,5.24 (%)

実施例30

[0057] [化79]



(1) 8+130→131→129

化合物8(738mg,1mmol)と化合物130(234mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物131を無定形粉末として得た。収量795mg(87%)。この化合物131(790mg,0.86mmol)から2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(2.5ml,5mmol)を用い、実施例1の(6)と同様の方法で化合物129を粉末として得た。収量210mg(29%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.42, 3.49(2H, ABq, J = 16.5 Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.04(1H, d, J = 4.8Hz), 5.08(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.59(1H, dd, J = 4.8, 8.1Hz), 5.83(1H, m), 6.72(1H, s), 7.17(1H, s), 7.23-7.26(3H, m), 7.86(1H, s), 8.18(2H, d, J = 7.2Hz), 8.64(2H, d, J = 6.9Hz), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz), 12.03(1H , s).

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 2984, 2154, 1761, 1635, 1572, 1530, 1475, 1393, 1335, 1296, 1219.

MS(FAB): 648^+ $(M-Na+2H)^+$

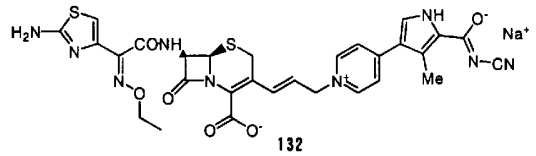
元素分析 $C_{28}H_{24}N_9O_6S_2Na\cdot 6.5\,H_2O$

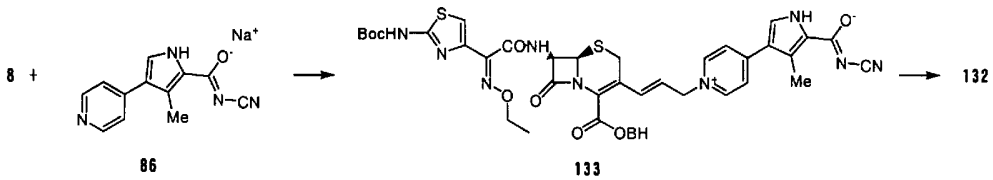
計算値: C,42.74 ; H,4.74 ; N,16.02 ; S,8.15 ; Na,2.92 (%)

実験値: C,43.00 ; H,4.24 ; N,15.90 ; S,8.10 ; Na,2.94 (%)

実施例31

[0058] [化80]





(1) 8+86→133→132

化合物8(738mg,1mmol)と化合物86(248mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物133を無定形粉末として得た。収量847mg(91%)。この化合物133(840mg,0.91mmol)から2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(2.5ml,5mmol)を用い、実施例1の(6)と同様の方法

で化合物132を粉末として得た。収量284mg(36%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 2.62(3H, s), 3.42, 3.49(2H, ABq, J = 17.1 Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.04(1H, d, J = 5.1Hz), 5.12(2H, d, J = 7.2Hz) , 5 .60(1H, dd, J = 4.5, 8.1Hz), 5.83(1H, m), 6.72(1H, s), 7.23-7.28(3H, m), 7.65(1H, s), 8.08(2H, d, J = 7.2Hz), 8.66(2H, d, J = 7.2Hz), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz), 11.76(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 2154, 1762, 1633, 1604, 1565, 1537, 1487, 1471, 1442, 1392, 1329, 1220.

MS(FAB): 684$^+$ $(M+H)^+$

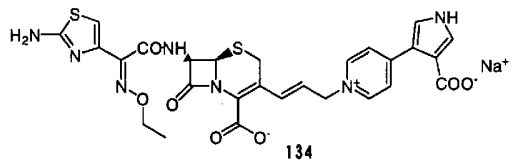
元素分析 $C_{29}H_{26}N_9O_6S_2Na\cdot 6.0\,H_2O$

計算値: C,43.99 ; H,4.84 ; N,15.92 ; S,8.10 ; Na,2.90 (%)

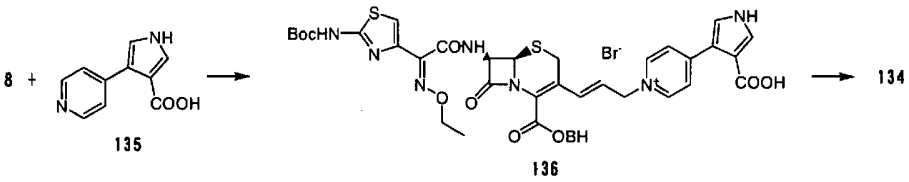
実験値: C,44.12 ; H,4.42 ; N,15.85 ; S,8.07 ; Na,2.82 (%)

実施例32

[0059] [化81]



134



135 136

(1) 8+135→136→134

化合物8(738mg,1mmol)と化合物135(188mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物136を無定形粉末として得た。収量796mg(82%)。この化合物136(790mg ,0.82mmol)から2M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(2.5ml,5mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物134を粉末として得た。収量242mg(38%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.30(3H, t, J = 7.2Hz), 3.65(2H, s), 4.25(2H, q, J = 6.9Hz), 5.17(2 H, d, J = 6.0Hz), 5.26(1H, d, J = 5.1Hz) , 5.82(1H, d, J = 4.8Hz), 6.10(1H, m), 6.64

(1H, s), 6.93(1H, d, J = 15.6Hz), 6.97(1H, s), 7.01(1H, s), 8.20(2H, d, J = 7.2Hz), 8.54(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3407, 2981, 1762, 1633, 1592, 1537, 1518, 1468, 1409, 1352, 1298, 1217.

MS(FAB): 646^{+} $(M+H)^{+}$

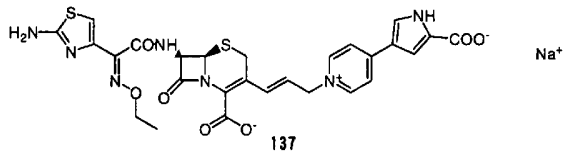
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7O_7S_2Na \cdot 6.5\,H_2O$

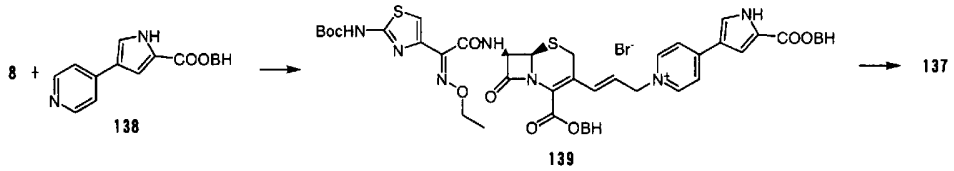
計算値: C,42.52 ; H,4.89 ; N,12.85 ; S,8.41 ; Na,3.01 (%)

実験値: C,42.82 ; H,4.68 ; N,12.90 ; S,8.17 ; Na,3.20 (%)

実施例33

[0060] [化82]





(1) 8+138→139→137

化合物8(370mg,0.5mmol)と化合物138(177mg,0.5mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物139を無定形粉末として得た。収量509mg(89%)。この化合物139(500mg,0.44mmol)から2M/l-$AlCl_3$/CH_3NO_2(2.0ml,4mmol)を用い、実施例7の(4)と同様の方法で化合物137を粉末として得た。収量185mg(67%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.28(3H, t, J = 7.2Hz), 3.63, 3,67(2H, Abq, J = 17.6Hz), 4.22(2H, q, J = 7.2Hz), 5.05(2H, d, J = 6.9Hz), 5.24(1H, d, J = 4.8Hz) , 5.79(1H, d, J = 4.8Hz), 6.06(1H, m), 6.90-6.95(3H, m), 7.08(1H, s), 7.66(1H, s), 7.88(2H, d, J = 6.3Hz), 8.41(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 2984, 1762, 1634, 1569, 1533, 1476, 1398, 1341, 1296, 1217.

MS(FAB): 624^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

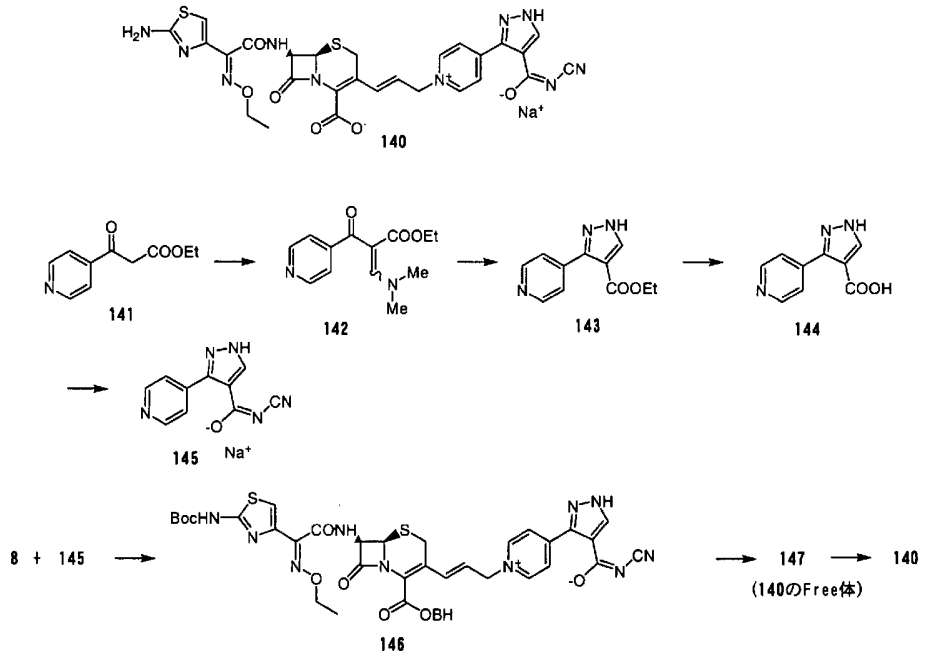
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7O_7S_2Na \cdot 7.0\,H_2O$

計算値: C,42.02 ; H,4.96 ; N,12.70 ; S,8.31 ; Na,2.98 (%)

実験値: C,42.05 ; H,4.74 ; N,12.71 ; S,8.36 ; Na,3.35 (%)

実施例34

[0061] [化83]



(1) 141→142

化合物141(2.5g,12.9mmol)とジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.70g,14.2mmol)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解させ、90℃で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をトルエン(20ml)に溶解させ100℃で2時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、トルエン-酢酸エチルで溶離させた。溶離液を減圧濃縮して化合物142を得た。収量2.25g(70%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 0.87(3H, t, J = 7.2Hz), 2.86(3H, br-s), 3.28(3H, br-s), 3.93(2H, q, J = 7.2Hz), 7.50(2H, br-d, J = 4.2Hz), 7.75(1H, s), 8.68(2H, d, J = 5.7Hz).

(2) 142→143

化合物142(2.24g,9.0mmol)と$H_2NNH_2 \cdot H_2O$(474mg,9.47mmol)をエタノール(10ml)に溶解させ、2N-HCl(0.45ml)を加えた後80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して化合物143を得た。収量1.71g(87%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 4.19(2H, q, J = 6.9Hz), 7.74(2H, d, J = 6.0Hz), 8.35(1H, s), 8.62(2H, d, J = 5.7Hz).

(3) 143→144

化合物143(888mg,4.1mmol)を4N-NaOH(10ml,40mmol)に溶解させ還流下で3時間攪拌した。室温に戻した後2N-HClを加えpHを3.5に調整し、析出した結晶を濾取して化合物144を得た。収量366mg(47%)

^{1}H-NMR (d_6-D MSO) : 7.79(2H, br-d, J = 4.5Hz), 8.38(1H, br-s), 8.62(2H, br-d, J = 3.9Hz).

(4) 144→145

化合物144(366mg,1.93mmol)を用い、実施例18の(1)と同様の方法で化合物145を得た。収量402mg(89%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.95(2H, d, J = 4.2Hz), 8.01(1H, s), 8.51(2H, d, J = 4.8Hz).

(5) 8+145→146

化合物8(672mg,0.77mmol)と化合物145(180mg,0.77mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物146を無定形粉末として得た。収量714mg(101%)

(6) 146→147

化合物146(714mg,0.78mmol)を塩化メチレン(10ml)とアニソール(0.8ml)に溶解し、-20℃にて2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(2.4ml,4.8mmol)を加えた。混合液を-20℃で30分間攪拌した後、0.3N-塩酸(30ml)とイソプロピルエーテル(30ml)に氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、希塩酸とアセトニトリルの混合溶媒に溶解させた。溶液にHP-20SSを加え濃縮し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、化合物147を得た。収量72mg(14%)

(7) 147→140

化合物147(51.8mg,0.08mmol)を水(10ml)とアセトニトリル(10ml)に懸濁させ、NaHCO3(6.7mg,0.08mmol)を加えた。完全に溶解させて減圧濃縮後、凍結乾燥し化合物140を得た。収量53mg(86%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21(3H, t, J = 7.2Hz), 3.42, 3,48(2H, Abq, J = 16.7Hz), 4.0

7(2H, q, J = 7.2Hz), 5.02(1H, d, J = 4.8Hz), 5.22(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.56(1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 5.84(1H, m), 6.70(1H, s), 7.19(2H, s), 7.28(1H, s, J = 15.9Hz), 8.13 (1H, s), 8.84(2H, d, J = 7.2Hz), 8.89(2H, d, J = 7.2Hz), 9.51(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3410, 2981, 2225, 2160, 1764, 1659, 1636, 1600, 1532, 1464, 1369, 1297, 1238.

MS(ESI): 649^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

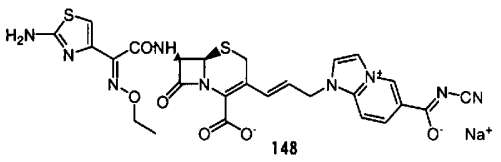
元素分析 $C_{27}H_{23}N_{10}O_6S_2Na \cdot 5.0\,H_2O \cdot 0.1\,NaHCO_3$

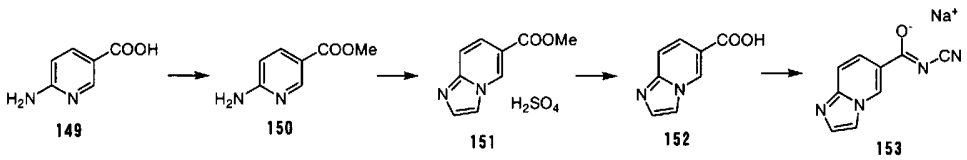
計算値: C,42.32 ; H,4.34 ; N,18.21 ; S,8.34 ; Na,3.29 (%)

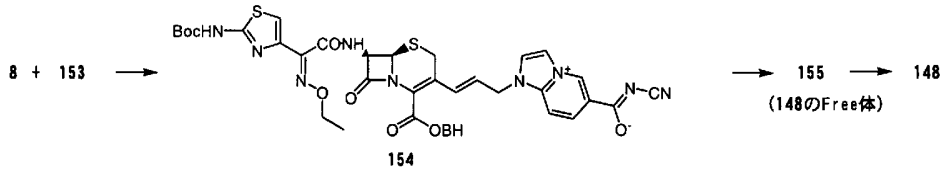
実験値: C,41.89 ; H,4.23 ; N,17.88 ; S,8.18 ; Na,3.58 (%)

実施例35

[0062] [化84]







(1) 149→150

化合物149(5.0g,36.2mmol)をメタノール(40ml)に懸濁させ、チオニルクロライド(8.61g ,72.4mmol)を滴下した。混合液は室温で3日間攪拌した後、更に還流下で3時間攪拌した。混合液にトルエンを加え減圧濃縮した。残渣を水に溶解させ$NaHCO_3$で中和し、析出した結晶を濾取して化合物150を得た。収量4.58g(83%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.74(3H, s), 6.43(1H, d, J = 8.7Hz), 6.80(2H, s), 7.80(1H, dd , J = 2.4, 8.7Hz), 8.48(1H, d, J = 2.1Hz).

(2) 150→151

$BrCH_2CH(OMe)_2$(10.65g,63mmol)を希塩酸(濃塩酸1.5mlと水70ml)に溶解させ、90℃で1時間30分攪拌した。混合液は室温に戻した後に化合物150(3.3g,21.7mmol)と$NaHCO_3$(5g,60mmol)を加えた。60℃で30分間攪拌した後、K_2CO_3でpH=10にして酢酸エチルで抽出した。有機層はブラインで洗浄して$MgSO_4$で乾燥した後に減圧下で濃縮した。残渣をエタノール(40ml)に溶解させた後、濃硫酸(1.2ml)を加えた. 析出した結晶を濾取して化合物151を得た。収量3.3g(55%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.97(3H, s), 8.07(1H, d, J = 9.3Hz), 8.27(1H, dd, J = 1.8, 9.6 Hz), 8.28(1H, d, J = 2.4Hz), 8.47(1H, d, J = 2.1Hz), 9.64(1H, m).

(3) 151→152

化合物151(3.27g,11.9mmol)をメタノール(50ml)とテトラヒドロフラン(50ml)の混合溶媒に懸濁させ4N-NaOH(12ml,48mmol)を加えた。還流下で2時間攪拌し、室温に戻した後2N-HCl)を加えpHを3.5とした。析出した結晶を濾取して化合物152を得た。収量1.61g(83%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.59(2H, m), 7.65(1H, m), 8.08(1H, s), 9.26(1H, m).

(4) 152→153

化合物152(1.61g,9.93mmol)を用い、実施例18の(1)と同様の方法で化合物153を得た。収量525mg(25%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.42(1H, d, J = 9.3Hz), 7.54(1H, d, J = 1.2Hz), 7.69(1H, dd, J = 1.5, 9.3Hz), 8.00(1H, d, J = 1.2Hz), 9.04(1H, m).

(5) 8+153→154→155→148

化合物8(738mg,1mmol)と化合物 153(208mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物154を無定形粉末として得た。収量791mg(97%)。この化合物154(791mg,0.97mmol)から2 M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(3.0ml,6mmol)を用い、実施例34の(6)と同様の方法で化合物155を粉末として得た。収量92mg(15%)。更にこの化合物155(90.1mg,0.145mmol)から実施例34の(7)と同様の方法で化合物148を粉末として得た。収量95mg(86%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21(3H, t, J = 6.9Hz), 3.38, 3,45(2H, Abq, J = 17.4Hz), 4.0

8(2H, q, J = 6.6Hz), 5.01(1H, d, J = 4.8Hz), 5.12(2H, d, J = 6.3Hz) , 5.57(1H, m), 5 .75(1H, m), 6.71(1H, s), 7.18-7.22(3H, m), 8.12(1H, d, J = 9.3Hz), 8.21(1H, d, J = 2.1Hz), 8.37(1H, d, J = 8.1Hz), 8.41(1H, s), 9.41(1H, s), 9.52(1H, d, J = 7.5Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3419, 2983, 2157, 1761,1649, 1601, 1530, 1445, 1385, 1294, 1237.

MS(FAB): 622^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

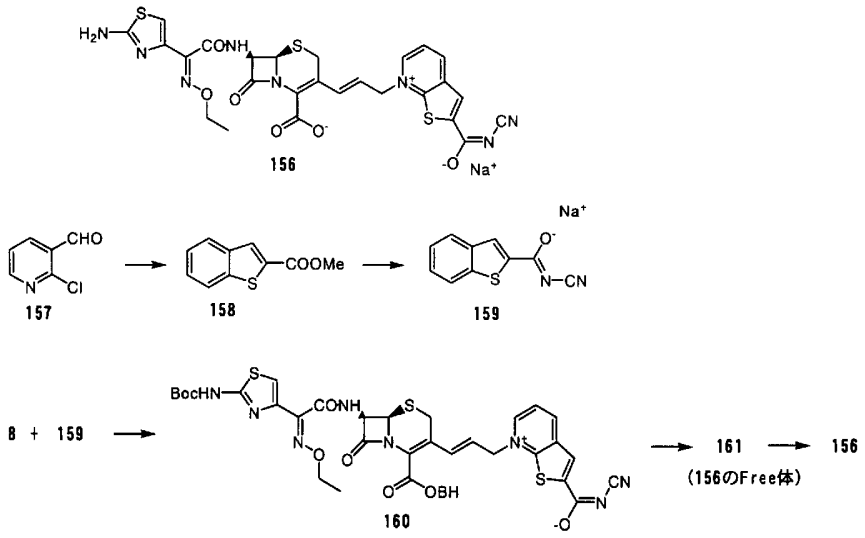
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7O_7S_2Na \cdot 6.0\ H_2O \cdot 0.1\ NaHCO_3$

計算値: C,41.24 ; H,4.52 ; N,16.58 ; S,8.44 ; Na,3.33 (%)

実験値: C,41.26 ; H,4.10 ; N,16.49 ; S,8.55 ; Na,3.73 (%)

実施例36

[0063] [化85]



(1) 157→158

化合物157(2.07g,14.61mmol)とチオグリコール酸メチル(1.55g,14.61mmol)およびK_2CO_3(2.42g,17.53mmol)をジメチルホルムアミド(15ml)に加え、50℃で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し不溶物を濾去し、濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層は水、ブラインの順に洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣にヘキサン-酢酸エチル(4:1)を加え結晶化させ、濾取して化合物158を得た。収量842mg(30%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.98(3H, s), 7.37(1H, m), 8.02(1H, s), 8.17(1H, m), 8.69(1H, m).

(2) 158→159

化合物158(842mg,4.36mmol)とNaNHCN(279mg,4.36mmol)をメタノール(10ml)に懸濁させ、室温で3日間攪拌した。反応液にイソプロパノールを加え析出晶を濾取して化合物159を得た。収量597mg(61%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.23(1H, dd, J = 4.8, 8.1Hz), 7.55(1H, s), 8.07(1H, dd, J = 1.5, 8.1Hz), 8.38(1H, dd, J = 1.5, 4.5Hz).

(3) 8+159→160→161→156

化合物8(738mg,1mmol)と化合物159(225mg,1mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物160を無定形粉末として得た。収量87 8mg(97%)。この化合物160(878mg,0.97mmol)から2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(2.9ml,5.8mmol)を用い、実施例34の(6)と同様の方法で化合物161を粉末として得た。収量72mg(12%)。更にこの化合物161(50.9mg,0.079mmol)から実施例34の(7)と同様の方法で化合物156を粉末として得た。収量52mg(86%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.42, 3,49(2H, Abq, J = 17.1Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.48(2H, d, J = 7.2Hz) , 5.58(1H, dd, J = 4.2, 8.1Hz), 5.85(1H, m), 6.72(1H, s), 7.20(2H, s), 7.37(1H, d, J = 15.6Hz), 8.04-8.09(2H, m), 8.98(1H, d, J = 8.1Hz), 9.15(1H, d, J = 6.3Hz), 9.52(1H, d, J = 8.4Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 2983, 2173, 1764, 1602, 1536, 1472, 1363, 1200.

MS(FAB): 639^+ $(M-Na+2H)^+$

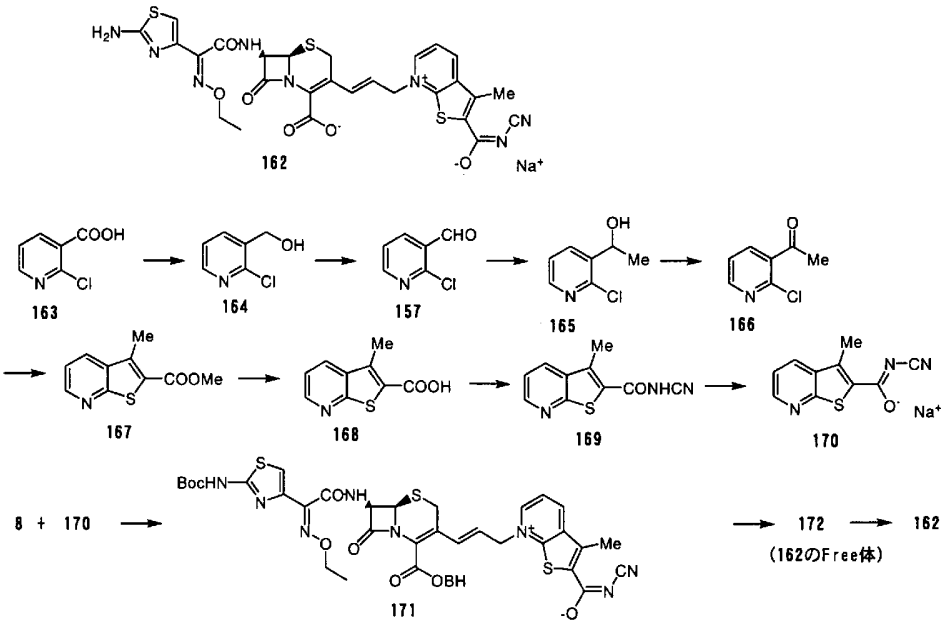
元素分析 $C_{26}H_{21}N_8O_6S_3Na \cdot 5.0\ H_2O \cdot 0.2\ NaHCO_3$

計算値: C,41.00 ; H,4.10 ; N,14.60 ; S,12.53 ; Na,3.59 (%)

実験値: C, 41.26 ; H,4.05 ; N,15.11 ; S,11.86 ; Na,3.89 (%)

実施例37

[0064] [化86]



(1) 163→164

化合物163(3.15g,20mmol)とEt_3N(2.02g,20mmol)をテトラヒドロフラン(35ml)に溶解させ、-15℃でClCOOEt(2.39g,22mmol)を加え15分間攪拌した。この溶液を-15℃に冷却して$NaBH_4$(2.01g,53mmol)の水(18ml)溶液を加えて更に30分間攪拌した。反応液は水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層はブライン洗浄の後、$MgSO_4$で乾燥して減圧下で濃縮した。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-酢酸エチルで溶離させた。溶離液を減圧濃縮して化合物164を得た。収量2.32g(81%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 4.80(2H, s), 7.29(1H, m), 7.92(1H, m), 8.30(1H, m).

(2) 164→157

ClCOCOCl(4.10g,32.2mmol)を塩化メチレン(50ml)に溶解させ、-78℃でジメチルスルホキシド(2.74ml,38.6mmol)の塩化メチレン(30ml)溶液を加え、同温度で15分間攪拌した。次いで化合物164(2.32g,16.1mmol)とEt_3N(8.91ml,64.4mmol)の塩化メチレン(30ml)溶液を上記の反応液に注加した。反応液は-15℃に昇温させ20分間攪拌した後、飽和NH_4Cl水溶液を加えた。有機層を分取し、ブライン洗浄の後、$MgSO_4$で乾燥して減圧下で濃縮した。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-酢酸エチルで溶離させた。溶離液を減圧濃縮して化合物157を得た。収量2.07g(91%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.43(1H, dd, J = 4.8, 7.8Hz), 8.24(1H, dd, J = 2.1, 7.8Hz), 8.62(1H, dd, J = 2.1, 4.5Hz), 10.46(1H, m).

(3) 157→165

化合物157(1.26g,8.93mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解させ、-40℃で3mol/L-MeMgCl/THFを加え5分間攪拌した。反応液に2N-塩酸を加えた後、5%$NaHCO_3$水溶液で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層はブライン洗浄の後、$MgSO_4$で乾燥して減圧下で濃縮した。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-酢酸エチルで溶離させた。溶離液を減圧濃縮して化合物165を得た。収量1.33g(95%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.52(3H, d, J = 6.3Hz), 5.24(2H, q, J = 6.3Hz), 7.29(1H, m), 7.97(1H, m), 8.29(1H, m).

(4) 165→166

ClCOCOCl(2.15g,16.9mmol)を塩化メチレン(25ml)に溶解させ、-78℃でジメチルスルホキシド(1.44ml,20.3mmol)を加え、-78℃で15分間攪拌した。次に化合物165(1.33g,8.46mmol)とEt_3N(4.7ml,33.8mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液を上記の反応液に注加した。反応液は-15℃に昇温させ30分間攪拌した後、飽和NH_4Cl水溶液を加えた。有機層を分取し、水、ブラインの順に洗浄した後、$MgSO_4$で乾燥して減圧下で濃縮した。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-酢酸エチルで溶離させた。溶離液を減圧濃縮して化合物166を得た。収量1.17g(89%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.71(3H, s), 7.35(1H, dd, J = 4.5, 7.5Hz), 7.92(1H, dd, J = 1.8, 7.5Hz), 8.50(1H, dd, J = 1.8, 4.5Hz).

(5) 166→167

化合物166(707mg,4.54mmol)から、実施例36の(1)と同様の方法で化合物167を得た。収量850mg(90%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.77(3H, s), 3.95(3H, s), 7.38(1H, dd, J = 4.5, 8.1Hz), 8.12(1H, m), 8.70(1H, d, J = 4.2Hz).

(6) 167→168

化合物167(850mg,4.1mmol)から、実施例35の(3)と同様の方法で化合物168を得た

。収量699mg(88%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.72(3H, s), 7.54(1H, m), 8.38(1H, m), 8.71(1H, m).

(7) 168→169

化合物168(493mg,2.55mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に懸濁させ、カルボニルジイミダゾール(828mg,5.1mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、NaNHCN(392mg,6.1mmol)を加え、更に室温で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し2N-HClでpHを6.1に調整して沈殿を析出させた。この沈殿を濾取し、減圧下で乾燥して化合物169を得た。収量399mg(72%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.67(3H, s), 7.49(1H, m), 8.29(1H, m), 8.65(1H, m).

(8) 169→170,8+170→171→172→162

化合物169(483mg,2.22mmol)をメタノール(5ml)に懸濁させ、1N-MeONa/MeOH(2.0ml,2mmol)を加えた。混合液を減圧下で濃縮して化合物170を得た。収量477mg(100%)。この化合物170(468mg,1.96mmol)と化合物8(1.45g,1.96mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物171を無定形粉末として得た。収量1.67g(85%)。この化合物171(1.67g,1.67mmol)から2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(5.0ml,10mmol)を用い、実施例34の(6)と同様の方法で化合物172を粉末として得た。収量233mg(21%)。更にこの化合物172(233mg,0.356mmol)から実施例34の(7)と同様の方法で化合物162を粉末として得た。収量245mg(90%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 2.79(3H, s), 3.42, 3,50(2H, Abq, J = 17.0Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.06(1H, d, J = 4.8Hz), 5.46(2H, d, J = 7.2Hz) , 5.60(1H, dd, J = 4.8, 8.4Hz), 5.88(1H, m), 6.71(1H, s), 7.32(2H, s), 7.37(1H, d, J = 15.9Hz), 8.06(1H, dd, J = 6.0, 8.1Hz), 8.94(1H, dd, J = 1.2 , 8.1Hz), 9.15(1H, d, J = 6.0Hz), 9.52(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3420, 2983, 2166, 1764, 1664, 1601, 1534, 1383, 1331, 1200.

MS(FAB): 675^+ $(M+H)^+$

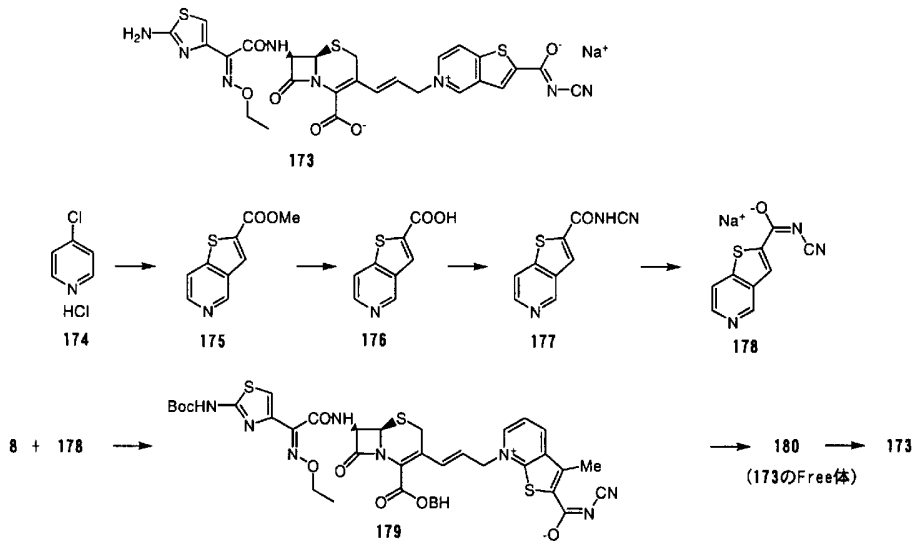
元素分析 $C_{27}H_{23}N_8O_6S_3Na\cdot 5.0H_2O$

計算値: C,42.40 ; H,4.35 ; N,14.65 ; S,12.58 ; Na,3.01 (%)

実験値: C,42.40 ; H,4.29 ; N,14.72 ; S,12.44 ; Na,3.37 (%)

実施例38

[0065] [化87]



(1) 174→175

KHCO3(2.0g,20mmol)を水に溶解させ、氷冷下で化合物174(1.26g,8.93mmol)を加えた。塩化メチレンで抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥して減圧下で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(10ml)で溶解し、-78℃に冷却されたLDA(i-Pr2NH3.5ml,25mmol+2.6MnBuLi 9.2ml,24mmol)のテトラヒドロフラン(12ml)溶液に加えた。反応液は1時間攪拌し、ジメチルホルムアミド(2.5ml,32mmol)を加えた。反応液を室温まで昇温させながら攪拌した後、水を加えた。減圧下で低沸点溶媒を濃縮した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層はブラインで洗浄し、MgSO4で乾燥後、減圧濃縮した。

残渣はチオグリコール酸メチル(1.94g,18.3mmol)およびK2CO3(2.75g,19.9mmol)と共にジメチルホルムアミドに懸濁させ、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、析出した沈殿を濾取して化合物175を得た。収量725mg(19%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.98(3H, s), 7.81(1H, m), 8.16(1H, s), 8.55(1H, d, J = 5.7Hz), 9.19(1H, s).

(2) 175→176

化合物175(730mg,3.8mmol)から、実施例35の(3)と同様の方法で化合物176を得た。収量498mg(68%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.89(1H, m), 8.02(1H, s), 8.29(1H, d, J = 5.7Hz), 9.03(1H, s)

.

(3) 176→177

化合物176(498mg,2.78mmol)から、実施例37の(7)と同様の方法で化合物177を得た。収量560mg(99%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.97(1H, s), 8.45(2H, s), 9.30(1H, s).

(4) 177→178,8+178→179→180→173

化合物177(560mg,2.75mmol)をメタノール(10ml)に懸濁させ、1N-MeONa/MeOH (2.48ml,2.48mmol)を加えた。混合液を減圧下で乾燥して化合物178を得た。収量602mg(97%)。この化合物178(602mg,2.68mmol)と化合物8(1.97g,2.68mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物179を無定形粉末として得た。収量2.44g(92%)。次いでこの化合物179(2.43g,2.46mol)から2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(7.4ml,14.8mmol)を用い、実施例34の(6)と同様の方法で化合物180を粉末として得た。収量713mg(45%)。更にこの化合物180(720mg,1.13mmol)から実施例34の(7)と同様の方法で化合物173を粉末として得た。収量741mg(87%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.43, 3,49(2H, Abq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 6.6Hz), 5.04(1H, d, J = 4.5Hz), 5.34(2H, d, J = 6.9Hz) , 5.60(1H, dd, J = 4.8, 8.4Hz), 5.88(1H, m), 6.71(1H, s), 7.22(2H, s), 7.33(1H, d, J = 15.6Hz), 8.13(1H,s), 8.71(2H, s), 9.53(1H, d, J = 8.1Hz), 9.63(1H , s).

IR (KBr) cm^{-1}:3425, 2173, 1761, 1604, 1531, 1483, 1457, 1360, 1199.

MS(FAB): 639^+ $(M-Na+2H)^+$

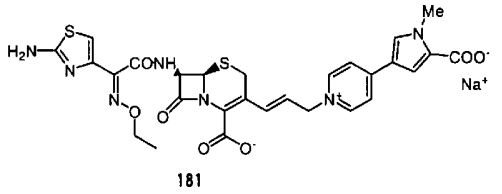
元素分析 $C_{26}H_{21}N_8O_6S_3Na\cdot5.0H_2O$

計算値: C,41.60 ; H,4.16 ; N,14.93 ; S,12.81 ; Na,3.06 (%)

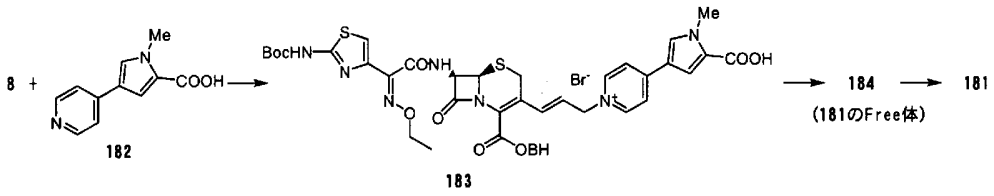
実験値: C,41.75 ; H,4.22 ; N,15.01 ; S,12.25 ; Na,3.43 (%)

実施例39

[0066] [化88]



181



182 183

(1) 8+182→183→184→181

化合物8(738mg,1mmol)と化合物182(202mg,1mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)とジメチルスルホキシド(5ml)中に懸濁させ、臭化ナトリウム(309mg,3mmol)を加え室温で4時間攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧下で乾燥して化合物183を無定形粉末として得た。収量952mg(97%)。この化合物183(952mg,0.97mol)から2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(2.9ml,5.8mmol)を用い、実施例34の(6)と同様の方法で化合物184を粉末として得た。収量63mg(10%)。更にこの化合物184(59mg,0.092mmol)から実施例34の(7)と同様の方法で化合物181を粉末として得た。収量62mg(88%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.42, 3,47(2H, Abq, J = 16.5Hz), 3.89(3H, s), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.03(1H, d, J = 5.1Hz), 5.05(2H, d, J = 6.6Hz), 5.58(1H, dd, J = 4.8, 8.4Hz), 5.80(1H, m), 6.71(1H, s), 7.02(1H, d, J = 2.1Hz), 7.21-7.25(3H, m), 7.78(1H, d, J = 2.1Hz), 8.03(1H, d, J = 6.9Hz), 8.59(1H, d, J = 7.2Hz), 9.52(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3420, 2984, 1763, 1634, 1604, 1561, 1499, 1472, 1405, 1336, 1298, 1221.

MS(FAB): 638^+ $(M-Na+2H)^+$

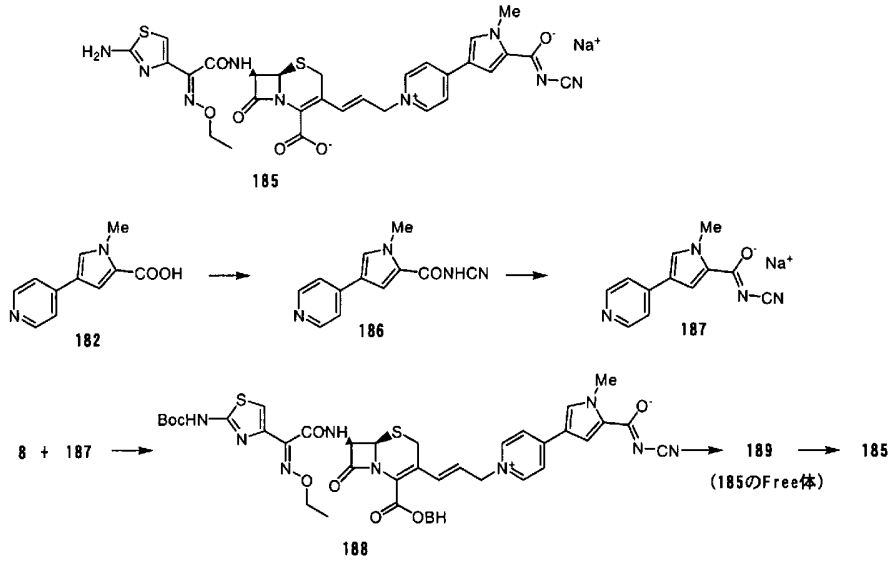
元素分析 $C_{28}H_{26}N_7O_7S_2Na\cdot 6.0H_2O$

計算値: C,43.80 ; H,4.99 ; N,12.77 ; S,8.35 ; Na,2.99 (%)

実験値: C,43.41 ; H,4.82 ; N,12.64 ; S,8.23 ; Na,3.04 (%)

実施例40

[0067] [化89]



(1) 182→186→187

化合物 182(408mg,2.02mmol)から、実施例37の(7)と同様の方法で化合物186を得た。収量323mg(71%)。この化合物186(323mg,1.43mmol)をメタノール(5ml)に懸濁させ、1N-MeONa/MeOH (1.35ml,1.35mmol)を加えた。混合液を減圧下で乾燥して化合物187を得た。収量342mg(96%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 4.88(1H, s), 6.99(1H, d, J = 2.1Hz), 7.46(3H, m), 8.40(2H, d, J = 6.0Hz).

(2) 8+187→188→189→185

化合物8(1.01mg,1.37mmol)と化合物187(341mg,1.37mmol)を用い、実施例1の(5)と同様の方法で化合物188を無定形粉末として得た。収量1.04g(75%)。この化合物188(1.04g,1.03mmol)から2M/l-$TiCl_4$/CH_2Cl_2(3.1ml,6.2mmol)を用い、実施例34の(6)と同様の方法で化合物189を粉末として得た。収量26mg(4%)。更にこの化合物189(25mg, 0.038mmol)から実施例34の(7)と同様の方法で化合物185を粉末として得た。収量27mg(91%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.3Hz), 3.35-3.48(2H, m), 3.92(3H, s), 4.09(2H, q, J = 6.3Hz), 5.03(1H, d, J = 4.8Hz), 5.07(2H, m) , 5.58(1H, m), 5.81(1H, m), 6.72(1H, s), 7.21-7.28(4H, m), 7.92(1H, m), 8.11(1H, d, J = 6.6Hz), 8.66(1H, d, J

= 7.5Hz), 9.53(1H, d, J = 8. 4Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3420, 2983, 2181, 2146, 1763, 1634, 1604, 1561, 1496, 1469, 1433, 1402, 1334, 1220.

MS(FAB): 662^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

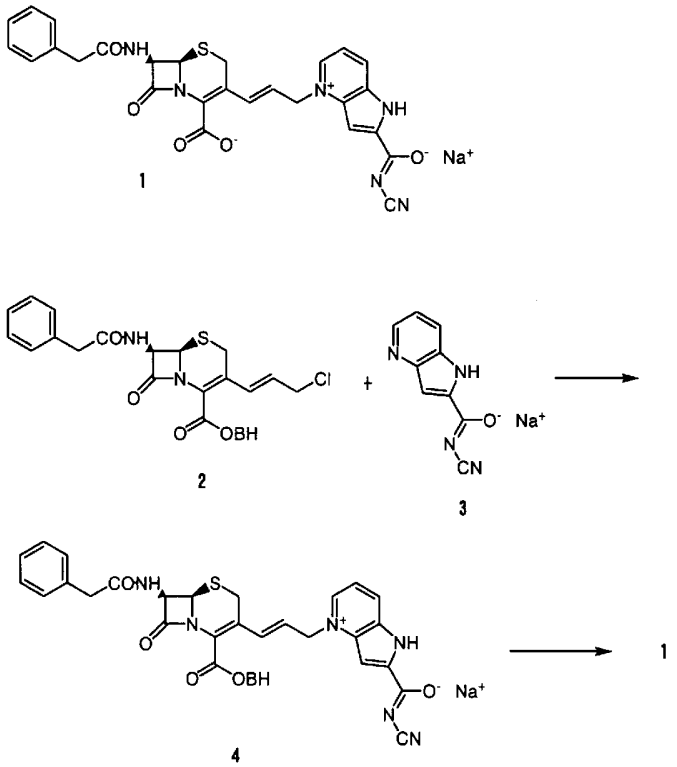
元素分析 $C_{29}H_{26}N_{9}O_{6}S_{2}Na\cdot 5.0\,H_{2}O\cdot 0.1NaHCO_{3}$

計算値: C,44.68 ; H,4.65 ; N,16.12 ; S,8.20 ; Na,3.23 (%)

実験値: C,44.74 ; H,4.67 ; N,15.85 ; S,8.15 ; Na,3.50 (%)

実施例41

[0068] [化90]



(1) 2+3→4

化合物2(839mg,1.50mmol)と化合物3(331mg,1.50mmol)をジメチルホルムアミド(2.5ml)中に懸濁し、臭化ナトリウム(463mg,4.50mmol)を加え室温で3時間攪拌した。反応液を5%食塩水(75ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物4を無定形粉末として得た。収量1.047g(98%)

^{1}H-NMR (d_{6}-DMSO) : 3.49, 3.55(2H, ABq, J = 14.1 Hz), 3.60, 3.88(2H, ABq, J = 1

8.2 Hz), 5.18(1H, d, J = 4.8Hz), 5.30(2H, d, J = 6.2Hz), 5.76(1H, dd. J = 8.3, 4.8Hz), 6.40(1H, dt, J = 15.9, 6.2Hz), 6.79(1H, d, J = 15.9Hz), 6.91(1H, s), 7.20-7.50(16H, m), 7.65(1H, dd, J = 8.1, 6.0Hz), 8.42(1H, d, J = 8.1Hz), 8.66(1H, d, J = 6.0Hz), 9.17(1H, d, J = 8.3Hz), 13.1(1H, brs)

(2) 4→1

化合物4(684mg,0.965mmol)を塩化メチレン(4.1ml)とアニソール(0.68ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA(トリフルオロ酢酸)2.0mlを加えた。混合液を0℃で35分攪拌した後、IPA40mlに氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、飽和$NaHCO_3$水で溶解させた。溶液をHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物1を粉末として得た。収量342mg(56%)

^{1}H-NMR (D2O) : 3.50, 3.58(2H, ABq, J = 17.4 Hz), 3.61, 3.67(2H, ABq, J = 15.2 Hz), 5.05(1H, d, J = 4.5Hz), 5.41(2H, d, J = 6.6Hz), 5.59(1H, d. J = 4.5Hz), 6.12(1H, dt, J = 15.9, 6.6Hz), 6.85(1H, d, J = 15.9Hz), 7.19(1H, s), 7.26-7.40(5H, m), 7.70(1H, dd, J = 8.1, 6.0Hz), 8.47(1H, d, J = 8.1Hz), 8.59(1H, d, J = 6.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3427, 2165, 1761, 1658, 1594, 1540, 1399, 1337, 1200, 766.

MS(FAB): 565^+ $(M+H)^+$

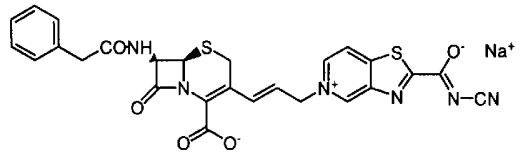
元素分析 $C_{27}H_{21}N_6O_5SNa \cdot 3.9\,H_2O$

計算値: C,51.08; H,4.57; N,13.24; S,5.05; Na,3.62 (%)

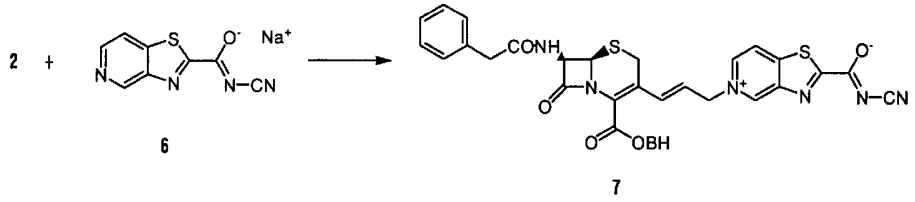
実験値: C,51.07; H,4.44; N,13.23; S,5.06; Na,3.78 (%)

実施例42

[0069] [化91]



5



6 7

5

(1) 2+6→7

化合物2(839mg,1.50mmol)と化合物 6(339mg,1.50mmol)をジメチルスルホキシド(2.5 ml)中に懸濁させ、臭化ナトリウム(463mg,4.50mmol)を加えて、実施例41の(1)と同様の手法にて化合物7を無定形粉末として得た。収量1.123g(103%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.50, 3.57(2H, ABq, J = 14.0 Hz), 3.63, 3.88(2H, ABq, J = 17.7 Hz), 5.20(1H, d, J = 4.8Hz), 5.39(2H, d, J = 6.3Hz), 5.78(1H, dd. J = 8.0, 4.8Hz), 6.43(1H, dt, J = 15.6, 6.3Hz), 6.93(1H, d, J = 15.6Hz), 6.93(1H, s), 7.15-7.52(15H, m), 8.78(1H, d, J = 6.9Hz), 8.82(1H, d, J = 6.9Hz), 9.18(1H, d, J = 8.0Hz), 9.95(1H, s).

(2) 7→5

化合物7(1.114g,1.532mmol)を塩化メチレン(7ml)とアニソール(1.1ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 3.3mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物5を粉末として得た。収量482mg(48%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.41, 3.50(2H, ABq, J = 16.8 Hz), 3.49, 3.57(2H, ABq, J = 11.1 Hz), 4.96(1H, d, J = 4.8Hz), 5.42(2H, d, J = 6.9Hz), 5.47(1H, dd. J = 8.1, 4.8Hz), 5.91(1H, dt, J = 15.8, 6.9Hz), 7.15-7.30(6H, m), 7.34(1H, d, J = 15.8Hz), 8.83(1H, d, J = 6.6Hz), 8.87(1H, dd, J = 6.6, 1 .2Hz), 9.05(1H, d, J = 8.1Hz), 9.99(1H, d, J = 1.2Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3433, 2178, 1760, 1606, 1542, 1512, 1362, 1123, 856.

MS(ESI): $561^{+}(M-Na+2H)^{+}$

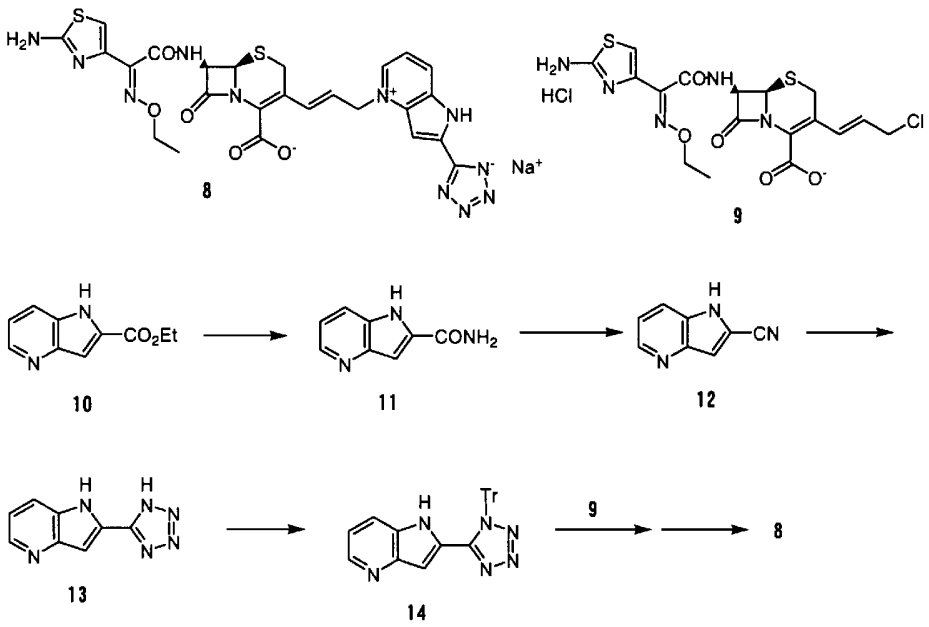
元素分析 $C_{26}H_{19}N_{6}O_{5}S_{2}Na\cdot 3.8H_{2}O$

計算値: C,47.97; H,4.12; N,12.91; S,9,85; Na,3.53 (%)

実験値: C,48.01; H,4.19; N,12.71; S,9,80; Na,3.73 (%)

実施例43

[0070] [化92]



(1) 10→11

化合物10(3.04g,16.0mmol)を28%アンモニア水(40ml)中に懸濁させ、60℃にて7時間攪拌した。水を加え、析出物をろ過し、乾燥して化合物11を褐色結晶として得た。収量1.60g(62%)

^{1}H-NMR (d_{6}-DMSO) : 7.18(1H, dd, J = 8.9, 4.5Hz), 7.26(1H, s), 7.54(1H, s), 7.77(1H, d, J = 8.9Hz), 8.11(1H, s), 8.38(1H, d, 4.5Hz), 11.74(1H, s).

(2) 11→12

化合物11(1.58g、9.80mmol)をピリジン(19ml)に溶解し、メタンスルホニルクロリド(4.55ml、58.8mmol)を加えて60℃にて2時間20分攪拌した。ピリジンを減圧留去し、水、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた結晶をメタノール(16ml)で溶解し、氷冷下2N NaOH水溶液

を注加し、1時間45分攪拌した。2規定塩酸を加えてpH=6とし、析出物を濾過して、化合物12を褐色粉末として得た。収量281mg(20%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.36(1H, dd, J = 8.4, 4.5Hz), 7.52(1H, s), 7.93(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.54(1H, d, 4.5Hz), 12.69(1H, s).

(3) 12→13

化合物12(27 4mg,1.91mmol)、アジ化ナトリウム(137mg、2.10mmol)、塩化アンモニウム(112mg、2.10mmol)をジメチルホルムアミド(3ml)中に懸濁させ、115℃にて3時間45分攪拌した。反応液に冷却後水を加えて、析出物をろ過し、化合物13を淡褐色結晶として得た。収量225mg(63%)

(DMSOに不溶で、NMRデーター-なし)

(4) 13→14

化合物13(216mg,1.16mmol)をジメチルホルムアミド(3ml)中に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム(46mg、1.1 6mmol)、トリフェニルメチルクロリド(323mg、1.16mmol)を順に加え、室温で2時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え、不溶物を濾去して、濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1～1:1)、化合物14を無色結晶として得た。収量101mg(20%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.10-7.24(m, 8H), 7.40-7.48(m, 9H), 7.82(1H, d, J = 8.1Hz), 8.40(1H, dd, 8.1, 1.1Hz), 12.23(1H, s).

(5) 14→8

化合物9(153mg、0.221mmol)をジクロロメタン(4ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(28mg、0.332mmolを水4mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかに化合物14(95mg、0.221mmol)を加えて、ジメチルホルムアミド(1.8ml)に溶解し、臭化ナトリウム(68mg、0.664mmol)を加えて、室温で16時間攪拌した。反応液を5%食塩水(20ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して4級塩を無定形粉末として得た。これを塩化メチレン(1.1ml)、アニソール(0.19ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 0.56mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて化合物8を粉末として得た。収量13mg(7%)

^{1}H-NMR (D2O) : 1.28(3H, t, J = 6.9Hz), 3.59, 3.66(2H, ABq, J = 17.3 Hz), 4.23(2H , q, J = 6.9 Hz), 5.22(1H, d, J = 4.8Hz), 5.42(2H, d, J = 6.0Hz), 5.80(1H, d. J = 4.8 Hz), 6.17(1H, dt, J = 15.8, 6.0Hz), 6.84(1H, d, J = 15.8Hz), 6.97(1H, s), 7.32 (2H, s), 7.57(1H, dd, J = 8.4, 6.0Hz), 8.43(1H, d, J = 8.4Hz), 8.44(1H, d, J = 6.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3419, 1760, 1616, 1532, 1384, 1358, 1202, 1037.

MS(FAB): 644^+ $(M+H)^+$

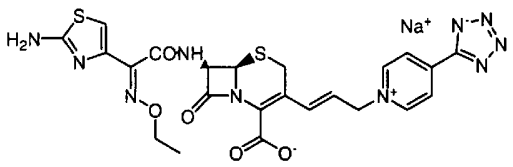
元素分析 $C_{25}H_{11}N_{11}O_5S_2Na \cdot 5.3\,H_2O \cdot 1.9NaHCO_3$

計算値: C,35.95; H,3.87; N,17.14 (%)

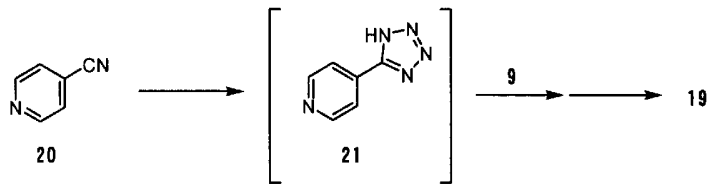
実験値: C,36.25; H,4.15; N,16.76 (%)

実施例45

[0071] [化93]



19



20 21

(1) 20→19

化合物20(156mg,1.50mmol)、アジ化ナトリウム(107mg、1.65mmol)、塩化アンモニウム(88mg、1.65mmol)をジメチルホルムアミド(1.5ml)中に懸濁させ、115℃にて2時間攪拌した。無機塩をろ過し、ジメチルホルムアミド(1.5ml)で洗浄して、化合物21のジメチルホルムアミド溶液を得た。化合物9(1.038g、1.50mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(189mg、2.25mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、化合物21のジメチルホルムアミド溶液と混合して、臭化ナトリウム(463mg、4.50mmol)を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を5%食塩

水(50ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して4級塩を無定形粉末として得た。これを塩化メチレン(5.6ml)、アニソール(0.939ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.8mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて化合物19を粉末として得た。収量45mg(4%)

^{1}H-NMR (D2O) : 1.29(3H, t, J = 7.1Hz), 3.66(2H, s), 4.25(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.27(1H, d, J = 4.5Hz), 5.31(2H, d, J = 6.9Hz), 5.82(1H, d, J = 4.5Hz), 6.12(1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz), 6.97(1H, s), 6.98(1H, d, J = 15.9Hz), 8.51(2H, d, J = 7.1Hz), 8.88(2H, d, J = 7.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3419, 1761, 1637, 1611, 1536, 1389, 1038.

MS(FAB): 605$^+$ $(M+H)^+$

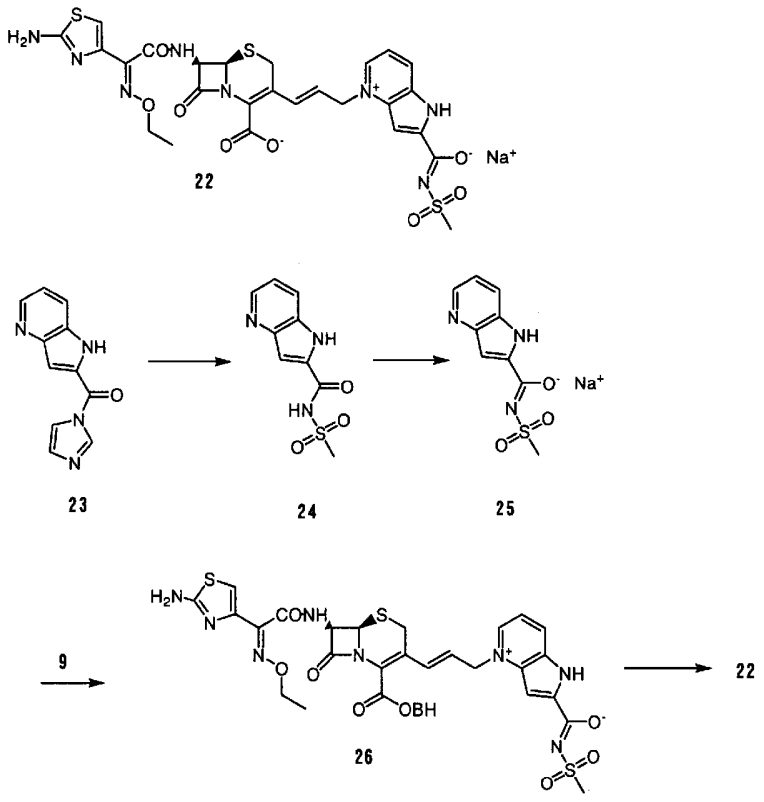
元素分析 $C_{23}H_{21}N_{10}O_5S_2Na \cdot 6.0\,H_2O \cdot 1.0NaHCO_3$

計算値: C,36.18; H,4.30; N,17.58; S, 8.05; Na, 5.77 (%)

実験値: C,36.10; H,4.37; N,17.58; S, 8.63; Na, 5.60 (%)

実施例46

[0072] [化94]



(1) 23→24

化合物23(318mg,1.50mmol)をテトラヒドロフラン(3ml)中に溶解し、室温にてメタンスルホンアミド(143mg,1.50mmol)、次いでDBU(0.224ml,1.50mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮し、水、2規定塩酸でpH=4とした。さらに減圧濃縮して生じた析出物をろ過、水洗して、化合物24を淡褐色結晶として得た。収量311mg(87%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.33(3H, s), 7.36(1H, dd, J = 8.4, 4.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97(1H, d, J = 8.4Hz), 8.51(1H, dd, J = 4.8, 1.4Hz), 12.27(1H, brs).

(2) 24→25

化合物24(286mg,1.20mmol)をメタノール中に懸濁し、ナトリウムメトキシドメタノール溶液をpH=7.3となるまで滴下して、得られた溶液を減圧濃縮して、化合物25を褐色粉末として得た。収量323mg(103%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.92(3H, s), 6.82(1H, s), 7.09(1H, dd, J = 8.3, 4.5Hz), 7.73(1H, d, J = 8.3Hz), 8.30(1H, dd, J = 4.5, 1.5Hz), 11.33(1H, brs).

(3) 25→26

化合物9(809mg、1.20mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(151mg、0.332mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(2.4ml)に溶解し、化合物25(312mg、1.20mmol)と混合し、臭化ナトリウム(370mg、3.60mmol)を加えて、室温で2時間30分攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物26を無定形粉末として得た。収量857mg(85%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21(3H, t, J = 6.9Hz), 2.94(3H, s), 3.61, 3.89(2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9 Hz), 5.26(1H, d, J = 5.0Hz), 5.46(2H, d, J = 5.7Hz), 5.89(1H, dd, J = 8.3, 5.0Hz), 6.43(1H, dt, J = 16.2, 5.7Hz), 6.74(1H, s), 6.76(1H, d, J = 16.2Hz), 6.91(1H, s), 7.20-7.53(m, 13H), 7.65(1H, dd, J = 8.1, 5.9Hz), 8.43(1H, d, J = 8.1Hz), 8.66(1H, d, J = 5.9Hz), 9.64(1H, d, J = 8.3Hz), 13.0(1H, brs).

(4) 26→22

化合物26(844mg,1.00mmol)を塩化メチレン(5ml)とアニソール(0.84ml)に溶解し、0℃

に冷却し、TFA 2.5mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物22を粉末として得た。収量479mg(59%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21(3H, t, J = 6.9Hz), 2.94(3H, s), 3.61, 3.89(2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.08(2H, q, J = 6.9 Hz), 5.02(1H, d, J = 5.0Hz), 5.43(2H, d, J = 7.2Hz), 5.57(1H, dd, J = 8.0, 5.0Hz), 5.87(1H, dt, J = 15.6, 7.2Hz), 6.71(1H, s), 7.21(2H, s), 7.27(1H, d, J = 15.6Hz), 7.30(1H, s), 7.70(1H, dd, J = 8.1, 6.0Hz), 8.42(1H, d, J = 8.1Hz), 8.73(1H, d, J = 6.0Hz), 9.51(1H, d, J = 8.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3417, 1764, 1666, 1594, 1533, 1389, 1362, 1300, 1115.

MS(FAB): 697^+ $(M+H)^+$

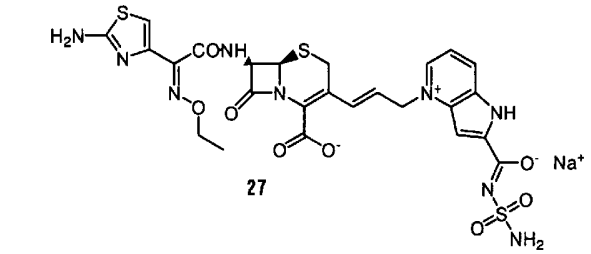
元素分析 $C_{26}H_{25}N_8O_8S_3Na \cdot 5.4\,H_2O \cdot 0.1NaHCO_3$

計算値: C,39.07; H,4.51; N,13.96; S, 11.99; Na 3.27 (%)

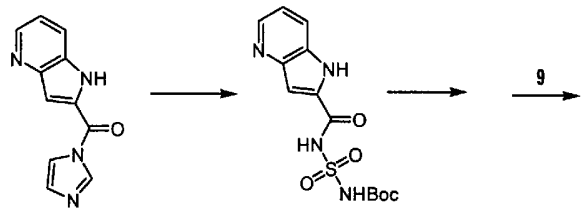
実験値: C,39.02; H,4.22; N,13.94; S, 12.09; Na 3.22 (%)

実施例47

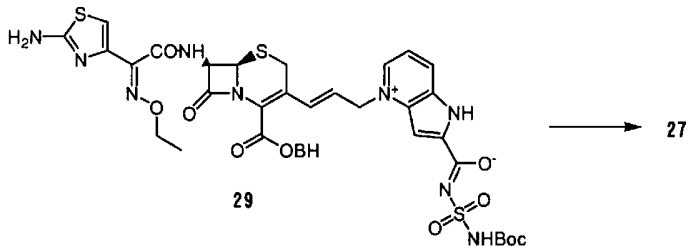
[0073] [化95]



27



23 28



29 27

(1) 23→28

化合物23(340mg,1.60mmol)をテトラヒドロフラン(4ml)中に溶解し、室温にてBoc-sulfamide(315mg,1.60mmol)、次いでDBU(0.240ml,1.60mmol)を加えた。室温で1時間30分、50℃で15時間攪拌した後、減圧濃縮し、水、2規定塩酸でpH=4とした。溶液をHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、望むフラクションを減圧濃縮、次いで凍結乾燥し、化合物28を無色粉末として得た。収量106mg(20%)

(2) 28→29

化合物28(101mg,0.296mmol)をメタノール中に懸濁し、ナトリウムメトキシドメタノール溶液をpH=7.7となるまで滴下して、得られた溶液を減圧濃縮して、28のナトリウム塩を得た。化合物9(199mg、0.296mmol)をジクロロメタン(6ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(37.3mg、0.443mmolを水6mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、28のナトリウム塩と混合し、臭化ナトリウム(208mg、0.887mmol)を加えて、室

温で2時間35分攪拌した。反応液を5%食塩水(15ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物29を無定形粉末として得た。収量208mg(75%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21(3H, t, J = 7.1Hz), 1.34(9H, s), 3.61, 3.88(2H, ABq, J = 17.3 Hz), 4.08(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.25(1H, d, J = 4.8Hz), 5.45(2H, d, J = 6.0Hz), 5.87(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 6.42(1H, dt, J = 15.9, 6.0Hz), 6.73(1H, s), 6.75(1H, d, J = 15.9Hz), 6.90(1H, s), 7.15-7.53(m, 13H), 7.66(1H, dd, J = 8.3, 5.7Hz), 8.44(1H, d, J = 8.3Hz), 8.66(1H, d, J = 5.7Hz), 9.61(1H, d, J = 8.1Hz), 9.66(1H, s).

(3) 29→27

化合物29(201mg,0.214mmol)を塩化メチレン(1.2ml)とアニソール(0.20ml)に溶解し、-30℃に冷却し、2M塩化アルミニウムニトロメタン溶液0.5mlを加えた。混合液を-30℃で45分攪拌した後、ジイソプロピルエーテル10ml/0.2N塩酸 10mlに氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、$NaHCO_3$水で溶解させた。溶液をHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。また濾液の水層も同様に精製した. 両者を併せて$NaHCO_3$水に溶解させ、再度HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物27を粉末として得た。収量30mg(17%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21(3H, t, J = 6.9Hz), 3.43, 3.49(2H, ABq, J = 16.5 Hz), 4.08(2H, q, J = 6.9 Hz), 5.01(1H, d, J = 4.8Hz), 5.36(2H, d, J = 6.0Hz), 5.57(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 5.77(2H, s), 5.86(1H, dt, J = 16.1, 6.0Hz), 6.70(1H, s), 7.21(2H, s), 7.26(1H, d, J = 16.1Hz), 7.52(1H, brs), 8.34(1H, d, J = 7.2Hz), 8.59(1H, brs), 9.52(1H, d , J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 1761, 1595, 1533, 1388, 1305, 1300, 1127, 1036, 770.

MS(FAB): 698^+ $(M+H)^+$

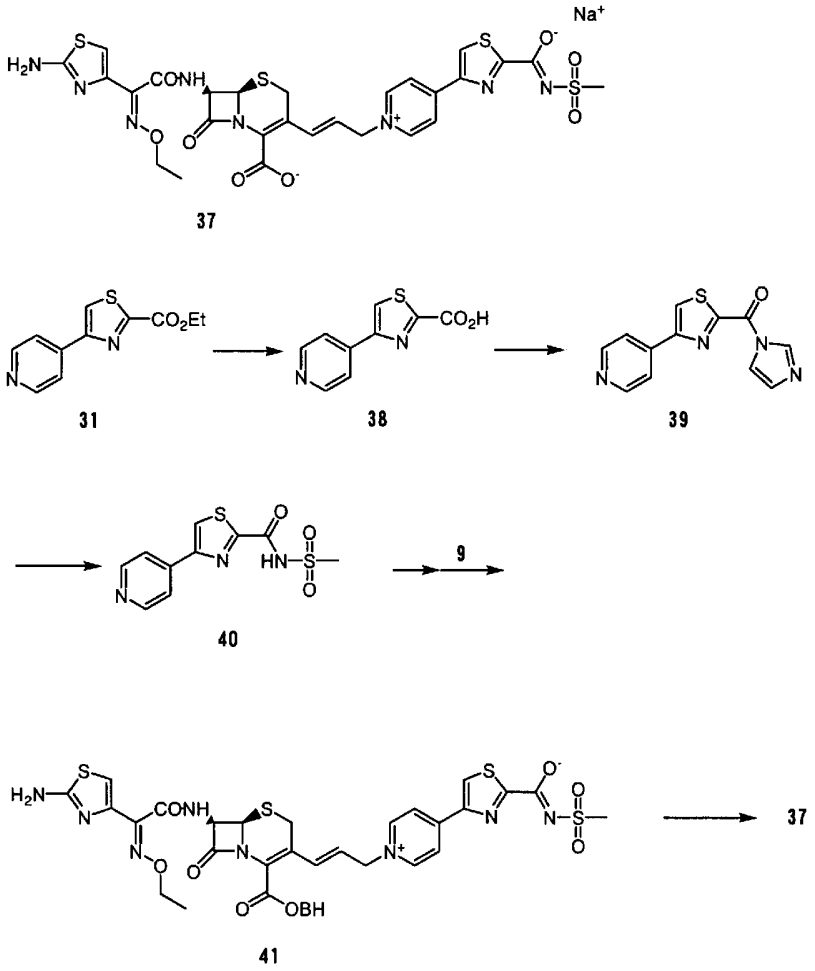
元素分析 $C_{25}H_{24}N_9O_8S_3Na \cdot 5.0\,H_2O \cdot 0.6NaHCO_3$

計算値: C,36.68; H,4.16; N,15.04; S, 11.48; Na 4.39 (%)

実験値: C,36.67; H,4.04; N,15.15; S, 11.56; Na 4.22 (%)

実施例49

[0074] [化96]



(1) 31→38

化合物31(1.28g,5.46mmol)をエタノール(10ml)中に懸濁し、室温にて2N水酸化ナトリウム水溶液(13.7ml,27.4mmol)を滴下した。室温にて1時間20分攪拌し、濃塩酸を加えてpH=3.5に調整した。析出物を濾取し、減圧乾燥して化合物38を淡褐色結晶として得た。収量986mg(88%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.96(2H, d, J = 5.6 Hz), 8.68(2H, d, J = 5.6 Hz), 8.79(1H, s).

(2) 38→39

化合物38(975mg,4.73mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させ、室温にてカルボニルジイミダゾール(1.11g,5.23mmol)を加えた。室温で3時間攪拌し、反応液を酢酸エチル(30ml)に注加した。氷冷下撹拌し、生じた沈殿を濾取して、減圧乾燥し、化合物39を淡褐色結晶として得た。収量937mg(77%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.23(1H, s), 8.06(2H, d, J = 6.0 Hz), 8.19(1H, s), 8.74(2H, d, J = 6.0 Hz), 9.08(1H, s), 9.11(1H, s).

(3) 39→40

化合物39(306mg,1.20mmol)より実施例46の(1)と同様の手法にて化合物40を淡褐色結晶として得た。収量282mg(83%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3 .37(3H, s), 8.37(2H, d, J = 5.6 Hz), 8.83(2H, d, J = 5.6 Hz), 8.79(1H, s).

(4) 40→41

化合物40(276mg,0.976mmol)をメタノール中に懸濁し、ナトリウムメトキシドメタノール溶液をpH=7.5となるまで滴下して、得られた溶液を減圧濃縮して、40のナトリウム塩を得た。化合物9(658mg、0.976mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(123mg、1.46mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、40のナトリウム塩と混合し、臭化ナトリウム(301mg,2.92mmol)を加えて、室温で2時間10分攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物41を無定形粉末として得た。収量783mg(91%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21(3H, t, J = 7.2Hz), 2.89(3H, s), 3.63, 3.89(2H, ABq, J = 17.9 Hz), 4.08(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.25(2H, d, J = 6.9Hz), 5.27(1H, d, J = 5.1Hz), 5.90(1H, dd, J = 8.4, 5.1Hz), 6.41(1H, dt, J = 15.8, 6.9Hz), 6.73(1H, s), 6.86(1H, d, J = 15.8Hz), 6.90(1H, s), 7.21(2H, s), 7.23-7.50(m, 10H), 8.57(2H, d, J = 7.1Hz), 8.95(2H, d, J = 7.1Hz), 9.00(1H, s), 9.62(1H, d, J = 8.4Hz).

(5) 41→37

化合物41(773mg,0.873mmol)を塩化メチレン(4.6ml)とアニソール(0.77ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.3mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物37を粉末として得た。収量387mg(54%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.1Hz), 2.90(3H, s), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 16.4 Hz), 4.09(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.26(2H, d, J = 6.9Hz),

5.60(1H, dd, J = 8.4, 4.8Hz), 5.87(1H, dt, J = 16.1, 6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.21(2H, s), 7.30(1H, d, J = 16.1 Hz), 8.58(2H, d, J = 7.2Hz), 8.98(1H, s), 9.02(2H, d, J = 7.2 Hz), 9.53(1H, d, J = 8.4Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3410, 1765, 1636, 1601, 1531, 1387, 1345, 1257, 1125, 1034, 969.

MS(ESI): 719^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

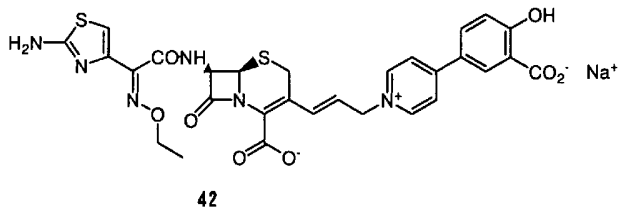
元素分析 $C_{27}H_{22}N_{9}O_{7}S_{3}Na\cdot 4.4H_{2}O$

計算値: C,39.54; H,4.15; N,13.66; S, 15.64; Na 2.80 (%)

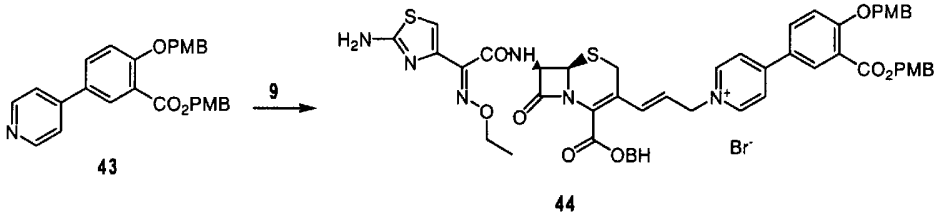
実験値: C,39.54; H,3.99; N,13.79; S, 15.52; Na 3.01 (%)

実施例50

[0075] [化97]



42



43 44

42

(1) 43→44

化合物9(675mg、1.00mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(126mg、1.50mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、化合物43(455mg、1.00mmol)と混合し、臭化ナトリウム(309mg、3.00mmol)を加えて、室温で5時間30分攪拌した。反応液を5%食塩水(40ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物44を無定形粉末として得た。収量9

61mg(84%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J = 6.9Hz), 3.64, 3.90(2H, ABq, J = 17.1 Hz), 3.74(3H, s), 3.76(3H, s), 4.10(2H, q, J = 6.9Hz), 5.18-5.30(7H, m), 5.91(1H, dd, J = 8.3, 4.8Hz), 6.42(1H, dt, J = 16.2, 7.2Hz), 6.74(1H, s), 6.86-6.94(7H, m), 7.20-7.54(16H, m), 8.28(1H, dd, J = 8.9, 2.3Hz), 8.33(1H, d, J = 2.3H z), 8.49(2H, d, J = 7.2Hz), 8.92(2H, d, J = 7.2Hz), 9.64(1H, d, J = 8.3Hz).

(2) 44→42

化合物44(945mg,0.831mmol)を塩化メチレン(10ml)とアニソール(0.945ml)に溶解し、-30℃に冷却し、2M塩化アルミニウムニトロメタン溶液4.2mlを加えた。混合液を-30℃で45分攪拌した後、ジイソプロピルエーテル50ml/0.2N塩酸 50mlに氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物と、濾液の水層を混合し、アセトニトリルを加えて溶解させた。HP-20SSを加えて減圧濃縮し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付して、水-アセトニトリルで溶離した。目的のフラクションを減圧濃縮し、$NaHCO_3$水でpH=7.8として溶解した。これの溶液を再びHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物42を粉末として得た。収量274mg(43%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.42, 3.49(2H, ABq, J = 17.1Hz), 4.19(2H, q, J = 6.9Hz), 5.04(1H, d , J = 4.8Hz), 5.16(2H, d, J = 7.1Hz), 5.59(1H, dd, J = 8.0, 4.8Hz), 5.83(1H, dt, J = 15.9, 7.1Hz), 6.71(1H, s), 6.78(1H, d, J = 8.7Hz), 7.21(2H, s), 7.27(1H, d, J = 15.9Hz), 7.95(1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz), 8.30(2H, d, J = 7.2Hz), 8.38(1H, d, J = 2.7Hz), 8.74(2H, d, J = 7.2Hz), 9.53(1H, d, J = 8.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3421, 1764, 1627, 1601, 1533, 1488, 1387, 1300, 1159, 1036, 829.

MS(FAB): 673^+ $(M-Na+2H)^+$

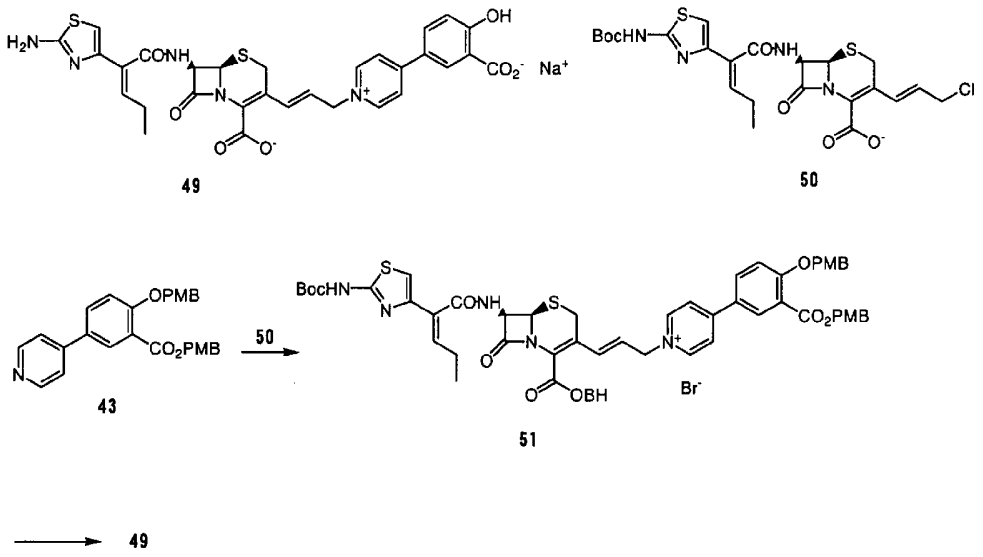
元素分析 $C_{29}H_{25}N_6O_8S_2Na \cdot 4.7\,H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C,39.47; H,4.16; N,15.22; S, 13.06; Na 3.75 (%)

実験値: C,39.44; H,4.01; N,15.17; S, 13.00; Na 3.78 (%)

実施例52

[0076] [化98]



(1) 43→51

化合物50(765mg,1.06mmol)、化合物43(483mg,1.06mmol)をジメチルホルムアミド(2.3ml)、ジメチルスルホキシド(2.3ml)の混液に懸濁させ、臭化ナトリウム(328mg,3.18mmol)を加えた。室温で5時間40分撹拌後、反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物51を無定形粉末として得た。収量1.22g(94%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.03(3H, t, J = 7.2Hz), 1.47(9H, s), 2.22(2H, sept, J = 7.2Hz), 3.66, 3.91(2H, ABq, J = 17.4 Hz), 3.75(3H, s), 3.76(3H, s), 5.15-5.30(7H, m), 5.88(1H, dd, J = 7.2, 5.4Hz), 6.30-6.45(1H, m), 6.36(1H, t, J = 7.2Hz), 6.77(1H, s), 6.86-6.94(7H, m), 7.20-7. 58(14H, m), 8.28(1H, dd, J = 9.0, 2.4Hz), 8.34(1H, d, J = 2.4Hz), 8.49(2H, d, J = 7.2Hz), 8.93(2H, d, J = 7.2Hz), 9.39(1H, d, J = 7.2Hz), 11.5(1H, brs).

(2) 51→49

化合物51(1.21g,0.994mmol)を塩化メチレン(12ml)とアニソール(1.2ml)に溶解し、-30℃に冷却し、2M塩化アルミニウムニトロメタン溶液5.4mlを加え、実施例50の(2)と同様の手法にて化合物49を無定形粉末として得た。収量197mg(26%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.6Hz), 2.18(2H, sept, J = 7.6Hz), 3.43, 3.50(2H, ABq, J = 16.8Hz), 5.05(1H, d , J = 4.8Hz), 5.16(2H, d, J = 7.2Hz), 5.60(1H, dd , J = 8.0, 4.8Hz), 5.82(1H, dt, J = 15.6, 7.2Hz), 6.21(1H, s), 6.22(1H, t, 7.6Hz), 6.7

8(2H, d, J = 8.4Hz), 6.98(2H, s), 7.28(1H, d, J = 15.6Hz), 7.94(1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 8.30(2H, d, J = 7.2Hz), 8.39(1H, d, J = 2.8Hz), 8.74(2H, d, J = 7.2Hz), 9.20(1 H, d, J = 8.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3399, 1763, 1600, 1526, 1488, 1470, 1388, 1300, 1157, 829.

MS(FAB): 656^{+} $(M+H)^{+}$

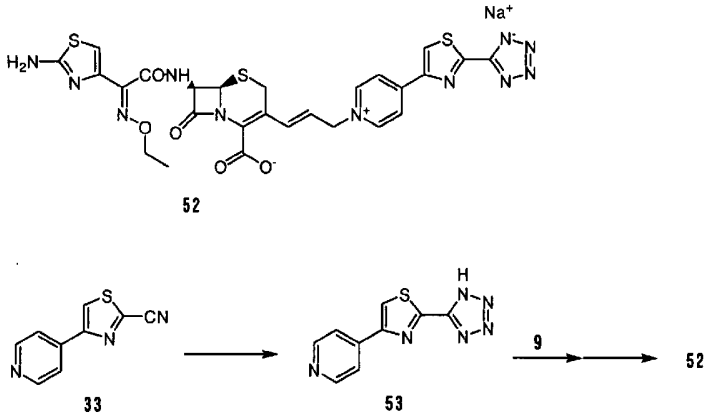
元素分析 $C_{30}H_{26}N_5O_7S_2Na \cdot 4.4\,H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C,48.25; H,4.69; N,9.32; S, 8.53; Na 3.67 (%)

実験値: C,48.17; H,4.58; N,9.73; S, 8.72; Na 3.73 (%)

実施例53

[0077] [化99]



(1) 33→53

化合物33(562mg,3.00mmol)、アジ化ナトリウム(215mg、3.30mmol)、塩化アンモニウム(177mg、3.30mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)中に懸濁させ、115℃にて2時間25分攪拌した。室温に冷却後水、次いで2N-HClを加えてpH=4とし、析出物を濾取して、化合物53を無色結晶として得た。収量764mg(111%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.13(2H, d, J = 6.0Hz), 8.78(2H, d, J = 6.0Hz), 8.83(1H, s).

(2) 53→52

化合物9(1.349g、2.00mmol)をジクロロメタン(15ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(252mg、3.00mmolを水15mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(4ml)に溶

解し、化合物53(461mg,2.00mmol)と混合し、ジメチルスルホキシド(12ml)、臭化ナトリウム(617mg、6. 00mmol)を加えて、室温で7時間攪拌した。反応液を5%食塩水(80ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して4級塩を無定形粉末として得た。これを塩化メチレン(16ml)、アニソール(1.6ml)に溶解し、-30℃に冷却し、2M塩化アルミニウムニトロメタン溶液4.8mlを加え、実施例50の(2)と同様の手法にて化合物52を粉末として得た。収量122mg(8%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.8Hz), 3.46, 3.54(2H, ABq, J = 17.0Hz), 4.08(2H, q, J = 6.8 Hz), 5.08(1H, d, J = 4.6Hz), 5.29(2H, d, J = 6.8Hz), 5.63(1H, dd, J = 7.6, 4.6Hz), 5.93(1H, dt, J = 16.0, 6.8Hz), 6.72(1H, s), 7.25(2H, s), 7.34(1H, d, J = 16.0Hz), 8.62(2H, d, J = 6.2Hz), 8.97(1H, s), 9.05(2H, d, J = 6.2Hz), 9.56(1H, d, J = 7.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 1762, 1635, 1530, 1388, 1300, 1155, 1036, 990.

MS(ESI): 666^+ $(M-Na+2H)^+$

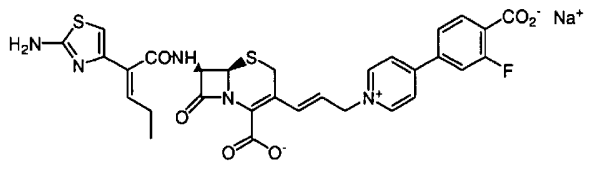
元素分析 $C_{26}H_{22}N_{11}O_5S_3Na \cdot 4.6\,H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C,39.97; H,4.02; N,19.57; S, 12.22; Na 3.50 (%)

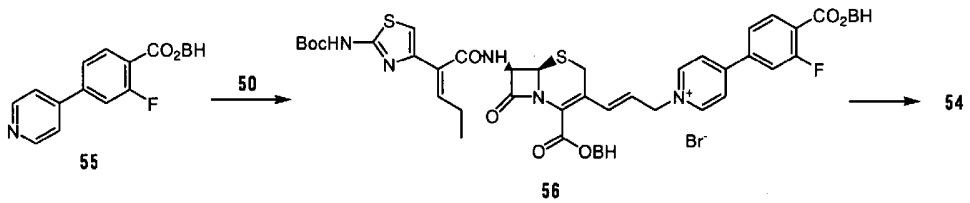
実験値: C,40.08; H,3.94; N,19.36; S, 12.04; Na 3.59 (%)

実施例54

[0078] [化100]



54



55 50 56 54

(1) 55→56

化合物50(659mg,0.913mmol)、化合物55(350mg,0.913mmol)をジメチルホルムアミド

(3ml)に懸濁させ、臭化ナトリウム(282mg,2.74mmol)を加えた。室温で7時間撹拌後、反応液を5%食塩水(40ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物56を無定形粉末として得た。収量936mg(89%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.03(3H, t, J = 7.7Hz), 1.47(9H, s), 2.23(2H, sept, J = 7.7Hz), 3.67, 3.91(2H, ABq, J = 17.8 Hz), 5.32(1H, d, J = 4.8Hz), 5.35(2H, d, J = 6.2Hz), 5.89(1H, dd, J = 7.6, 4.8Hz), 6.36(1H, t, J = 7.7Hz), 6.45(1H, dt, J = 15.8, 6.2Hz), 6.77(1H, s), 6.92(1H, s), 6.97(1H, d, J = 15.8Hz), 7.28-7.58(20H, m), 7.80-8.28(3H, m), 8.62(1H, d, J = 6.6Hz), 9.12(2H, d, J = 6.6Hz), 9.39(1H, d, J = 7.6Hz).

(2) 56→54

化合物56(933mg,0.812mmol)を塩化メチレン(9ml)とアニソール(0.933ml)に溶解し、-30℃に冷却し、2M塩化アルミニウムニトロメタン溶液4.1mlを加え、実施例50の(2)と同様の手法にて化合物54を無定形粉末として得た。収量199mg(33%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 0.99(3H, t, J = 7.6Hz), 2.17(2H, sept, J = 7.6Hz), 3.44, 3.51(2H, ABq, J = 17.8Hz), 5.06(1H, d , J = 4.8Hz), 5.29(2H, d, J = 7.2Hz), 5.60(1H, dd , J = 7.4, 4.8Hz), 5.87(1H, dt, J = 16.0, 7.2Hz), 6.20(1H, s), 6.22(1H, t, J = 7.6Hz), 7.00(2H, s), 7.32(1H, d, J = 16.0Hz), 7.64(1H, t, J = 7.2Hz), 7.76(1H, d, J = 7.2Hz), 7.79(1H, d, J = 12.0Hz), 8.48 (1H, d, J = 6.4H z), 9.03(2H, d, J = 6.4Hz), 9.21(1H, d, J = 7.4Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1763, 1603, 1526, 1406, 1371, 1155.

MS(FAB): 636^+ $(M-Na+2H)^+$

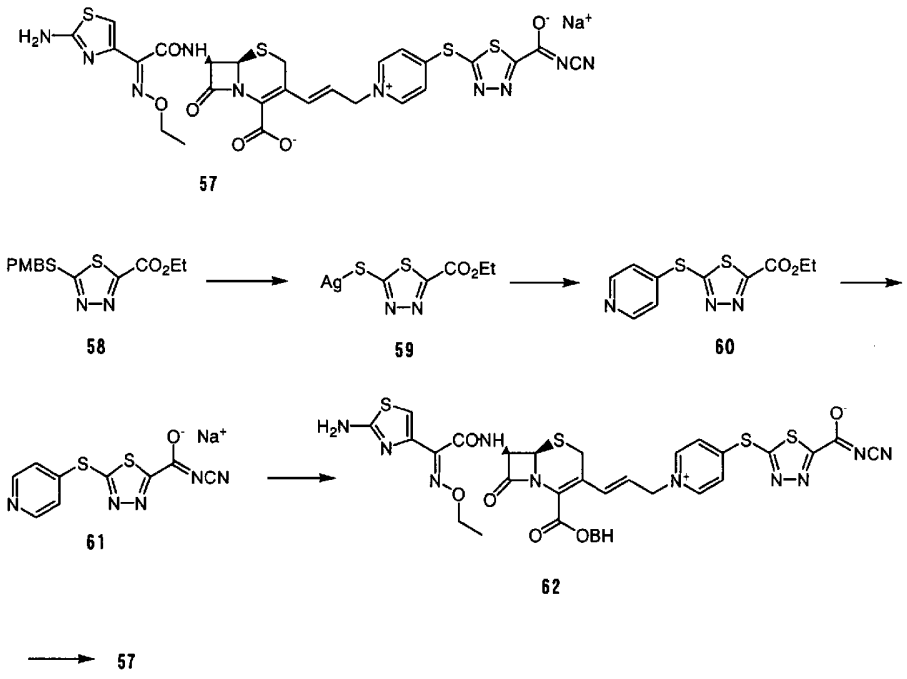
元素分析 $C_{30}H_{25}FN_5O_6S_2Na \cdot 4.0\ H_2O \cdot 0.1NaHCO_3$

計算値: C,48.98; H,4.52; F, 2.57; N,9.49; S, 8.69; Na 3.43 (%)

実験値: C,48.83; H,4.36; F, 2.52; N,9.67; S, 8.77; Na 3.60 (%)

実施例55

[0079] [化101]



(1) 58→59

化合物58(2.130g,6.862mmol)をメタノール(21ml)に溶解し、過塩素酸銀(1.56g,7.55 mmol)のメタノール溶液(16ml)を室温にて滴下した。50分撹拌後、析出物を濾取し、化合物59を淡黄橙色結晶として得た。収量2.112g(104%)

(2) 59→60

4-ブロモピリジン塩酸塩(1.334g,6.862mmol)をジエチルエーテル/2N NaOHに溶解し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ジメチルホルムアミド(13ml)を加えてジエチルエーテルを減圧留去し、化合物59(2.112g,6.862mmol)を加えて70℃にて1時間撹拌した。酢酸エチルを加え、不溶物をセライトパッドろ過した。濾液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、シリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン:酢酸エチル=1:3で溶出した。目的のフラクションを濃縮して、化合物60を油状物質として得た。収量812mg(44%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.34(3H, t, J = 7.2Hz), 4.43(2H, t, J = 7.2Hz), 7.65(2H, d, J = 4.8Hz), 8.65(2H, d, J = 4.8Hz).

(3) 60→61

化合物60(298mg,1.21mmol)をメタノール(3ml)に懸濁させ、シアナミドナトリウム塩(81mg,1.27mmol)を加えて50分撹拌した。溶液を半分濃縮し、ジエチルエーテルを加えて、生じた沈殿物をろ過し、減圧乾燥して、化合物61を無色結晶として得た。収量256mg(65%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.54(2H, d, J = 4.6Hz), 8.60(2H, d, J = 4.6Hz).

(4) 61→62

化合物9(522mg、0.773mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(97mg、1.16mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、化合物61(254mg,0.773mmol)と混合し、臭化ナトリウム(239mg、2.32mmol)を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を5%食塩水(25ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物62を無定形粉末として得た。収量553mg(83%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J = 7.0Hz), 3.63, 3.86(2H, ABq, J = 17.6Hz), 4.09(2H, q, J = 7.0 Hz), 5.20(2H, d, J = 6.0Hz), 5.29(1H, d, J = 4.8Hz), 5.92(1H, dd, J = 7.0, 4.8Hz), 6.35(1H, dt, J = 16.0, 6.0Hz), 6.76(1H, s), 6.90 (1H, d, J = 16.0Hz), 6.94(1H, s), 7.26-7.43(m, 12H), 8.02(2H, d, J = 5.8Hz), 8.77(2H, d, J = 5.8Hz), 9.65(1H, d, J = 7.0Hz).

(5) 62→57

化合物62(539mg,1.04mmol)を塩化メチレン(3.2ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 1.6mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物57を粉末として得た。収量195mg(39%)

^{1}H-NMR (DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.40, 3.47(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.04(1H, d, J = 4.8Hz), 5.19(2H, d, J = 6.6Hz), 5.59(1H, dd, J = 8.4, 4.8Hz), 5.78(1H, dt, J = 16.2, 6.6Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.26(1H, d, J = 16.2Hz), 8.02(2H, d, J = 7.2Hz), 8.81(2H, d, J = 7.2Hz), 9.54(1H, d, J = 8.4Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3417, 2179, 2158, 1763, 1624, 1531, 1356, 1036.

MS(ESI): 699^+ $(M-Na+2H)^+$

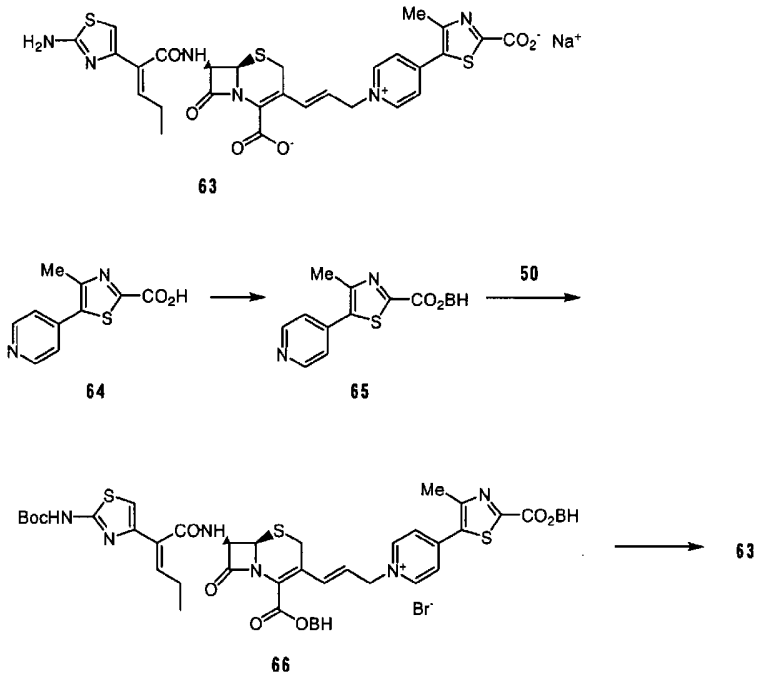
元素分析 $C_{26}H_{21}N_{10}O_6S_4Na \cdot 3.1H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C, 39.66; H, 3.48; N, 17.65; S, 16.17; Na, 3.48 (%)

実験値: C, 39.62; H, 3.47; N, 17.64; S, 16.13; Na, 3.59 (%)

実施例56

[0080] [化102]



(1) 64→65

化合物64(330mg,1.50mmol)をテトラヒドロフラン(3.3ml)中に懸濁させ、ジフェニルジアゾメタン(320mg,1.65mmol)を加えて還流下2時間撹拌した。酢酸エチル、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付して、ヘキサン:酢酸エチル=1:4で溶出した。目的のフラクションを減圧濃縮して、化合物65を淡橙色泡状物質として得た。収量348mg(60%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.60(3H, s), 7.12(1H, s), 7.30-7.53(10H, m), 7.64(2H, d, J = 6.0Hz), 8.72(2H, d, J = 6.0Hz).

(2) 65→66

化合物50(614mg,0.851mmol)、化合物65(329mg,0.851mmol)をジメチルホルムアミド

(2.4ml)に懸濁させ、臭化ナトリウム(263mg,2.55mmol)を加えた。室温で7時間撹拌後、反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物66を無定形粉末として得た。収量883mg(90%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.03(3H, t, J = 7.6Hz), 1.47(9H, s), 2.24(2H, sept, J = 7.6Hz), 2.71(3H, s), 3.68, 3.91(2H, ABq, J = 17.6 Hz), 5.33(1H, d, J = 4.8Hz), 5.39(2H, d, J = 6.6Hz), 5.89(1H, dd, J = 7.6, 4.8Hz), 6.37(1H, t, J = 7.6Hz), 6.48(1H, dt, J = 15.2, 6.2Hz), 6.78(1H, s), 6.93(1H, s), 6.94(1H, d, J = 15.2Hz), 7.12(1H, s), 7.25-7.54(20H, m), 8.39(1H, d, J = 6.2Hz), 9.11(2H, d, J = 6.2Hz), 9.40(1H, d, J = 7.6Hz), 11.5(1H, brs).

(3) 66→63

化合物66(872mg,0.756mmol)を塩化メチレン(4.4ml)とアニソール(0.872ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 4.4mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物63を粉末として得た。収量146mg(26%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, J = 7.5Hz), 2.17(2H, sept, J = 7.5Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 17.1Hz), 5.06(1H, d , J = 4.8Hz), 5.27(2H, d, J = 6.9Hz), 5.60(1H, dd , J = 8.0, 4.8Hz), 5.84(1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz), 6.20(1H, s), 6.22(1H, t, 7.5Hz), 7.01(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 8.20(1H, d, J = 7.2Hz), 8.95(2H, d, J = 7.2Hz), 9.23(1H, d, J = 8.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1763, 1631, 1526, 1360, 1158.

MS(ESI): 639^+ $(M-Na+2H)^+$

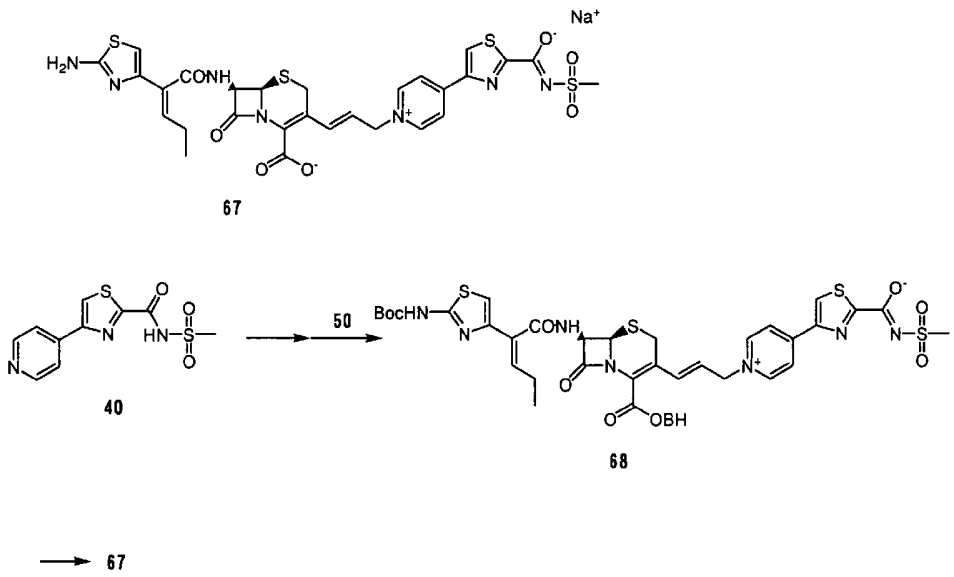
元素分析 $C_{28}H_{25}N_6O_6S_3Na \cdot 3.4\,H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C,44.76; H,4.53; N,11.10; S, 12.71; Na 3.65 (%)

実験値: C,44.78; H,4.41; N,11.02; S, 12.76; Na 3.72 (%)

実施例57

[0081] [化103]



(1) 40→68

化合物40(308mg,1.08mmol)をメタノール中に懸濁し、ナトリウムメトキシドメタノール溶液をpH=7.5となるまで滴下して、得られた溶液を減圧濃縮して、40のナトリウム塩を得た。これに化合物50(782mg,1.08mmol)を加え、ジメチルホルムアミド(3m l)に溶解し、次いで臭化ナトリウム(335mg,3.25mmol)を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物68を無定形粉末として得た。収量949mg(90%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.03(3H, t, J = 7.2Hz), 1.48(9H, s), 2.23(2H, sept, J = 7.2Hz), 2.89(3H, s), 3.67, 3.91(2H, ABq, J = 17.6 Hz), 5.27(2H, d, J = 6.8Hz), 5.32(1H, d, J = 5.2Hz), 5.89(1H, dd, J = 8.0, 5.2Hz), 6.36(1H, t, J = 7.2Hz), 6.43(1H, dt, J = 16.4, 6.8Hz), 6.77(1H, s), 6.91(1H, d, J = 16.4Hz), 7.10-7.52(m, 10H), 8.58(2H, d, J = 6.0Hz), 8.96(2H, d, J = 6.0Hz), 9.00(1H, s), 9.38(1H, d, J = 8.0Hz), 11.5(1H, brs).

(2) 68→67

化合物68(949mg,0.980mmol)を塩化メチレン(4.7ml)とアニソール(0.949ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 4.7mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物67を粉末として得た。収量239mg(30%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.00(3H, t, 7.5Hz), 2.17(2H, sept, 7.5Hz), 3.43, 3.51(2H, A

Bq, J = 17.1Hz), 5.06(1H, d , J = 4.8Hz), 5.27(2H, d, J = 6.9Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.0, 4.8Hz), 5.84(1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz), 6.20(1H, s), 6.22(1H, t, 7.5Hz), 7.01(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 8.20(1H, d, J = 7.2Hz), 8.95(2H, d, J = 7.2Hz), 9.23(1H, d, J = 8.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1763, 1631, 1526, 1360, 1158.

MS(ESI): 639^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

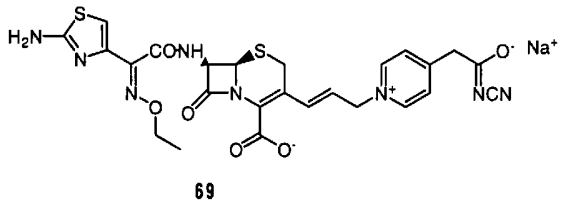
元素分析 $C_{28}H_{25}N_{6}O_{6}S_{3}Na \cdot 3.4\,H_{2}O \cdot 0.2NaHCO_{3}$

計算値: C,44.76; H,4.53; N,11.10; S, 12.71; Na 3.65 (%)

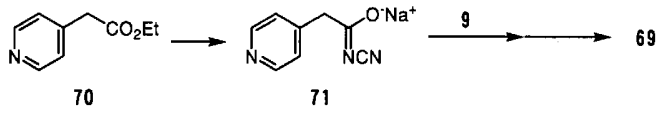
実験値: C,44.78; H,4.41; N,11.02; S, 12.76; Na 3.72 (%)

実施例58

[0082] [化104]



69



70 71

(1) 70→71

化合物70(496mg,3.00mmol)より実施例55の(3)と同様の手法にて化合物71を無色結晶として得た。収量398mg(72%)

^{1}H-NMR (d_{6}-DMSO) : 3.28(2H, s), 7.21(2H, d, J = 4.4Hz), 8.41(2H, d, J = 4.4Hz).

(2) 71→69

化合物71(183mg,1.00mmol)をジメチルホルムアミド(2ml)中に懸濁し、クロロトリメチルシラン(0.133ml,1.05mmol)を室温にて滴下した。一方、化合物9(674mg、1.00mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(126mg、1.50mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかに先の懸濁液と混合(ジメチルホルムアミド2mlで洗いこみ)し、

臭化ナトリウム(309mg、3.00mmol)を加えて、室温で3時間20分攪拌した。反応液を5％食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して4級塩を含む無定形粉末を得た。これを塩化メチレン(3.6ml)、アニソール(0.605ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 1.8mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて化合物69を粉末として得た。収量44mg(6%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.1Hz), 3.34(2H, s), 3.41, 3.49(2H, ABq, J = 15.9Hz), 4.09(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.03(1H, d, J = 4.7Hz), 5.22(2H, d, J = 7.7Hz), 5.59(1H, dd, J = 8.1, 4.7Hz), 5.83(1H, dt, J = 15.8, 7.7Hz), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.27(1H, d, J = 15.8Hz), 7.95(2H, d, J = 6.9Hz), 8.83(2H, d, J = 6.9Hz), 9.53(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 2162, 1762, 1604, 1533, 1364, 1291, 1036.

MS(ESI): 597$^+$ $(M-Na+2H)^+$

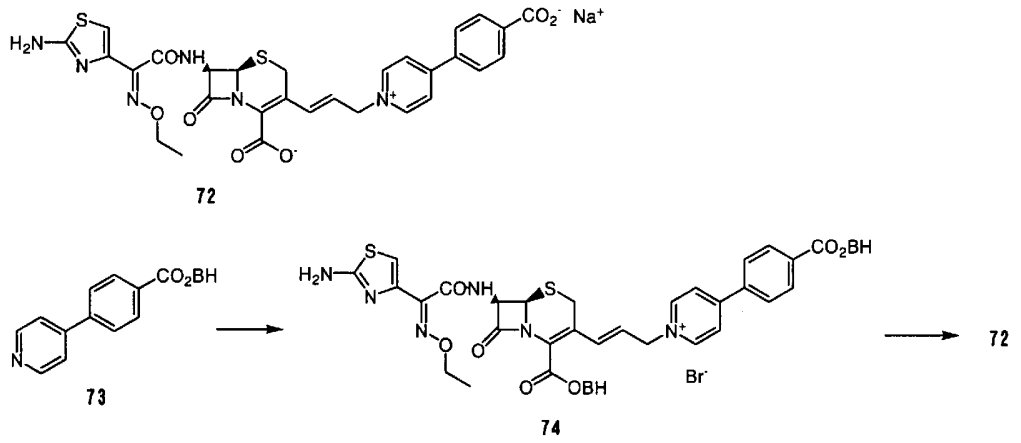
元素分析 $C_{25}H_{23}N_8O_6S_2Na\cdot3.5\,H_2O\cdot0.4NaHCO_3$

計算値: C, 42.65; H, 4.28; N, 15.67; S, 8.97; Na 4.50 (%)

実験値: C, 42.67; H, 4.45; N, 15.59; S, 9.13; Na 4.58 (%)

実施例59

[0083] [化105]



(1) 73→74

化合物9(675mg、1.00mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(126mg、1.50mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫

酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、化合物73(365mg,1.00mmol)と混合し、臭化ナトリウム(309mg、3.00mmol)を加えて、室温で4時間20分攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物74を無定形粉末として得た。収量954mg(91%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.65, 3.90(2H, ABq, J = 17.9Hz), 4.10(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.29(1H, d, J = 4.8Hz), 5.33(2H, d, J = 6.6Hz), 5.93(1H, dd, J = 8.4, 4.8Hz), 6.44(1H, dt, J = 15.8, 6.6Hz), 6.75(1H, s), 6.93(1H, s), 6.94(1H, d, J = 15.8Hz), 7.11(1H, s), 7.20-7.60(m, 22H), 8.22(2H, d, J = 8.7Hz), 8.34(2H, d, J = 8.7Hz), 8.58(2H, d, J = 6.9Hz), 9.07 (2H, d, J = 6.9Hz), 9.66(1H, d, J = 8.4Hz).

(2) 74→72

化合物74(946mg,0.903mmol)を塩化メチレン(5.7ml)とアニソール(0.946ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.9mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物72を粉末として得た。収量243mg(36%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.42, 3.50(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.04(1H, d, J = 4.9Hz), 5.28(2H, d, J = 7.8Hz), 5.59(1H, dd, J = 8.0, 4.9Hz), 5.87(1H, dt, J = 15.8, 7.8Hz), 6.72(1H, s), 7.24(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.8Hz), 7.97(2H, d, J = 8.3Hz), 8.02(2H, d, J = 8.3Hz), 8.50(2H, d, J = 6.8Hz), 9.01(2H, d, J = 6.8Hz), 9.54(1H, d, J = 8.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1763, 1631, 1526, 1360, 1158.

MS(ESI): 639^+ $(M-Na+2H)^+$

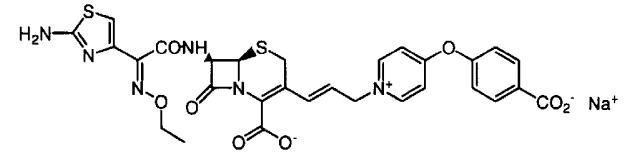
元素分析 $C_{28}H_{25}N_6O_6S_3Na\cdot3.4H_2O\cdot0.2NaHCO_3$

計算値: C,44.76; H,4.53; N,11.10; S, 12.71; Na 3.65 (%)

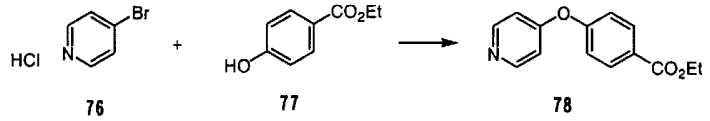
実験値: C,44.78; H,4.41; N,11.02; S, 12.76; Na 3.72 (%)

実施例60

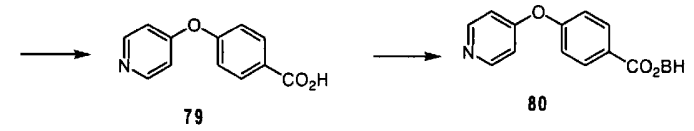
[0084] [化106]



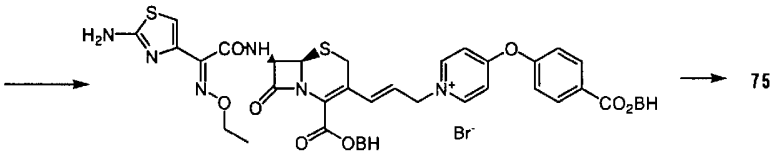
75



76 77 78



79 80



81 75

(1) 76+77→78

4-ブロモピリジン塩酸塩76(1.95g,10.0mmol)をジエチルエーテル/2N NaOHに溶解し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ジメチルホルムアミド(14ml)を加えてジエチルエーテルを減圧留去し、氷冷下にて化合物77(1.66g,10.0mmol)、$LiBHEt_3$ 1Mテトラヒドロフラン溶液(11.0ml)を加えて80℃にて16時間撹拌した。酢酸エチル、水中に反応液を注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付して、ヘキサン:酢酸エチル＝1:3で溶出した。目的のフラクションを濃縮し、化合物78を油状物質として得た。収量2.00g(82%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.33(3H, t, J = 7.2Hz), 4.33(2H, q, J = 7.2 Hz), 7.07(2H, d, J = 5.3Hz), 7.30(2H, d, J = 8.7Hz), 8.06(2H, d, J = 8.7Hz), 8.54(2H, d, J = 5.3Hz).

(2) 78→79

化合物78(817mg,3.36mmol)より実施例49の(1)と同様の手法にて化合物79を無色

結晶として得た。収量523mg(72%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.24(2H, d, J = 5.6Hz), 7.38(2H, d, J = 8.4Hz), 8.07(2H, d, J = 8.4Hz), 8.65(2H, d, J = 5.6Hz).

(3) 79→80

化合物79(323mg,1.50mmol)より、実施例56の(1)と同様の手法にて化合物80を無色結晶として得た。収量436mg(76%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.06(2H, d, J = 6.0Hz), 7.07(1H, s), 7.28-7.42(8H, m), 7.53 (d, 4H, J = 7.2Hz), 8.21(2H, d, J = 8.8Hz), 8.53(2H, d, J = 6.0Hz).

(4) 80→81

化合物9(675mg、1.00mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(126mg、1.50mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、化合物80(381mg,1.00mmol)と混合し、臭化ナトリウム(309mg、3.00mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物81を無定形粉末として得た。収量919mg(86%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t,J = 7.2Hz), 3.62, 3.88(2H, ABq, J = 17.0Hz), 4.10(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.20(2H, d, J = 6.9Hz), 5.29(1H, d, J = 5.1Hz), 5.92(1H, dd, J = 8.3, 5.1Hz), 6.37(1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz), 6.75(1H, s), 6.87(1H, d, J = 15.9Hz), 6.93(1H, s), 7.09(1H, s), 7.20-7.85(m, 26H), 8.32(2H, d, J = 8.7Hz), 8. 84(2H, d, J = 7.5Hz), 9.65(1H, d, J = 8.3Hz).

(5) 81→75

化合物81(911mg,0.856mmol)を塩化メチレン(5.5ml)とアニソール(0.911ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.7mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物75を粉末として得た。収量252mg(39%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.39, 3.46(2H, ABq, J = 18.0Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.03(1H, d, J = 5.0Hz), 5.17(2H, d, J = 7.2Hz), 5.59(1H, dd, J = 8.0, 5.0Hz), 5.79(1H, dt, J = 15.6, 7.2Hz), 6.72(1H, s), 7.18(2H, d, J = 8.7Hz), 7.

22(1H, d, J = 15.6Hz), 7.24(2H, s), 7.53(2H, d, J = 7. 5Hz), 8.00(2H, d, J = 8.7Hz), 8.85(2H, d, J = 7.5Hz), 9.53(1H, d, J = 8.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 1765, 1639, 1604, 1560, 1534, 1511, 1383, 1292, 1200, 1159, 1035.

MS(ESI): 651^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

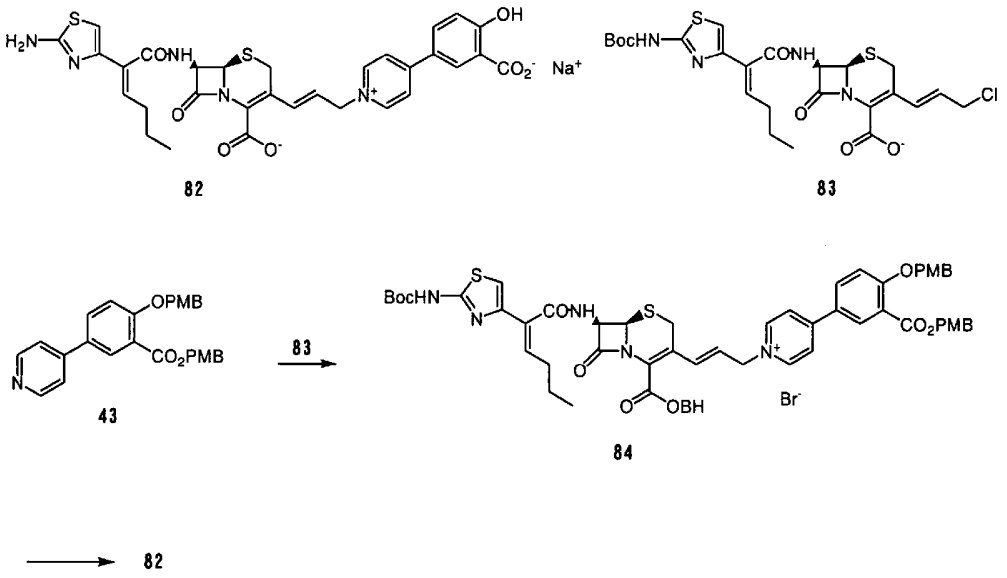
元素分析 $C_{29}H_{25}N_6O_8S_2Na\cdot 4.4H_2O$

計算値: C,46.32; H,4.53; N,11.18; S, 8.53; Na 3.06 (%)

実験値: C,46.27; H,4.43; N,11.33; S, 8.66; Na 3.31 (%)

実施例61

[0085] [化107]



(1) 43→84

化合物83(736mg,1.00mmol)、化合物43(483mg,1.06mmol)をジメチルホルムアミド(4.5ml)、に懸濁させ、臭化ナトリウム(309mg,3.00mmol)を加えた。室温で4時間35分撹拌後、反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物84を無定形粉末として得た。収量1.322g(94%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 0.90(3H, t, J = 7.5Hz), 1.44 (2H, sext, J = 7.5Hz), 1.47(9H, s), 2.20(2H, q, J = 7.2Hz), 3.66, 3.92(2H, ABq, J = 18.0Hz), 3.75(3H, s), 3.76(3H, s), 5.12-5.30(6H, m), 5.32(1H, d, J = 4.8Hz), 5.88(1H, dd, J = 7.8, 4.8Hz), 6.38(1H

, t, J = 7.5Hz), 6.40-6.60(1H, m), 6.77(1H, s), 6.86-6.95(7H, m), 7.15-7.60(14H, m), 8.28(1H, dd, J = 8.7, 2.4Hz), 8.34(1H, d, J = 2.4Hz), 8.49(2H, d, J = 7.2Hz), 8.93 (2H, d, J = 7.2Hz), 9.39(1H, d, J = 7.8Hz), 11.5(1H, brs).

(2) 84→82

化合物84(1.31g,0.987mmol)を塩化メチレン(13ml)とアニソール(1.31ml)に溶解し、-30℃に冷却し、2M塩化アルミニウムニトロメタン溶液5.0mlを加え、実施例50の(2)と同様の手法にて化合物82を無定形粉末として得た。収量98mg(12%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 0.87(3H, t, J = 7.5Hz), 1.40(2H, sept, J = 7.5Hz), 3.41, 3.49(2H, ABq, J = 17.4Hz), 5.04(1H, d , J = 5.0Hz), 5.14(2H, d, J = 6.9Hz), 5.58(1H, dd , J = 7.7, 5.0Hz), 5.81(1H, dt, J = 15.3, 6.9Hz), 6.18(1H, s), 6.23(1H, t, 7.5Hz), 6.7 6(2H, d, J = 8.9Hz), 6.9 8(2H, s), 7.26(1H, d, J = 15.3Hz), 7.93(1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 8.28(2H, d, J = 6.9Hz), 8.37(1H, d, J = 2.7Hz), 8.72(2H, d, J = 6.9Hz), 9.18(1 H, d, J = 7.7Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1762, 1626, 1601, 1527, 1489, 1389, 1301, 1158.

MS(ESI): 648^+ $(M-Na+2H)^+$

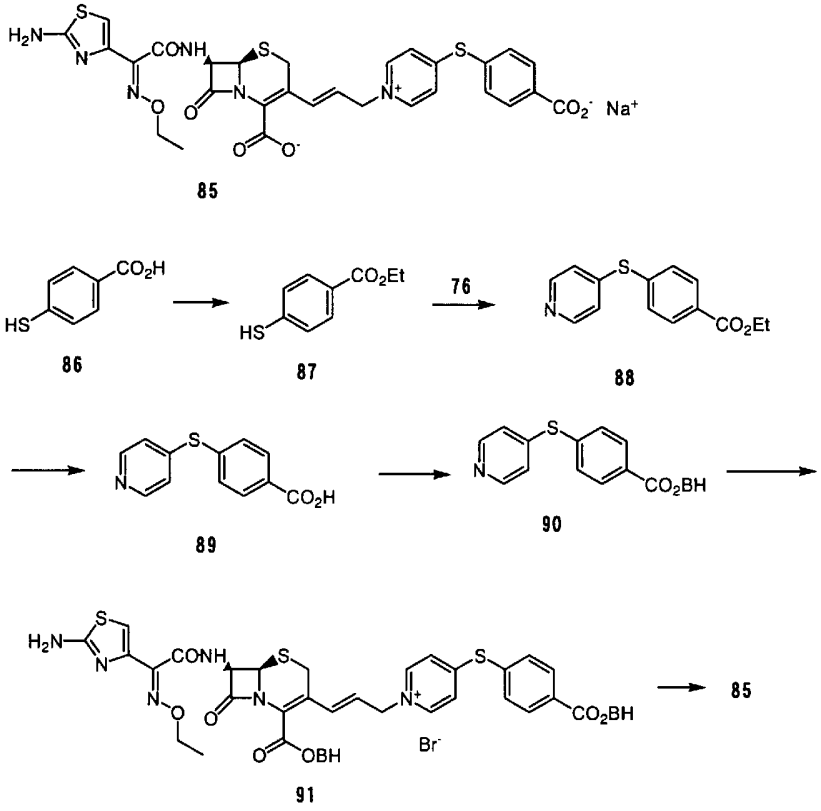
元素分析 $C_{31}H_{28}N_5O_7S_2Na\cdot4.5\,H_2O\cdot0.6NaHCO_3$

計算値: C,47.37; H,4.73; N, 8.74; S, 8.00; Na 4.59 (%)

実験値: C,47.22; H,4.64; N, 8.99; S, 8.41; Na 4.74 (%)

実施例62

[0086] [化108]



(1) 86→87

化合物86(1.54g,10.0mmol)をエタノール(15ml)に懸濁させ、濃硫酸(0.15ml)を加えて還流下22時間撹拌した。エタノールを減圧留去し、水、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、シリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン:酢酸エチル＝1:1で溶出し、目的のフラクションを濃縮して、化合物87を油状物質として得た。収量1.72g(94%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.31(3H, t, J = 7.2Hz), 4.29(2H, q, J = 7.2 Hz), 6.05(1H, s), 7.43(2H, d, J = 8.2Hz), 7.81(2H, d, J = 8.2Hz).

(2) 76+87→88

4-ブロモピリジン塩酸塩76(2.21g,11.4mmol)をジエチルエーテル/2N NaOHに溶解し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ジメチルホルムアミド(15ml)を加えてジエチルエーテルを減圧留去し、氷冷下にて化合物87(2.07g,11.4mmol)、$LiBHEt_3$ 1Mテトラヒドロフラン溶液(12.6ml)を

加えて室温にて50分撹拌した。酢酸エチル、水中に反応液を注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付して、ヘキサン:酢酸エチル＝1:1で溶出した。目的のフラクションを濃縮し、化合物88を油状物質として得た。収量2.00g(82%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.42(3H, t, J = 7.2Hz), 4.41(2H, q, J = 7.2 Hz), 7.05(2H, d, J = 6.3Hz), 7.58(2H, d, J = 8.7Hz), 8.09(2H, d, J = 8.7Hz), 8.42(2H, d, J = 6.3Hz).

(3) 88→89

化合物88(1.06g,4.10mmol)より実施例49の(1)と同様の手法にて化合物89を無色結晶として得た。収量717mg(76%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.17(2H, d, J = 6.0Hz), 7.64(2H, d, J = 8.4Hz), 8.02(2H, d, J = 8.4Hz), 8.44(2H, d, J = 6.0Hz), 13.0(1H, brs).

(4) 89→90

化合物89(578mg,2.50mmol)より、実施例56の(1)と同様の手法にて化合物90を淡褐色結晶として得た。収量892mg(90%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 6.99(1H, s), 7.20(2H, d, J = 6.2Hz), 7.29-7.56(10H, m), 7.69 (d, 2H, J = 8.4Hz), 8.18(2H, d, J = 8.4Hz), 8.45(2H, d, J = 6.2Hz).

(5) 90→91

化合物9(675mg、1.00mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(126mg、1.50mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、化合物90(398mg,1.00mmol)と混合し、臭化ナトリウム(309mg、3.00mmol)を加えて、室温で8時間30分攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物91を無定形粉末として得た。収量970mg(90%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J = 7.2Hz), 3.61, 3.85(2H, ABq, J = 17.6Hz), 4.10(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.14(2H, d, J = 6.9Hz), 5.28(1H, d, J = 5.1Hz), 5.92(1H, dd, J = 8.1, 5.1Hz), 6.32(1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz), 6.75(1H, s), 6.86(1H, d, J = 15.9Hz), 6.92(1H, s), 7.11(1H, s), 7.24-7.58(m, 22H), 7.70(2H, d, J = 7.4Hz), 7.87 (2H, d, J

= 8.7Hz), 8.31(2H, d, J = 8.7Hz), 8.61(2H, d, J = 7.4Hz), 9.65(1H, d, J = 8.1Hz).

(6) 91→85

化合物91(958mg,0.888mmol)を塩化メチレン(5.8ml)とアニソール(0.958ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.9mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物85を粉末として得た。収量228mg(33%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.0Hz), 3.37, 3.45(2H, ABq, J = 17.1Hz), 4.09(2H, q, J = 7.0Hz), 5.01(1H, d, J = 4.8Hz), 5.17(2H, d, J = 6.9Hz), 5.58(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 5.75(1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz), 6.71(1H, s), 7.21(1H, d, J = 15.9Hz), 7.22(2H, s), 7.56(2H, d, J = 8.4Hz), 7.58(2H, d, J = 7.2Hz), 8.03(2H, d, J = 8.4Hz), 8.64(2H, d, J = 7.2Hz), 9.51(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 1764, 1625, 1594, 1560, 1538, 1384, 1105, 1036.

MS(ESI): 667$^+$ $(M-Na+2H)^+$

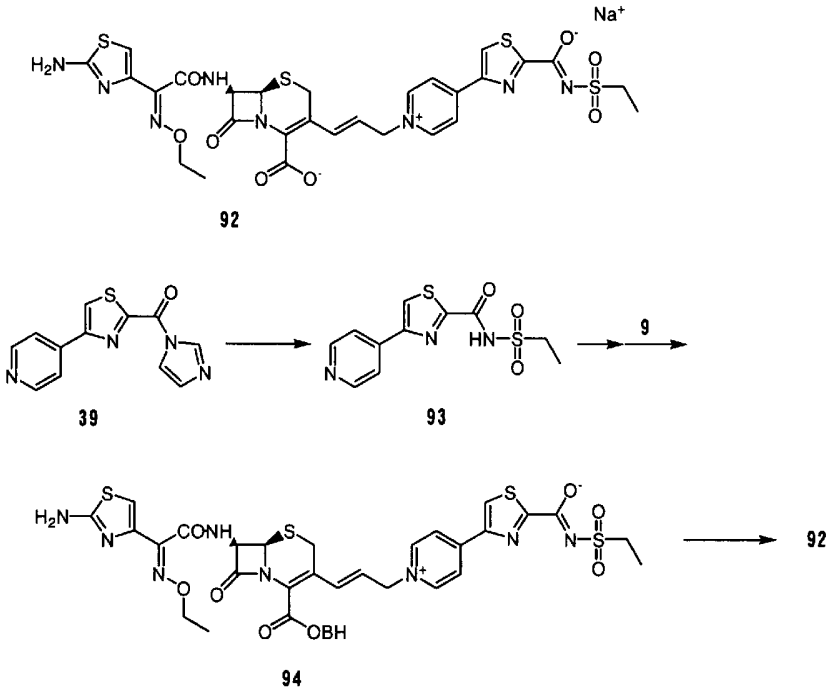
元素分析 $C_{29}H_{25}N_6O_7S_3Na \cdot 4.5\,H_2O \cdot 0.1NaHCO_3$

計算値: C,44.91; H,4.42; N,10.80; S, 12.36; Na 3.25 (%)

実験値: C,44.95; H,4.38; N,10.95; S, 12.19; Na 3.25 (%)

実施例63

[0087] [化109]



(1) 39→93

化合物39(308mg,1.20mmol)、エタンスルホンアミド(131mg,1.20mmol)より実施例46の(1)と同様の手法にて化合物93を無色結晶として得た。収量282mg(83%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.28(3H, d, J = 7.2Hz), 3.47(2H, q, J = 7.2Hz), 8.22(2H, d, J = 5.6 Hz), 8.76(2H, d, J = 5.6 Hz), 8.91(1H, s).

(2) 93→94

化合物93(333mg,1.12mmol)をメタノール中に懸濁し、ナトリウムメトキシドメタノール溶液をpH=8.9となるまで滴下して、得られた溶液を減圧濃縮して、93のナトリウム塩を得た。化合物9(756mg、1.12mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(141mg、1.68mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、93のナトリウム塩と混合し、臭化ナトリウム(346mg,3.36mmol)を加えて、室温で4時間15分攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物94を無定形粉末として得た。収量836mg(83%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.13(3H, t, J = 7.4Hz), 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.10(2H, q, J = 7.4 Hz), 3.65, 3.91(2H, ABq, J = 17.6Hz), 4.10(2H, q, J = 7.2Hz), 5.27(2H, d, J = 6.6Hz), 5.29(1H, d, J = 4.8Hz), 5.92(1H, dd, J = 8.3, 4.8Hz), 6.43(1H, dt, J = 15.8, 6.6Hz), 6.75(1H, s), 6.87(1H, d, J = 15.8Hz), 6.92(1H, s), 7.24(2H, s), 7.24-7.52(m, 10H), 8.59(2H, d, J = 6.9Hz), 8.97(2H, d, J = 6.9Hz), 9.01(1H, s), 9.65(1H, d, J = 8.3Hz).

(3) 94→92

化合物94(829mg,0.873mmol)を塩化メチレン(5 ml)とアニソール(0.83ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.5mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物92を粉末として得た。収量386mg(50%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.13(3H, t, J = 7.5Hz), 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.09(2H, q, J = 7.5Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 16.5Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.05(1H, d, J = 5.0Hz), 5.27(2H, d, J = 7.2Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.1, 5.0Hz), 5.87(1H, dt, J = 15.9,

6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 8.59(2H, d, J = 7.1Hz), 9.02(2H, d, J = 7.1Hz), 8.98(1H, s), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz).

I R (KBr) cm^{-1}:3422, 1764, 1636, 1600, 1531, 1388, 1341, 1255, 1218, 1113, 1035, 827.

MS(ESI): 733^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

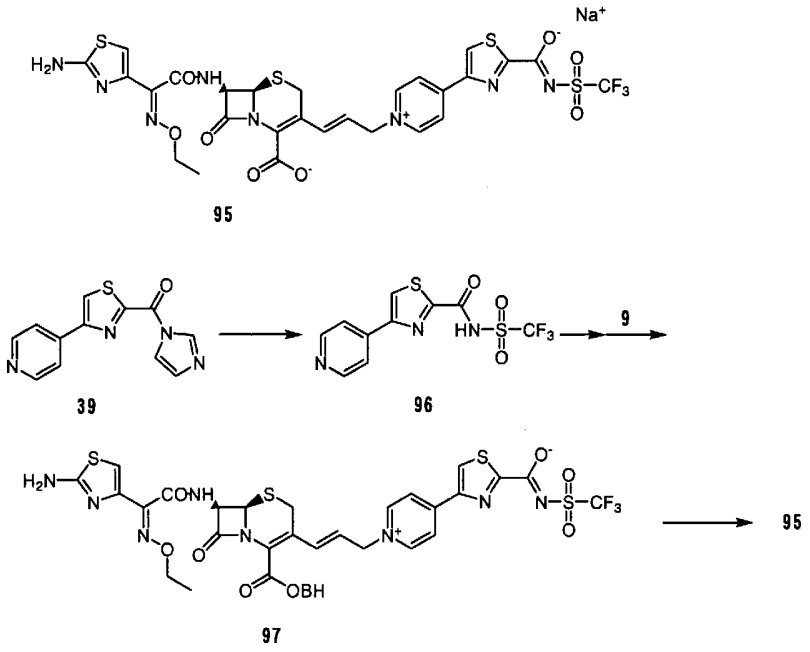
元素分析 $C_{28}H_{27}N_8O_8S_4Na\cdot3.8H_2O\cdot0.1NaHCO_3$

計算値: C, 40.58; H, 4.21; N, 13.47; S, 15.42; Na, 3.04 (%)

実験値: C, 40.71; H, 4.15; N, 13.60; S, 15.15; Na, 3.08 (%)

実施例64

[0088] [化110]



(1) 39→96

化合物39(308mg,1.20mmol)、トリフルオロメタンスルホンアミド(179mg,1.20mmol)より実施例46の(1)と同様の手法にて化合物96を無色結晶として得た。収量282mg(90%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.55(2H, d, J = 6.4Hz), 8.97(2H, d, J = 6.4Hz), 9.02(1H, s).

(2) 96→97

化合物96(358mg,1.06mmol)をメタノール中に懸濁し、ナトリウムメトキシドメタノール溶液をpH=8.2となるまで滴下して、得られた溶液を減圧濃縮して、96のナトリウム塩を

得た。化合物9(715mg、1.06mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(134mg、1.59mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、96のナトリウム塩と混合し、臭化ナトリウム(327mg,3.18mmol)を加えて、室温で4時間35分攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物97を無定形粉末として得た。収量943mg(95%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.0Hz), 3.65, 3.90(2H, ABq, J = 17.6Hz), 4.10(2H, q, J = 7.0Hz), 5.28(2H, d, J = 6.9Hz), 5.29(1H, d, J = 4.7Hz), 5.92(1H, dd, J = 8.3, 4.7Hz), 6.42(1H, dt, J = 16.1, 6.9Hz), 6.75(1H, s), 6.87(1H, d, J = 16.1Hz), 6.92(1H, s), 7.24(2H, s), 7.24-7.53(m, 10H), 8.60(2H, d, J = 7.1Hz), 8 .98(2H, d, J = 7.1Hz), 9.10(1H, s), 9.65(1H, d, J = 8.3Hz).

(3) 97→95

化合物97(933mg,0.994mmol)を塩化メチレン(5.6 ml)とアニソール(0.93ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.8mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物95を粉末として得た。収量270mg(31%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 16.5Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.28(2H, d, J = 7.0Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.3, 4.8Hz), 5.86(1H, dt, J = 15.8, 7.0Hz), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.31(1H, d, J = 15.8Hz), 8.61(2H, d, J = 6.9Hz), 9.04(2H, d, J = 6.9Hz), 9.08(1H, s), 9.54(1H, d, J = 8.3Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3422, 1764, 1636, 1600, 1531, 1388, 1341, 1255, 1218, 1113, 1035, 827.

MS(ESI): 773$^+$ $(M-Na+2H)^+$

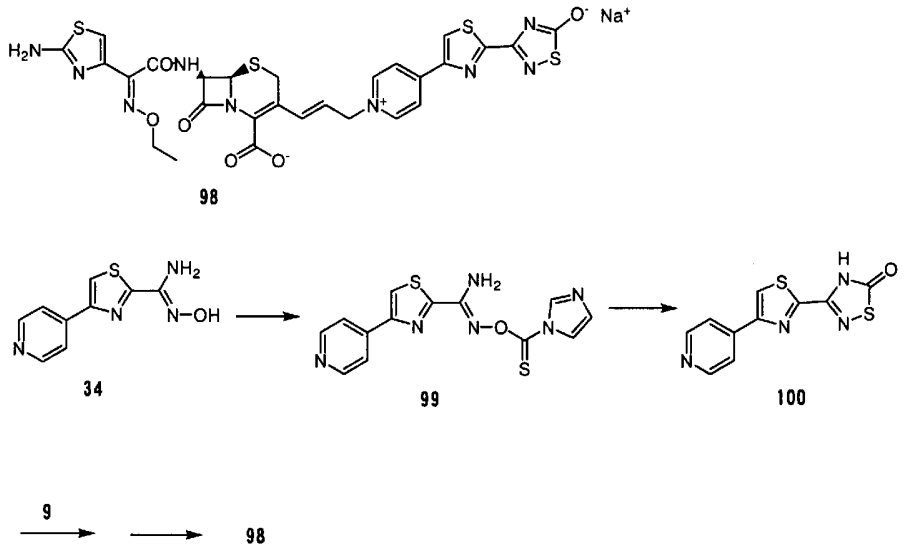
元素分析 $C_{27}H_{22}F_3N_8O_8S_4Na\cdot3.8H_2O\cdot0.3NaHCO_3$

計算値: C, 37.52; H, 3.26; F, 6.52; N, 12.82; S, 14.67; Na, 3.42 (%)

実験値: C, 37.71; H, 3.37; F, 6.14; N, 13.02; S, 14.79; Na, 3.29 (%)

実施例65

[0089] [化111]



(1) 34→99

化合物34(1.758g,7.98mmol)をジメチルホルムアミド(18ml)中に懸濁させ、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(1.56g,8.78mmol)を加え、1時間20分撹拌した。水を加え、析出した沈殿をろ過し、減圧乾燥して化合物99を淡褐色結晶として得た。収量2.44g(93%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.13(1H, dd, J = 1.7, 1.2Hz), 7.84(2H, s), 8.05(1H, t, J = 1.7 Hz), 8.08(2H, d, J = 6.3Hz), 8.67-8.74(4H, m).

(2) 99→100

化合物99(2.428g,7.349mmol)より、テトラヒドロフラン(24ml)中に懸濁させ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯塩(4.62ml,36.7mmol)を室温で滴下し、室温で1時間45分、70℃で1時間撹拌した。半量になるまで減圧濃縮し、水、ついで飽和$NaHCO_3$水を加えてpH=3.5とした。生じた沈殿をろ過し、減圧乾燥して化合物100を淡黄色結晶として得た。収量2.07g(107%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.34(2H, d, J = 5.6Hz), 8.88(2H, d, J = 5.6Hz), 8.97(1H, s).

(3) 100→98

化合物100(394mg,1.50mmol)をメタノール中に懸濁し、ナトリウムメトキシドメタノール溶液でpH=8.3に調整し、得られた溶液を減圧濃縮して、100のナトリウム塩を得た。化

合物9(1.012mg、1.50mmol)をジクロロメタン(15ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(189mg、1.80mmolを水15mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、100のナトリウム塩と混合し、臭化ナトリウム(463mg,4.50mmol)を加えて、室温で3時間20分攪拌した。反応液を5%食塩水(45ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して4級塩を含む無定形粉末を得た。これを塩化メチレン(7.2ml)とアニソール(1.20ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 3.6mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物98を粉末として得た。収量46mg(4%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.42, 3.50(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.04(1H, d, J = 4.8Hz), 5.27(2H, d, J = 6.3Hz), 5.59(1H, dd, J = 8.4, 4.8Hz), 5.86(1H, dt, J = 15.6, 6.3Hz), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.6Hz), 8.60(2H, d, J = 6.9Hz), 9.04(2H, d, J = 6.9Hz), 9.54(1H, d, J = 8.4Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3419, 1762, 1633, 1604, 1532, 1387, 1158, 1036.

MS(ESI): 698^+ $(M-Na+2H)^+$

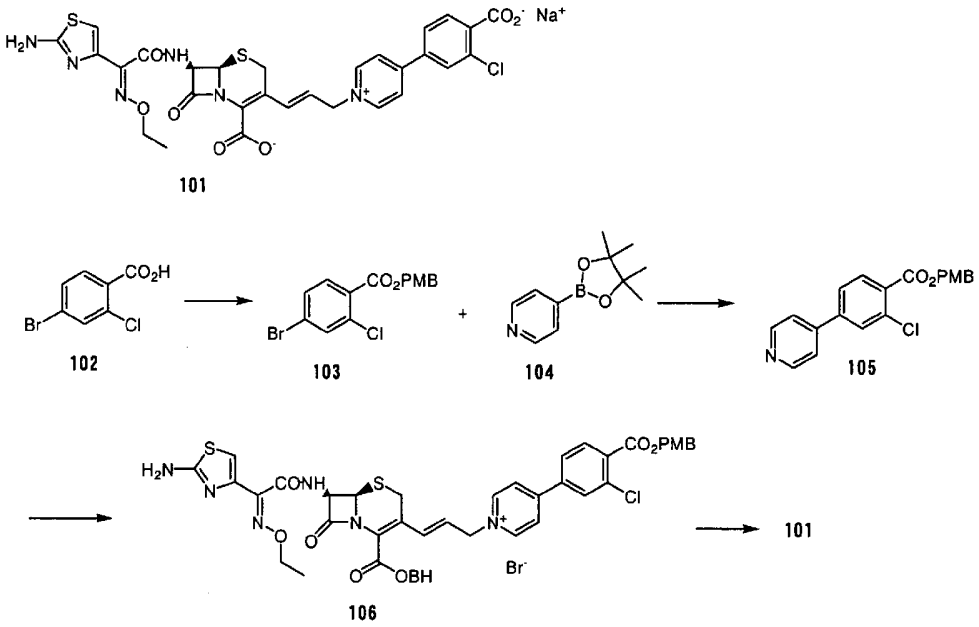
元素分析 $C_{27}H_{22}N_9O_5S_4Na\cdot5.2\,H_2O\cdot0.4NaHCO_3$

計算値: C, 38.85; H, 3.90; N, 14.88; S, 15.14; Na, 3.80 (%)

実験値: C, 39.06; H, 3.95; N, 14.73; S, 14.64; Na, 3.81 (%)

実施例66

[0090] [化112]



(1) 102→103

化合物102(789mg,3,35mmol)をジメチルホルムアミド(8ml)中に溶解し、炭酸カリウム(509mg,3.69mmol)、さらにp-メトキシベンジルブロミド(741mg,3.69mmolのジメチルホルムアミド(2ml)溶液)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物を水、酢酸エチル中にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、化合物103を液状物質として得た。収量1.18g(99%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.82(3H, s), 5.30(2H, s), 6.91(2H, d, J = 8.7Hz), 7.38(2H, d, J = 8.7Hz), 7.42(1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz), 7.63(1H, d, J = 2.1Hz), 7.71(1H, d, J = 8.4Hz).

(2) 103→105

化合物103(1.154g,3,439mmol)、化合物104(917mg, 4.47mmol)、燐酸カリウム(2.19g,10.3mmol)をジオキサン(12ml)中に懸濁させ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(199mg,0.172mmol)を加え、マイクロウェーブ照射した(120℃x15分)。反応液を水、酢酸エチル中にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:3で溶出した。目的のフラクションを濃縮し、化合

物105を無色結晶として得た。収量787mg(65%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.83(3H, s), 5.34(2H, s), 6.93(2H, d, J = 8.7Hz), 7.42(2H, d, J = 8.7Hz), 7.48(2H, d, J = 6.2 Hz), 7.54(1H, dd, J = 8.3, 1.8Hz), 7.71(1H, d, J = 1.8Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.71(2H, d, J = 6.2 Hz).

(3) 105→106

化合物9(675mg、1.00mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(126mg、1.50mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、化合物105(354mg,1.00mmol)と混合し、臭化ナトリウム(309mg、3.00mmol)を加えて、室温で2時間20分攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物106を無定形粉末として得た。収量874mg(84%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.64, 3.90(2H, ABq, J = 17.4Hz), 3.77(3H, s), 4.10(2H, q, J = 6.9 Hz), 5.29(1H, d, J = 5.1Hz), 5.32(2H, d, J = 6.6Hz), 5.34(2H, s), 5.92(1H, dd, J = 8.1, 5.1Hz), 6.43(1H, dt, J = 15.9, 6.6Hz), 6.75(1H, s), 6.92(1H, d, J = 15.9Hz), 6.92(1H, s), 6.98(2H, d, J = 8.7Hz), 7.21-7.58(15H, m), 8.12(1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 8.31(1H, d, J = 1.8Hz), 8.61(2H, d, J = 7.1Hz), 9.09(2H, d, J = 7.1Hz), 9.65(1H, d, J = 8.1Hz).

(4) 106→101

化合物106(868mg,0.837mmol)を塩化メチレン(5.2 ml)とアニソール(0.87ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.6mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物101を粉末として得た。収量167mg(26%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.1Hz), 3.41, 3.49(2H, ABq, J = 17.1Hz), 4.09(2H, q, 7.1Hz), 5.04(1H, d, J = 5.1Hz), 5.27(2H, d, J = 7.2Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.3, 5.1Hz), 5.86(1H, dt, J = 16.1, 7.2Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.30(1H, d, J = 16.1Hz), 7.44(1H, d, J = 8.1Hz), 7.88(1H, dd, J = 8.1, 1.7Hz), 8.00(1H, d, J = 1.7Hz), 8.10(2H, d, J = 6.8Hz), 9.01(2H, d, J = 6.8Hz), 9.54(1H, d, J = 8.3Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 1764, 1634, 1598, 1531, 1386, 1298, 1158, 1035.

MS(ESI): 669^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

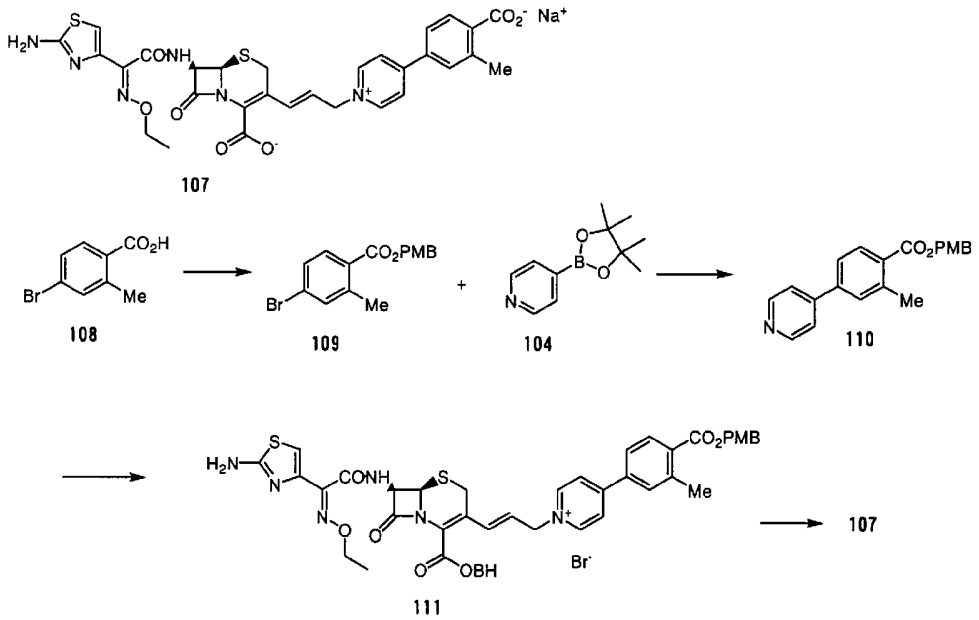
元素分析 $C_{29}H_{24}ClN_{6}O_{7}S_{2}Na\cdot 4.8H_{2}O$

計算値: C, 44.79; H, 4.36; N, 10.81; S, 8.25; Na, 2.96 (%)

実験値: C, 44.83; H, 4.24; N, 10.90; S, 8.27; Na, 3.21 (%)

実施例67

[0091] [化113]



(1) 108→109

化合物108(645mg,3.00mmol)より実施例66の(1)と同様の手法にて化合物109を液状物質として得た。収量923mg(92%)

^{1}H-NMR ($CDCl_{3}$) : 2.57(3H, s), 3.82(3H, s), 5.26(2H, s), 6.91(2H, d, J = 8.7Hz), 7.33-7.41(4H, m), 7.78(1H, d, J = 8.4Hz).

(2) 109→110

化合物109(874mg,2.60mmol)より、実施例66の(2)と同様の手法にて化合物110を無色結晶として得た。収量721mg(83%)

^{1}H-NMR ($CDCl_{3}$) : 2.68(3H, s), 3.83(3H, s), 5.33(2H, s), 6.93(2H, d, J = 8.9Hz), 7.41(2H, d, J = 8.9Hz), 7.45-7.53(4H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.7Hz), 8.68(2H, d, J = 6.0 Hz).

(3) 110→111

化合物9(675mg、1.00mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(126mg、1.50mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、化合物110(333mg,1.00mmol)と混合し、臭化ナトリウム(309mg、3.00mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物111を無定形粉末として得た。収量877mg(86%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.1Hz), 2.63(3H, s), 3.64, 3.90(2H, ABq, J = 18.2Hz), 3.77(3H, s), 4.10(2H, q, J = 7.1Hz), 5.27-5.37(5H, m), 5.92(1H, dd, J = 8.3, 4.8Hz), 6.44(1H, dt, J = 15.3, 6.6Hz), 6.75(1H, s), 6.92(1H, d, J = 15.3Hz), 6.92(1H, s), 6.98(2H, d, J = 8.7Hz), 7.22-7.57(15H, m), 7.95-8.07(2H, m), 8.56(2H, d, J = 7.1Hz), 9.05(2H, d, J = 7.1Hz), 9.65(1H, d, J = 8.3Hz).

(4) 111→107

化合物111(868mg,0.855mmol)を塩化メチレン(5.2 ml)とアニソール(0.87ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.6mlを加え、実施例41の(2)と同様の手法にて、化合物107を粉末として得た。収量248mg(38%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.1Hz), 2.52(3H, s), 3.41, 3.49(2H, ABq, J = 17.1Hz), 4.09(2H, q, J = 7.1Hz), 5.04(1H, d, J = 5.0Hz), 5.26(2H, d, J = 6.8Hz), 5.59(1H, dd, J = 8.0, 5.0Hz), 5.86(1H, dt, J = 15.6, 6.8Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.6Hz), 7.53(1H, d, J = 7.8Hz), 7.72-7.78(2H, m), 8.45(2H, d, J = 7.2Hz), 8.96(2H, d, J = 7.2Hz), 9.54(1H, d, J = 8.0Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1765, 1633, 1586, 1531, 1385, 1159, 1035.

MS(ESI): 649^+ $(M-Na+2H)^+$

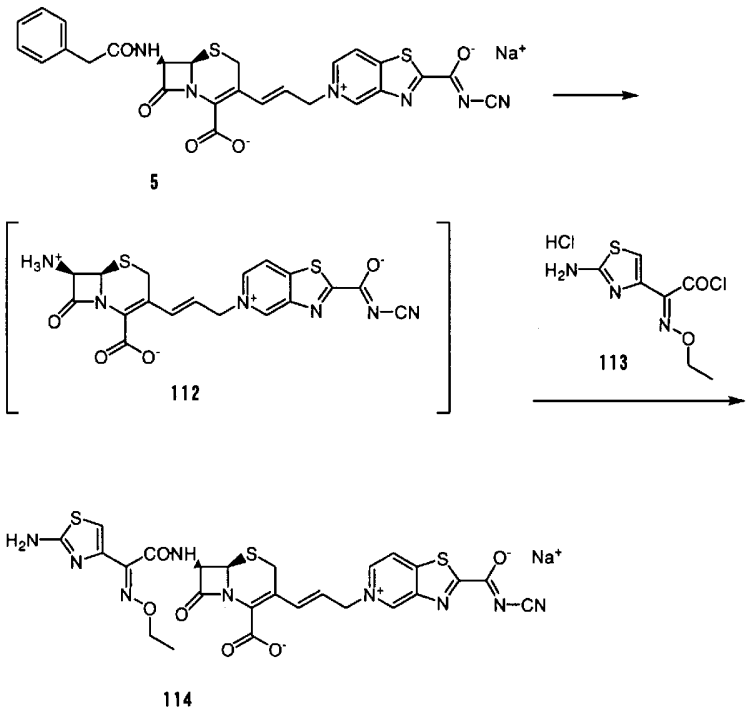
元素分析 $C_{30}H_{27}N_6O_7S_2Na \cdot 4.7\,H_2O$

計算値: C, 47.70; H, 4.86; N, 11.13; S, 8.49; Na, 3.04 (%)

実験値: C, 47.66; H, 4.63; N, 11.36; S, 8.28; Na, 2.85 (%)

実施例68

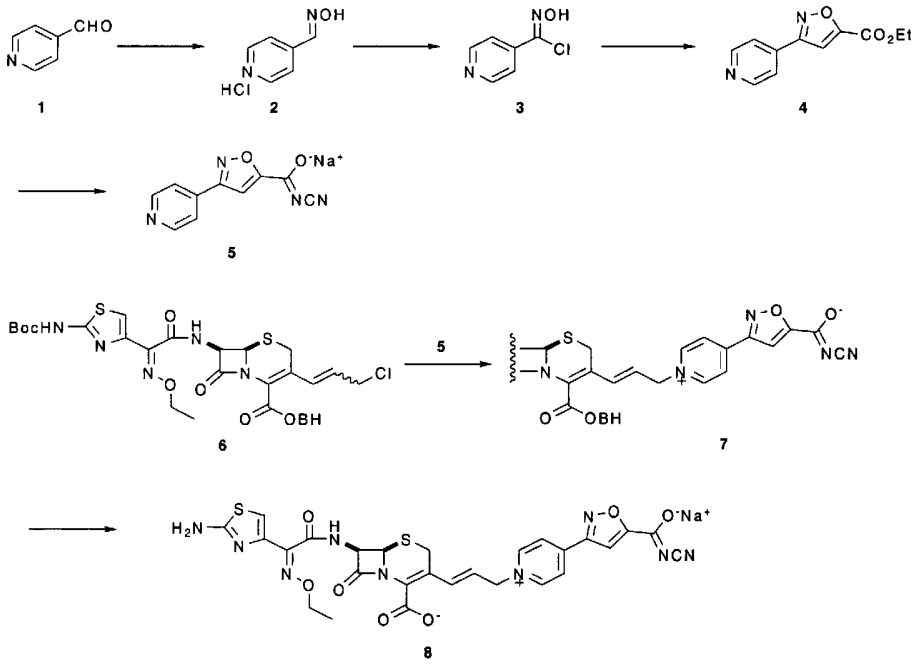
[0092] [化114]



化合物5(130mg,力価0.195mmol)を水(5.2ml)に溶解し、5%$NaHCO_3$水でpH=7.2に調整した。これにPenicillin G amidase (carrier fixed, 146U)(44.5mg)を加え、5%$NaHCO_3$水でpHを7-8に調整しながら、室温で3時間撹拌した。Amidaseを濾別し、水(3ml)洗いしたのち、0.2N HClでpH=6.5とし、アセトニトリル(4ml)を添加した。これに化合物113(79.0mg,0.293mmol)を10分毎に15.8mgずつ5回に分けて加えた。アセトニトリルを減圧留去し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付して、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物114を粉末として得た。収量104mg(見かけ81%)

実施例69

[0093] [化115]



(1) 1→2

1(27.6 g)のメタノール(500 mL)溶液に氷浴撹拌下ヒドロキシルアミン塩酸塩(17.9 g)を加えた。室温まで自然昇温させ、さらに室温で2時間撹拌した。終夜静置後メタノールを減圧留去しEt_2O(400 mL)を加えて結晶性の沈殿を吸引濾取した。減圧乾燥後化合物2(39.6g, 収率100%)を淡桃色結晶として得た。

^{1}H-NMR (DMSO) δ : 8.11 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.41 (2H, s), 8.87 (2H,q, J = 6.9 Hz), 12.7 (1H, brs).

(2) 2→3

2(39.8 g)のDMF(500 mL)溶液に室温でN-クロロコハク酸イミド(33.4 g)を加えた。室温で3時間撹拌後、-20℃庫で終夜静置した。DMFを減圧留去し水(500 mL)加えて氷浴にて冷却した。pHを3.5付近に調整し沈殿を吸引濾取した。減圧乾燥後化合物3(30.9 g, 収率79%)を淡黄色の粉末として得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.77 (2H, d, J = 5.1 Hz), 8.71 (2H, brs), 13.0 (1H, s).

(3) 3→4

3(34.91 g)のTHF(400 mL)溶液に氷浴撹拌下プロピオール酸エチル(45.2 mL)を加えた後、トリエチルアミン(37.3 mL)のTHF(300 mL)を5時間かけて滴下した。氷冷で1時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水(100 mL)、水(200 mL)、酢酸エチル(500 mL)

を加えて減圧下有機層を約300mL(有機層として)まで濃縮した。酢酸エチル(300 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。この有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(ヘキサン-酢酸エチル)し化合物4(28.0 g, 収率57%)を淡茶色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.31 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.77 (2H, d, J = 6.0 Hz).

(4) 4→5

4(27.96 g)のメタノール(300 mL)溶液に氷浴撹拌下シアナミドのモノナトリウム塩(9.84 g)を加えた。室温で1.5時間撹拌後、メタノールを約50mLまで減圧濃縮した。イソプロパノール(300 mL)を加えて沈殿を吸引濾取した。減圧乾燥後、化合物5(31.5 g, 収率82%)を淡茶色の粉末として得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.43 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.73 (2H, d, J = 6.0 Hz).

(5) 6→7→8

窒素雰囲気下、化合物6 (4.36 g, 5.0 mmol)のジメチルホルムアミド (15 mL)溶液に臭化ナトリウム (2.57 g, 25 mmol)を加え、室温下6時間攪拌した。この反応液に化合物5(984 mg, 4.17 mmol)を加えさらに6時間攪拌した。ジメチルホルムアミド(10 mL)を加えて希釈しあらかじめ氷浴にて冷却した撹拌下の5%食塩水(180 mL)に注加した。同温で20分撹拌後、沈殿を吸引濾取し、減圧下五酸化リンを用いて乾燥して、黄土色粉末状の粗生成物7(4.57 g)を得た。この粗生成物を塩化メチレン(60 mL)に溶解し、窒素雰囲気下アニソール (3.26 mL, 30 mmol)を加え-4 0℃に冷却した。-40℃下、塩化チタニウム(IV) (2.0M 塩化メチレン溶液, 15 mL, 30 mmol)を滴下した後、- 20℃で1時間攪拌した。この反応液を氷浴攪拌下の水 (200 mL)に注ぎ、ジイソプロピルエーテル(150 mL)を加えた。析出物を吸引濾取して得られた沈殿を重曹水で溶解させHP20ssカラムクロマトグラフィーに付して集めた分画(水ーアセトニトリル)を減圧濃縮し、さらにODSカラムクロマトグラフィーにより精製、濃縮、凍結乾燥した。化合物8 (520 mg, 収率14%)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.1), 3.67 (2H, s), 4.22 (2H,q, J = 7.1), 5.26 (1

H, d, J = 4.5 Hz), 5.37 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.92 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.47 (1H, s), 8.47 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.99 (2H, d, J = 6.6).

IR (KBr) cm^{-1}: 3411, 2982, 2171, 1763, 1607, 1561, 1532, 1475, 1439, 1389, 1357, 1299, 1201, 1150, 1091, 1034, 1000.

MS(ESI): 650^{+} $(M - Na + 2H)^{+}$

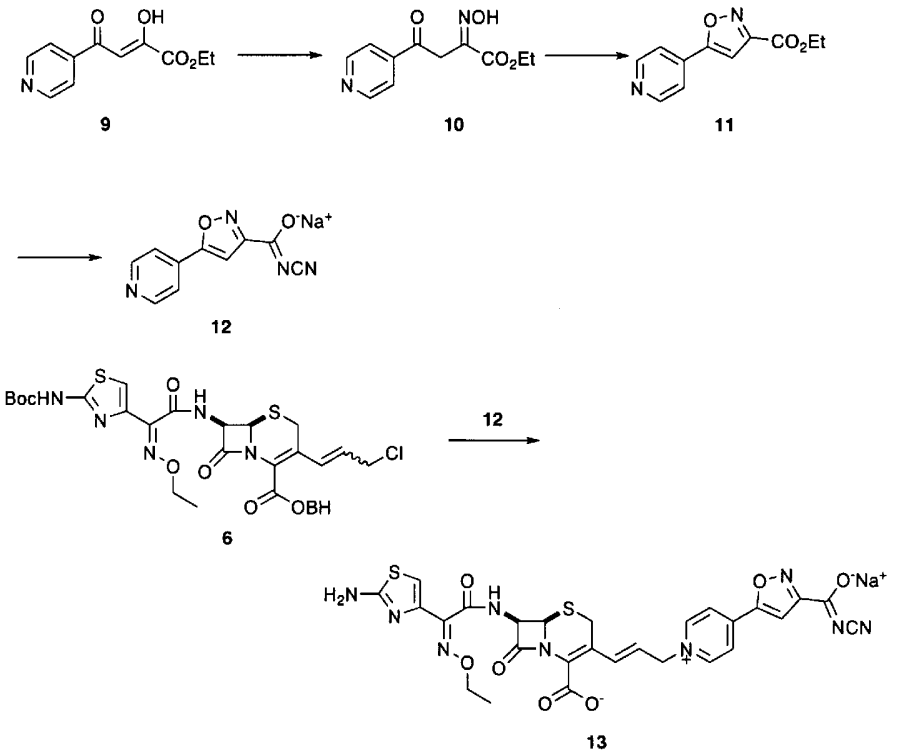
元素分析 $C_{27}H_{22}N_{9}NaO_{7}S_{2}\cdot 4.9H_{2}O$

計算値: C,42.67 ; H,4.22 ; N,16.59 ; S,8.44 ; Na,3.03 (%)

実験値: C,42.60 ; H,4.03 ; N,16.41 ; S,9.04 ; Na,3.46 (%)

実施例70

[0094] [化116]



(1) 9→10

化合物9(14.9 g, 67.4 mmol)のメタノール(180 mL)溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(97 %)(9.96g, 134.7 mmol)を加え、室温にて1時間撹拌した。メタノールを減圧留去した後に2規定水酸化ナトリウムを加えてpHを3付近に調整した。酢酸エチルで2回抽

出し、有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。化合物10(13.68g, 収率86%)を橙色油状物質として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.37 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.24 and 3.54 (2H, ABq, J = 18.3 Hz), 4.36 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.45 (2H, d, J = 4.8 Hz).

(2) 10→11

化合物10(13.9 g, 56.1 mmol)の酢酸エチル(100 mL)溶液に4規定HCl-AcOEt(14 mL, 56.1 mmol)を加えた。酢酸エチルを減圧留去し、残渣にジメチルアセトアミド(150 mL)を加え150℃にて3時間撹拌した。室温まで冷却後、終夜静置した。ジメチルアセトアミドを減圧留去し酢酸エチル-飽和重曹水で抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル)で精製し化合物11(6.33 g, 収率52%)を無色の結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.49 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.80 (2H, d, J = 6.0 Hz).

(3) 11→12

化合物11(6.33g, 29 mmol)のメタノール(45 mL)溶液にシアナミド(1.28 g, 30.5 mmol)を加え、氷浴下、1.0N NaOMe/MaOH(30.5 mL, 30.5 mmol)を加えて室温まで昇温後、同温にて1時間撹拌した。減圧下メタノールを留去し、水(80 mL)を加え、1N HClでpHを3付近に調整した。沈殿を吸引濾取して減圧乾燥し、淡黄土色の粉末(4.32 g)を得た。この粉末にメタノール(70 mL)を加えた懸濁液に1N NaOMe/MeOH(29 mL)をpHを注意深く確認しながら加えた。メタノールを減圧濃縮しEt_2Oを加えて沈殿を吸引濾取し、化合物12(6.55 g, 収率96%)を無色の無定形粉末として得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.43 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.72 (2H, d, J = 6.3 Hz).

(4) 6→13

化合物6(4.3 g)と12(708mg, 3.0 mmol)を用い、実施例69の(5)と同様の方法で化合物13(405 mg, 収率18%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.67 (2H, s), 4.22 (2H,q, J = 7.1 Hz), 5

.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.35 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.11 (1H , dt, J = 6.6, 15.6 Hz), 6.93 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.51 (1H, s), 8.42 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.97 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3424, 2980, 2171, 1763, 1606, 1532, 1468, 1387, 1338, 1200, 1150, 1091, 1035.

MS(ESI): 650^{+} $(M - Na + 2H)^{+}$

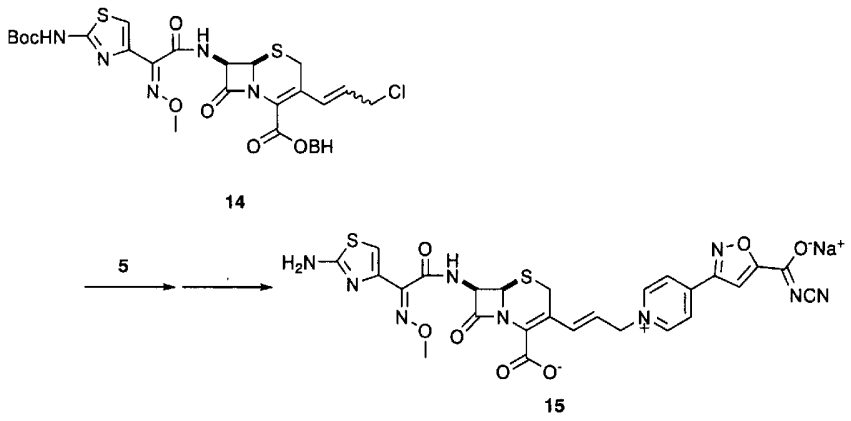
元素分析 $C_{27}H_{22}N_{9}NaO_{7}S_{2}\cdot 4.9\,H_{2}O$

計算値: C,43.71 ; H,4.05 ; N,16.99 ; S,8.64 ; Na,3.10 (%)

実験値: C,43.64 ; H,3.93 ; N,16.87 ; S,8.79 ; Na,3.35 (%)

実施例71

[0095] [化117]



化合物14(1.26g)と5(354 mg)を用い、実施例69の(5)と同様の方法で化合物15(152 mg, 収率14%)を得た。

^{1}H-NMR ($D_{2}O$) δ : 3.67 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.37 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.13 (1H, dt, J = 6.6, 15.9 Hz), 6.95 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.48 (1H, s), 8.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 9.00 (2H, d, J = 6 .9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3481, 2940, 2170, 1763, 1608, 1561, 1532, 1474, 1439 1356, 1212, 1175, 1149, 1036, 1001.

MS(ESI): 636^{+} $(M - Na + 2H)^{+}$

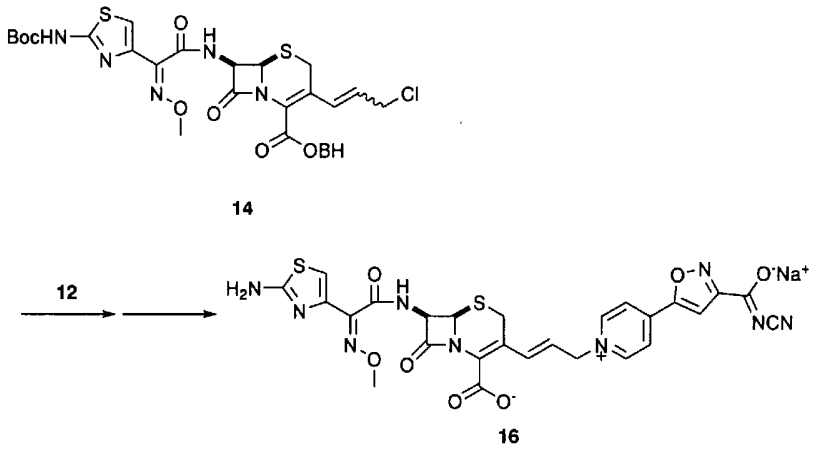
元素分析 $C_{26}H_{20}N_9NaO_7S_2 \cdot 4.4H_2O$

計算値: C,42.38 ; H,3.94 ; N,17.11 ; S,8.70 ; Na,3.12 (%)

実験値: C,42.30 ; H,3.91 ; N,17.04 ; S,8.92 ; Na,3.48 (%)

実施例72

[0096] [化118]



16

化合物14(1.26 g)と化合物12(354 mg)を用い、実施例69の(5)と同様の方法で化合物16(118 mg, 収率11%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.67 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.35 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.11 (1H, dt, J = 6.6, 15.6 Hz), 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.52 (1H, s), 8.42 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.97 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3422, 2940, 2171, 1763, 1606, 1532, 1467, 1389, 1338, 1214, 1179, 1149, 1036, 1000.

MS(ESI): $636^+ (M - Na + 2H)^+$

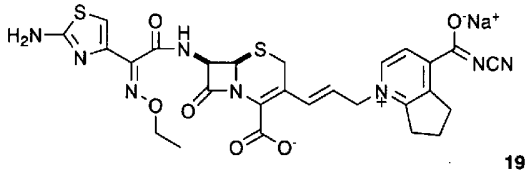
元素分析 $C_{26}H_{20}N_9NaO_7S_2 \cdot 3.2H_2O$

計算値: C,43.66 ; H,3.72 ; N,17.62 ; S,8.97 ; Na,3.21 (%)

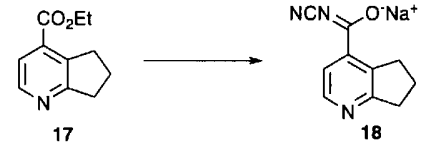
実験値: C,43.72 ; H,4.02 ; N,17.62 ; S,9.24 ; Na,3.32 (%)

実施例73

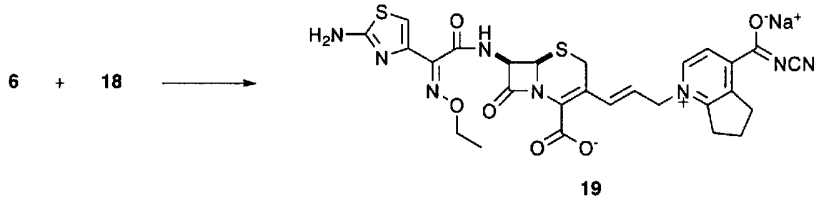
[0097] [化119]



19



17 18



19

(1) 17→18

Heterocycles 1998, 48, 1237の方法に従い合成した17(2.70 g)より、実施例69の(4)と同様の方法で化合物18(2.47 g, 収率84 %)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.97 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.14 - 3.19 (4H, m), 7.41 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.1 Hz).

(2) 6+18→19

6(1.31 g)と18(313 mg)を用いて実施例69の(5)と同様の方法で化合物19(122 mg, 11 %)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.30 (2H, m), 3.30 - 3.40 (4H, m), 3.62 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 6.9), 5.21 (1H, d, J = 6.3 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.00 (1H, dt, J = 6.3, 15.9 Hz), 6.98 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 6.3 Hz).

IR(KBr) cm^{-1}: 3424, 2976, 2164, 1763, 1607, 1568, 1532, 1444, 1374, 1297, 1198, 1165, 1090, 1035.

MS(ESI): 645^+ $(M - Na + 2H)^+$

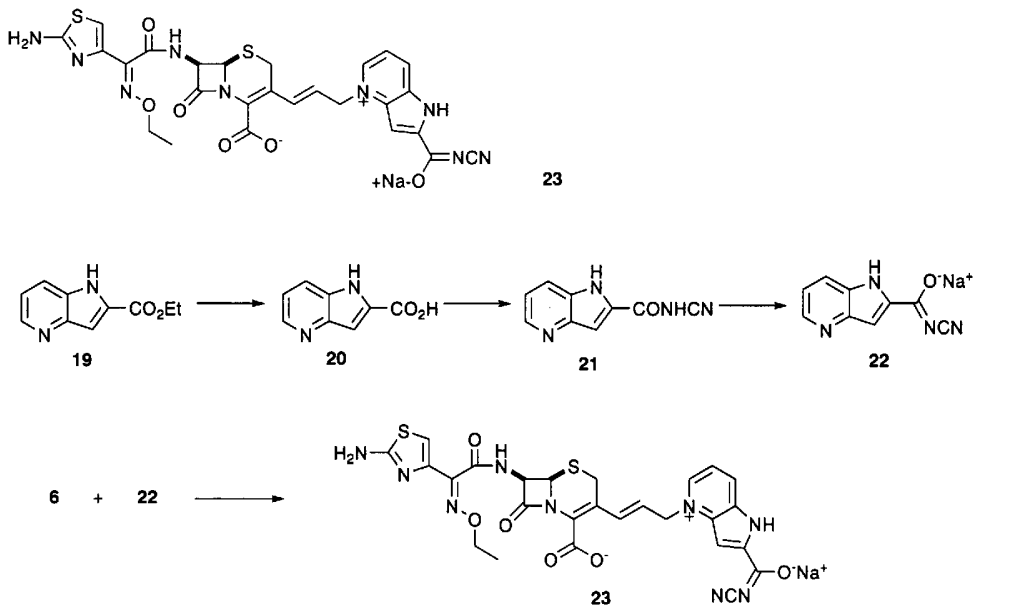
元素分析 $C_{27}H_{25}N_8NaO_6S_2 \cdot 3.7 H_2O$

計算値: C,45.59 ; H,4.59 ; N,15.75 ; S,9.02 ; Na,3.23 (%)

実験値: C,45.54 ; H,4.58 ; N,15.65 ; S,9.20 ; Na,3.46 (%)

実施例74

[0098] [化120]



(1) 19→20

化合物19(2.0 g, 10.5 mmol)のEtOH(30 mL)溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液(26.3 mL)を加えて室温で2時間撹拌した。5N 塩酸水溶液(10.5 mL)を加えた後、EtOHを減圧留去した。残渣に水(30 mL)を加えて氷冷し1N 塩酸水溶液を加えてpHを3付近に調整した。沈殿を吸引濾取、減圧乾燥し20(1.76 g, 収率100%)を淡茶色の粉末として得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.15 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J = 4.5, 8.4 Hz), 7.80 - 7.84 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 12.0 (1H, brs).

(2) 20→21

化合物20(1.76 g, 10.9 mmol)のDMF(20 mL)溶液にカルボニルジイミダゾール(1.94 g, 11.9 mmol)を加え、室温で1時間撹拌後、氷冷した。シアナミド(958mg, 22.8 mmol)のDMF(10 mL)溶液に氷冷下水素化ナトリウム(60%w/w, 912mg, 22.8mmol)を加え同温で20分撹拌した懸濁液を先の反応液に注加した。室温にて1時間撹拌後2N 塩酸(11.4 mL)を加え、減圧下DMFを留去した。残渣に水(60 mL)を加えて氷冷下撹拌し、

1N 塩酸水溶液を加えてpHを3付近に調整した。析出した沈殿を吸引濾取、減圧乾燥し21(1.18 g, 58 %)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.01 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 5.7, 8.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.7 Hz), 12.8 (1H, brs).

(3) 21→22

化合物21(1.18 g)のメタノール(7 mL)溶液に1.0N NaOMe/MeOH(4.5 mL)を加え濃縮乾固した。得られた淡桃色の粉末22を次反応に用いた。

(4)6+22→23

化合物6(872 mg)と22(208 mg)を用いて、実施例69の(5)と同様の方法で化合物23(87mg, 収率12%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.62 (2H, s), 4.22 (2H,q, J = 6.9 Hz), 5.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.43 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.15 (1H, dt, J = 6.3, 15.9 Hz), 6.87 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.93 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 6.0, 8.5 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.59 (1H, d, J = 6.0 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3409, 2984, 2164, 1762, 1664, 1592, 1532, 1460, 1335, 1201, 1160, 1122, 1091, 1036.

MS(ESI): 644$^+$ $(M + H)^+$

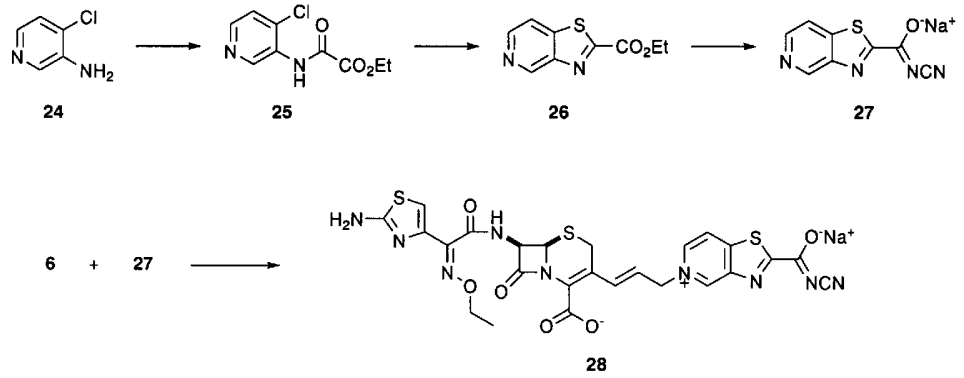
元素分析 $C_{26}H_{22}N_9NaO_6S_2 \cdot 4.3\,H_2O \cdot 0.2\,NaHCO_3$

計算値: C,42.65 ; H,4.21 ; N,17.08 ; S,8.69 ; Na,3.74 (%)

実験値: C,42.66 ; H,4.13 ; N,16.87 ; S,9.18 ; Na,3.77 (%)

実施例75

[0099] [化121]



(1) 24→25

化合物24(2.57 g, 20 mmol)のTHF(40 mL)溶液にトリエチルアミン(2.79 mL, 20 mmol)を加え氷浴にて冷却し撹拌した。この溶液にクロログリオキシル酸エチル(2.23 mL, 20 mmol)のTHF(20 mL)溶液を10分間かけて滴下した。室温まで昇温し、さらに同温で30分間撹拌後、酢酸エチル－水で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮、減圧乾燥した。化合物25(4.62g, 収率100%)を淡黄土色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.34 (1H, brs), 9.64 (1H, s).

(2) 25→26

化合物25(1.14g, 5.0 mmol)のトルエン(10 mL)溶液にLawesson試薬(2.43g, 6.0 mmol)を加え1時間還流した。室温まで冷却後、酢酸エチル-重曹水で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、化合物26(534 mg, 収率51%)を黄土色結晶として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.39 (3H, t, J = 6.9). 4.46 (2H, q, J = 6.9 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 0.9, 5.7 Hz), 8.67 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.51 (1H, d, J = 0.9 Hz).

(3) 26→27

化合物26(18.25 g, 87.6 mmol)のメタノール(300 mL)溶液に氷浴撹拌下、NaNHCN(5.89 g, 90.2 mmol)を加えた後、室温で2時間撹拌した。析出物を吸引濾取しイソプロパノール－エタノール混液で洗浄した。濾取物を減圧乾燥し化合物27(9.75g, 収率4

9%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 8.13 (1H, dd, J = 0.9, 5.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.29 (1H, d, J = 0.9 Hz).

(4) 6+27→28

6(689 mg)と27(149 mg)を用いて、実施例69の(5)と同様の方法で化合物28(35 mg, 収率7%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.67 (2H, s), 4.22 (2H,q, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.47 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.17 (1H, dt, J = 6.6, 15.6 Hz), 6.93 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.67 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.74 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.72 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3425, 2180, 1762, 1606, 1532, 1363, 1304, 1200, 1166, 1123, 1084, 1036.

MS(ESI): 662^+ $(M + H)^+$

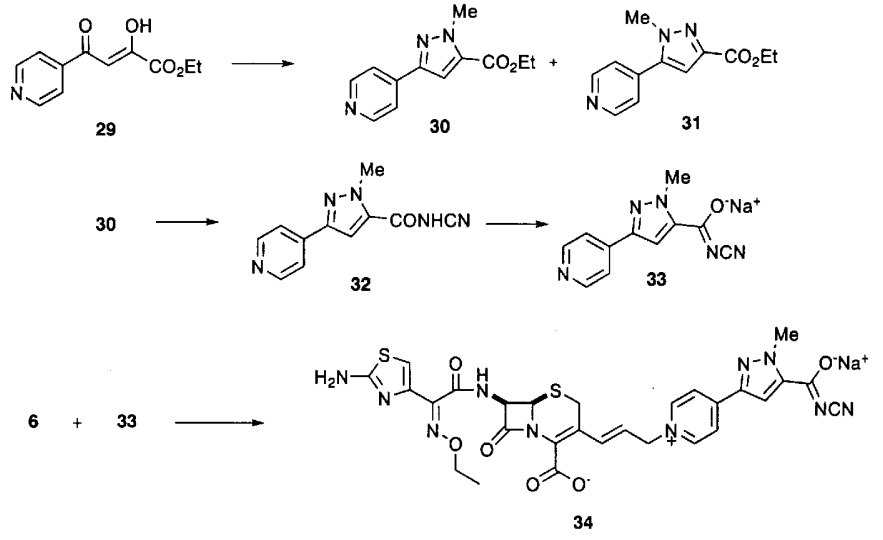
元素分析 $C_{25}H_{20}N_9NaO_6S_3 \cdot 3.9H_2O$

計算値: C,41.02 ; H,3.83 ; N,17.22 ; S,13.14 ; Na,3.14 (%)

実験値: C,40.98 ; H,3.72 ; N,17.21 ; S,13.11 ; Na,3.47 (%)

実施例76

[0100] [化122]



(1) 29→30, 31

濃塩酸(2 mL)、水(4 mL)の混合溶液を-30℃に冷却し、化合物29(2.21g, 10 mmol)、メチルヒドラジン(0.51 mL, 9.5 mmol)を順次加えた。室温まで昇温後80℃で1時間撹拌した。氷浴で冷却し1N NaOH水溶液を用いてpHを5付近に調整した。酢酸エチル(100 mL)、クロロホルム(50 mL)を加えて抽出した。水層を再度クロロホルムで抽出し、有機層は合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物30(509 mg, 収率22%)、化合物31(591 mg, 収率26%)をそれぞれ無色の結晶として得た。

30: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.25 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.21 (1H, s), 7.68 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.63 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz).

31: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.03 (3H, s), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.97 (1H, s), 7.37 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.74 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz).

(2) 30→32

化合物30(505 mg, 2.18 mmol)のメタノール(4 mL)溶液に氷浴撹拌下、シアナミド(96 mg, 2.19 mmol)、1.0N NaOMe/MeOHを順次加え室温まで昇温した。室温で3時間撹拌した後50℃で6時間撹拌し、室温下で一夜静置した。シアナミド(96 mg, 2.19 mmol)及び1.0N NaOMe/MeOHを追加し50℃で8時間撹拌した。室温で一夜終夜静置した後、メタノールを減圧留去し、水(5 mL)を加え氷冷、撹拌した。2N HClでpHを3付近に調整し沈殿を吸引濾取した。濾取物を減圧乾燥して化合物32(369mg, 収率74%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 4.20 (3H, s), 7.50 (1H, s), 8.29 (2H, brs), 8.81 (2H, brs).

(3) 32→33

化合物32(369mg, 1.62 mmol)のメタノール(3 mL)懸濁液に1.0N NaOMe/MeOH(1.62 mL)を加え溶液とした後に濃縮乾固して白色粉末の化合物33(455 mg)を得た。

(4) 6+33→34

化合物6(1.08g)と化合物33(258 mg)を用いて、実施例69の(5)と同様の方法で化合物34(120 mg, 収率15%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.64 (1H, d, J = 17.7 Hz), 3.71 (1H, d,

J = 17.7 Hz), 4.11 (3H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.25 - 5.26 (2H, m), 5.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.91 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.23 (1H, s), 8.22 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.97 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3419, 2980, 2186, 2151, 1764, 1636, 1604, 1522, 1475, 1437, 1388, 1347, 1301, 1201, 1155, 1035, 1001.

MS(ESI): $663^{+}(M - Na + 2H)^{+}$

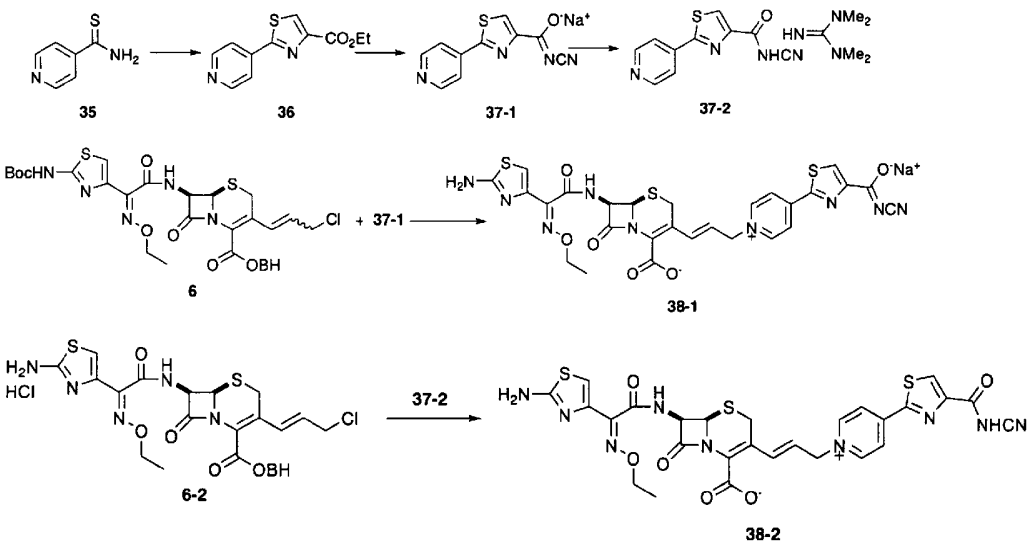
元素分析 $C_{28}H_{25}N_{10}NaO_6S_2 \cdot 4.6\ H_2O$

計算値: C,43.81 ; H,4.49 ; N,18.25 ; S,8.36 ; Na,3.00 (%)

実験値: C,43.81 ; H,4.28 ; N,18.15 ; S,8.24 ; Na,3.26 (%)

実施例77

[0101] [化123]



(1) 35→36

化合物35(10.0 g, 72.4 mmol)のエタノール(145 mL)溶液にブロモピルビン酸エチルエステル(90%w/w, 12.1 mL, 86.8 mmol)を加え、還流下1.5時間撹拌した。エタノールを半量減圧留去し、析出した沈殿を吸引濾取した。この粉末に酢酸エチル(200 mL)、飽和重曹水(200 mL)を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え沈殿を吸引濾取して化合物36(8.45 g, 収率50%)を桃色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.47 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.89 (2H, d d, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.28 (1H, s), 8.75 (2H, d, J = 5.4 Hz).

(2) 36→37-1→37-2

化合物36(8.44g, 36 mmol)をメタノール(100 mL)で懸濁させNaNHCN(3.53 g, 54 m mol)を加えた。50℃で30分間撹拌し、メタノールを減圧留去した。エタノールを加えて、不溶物を濾取し、化合物37-1(7.82g, 収率86%)を淡黄土色粉末として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.89 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.70 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz).

化合物37-1(1.26g, 5 mmol)を水15mlに溶解して2NHCl(2.5mL)を加えて中和した。析出物を濾取、乾燥して1.2gの粉末を得た。このうち0.6gをメタノール(10mL)に懸濁して、1M テトラメチルグアニジンのメタノール溶液を加えて、pH5.7に調製した。反応液を濃縮して、イソプロピルエーテルから結晶化して化合物37-2(698mg)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 2.89 (12H, s), 7.78 (1H, s), 7.88 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.70 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz).

(3) 6+37-1→38-1

化合物6(806 mg)と化合物37-1(202 mg)を用いて、実施例69の(5)と同様の方法で化合物38-1(41mg, 収率7%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.65 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.71 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.22 (2H,q, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.33 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.14 (1H, dt, J = 6.9, 15.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.01 (1 H, d, J = 15.3 Hz), 8.40 (1H, s), 8.47 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.91 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3846, 3418, 3055, 2984, 2162, 1762, 1635, 1598, 1532, 1469, 1440, 1357, 1300, 1203, 1156, 1124, 1091, 1037, 1002.

MS(ESI): 688^+ $(M + H)^+$

元素分析 $C_{27}H_{22}N_9NaO_6S_3 \cdot 5.3 H_2O$

計算値: C,41.41 ; H,4.20 ; N,16.10 ; S,12.28 ; Na,2.94 (%)

実験値: C,41.31 ; H,4.20 ; N,16.08 ; S,12.36 ; Na,3.24 (%)

(4) 6-2+37-2→38-2

化合物6-2(674mg、1.00mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(126mg、1.50mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、化合物37-2(345mg,1.00mmol)と混合し、ヨウ化ナトリウム(450mg、3.00mmol)を加えて、室温で2時間30分攪拌した。反応液を5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末(874mg)を得た。この無定形粉末(874mg)を塩化メチレン(5 ml)とアニソール(0.97ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA(トリフルオロ酢酸)5mlを加え、45分間攪拌した後濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄した後、水とアセトニトリルの混合液に溶解して、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付して、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮して化合物38－2を粉末として得た。収量286mg(41%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.65,3.71 (2H, ABq, J = 17.6 Hz), 4.10 (2H,q, J = 6.9 Hz), 5.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.4 (1H, m), 5.81 (1H, dd, J = 5.1 Hz,8.1 Hz), 6.33 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.22 (2H, s), 8.48 (1H, s), 8.61 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.91 (2H, d, J = 6.9 Hz), 9.60 (1H, d, J = 8.1 Hz).

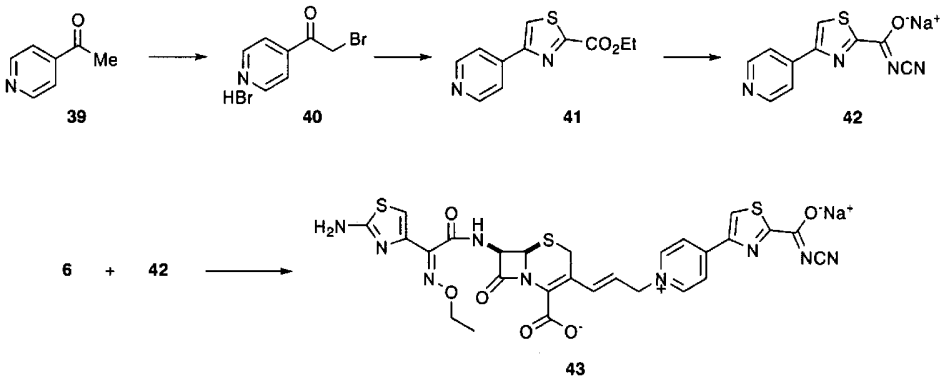
元素分析 $C_{27}H_{23}N_9O_6S_3 \cdot 3.8H_2O$

計算値: C,44.17 ; H,4.20 ; N,17.17 ; S,13.10 (%)

実験値: C,44.24 ; H,4.32 ; N,17.10 ; S,13.26 (%)

実施例78

[0102] [化124]



(1) 39→40

アセチルピリジン39(22.1 g, 200 mmol)を30%HBr-AcOH(225 mL)に溶解し氷浴にて冷却した。臭素(11.3 mL, 220 mmol)を滴下し、室温まで昇温後同温で2時間撹拌した。さらに60℃に加熱し1時間撹拌した。室温まで冷却後この反応液を氷冷撹拌下のジエチルエーテル(1 L)中に注加した。析出した沈殿を濾取しジエチルエーテル、アセトンで洗浄した。得られた粉末を減圧乾燥し化合物40(53.8 g, 96%)を淡黄色粉末として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 5.04 (2H, s), 8.06 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.95 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz).

(2) 40→41

化合物40(53.8g, 192 mmol)をエタノール(500 mL)に懸濁させethyl thioozamate(26.8 g, 201 mmol)を加え、60℃で4時間撹拌した。反応液を氷冷下で30分間撹拌し、析出物を濾取した。得られた粉末を酢酸エチル(500 mL)、$NaHCO_3$(19.3 g)/H_2O(500 mL)で撹拌、溶解し、有機層は水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して化合物41(30.7g, 収率68%)を茶褐色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.93 (2H, dd, J = 1.5, 4.5), 7.99 (1H, s), 8.70 (2H, d, J = 6.0 Hz).

(3) 4 1→42

化合物41(2.38g, 10.2 mmol)のメタノール(30 mL)溶液にNaNHCN(650 mg, 10.2 mmol)を加え室温にて1時間撹拌した。NaNHCN(195 mg)を追加し40℃で1時間撹拌した。反応液を氷冷し、析出した沈殿を濾取して減圧乾燥することにより化合物42(1.30 g, 収率51%)を無色の粉末として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.91 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.43 (1H, s), 8.63 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz).

(4) 6+42→43

化合物6(1.05 g)と化合物42(252 mg)を用いて、実施例69の(5)と同様の方法で化合物43(31 mg, 収率4%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.65 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.72 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.22 (2H,q, J = 6.9 Hz), 5.25 - 5.30 (2H, m), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.14 (1H, dt, J = 7.2, 15.3 Hz), 6.92 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 15.3 Hz), 8.39 (1H, d , J = 6.9 Hz), 8.56 (1H, s), 8.81 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3419, 2983, 2183, 2154, 1763, 1636, 1602, 1532, 1491, 1461, 1364, 1291, 1203, 1155, 1090, 1036, 1001.

MS(ESI): 688^+ $(M + H)^+$

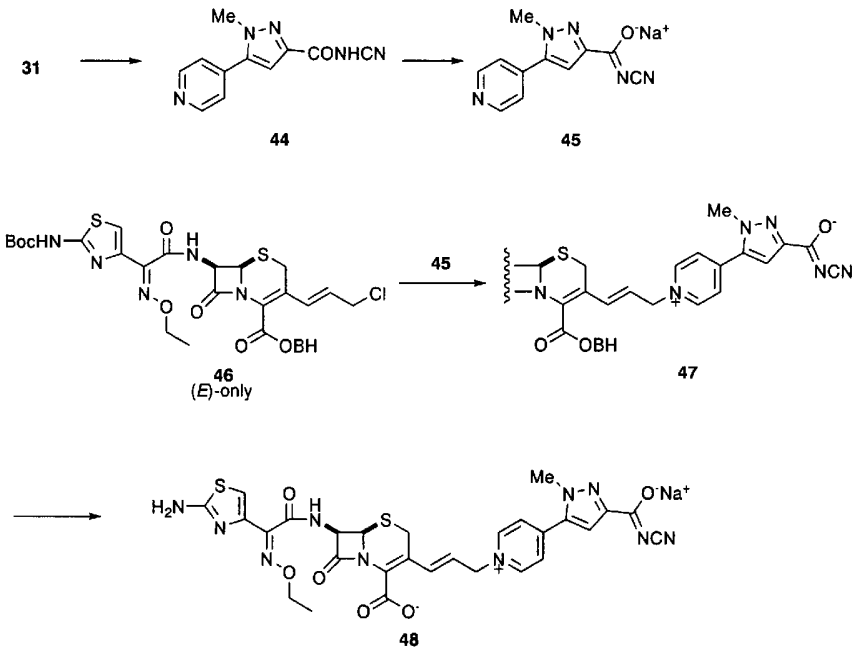
元素分析 $C_{27}H_{22}N_9NaO_6S_3 \cdot 4.9\,H_2O \cdot 0.1\,NaHCO_3$

計算値: C,41.50 ; H,4.10 ; N,16.07 ; S,12.26 ; Na,3.22 (%)

実験値: C,41.40 ; H,3.96 ; N,16.22 ; S,12.31 ; Na,3.42 (%)

実施例79

[0103] [化125]



(1) 31→45

実施例76の(2)と同様の方法で化合物31(586 mg)から化合物44(503 mg)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 4.04 (3H, s), 7.23 (1H, brs), 7.67 (2H, brs), 8.75 (2H, brs).

(2) 44→45

実施例76の(3)と同様の方法で化合物44(500 mg)から化合物45(568 mg)を得た。

(3) 45+46→47→48

化合物45(180 mg, 0.722 mmol)のDMF(3.0 mL)溶液に46(664 mg, 0.90 mmol)、臭化ナトリウム(278 mg, 2.7 mmol)を加えて室温で6時間撹拌した。DMF(3 mL)を加えて希釈し氷冷撹拌下の5%食塩水(80 mL)に注加した。同温で20分間撹拌後沈殿を濾取し、減圧下五酸化リンを用いて乾燥した。黄土色粉末状の粗成生物47(777 mg)を得た。この粗生成物を塩化メチレン(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下アニソール(0.47 mL, 4.32 mmol)を加え-40℃に冷却した。-40℃下、塩化チタニウム(IV)(2.0M 塩化メチレン溶液, 2.16 mL, 4.32 mmol)を滴下した後、-20℃で1時間攪拌した。この反応液を氷浴撹拌下の水(40 mL)に注ぎ、ジイソプロピルエーテル(80 mL)を加えた。析出物を吸引濾取して得られた沈殿を重曹水で溶解させODSカラムクロマトグラフィーに付して集めた分画(水ーアセトニトリル)を減圧濃縮し、凍結乾燥した。化合物48(62 mg, 収率10%)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.67 (2H, brs), 4.08 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.33 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.94 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.14 (1H, s), 8.19 (2 H, d, J = 6.9 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3427, 2168, 1762, 1636, 1606, 1536, 1475, 1388, 1368, 1338, 1294, 1201, 1157, 1090, 1038.

MS(ESI): 707^+ $(M + H)^+$

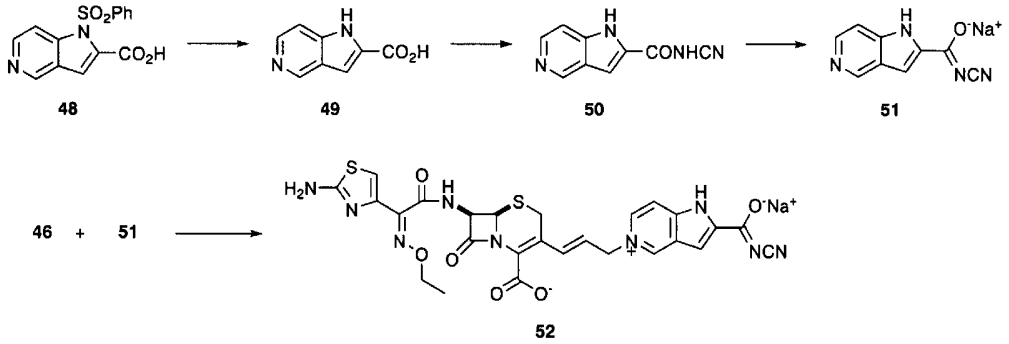
元素分析 $C_{28}H_{25}N_{10}NaO_6S_2 \cdot 6.0\ H_2O \cdot 0.4\ NaHCO_3$

計算値: C,41.28 ; H,4.56 ; N,16.95 ; S,7.76 ; Na,3.89 (%)

実験値: C,41.14 ; H,4.26 ; N,17.13 ; S,7.90 ; Na,3.98 (%)

実施例80

[0104] [化126]



(1) 48→49

化合物48(1.48g, 4.90 mmol)のメタノール(20 mL)溶液を氷浴にて冷却し5N水酸化ナトリウム水溶液(3.9 mL)を加えた。室温で1時間撹拌後、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.98 mL)を追加し、さらに1.5時間撹拌した。再度氷冷し5N 塩酸水溶液(4.8 mL)を加えて、メタノールを減圧留去した。残渣のpHを3.5付近に調整し、析出物を濾取し、減圧乾燥して化合物49(580 mg, 収率66%)を黄土色粉末として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.42 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.20 (1H, brs), 12.8 (1H, brs).

(2) 49→50

実施例74の(2)と同様の方法で行い、化合物49(580 mg)から化合物50(578 mg, 収率87%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.24 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.37 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.25 (1H, s), 12.9 (1H, brs).

(3) 50→51

実施例74の(3)と同様の方法で化合物51を淡黄土色粉末として得、そのまま次反応に用いた。

(4) 46+51→52

化合物46(738 mg)と化合物51(208 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物52(69 mg, 収率9%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.65 (2H, ABq, J = 17.8 Hz), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.24 (3H, d, J = 4.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.13 (1H, dt, J = 6.9, 15.9 Hz), 6.89 - 6.94 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.29 (1H,

d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3425, 2160, 1762, 1598, 1535, 1372, 1333, 1202, 1165, 1120, 1092, 1036, 1003.

MS(ESI): 644^{+} $(M + H)^{+}$

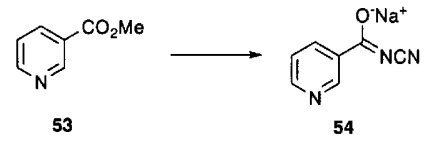
元素分析 $C_{26}H_{22}N_{9}NaO_{6}S_{2}\cdot 5.3\,H_{2}O\cdot 0.2\,NaHCO_{3}$

計算値: C,41.63 ; H,4.37 ; N,16.68 ; S,8.48 ; Na,3.65 (%)

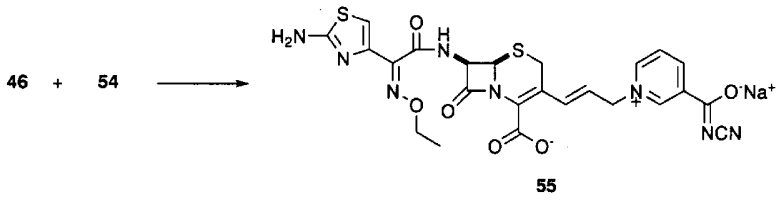
実験値: C,41.76 ; H,4.33 ; N,16.16 ; S,8.88 ; Na,3.85 (%)

実施例81

[0105] [化127]



53 54



55

(1) 53→54

化合物53(1.37 g)から実施例75の(3)と同様の方法で化合物54(1.04 g, 収率61%)を得た。

H-NMR (d_{6}-DMSO) δ : 7.30 - 7.34 (1H, m), 8.14 - 8.18 (1H, m), 8.52 - 54 (1H, m), 9.00 (1H, m).

(2) 46+54→55

化合物46(1.86 g)と化合物54(338 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物55(236 mg, 18%)を得た。

^{1}H-NMR ($D_{2}O$) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.65 (2H, s), 4.25 (2H,q, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.36 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.11 (1H, dt, J = 6.9, 13.5 Hz), 6.96 (1H, d, J = 13.5 Hz), 6.99 (1H, s), 8.10 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.51 - 8.94 (2H, m), 9.29 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3418, 2984, 2168, 1763, 1636, 1601, 1533, 1380, 1304, 1203, 1166, 1136, 1037, 1002.

MS(ESI): 605^{+} $(M + H)^{+}$

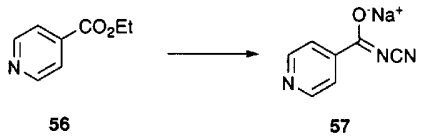
元素分析 $C_{24}H_{21}N_{8}NaO_{6}S_{2}\cdot 3.7H_{2}O$

計算値: C,42.94 ; H,4.26 ; N,16.69 ; S,9.55 ; Na,3.42 (%)

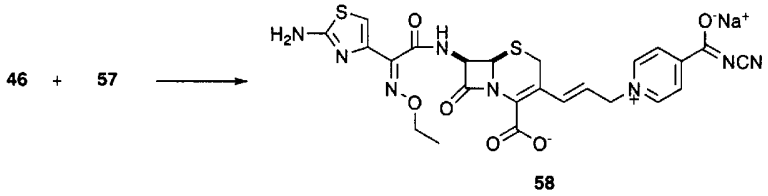
実験値: C,42.99 ; H,4.14 ; N,16.61 ; S,9.36 ; Na,3.49 (%)

実施例82

[0106] [化128]



56 57



58

(1) 56→57

化合物56(1.51 g)から実施例75の(3)と同様の方法で化合物57(939 mg, 収率56%)を得た。

H-NMR (d_{6}-DMSO) δ : 7.74 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.55 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz).

(2) 46+57→58

化合物46(1.86 g)と化合物57(338 mg)を用いて化合物58(253 mg, 収率19%)で得た。

^{1}H-NMR ($D_{2}O$) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.64 (2H, s), 4.25 (2H,q, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.34 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.09 (1H, dt, J = 7.2, 15.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.98 (1H, s), 8.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.91 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3420, 3055, 2982, 2160, 1762, 1605, 1561, 1533, 1457, 1367, 1301,

1200, 1150, 1122, 1036, 1001.

MS(ESI): 605^{+} $(M + H)^{+}$

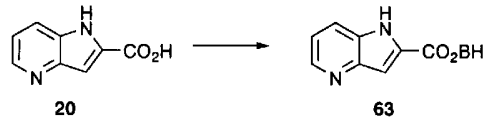
元素分析 $C_{24}H_{21}N_{8}NaO_{6}S_{2}\cdot 3.6H_{2}O$

計算値: C,43.06 ; H,4.25 ; N,16.74 ; S,9.58 ; Na,3.43 (%)

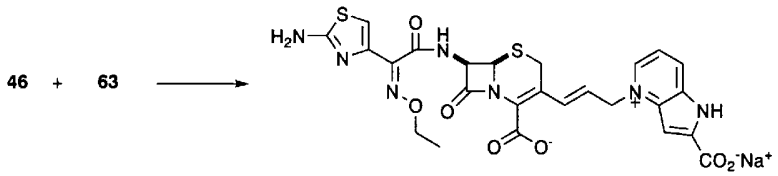
実験値: C,43.09 ; H,4.22 ; N,16.73 ; S,9.48 ; Na,3.64 (%)

実施例84

[0107] [化129]



20 63



64

(1) 20→63

化合物20(1.62, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)懸濁液にジフェニルジアゾメタン(2.14 g, 11 mmol)を加え3時間還流した。室温まで冷却後テトラヒドロフランを減圧留去し、残渣にジエチルエーテル、ヘキサンを加えて沈殿を濾取、減圧乾燥した。化合物63(2.70 g, 収率82%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_{3}$) δ : 7.14 (1H, s), 7.27 - 7.46 (11H, m), 7.55 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.58 (1H, brs), 9.11 (1H, brs).

(2) 46+63→64

化合物46(1.24 g)と化合物63(493 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物64(487 mg, 収率46%)を得た。

^{1}H-NMR ($D_{2}O$) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.62 (2H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.23 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.45 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.15 (1H, dt, J = 6.6, 15.9 Hz), 6.83 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.96 (1H, s), 7.23 (1H, brs), 7.68 (1H, dd, J = 5.7, 8.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.7).

IR (KBr) cm^{-1}: 3407, 1763, 1604, 1532, 1460, 1390, 1336, 1201, 1161, 1123, 1035.

MS(ESI): 620^{+} $(M + H)^{+}$

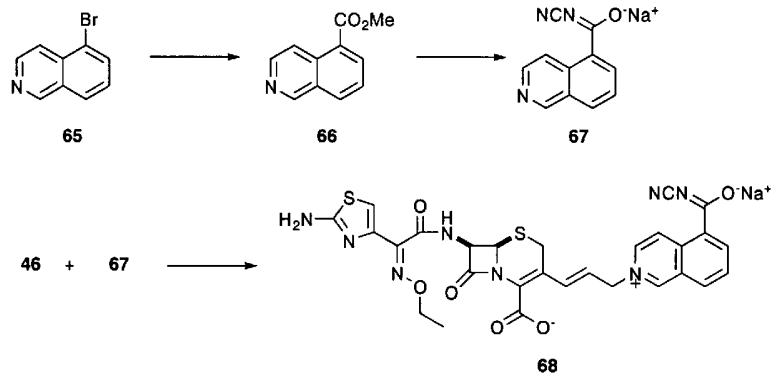
元素分析 $C_{25}H_{22}N_{7}NaO_{7}S_{2}\cdot 4.8\,H_{2}O$

計算値: C,42.53 ; H,4.51 ; N,13.89 ; S,9.08 ; Na,3.26 (%)

実験値: C,42.49 ; H,4.25 ; N,14.01 ; S,8.80 ; Na,3.29 (%)

実施例85

[0108] [化130]



(1) 65→66

化合物65(832 mg, 4.0 mmol)のDMF(10 mL)溶液にメタノール(2 mL)、酢酸パラジウム(II)、dppp(412 mg, 1.0 mmol)、トリエチルアミン(5.6 mL, 40 mmol)を加え一酸化炭素雰囲気下80℃で14時間撹拌した。反応液は室温まで冷却後酢酸エチル(100 mL)、水(20 mL)を加え抽出し、有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。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。化合物66(621 mg, 収率83%)を結晶として得た。dppp:1,3-Bis(diphenyl phospino)propane

^{1}H-NMR ($CDCl_{3}$) δ : 4.03 (3H, s), 7.66 (1H, dd, J = 7.5, 8.4 Hz), 8.18 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz), 8.65 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.78 (1H, m), 9.302 (1H, s).

(2) 66→67

化合物66(620 mg)から実施例75の(3)と同様の方法で化合物67(544 mg, 75%)を粉末として得た。

(3) 46+67→68

化合物46(830 mg)と化合物67(219 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物68(49 mg, 収率6%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.67 (2H, s), 4.24 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.27 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.44 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.17 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.96 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.45 - 8.48 (2H, m), 8.54 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.73 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3418, 2984, 2162, 1763, 1607, 1535, 1474, 1456, 1390, 1365, 1293, 1243, 1202, 1168, 1133, 1090, 1037, 1001.

MS(ESI): 655^+ $(M + H)^+$

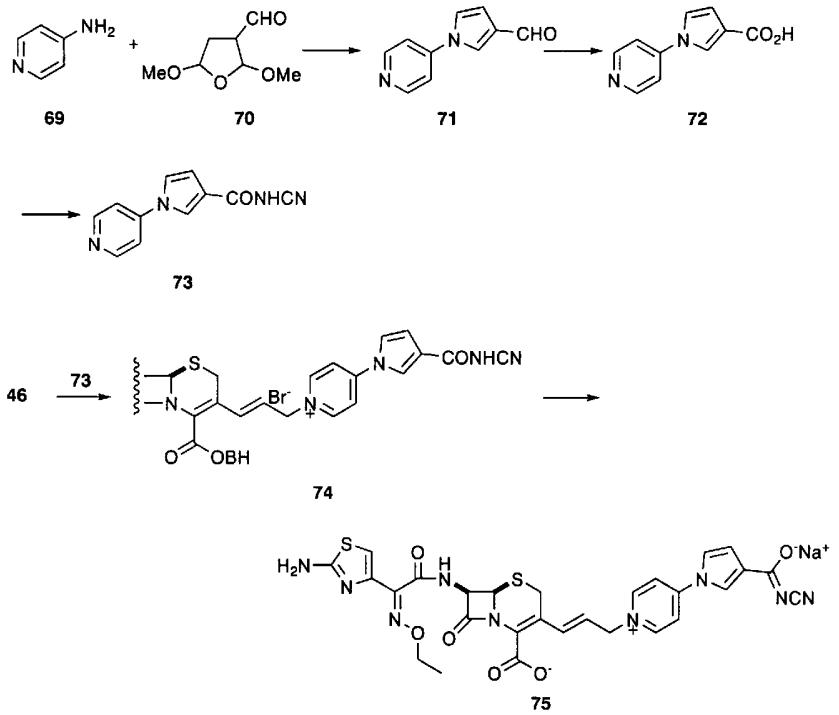
元素分析 $C_{28}H_{23}N_8NaO_6S_2 \cdot 2.8\,H_2O \cdot 0.6\,NaHCO_3$

計算値: C,45.47 ; H,3.90 ; N,14.83 ; S,8.49 ; Na,4.87 (%)

実験値: C,45.36 ; H,4.11 ; N,15.01 ; S,8.91 ; Na,4.73 (%)

実施例86

[0109] [化131]



(1) 69→71

アミノピリジン69(1.15g, 12.2 mmol)の酢酸(11 mL)溶液に化合物70(2.0 g, 11.1 mmol)を加え、3時間還流した。反応液を室温まで冷却後酢酸を減圧留去し飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物71(964 mg, 収率46%)を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 6.88 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.38 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 7.82 (1H, m), 8.72 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 9.90 (1H, s).

(2) 71→72

$NaClO_2$(1.39g, 12.3 mmol)とNH_2SO_3H(1.19g, 12.3 mmol)を水(13 mL)に溶解し氷浴にて冷却、撹拌下、化合物71(960 mg, 5.58 mmol)のメタノール(13 mL)溶液を滴下した。氷浴にて1.5時間撹拌した後$NaClO_2$(315 mg)及びNH_2SO_3H(271 mg)を追加してさらに1時間撹拌した。Na2S2O3・5H2O(4.15 g)を加え、さらに20分撹拌後メタノールを減圧留去し1N塩酸を加えてpHを3付近に調整した。沈殿を濾取し減圧乾燥して化合物72(1.07 g, 収率100%)を淡黄色粉末として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 6.67 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.82 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.22 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 6.3 Hz).

(3) 72→73

実施例74の(2)と同様の方法で行い、化合物72(1.06 g)から化合物73(1.20 g, 収率100%)を白色粉末として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 6.84 (1H, m), 7.74 - 7.78 (3H, m), 8.38 (1H, m), 8.67 (2H, d, J = 6.3 Hz).

(4) 73→74→75

化合物73(212 mg, 1.0 mmol)のDMF(3.0 mL)懸濁液にN, O-ビストリメチルシリルアセトアミド(0.49 mL, 2.0 mL)を加えて激しく撹拌し溶液とした。この溶液に化合物46(830 mg, 1.0 mmol, f = 0.89)、臭化ナトリウム(309 mg, 3.0 mmol)を加え室温で8時間撹拌した。DMF(3 mL)を加えて希釈し、氷冷撹拌下の5%食塩水(80 mL)中に注加した。同温で20分間撹拌後沈殿を濾取し、減圧下五酸化リンを用いて乾燥して黄土色粉末状の粗成生物74(996 mg)を得た。この粗生成物を塩化メチレン(15 mL)に溶解し、

窒素雰囲気下アニソール (0.65 mL, 6.0 mmol)を加え-40℃に冷却した。-40℃下、塩化チタニウム(IV) (2.0M 塩化メチレン溶液, 3.0 mL, 6.0 mmol)を滴下した後、- 20℃で1時間攪拌した。この反応液を氷浴撹拌下の水 (50 mL)に注ぎ、ジイソプロピルエーテル(60 mL)を加えた。析出物を吸引濾取して得られた沈殿を重曹水で溶解させODSカラムクロマトグラフィーに付して集めた分画(水ーアセトニトリル)を減圧濃縮し、凍結乾燥した。化合物75 (263 mg, 収率34%)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.65 and 3.73 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.21 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 7.2, 15.9 Hz), 6.60 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.42 (1H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.73 (2H, d, J = 7.2 Hz)

.

IR (KBr) cm^{-1}: 3418, 2983, 2154, 1762, 1639, 1587, 1558, 1529, 1496, 1389, 1333, 1254, 1215, 1160, 1089, 1037, 1002.

MS(ESI): 670$^+$ $(M + H)^+$

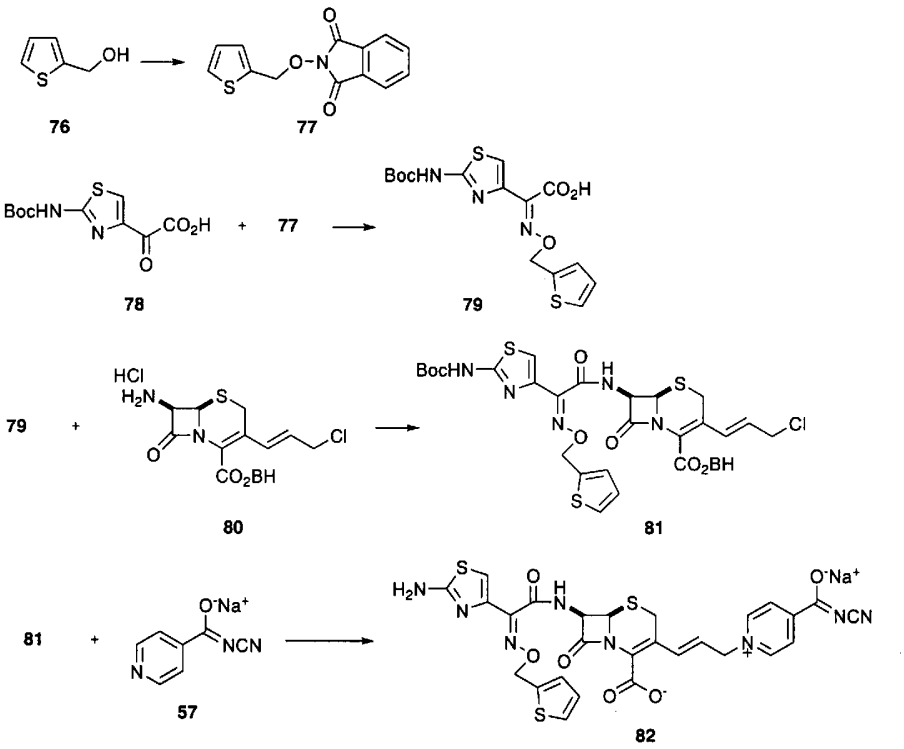
元素分析 $C_{28}H_{24}N_9NaO_6S_3 \cdot 5.3\,H_2O$

計算値: C,43.95 ; H,4.56 ; N,16.48 ; S,8.38 ; Na,3.00 (%)

実験値: C,44.00 ; H,4.60 ; N,16.57 ; S,8.27 ; Na,3.10 (%)

実施例87

[0110] [化132]



(1) 76→77

実施例91の(1)と同様の方法で、76(4.74 mL)から化合物77(8.15 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 5.24 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.42 - 7.44 (1H, m), 7.72 - 7.76 (2H, m), 7.78 - 7.82 (2H, m).

(2) 77→79

実施例91の(2)と同様の方法で、化合物77(11.2 g)と化合物78(12.7 g)から化合物79(14.3 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.54 (9H, s), 5.26 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.22 - 7.25 (1H, m), 7.29 - 7.33 (2H, m).

(3) 79→81

実施例91の(3)と同様の方法で、化合物79(3.07 g)と化合物80(3.82 g)から化合物81(5.71 g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.53 (9H, s), 3.45 (2H, s), 4.01 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.06 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.32 (2H, t-like), 5.91 - 6.01 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.00 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.22 - 7.45 (13H, m).

(4) 81+57→82

化合物81(888 mg)と化合物57(169 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物82(212 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.50 and 3.57 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.18 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.30 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.37 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.02 (1H, dt, J = 6.9, 15.9 Hz), 6.94 - 7.04 (3H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.32 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.86 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3418, 2159, 1764, 1667, 1604, 1561, 1533, 1457, 1368, 1302, 1198, 1148, 1060, 1047.

MS(ESI): 673^+ $(M + H)^+$

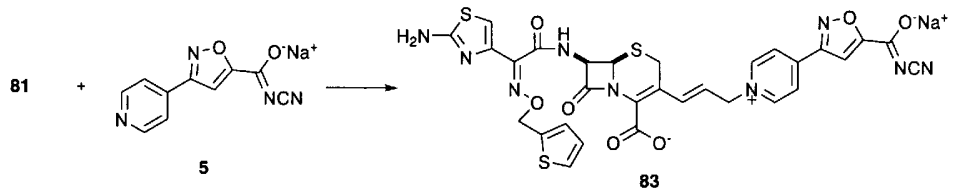
元素分析 $C_{27}H_{21}N_8NaO_6S_2 \cdot 3.5H_2O$

計算値: C,44.08 ; H,3.84 ; N,15.23 ; S,13.07 ; Na,3.12 (%)

実験値: C,43.98 ; H,3.69 ; N,15.49 ; S,12.81 ; Na,3.18 (%)

実施例88

[0111] [化133]



化合物81(888 mg)と化合物5(236 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物83(253 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.50 and 3.58 (2H, ABq, J = 17.1 Hz), 5.16 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.31 (3H, m), 5.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.00 (1H, dt, J = 7.2, 15.6 Hz), 6.85 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.38 - 7.42 (2H, m), 8.67 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3420, 2170, 1764, 1608, 1561, 1532, 1474, 1438, 1357, 1300, 1257, 1199, 1149, 1059.

MS(ESI): 740^+ $(M + H)^+$

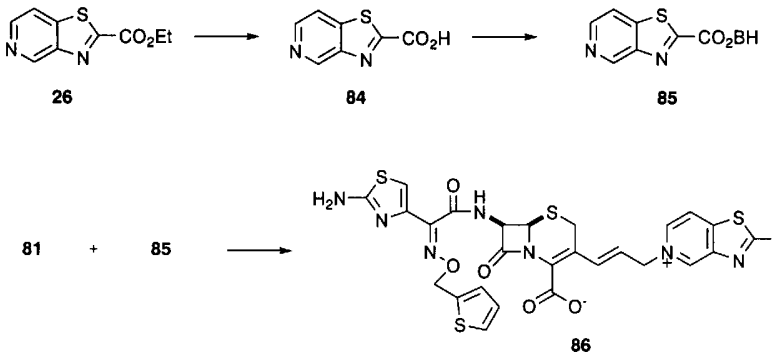
元素分析 $C_{30}H_{22}N_9NaO_7S_3 \cdot 4.1\,H_2O$

計算値: C,44.29 ; H,3.74 ; N,15.49 ; S,11.82 ; Na,2.83 (%)

実験値: C,44.16 ; H,3.68 ; N,15.49 ; S,12.18 ; Na,2.83 (%)

実施例89

[0112] [化134]



(1) 26→84

化合物26(2.0 g, 9.6 mmol)のTHF(15 mL)溶液に5N NaOH水溶液(3.9 mL, 19.5 mmol)を加え室温にて撹拌した。1時間後5N NaOH水溶液(8.0 mL)を追加しさらに室温にて2時間撹拌した。THFを減圧留去し5N塩酸を加えてpHを1.5に調整した。析出した沈殿を濾取し、減圧乾燥して化合物84(1.60 g, 収率92%)を得た。

(2) 84→85

化合物84(1.47 g, 8.17 mmol)の塩化メチレン(15 mL)溶液にジフェニルジアゾメタン(1.62 g, 8.32 mmol)、メタノール(5 mL)、THF(15 mL)を加え70℃で1時間撹拌した。ジフェニルジアゾメタン(1.08 g)を追加し70℃でさらに1時間撹拌した。室温めで冷却後減圧濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物85(2.75 g, 収率97%)を得た。

(3) 81+85→86

化合物81(888 mg)と化合物85(346 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物86(265 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.52 and 3.60 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 5.18 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.35 (2H, s), 5.43 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.72 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.

9, 15.6 Hz), 6.89 (1H, s), 7.00 - 7.05 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.42 (1H, m), 8.60 (1 H, d, J = 6.9 Hz), 8.63 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.66 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3417, 1764, 1637, 1532, 1506, 1465, 1362, 1303, 1197, 1118, 1058.

MS(ESI): $684^{+}(M - Na + 2H)^{+}$

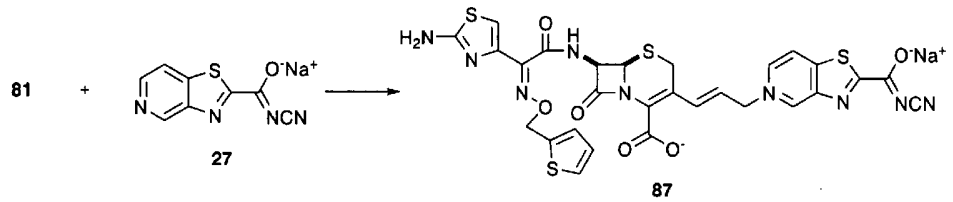
元素分析 $C_{27}H_{20}N_{7}NaO_{7}S_{4}\cdot 4.4\,H_{2}O$

計算値: C,41.31 ; H,3.70 ; N,12.49 ; S,16.34 ; Na,2.93 (%)

実験値: C,41.23 ; H,3.64 ; N,12.56 ; S,16.45 ; Na,3.13 (%)

実施例90

[0113] [化135]



化合物81(888 mg)と化合物27(226 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物87(171 mg)を得た。

^{1}H-NMR ($D_{2}O$) δ : 3.51 and 3.58 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.15 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.29 (2H, s), 5.42 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.69 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.07 (1H, dt, J = 6. 9, 15.6 Hz), 6.82 (1H, s), 6.96 - 6.99 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.14 (1H, m), 7.36 - 7.38 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.66 (1 H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3420, 3111, 2178, 1763, 1606, 1532, 1465, 1363, 1196, 1171, 1123, 1082, 1062.

MS(ESI): $730^{+}(M + H)^{+}$

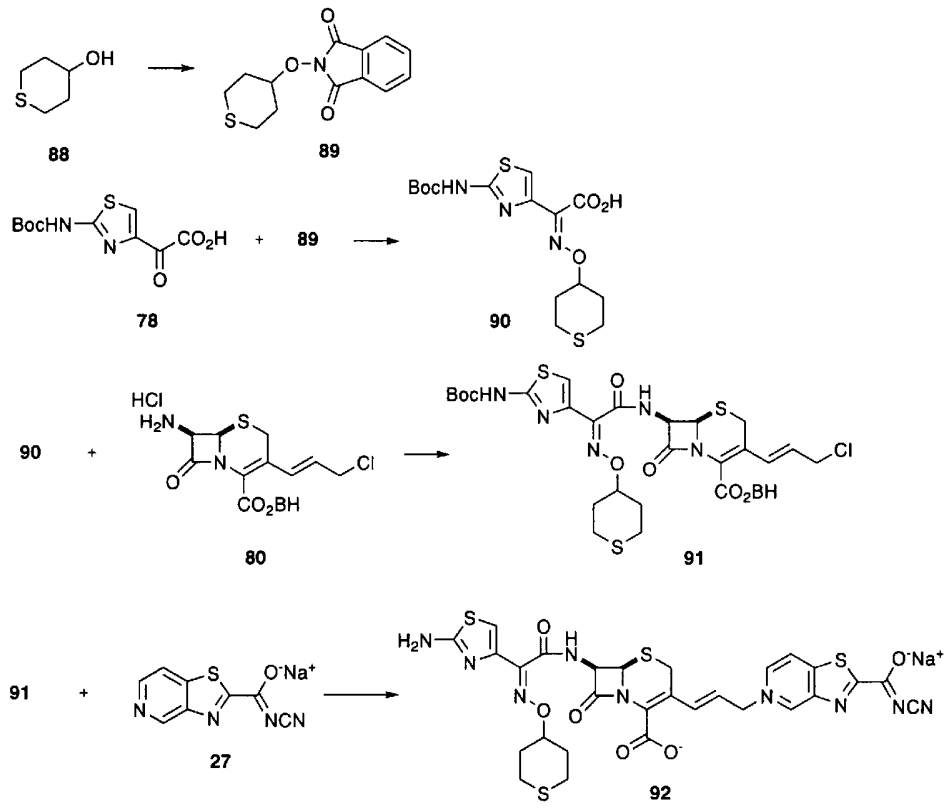
元素分析 $C_{28}H_{20}N_{9}NaO_{6}S_{4}\cdot 4.1\,H_{2}O$

計算値: C,41.85 ; H,3.54 ; N,15.69 ; S,15.96 ; Na,2.86 (%)

実験値: C,41.80 ; H,3.40 ; N,15.76 ; S,15.79 ; Na,2.41 (%)

実施例91

[0114] [化136]



(1) 88→89

化合物88(2.36 g, 20 mmol)のTHF(35 mL)溶液にN-ヒドロキシフタルイミド(3.26g, 20 mmol)、トリフェニルホスフィン(5.25 g)を加えて氷浴にて冷却撹拌した。この溶液にDEADのトルエン溶液(11.1 mL)を滴下し、室温まで昇温後同温で3時間撹拌した。THFを減圧留去し、トルエンを加えて不溶物を濾去した。トルエンを減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマーにより精製し化合物89(4.42 g, 収率84%)を結晶で得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.04 - 2.15 (2H, m), 2.23 - 2.32 (2H, m), 2.52 - 2.61 (2H, m), 2.96 - 3.03 (2H, m), 4.22 - 4.28 (1H, m), 7.74 - 7.79 (2H, m), 7.81 - 7.86 (2H, m).

(2) 78→90

化合物89(4.42g, 16.8 mmol)の塩化メチレン(30 mL)溶液を氷冷し、メチルヒドラジン(0.89 mL, 16.8 mmol)を加えた。同温で1.5時間撹拌し析出した沈殿を濾去した。塩化メチレンを約20 mLまで減圧留去し、メタノールを加え氷冷した。この溶液に化合物78(4.57 g, 16.8 mmol)を加え室温まで昇温後2時間撹拌した。メタノールを減圧留去し、酢酸エチル(120 mL)を加え、0.2N塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水

硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。ジエチルエーテルとヘキサンを加えて析出した沈殿を濾取し、減圧乾燥して化合物90(4.95 g, 収率76%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.98 - 2.09 (2H, m), 2.16 - 2.25 (2H, m), 2.46 - 2.54 (2H, m), 2.77 - 2.86 (2H, m), 4.37 (1H, m), 7.33 (1H, s).

(3) 90→91

化合物90(2.32g, 6.0 mmol)の塩化メチレン(30 mL)溶液を-30℃に冷却し化合物80(2.86 g, 6.0 mmol)、フェニルリン酸ジクロライド(1.08 mL, 7.2 mmol)、N-メチルモルホリン(1.98 mL)を順に加え-20℃で2時間撹拌した。10%クエン酸水溶液(30 mL)を加え室温まで昇温した後、塩化メチレンを約20mLまで濃縮した。酢酸エチル(100 mL)を加えて抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮によっ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で精製し、化合物91(2.88 g, 収率56%)を淡褐色泡状で得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.54 (9H, s), 1.92 - 2.05 (2H, m), 2.26 - 2.34 (2H, m), 2.56 - 2.65 (2H, m), 2.78 - 2.88 (2H, m), 3.56 and 3.68 (2H, ABq, J = 17.8 Hz), 4.00 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.36 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.96 - 6.06 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 - 7.45 (11H, m).

(4) 91→92

化合物91(863 mg)と化合物27(226 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物92(382 mg, 収率47%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.91 - 1.97 (2H, m), 2.11 - 2.21 (2H, m), 2.53 - 2.60 (2H, m), 2.78 - 2.84 (2H, m), 3.64 and 3.72 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.29 (1H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.47 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.17 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.89 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.74 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.71 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3410, 2940, 2178, 1764, 1604, 1531, 1362, 1190, 1122, 1081, 1061, 1022.

MS(ESI): 712^+ $(M - Na + 2H)^+$

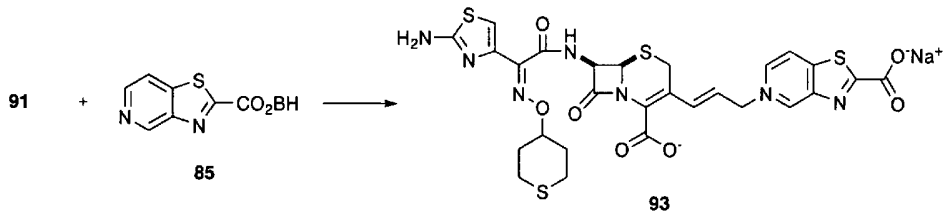
元素分析 $C_{28}H_{24}N_9NaO_6S_4 \cdot 4.7H_2O$

計算値: C,41.09 ; H,4.11 ; N,15.40 ; S,15.67 ; Na,2.81 (%)

実験値: C,40.91 ; H,3.98 ; N,15.34 ; S,15.77 ; Na,3.11 (%)

実施例92

[0115] [化137]



(1) 91→93

化合物91(863 mg)と化合物85(341 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物9 3(259 mg, 収率32%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.95 - 2.04 (2H, m), 2.12 - 2.22 (2H, m), 2.53 - 2.62 (2H, m), 2.80 - 2.88 (2H, m), 3.64 and 3.71 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.29 - 4.35 (1H, m), 5.28 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.46 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.16 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.94 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.69 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3399, 2938, 1765, 1636, 1531, 1362, 1191, 1118, 1058, 1022.

MS(ESI): 688$^+$ $(M - Na + 2H)^+$

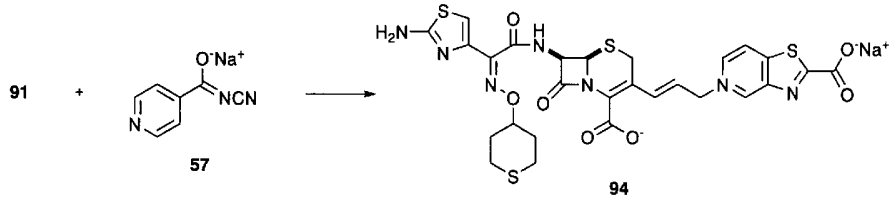
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7NaO_7S_4 \cdot 4.1\,H_2O \cdot 0.3\,NaHCO_3$

計算値: C,40.54 ; H,4.05 ; N,12.12 ; S,15.86 ; Na,3.70 (%)

実験値: C,40.52 ; H,4.03 ; N,11.99 ; S,15.90 ; Na,3.66 (%)

実施例93

[0116] [化138]



化合物91(863 mg)と化合物57(169 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物94(272 mg, 収率36%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.94 - 2.05 (2H, m), 2.13 - 2.23 (2H, m), 2.54 - 2.62 (2H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 3.62 and 3.69 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.30 - 4.37 (1H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.33 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.83 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.09 (1H, dt, J = 6.9, 15.9 Hz), 6.95 - 6.99 (2H, m), 8.36 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.91 (1H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3410, 3055, 2940, 2159, 1764, 1667, 1604, 1561, 1532, 1455, 1365, 1240, 1196, 1146, 1060, 1022.

MS(ESI): 677$^+$ $(M + H)^+$

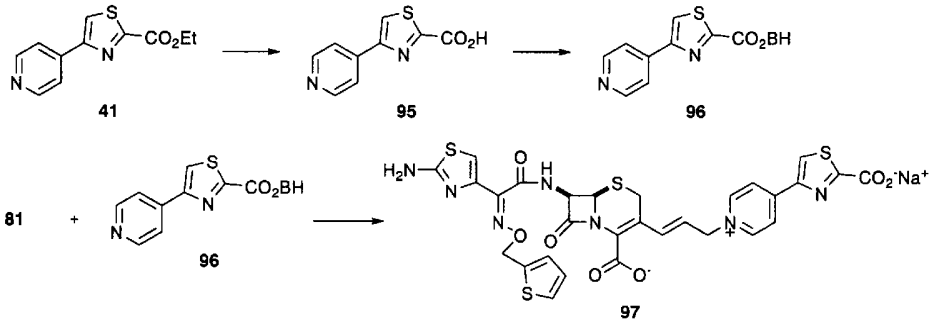
元素分析 $C_{27}H_{25}N_8NaO_6S_3 \cdot 4.0\ H_2O \cdot 0.1\ NaHCO_3$

計算値: C,42.99 ; H,4.41 ; N,14.80 ; S,12.70 ; Na,3.34 (%)

実験値: C,42.74 ; H,4.26 ; N,14.79 ; S,12.98 ; Na,3.47 (%)

実施例94

[0117] [化139]



(1) 41→95

実施例74の(1)と同様の方法で化合物41(2.34 g)から化合物95(1.92 g, 収率93%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.96 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.68 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.78 (1H, s).

(2) 95→96

実施例84の(1)と同様の方法で化合物95(1.92 g)から化合物96(3.08 g, 収率88%)を

得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.20 (1H, s), 7.31 - 7.49 (10H, m), 7.92 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.02 (1H, s), 8.72 (2H, d, J = 4.8 Hz).

(3) 81+96→97

化合物81(888 mg)と化合物96(372 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物97(145 mg, 収率18%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.46 and 3.57 (2H, ABq, J = 17.1 Hz), 5.15 - 5.20 (3H, m), 5.33 and 5.38 (2H, ABq, J = 13.2 Hz), 5.69 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.95 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.81 (1H, s), 6.97 - 7.02 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 2.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.2, 5.1 Hz), 8.33 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.54 (1H, s), 8.67 (2H, d, J = 6.6 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3408, 1763, 1635, 1532, 1487, 1458, 1367, 1292, 1200, 1156, 1109, 1064.

M S(ESI): $710^+ (M - Na + 2H)^+$

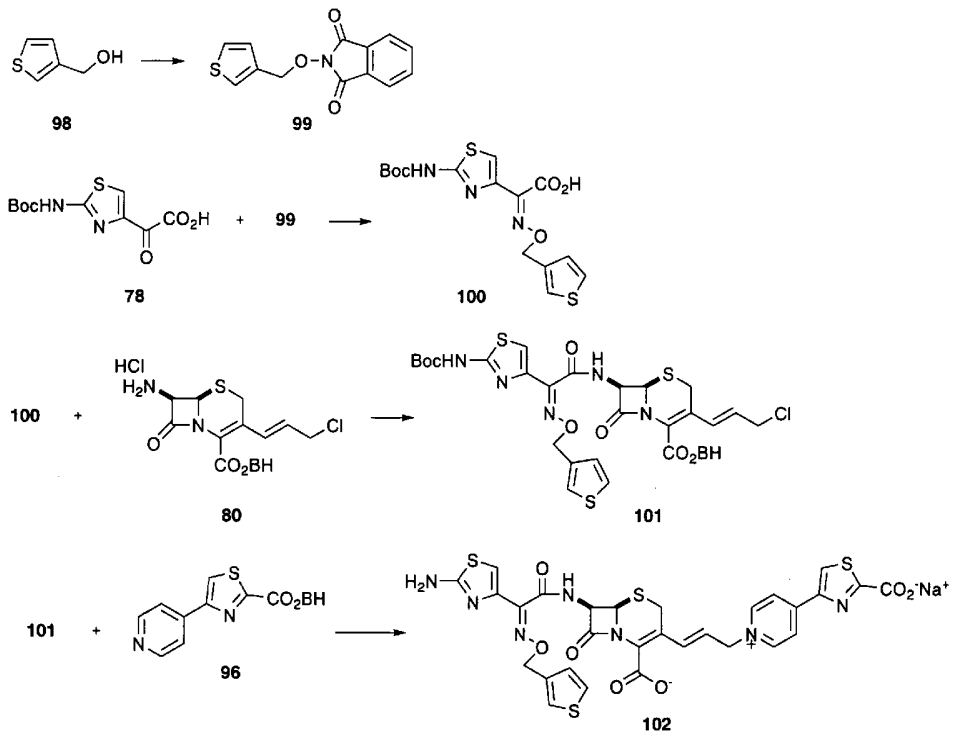
元素分析 $C_{29}H_{22}N_7NaO_7S_4 \cdot 4.4 H_2O$

計算値: C,42.95 ; H,3.83 ; N,12.09 ; S,15.81 ; Na,2.83 (%)

実験値: C,42.74 ; H,3.65 ; N,11.80 ; S,15.72 ; Na,2.74 (%)

実施例95

[0118] [化140]



(1) 98→99

実施例91の(1)と同様の方法で化合物98(2.28g)から化合物99(2.06g, 収率57%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 5.24 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.42 - 7.44 (1H, m), 7.72 - 7.76 (2H, m), 7.78 - 7.82 (2H, m).

(2) 78→100

実施例91の(2)と同様の方法で化合物93(2.95 g)と化合物78(3.25 g)から化合物100(4.33 g, 収率99%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.54 (9H, s), 5.26 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.22 - 7.25 (1H, m), 7.29 - 7.33 (2H, m).

(3) 100→101

実施例91の(3)と同様の方法で化合物100(4.33 g)と化合物80(5.39 g)から化合物101(7.92 g, 収率81%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.53 (9H, s), 3.45 (2H, s), 4.01 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.06 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.32 (2H, t-like), 5.91 - 6.01 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.00 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.22 - 7.45 (13H, m).

(4) 101+96→102

化合物101(860 mg)と化合物96(372 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物102(315 mg, 収率39%)を得た。

^{1}H -NMR (D_2O) δ : 3.46 and 3.55 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.15 (1H, d, J = 9.5 Hz), 5.17 (2H, s), 5.22 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.70 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.99 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.82 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.16 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.44 (1H, m), 8.36 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.55 (1H, s), 8.70 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3399, 1764, 1635, 1531, 1487, 1458, 1365, 1199, 1155, 1109, 1063, 1001.

MS(ESI): 710^+ $(M - Na + 2H)^+$

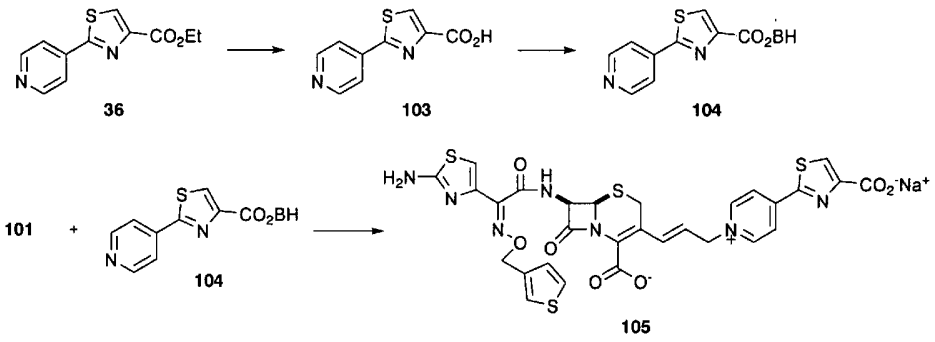
元素分析 $C_{29}H_{22}N_7NaO_7S_4 \cdot 4.5H_2O$

計算値: C,42.85 ; H,3.84 ; N,12.06 ; S,15.78 ; Na,2.83 (%)

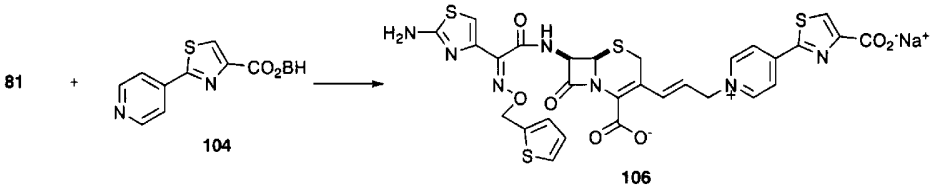
実験値: C,42.69 ; H,3.49 ; N,12.24 ; S,15.79 ; Na,2.95 (%)

実施例96

[0119] [化141]



【化１４２】



(1) 36→103

実施例74の(1)と同様の方法で化合物36(5.21 g)から化合物103(4.47 g, 収率97%)を

得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.76 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz) , 8.46 (1H, s), 8.57 (2H, d, J = 1.5, 4.8 Hz).

(2) 103→104

実施例84の(1)と同様の方法で化合物103(2.06 g)から化合物104(3.49 g, 収率94%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.18 (1H, s), 7.25 - 7.47 (10H, m), 7.94 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.75 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz).

(3) 101+104→105

化合物101(860 mg)と化合物104(372 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物105(329 mg, 収率40%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.49 and 3.57 (2H, ABq, J = 17.1 Hz), 5.17 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.20 (2H, s), 5.28 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.72 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.02 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.87 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 1.2, 5.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 3.0, 5.1 Hz), 7.46 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.45 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.82 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3399, 1763, 1634, 1599, 1531, 1466, 1437, 1357, 1294, 1199, 1155, 1060, 1011.

MS(ESI): 710^+ $(M + H)^+$

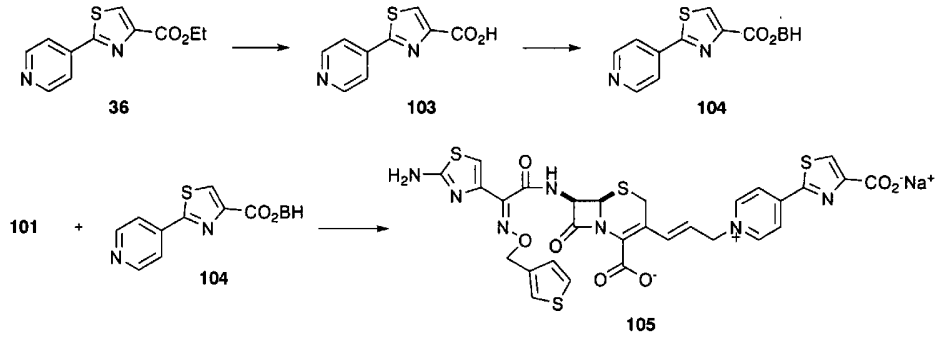
元素分析 $C_{29}H_{22}N_7NaO_7S_4 \cdot 4.3\,H_2O \cdot 0.2\,NaHCO_3$

計算値: C,42.46 ; H,3.76 ; N,11.87 ; S,15.53 ; Na,3.34 (%)

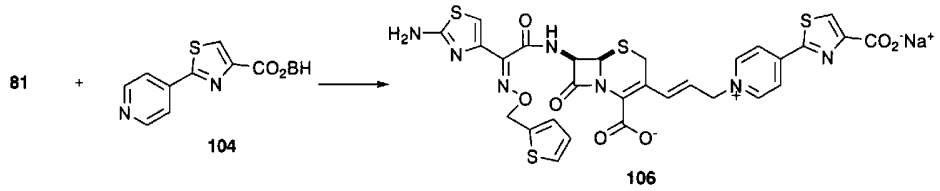
実験値: C,42.42 ; H,3.72 ; N,11.68 ; S,15.60 ; Na,3.34 (%)

実施例97

[0120] [化142]



【化１４２】



化合物 81(1.05 g)と化合物104(440 mg)を用いて実施例79の(3)と同様の方法で化合物106(230 mg, 収率23%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.51 and 3.59 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.18 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.27 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.34 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.02 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.89 (1H, s), 6.98 - 7.04 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 3.0), 7.43 (1H, dd, J = 1.2, 5.1 Hz), 8.38 (1H, s), 8.44 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.81 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3408, 1763, 1633, 1602, 1531, 1467, 1436, 1358, 1295, 1200, 1156, 1061, 1010.

MS(ESI): 710^+ $(M - Na + 2H)^+$

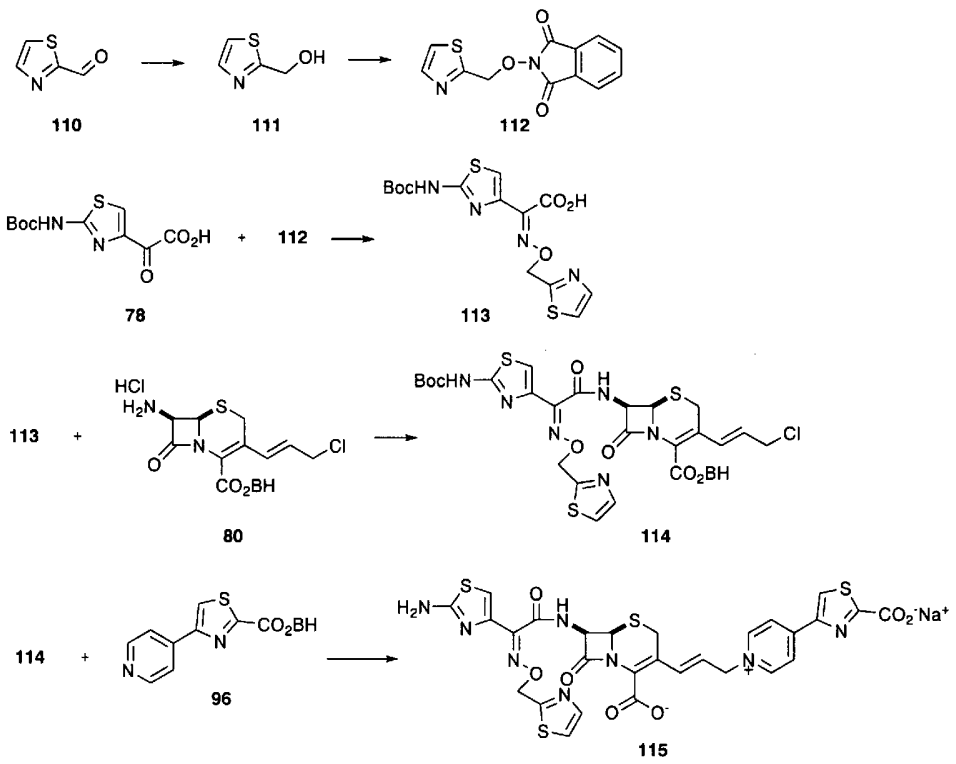
元素分析 $C_{29}H_{22}N_7NaO_7S_4 \cdot 5.2\,H_2O \cdot 0.1\,NaHCO_3$

計算値: C,41.91 ; H,3.93 ; N,11.76 ; S,15.38 ; Na,3.03 (%)

実験値: C,41.86 ; H,3.70 ; N,11.94 ; S,15.38 ; Na,3.12 (%)

実施例99

[0121] [化144]



(1) 110→111

アルデヒド体110(3.87 g, 34.2 mmol)のエタノール(40 mL)溶液に氷冷撹拌下、NaBH4(92%w/w, 1.41g, 34.2 mmol)を加え、室温まで昇温した。同温で1時間撹拌した後水(50 mL)を加えてクロロホルムで4回抽出し、有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮、減圧乾燥した。化合物111(2.96 g, 収率99%)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 4.98 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 3.3 Hz).

[0122] (2) 111→112

実施例91の(1)と同様の方法で化合物111(3.90g)から化合物 112(6.98g, 収率79%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 5.49 (2H, s), 7.49 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.73 - 7.83 (5H, m).

(3) 112→113

実施例91の(2)と同様の方法で化合物112(3.12 g)と化合物78(3.43 g)から化合物113(5.24 g, 収率99%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.53 (9H, s), 5.62 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.40 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 3.3 Hz).

[0123] (4) 113→114

実施例91の(3)と同様の方法で化合物113(5.24 g)と化合物80(5.69 g)から化合物114(7.94 g, 収率78%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.52 (9H, s), 3.50 and 3.58 (2H, ABq, J = 17.6 Hz), 4.00 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.13 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.64 and 5.71 (2H, ABq, J = 15.3 Hz), 5.92 - 6.02 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.25 - 7.46 (12H, m), 7.69 (1H, d, J = 3.4 Hz), 9.59 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[0124] (5) 114+96→115

化合物114(857 mg)と化合物96(372 mg)を用いて実施例79の(3)と同様の方法で化合物115(408mg, 収率50%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.57 (2H, brs), 5.20 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.25 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.47 (2H, s), 5.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.06 (1H, dt, J = 6.6, 15.6 Hz), 6.95 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.42 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.77 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3408, 1764, 1635, 1533, 1488, 1458, 1366, 1293, 1200, 1153, 1110, 1064, 1023, 1001.

MS(ESI): $711^+ (M - Na + 2H)^+$

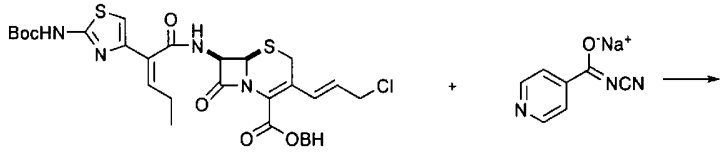
元素分析 $C_{28}H_{21}N_8NaO_7S_4 \cdot 5.0 H_2O$

計算値: C,40.87 ; H,3.80 ; N,13.62 ; S,15.59 ; Na,2.79 (%)

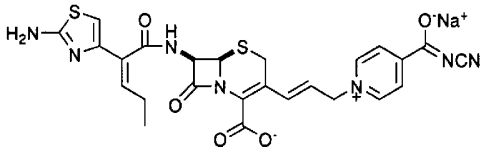
実験値: C,40.79 ; H,3.64 ; N,13.71 ; S,15.59 ; Na,2.94 (%)

実施例101

[0125] [化146]



117 57



118

(1) 化合物117(721 mg)と化合物57(169 mg)を用いて実施例79の(3)と同様の方法で化合物118(127mg, 収率18%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.05 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.23 (2H, m), 3.64 (2H, s), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.34 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.09 (1H, dt, J = 7.2, 15.9 Hz), 6.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.48 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.37 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.91 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3418, 3056, 2967, 2160, 1761, 1607, 1562, 1528, 1456, 1368, 1145, 1063, 1003.

MS(ESI): 588^+ $(M + H)^+$

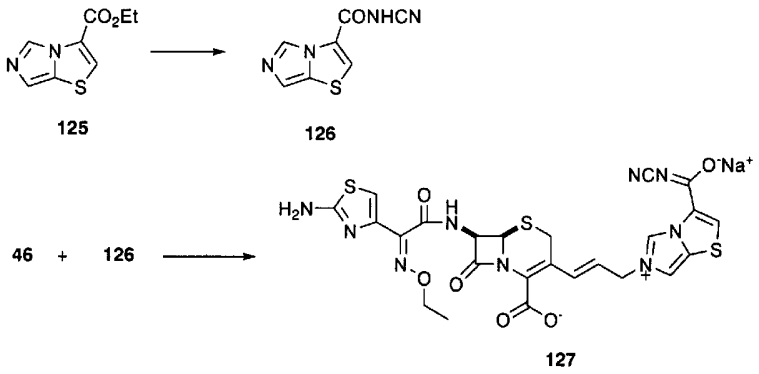
元素分析 $C_{25}H_{22}N_7NaO_5S_2 \cdot 3.7\,H_2O \cdot 0.4\,NaHCO_3$

計算値: C,44.35 ; H,4.37 ; N,14.25 ; S,9.32 ; Na,4.68 (%)

実験値: C,44.35 ; H,4.16 ; N,14.08 ; S,9.53 ; Na,5.01 (%)

実施例103

[0126] [化148]



127

(1) 125→126

化合物125(589 mg, 3.0 mmol)のメタノール(3.0 mL)溶液にシアナミド(126 mg, 3.0 mmol)を加え氷冷し、1N NaOMe(3.0 mL)を滴下した。室温まで昇温後、同温にて2時間撹拌しメタノールを減圧留去した。水(6 mL)を加えて氷冷し5N塩酸、1N塩酸を用いてpHを3.5付近に調整した。析出した沈殿を濾取し、五酸化リンを用いて減圧乾燥して化合物126(535 mg, 収率93%)を淡黄色固体として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.76 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.74 (1H, s).

(2) 46→127

化合物46(803 mg)と化合物126(192 mg)を用いて、実施例86の(4)と同様の方法で化合物127(195 mg, 収率33%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.66 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.11 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.40 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.81 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.09 (1H, dt, J = 6.6, 15.9 Hz), 6.88 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.97 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.12 (1H, s), 9.69 (1H, d, J = 1.5 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3426, 2980, 2167, 1763, 1606, 1576, 1534, 1369, 1311, 1237, 1163, 1111, 1092, 1036.

MS(ESI): 628^+ $(M + H)^+$

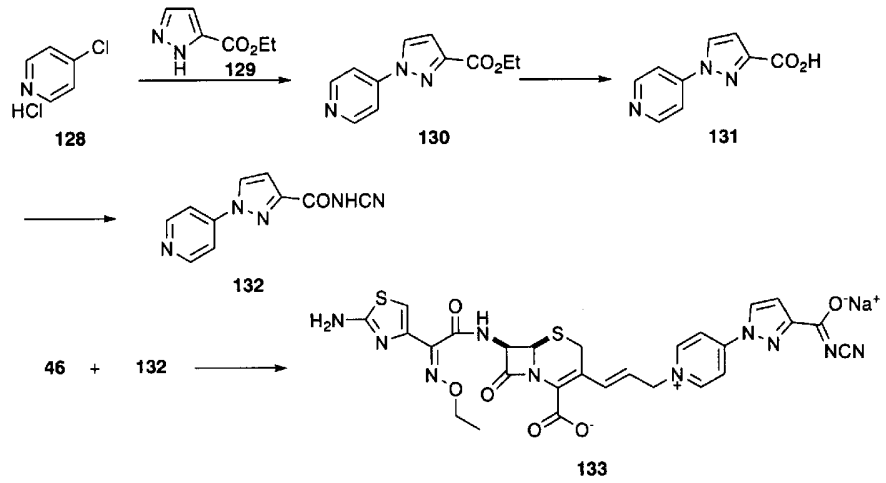
元素分析 $C_{24}H_{20}N_9NaO_6S_3 \cdot 4.8 H_2O$

計算値: C,39.16 ; H,4.05 ; N,17.12 ; S,13.07 ; Na,3.12 (%)

実験値: C,39.08 ; H,3.55 ; N,17.21 ; S,12.88 ; Na,3.30 (%)

実施例104

[0127] [化149]



(1) 128→130

化合物128(19.9 g, 133 mmol)のDMF(40 mL)溶液を氷冷し,水素化ナトリウム(60%w/w, 5.3g, 132 mmol)を加えた。一方、化合物129(6.2 g, 44.2 mmol)のDMF(30 mL)溶液は氷冷し、水素化ナトリウム(60%w/w, 1.77g, 44.2 mmol)を加え氷冷で30分撹拌した後、先の溶液に加えた。反応液は130℃に加熱し8時間撹拌した。室温まで冷却後、DMFを減圧留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物130(1.34g, 収率14%)を淡黄色結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.76 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.72 (2H, d, J = 2.7 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.4 Hz).

(2) 130→131

実施例74の(1)と同様の方法で化合物130(1.34 g)から化合物131(1.36 g, 収率99%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.03 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.94 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.76 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.81 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(3) 131→132

実施例74の(2)と同様の方法で行い、化合物131(1.36 g)から化合物132(1.50 g, 収

率98%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.17 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.05 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.78 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(4) 46→133

化合物46(803 mg)と化合物132(213 mg)を用いて、実施例86の(4)と同様の方法で化合物133(215 mg, 収率27%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.67 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.26 - 5.28 (3H, m), 5.81 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.07 - 6.17 (1H, m), 6.95 - 6.99 (3H, m), 8.31 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.85 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3420, 2981, 2162, 1764, 1638, 1599, 1536, 1475, 1446, 1384, 1332, 1203, 1158, 1036.

MS(ESI): $649^+ (M - Na + 2H)^+$

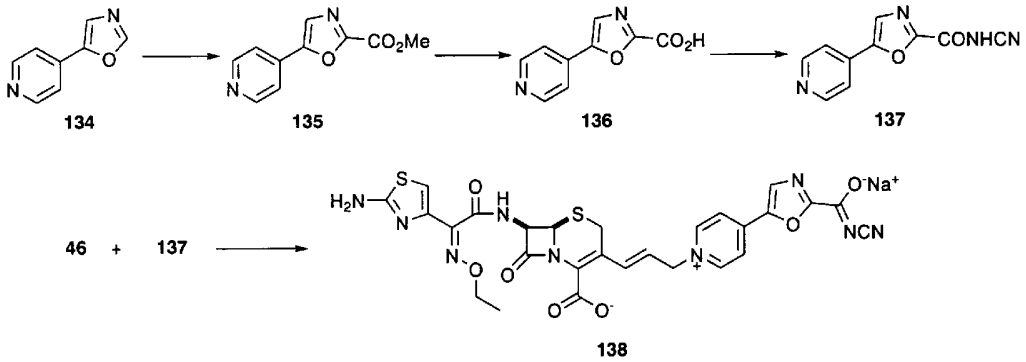
元素分析 $C_{27}H_{23}N_{10}NaO_6S_3 \cdot 6.5\,H_2O$

計算値: C,41.17 ; H,4.61 ; N,17.78 ; S,8.14 ; Na,2.92 (%)

実験値: C,41.04 ; H,4.09 ; N,17.77 ; S,8.31 ; Na,3.06 (%)

実施例105

[0128] [化150]



(1) 134→137

化合物134(1.46 g, 10 mmol)のTHF(50 mL)溶液を-70℃に冷却しn-ブチルリチウム(1.58 M ヘキサン溶液, 6.96 mL, 11 mmol)を滴下した。同温で1時間撹拌後、エチルシアノホルメート(0.87 mL, 11 mmol)を滴下し-70℃で1時間撹拌後室温まで昇温した

。飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を加えてクエンチし、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮、減圧乾燥して化合物135と化合物134の混合物(1.94 g)として得た。この残渣はそのまま次の反応に使用した。

この混合物をメタノール(20 mL)に溶かして、氷冷下2N NaOH水溶液(9.5 mL)を加えて、1.5時間撹拌した。5N塩酸を加えて中和した。メタノールを減圧留去して氷冷下、1N塩酸でpHを3.5付近に調整した。析出した沈殿を濾取し減圧乾燥して化合物136と化合物134の混合物(1.25 g)として得た。

この混合物のDMF(15 mL)懸濁液にカルボニルジイミダゾール(1.59 g, 9.86 mmol)を加えて終夜で撹拌した。シアナミド(690 mg, 16.4 mmol)のDMF(10 mL)溶液に氷冷撹拌下水素化ナトリウム(60%w/w, 526 mg, 13.1 mmol)を加え同温で30分撹拌した。この溶液を先の反応液に氷冷下加え、室温まで昇温して2時間撹拌した。DMFを減圧留去し水(20 mL)を加え1N塩酸を用いてpHを3.5付近に調整した。析出した沈殿を濾取し五酸化リンを用いて減圧乾燥し化合物137(1.19 g, 134より収率56%)を黄土色粉末として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 8.04 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.27 (1H, s), 8.83 (2H, d, J = 6.6 Hz).

[0129] (2) 137→138

化合物46(803 mg)と化合物137(214 mg)を用いて、実施例86の(4)と同様の方法で化合物138(246 mg, 収率31%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.66 (2H, s), 4.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.29 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.92 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.29 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.85 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3424, 2981, 2169, 1764, 1637, 1607, 1531, 1496, 1463, 1382, 1334, 1291, 1201, 1146, 1035,.

MS(ESI): 650^+ $(M - Na + 2H)^+$

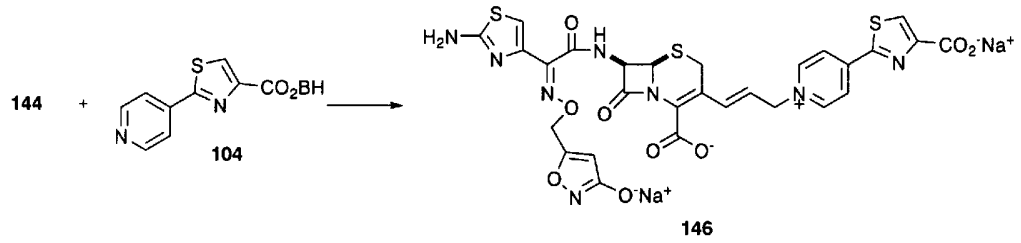
元素分析 $C_{27}H_{22}N_9NaO_7S_2 \cdot 6.1\,H_2O$

計算値: C,41.49 ; H,4.41 ; N,16.13 ; S,8.21 ; Na,2.94 (%)

実験値: C,41.38 ; H,4.86 ; N,16.35 ; S,8.21 ; Na,3.08 (%)

実施例107

[0130] [化152]



(1) 144→146

化合物144(986 mg)と化合物 104(372 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物146(172 mg, 収率19%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.59 and 3.66 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 5.10 (2H, s), 5.21 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.31 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.82 (1H, s), 6.13 (1H, dt, J = 6.6, 15.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.01 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.52 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3419, 1762, 1631, 1522, 1468, 1359, 1295, 1200, 1156, 1062, 1011.

MS(ESI): 711^+ $(M + H)^+$

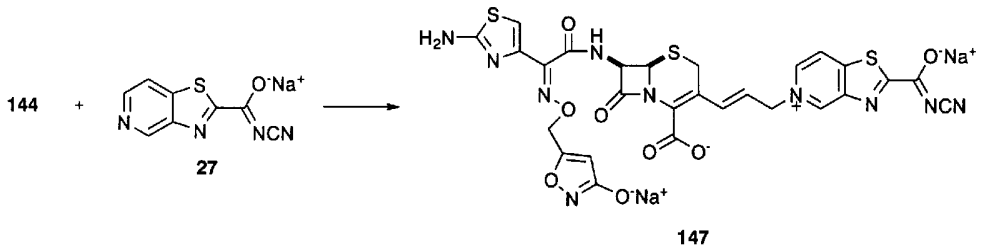
元素分析 $C_{28}H_{20}N_8Na_2O_9S_3 \cdot 5.8\,H_2O \cdot 0.3\,NaHCO_3$

計算値: C,38.43 ; H,3.64 ; N,12.67 ; S,10.88 ; Na,5.98 (%)

実験値: C,38.61 ; H,3.51 ; N,12.85 ; S,10.58 ; Na,6.19 (%)

実施例108

[0131] [化153]



(1) 144→147

化合物144(986 mg)と化合物27(226 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物147(394 mg, 収率43%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 3.59 and 3.66 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 5.09 (2H, s), 5.20 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.47 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.81 (1H, s), 6.18 (1H, dt, J = 6.6, 15.9 Hz), 6.98 - 7.03 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.72 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.72 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3419, 2182, 1763, 1610, 1510, 1363, 1120, 1028, 1001.

MS(ESI): 709^+ $(M + H)^+$

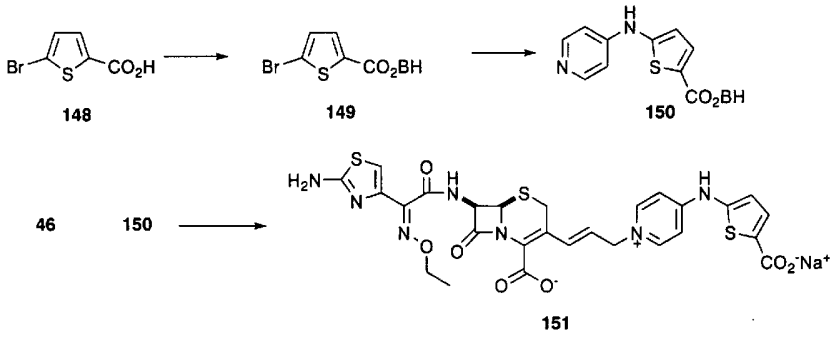
元素分析 $C_{27}H_{18}N_{10}Na_2O_8S_3 \cdot 9.0\,H_2O \cdot 0.1\,NaHCO_3$

計算値: C,35.26 ; H,3.94 ; N,15.17 ; S,10.42 ; Na,5.23 (%)

実験値: C,34.99 ; H,3.13 ; N,15.08 ; S,10.17 ; Na,5.38 (%)

実施例109

[0132] [化154]



(1) 148→149

化合物148(2.07 g, 10 mmol)のTHF(20 mL)溶液にジフェニルジアゾメタン(2.33 g, 12 mmol)を加え室温で30分撹拌した。ジフェニルジアゾメタン(388 mg)を追加しさらに1時間撹拌した。THFを減圧留去しヘキサンを加えて析出物を濾取、減圧乾燥し、化合物149(790 mg, 収率21%)を得た。さらに濾液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物149(合計2.95 g, 収率79%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.03 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.29 - 7.41 (10H, m), 7.62 (1H, d, J = 3.9 Hz).

(2) 149→150

化合物149(1.87 g, 5.0 mmol)のトルエン(50 mL)溶液に、4-アミノピリジン(565 mg, 6.0 mmol)、BINAP(311 mg, 0.5 mmol)、炭酸セシウム(2.28 g, 7.0 mmol)を加えた。脱気、窒素置換の後、酢酸パラジウム(II)(112 mg, 0.5 mmol)を加えて110℃で15時間撹拌した。室温まで冷却後セライトを通してろ過し、濾液を減圧濃縮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で精製した。化合物150(291 mg, 収率15%)を与えた。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.03 - 7.46 (15H, m), 7.62 (1H, d, J = 4.2 Hz).

(3) 150→151

化合物46(605 mg)と化合物150(291 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物151(350 mg, 収率62%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.63 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.91 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.24 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.03 (1H, dt, J = 6.9, 15.9 Hz), 6.79 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.97 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.15 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3409, 2978, 1763, 1645, 1602, 1528, 1461, 1361, 1209, 1167, 1034,.

MS(ESI): 656^+ $(M - Na + 2H)^+$

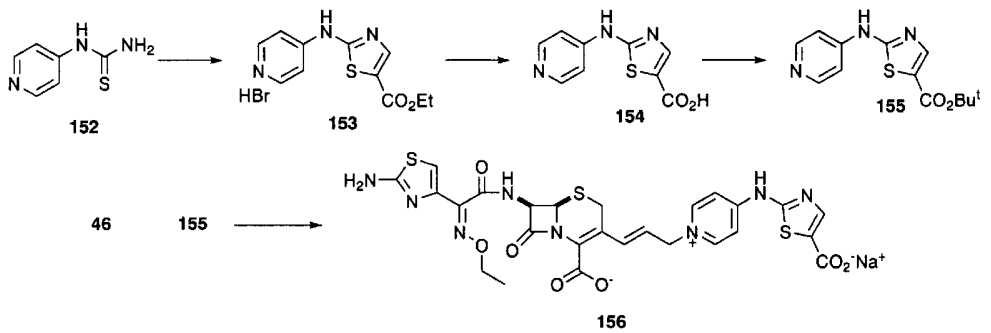
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7NaO_7S_3 \cdot 4.1\ H_2O$

計算値: C,43.15 ; H,4.32 ; N,13.05 ; S,12.80 ; Na,3.06 (%)

実験値: C,43.16 ; H,4.25 ; N,13.11 ; S,12.71 ; Na,3.21 (%)

実施例110

[0133] [化155]



(1) 152→153

チオウレア体152(2.30 g, 15 mmol)のエタノール(30 mL)溶液にブロモピルビン酸エチルエステル(90%w/w, 2.92 mL, 16.5 mmol)を加え1.5時間還流した。エタノールを減圧留去し、ジエチルエーテルを加えて析出してくる沈殿を濾取し、減圧乾燥して化合物153(3.83 g, 収率77%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.05 (2H, brs), 8.18 (1H, s), 8.66 (2H, d, J = 7.2 Hz), 12.1 (1H, brs).

(2) 153→154

実施例74の(1)と同様の方法で化合物 153(3.83 g)から化合物154(2.58 g, 収率100%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.62 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.40 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz).

(3) 154→155

化合物154(1.11 g, 5.0 mmol)のDMF(10 mL)溶液にカルボニルジイミダゾール(973 mg, 6.0 mmol)を加え室温で2時間撹拌した。カルボニルジイミダゾール(639 mg)を追加しさらに1時間撹拌した。t-ブタノール(2.4 mL)、$KOBu^t$(56 mg)を加えて室温で1時間撹拌後さらに$KOBu^t$(560 mg)を追加した。30分間撹拌の後、飽和塩化アンモニウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた析出物をヘキサンと酢酸エチルを用いて濾取した。減圧乾燥の後、化合物155(258 mg, 収率19%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60 (9H, s), 7.49 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.60 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 6.6 Hz).

(4) 46→156

化合物46(746 mg)と化合物155(258 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物156(101 mg, 収率13%)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.65 (2H, brs), 4.24 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.02 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.81 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.07 (1H, dt, J = 6.9, 15.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.97 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.97 (2H, brs), 8.37 (2H, d, J = 7.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3417, 2979, 1763, 1642, 1604, 1517, 1440, 1385, 1281, 1177, 1118, 1037,.

MS(ESI): 657^{+} $(M - Na + 2H)^{+}$

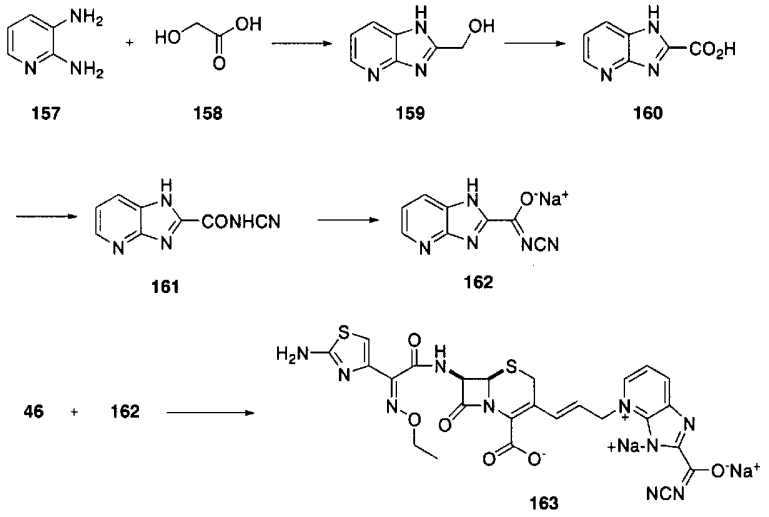
元素分析 $C_{26}H_{23}N_{8}NaO_{7}S_{3}\cdot 7.0\,H_{2}O$

計算値: C,38.80 ; H,4.63 ; N,13.92 ; S,11.95 ; Na,2.86 (%)

実験値: C,38.68 ; H,3.94 ; N,13.85 ; S,12.03 ; Na,2.95 (%)

実施例111

[0134] [化156]



(1) 157→159

ジアミノピリジン157(20.23 g, 185 mmol)とグリコール酸(31g, 407 mmol)を混合し150℃で64時間撹拌した。室温まで冷却後、重曹水を加えて$CHCl_{3}$-MeOH-THF(10:1:2)の混合液で洗浄してた水層は減圧下濃縮乾固した. 残渣に水を加えて不溶性の結晶を濾取し、減圧乾燥して化合物159(19.2 g, 収率70%)を得た。

H-NMR (d_{6}-DMSO) δ : 4.71 (2H, s), 7.17 (1H, dd, J = 4.2, 7.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 1.5, 7.2 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 1.5, 4.2 Hz).

(2) 159→160

過マンガン酸カリウム(9 g)の水(190 mL)溶液を沸騰させ、この溶液に化合物159(5 g)と炭酸ナトリウム(3.8 g)の沸騰水(120 mL)溶液を加えた。5時間還流後60℃まで冷却しセライトを通して濾過した。濾液に濃塩酸を加えてpH2とし、析出物を濾取、減圧乾

燥して化合物160(3.49 g, 収率64%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.37 (1H, dd, J = 4.8, 8.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.8 Hz).

(3) 160→161

実施例74の(1)と同様の方法で行い、化合物160(1.63 g)から化合物161(2.03 g, 収率100%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.57 (1H, dd, J = 4.8, 8.1 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz).

(4) 161→162

化合物161(2.18g, 11.6 mmol)のメタノール(100 mL)懸濁液に1.0 M NaOMe/MeOH (11 mL)を室温滴下しメタノールを減圧濃縮した。化合物162(2.2 g, 収率95%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.21 (1H, dd, J = 4.5, 7.8 Hz), 7.89 (1H, brs Hz), 8.35 (1H, d, J = 4.5Hz).

(5) 162→163

化合物46(2.28 g)と化合物162(627 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物163(229 mg, 収率10%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.21 (3H, t, J = 6.9), 3.37 and 3.48 (2H, ABq, J = 16.8 Hz), 4.07 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.01 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 6.6, 14.7 Hz), 5.49 - 5.61 (2H, m), 5.85 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.25 - 7.35 (4H, m), 8.29 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.51 (1H, d, J = 8.5 Hz),.

IR (KBr) cm^{-1}: 3418, 2981, 2341, 2260, 2168, 1762, 1585, 1532, 1482, 1440, 1370, 1300, 1201, 1162, 1121, 1090, 1036.

MS(ESI): 667^+ $(M + H)^+$

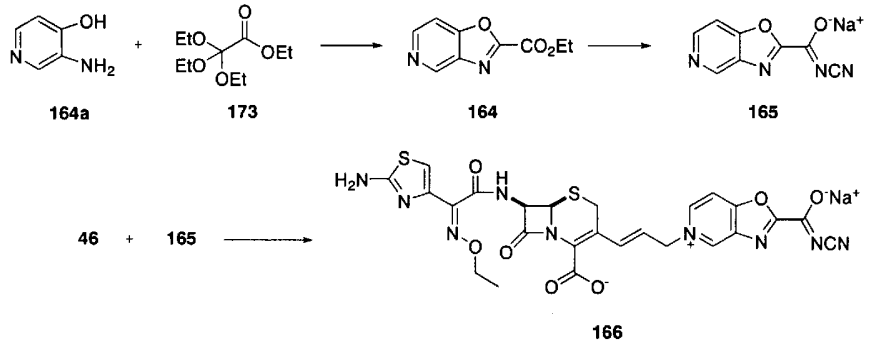
元素分析 $C_{25}H_{20}N_{10}Na_2O_6S_2 \cdot 6.7 H_2O$

計算値: C,38.14 ; H,4.28 ; N,17.79 ; S,8.15 ; Na,5.84 (%)

実験値: C,38.10 ; H,3.94 ; N,17.75 ; S,8.34 ; Na,5.98 (%)

実施例112

[0135] [化157]



164a 173 164 165

46 + 165 → 166

(1) 164a→164

化合物164a(3.0 g, 27.2 mmol)と化合物173(24 g, 109 mmol)を混合し100℃で30時間撹拌した。室温まで冷却後酢酸エチルを加え不溶物を濾去し、濾液を水洗した後硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物164(748 mg, 収率14%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.52 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.59 (2H,d, J = 6.9 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.2, 5.7 Hz), 8.74 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.26 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(2) 164→165

化合物164(430 mg)から実施例75の(3)と同様の方法で化合物165(385 mg)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.85 (1H, dd, J = 1.2, 5.7), 8.60 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.09 (1H, d, J = 1.2 Hz).

(3) 165→166

化合物46(1.35 g)と化合物165(385 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物166(89 mg, 収率26%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 and 3.49 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.09 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.40 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.60 (1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 5.91 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.21 (2H, brs), 7.30 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.58 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.05 (1H, dd, J = 1.2, 6.9 Hz), 9.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.88 (1H, brs).

IR (KBr) cm^{-1}: 3426, 2174, 1762, 1615, 1532, 1474, 1442, 1369, 1286, 1255, 1187, 1151, 1118, 1092, 1036, 1002.

MS(ESI): 624^+ $(M - Na + 2H)^+$

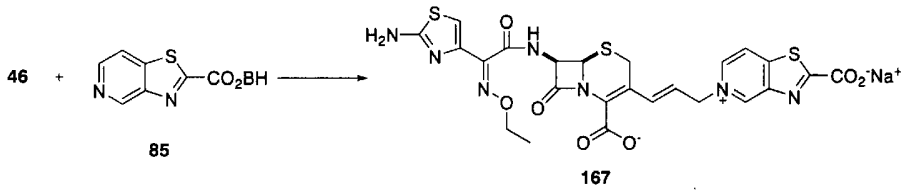
元素分析 $C_{25}H_{20}N_9NaO_7S_2 \cdot 5.8H_2O$

計算値: C,40.03 ; H,4.25 ; N,16.81 ; S,8.55 ; Na,3.06 (%)

実験値: C,39.90 ; H,3.86 ; N,16.61 ; S,8.26 ; Na,3.00 (%)

実施例113

[0136] [化158]



(1) 85→167

化合物46(599 mg)と化合物85(281 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物167(281 mg, 収率14%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 and 3.50 (2H, ABq, J = 16.8 Hz), 4.09 (2H, q, J = 6.9), 5.02 - 5.05 (1H, m), 5.40 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.57 - 5.62 (1H, m), 5.87 - 5.96 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.21 (2H, brs), 7.32 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.76 - 8.82 (2H, m), 9.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.88 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3418, 2158, 1763, 1638, 1533, 1506, 1363, 1303, 1200, 1166, 1119, 1036, 1002.

MS(ESI): 616^+ $(M - Na + 2H)^+$

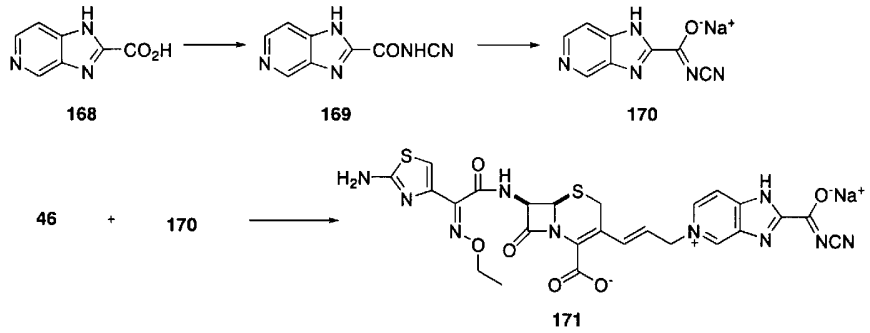
元素分析 $C_{24}H_{20}N_7NaO_7S_3 \cdot 4.7H_2O$

計算値: C,39.91 ; H,4.10 ; N,13.57 ; S,13.32 ; Na,3.18 (%)

実験値: C,39.87 ; H,3.99 ; N,13.69 ; S,13.13 ; Na,3.29 (%)

実施例114

[0137] [化159]



(1) 168→169

実施例74の(1)と同様の方法で行い、化合物168(942 mg, 5.77 mmol)から化合物169(1.02 g, 収率95%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.90 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 6.3 Hz), 9.34 (1H, brs).

(2) 169→170

化合物169(1.02 g, 5.46 mmol)のメタノール(50 mL)懸濁液に1N NaOMe/MeOH(5.5 mL)を加え濃縮乾固後、イソプロパノール、エタノールを加えて不溶の沈殿を濾取、減圧乾燥した。化合物170(1.08 g, 収率87%)を得た。

H-NMR (d_6 - DMSO) δ : 7.39 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.79 (1H, brs).

(3) 170→171

化合物46(2.21 mg)と化合物170(679 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物171 (70 mg, 収率4%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.42 and 3.49 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.03 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.23 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.59 (1H, dd, J = 4.8, 8.4 Hz), 5.89 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.20 - 7.25 (3H, m), 7.86 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.27 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.17 (1H, s), 9.52 (1H, d, J = 8.1 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3433, 2170, 1761, 1617, 1532, 1473, 1364, 1313, 1243, 1201, 1160, 1120, 1035.

MS(ESI): 645^+ $(M + H)^+$

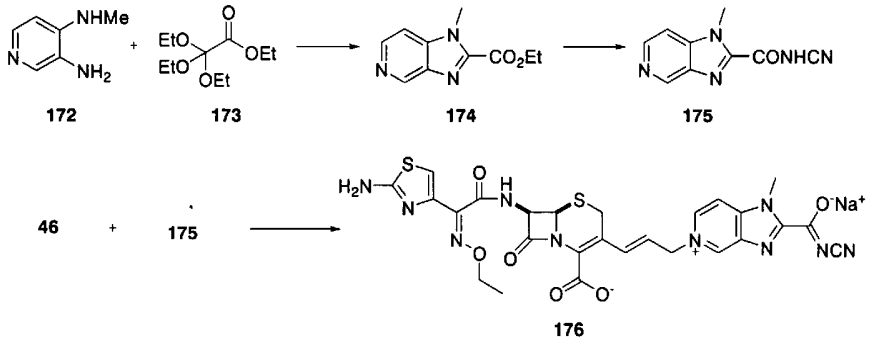
元素分析 $0.6(C_{25}H_{21}N_{10}NaO_6S_2)\cdot 0.4(C_{25}H_{21}N_{10}NaO_6S_2)\cdot 6.0\,H_2O$

計算値: C,39.43 ; H,4.32 ; N,18.39 ; S,8.42 ; Na,4.23 (%)

実験値: C,39.34 ; H,3.94 ; N,18.20 ; S,8.48 ; Na,4.53 (%)

実施例115

[0138] [化160]



(1) 172→174

化合物172(7.76 g, 63 mmol)に化合物173(41.63 g, 189 mmol)を加え100℃で7時間加熱した。室温まで冷却し水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後の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。化合物174(900 mg, 収率7%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.51 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.70 (3H,s), 4.59 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.85 (1H, s).

(2) 174→175

化合物174(884 mg, 4.3 mmol)のメタノール(8 mL)溶液にNaNHCN(296 mg, 4.53mmol)を加えて50℃で14時間撹拌した。室温まで冷却後沈殿を濾取した。得られた固体を水に懸濁させ6N塩酸でpHを2付近に調整した。析出した沈殿を濾取し、減圧乾燥によって化合物175(539 mg, 収率62%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 3.53 (3H, s), 7.48 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.38 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.59 (1H, brs).

(3) 175→176

化合物46(738 mg)と化合物175(201 mg)を用いて、実施例86の(4)と同様の方法で化合物176(370mg, 収率25%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.40 and 3.48 (2H, ABq, J = 17.1 Hz), 3.55 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 6.9), 5.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.14 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.58 (1H, dd, J = 4.5, 8.1 Hz), 5.82 - 5.92 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.21 (2H, brs), 7.25 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.71 (1H, brs), 9.52 (1H, d, J = 8.1 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3417, 2983, 2151, 1763, 1683, 1626, 1570, 1517, 1485, 1394, 1291, 1185, 1143, 1084, 1034, 1002.

MS(ESI): 659$^+$ $(M + H)^+$

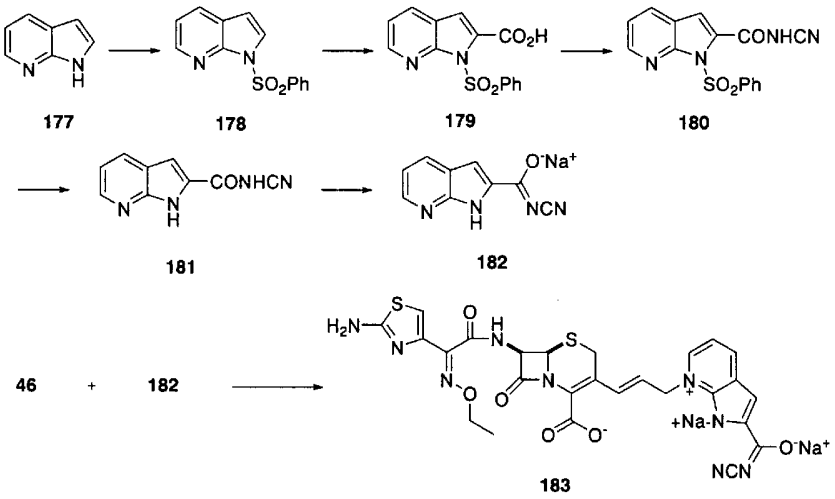
元素分析 $C_{26}H_{23}N_{10}NaO_6S_2 \cdot 4.5H_2O$

計算値: C,42.22 ; H,4.36 ; N,18.94 ; S,8.67 ; Na,3.11 (%)

実験値: C,42.25 ; H,4.40 ; N,18.98 ; S,8.83 ; Na,3.13 (%)

実施例116

[0139] [化161]



(1) 177→178

化合物177(2.50 g, 21.2 mmol)の塩化メチレン(40mL)溶液にベンジルトリエチルアンモニウムクロライド(0.13g, 0.55 mmol)を加え氷浴にて冷却した。この溶液にNaOH(powder, 2.54g)、ベンゼンスルホニルクロライド(3.4 mL)を加え氷浴で15分間攪拌した後、更に室温で2.5時間撹拌した。反応液中の不溶物ををセライトを通して濾去した。濾液は濃縮し、析出してきた結晶をヘキサン－酢酸エチルを用いて濾取した。減圧乾

燥して化合物178(4.58g, 収率84%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 6.59 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 7.44 - 7.59 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 1.2, 7.8 Hz), 8.17 - 8.20 (2H, m), 8.42 (1H, dd, J = 1.2, 4.8).

(2) 178→179

ジイソプロピルアミン(4.9 mL)のTHF(10 mL)溶液を氷冷し、窒素雰囲気下n-ブチルリチウム(1.6 Mヘキサン溶液, 19.8 mL)を15分かけて滴下した後、同温で40分間撹拌した。この溶液は窒素雰囲気下、予め-70℃に冷却された化合物178(4.55 g)のTHF(35 mL)溶液中に滴下した。-70℃で1.5時間撹拌後、ドライアイスからCO_2ガス発生させ10分間反応液に吹き込んだ。-5℃まで昇温後2N HCl(9 mL)を加えた。THFを減圧留去し残渣に2N塩酸を加えてpHを4付近に調整した。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られた結晶性の固体にジエチルエーテルを加えて洗浄、濾取して化合物179(4.19g, 収率79%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.11 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 7.51 - 7.64 (3H, m), 7.92 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 8.40 - 8.43 (2H, m), 8.55 (1H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz).

(3) 179→180

実施例74の(1)と同様の方法で行い、化合物179(1.56 g, 5.0 mmol)から化合物180(1.44 g, 収率88%)を得た。

H-NMR ($CDCl_3$) δ : 7.08 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J = 4.2, 7.8 Hz), 7.45 - 7.57 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.24 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.2 Hz).

(4) 180→181

化合物180(1.41 g)のエタノール(14 mL)溶液に2N NaOH水溶液(10.8 mL)を加え室温で4時間撹拌した。氷浴にて冷却し2N塩酸(14 mL)を加え、析出した沈殿を濾取した。減圧乾燥して化合物181(567 mg, 収率70%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.20 (1H, dd, J = 4.5, 7.8 Hz), 7.33 (1H, s) , 8.20 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 8.44 (1H, brd, J = 4.5 Hz).

(5) 181→182

化合物1 81(448 mg)のメタノール(9 mL)懸濁液に1N NaOMe/MeOH(2.4 mL)を加え濃縮乾固して化合物182(552 mg)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 6.76 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 4.5, 7.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 4.5 Hz), 11.6 (1H, brs).

(6) 182→183

化合物46(1.52 g)と化合物182(460 mg)を用いて、実施例79の(3)と同様の方法で化合物183 (120mg, 収率7%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1.21 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.08 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.01 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 6.3, 14.4 Hz), 5.52 - 5.62 (2H, m), 5.90 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.02 - 7.07 (2H, m), 7.21 (2H, brs), 7.31 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.53 (1H, d, J = 7.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3409, 2981, 2286, 2153, 1762, 1611, 1533, 1475, 1456, 1394, 1365, 1301, 1259, 1200, 1163, 1122, 1089, 1037.

MS(ESI): 622^+ $(M - 2Na + 3H)^+$

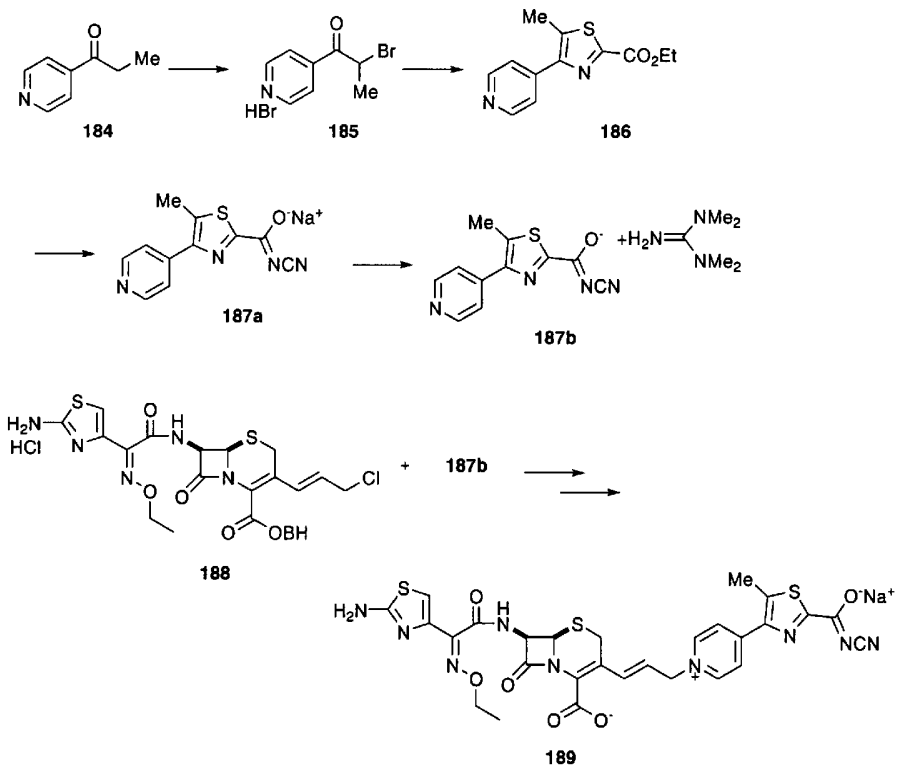
元素分析 $C_{26}H_{21}N_9Na_2O_6S_2 \cdot 4.7\,H_2O$

計算値: C,41.62 ; H,4.08 ; N,16.08 ; S,8.55 ; Na,6.13 (%)

実験値: C,41.47 ; H,3.75 ; N,16.86 ; S,8.52 ; Na,6.18 (%)

実施例117

[0140] [化162]



(1) 184→185

実施例78の(1)と同様の方法で化合物184(4.06 g)から化合物185(7.45 g, 収率84%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 1 .86 (3H, d, J = 6.3 Hz), 5.92 (2H, q, J = 5.9 Hz), 8.26 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 9.06 (2H, brs).

(2) 185→186

実施例78の(2)と同様の方法で化合物185(6.78 g)から化合物 186(4.41 g, 収率77%)を得た。

H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.70 (3H, s), 4.49 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.72 (2H, brs).

(3) 186→187a

実施例78の(3)と同様の方法で化合物186(2.20 g)から化合物187a(703 mg, 収率30 %)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 2.61 (3H, s), 7.69 (2H, dd, J = 1.5, 4.2 Hz), 8.64 (2H, dd, J = 1.5, 4.2 Hz).

(4) 187a→187b

化合物187a(455 mg, 1.71mmol)を水6mlに溶かし2N-塩酸で0.86ml(1.71mmol)を加える. 析出晶を濾取し、乾燥する. 得られた結晶はメタノール7mlに懸濁させ、1M-テトラメチルグアニジンのメタノール溶液を加えてpH6.2に調整した. 反応液は十分に減圧下、乾固して化合物187b(681mg)を得て、そのまま次の反応に用いた。

(5) 187b→189(ATZアミンfree、TFA脱保護法)

化合物188(1.15g、1.71mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(216mg、2.57mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかに化合物187b(663mg、1.71mmol)を加えて、ジメチルスルホキシド(5ml)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(769mg、5.13mmol)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液を5%食塩水(80ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して4級塩を無定形粉末として得た。これを塩化メチレン(10ml)、アニソール(1.6ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 5mlを加えた。混合液を0℃で1時間攪拌した後、IPA50mlに氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、飽和$NaHCO_3$水で溶解させた。溶液をHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物189を粉末として得た。収量145mg(9%)

^{1}H-NMR (D2O) : 1.27 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.70 (3H, s), 3.73, 3.99 (2H, ABq, J = 17.3 Hz), 4.21 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.27-5.30 (2H, m), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.14 (1H, dt, J = 15.5, 7.2 Hz), 6.89 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 15.5 Hz), 8.25 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.80 (2H, d, J = 6.8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3408, 2981, 2153, 1763, 1635, 1598, 1530, 1463, 1366, 1295, 1200, 1148, 1090, 1035, 1002.

MS(ESI): 702^+ $(M + H)^+$

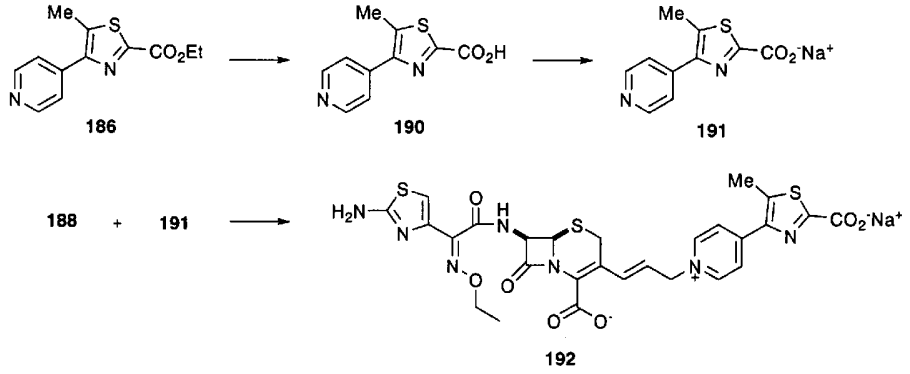
元素分析 $C_{28}H_{24}N_9NaO_6S_3 \cdot 5.2 H_2O$

計算値: C,42.28 ; H,4.36 ; N,15.85 ; S,12.09 ; Na,2.89 (%)

実験値: C,42.17 ; H,4.17 ; N,15.85 ; S,12.07 ; Na,3.24 (%)

実施例118

[0141] [化163]



(1) 186→190

実施例74の(1)と同様の方法で化合物186(825 mg)から化合物190(661 mg, 収率100%)を得た。

H-NMR (D_2O-DCl) δ : 2.88 (3H, s), 8.39 (2H, dd, J = 1.2, 5.4 Hz), 8.87 (2H, d, J = 1.2, 5.4 Hz).

(2) 19 0→191

化合物190(230 mg)のメタノール(2 mL)溶液に1.0M NaOMe/MeOH(1.0 mL)を加え室温にて撹拌後濃縮乾固して化合物191(250mg)を得た。

(3) 191→192(ATZアミンfree、TFA脱保護法)

化合物188(702 mg)と化合物191(250 mg)を用いて、実施例117の(5)と同様の方法で化合物192 (114 mg, 収率13%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.73 (3H, s), 3.45-3.53 (2H, m), 4.09 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.05 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.29 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.60 (1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 5.87 (1H, dt, J = 15.6, 6.6 Hz), 6.72 (1H, s), 7.23 (2H, s), 7.29 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.38 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.99 (2H, d, J = 6.9 Hz), 9.55 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3410, 2982, 1763, 1635, 1531, 1458, 1371, 1298, 1200, 1152, 1115, 1037.

MS(ESI): 700^+ $(M + Na)^+$

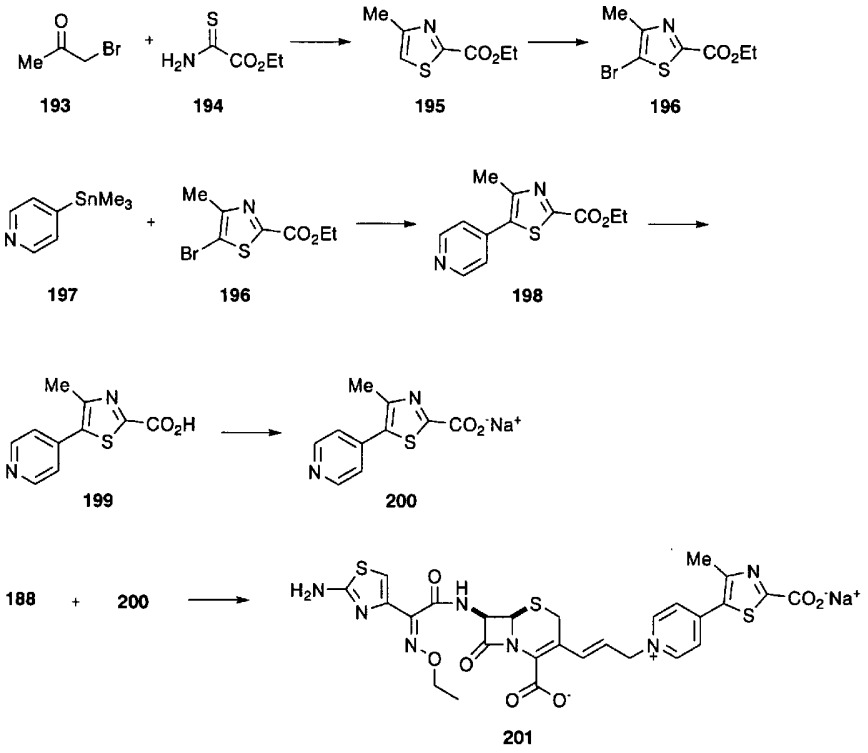
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7NaO_7S_3 \cdot 6.6\,H_2O \cdot 0.4NaHCO_3$

計算値: C,39.64 ; H,4.56 ; N,11.81 ; S,11.59 ; Na,3.88 (%)

実験値: C,39.33 ; H,4.18 ; N,12.05 ; S,11.98 ; Na,4.08 (%)

実施例119

[0142] [化164]



(1) 193, 194→195

化合物194(6.66g, 50 mmol)のエタノール(50 mL)溶液に氷冷撹拌下、ブロモアセトン193(4.25 mL, 50.5 mmol)を加え50℃に加温して1時間撹拌した。ブロモアセトン(0.85 mL)を追加しさらに1時間撹拌した後室温まで冷却した。この反応液を10%炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)に注加しエタノールを減圧留去して酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。減圧乾燥して化合物195(8.60 g, 収率100%)を得た。

H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.55 (3H, s), 4.48 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.19 (1H, s).

(2) 195→19 6

化合物195(8.60g, 50 mmol)の四塩化炭素(80 mL)溶液に鉄粉(279 mg, 5.0 mmol)、

臭素(6.41 mL, 125 mmol)を加え窒素雰囲気下室温で21時間撹拌した。1M $Na_2S_2O_3$ 水溶液(500 mL)に反応液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物196(4.07g, 収率33%)を得た。

H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.50 (3H, s), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz).

(3) 196→198

化合物196(1.97 g, 7.89 mmol)のトルエン(70 mL)溶液に化合物197(2.29 g, 9.47 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(913 mg, 0.79 mmol)を加え120℃で24時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物198(2.17 g)を得た。

H-N MR ($CDCl_3$) δ : 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.58 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.62 (2H, dd, J =), 8.71 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz).

(4) 198→199

実施例74の(1)と同様の方法で化合物198(825 mg)から化合物199(757 mg)を得た。

H-NMR (D_2O-DCl) δ : 8.25 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.87 (2H, d, J = 6.9 Hz).

(5) 199→200

化合物199(379 mg)のメタノール(3 mL)溶液に1.0M NaOMe/MeOH(1.5 mL)を加え室温にて撹拌後濃縮乾固して化合物200(364mg)を得た。

(6) 200→201

化合物188(1.01 g)と化合物200(364 mg)を用いて、実施例117の(5)と同様の方法で化合物201 (77 mg, 収率6%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.62 (3H, s), 3.42 - 3.47 (2H, m), 4.09 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.27 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.60 (1H, dd, J = 5.1, 8.4 Hz), 5.86 (1H, dt, J = 15.9, 6.6 Hz), 6.71 (1H, s), 7.22 (2H, s), 7.30 (1H, d, 15.9 Hz), 8.19 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.95 (2H, d, J = 6.6Hz), 9.55 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3409, 2982, 1762, 1632, 1531, 1434, 1361, 1298, 1200, 1160, 1120, 1037.

MS(ESI): $656^{+}(M - Na + 2H)^{+}$

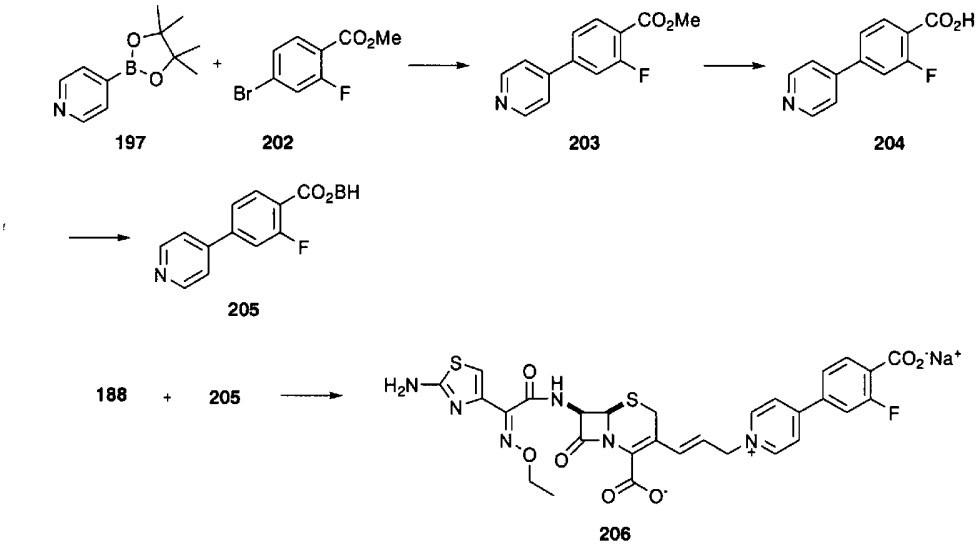
元素分析 $C_{27}H_{24}N_{7}NaO_{7}S_{3}\cdot 8.0\,H_{2}O\cdot 0.1NaHCO_{3}$

計算値: C,39.20 ; H,4.87 ; N,11.81 ; S,11.59 ; Na,3.05 (%)

実験値: C,38.94 ; H,5.55 ; N,12.18 ; S,11.65 ; Na,3.02 (%)

実施例120

[0143] [化165]



(1) 202→203

化合物202(3.40 g, 15.5 mmol)のジオキサン(100 mL)溶液に化合物197(3.18 g, 15.5 mmol)、$K_{3}PO_{4}$(16.5 g, 77.5 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(896 mg, 0.775 mmol)を加え窒素雰囲気下100℃で1時間撹拌した。反応液を氷冷撹拌下の5%クエン酸水溶液(200 mL)中に加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、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で精製し化合物203(3.43 g, 収率96%)を得た。

H-NMR (d_{6}-DMSO) δ : 3.90 (3H, s), 7.80 - 7.91 (4H, m), 8.03 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.71 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz).

(2) 203→204

実施例74の(1)と同様の方法で化合物203(1.39 g)から化合物204(938 mg)を得た。

H-NMR (d_{6}-DMSO) δ : 7.74 - 7.91(4H, m), 7.84 (1H, m), 7.98 (1H, t, J = 7.8 Hz),

8.70 (2H, brs).

(3) 204→205

実施例84の(1)と同様の方法で化合物204(938 mg)から化合物 205(1.45 g, 収率88%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.09 (1H, s), 7.29 - 7.34 (2H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.54 (4H, d, J = 7.5 Hz), 7.83 (2H, dd, J = 2.1, 3.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 12.6 Hz), 8.15 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.72 (2H, dd, J = 2.1, 3.6 Hz).

(4) 205→206

化合物188(1.88 g)と化合物 205(1.07 g)を用いて、実施例117の(5)と同様の方法で化合物206 (724 mg, 収率33%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21 (3H, t, J = 6.9Hz), 3.46 (2H, Abq, J = 16.5 Hz), 4.09 (2H, q, J = 6.9Hz), 5.04 (1H, d, J = 4.8Hz), 5.28 (2H, d, J = 6.9Hz), 5.60 (1H, dd, J = 4.8, 7.8Hz), 5.88 (1H, dt, J = 15.9, 6.9 Hz), 6.71 (1H, s), 7.24 (2H, s), 7.30 (1H, d, 15.9 Hz), 7.61-7.83 (3H, m) 8.50 (2H, d, J = 6.9Hz), 9.03 (2H, d, J = 6.9 Hz), 9.54 (1H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3399, 2982, 1763, 1601, 1530, 1463, 1376, 1306, 1200, 1157, 1110, 1036.

MS(ESI): 653^+ $(M - Na + 2H)^+$

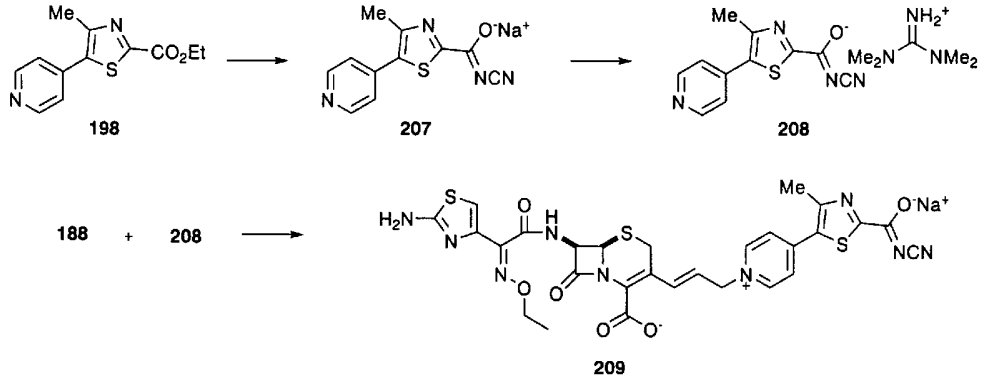
元素分析 $C_{29}H_{24}FN_6NaO_7S_2 \cdot 4.7\ H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C,45.19 ; H,4.36 ; N,10.83 ; S,8.26 ; F,2.45 ; Na,3.55 (%)

実験値: C,44.96 ; H,4.06 ; N,10.96 ; S,8.55 ; F,2.27 ; Na,3.77 (%)

実施例121

[0144] [化166]



(1) 198→207

実施例78の(3)と同様の方法で化合物198(877 mg)から化合物207(458 mg, 収率49%)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 2.50 (3H, s), 7.53 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.64 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz).

(2) 207→208

化合物207(455 mg, 1.71 mmol)の水(6 mL)懸濁液に2N塩酸(0.86 mL, 1.71 mmol)を加え析出した沈殿を濾取した。この固体にメタノール(7 mL)を加え1Mのテトラメチルグアニジンのメタノール溶液を(1.71 mL)加えた。この反応液を濃縮し化合物208(681 mg)を得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 2.51 (3H, s), 2.89 (12H, s), 3.37 (3H, s), 7.54 (2H, brs), 7.79 (2H, brs), 8.66 (2H, brs).

(3) 208→209

化合物188(1.15 g)と化合物208(663 mg)を用いて、実施例117の(5)と同様の方法で化合物209 (145 mg, 収率9%)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz),2.63 (3H, s), 3.46 (2H, ABq, J = 16.5 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.28 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.60 (1H, dd, J=5.1, 8.1 Hz), 5.86 (1H, dt, J = 16.2, 6.9 Hz), 6.72 (1H, s), 7.22 (2H, s), 7.30 (1H, d, J = 16.2 Hz), 8.25 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.98 (2H, d, J = 6.6 Hz) , 9.54 (1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3425, 2982, 2163, 1763, 1632, 1530, 1442, 1358, 1200, 1160, 1090,

1036, 1001.

MS(ESI): 680^{+} $(M - Na + 2H)^{+}$

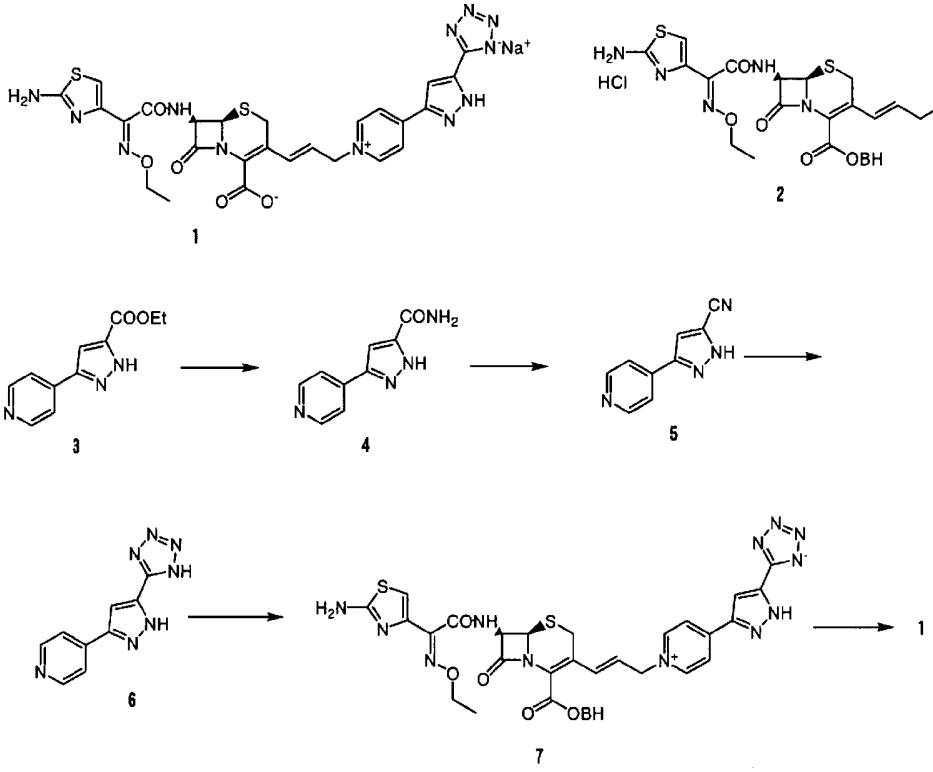
元素分析 $C_{28}H_{24}N_{9}NaO_{6}S_{3}\cdot 6.0\,H_{2}O\cdot 1.0NaHCO_{3}$

計算値: C,38.97 ; H,4.17 ; N,14.10 ; S,10.76 ; Na,5.15 (%)

実験値: C,38.87 ; H,3.82 ; N,14.11 ; S,10.92 ; Na,4.94 (%)

実施例122

[0145] [化167]



(1) 3→4

化合物3(2.17g,10.0mmol)を28% アンモニア水(25ml)に懸濁させ、60℃に加熱し、8時間攪拌した。固体をろ取し4を固体として得た。収量1.41g(75%)。

^{1}H-NMR (d_{6}-DMSO) : 7.36(1H, s),7.50(1H, bs),7,73(2H, d, J = 4.5Hz),7.87(1H, bs), 8.63(2H, d, J = 4.5Hz).

(2) 4→5

化合物4(188mg,1mmol)をテトラヒドロフラン5mlに懸濁させ、無水トリフルオロ酢酸(141μL,1mmol)とピリジン(81μL,1mmol)を滴下し一夜攪拌し減圧留去した。精製水を

加え、炭酸水素ナトリウムで中和して5を固体として得た。収量170mg

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.70(1H, s),7.80(2H, d, J = 5.4Hz), 8.71(2H, d, J = 5.4Hz).

(3) 5→6

化合物5(492mg,2.89mmol)、アジ化ナトリウム(207mg、3.18mmol)、塩化アンモニウム(170mg、3.18mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)中に懸濁させ、115℃にて1時間35分攪拌した。室温に冷却後水を加えて、2N HClでpH=3.5とし、析出物をろ過して、化合物6を無色結晶として得た。収量553mg(90%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.59(1H, s), 7.89(2H, d, J = 4.4Hz), 8.71(2H, d, J = 4.4Hz),14.4(1H, br s).

(4) 6→7

化合物2(1.387g、2.06mmol)をジクロロメタン(20ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(259mg、3.08mmolを水20mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、化合物6(438mg、1.20mmol)と混合し、さらにジメチルスルホキシド(3ml)、次いで臭化ナトリウム(635mg、6.17mmol)を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を5%食塩水(60ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物7を無定形粉末として得た。収量1.799g(107%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J = 7.1Hz), 3.66, 3.91(2H, ABq, J = 18.2Hz), 4.10(2H, q, J = 7.1Hz), 5.28(2H, d, J = 7.7Hz), 5.29(1H, d, J = 4.8Hz), 5.93(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 6.44(1H, dt, J = 15.3, 7.7Hz), 6.75(1H, s), 6.91(1H, d, J = 15.3Hz), 6.93(1H, s), 7.20-7.55(m, 12H), 8. 00(1H, br s), 8.60(2H, m), 9.02(2H, m), 9.66(1H, d, J = 7.7Hz).

(5) 7→1

化合物7(1.782g,2.19mmol)を塩化メチレン(11ml)とアニソール(1.78ml)に溶解し、0℃に冷却し、無水トリフルオロ酢酸5.3mlを加えた。混合液を0℃で55分攪拌した後、イソプロパノール 80mlに氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、飽和$NaHCO_3$水で溶解させた。溶液をHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液

を凍結乾燥して化合物1を粉末として得た。収量133mg(8%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.1Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.05(1H, d, J = 5.0Hz), 5.24(2H, d, J = 6.8Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.0, 5.0Hz), 5.86(1H, dt, J = 16.1, 6.8Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.30(1H, d, J = 16.1Hz), 7.51(1H, s), 8.52(2H, d, J = 7.1Hz), 8.93(2H, d, J = 7.1Hz), 9.54(1H, d, J = 8.0Hz), 14.2(1H, br s).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1763, 1636, 1535, 13899, 1369, 1036, 970.

MS(ESI): 649$^+$ $(M-Na+2H)^+$

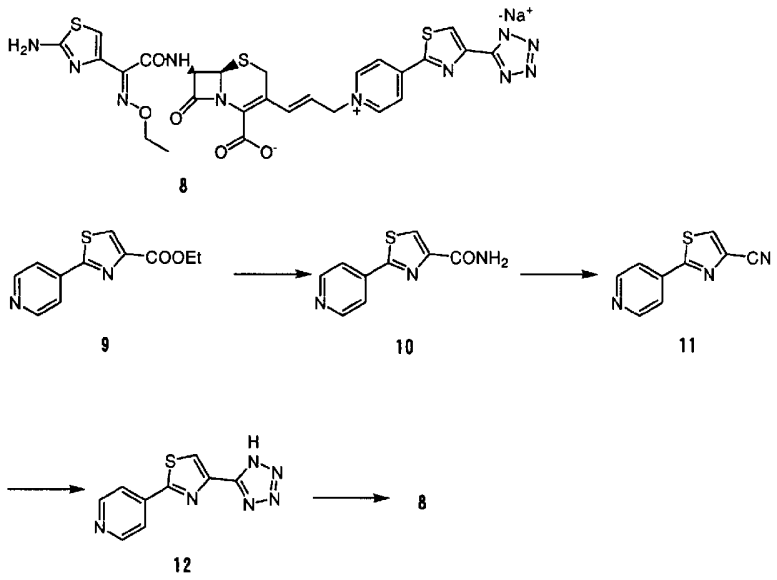
元素分析 $C_{26}H_{23}N_{12}O_5S_2Na\cdot5.2H_2O\cdot0.1NaHCO_3$

計算値: C,40.57; H,4.37; N,21.75; S,8.30; Na,3.27 (%)

実験値: C,40.60; H,4.34; N,21.50; S,8.45; Na,3.26 (%)

実施例123

[0146] [化168]



(1) 9→10

化合物9(4.69g,20.0mmol)を28% アンモニア水(71ml)に懸濁させ、60℃に加熱し、1時間30分攪拌した。固体をろ取し10を固体として得た。収量3.1g(76%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.74(1H, br),8.01(3H, dd, J = 1.8, 4.8Hz), 8.45(1H, s), 8.75(2H, dd, J = 1.8, 4.8Hz).

(2) 10→11

化合物10(3.0g,14.6mmol)をピリジン(36.5mL)に溶解させ、無水トリフルオロ酢酸(6.75g, 32.1mmol)を滴下した。60℃で2時間攪拌後、トルエン(35ml)を加えピリジンを減圧留去した。精製水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留居し、粗生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄し11を褐色固体として得た。収量2.50g(92%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.96(2H, dd, J = 1.5, 4.5Hz),8.77(2H, dd, J = 1.5, 4.5Hz), 9.07(1H, s).

(3) 11→12

化合物11(562mg,3.00mmol)、アジ化ナトリウム(215mg, 3.30mmol)と塩化アンモニウム(177mg, 3.30mmol)をジメチルホルムアミド(6.00mL)に溶解させ、110℃で2時間攪拌した。0℃に冷却後、精製水(10ml)を加え,2M塩酸によりpHを3.5とした。析出した固体をろ取し、12を黄白色固体として得た。収量669mg(97%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.02(2H, dd, J = 1.8, 4.5Hz), 8.74 (1H, s), 8.81(2H, dd, J = 1.8, 4.5Hz), 9.07(1H, s).

(4) 12→8

実施例122の化合物2(1.68g、2.50mmol)をジクロロメタン(20ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(315mg、3.75mmolを水20mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルスルホキシド(10ml)に溶解し、化合物12(576mg,2.50mmol)と混合し、ヨウ化ナトリウム(1.10g、7.50mmol)を加えて、室温で4時間半攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(100ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末(2.48g)を得た。無定形粉末(2.48g)をジクロロメタン(25.0ml)に溶解し、アニソール(2.50ml)を加え、-30℃に冷却した。2M四塩化チタン(ジクロロメタン溶液 5.24ml)を滴下し、混合液を-20℃で2時間15分攪拌した。水(120ml)に氷冷下で攪拌しながら注加した後、ジイソプロピルエーテル120mlを加えて、析出した沈殿物を濾過した。濾取物を水中に懸濁させ、飽和重曹水を加えてpH=7.5とし、さらにアセトニトリルを加えて不溶物を濾去した。得られた濾液にHP-20SSを加えて減圧濃縮し、HP-20SSカラムクロマトグラ

フィーに付して、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物8を粉末として得た。収量103mg(4.9% in 2 steps)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 17.1Hz), 4.09(2H, q, 6.9Hz), 5.06(1H, d, J = 4.8Hz), 5.33(2H, d, J = 6.9Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.7, 4.8Hz), 5.86(1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.27(1H, d, J = 15.9Hz), 7.44(1H, d, J = 8.1Hz), 8.37(1H, s), 8.63(2H, d, J = 6.9Hz), 9.09 (2H, d, J = 6.9Hz), 9.55(1H, d, J = 8.7Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1761, 1634, 1532

MS(ESI): 667^+ $(M-Na+2H)^+$

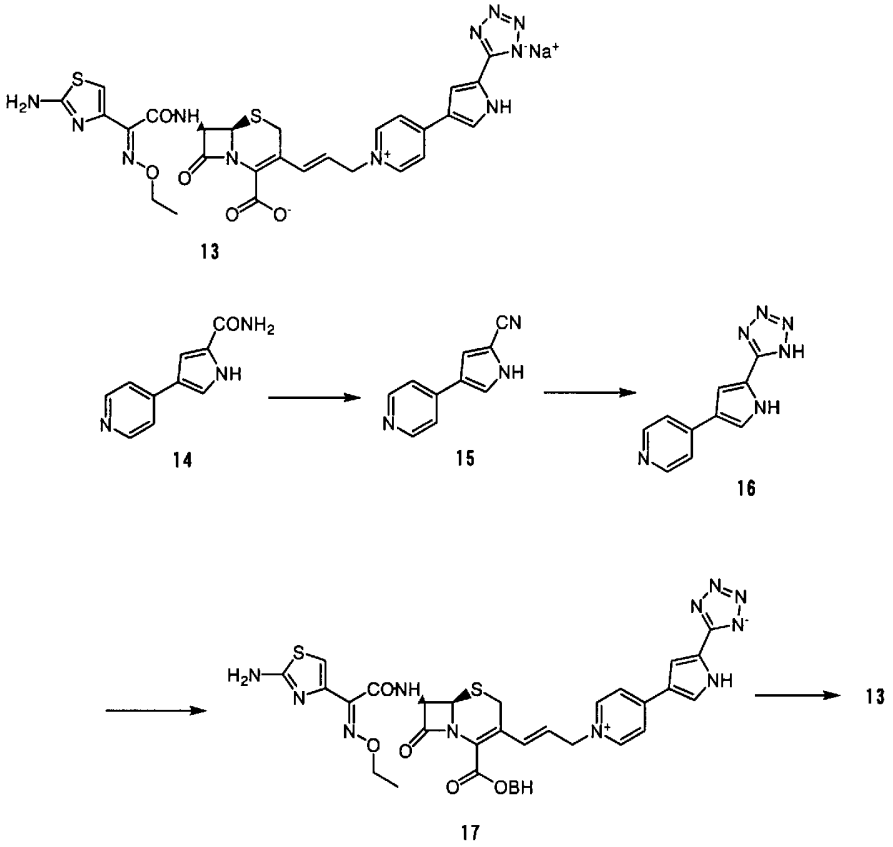
元素分析 $C_{26}H_{22}N_{11}O_5S_3Na \cdot 5.7\,H_2O \cdot 0.5(NaHCO_3)$

計算値: C, 38.24; H, 4.10; N, 18.51; S, 11.56; Na, 4.14 (%)

実験値: C, 38.27; H, 4.13; N, 18.36; S, 11.50; Na, 4.27 (%)

実施例124

[0147] [化169]



(1) 14→15

化合物14(562mg,3.00mmol)をピリジン(6.8ml)に懸濁させ、トリフルオロ酢酸無水物(0.847ml,6.00mmol)を加えて60℃にて4時間攪拌した。トルエンを加えて減圧濃縮し、水、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。水層を2N NaOHでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。全ての有機層を併せて、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、化合物15を淡褐色結晶として得た。収量264mg(52%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.56(1H, t, J = 1.8Hz), 7.62(2H, d, J = 6.3Hz), 7.91(1H, dd, J = 3.0, 1.8Hz), 8.50(2H, d, J = 6.3Hz), 12.4(1H, br s).

(2) 15→16

化合物15(346mg,2.05mmol)、アジ化ナトリウム(146mg、2.25mmol)、塩化アンモニウム(120mg、2.25mmol)より、実施例122(3)と同様の手法にて化合物16を無色結晶として得た。収量346mg(80%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.47(1H, t, J = 1.8Hz), 7.93(2H, d, J = 6.6Hz), 8.06(1H, dd,

J = 3.0, 1.8Hz), 8.63(2H, d, J = 6.6Hz), 12.8(1H, br s).

(3) 16+2→17

実施例122の化合物2(1.082g、1.60mmol)をジクロロメタン(15ml)に懸濁させ、氷冷下、炭酸水素ナトリウム水溶液(202mg、2.41mmolを水15mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルスルホキシド(6ml)に溶解し、化合物16(340mg、1.60mmol)と混合し、次いでヨウ化ナトリウム(720mg、4.81mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を5%食塩水(50ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物17を無定形粉末として得た。収量1.544g。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J = 7.2Hz), 3.65, 3.91(2H, ABq, J = 18.0Hz), 4.11(2H, q, J = 7.2Hz), 5.16(2H, d, J = 6.0Hz), 5.29(1H, d, J = 4.8Hz), 5.92(1H, dd, J = 8.4, 4.8Hz), 6.41(1H, dt, J = 15.5, 6.0Hz), 6.75(1H, s), 6.86(1H, d, J = 15.5Hz), 6.92(1H, s), 7.25-7.60(m, 12H), 8.21(1H, m) , 8.25(2H, d, J = 6.9Hz), 8.32(1H, m), 8.74(2H, d, J = 6.9Hz), 9.76(1H, d, J = 8.4Hz), 13.1(1H, brs).

(4) 17→13

化合物17(1.532g,1.882mmol)を塩化メチレン(15ml)とアニソール(1.53ml)に溶解し、-30℃に冷却し、2M四塩化チタンジクロロメタン溶液7.5mlを加えた。混合液を-30℃で15分攪拌した後、ニトロメタン(6ml)を加えて、さらに45分撹拌後、水(40ml)に氷冷下で攪拌しながら注加した。ジイソプロピルエーテル40mlを加えて、析出した沈殿物を濾過した。濾取物を水中に懸濁させ、飽和重曹水を加えてpH=7.5とし、さらにアセトニトリルを加えて不溶物を濾過した。得られた濾液にHP-20SSを加えて減圧濃縮し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付して、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物13を粉末として得た。収量308mg(2より通算25%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.1Hz), 3.42, 3.56(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.04(1H, d, J = 5.1Hz), 5.09(2H, d, J = 7.5Hz), 5.59(1H, dd, J = 8.1, 5.1Hz), 5.83(1H, dt, J = 15.6, 7.5Hz), 6.72(1H, s), 7.11(1H, d, J = 1.8Hz), 7.23(2H, s), 7.25(1H, d, J = 15.6Hz), 7.95(1H, d, J = 1.8Hz), 8.20(2H, d, J = 6.9Hz),

8.63(2H, d, J = 6.9Hz), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz), 12.3(1H, br s).

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 1762, 1634, 1612, 1549, 1385, 1357, 1166, 1143, 1035.

MS(ESI): 648^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

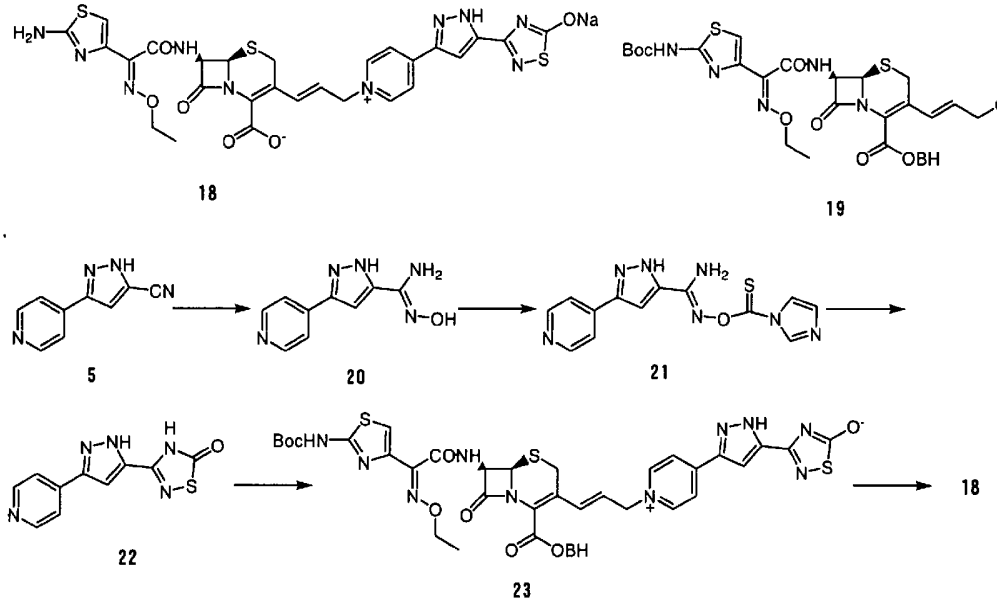
元素分析 $C_{27}H_{24}N_{11}O_5S_2Na\cdot5.0H_2O\cdot0.2NaHCO_3$

計算値: C,42.07; H,4.44; N,19.84; S,8.24; Na,3.55 (%)

実験値: C,42.08; H,4.46; N,19.64; S,8.44; Na,3.61 (%)

実施例125

[0148] [化170]



(1) 5→20

塩化ヒドロキシアンモニウム(2.78g, 40.0mmol)をジメチルスルホキシド(8ml)に溶解し、トリエチルアミン(4.04g, 40.0mmol)を加えた。不溶物を濾去し、化合物5を加え、75℃で一晩攪拌した。精製水を加え、pHを5.1に調整し、析出物をろ取し20を褐色粉末として得た。収量(1.20g, 68%)

(2) 20→21

化合物20(610mg, 3.00mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に懸濁させ、チオカルボニルジイミダゾール(588mg, 3.30mmol)を加え、1時間半攪拌し、精製水(10mL)を加えた。析出した固体をろ取し、21を得た。収量(723mg, 77%)

(3) 21→22

化合物21(723mg, 2.31mmol)をジメチルホルムアミド(7.5ml)に懸濁させ、三フッ化ホウ素エーテル錯体(1.64g, 11.2mmol)を滴下し、室温で6時間攪拌後、60℃で1時間攪拌した。反応液に精製水(7.5ml)を加え、pHを3.5とし、析出した固体をろ取し22を得た。収量(353mg, 62%)

(4) 22+19→23

化合物19(1.24g、1.31mmol)と化合物22(328mg, 1.34mmol)をジメチルスルホキシド(2.6ml)に溶解させ、ヨウ化ナトリウム(601mg, 4.01mmol)を加え、遮光下、室温で6時間半攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末として23を得た(1.27g)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.25(3H, t, J = 7.2Hz), 1.45(9H, s), 3.66, 3.91(2H, ABq, J = 18.0Hz), 4.14(2H, q, J = 7.2Hz), 5.26-5.31(3H, m), 5.95(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 6.42(1H, dt, J = 15.1, 6.6Hz), 6.92(1H, s), 7.29-7.50(13H, m).7.86(1H, s), 8.46(1H, br), 9.05(2H, d, J = 7.1Hz), 9.73(1H, d, J = 8.1Hz).

(5) 23→18

無定形粉末23(1.24g)をジクロロメタン(12.5ml)に溶解し、アニソール(1.25ml)を加え、-30℃に冷却した。2M四塩化チタン(ジクロロメタン溶液)を滴下し(5.24ml)、実施例123(3)と同じ方法で化合物18を粉末として得た。収量273mg(25% in 2 steps)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.44, 3.51(2H, ABq, J = 17.1Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.23(2H, d, J = 7.2Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 5.86(1H, dt, J = 15.6, 7.2Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.6Hz), 7.48(1H, s), 8.48(2H, d, J = 6.6Hz), 8.92 (2H, d, J = 6.6Hz), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3397, 1761, 1636, 1603, 1535, 1391

MS(ESI): 681^+ $(M-Na+2H)^+$

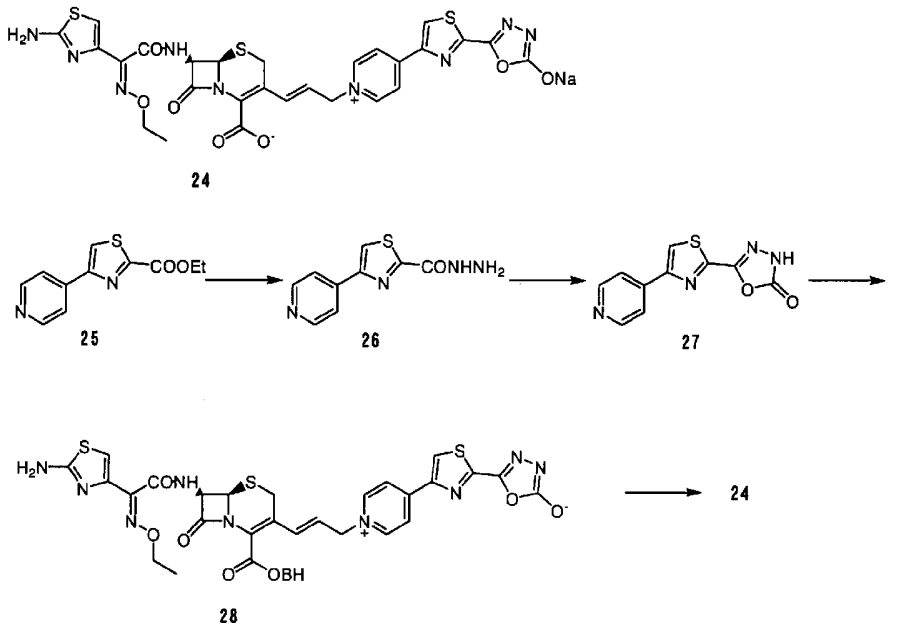
元素分析 $C_{27}H_{23}N_{10}O_6S_3Na\cdot4.4H_2O\cdot0.5(NaHCO_3)$

計算値: C, 40.08; H, 3.95; N, 17.00; S, 11.67; Na, 4.19 (%)

実験値: C, 40.09; H, 4.10; N, 17.17; S, 11.52; Na, 4.26 (%)

実施例126

[0149] [化171]



(1) 25→26

化合物25(1.17g,5.0mmol)をエタノール(12ml)に懸濁させ、ヒドラジン一水和物(1.30g, 25.0mmol)を加え、1時間攪拌した。析出物をろ取し26を固体として得た。収量890mg(81%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.04(2H, d, J = 6.0Hz),8.69(2H, d, J = 6.0Hz), 8.72(1H, s).

(2) 26→27

化合物26(853mg,3.89mmol)をテトラヒドロフラン(100ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(433mg, 4.28mmol)を加え、0℃に冷却した。反応液にカルボニルジイミダゾール(883mg, 5.44mmol)を加え室温で4時間半攪拌した。テトラヒドロフランを90ml留去し、精製水を加えpHを3.5とし、析出した固体をろ取し、27を得た。収量901mg(94%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.97(2H, d, J = 4.5Hz),8.70(2H, d, J = 4.5Hz), 8.77(1H, s).

(3) 27→28

実施例122の化合物2(1.01g、1.50mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(189mg、3.75mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルスルホキ

シド(6ml)に溶解し、化合物27(369mg,1.50mmol)と混合し、ヨウ化ナトリウム(675mg、4.50mmol)を加えて、室温で5時間半攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(45ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末として28(1.21g)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J = 7.2Hz), 3.65, 3.90(2H, ABq, J = 17.7Hz), 4.10(2H, q, J = 7.2Hz), 5.29(1H, d, J = 5.1), 5.839-5.941(1H, m), 6.43(1H, m), 6.75-7.50(14H, m), 7.97(1H, d, J = 6.0Hz), 8.70(1H, d, J = 6.0Hz), 8.76(1H, s), 9.63(1H, d, J = 8.1Hz).

(4) 28→24

化合物28(1.21g)をジクロロメタン(7.20ml)に溶解し、アニソール(1.21ml)を加え、-30℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(3.6ml)を滴下し、実施例123(3)と同じ方法で化合物24を粉末として得た。収量184mg(15.0% in 2steps)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 16.5Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.05(1H, d, J = 5.1Hz), 5.27(2H, d, J = 6.0Hz), 5.59(1H, dd, J = 8.4, 5.1Hz), 5.87(1H, dt, J = 16.2, 6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.27(2H, s), 7.30(1H, d, J = 16.2Hz), 8.58(2H, d, J = 6.0Hz), 8.92(1H, s), 9.03 (2H, d, J = 6.0Hz), 9.54(1H, d, J = 8.4Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3419, 1762, 1667, 1634, 1531, 1387

MS(ESI): 682^+ $(M-Na+2H)^+$

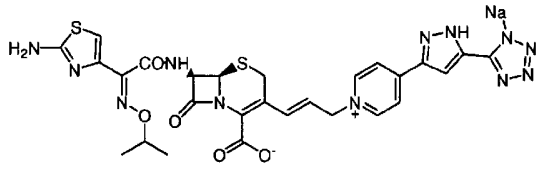
元素分析 $C_{27}H_{22}N_9O_7S_3Na\cdot4.8H_2O\cdot0.3(NaHCO_3)$

計算値: C, 40.21; H, 3.94; N, 15.46; S, 11.80; Na, 3.67 (%)

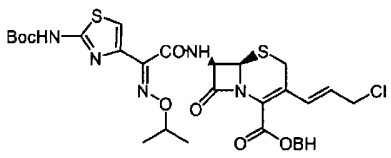
実験値: C, 40.40; H, 3.99; N, 15.39; S, 11.50; Na, 3.61 (%)

実施例127

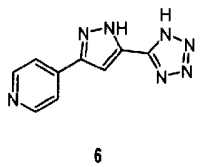
[0150] [化172]



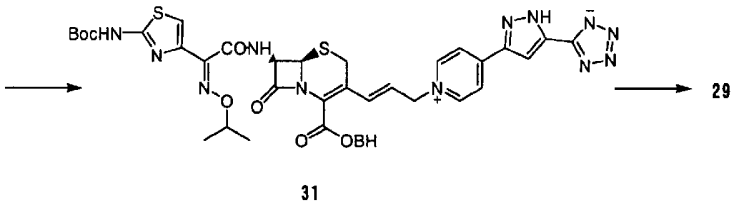
29



30



6



31

(1) 6+30→31

化合物30(802mg、1.07mmol)と化合物6(227mg, 1.07mmol)をジメチルスルホキシド(1.5ml)とジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解させ、臭化化ナトリウム(269mg, 3.20mmol)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末として31を得た(959mg)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.24(6H, m), 3.66, 3.92(2H, ABq, J = 18.0Hz), 4.35(2H, m, J = 6.3Hz), 5.23(1H, d, J = 6.3Hz), 5.31(2H, d, J = 5.1Hz), 5.95(1H, dd, J = 8.4, 5.1Hz), 6.43(1H, m), 6.93(2H, s), 7.28-7.48(14H, m), 8.52(2H, d, 6.9Hz), 8.89(2H, d, J = 6.9Hz), 9.69(1H, d, J =8.4Hz), 11.81(1H, s).

(2) 31→29

化合物31(959mg)をジクロロメタン(10.0ml)に溶解し、アニソール(1.00ml)を加え、-30℃に冷却した。四塩化チタン(2M ジクロロメタン溶液, 4.1ml)を加え、実施例123(3)と同じ方法で化合物29を粉末として得た。収量(248mg, 29.0% in 2 steps)

^{1}H- NMR (d_6-DMSO) : 1.20(6H, m), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.30(1H, m, J = 6.3Hz), 5.05(1H, d, J = 5.1Hz), 5.23(2H, d, J = 7.2Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.1, 6.3Hz), 5.89(1H, dt, J = 15.9, 5.1Hz), 6.70(1H, s), 7.22(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 8.50(2H, d, J = 6.9Hz), 8.92(2H, d, J = 6.9Hz), 9.47(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1761, 1636, 1535, 1371

MS(ESI): 663^+ $(M-Na+2H)^+$

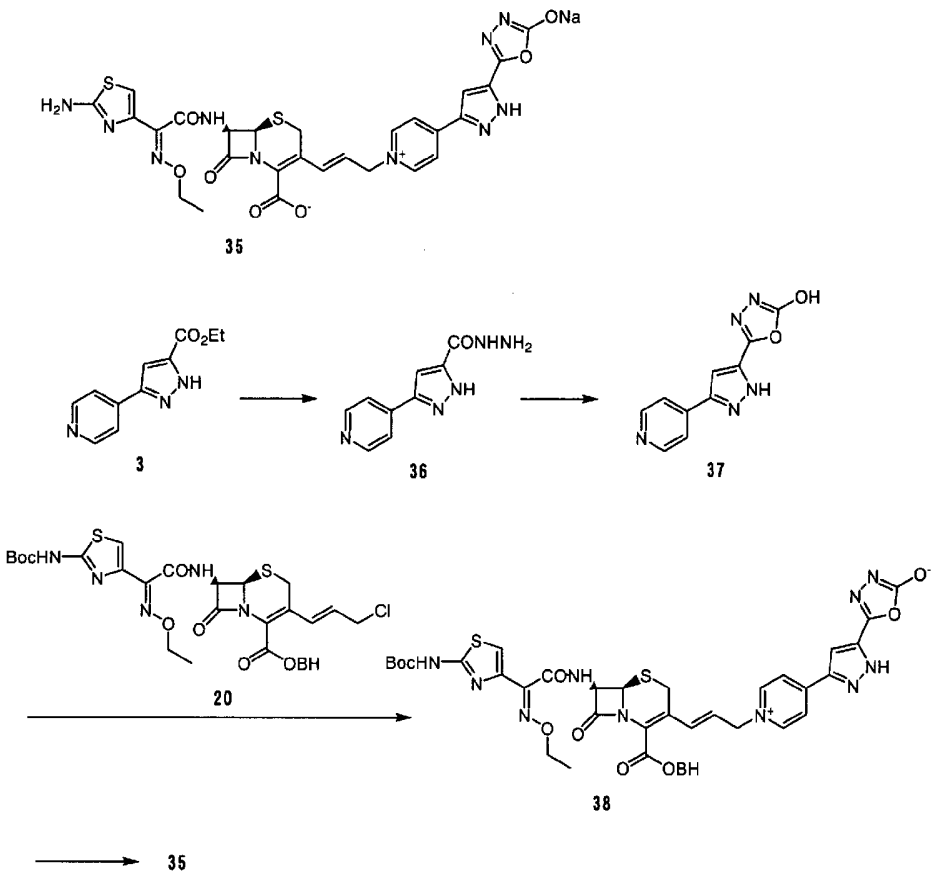
元素分析 $C_{27}H_{25}N_{12}O_5S_2Na \cdot 5.2\,H_2O \cdot 0.3(NaHCO_3)$

計算値: C, 40.80; H, 4.48; N, 20.92; S, 7.98; Na, 3.72 (%)

実験値: C, 40.89; H, 4.55; N, 20.65; S, 8.21; Na, 3.78 (%)

実施例128

[0151] [化173]



(1) 3→36

化合物3(869mg、4.00mmol)をエタノール(9ml)に懸濁させ、ヒドラジン一水和物(0.623ml、20.0 mmol)を加えて室温で5時間、次いで70℃にて17時間40分攪拌した。氷冷し、析出物を濾過して、化合物36を無色粉末として得た。収量715mg(88%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 4.51(2H, br s), 7.34(s, 1H), 7.72(2H, d, J = 6.0Hz), 8.63(2H, d, J = 6.0Hz), 9.73(1H, br s), 13.9(1H, br s).

(2) 36→37

化合物36(699mg,3.44mmol)をテトラヒドロフラン(7ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.

671ml、4.82mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(803mg、3.78mmol)を加えた。室温にて2時間50分、60℃にて15分撹拌し、室温に冷却後水を加え、2N HClでpH=3.5に調整した。析出物をろ過し、化合物37を淡褐色結晶として得た。収量739mg(93%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.50(1H, s), 7.89(2H, m), 8.69(2H, d, J = 6.3Hz), 12.6(1H, br s), 14.4(1H, br s).

(3) 37+20→38

化合物20(1.698g、2.00mmol)、化合物37(458mg、2.00mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、臭化ナトリウム(617mg,6.00mmol)を加えて、室温で4時間35分撹拌した。反応液を5%食塩水(60ml)撹拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物38を無定形粉末として得た。収量2.107g。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.24(3H, t, J = 7.2Hz), 3.66, 3.79(2H, ABq, J = 17.6Hz), 4.17(2H, q, J = 7.2Hz), 5.28(2H, d, J = 8.1Hz), 5.31(1H, d, J = 5.0Hz), 5.95(1H, dd, J = 8.1, 5.0Hz), 6.43(1H, dt, J = 16.5, 8.1Hz), 6.90(1H, d, J = 16.5Hz), 6.92(1H, s), 7.28-7.54(m, 10H), 7.29(s, 1H), 8.58(2H, m), 8.97(2H, m), 9.75(1H, d, J = 8.1Hz), 11.8(1H, br s).

(4) 38→35

化合物38(2.098g,2.253mmol)を塩化メチレン(21ml)とアニソール(2.10ml)に溶解し、-30℃に冷却し、2M四塩化チタンジクロロメタン溶液11.3mlを加えた。混合液を-30℃で45分撹拌した後、氷冷下にて水80mlに注加し、実施例123(3)と同様の手法にて化合物35を粉末として得た。収量129mg(20より通算7%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J = 7.2Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.04(1H, d, J = 5.1Hz), 5.08(2H, d, J = 7.5Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.3, 5.1Hz), 5.84(1H, dt, J = 15.6, 7.5Hz), 6.72(1H, s), 7.18(1H, s), 7.22(2H, s), 7.27(1H, d, J = 15.6Hz), 8.24(2H, d, J = 6.8Hz), 8.60(2H, d, J = 6.8Hz), 9.54(1H, d, J = 8.3Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 1762, 1633, 1535, 1389, 1164, 1037.

MS(ESI): 665^+ $(M-Na+2H)^+$

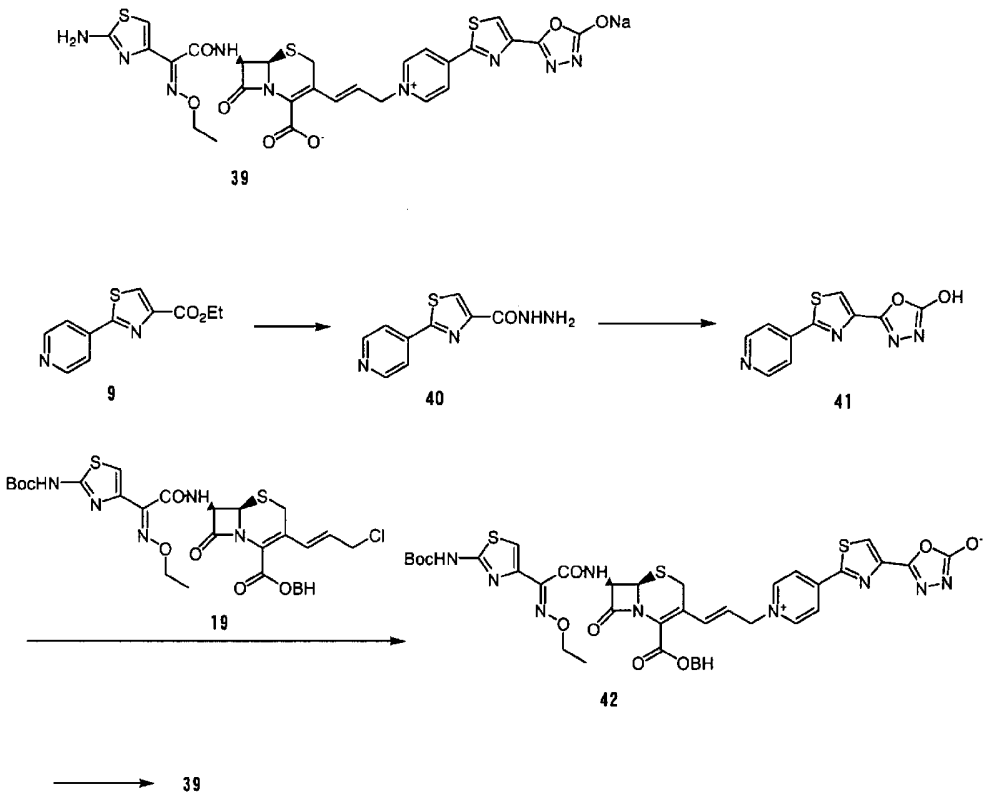
元素分析 $C_{27}H_{23}N_{10}O_7S_2Na\cdot6.2H_2O\cdot0.9NaHCO_3$

計算値: C,38.34; H,4.19; N,16.03; S,7.34; Na,5.00 (%)

実験値: C,38.27; H,4.34; N,15.85; S,7.89; Na,4.93 (%)

実施例129

[0152] [化174]



(1) 9→40

化合物9(937mg、4.00mmol)をエタノール(9ml)に懸濁させ、ヒドラジン一水和物(0.623ml、20.0 mmol)を加えて室温で2 時間、次いで70℃にて2時間攪拌した。氷冷し、析出物を濾取して、化合物40を無色粉末として得た。収量7 98mg(91%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 4.61(2H, brs), 8.02(2H, d, J = 6.2Hz), 8.44(s, 1H), 8.75(2H, d, J = 6.2Hz), 9.88(1H, brs).

(2) 40→41

化合物40(786mg,3.57mmol)をテトラヒドロフラン(8ml)に懸濁させ、氷冷下にてトリエチルアミン(0.700ml、4.99mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(833mg、3.92mmol)を加えた。室温にて2時間45分攪拌し、氷冷下にて水を加え、2N HClでpH=3.5に調整した。析出物をろ過し、化合物41を淡褐色結晶として得た。収量739mg(93%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.95(2H, d, J = 6.0Hz), 8.56(1H, s), 8.77(2H, d, J = 6.0Hz), 12.8(1H, brs).

(3) 41+19→42

化合物19(1.698g、2.00mmol)、化合物41(492mg、2.00mmol)をジメチルホルムアミド(6.8ml)に溶解し、臭化ナトリウム(617mg,6.00mmol)を加えて、室温で9時間35分攪拌した。反応液を5%食塩水(50ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物42を無定形粉末として得た。収量2.078g。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.24(3H, t, J = 7.0Hz), 3.66, 3.91(2H, ABq, J = 17.7Hz), 4.14(2H, q, J = 7.0Hz), 5.31(1H, d, J = 4.8Hz), 5.37(2H, d, J = 8.4Hz), 5.95(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 6.44(1H, dt, J = 16.1, 8.4Hz), 6.92(1H, d, J = 16.1Hz), 6.92(1H, s), 7.27-7.52(m, 10H), 8.68(2H, d, J = 7.1Hz), 8.84(s, 1H), 9 .11(2H, d, J = 7.1Hz), 9.74(1H, d, J = 8.1Hz), 11.9(1H, brs), 12.9(1H, brs).

(4) 42→39

化合物42(2.066g,2.179mmol)を塩化メチレン(20ml)とアニソール(2.07ml)に溶解し、-30℃に冷却し、2M四塩化チタンジクロロメタン溶液11.3mlを加えた。混合液を-30℃で45分攪拌した後、氷冷下にて水80mlに注加し、実施例123(3)と同様の手法にて化合物39 を粉末として得た。収量509mg(19より通算31%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.42, 3.50(2H, ABq, J = 16.2Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.05(1H, d, J = 5.0Hz), 5.33(2H, d, J = 6.9Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.1, 5.0Hz), 5.87(1H, dt, J = 15.9, 7.5Hz), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.32(1H, d, J = 15.9Hz), 8.25(1H, s), 8.61(2H, d, J = 6.9Hz), 9.09(2H, d, J = 6.9Hz), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3410, 1764, 1664, 1634, 1531, 1389, 1363, 1037.

MS(ESI): 682^+ $(M-Na+2H)^+$

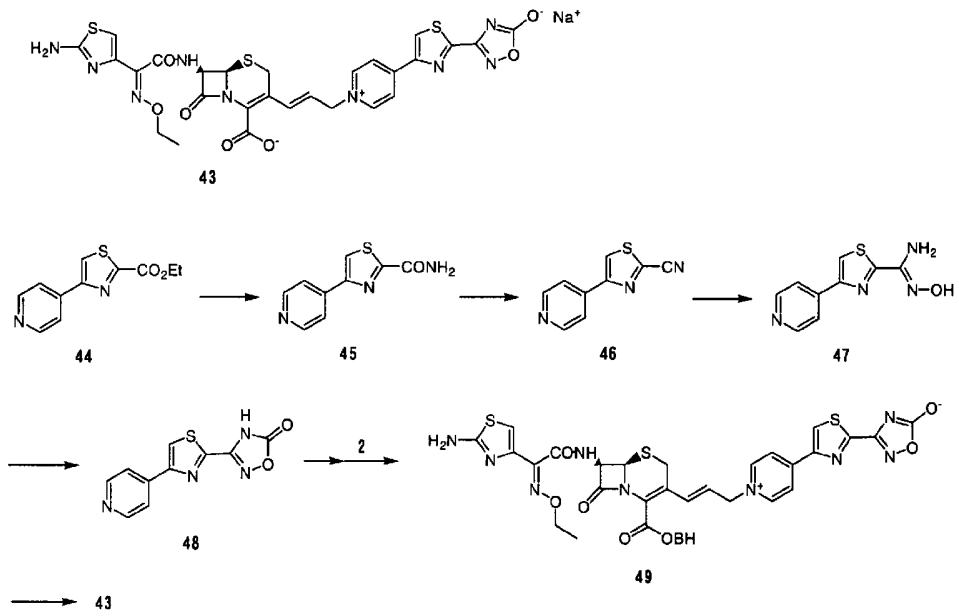
元素分析 $C_{27}H_{22}N_9O_7S_3Na \cdot 5.3H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$

計算値: C,40.04; H,4.05; N,15.45; S,11.79; Na,3.38 (%)

実験値: C,40.04; H,4.10; N,15.47; S,11.86; Na,3.29 (%)

実施例130

[0153] [化175]



(1) 44→45

化合物44(1.00g,4.27mmol)を28%アンモニア水(15ml)中に懸濁させ、実施例122(2)と同様の手法にて化合物45を淡橙色結晶として得た。収量715mg(82%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.00(1H, s), 8.03(2H, d, J = 6.0Hz), 8.34(1H, s), 8.69(2H, d, J = 6.0 Hz), 8.73(1H, s).

(2) 45→46

化合物45(715mg,3.48mmol)をピリジン(8.5ml)に懸濁させ、トリフルオロ酢酸無水物(0.984ml,6.91mmol)を加えて60℃にて5時間攪拌した。トルエンを加えて減圧濃縮し、水、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、化合物46を黄褐色結晶として得た。収量583mg(89%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.98(2H, d, J = 6.3Hz), 8.71(2H, d, J = 6.3 Hz), 8.99(1H, s).

(3) 46→47

塩酸ヒドロキシルアミン(1.42g,20.4mmol)をジメチルスルホキシド(5m l)に溶解し、室温にてトリエチルアミン(2.85ml,20.4mmol)を滴下した。生じた析出物をろ過し、テトラヒドロフランで洗浄後、濾液中のテトラヒドロフランを減圧濃縮した。得られた溶液に化

合物46(765mg,4.09mmol)を加え、75℃にて13時間30分攪拌し、室温に冷却後、水を加え析出物を濾取し、次いで減圧乾燥して化合物47を無色結晶として得た。収量787mg(87%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 6.14(2H, s), 8.01(2H, d, J = 6.3Hz), 8.44(1H, s), 8.66(2H, d, J = 6.3 Hz), 10.24(1H, s).

(4) 47→48

化合物47(768mg,3.45mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、氷冷下にてピリジン(0.31ml,3.8mmol)、クロロぎ酸2-エチルヘキシル(0.75ml,3.8mmol)を加え1時間攪拌した。酢酸エチル、水を加え酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、キシレン(8ml)に溶解し、150℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、化合物48を淡褐色粉末として得た。収量717mg(84%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.02(2H, d, J = 6.2Hz), 8.72(2H, d, J = 6.2 Hz), 8.82(1H, s).

(5) 48+2→49→43

化合物48(369mg,1.50mmol)をメタノール中に懸濁し、ナトリウムメトキシドメタノール溶液をpH=7.8となるまで滴下して、得られた溶液を減圧濃縮して、48のナトリウム塩を得た。実施例122の化合物2(1.012g、1.50mmol)をジクロロメタン(12ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(189mg、2.25mmolを水12mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、48のナトリウム塩と混合し、臭化ナトリウム(463mg、4.50mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を5%食塩水(40ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物49の無定形粉末を得た。これを塩化メチレン(6.6ml)、アニソール(1.1ml)に溶解し、0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸3.3mlを加えた。混合液を0℃で45分攪拌した後、イソプロパノール60mlに氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、飽和$NaHCO_3$水で溶解させた。溶液をHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物43を粉末として得た。収量184mg(17%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.1Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 16.5 Hz), 4.09(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.05(1H, d, J = 5.0Hz), 5.28(2H, d, J = 6.9Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.1, 5.0Hz), 5.87(1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 8.60(2H, d, J = 6.9Hz), 9.05(2H, d, J = 6.9Hz), 9.05(1H, s), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 1763, 1672, 1635, 1529, 1387, 1364, 1036.

MS(FAB): 704$^+$ $(M+H)^+$

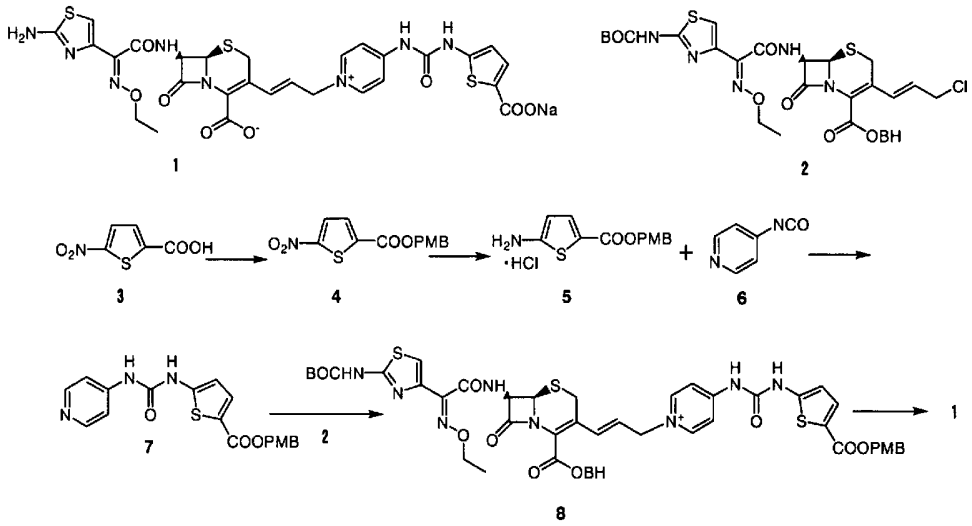
元素分析 $C_{27}H_{22}N_9O_7S_3Na \cdot 4.8\,H_2O \cdot 0.3NaHCO_3$

計算値: C,40.21; H,3.94; N,15.46; S, 11.80; Na 3.67 (%)

実験値: C,40.21; H,3.87; N,15.40; S, 11.75; Na 3.93 (%)

実施例131

[化178]



(1)3→4

化合物3(5.19g,30mmol)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解して、炭酸カリウム(4.97g, 36mmol)と臭化パラ-メトキシベンジル(4.76ml,3.3mmol.)を加え室温で一夜攪拌した。反応液に水を加えエチルエーテルで抽出し、水洗、乾燥した後、濃縮して4を結晶として得た。収量6.47g(74%)。

^{1}H-NMR (CDCl3) : 3.82(3H, s), 5.31(2H, s), 6.92(2H, d, J = 8.7Hz), 7.37(2H, d, J = 8.7Hz), 7.68(1H, d, J = 5.1Hz), 7.85(1H, d, J = 5.1Hz).

(2) 4→5

化合物4(6.42g,22mmol)をEtOH200mlに溶解して、塩化アンモニウム(3.5g,66mmol)の水溶液(10ml)を加え還流した。次いで鉄粉(11g,198mmol)を少量づつに分けて加え、4.5時間還流した。不溶物を濾去して濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥して4NHClの酢酸エチル溶液(6.7ml)を加え,濃縮して5を結晶として得た。収量4.04g(62%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.75(3H, s), 5.11(2H, s), 5.89(1H, d, J = 3.9Hz), 6.93(2H, d, J = 8.7Hz), 7.33(2H, d,J = 9.0Hz), 7.35(1H, d, J = 4.2Hz).

(3)5+6→7

化合物5(1.80g, 6mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解して、トリエチルアミン(0.91ml, 6.5mmol)と化合物6(601mg, 5mmol)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて抽出し、水洗、乾燥、濃縮して7を結晶として得た。収量965mg(50%

)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.76(3H, s), 5.20(2H, s), 6.66(1H, d, J = 4.2Hz) ,6.96(2H, d, J = 8.7Hz), 7.37(2H, d, J = 8.7Hz), 7.46(2H, d, J =6.3Hz), 7.59(1H, d, J = 4.2Hz), 8.39(2H, d, J = 6.3Hz), 9.45(1H, bs), 10.51(1H, bs).

(4)7+2→8

化合物7(383mg、1mmol)と化合物2(738mg、1mmol)をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解した。次いでNaBr(309mg、3mmol)を加えて、室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水の混合液に注加した。有機層を水洗、乾燥、濃縮して化合物8(969mg)を粉末として得た。

(5)8→1

化合物8(957mg)を塩化メチレン(10ml)とアニソール(0.82ml)に溶解し、-30℃に冷却した。1M$AlCl_3$のニトロメタン溶液(8.2ml)を加え40分間攪拌した。反応液を希塩酸-アセトニトリルの混合液に氷冷下で攪拌しながら注加した。水層をイソプロピルエーテル-ヘキサン混合液で洗浄した後、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、希$NaHCO_3$水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、2

NHClで中和して析出物を濾取した。析出物は希NaOH水溶液に溶解し、凍結乾燥して化合物1を粉末として得た。収量367mg(48%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.25(3H, t, J = 7.2Hz), 3.61, 3.68(2H, ABq, J = 17.8Hz), 4.19(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.91(2H, m), 5.23(1H, d, J = 4.8Hz), 5.78(1H, d J = 5.1Hz), 6.01(1H, m), 6.45(1H, m), 6.81(1H, d, J = 15.6Hz), 6.91(1H, s), 7.16(1H, m), 7.65(2H, d, J = 5.1Hz), 8.20(2H, d, J = 7.2Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3407, 2981, 1763, 1715, 1609, 1531, 1459, 1374, 1304.

MS(ESI): 699^+ $(M+H)^+$

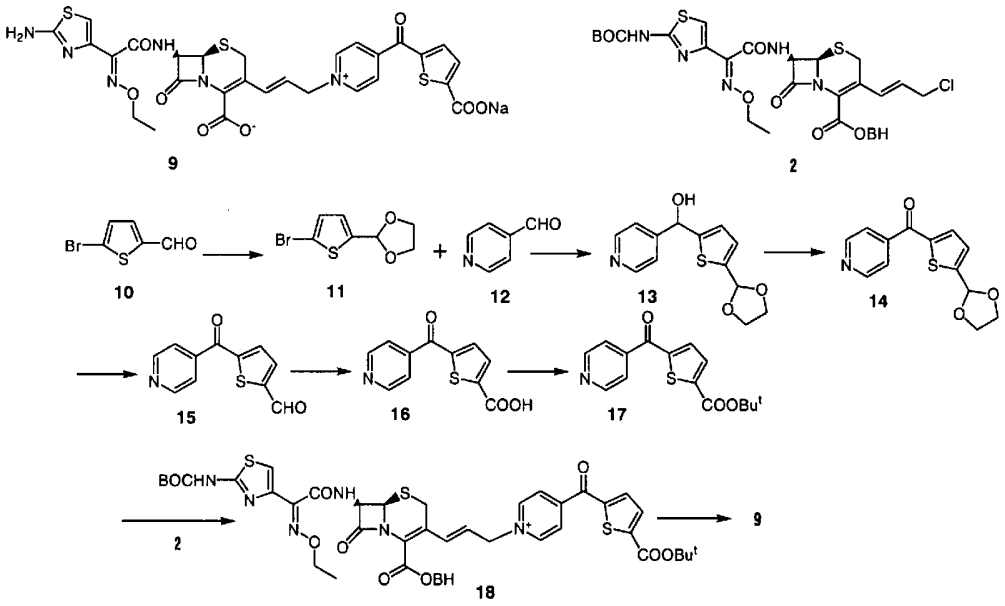
元素分析 $C_{28}H_{25}N_8O_8S_3Na \cdot 1.1NaCl \cdot 0.4NaHCO_3 \cdot 6H_2O$

計算値: C,36.81; H,4.07; N,12.09; S,10.38; Cl,4.21; Na,6.20 (%)

実験値: C,36.83; H,4.08; N,12.32; S,10.63; Cl,4.25; Na,6.11 (%)

実施例132

[化179]



(6)10→11

化合物10(5.73g,30mmol)をトルエン(50ml)に溶解してエチレングリコール(10ml)とp-トルエンスルホン酸(571mg, 3mmol)を加え、6.5 時間還流した。反応液を水洗、乾燥後濃縮して 11を得た。収量7.08g。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.97-4.13(4H, m), 6.02(1H, s), 6.90(1H, d, J = 4.5Hz), 6.93(1H, d, J = 3.6Hz).

(7)11＋12→13

化合物11(3.53g,15mmol)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解する。-78℃にて2.7Nn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(5.8ml)を加えて30分間攪拌して、予め-78℃に冷却された化合物12(1.86ml,19.5mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液の中に注加した。同温で45分間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液、次いで酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮して13を結晶として得た。収量1.79g(45%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.97-4.13(4H, m), 6.01(1H, s), 6.03(1H, s), 6.85(1H, d, J = 4.2 Hz), 7.02(1H, d, J = 4.2Hz) , 7.41(2H, d, J = 6.9Hz), 8.54(1H, d, J = 6.0Hz).

(8)13→14

化合物13(1.77g、6.7mmol)をクロロホルム(30ml)に懸濁させ、二酸化マンガン (5.84g、67mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾去し、濃縮して化合物14(1.74g)を結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 4.04-4.18(4H, m), 6.16(1H, s), 7.22(1H, d, J = 4.5Hz), 7.54(1H, d, J = 3.9Hz) , 7.66(2H, d, J = 6.0Hz), 8.82(2H, d, J = 6.0Hz).

(9)14→15

化合物14(1.66g,6.4mmol.)を2NHCl(9.5ml)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を$NaHCO_3$で中和して、酢酸エチルで抽出して化合物15を結晶として得た。収量1.33 g(96%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.69(2H, d, J = 6.0Hz), 7.72(1H, d, J = 3.9Hz), 7.82(1H, d, J = 3.9Hz) , 8.87(2H, d, J = 6.0Hz), 10.04(1H, s).

(10)15→16

硝酸銀(2.93g)を水(6ml)に溶解して、8NNaOH(3.5ml)を加えて攪拌した。反応液を氷冷して化合物15(1.22g,5.6mmol.)を加えて2時間攪拌した。不溶物を濾去し、6NHClで中和して、析出物を濾取、乾燥して化合物16を得た。収量265mg(20%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.76-7.82(4H, m), 8.86(2H, d, J = 7.5Hz).

(12)16→17

化合物16(265mg,1.1mmol.)をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解して、カルボニルジイミダゾール(370mg,2.2mmol.)を加えて30分間攪拌した。次いでt－ブタノール(0.55ml)とt－ブトキシカリウム(265mg,0.1mmol.)を加えて、50℃で30分間攪拌した。反応液を冷却して塩化アンモニウム水溶液、次いで酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮して17を結晶として得た。収量201mg(63%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.60(9H, s), 7.58(1H, d, J = 3.9Hz), 7.69(2H, d, J = 6.0Hz) , 7.73(1H, d, J = 3.9Hz), 8.85(2H, d, J = 5.7Hz).

(13)17＋2→18

化合物17(199mg、0.69mmol)と化合物2(509mg、0.69mmol)から(4)と同様して化合物18(663mg)を粉末として得た。

(14)18→9

化合物 18(957mg)から(5)と同様して化合物9を粉末として得た。収量247mg(52%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 7.2Hz), 3.67(2H, bs), 4.25(2H, q, J = 7.2 Hz) , 5.27(1H, d, J = 4.5Hz), 5.43(2H, d, J = 7.2Hz), 5.82(1H, d J =4.8Hz), 6.14(1H, dt, J = 15.6, 7.2Hz) , 6.97(1H, s), 7.02(1H, d, J = 15.6Hz), 7.58(1H, d, J = 3.9Hz), 7.67(2H, d, J = 4.2Hz), 8.39(2H, d, J = 6.6Hz) , 9.10(2H, d, J = 6.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3410, 2982, 1765, 1603, 1532, 1454, 1365, 1333.

MS: 669^+ $(M+H)^+$

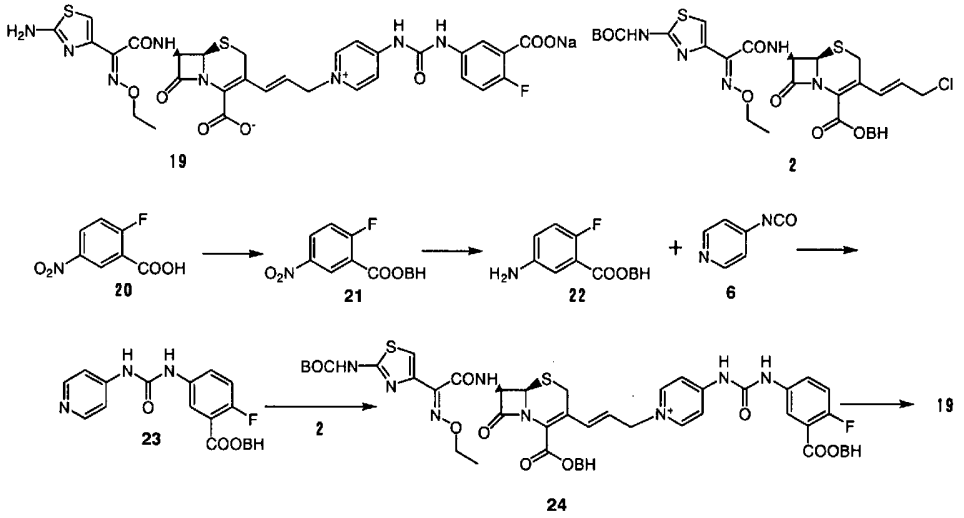
元素分析 $C_{28}H_{23}N_6O_8S_3Na \cdot 0.3NaHCO_3 \cdot 4H_2O$

計算値: C,43.14; H,4.00; N,10.67; S,12.21; Na,3.79 (%)

実験値: C,43.42; H,3.95; N,10.32; S,12.39; Na,3.81 (%)

実施例133

[化180]



(15)20→21

化合物20(5.35g,29mmol)を塩化メチレン(50ml)に溶解して、ジフェニルジアゾメタンを加え室温で攪拌した。反応液を濃縮して21を得た。収量10.5g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.16(1H, s), 7.29-7.47(11H, m), 8.39-8.44(1H, m), 8.88-8.91(1H, m).

(16)21→22

化合物21(10.5g,29mmol)を(2)と同様にして22を結晶として得た。収量6.28g(68%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 6.95-7.09(2H, m), 7.08(1H, s), 7.23-7.45(10H, m), 7.52-7.55(1H, m).

(17)22+6→23

化合物22(1.93g, 6mmol)を(3)と同様にして23を得た。収量1.66g(75%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.01-7.07(2H, m), 7.18-7.43(10H, m), 7.50(2H, d, J = 6.6Hz), 7.70(1H, m), 7.91(1H, m), 8.20(2H, d, J = 6.3Hz), 8.58(1H, bs), 9.20(1H, bs).

(18)23+2→24

化合物 23(383mg、1mmol)と化合物2(738mg、1mmol) から(4)と同様して化合物 24(1.18g)を粉末として得た。

(19)24→19

化合物 24(1.16g) から(5)と同様して化合物19を粉末として得た。収量530mg(56%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.27(3H, t, J = 7.2Hz), 3.63(2H, m), 4.22(2H, q, J = 6.9Hz), 5.02(

2H, d, J = 6.6Hz), 5.25(1H, d, J = 4.5Hz), 5.80(1H, d J = 4.8Hz), 6.03(1H, dt, J = 1 6.2, 6.6Hz), 6.83(1H, d, J = 15.3Hz), 6.94(1H, s), 7.10(1H, m), 7.44-7.53(2H, m), 7 .79(2H, d, J = 6.6Hz), 8.37(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3407, 2980, 1764, 1725, 1609, 1530, 1490, 1374, 1313.

MS: $711^{+}(M+H)^{+}$

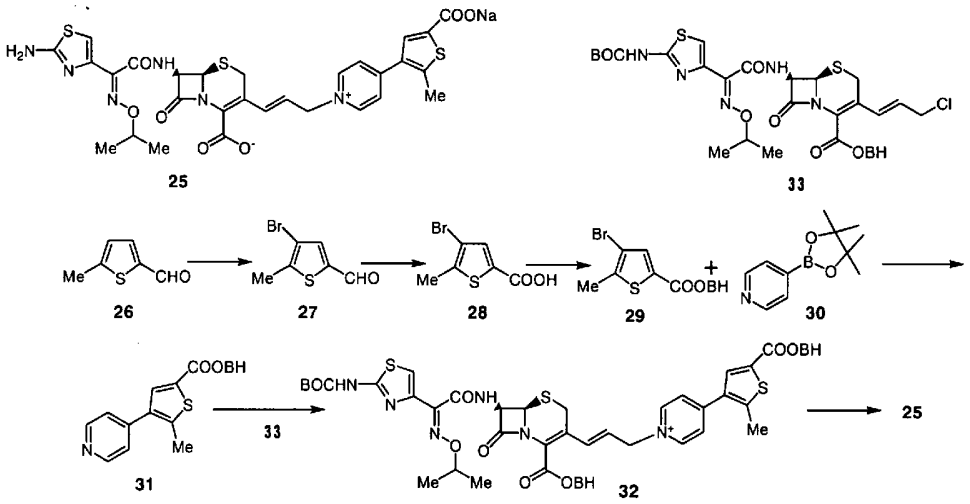
元素分析 $C_{30}H_{26}FN_{1}O_{8}S_{8}Na_{2}\cdot 2.6NaCl\cdot 6H_{2}O$

計算値: C,36.30; H,3.86; N,11.29; S,6.46; F,1.91; Cl,9.29; Na,8.34 (%)

実験値: C,36.31; H,3.69; N,11.33; S,6.49; F,1.80; Cl,9.15; Na,8.64 (%)

実施例134

[化181]



(20) 26→27

化合物26(6.31g,50mmol)を酢酸(50ml)に溶解して臭素(3.07ml)の酢酸(25ml)溶液を滴加

した後、一夜攪拌した。反応液を濃縮して、エチルエーテルと水を加え、有機層を水洗、乾燥、濃縮して化合物27を結晶として得た。収量5.86g(57%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.49(3H, s), 7.59(1H, s), 9.77(1H, s).

(21)27→28

硝酸銀(11.47g)を水に溶解して、NaOH(5.4g)を加えて攪拌した。反応液を氷冷して化合物27(5.13g,25mmol.)を加えて3時間攪拌した。不溶物を濾去し、HClで中和して

、析出物を濾取、乾燥して化合物28を得た。収量265mg(57%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.46(3H, s), 7.69(1H, s).

(22)28→29

化合物28(3.07g,13.9mmol.)を(15)と同様にして化合物29を結晶として得た。収量4.14g(77%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.44(3H, s), 7.02(1H, s), 7.25-7.41(10H, m), 7.68(1H, s).

(23)29＋30→31

化合物29(3.87g,10mmol.)と化合物30(2.05g,10mmol.)をジオキサン(80ml)に溶解する。K_3PO_4(10.61g,50mmol.)と$Pd(PPh_3)_4$を加えて、100℃で5時間攪拌する。反応液は冷却して不溶物を濾去した後、濃縮する。残渣をカラムクロマトで精製して化合物31を得た。収量3.57g(85%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.59(3H, s), 7.07(1H, s), 7.16-7.43(12H, m), 7.84(1H, s), 8.67(2H, d, J = 5.4Hz).

(24)31＋33→32

化合物31(340mg、0.88mmol)と化合物33(662mg、0.88mmol)から(4)と同様して化合物32(1.0g)を粉末として得た。

(25)32→25

化合物32(957mg)から(5)と同様して化合物25を粉末として得た。収量334mg(48%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.28(6H, bd, J = 6.0Hz), 2.63(3H, s), 3.67(2H, m), 4.47(1H, m), 5.21-5.27(3H, m), 5.79(1H, d J = 4.5Hz), 6.11(1H, m) , 6.90(1H, s), 6.98(1H, d, J = 15.6Hz), 7.66(1H, s),8.02(2H, bd, J = 5.1Hz), 8.73(2H, bd, J = 5.7Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3399, 2976, 1762, 1634, 1596, 1537, 1437, 1386, 1356.

MS: 669^+ $(M+H)^+$

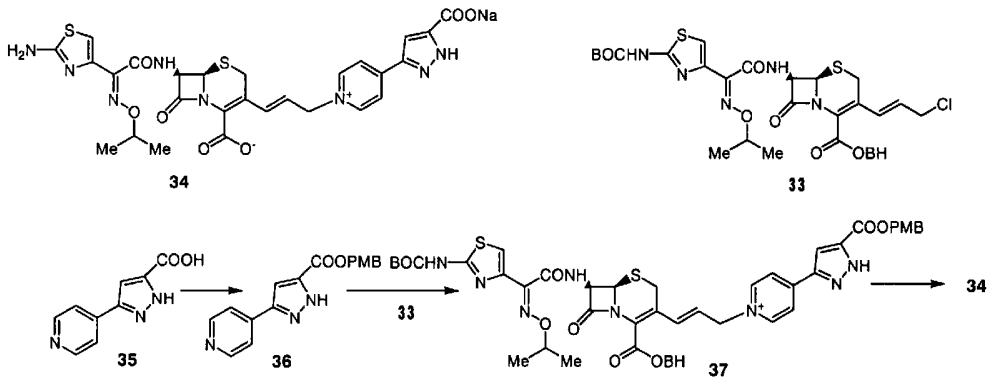
元素分析 $C_{29}H_{27}N_6O_7S_3Na \cdot 0.5NaHCO_3 \cdot 4.7H_2O$

計算値: C,43.36; H,4.51; N,10.29; S,11.77; Na,4.22 (%)

実験値: C,43.53; H,4.54; N,10.01; S,11.17; Na,4.39 (%)

実施例135

[化182]



(26)35→36

化合物35(946mg,5mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解してp－メトキシベンジルアルコール(0.62ml,5mmol)を加えた後、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(1.15g,6mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(183mg,0.15mmol)を加えて室温から50℃で3.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル-水を加え、有機層を水洗、乾燥後、濃縮して36を結晶として得た。収量878mg(57%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.82(3H, s), 5.33(2H, s), 6.92(2H, d, J = 8.7Hz), 7.25(1H, s), 7.39(2H, d, J = 8.7Hz), 7.75(2H, d, J = 6.0Hz), 8.70(2H, d, J = 6.3Hz).

(27)36＋33→37

化合物 36(309mg、1mmol)と化合物33(752mg、1mmol)から(4)と同様して化合物37(1.0g)を粉末として得た。

(28)37→34

化合物37(1.0g)から(5)と同様して化合物34を粉末として得た。収量374mg(54%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.28(6H, d, J = 6.0Hz), 3.65, 3.68(2H, ABq, J = 17.3Hz), 4.47(1H, m), 5.26(3H, m), 5.80(1H, d J = 4.5Hz), 6.11(1H, dt, J = 7.2, 15.6Hz) , 6.90(1H, s) , 6.98(1H, d, J = 15.9Hz), 7.28(1H, s), 8.28(2H, d, J = 6.0Hz), 8.75(2H, d, J = 5.7Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3409, 2977, 1763, 1635, 1604, 1532, 1472, 1438, 1398, 1347, 1301.

MS: 639^+ $(M+H)^+$

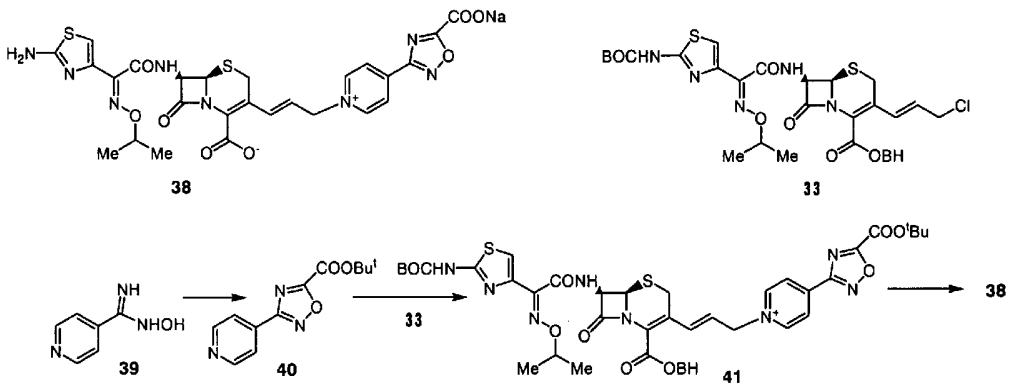
元素分析 $C_{27}H_{25}N_8O_7S_2Na \cdot 0.3NaHCO_3 \cdot 4.7H_2O$

計算値: C,42.56; H,4.54; N,14.54; S,8.32; Na,3.88 (%)

実験値: C,42.53; H,4.67; N,14.56; S,8.30; Na,3.70 (%)

実施例136

[化183]



(29) 39→40

化合物39(1.37g,10mmol)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解してトリエチルアミン(1.67ml,12mmol)を加えた後、ClCOCOOBu^t(1.81g,11mmol)を加えて5時間還流した。反応液に酢酸エチル-水を加え、有機層を水洗、乾燥後、濃縮して、析出晶をイソプロピルエーテルとヘキサン混液で洗浄して40を結晶として得た。収量1.54g(62%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.69(9H, s), 8.05(2H, d, J = 5.7Hz), 8.82(2H, d, J = 6.0Hz).

(30) 40+33→41

化合物40(247mg、1mmol)と化合物33(752mg、1mmol)から(4)と同様して化合物41(0.91g)を粉末として得た。

(31) 41→38

化合物41(0.91g)から(5)と同様して化合物38を粉末として得た。収量189mg(28%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.28(6H, d, J = 6.0Hz), 3.67(2H, m), 4.48(1H, m), 5.27(1H, d, J = 4.5Hz), 5.40(2H, d, J = 6.3Hz), 5.81(1H, d J = 4.8Hz), 6.13(1H, dt, J = 6.9, 15.6Hz) , 6.93(1H, s), 7.02(1H, d, J = 15.3Hz), 8.65(2H, d, J = 6.9Hz), 9.06(2H, d, J = 6.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3410, 2978, 2935, 2170, 1764, 1669, 1610, 1533, 1456, 1384, 1347.

MS: 641$^+$ $(M+H)^+$

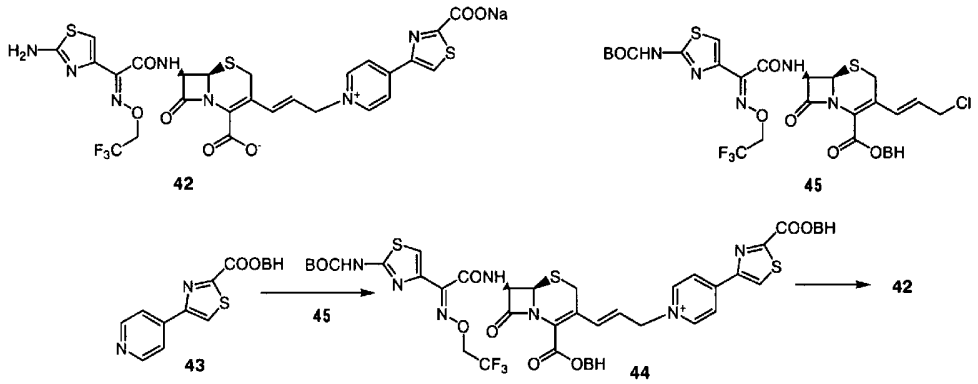
元素分析 $C_{26}H_{23}N_8O_8S_2Na \cdot 0.3NaHCO_3 \cdot 4.3H_2O$

計算値: C,41.20; H,4.20; N,14.64; S,8.38; Na,3.91 (%)

実験値: C,41.26; H,4.29; N,14.78; S,8.57; Na,3.84 (%)

実施例137

[化184]



(32)43＋45→44

化合物43(291mg、0.78mmol)と化合物45(618mg、0.78mmol)から(4)と同様して化合物44を粉末として得た。

(33)44→42

化合物44から(5)と同様して化合物42を粉末として得た。収量204mg(31%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 3.66(2H, m), 4.64-4.72(1H, m), 5.26(3H, m), 5.79(1H, d J = 3.9Hz), 6.11(1H, dt, J = 8.1, 15.0Hz), 7.00(1H, d, J = 15.6Hz), 7.02(1H, s), 8.43(2H, d, J = 6.3Hz), 8.60(1H, s), 8.79(2H, d, J = 5.7Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3408, 1764, 1636, 1533, 1488, 1458, 1368, 1301.

MS: 696^+ $(M+H)^+$

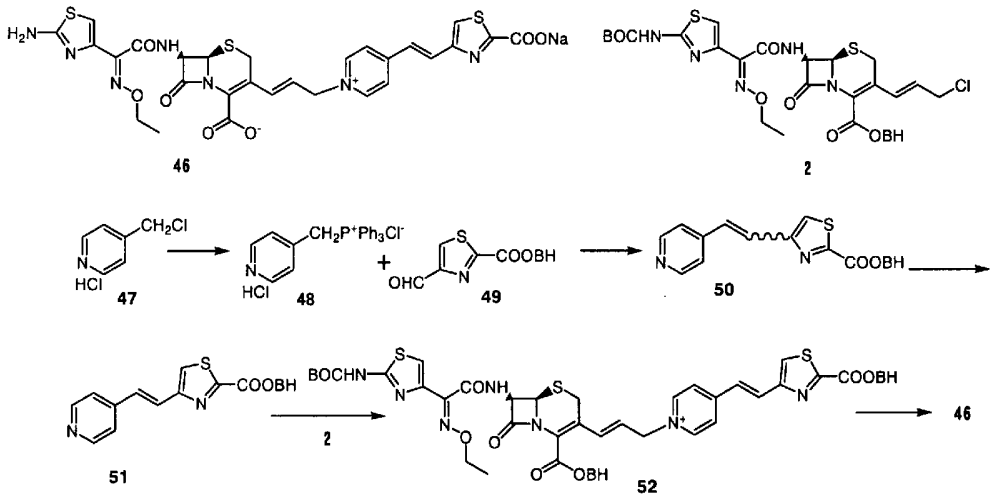
元素分析 $C_{26}H_{19}F_3N_7O_7S_3Na \cdot 0.2NaHCO_3 \cdot 5.5H_2O$

計算値: C,37.75; H,3.65; N,11.76; S,11.54; F,6.84; Na,3.31 (%)

実験値: C,37.71; H,3.23; N,11.50; S,11.16; F,6.46; Na,3.23 (%)

実施例138

[化185]



(34)47→48

化合物 47(8.24g,50mmol)をジメチルホルムアミド(50ml)に溶解してトリフェニルホスフィン(13.2g,50mmol)を加え80℃にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え析出晶を濾取して48を得た。収量14.9g(69%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 5.69(2H, d, J=17.1Hz), 7.47(2H, d, J = 6.6Hz), 7.76-7.97(15H, m), 8.70(2H, d, J = 6.3Hz).

(35)48＋49→50

化合物48(1.1g、2.6mmol)と化合物49(647mg、2mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解する。DBU(0.9ml、6mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え水洗、乾燥、濃縮した後カラムクロマト精製して50(E/Z混合物)を得た。収量402mg(48%)。

(36)50→51

化合物50(391mg,0.94mmol)を塩化メチレン(5ml)に溶解する。2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルバレロニトリル)(117mg,0.47mmol)と4ークロロチオフェノール(68mg,0.47mmol)を加えて5時間還流した。反応液に少量の活性炭を加えて、濾過した。濾液を濃縮した後カラムクロマト精製して化合物51を得た。収量156mg(40%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.17-7.57(16H, m), 8.59(2H, d, J = 5.1Hz).

(37)51＋2→52

化合物51(156mg、0.38mmol)と化合物2(281mg、0.38mmol)から(4)と同様して化合物

52を粉末として得た。

(38)52→46

化合物52から(5)と同様して化合物46を粉末として得た。収量127mg(41%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.27(3H, t, J = 7.2Hz), 3.66(2H, m), 4.22(2H, q, J = 7.2Hz) , 5.19(2H, d, J = 6.6Hz), 5.26(1H, d, J = 5.1Hz), 5.80(1H, d J = 5.1Hz), 6.07(1H, dt, J = 7.5, 15.6Hz) , 6.94(1H, s), 6.95(1H, d, J = 15.9Hz), 7.41(1H, d, J = 16.2Hz), 7.69(1H, d, J = 15.9Hz), 7.89(1H,s), 8.00(2H, d, J = 6.3Hz), 8.61(2H, d, J = 6.3Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3408, 2981, 1763, 1621, 1532, 1470, 1367.

MS: 668^+ $(M+H)^+$

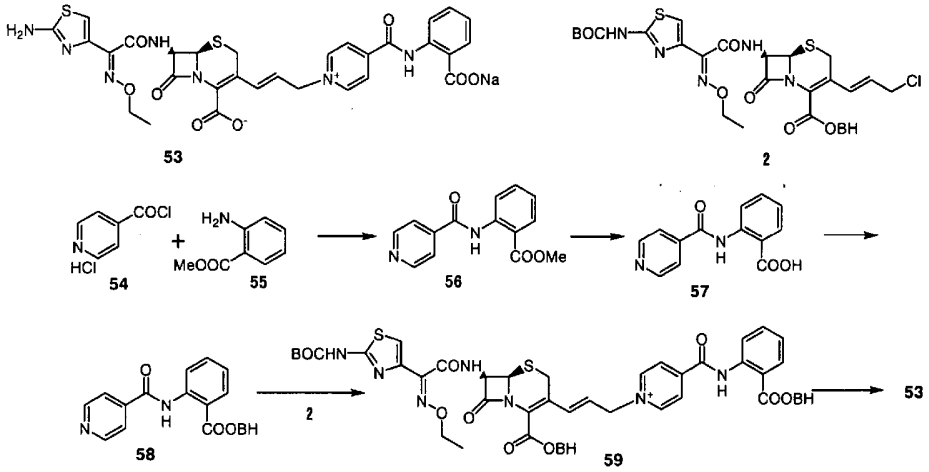
元素分析 $C_{28}H_{24}N_7O_7S_3Na \cdot 0.2NaHCO_3 \cdot 6H_2O$

計算値: C,41.58; H,4.48; N,12.04; S,11.81; Na,3.39 (%)

実験値: C,41.18; H,4.38; N,11.96; S,11.82; Na,3.33 (%)

実施例139

[化186]



(39)54＋55→56

化合物54(1.78g,10mmol)を塩化メチレン(20ml)に溶解して化合物55(1.29ml,10mmol)を加え、次いでピリジン(1.7ml,21mmol)を加えて氷冷下1時間攪拌した。さらに室温で1時間攪拌した後、反応液に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥、濃縮した。析出晶をイソプロピルエーテルで洗浄しながら濾取して56を得た。収量2.07g(81%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.99(3H, s), 7.19(1H, m), 7.64(1H, m),7.92(2H, d, J = 6.9Hz), 8.

12(1H, m), 8.85(2H, d, J = 6.0Hz), 8.90(1H, d, J = 8.4Hz).

(40)56→57→58

化合物56(1.99g、7.8mmol)をメタノール(10ml)に溶解して、2NNaOH(8.5ml)を加えて、室温で45分間攪拌した。反応液を2NHCl(8.5ml)で中和して、析出晶を濾取して57を得た。

次いでクロロホルム(30ml)に溶解してジフェニルジアゾメタンを加えて化合物58を結晶として得た。収量3.08g(97%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.18-7.46(12H, m), 7.66(1H, m), 7.86(2H, d, J = 6.0Hz), 8.32(1H, m), 8.82(2H, d, J = 6.3Hz), 8.90(1H, d, J = 8.7Hz).

(41)58+2→59

化合物 58(613mg、1.5mmol)と化合物2(1.11g、1.5mmol)から(4)と同様して化合物59を粉末として得た。

(42)59→53

化合物59から(5)と同様して化合物53を粉末として得た。収量127mg(41%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 7.2Hz), 3.68(2H, m), 4.24(2H, q, J = 7.2Hz) , 5.28(1H, d, J = 4.8Hz), 5.35(2H, d, J = 6.3Hz), 5.83(1H, d, J = 4.8Hz), 6.10(1H, dt, J = 6.9, 15.9Hz) , 6.96(1H, s), 7.04(1H, d, J = 15.6Hz), 7.22(1H, m), 7.50(1H, m), 7.92(1H, m), 8.31(2H, d , J = 6.9Hz), 8.33(1H, m), 8.98(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3408, 3055, 2981, 1765, 1668, 1586, 1505, 1439, 1371, 1307.

MS: 678^+ $(M+H)^+$

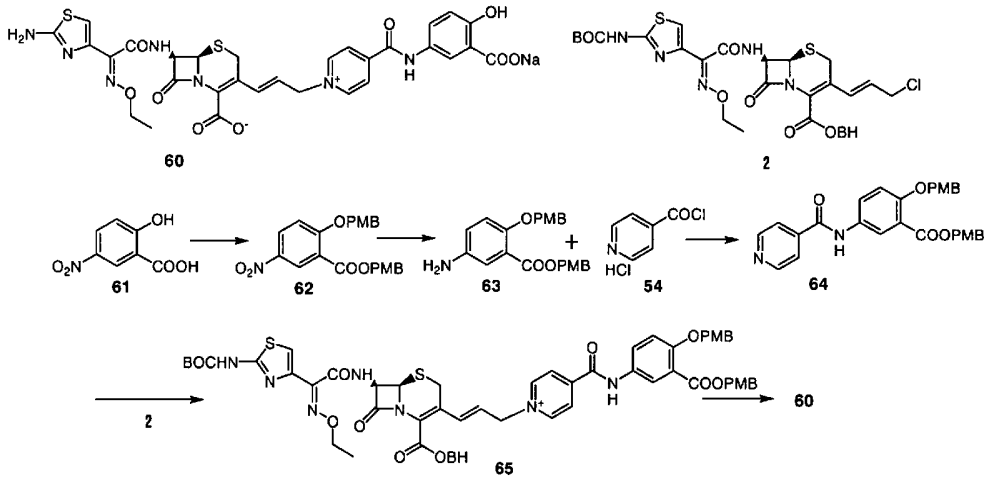
元素分析 $C_{30}H_{26}N_7O_8S_2Na \cdot 0.6NaHCO_3 \cdot 2H_2O$

計算値: C,46.75; H,3.92; N,12.47; S,8.16; Na,4.68 (%)

実験値: C,47.86; H,4.31; N,11.86; S,5.93; Na,4.56 (%)

実施例140

[化187]



(43) 61→62

化合物61(1.83g,10mmol)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解して炭酸カリウム(3.45g,25mmol)と臭化p-メトキシベンジル(3.03ml,21mmol)を加え室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した後、濃縮して62を結晶として得た。収量1.58g(37%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.75(3H, s), 3.77(3H, s), 5.24(2H, s), 5.27(2H, s), 6.89(2H, d, J = 8.7Hz) , 6.93(2H, d, J = 9.0Hz) , 7.31(2H, d, J = 8.7Hz) , 7.37(2H, d, J = 8.7Hz) , 7.49(1H, d, J = 9.6Hz), 8.41(1H, dd, J = 3.0, 9.3Hz), 8.47(1H, d, J = 2.7Hz).

(44)62→63

化合物62(1.56g,3.68mmol)を(2)と同様にして63を結晶として得た。収量1.50g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.80(6H, s), 4.97(2H, s), 5.25(2H, s), 6.77(1H, dd, J = 2.4, 8.4Hz), 6.85(5H, m) , 7.16(1H, d, J = 2.7Hz) , 7.31(4H, m).

(45)54＋63→64

化合物54(765mg,10mmol)と化合物63(1.46g,3.6mmol) を(39)と同様にして64を得た。収量1.57g(88%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 5.08(2H, s), 5.25(2H, s), 6.83-6.88(4H, m) , 7.04(1H, d, J = 9.0Hz), 7.29-7.35(4H, m), 7.69(2H, d, J = 5.7Hz) , 7.83(1H, d, J = 3.0Hz) , 7.97(2H, m), 8.77(2H, d, J = 5.7Hz).

(46)64＋2→65

化合物64(748mg、1.5mmol)と化合物2(1.11g、1.5mmol)から(4)と同様して化合物65を粉末として得た。

(47)65→60

化合物65から(5)と同様して化合物60を粉末として得た。収量618mg(50%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 7.2Hz), 3.66(2H, m), 4.24(2H, q, J = 7.2Hz) , 5.26(1H, d, J = 4.5Hz), 5.38(2H, d, J = 6.9Hz), 5.82(1H, d, J = 4.5Hz), 6.11(1H, dt, J = 6.9, 15.6Hz), 6.90(1H, d, J = 9.0Hz), 6.97(1H, s), 7.00(1H, d, J = 15.3Hz), 7.60(1H , dd, J = 2.7, 8.7Hz), 7.87(1H, d, J = 2.7Hz), 8.33(2H, d, J = 6 .6Hz), 8.99(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3420, 3056, 2982, 1764, 1633, 1538, 1492, 1436, 1377, 1316.

MS: 694^+ $(M+H)^+$

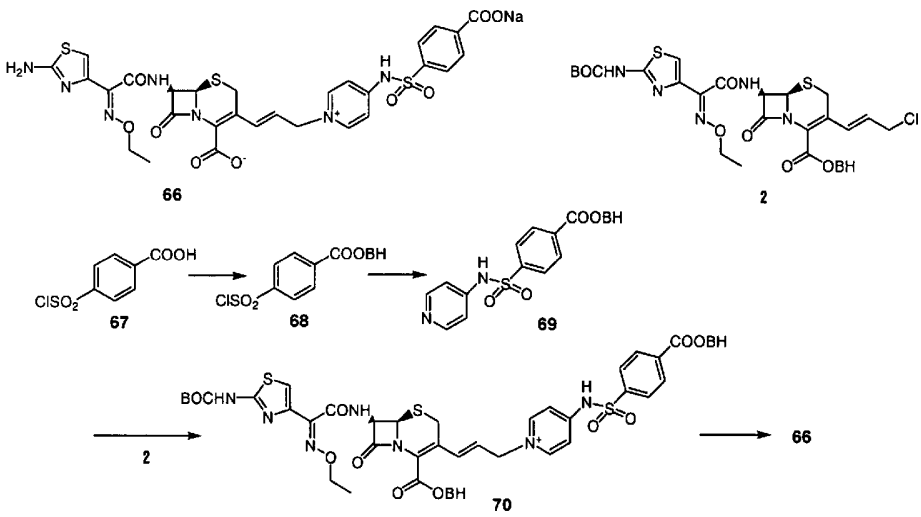
元素分析 $C_{30}H_{26}N_7O_9S_2Na \cdot 0.3NaHCO_3 \cdot 5H_2O$

計算値: C,43.88; H,4.41; N,11.82; S,7.73; Na,3.60 (%)

実験値: C,43.98; H,4.33; N,11.60; S,7.15; Na,3.59 (%)

実施例141

[化188]



(48)67→68

化合物67(2.21g,10mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解してジフェニルジアゾメタンを加えて攪拌した後、濃縮して68を結晶として得た。収量3.99g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.15(1H, s), 7.31-7.44(10H, m), 8.13(2H d, J = 8.7Hz), 8.36(2H, d, J = 9.0Hz).

(49)68→69

4ーアミノピリジン(1.24g,13.2mmol)をピリジンに溶解して、化合物68(3.41g,8.8mmol)を加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトで精製して69を結晶として得た。収量645mg(16%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 6.93(2H, d, J = 7.2Hz), 7.05(1H, s), 7.27-7.53(10H, m), 7.95(4H, m), 8.20(2H, d, J = 8.4Hz).

(50)69+2→70

化合物 69(595mg、0.98mmol)と化合物2(724mg、0.98mmol)から(4)と同様して化合物70を粉末として得た。

(51)70→66

化合物70から(5)と同様して化合物66を粉末として得た。収量171mg(20%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 7.2Hz), 3.60(2H, m), 4.26(2H, q, J = 7.2Hz), 4.82(2H, d, J = 6.6Hz), 5.24(1H, d, J = 4.2Hz), 5.82(1H, d, J = 5.4Hz), 5.95(1H, dt, J = 6.9, 16.5Hz), 6.80(1H, d, J = 16.2Hz), 6.99(1H, s), 7.05(2H, d, J = 6.3Hz), 7.94(4H, s), 8.00(2H, d, J = 6.6Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3333, 2324, 2050, 1759, 1635, 1596, 1531, 2504, 1380, 1353.

MS: 714^+ $(M+H)^+$

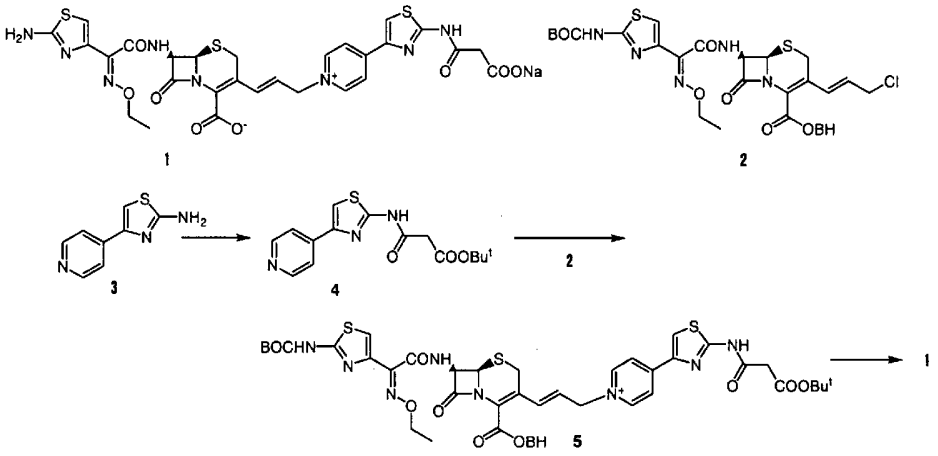
元素分析 $C_{29}H_{26}N_7O_9S_3Na_2 \cdot 7H_2O$

計算値: C,39.37; H,4.57; N,11.08; S,10.87; Na,5.20 (%)

実験値: C,49.19; H,4.31; N,11.21; S,10.71; Na,5.21 (%)

実施例142

[化189]



(1)3→4

化合物3(886mg,5mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解して、モノ-t-ブチルマロン酸エステル(927mg, 5.5mmol)とエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(1.15g,6mmol)を加えて室温で一夜攪拌した。反応液を5%食塩水に注加して、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物4を粉末として得た。収量1.37g(86%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.54 (9H, s), 3.52 (2H,s),7.43 (1H, s), 7.79 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.65 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 11.0 (1H, s).

(2)4+2→5

化合物4(479mg、1.5mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解した。次いで化合物2(1.20g、1.5mmol)とNaBr(463mg、4.5mmol)を加えて、室温で一夜攪拌した。反応液を5%食塩水攪拌下にて注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物5(1.60g)を粉末として得た。

(3)5→1

化合物5(1.60g)を塩化メチレン(20ml)、アニソール(0.98ml)に溶解し、-40℃に冷却した。2M$TiCl_4$の塩化メチレン溶液(4.5ml)を加えた後、氷冷下、45分間攪拌した。反応液に2NHCl(5ml)-イソプロピールエーテル(60ml)を加えて攪拌した。反応液を静置して後、上澄み液を傾斜して、さらにイソプロピールエーテルで沈殿物を洗浄した。沈殿物は0.5NHCl－アセトニトリルに溶解してHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。溶離液はさらに0.2NNaOHで中和し濃縮した後、ODSカラムクロマトに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクシ

ョンを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物1を粉末として得た。収量515mg(41%)

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.50 (2H, brs), 3.66 (2H, brs), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.22 - 5.26 (3H, m), 5.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.90 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.13 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.73 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3309, 2324, 1756, 1634, 1593, 1538, 1458, 1371, 1216, 1154, 1034.

MS(ESI): 699^+ $(M + H)^+$

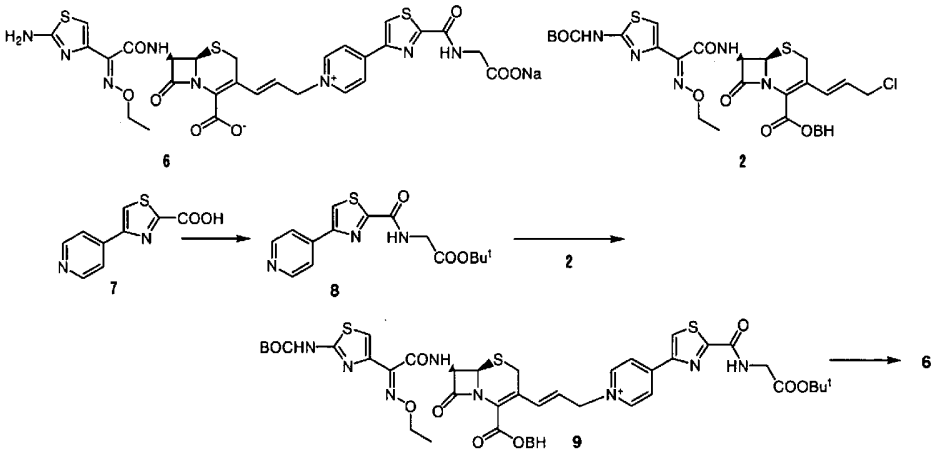
元素分析 $C_{28}H_{25}N_8NaO_8S_3 \cdot 6.9\,H_2O \cdot 0.1\,NaHCO_3$

計算値: C,39.55 ; H,4.59 ; N,13.13 ; S,11.27 ; Na,2.96 (%)

実験値: C,39.54 ; H,4.23 ; N,13.23 ; S,10.96 ; Na,3.09 (%)

実施例143

[化190]



(4) 7→8

化合物7(1.03g, 5mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解して、グリシン-t-ブチルエステル(923mg,5.5mmol)、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(1.15g,6mmol)とトリエチルアミン(0.77ml, 5.5mmol)を加え、0℃～室温で一夜攪拌した。反応液に水-酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮後、カラムクロマト精製して8を得た。収量548mg(34%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.53 (9H, s), 4.19 (2H,d, J = 5.4 Hz),7.79 (1H, brs), 7.86 (2H, d

, J = 6.3 Hz), 7.97 (1H,s), 8.71 (2H, d, J = 6.3 Hz).

(5)8＋2→9

化合物2(1.20g,1.5mmol)と化合物8(479mg,1.5mmol)から(2)と同様にして9を得た。収量1.70g

(6)9→6

化合物9(1.70g)を塩化メチレン(20ml)、アニソール(0.98ml)に溶解し、-40℃に冷却した。2M$TiCl_4$の塩化メチレン溶液(4.5ml)を加えた後、氷冷下、45分間攪拌した。反応液に2NHCl(5ml)-イソプロピールエーテル(60ml)を加えて攪拌した。反応液を静置して後、上澄み液を傾斜して、さらにイソプロピールエーテルで沈殿物を洗浄した。沈殿物は0.5NHCl－アセトニトリルに溶解してHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物6を粉末として得た。収量739mg(60%)

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.67 (2H, brs), 4.01 (2H, brs), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.25 - 5.30 (3H, m), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.9, 15.9 Hz), 6.91 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.50 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.76 (1H, s), 8.83 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3362, 29970, 1751, 1634, 1593, 1531, 1456, 1377, 1216, 1156, 1034.

MS(ESI): 699^+ $(M + H)^+$

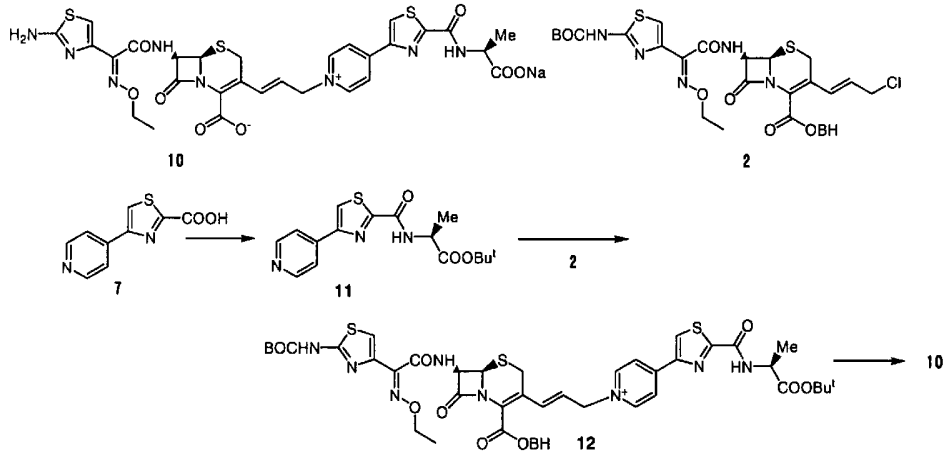
元素分析 $C_{28}H_{25}N_8NaO_8S_3 \cdot 5.4\,H_2O \cdot 0.1\,NaHCO_3$

計算値: C,40.84 ; H,4.38 ; N,13.56 ; S,11.64 ; Na,3.06 (%)

実験値: C,40.85 ; H,4.33 ; N,13.67 ; S,11.36 ; Na,3.23 (%)

実施例144

[化191]



(7)7→11

化合物7(1.03g, 5mmol)にチオニルクロリド(12ml)を加えて、1時間加温還流した。反応液にエチルエーテルを加えて、析出晶を濾取した。この析出晶に塩化メチレン(15ml)を加えて、アラニンーtーブチルエステル塩酸塩(999mg,5.5mmol)とピリジン(1.5ml, 15.5mmol)を加えて、0℃で攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を水洗、乾燥、濃縮して結晶性残渣を得た。残渣にイソプロピルエーテルとヘキサンを加えて濾取して11を得た。収量1.06g(64%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.52 (9H, s), 1.56 (3H, d, J = 6.9 Hz), 4.68 (1H, m), 7.89 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.98 (1H,s), 8.71 (2H, d, J = 6.3 Hz).

(8)11＋2→12

化合物2(1.20g,1.5mmol) と化合物11(500mg,1.5mmol) から(2)と同様にして12を得た。収量1.67g

(9)12→10

化合物12(1.67g) から(6)と同様にして化合物10を粉末として得た。収量719mg(58%)

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.51 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.67 (2H, brs), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.25 - 5.30 (3H, m), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.6, 15.6 Hz), 6.92 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.51 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.76 (1H, s), 8.83 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3360, 2970, 1750, 1635, 1590, 1531, 1456, 1365, 1217, 1158, 1034.

MS(ESI): 713^+ $(M + H)^+$

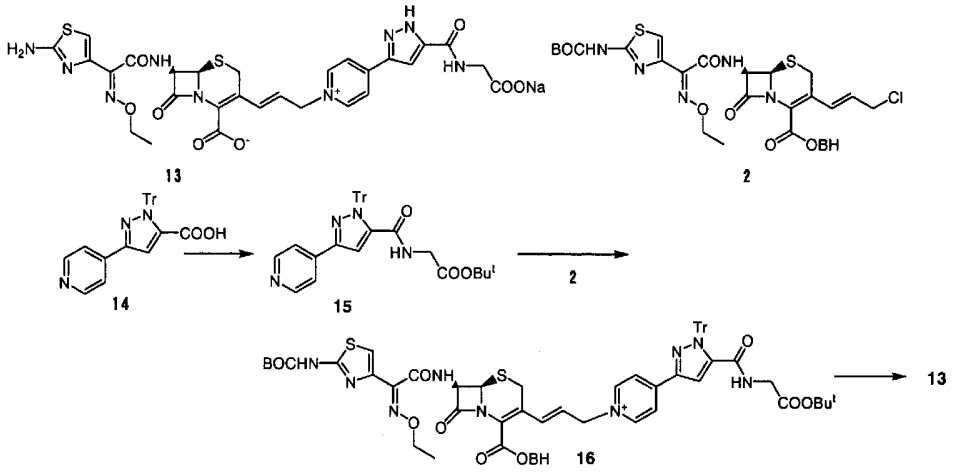
元素分析 $C_{29}H_{27}N_8NaO_8S_3 \cdot 5.0\,H_2O \cdot 0.1\,NaHCO_3$

計算値: C,41.95 ; H,4.49 ; N,13.45 ; S,11.54 ; Na,3.04 (%)

実験値: C,41.96 ; H,4.54 ; N,13.51 ; S,11.52 ; Na,3.05 (%)

実施例145

[化192]



(10)14→15

化合物14(2.16 g, 5mmol)から(4)と同様にして15を結晶として得た。収量1.77g(65%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.45 (9H, s), 3.39 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.77 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.97 (1H, s), 7.16 - 7.33 (15H, m), 7.59 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.57 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz).

(11)15+2→16

化合物2(1.20g,1.5mmol) と化合物15(817mg,1.5mmol) から(2)と同様にして16を得た。収量1.91g

(12)16→13

化合物16(931mg,5mmol) から(6)と同様にして13を粉末として得た。収量512mg(41%)。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.66 (2H, brs), 3.96 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.23 - 5.26 (3H, m), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.6, 15.6 Hz), 6.93 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.47 (1H, s), 8.28 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.73 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3323, 1755, 1634, 1587, 1532, 1474, 1385, 1295, 1216, 1154, 1034.

MS(ESI): 682^{+} $(M + H)^{+}$

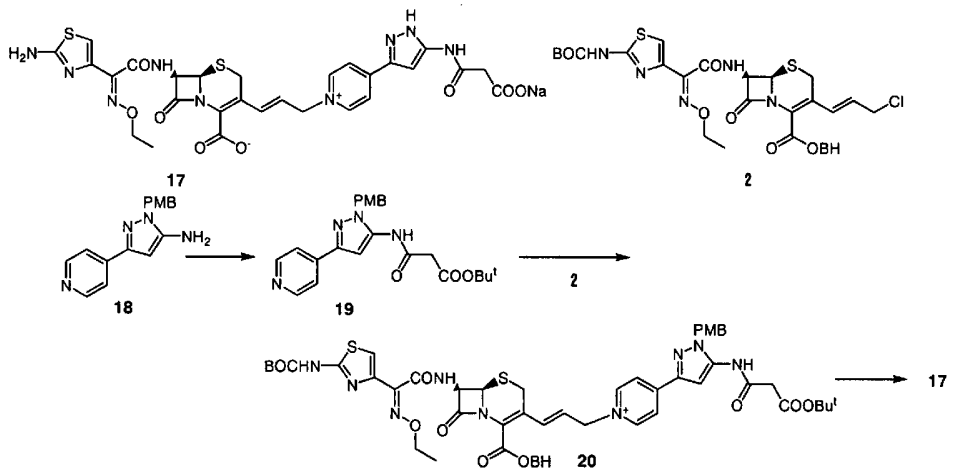
元素分析 $C_{28}H_{26}N_9NaO_8S_2 \cdot 4.8\,H_2O \cdot 0.4\,NaHCO_3$

計算値: C,41.41 ; H,4.40 ; N,15.30 ; S,7.79 ; Na,3.91 (%)

実験値: C,41.20 ; H,4.59 ; N,15.34 ; S,7.79 ; Na,4.21 (%)

実施例146

[化193]



(13)18→19

化合物18(579mg,2.1mmol)とモノ-t-ブチルマロン酸エステル(368mg, 2.3mmol)から(1)と同様にして化合物19を得た。収量612mg(72%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.51 (9H, s), 3.37 (2H, s), 3.78 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.85 (2H, dd, J = 2.1, 6.6 Hz), 6.97 (1H, s), 7.24 (2H, dd, J = 2.1, 6.6 Hz), 7.81 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.60 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 9.94 (1H, brs).

(14)19+2→20

化合物2(1.20g,1.5mmol) と化合物19(612mg,1.5mmol) から(2)と同様にして20を得た。収量1.70g

(15)20→17

化合物20(1.70g) から(6)と同様にして17を粉末として得た。収量271mg(23%)。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.40 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.22 (2H, q,

J = 6.9 Hz), 5.23 - 5.28 (3H, m), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.09 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.92 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.22 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.75 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3291, 1752, 1636, 1586, 1533, 1475, 1373, 1216, 1155, 1034.

MS(ESI): 682^{+} $(M + H)^{+}$

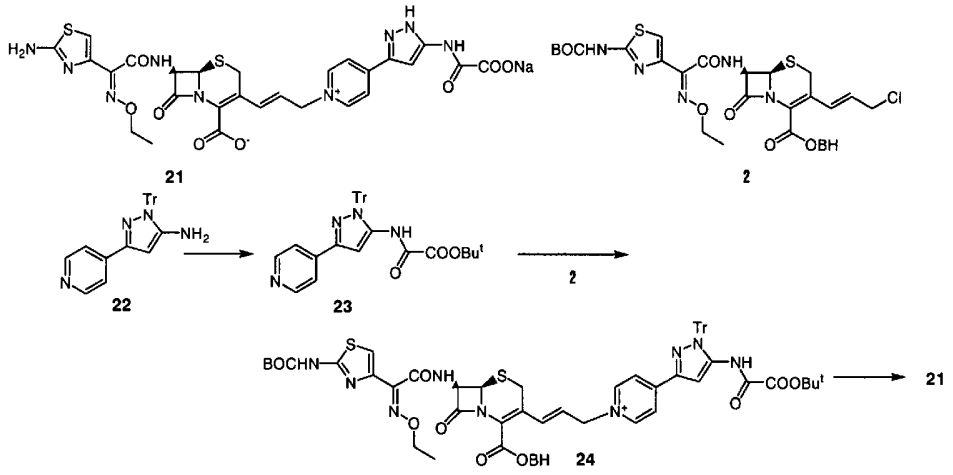
元素分析 $C_{28}H_{26}N_{9}NaO_{8}S_{3}\cdot 4.6\,H_{2}O\cdot 0.1\,NaHCO_{3}$

計算値: C,42.46 ; H,4.48 ; N,15.86 ; S,8.07 ; Na,3.18 (%)

実験値: C,42.48 ; H,4.55 ; N,15.69 ; S,7.96 ; Na,3.43 (%)

実施例147

[化194]



(16)22→23

化合物22(1.21g,3mmol)を塩化メチレン(12ml)に溶解して、氷冷下でピリジン(0.26ml,3.15mmol)とt-ブチル蓚酸クロリド(518mg, 3.15mmol)を加えて、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を水洗、乾燥、濃縮して結晶性残渣を得た。残渣にイソプロピルエーテルを加えて濾取して23を粉末として得た。収量1.37g(86%)

^{1}H-NMR (d_{6}-DMSO) : 1.29 (9H, s), 7.13 - 7.16 (6H, m), 7.23 (1H, s), 7.36 - 7.44 (9H, m), 7.54 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.26 (1H, brs), 8.58 (2H, d, J = 5.7 Hz).

(17)23+2→24

化合物2(1.20g,1.5mmol) と化合物23(796mg,1.5mmol) から(2)と同様にして24を得た。収量1.86g

(18)24→21

化合物24(1.86g)から(6)と同様にして21を粉末として得た。収量291mg(16%)。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.66 (2H, brs), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.25 (3H, m), 5.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.6, 15.9 Hz), 6.93 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.24 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.77 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3284, 1753, 1636, 1595, 1531, 1366, 1205, 1154, 1033.

MS(ESI): 668^+ $(M + H)^+$

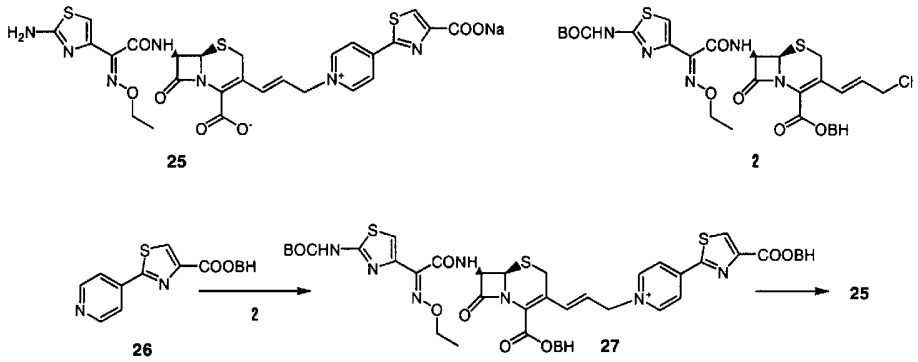
元素分析 $C_{27}H_{24}N_9NaO_8S_2 \cdot 6.8\,H_2O$

計算値: C,39.93 ; H,4.67 ; N,15.52 ; S,7.90 ; Na,2.83 (%)

実験値: C,39.95 ; H,4.38 ; N,15.39 ; S,7.83 ; Na,3.12 (%)

実施例148

[化195]



(19)26＋2→27

化合物2(1.20g,1.5mmol)と化合物26(463mg,1.5mmol)から(2)と同様にして27を得た。収量1.70g

(20)27→25

化合物27(1.70g)から(6)と同様にして25を粉末として得た。収量250mg(34%)。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.67 (2H, brs), 4.24 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.32 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.81 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 7.2, 15.9 Hz), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.52 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.75 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3309, 1752, 1590, 1523, 1466, 1352, 1216, 1156, 1034.

MS(ESI): 642^{+} $(M + H)^{+}$

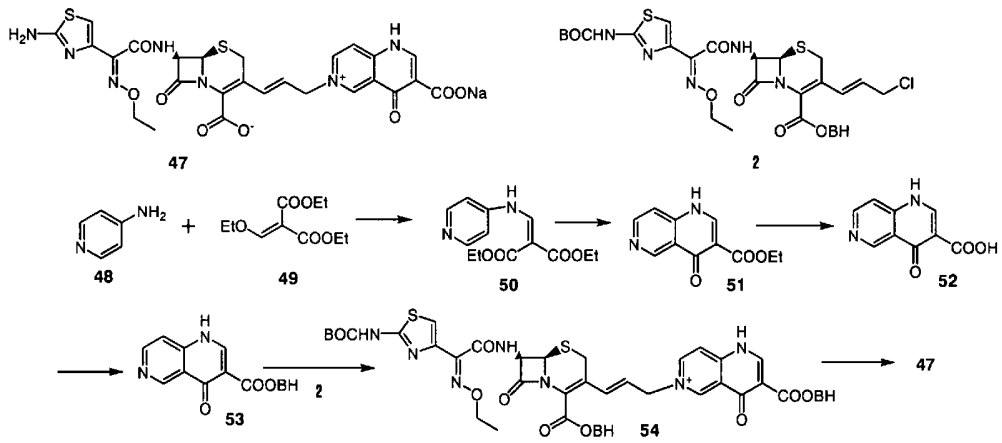
元素分析 $C_{26}H_{22}N_{7}NaO_{7}S_{3}\cdot 4.1\,H_{2}O\cdot 0.1\,NaHCO_{3}$

計算値: C,42.02 ; H,4.09 ; N,13.14 ; S,12.90 ; Na,3.39 (%)

実験値: C,41.95 ; H,4.15 ; N,13.18 ; S,12.97 ; Na,3.72 (%)

実施例149

[化196]



(37) 48+49→50

化合物48(6.59g,70mmol)と化合物49(16.6g,77mmol)を混合して、110℃にて3時間加温攪拌した。生成したエタノールを留去し、残渣をカラムクロマト精製して50を結晶として得た。収量17.9g(97%)

^{1}H-NMR ($CDCl_{3}$) : 1.32 - 1.41 (6H, m), 4.24 - 4.36 (4H, m), 7.02 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.49 - 8.54 (3H, m), 10.9 (1H, d, J = 13.2 Hz).

(38)50→51

化合物50(5.29g,20mmol)をジフェニルエーテル(20ml)と共に240℃にて20分間加温攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加えて、析出物として51を得た。収量990 mg

1H-NMR ($CDCl_{3}$) : 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.51 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.63 - 8.65 (2H, m), 9.24 (1H, s).

(39)51→52

化合物51(1.0g,4.5mmol)をエタノール(10ml)に溶解して、2NNaOH(6.5ml)を加えて、70℃にて1.5時間攪拌した。反応液を6NHClで中和した後エタノールを留去した。水溶液の残渣をpH2.6に調製して析出物を濾取、乾燥して化合物52を得た。収量544mg(64%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.72 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.84 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.01 (1H, s), 9.46 (1H, s), 13.5 (1H, brs), 14.7 (1H, brs).

(40)52→53

化合物52(544mg,2.9mmol) をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解して、ジフェニルジアゾメタン(1.95g)を加えて還流攪拌した。反応液を濃縮して、残渣にイソプロピルエーテルを加えて析出晶を濾取、乾燥して化合物53を得た。収量654mg(64%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.00 (1H, s), 7.24 - 7.60 (11H, m), 7.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.74 (1H, s), 9.32 (1H, s).

(41)53＋2→54

化合物2(1.20g,1.5mmol) と化合物54(535mg,1.5mmol) から(2)と同様にして54を得た。収量1.67g

(42)54→47

化合物54(1.67g) から(6)と同様にして47を粉末として得た。収量241mg(21%)。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.8 Hz), 3.66 (2H, brs), 4.25 (2H, q, J = 7.8 Hz), 5.23 - 5.27 (3H, m), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.9, 13.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.99 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 1.5, 7.2 Hz), 8.70 (1H, s), 9.39 (1H, d, J = 1.5 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3315, 1750, 1650, 1587, 1536, 1474, 1366, 1314, 1201, 1173, 1114, 1034.

MS(ESI): 626^+ $(M + H)^+$

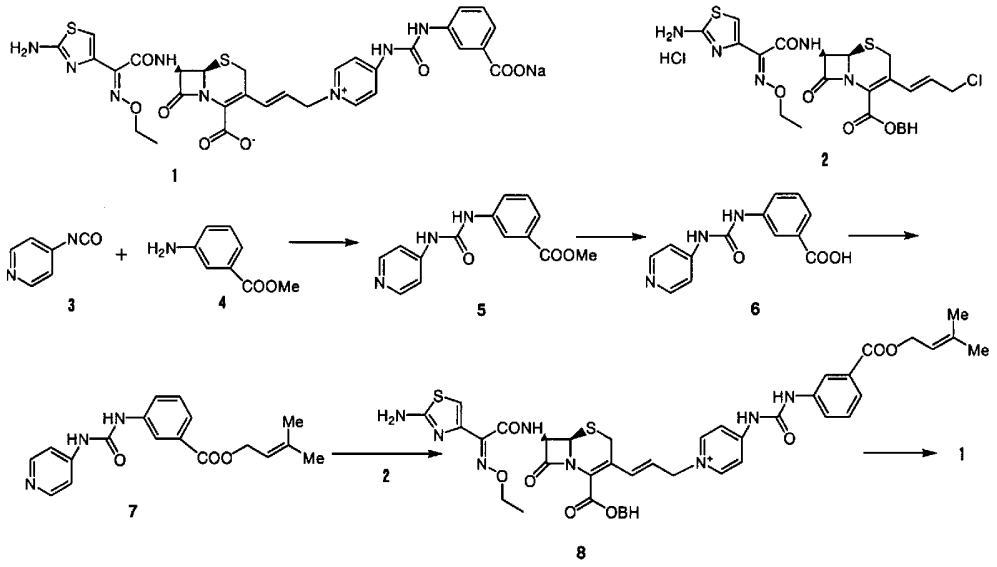
元素分析 $C_{26}H_{21}N_7Na_2O_8S_2 \cdot 4.5\,H_2O \cdot 0.1\,NaHCO_3$

計算値: C,41.30 ; H,4.00 ; N,12.92 ; S,8.45 ; Na,6.36 (%)

実験値: C,41.33 ; H,3.91 ; N,12.76 ; S,8.40 ; Na,6.52 (%)

実施例150

[化197]



(1) 3+4→5

化合物4(1.63g,10.8mmol)をジメチルホルムアミド(9ml)に溶解して、化合物3(1.08g, 9 mmol)を加えて室温にて1時間攪拌後、一夜放置した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥した後、シリカゲルクロマトで精製して5を結晶として得た。収量1.8g(74%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.69(3H, s),7.25-7.31(2H,m),7.4-7.5(2H, m),8.03(1H, m), 8.18-8.21(2H, m),8.99(1H, bs).

(2)5→6

化合物5(1.76g,6.5mmol)をEtOH10ml懸濁させ、2N NaOH 7mlを滴下し 4.5時間攪拌した。反応液に2N HCl 7mlで中和した後、さらに水40mlを追加した。析出物を濾取、乾燥して6を固体として得た。収量(1.75g)

(3)6→7

化合物6(1.75g,6.5mmol)にジメチルホルムアミド(10ml)溶解した後、カルボニルジイミダゾール(2.1g,13mmol)を加えて40℃で30分間攪拌した。次いでプレニルアルコール6.7ml、4－ジメチルアミノピリジン5mgを加えて、60℃で3.5時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水で洗浄後、乾燥して濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトで精製して7を得た。収量

1.1g(52%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.75(6H, m), 4.79(2H,d,J=7.2Hz), 5.44(1H, m),7.4-7.47(2H, m), 7.6-7.7.7(2H, m), 8.15(H, m), 8.36-7.38(2H, m) 9.19(1H, bs).

(4)7+2→8

化合物2(674mg、1mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(126mg、1.5mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、化合物7(325mg、1.0mmol)と混合し、臭化ナトリウム(309mg、3mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を5%食塩水(40ml)攪拌下にて注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物8(896mg)を粉末として得た。

(5)8→1

化合物8(896mg)を塩化メチレン(5ml)とアニソール(0.8ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 2.4mlを加えた。混合液を0℃で2時間攪拌した後、イソプロピールエーテル 50mlに氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、飽和$NaHCO_3$水で溶解させた。溶液をHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物1を粉末として得た。収量361mg(45%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.16(3H, t, J = 7.2Hz), 3.52(2H, ABq, J = 18.3Hz), 4.11(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.89(2H, d, J = 6.6Hz), 5.13(1H, d, J = 4.8Hz), 5.69(1H, d J =4.8Hz), 5.91(1H, dt, J = 15.9, 6.6Hz), 6.70(1H, d, J = 15.9Hz) 6.84(1H, s), 7.29(1H, m), 7.4-7.5(2H, m), 7.64(1H,m),7.68(2H, d, J = 7.2Hz), 8.24(2H, d, J = 7.2Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 1766, 1725, 1614, 1522.

MS: 693^+ $(M-Na+2H)^+$

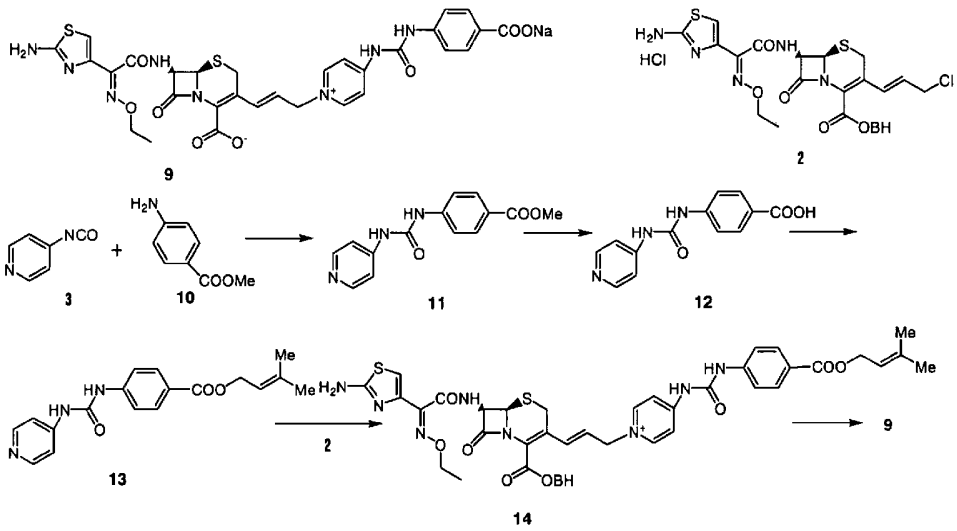
元素分析 $C_{30}H_{27}N_8O_8S_2Na\cdot4.5H_2O$

計算値: C,45.28; H,4.56; N,14.08; S,8.06; Na,2.87 (%)

実験値: C,45.43; H,4.46; N,14.04; S,8.15; Na,3.28 (%)

実施例151

[化198]



(6)3+10→11

化合物10(1.63g,10.8mmol)と化合物3(1.08g, 9mmol)から(1)と同様にして11を結晶として得た。収量1.76g(72%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.38(3H, s),7.42-7.44(2H, m),7,58(2H, d, J =9Hz), 7,89(2H, d, J =9Hz)8.35-8.37(2H,m), 9.25(1H, bs) , 9.29(1H, bs).

(7)11→12

化合物 11(1.48g,5.5mmol)から(2)と同様にして12を固体として得た。収量(1.30g)

(8)12→13

化合物 12(1.2g,4.6mmol)を(3)と同様にして13を得た。収量1.18g(72%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.74(6H, m), 4.75(2H,d,J=7.2Hz), 5.43(1H, m),7.44-7.46(2H, m), 7.59(2H, J=8.7Hz), 7.89(2H, J=8.7Hz), 8.36-7.38(2H, m) 9.27(2H, bs).

(9)13+2→14

化合物2(674mg、1mmol)と化合物13(325mg、1.0mmol)から(4)と同様にして化合物 14(914mg)を得た。

(10)14→9

化合物14(914mg)を(5)と同様にして化合物9を粉末として得た。収量410mg(51%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.27(3H, t, J = 6.9Hz), 3.65(2H, bs), 4.21(2H, q, J = 6.9 Hz), 5.00 (2H, d, J = 6.9Hz), 5.25(1H, d, J = 4.2Hz), 5.81(1H, d J =4.8Hz), 6.05(1H, dt, J = 1

6.2, 6.9Hz), 6.80(1H, d, J = 16.2Hz) 6.95(1H, s), 7.41(1H, bd, J=8.1Hz), 7.78(4H, b d+bd, J= 6.9Hz ,8.1Hz),8.35(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 1765, 1601, 1518.

MS: 693^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

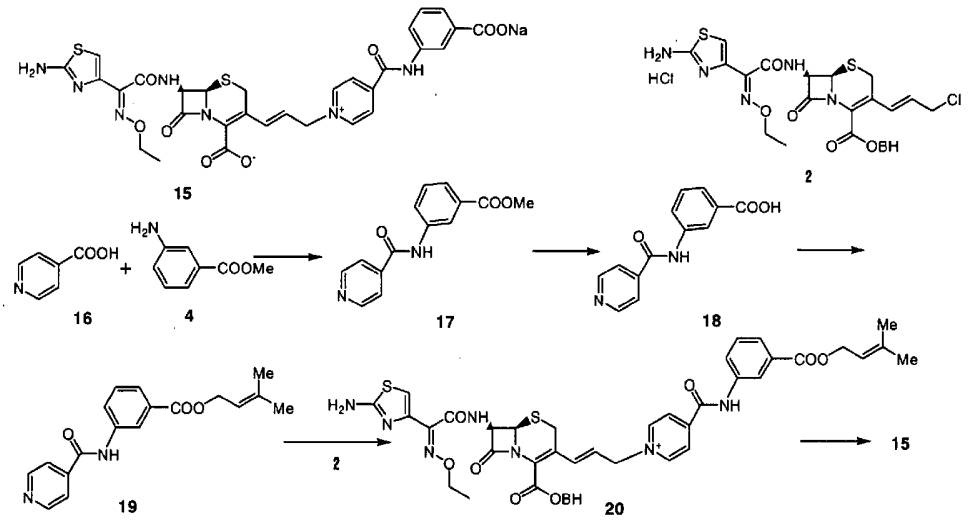
元素分析 $C_{30}H_{27}N_{8}O_{8}S_{2}Na \cdot 4.6H_{2}O$

計算値: C,45.18; H,4.57; N,14.05; S,8.04; Na,2.88 (%)

実験値: C,44.94; H,4.38; N,14.14; S,7.98; Na,3.19 (%)

実施例152

[化199]



(11) 16+4→17

化合物16(1.23g,11mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁して、カルボニルジイミダゾール(1.62g,10mmol)を加えて攪拌する。次いで化合物4(1.69g,11mmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル-水-重炭酸ナトリウムを加え攪拌した。析出物を濾取、乾燥して17を得た。収量0.70g(27%)。

^{1}H-NMR (d_{6}-DMSO) : 3.88(3H, s),7.54(1H, t),7.74(1H, d),7.89(2H, m), 8.07(1H, m) ,8.46(1H, m),8.81(2H, m).

(12)17→18

化合物17(927mg,3.62mmol) から(2)と同様にして18を得た。収量813mg(93%)。

(13)18→19

化合物18(813mg,3.36mmol)を(3)と同様にして19を得た。収量926mg(90%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.76(6H, m), 4.81(2H,d,J=7.2Hz), 5.45(1H, m),7.53(1H, m), 7.72(1H, m), 7.89(2H, m), 8.09(1H, m), 8.40(1H, m) 8.80(2H, m).

(14)19+2→20

化合物2(674mg、1mmol)と化合物19(310mg、1.0mmol)から(4)と同様にして化合物20(918mg)を粉末として得た。

(15)20→15

化合物20(918mg)を(5)と同様にして化合物15を粉末として得た。収量175mg(20%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.18(3H, t, J =7.2Hz), 3.54(2H, bs), 4.13(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.15(1H, d, J = 4.8Hz), 5.28(2H, d, J = 6.6Hz), 5.70(1H, d J =4.8Hz), 6.00(1H, dt, J = 15.6, 6.6Hz), 6.85(1H, d, J = 15.6Hz) 6.86(1H, s), 7.41(1H, m), 7.62-7.68(4H, m),8.32(2H, d, J = 6.9Hz), 8.93(2H, d, J = 6.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 1765, 1667, 1608, 1557.

MS: 678^+ $(M-Na+2H)^+$

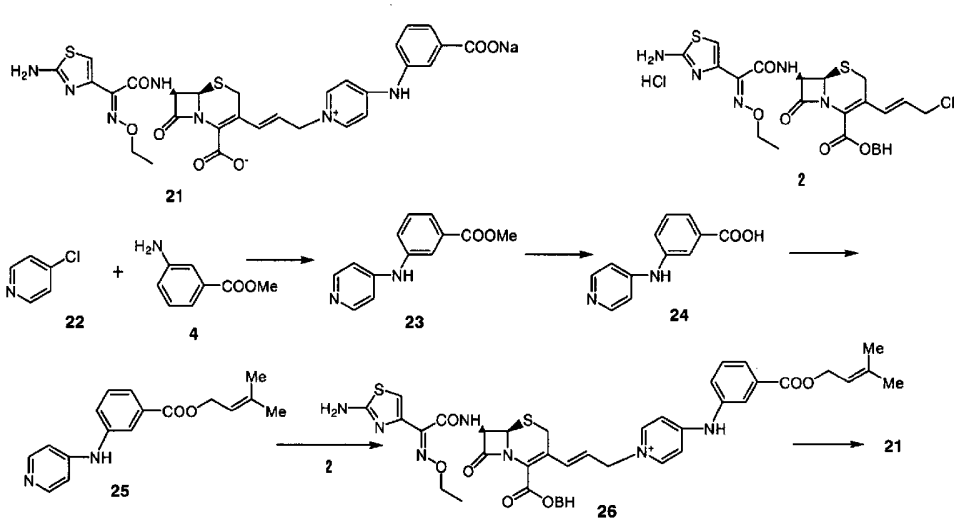
元素分析 $C_{30}H_{26}N_7O_8S_2Na\cdot4.5H_2O$

計算値: C,46.15; H,4.52; N,12.56; S,8.21; Na,2.94 (%)

実験値: C,45.94; H,4.24; N,12.58; S,8.04; Na,3.48 (%)

実施例153

[化200]



(16) 22+4→23

窒素雰囲気下、ジオキサン45mlにPd(dba)$_2$ 169mg、1,3-Bis(2,6-diisopripylphenyl) imidazolium chloride 126mg、カリウムt－ブトオキサイド 166mg、炭酸セシウム 9.64g加えた後、化合物22(1.68g,14.8mmol)と化合物4(2.68g,17.7mmol)を加えて100℃で8時間攪拌した。反応液を冷却後、1NHCl 30mlと水、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水洗後、乾燥して濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトで精製して23を結晶として得た。収量1.04g(31%)。

^{1}H-NMR (d$_6$-DMSO) : 3.86(3H, s),6.93(2H, m),7.48(2H, m),7.59(1H, m), 7.75(1H, m),8.23(2H, m),9.01(1H, s).

(17)23→24

化合物23(1.04g,4.5mmol) から(2)と同様にして24を得た。収量949mg(98%)。

(18)24→25

化合物24(914mg,4.3mmol) を(3)と同様にして25を得た。収量803mg(67%)。

^{1}H-NMR (d$_6$-DMSO) : 1.73(6H, m), 4.77(2H,d,J=7.2Hz), 5.42(1H, m), 6.91(2H, m), 7.46(2H, m),7.56(1H, m), 7.71(1H, m),8.21(2H, m),8.99(1H, s).

(19)25＋2→26

化合物2(675mg、1mmol) と化合物25(282mg、1.0mmol)から(4)と同様にして化合物26(873mg)を粉末として得た。

(20)26→21

化合物26(873mg)を(5)と同様にして化合物21を粉末として得た。収量307mg(32%)

^{1}H-NMR (D$_2$O) : 1.18(3H, t, J =6.9Hz), 3.51(2H, ABq, J = 18.5Hz), 4.13(2H, q, J = 6.9Hz), 4.75(2H, d, J = 6.3Hz), 5.12(1H, d, J = 4.8Hz), 5.69(1H, d J =4.8Hz), 5.90(1H, m), 6.65(1H, d, J = 15.6Hz), 6.86(1H, s), 6.97(2H, J = 7.5Hz), 7.33(1H, m), 7.40(1H,m), 7.65(2H,m),7.95(2H, d, J = 7.5Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 1763, 1647, 1606, 1541.

MS: 650$^+$ (M-Na+2H)$^+$

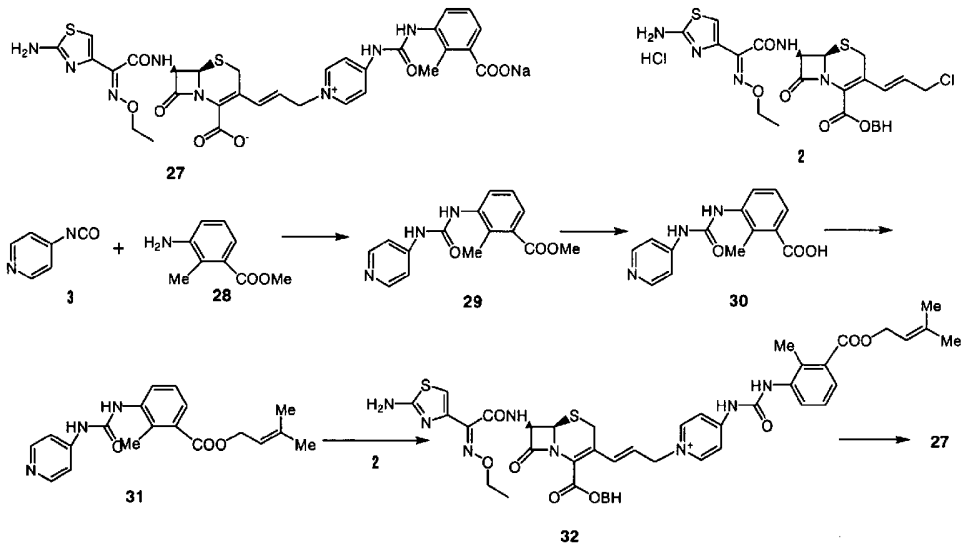
元素分析 $C_{29}H_{26}N_7O_7S_2Na\cdot 4H_2O$

計算値: C,46.83; H,4.61; N,13.18; S,8.62; Na,3.09 (%)

実験値: C,46.81; H,4.54; N,13.31; S,8.80; Na,3.35 (%)

実施例154

[化201]



(21)3+28→29

化合物28(1.78g,10.8mmol)と化合物3(1.08g, 9mmol)から(1)と同様にしてして29を結晶として得た。収量565mg(81%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.35(3H, s),3.82(3H, s),7.27(1H, m),7.42(2H, m),7.46(1H, m),7.84(1H, m),8.30(1H, bs), 8.34(2H, m),9.43(1H, bs).

(22)29→30

化合物29(2.07g,7.3mmol) から(2)と同様にして30を得た。収量1.79g(91%)。

(23)30→31

化合物30(1.79g,6.6mmol) を(3)と同様にして31を得た。収量1.88g(84%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.76(6H, m), 2.41(1H, s),4.77(2H,d,J=6.9Hz), 5.43(1H, m), 7.23(1H,m), 7.43(2H, m),7.47(1H,bs),7.63(1H,m),7.72(1H, m), 8.33(2H, m),8.77(1H, s).

(24)31+2→32

化合物2(675mg、1mmol) と化合物31(339mg、1.0mmol)から(4)と同様にして化合物32(936mg)を粉末として得た。

(25)32→27

化合物32(936mg)を(5)と同様にして化合物27を粉末として得た。収量437mg(51%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.30(3H, t, J=7.2Hz),2.26(3H,s), 3.64(2H, bs), 4.25(2H, q, J =7.2 Hz), 5.06(2H, d, J = 6.6Hz), 5.25(1H, d, J = 4.8Hz), 5.81(1H, d J =4.8Hz), 6.06(1H, m), 6.83(1H, d, J = 15.6Hz), 6.99(1H, s),7.25-7.38(3H, m), 7.88(2H, d,J=7.2Hz), 8 .44(2H, d, J = 7.2Hz).

I R (KBr) cm^{-1}: 1765, 1723, 1604, 1519.

MS: 707^+ $(M-Na+2H)^+$

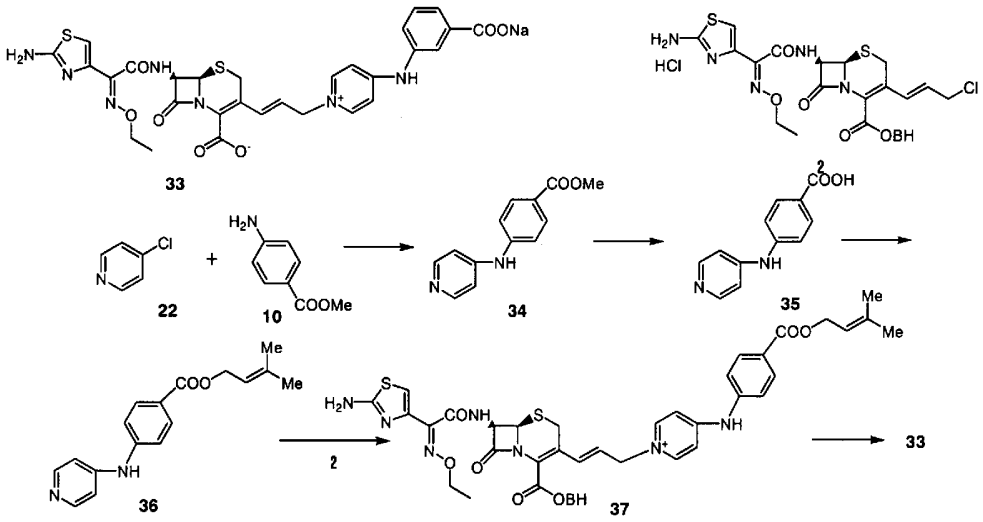
元素分析 $C_{29}H_{26}N_7O_7S_2Na\cdot 4H_2O$

計算値: C,46.50; H,4.66; N,13.99; S,8.01; Na,2.87 (%)

実験値: C,46.47; H,4.56; N,13.97; S,7.71; Na,3.24 (%)

実施例155

[化202]



(26) 22+10→34

化合物22(897mg,7.9mmol)と化合物10(1.43g,9.5mmol)から(16)と同様にして34を結晶として得た。収量1.06g(59%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.82(3H, s),7.06(2H, m),7.27(2H, d, J =8.7Hz), 7.90(2H, d, J =8.7Hz),8.30(2H,m), 9.25(1H, bs) , 9.27(1H, bs).

(27)34→35

化合物34(1.05g,4.6mmol) から(2)と同様にして3 5を得た。収量824mg(84%)。

(28)35→36

化合物35(817mg,3.8mmol) を(3)と同様にして36を得た。収量772mg(72%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.74(6H, m), 4.75(2H,d,J=6.9Hz), 5.43(1H, m),7.06(2H, m), 7.27(2H, J=9Hz), 7.89(2H, J=9Hz), 8.30(2H, m) 9.27(1H, bs).

(29)36+2→37

化合物2(675mg,1mmol) と化合物36(282mg,1.0mmol)から(4)と同様にして化合物37(859mg)を粉末として得た。

(30)37→33

化合物37(859mg)を(5)と同様にして化合物33を粉末として得た。収量351mg(43%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 6.9Hz), 3.64(2H, bs), 4.25(2H, q, J = 6.9 Hz), 4.88 (2H,d,J=6Hz),5.24(1H, d, J = 4.8Hz), 5.80(1H, d, J = 4.8Hz), 6.03(1H, m,), 6.77(1H , d,J=15.6Hz), 6.97(1H, s), 7.16(2H, d, J = 6Hz), 7.36(2H, d, J = 8.4Hz), 7.92(2H, d , J = 8.4Hz), 8.09(1H, d, J =7Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 1762, 1648, 1602, 1536.

MS: 650^+ $(M-Na+2H)^+$

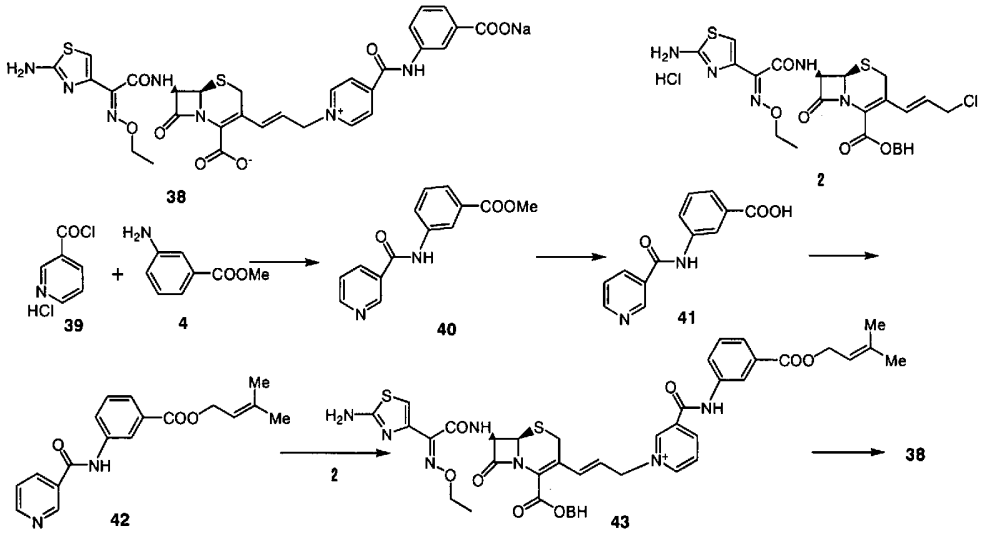
元素分析 $C_{29}H_{26}N_7O_7S_2Na \cdot 4.5H_2O$

計算値: C,46.27; H,4.69; N,13.03; S,8.52; Na,3.05 (%)

実験値: C,46.14; H,4.58; N,13.08; S,8.60; Na,3.06 (%)

実施例156

[化203]



(31)4+39→40

化合物4(1.51g,10mmol)を酢酸エチル(30ml)に懸濁して、トリエチルアミン3.1mlを加え、次いで化合物39(1.78g,10mmol)を加え室温で攪拌した。一夜放置後、反応液にさらに酢酸エチルを加えて水-重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトで精製して40を結晶として得た。収量1.05g(41%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.88(3H,s),7.54(1H, m),7.59(1H, m),7.72(1H, m),8.07(1H, m), 8.32(1H, m),8.47(1H,m),8.78(1H,m),9.14(1H,m),10.66(1H,bs).

(32)40→41

化合物40(1.05g,4.1mmol) を(2)と同様にして41を得た。収量898mg(91%)。

(33)41→42

化合物41(898mg,3.7mmol) を(3)と同様にして42を得た。収量1.13g(93%)。

^{1}H-NMR (d_6-$CDCl_3$) : 1.78(6H, m), 4.82(2H,d,J=6.6Hz), 5.47(1H, m), 7.47(1H, m), 7.51(1H, m),7.86(1H, m),8.10(1H, m),8.16(1H, m),8.30(1H, m),8.33(1H,bs), 8.79(1H,m),9.21(1H,bs).

(34)42+2→43

化合物2(675mg、1mmol) と化合物42(310mg、1.0mmol)から(4)と同様にして化合物43(882mg)を粉末として得た。

(35)43→38

化合物43(882mg)を(5)と同様にして化合物38を粉末として得た。収量292mg(36%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 6.9Hz), 3.66(2H, bs), 4.24(2H, q, J = 6.9Hz), 5.26(1H, d, J = 4.5Hz), 5.42(2H, d, J = 6.6Hz), 5.81(1H, d, J = 4.5Hz),6.14(1H, m), 6.99(1H, s), 6.98(1H, d,J=15.9Hz), 7.52(1H, m),7.7-7.8(2H, m), 7.96(1H,m), 8.21(1H, m), 8.97-9.04(2H, m), 9.39(1H, bs).

IR (KBr) cm^{-1}: 1765, 1670, 1609, 1559.

MS: 678^+ $(M-Na+2H)^+$

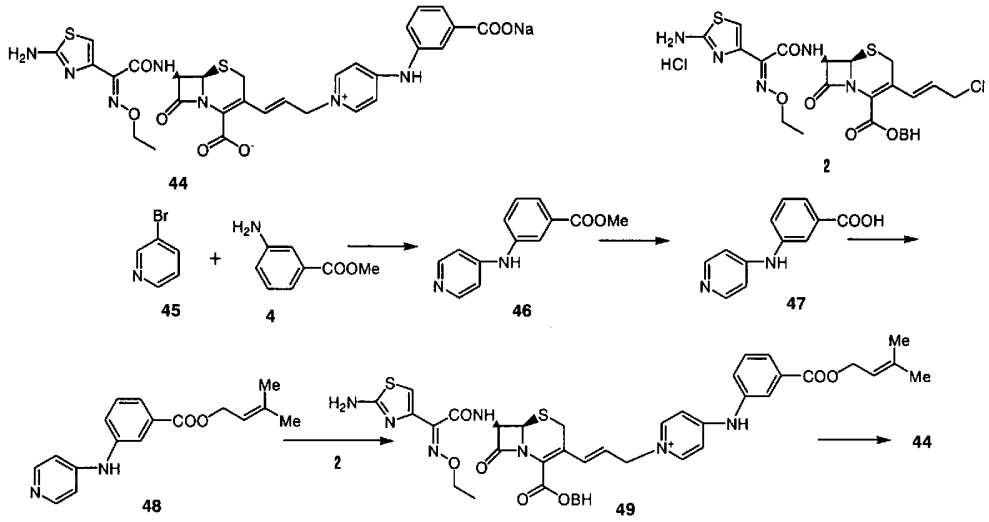
元素分析 $C_{30}H_{26}N_7O_8S_2Na\cdot4.5H_2O$

計算値: C,46.15; H,4.52; N,12.56; S,8.21; Na,2.94 (%)

実験値: C,46.29; H,4.37; N,12.73; S,8.21; Na,3.29 (%)

実施例157

[化204]



(36) 45+4→46

化合物45(0.96ml,10mmol)と化合物4 (1.81g,12mmol)を(16)と同様にして46を結晶として得た。収量375mg(16%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.84(3H,s),7.27-7.53(4H, m),7.65(1H, m),8.10(1H, m),8.38(1H, m), 8.62(1H, s).

(37)46→47

化合物46(372mg,1.6mmol) から(2)と同様にして47を得た。収量338mg(97%)。

(38)47→48

化合物47(338mg,1.6mmol)を(3)と同様にして48を得た。収量406mg(91%)。

^{1}H-NMR (d_6-$CDCl_3$) : 1.79(6H, m), 4.81(2H,d,J=7.2Hz), 5.46(1H, m), 6.01(1H,bs), 7.20-7.48(3H, m),7.66(1H, m),7.74(1H, m),8.20(1H, m),8.42(1H, m).

(39)48+2→49

化合物2(675mg、1mmol)と化合物48(282mg、1.0mmol)から(4)と同様にして化合物49(878mg)を粉末として得た。

(40)49→44

化合物49(878mg)を(5)と同様にして化合物44を粉末として得た。収量352mg(44%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.30(3H, t, J = 7.2Hz), 3.63(2H, bs), 4.25(2H, q, J = 7.2Hz), 5.14(2H,d,J=7.2Hz),5.26(1H, d, J = 4.8Hz), 5.82(1H, d, J = 4.8Hz),6.07(1H, m), 6.86(1H,d,J=15.9Hz), 6.99(1H, s), 7.38(1H,m),7.48(1H, m), 7.64-7.75(2H, m), 7.96(1H, m), 8.11(1H,m),8.30(1H,bs).

I R (KBr) cm^{-1}: 1764, 1565, 1509.

MS: 650^+ $(M-Na+2H)^+$

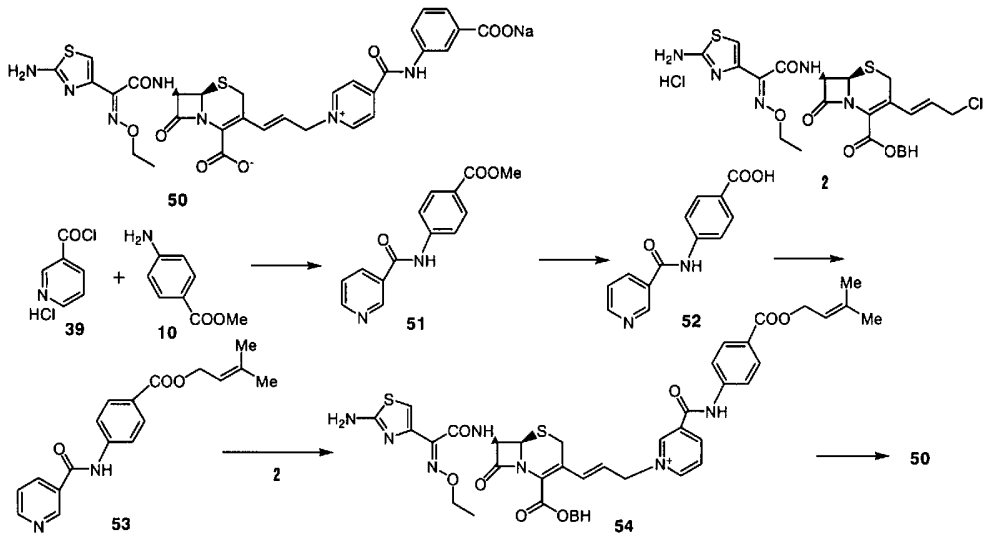
元素分析 $C_{29}H_{26}N_7O_7S_2Na\cdot 4H_2O$

計算値: C,46.83; H,4.61; N,13.18; S,8.62; Na,3.09 (%)

実験値: C,46.78; H,4,46; N,13.31; S,8.79; Na,3.31 (%)

実施例158

[化205]



(41)10+39→51

化合物10(1.51g,10mmol)と化合物39(1.78g,10mmol)を(31)と同様にして51を得た。収量885mg(35%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO):3.85(3H,s),7.59(1H,m),7.96(2H, m),8.31(1H, m),8.79(1H, m), 9.12(1H, m).

(42)51→52

化合物51(881mg,3.4mmol)を(2)と同様にして52を得た。収量777mg(93%)。

(43)52→53

化合物52(777mg,3.2mmol)を(3)と同様にして53を得た。収量675g(63%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO):1.74(6H, m), 4.78(2H,d,J=7.2Hz), 5.44(1H, m), 7.59(1H,m), 7.95(4H, m),8.31(1H, m),8.78(1H, m),9.12(1H, m).

(44)53+2→54

化合物2(675mg,1mmol)と化合物53(310mg、1.0mmol)から(4)と同様にして化合物54(896mg)を粉末として得た。

(45)54→50

化合物54(896mg)を(5)と同様にして化合物50を粉末として得た。収量316mg(40%)

^{1}H-NMR (D_2O):1.28(3H, t, J = 6.9Hz), 3.66(2H, ABq,J=19.4,17.6Hz), 4.22(2H, q, J = 6.9Hz), 5.26(1H, d, J = 4.8Hz), 5.41(2H,d,J=6.6Hz), 5.81(1H, d, J = 4.8Hz),6.14(1H, m), 6.96(1H, s), 6.99(1H,d,J=12.9Hz), 7.64(2H, d,J=8.1Hz),7.87(2H, d,J=8.1

Hz), 8.19(1H,m), 8.94(1H, d,J=8.1Hz) ,9.03(1H,d,J=6Hz), 9.36(1H,bs).

IR (KBr) cm^{-1}: 1765, 1669, 1603, 1532.

MS: 678^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

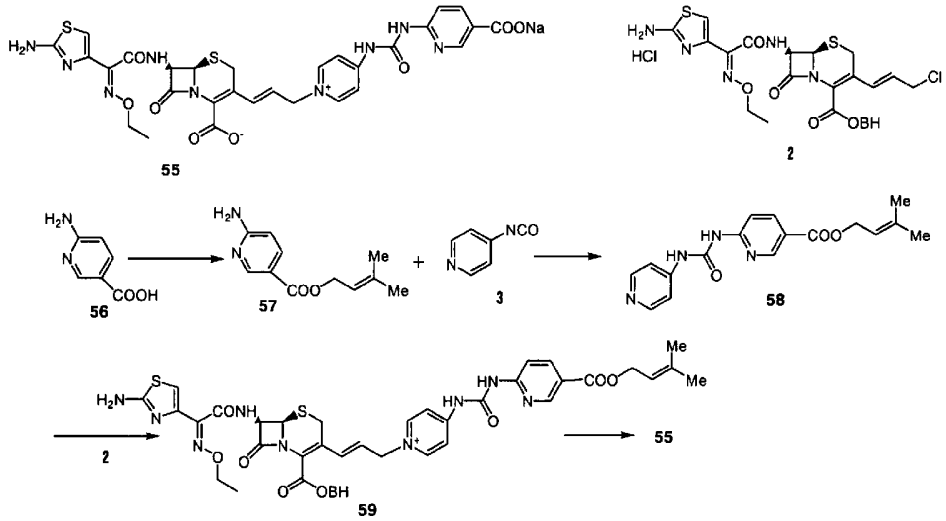
元素分析 $C_{30}H_{26}N_{7}O_{8}S_{2}Na\cdot 5.5H_{2}O$

計算値: C,45.11; H,4.67; N,12.27; S,8.03; Na,2.88 (%)

実験値: C,45.15; H,4.44; N,12.44; S,8.28; Na,3.34 (%)

実施例159

[化206]



(46) 56→57

化合物56(1.38g,10mmol)にジメチルホルムアミド(15ml)溶解した後、カルボニルジイミダゾール(1.95g,12mmol)を加えて55℃で30分間攪拌した。次いでプレニルアルコール10mlを加えて、55℃で8時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水で洗浄後、乾燥して濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトで精製して57を得た。収量1.48g(72%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_{3}$) : 1.79(6H, m), 4.78(2H, d, J = 7.8Hz), 5.45(1H, m),6.48(1H, d, J = 8.4Hz), 8.03(1H, dd, J = 2.4,8.4Hz),8.72(1H, d, J = 2.4Hz).

(47)3+57→58

化合物57(1.24g,6mmol)と化合物3(720mg, 6mmol)から(1)と同様にして58を結晶として得た。収量620mg(32%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.74(6H, m), 4.79(2H,d,J=7.2Hz), 5.44(1H, m), 7.53(2H,m), 7.73(1H, d, J = 8.7Hz), 8.24(1H, dd, J = 2.4,8.7Hz), 8.41(2H,m),8.84(1H, dd, J = 0.6,2.4Hz).

(48)58＋2→59

化合物2(674mg,1mmol)と化合物58(326mg,1mmol)から(4)と同様にして化合物59(944mg)を得た。

(49)59→55

化合物59(944mg)を(5)と同様にして化合物55を粉末として得た。収量290mg(36%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.27(3H, t, J = 7.2Hz), 3.66(2H, bs), 4.21(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.08(2H, d, J = 6.9Hz),5.25(1H, d, J = 4.5Hz), 5.81(1H, d, J = 4.5Hz), 6.07(1H, m), 6.88(1H, d, J = 15.6Hz), 6.94(1H, s), 7.30(1H, d, J =9.3Hz), 7.93(2H, d, J =7Hz), 8.12(1H, d, J = 8.7Hz), 8.47(2H, d, J = 7Hz), 8.67(1H, br s).

IR (KBr) cm^{-1}: 1766, 1590, 1516.

MS: 694^+ $(M-Na+2H)^+$

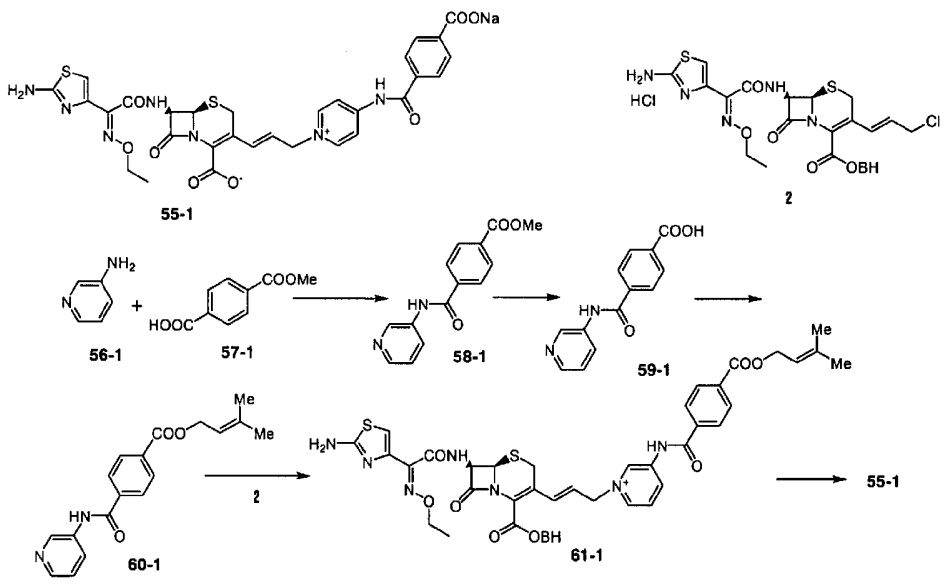
元素分析 $C_{29}H_{26}N_8O_8S_2Na\cdot5H_2O$

計算値: C,43.23; H,4.50; N,15.64; S,7.96; Na,2.85 (%)

実験値: C,43.35; H,4.40; N,15.75; S,8.12; Na,3.49 (%)

実施例160

[化207]



(50) 56-1 + 57-1→58-1

化合物57-1(1.8g,10mmol)をジメチルホルムアミド(15ml)に懸濁して、カルボニルジイミダゾール(1.63g,10mmol)を加えて攪拌する。次いで化合物56-1(940mg,10mmol)を加え100℃で9時間攪拌した。反応液に酢酸エチル-水を加えた。有機層を水洗、乾燥後濃縮して58-1を得た。収量1.21g(47%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.91(3H,s),7.42(1H,m),8.11(4H, m),8.20(1H, m),8.34(1H, dd,),8.93(1H, d,J=2.4Hz).

(51)58-1→59-1

化合物58-1(1.21g,4.7mmol) から(2)と同様にして59-1を得た。収量1.08g(95%)。

(52)59-1→60-1

化合物59-1(1.08g,4.5mmol) を(3)と同様にして60-1を得た。収量1.23g(84%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.76(6H, m), 4.80(2H,d), 5.46(1H, m),7.42(1H,m),8.09(4H, m),8.19(1H, m),8.33(1H, dd),8.92(1H, dd,).

(53)60-1 + 2→61-1

化合物2(675mg、1mmol) と化合物60-1(310mg、1.0mmol)から(4)と同様にして化合物61-1(916mg)を粉末として得た。

(54)61-1→55-1

化合物61-1(916mg)を(5)と同様にして化合物55-1を粉末として得た。収量346mg(44

%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.27(3H, t, J = 7.2Hz), 3.67(2H, ABq, J = 17.4,20.4Hz), 4.21(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.26(1H, d, J = 4.5Hz), 5.32(2H, d, J = 6.9Hz), 5.80(1H, d, J = 4.5Hz), 6.13(1H, m), 6.95(1H, s), 7.99(1H, dd), 8.55(1H, d), 8.60(1H, d), 9.35(1H,s).

IR (KBr) cm^{-1}: 1765, 1669, 1594, 1552, 1506.

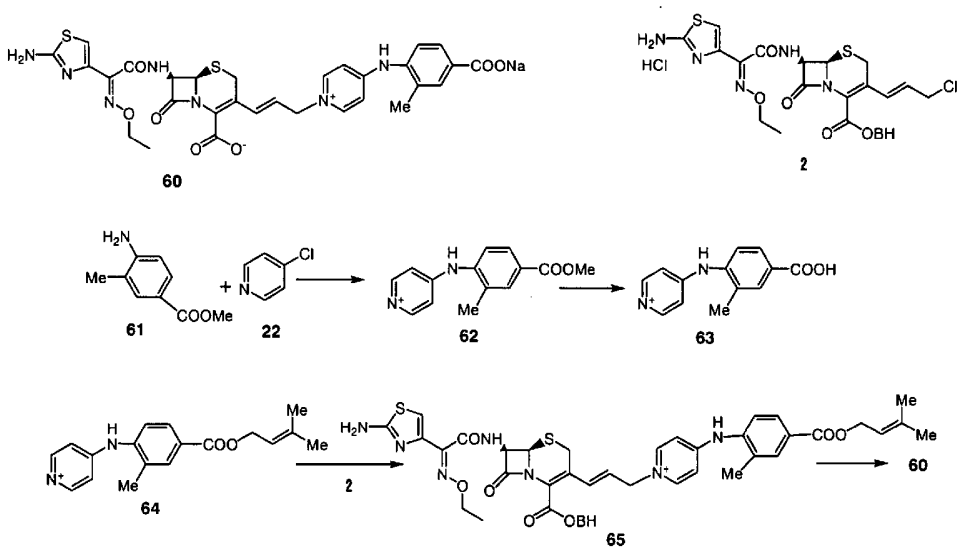
MS: 678^+ $(M-Na+2H)^+$ 元素分析 $C_{30}H_{26}N_7O_8S_2Na\cdot 5H_2O$

計算値: C,45.62; H,4.59; N,12.41; S,8.12; Na,2.91 (%)

実験値: C,45.59; H,4,53; N,12.55; S,8.26; Na,3.27 (%)

実施例161

[化208]



(55) 22+61→62

化合物22(947mg,8.3mmol)と化合物61(1.58g,9.6mmol)から(16)と同様にして62を結晶として得た。収量1.33g(66%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.28(3H,s),3.83(3H,s),6.90(2H,m),7.40(1H,d,J=8.4Hz),7.77(1H, dd,J=2.1,8.4Hz),7.86(1H, d,J=1.5Hz),8.23(2H, m),8.41(1H,s).

(56)62→63

化合物62(1.32g,5.5mmol) から(2)と同様にして63を得た。収量1.19g(96%)。

(57)63→64

化合物35(1.19g,5.2mmol)を(3)と同様にして64を得た。収量1.3g(84%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.79(6H, m), 2.31(3H,s), 4.81(2H,d,J=7.2Hz), 5.47(1H, m), 6.12(1H,bs),6.83(2H,m),7.37(1H,d,J=8.4Hz),7.89(1H,m),7.94(1H,bs)8.32(2H, m).

(58)64＋2→65

化合物2(675mg,1mmol)と化合物64(310mg,1.0mmol)から(4)と同様にして化合物65(827mg)を粉末として得た。

(59)65→60

化合物65(827mg)を(5)と同様にして化合物60を粉末として得た。収量339mg(44%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 6.9Hz), 3.63(2H, bs), 4.26(2H, q, J = 6.9 Hz), 4.9(2H,d,J=6Hz),5.26(1H, d, J = 4.2Hz), 5.80(1H, d, J = 4.2Hz), 6.02(1H, m,), 6.77(1H, d,J=15.6Hz), 6.92(2H, bd), 6.99(1H, s), 7.35(1H,d, J = 8.1Hz), 7.76(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.85(1H,bs)8.06(1H, d, J =6.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 1765, 1647, 1536.

MS: 664^+ $(M-Na+2H)^+$

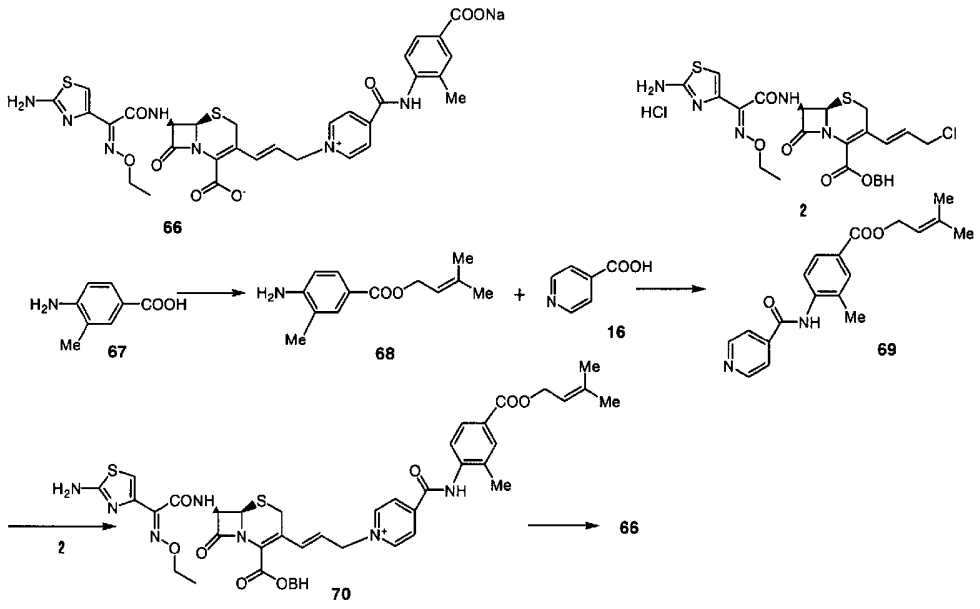
元素分析 $C_{30}H_{28}N_7O_7S_2Na\cdot4.5H_2O$

計算値: C,46.99; H,4.86; N,12.79; S,8.36; Na,3.00 (%)

実験値: C,46.77; H,4.81; N,12.84; S,8.21; Na,3.27 (%)

実施例162

[化209]



(60) 67→68

化合物67(7.55g,50mmol) を(3)と同様にして68を得た。収量9.4g(88%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.78(6H, m),2.19(3H,s), 4.76(2H, d, J = 7.2Hz), 5.45(1H, m),6.65(1H, d, J = 8.4Hz), 7.75(1H, dd, J = 2.1,8.4Hz),7.76(1H, bs).

(61)16+68→69

化合物16(369mg,3mmol)をジメチルホルムアミド(3ml)に懸濁して、カルボニルジイミダゾール(486mg,3mmol)を加えて攪拌する。次いで化合物68(788mg,3.6mmol)を加え120℃で加温攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え水洗、乾燥、濃縮後シリカゲルクロマトで精製して69を得た。収量348mg(36%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.75(6H, m), ,2.33(3H,s) 4.79(2H, d, J = 6.9Hz), 5.45(1H, m) ,7.61(1H, d, J = 8.4Hz), 7.83(1H, dd, J = 1.8,8.4Hz),7.88(1H, bs). 7.88(2H, m), 8.80(2H, m).

(62)69+2→70

化合物2(675mg,1mmol) と化合物69(324mg,1.0mmol)から(4)と同様にして化合物70(922mg)を粉末として得た。

(63)70→66

化合物 70(827mg)を(5)と同様にして化合物66を粉末として得た。収量272mg(33%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.30(3H, t, J = 7.1Hz), 2.33(3H,s),3.43, 3.66(2H, bs), 4.25(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.27(1H, d, J = 5.1Hz), 5.42(2H, d, J = 6.3Hz), 5.83(1H, d, J = 5.1Hz), 6.13(1H, m),6.98(1H,d,J=15.3Hz), 6.99(1H, s), 7.42(1H, d, J = 8.1Hz), 7.75(1H,dd, J=1.2,8.1Hz),7.82(1H, bs), 8.48(2H, m), 8.99(2H, m).

IR (KBr) cm^{-1}:1765, 1666, 1594, 1532.

MS: 692^+ $(M-Na+2H)^+$

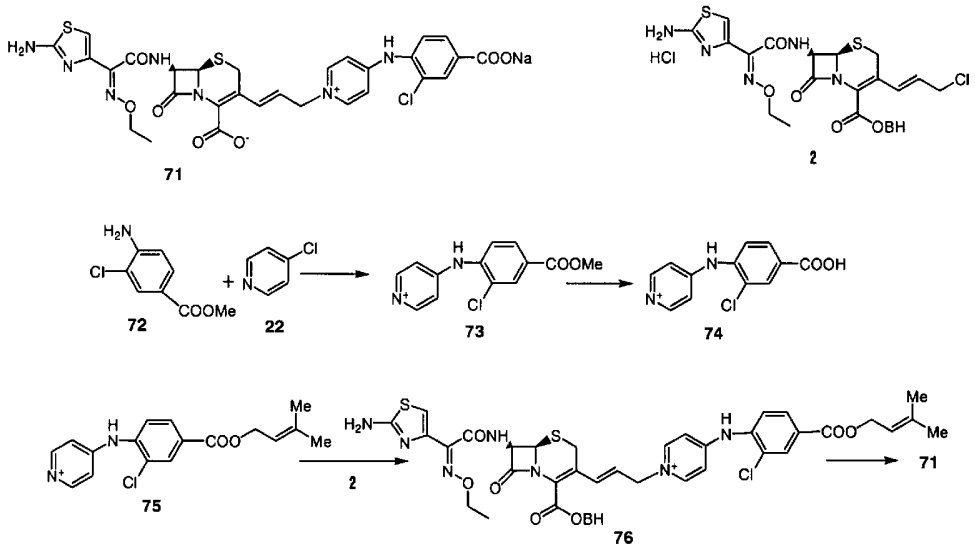
元素分析 $C_{31}H_{28}N_7O_8S_2Na\cdot5.5H_2O$

計算値: C,45.81; H,4.84; N,12.06; S,7.89; Na,2.83 (%)

実験値: C,45.52; H,4.71; N,12.20; S,8.25; Na,3.48 (%)

実施例163

[化210]



(64) 22+72→73

化合物22(908mg,8mmol)と化合物72(1.78g,9.6mmol)から(16)と同様にして73を得た。収量357mg(17%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.85(3H,s),7.06(2H, m),7.56(1H, d,J=8.7Hz),7.86(2H, dd, J = 2.1,8.4Hz),8.00(1H, d,J=2.1Hz), 8.31(2H, m),8.78(1H,bs).

(65)73→74

化合物73(349mg,1.3mmol) から(2)と同様にして74を得た。収量257mg(78%)。

(66)74→75

化合物74(257mg,1.0mmol)を(3)と同様にして75を得た。収量257mg(79%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO):1.75(6H, m),4.78(2H, d, J = 7.2Hz), 5.43(1H, m), 7.05(2H, m),7.56(1H, d,J=8.7Hz),7.84(2H, dd, J = 2.1,8.7Hz),7.98(1H, d,J=2.1Hz), 8.30(2H, m),8.78(1H,bs).

(67)75+2→76

化合物2(540mg,0.8mmol)と化合物75(257mg,0.8mmol)から(4)と同様にして化合物76(718mg)を粉末として得た。

(68)76→71

化合物76(827mg)を(5)と同様にして化合物71を粉末として得た。収量239mg(38%)

^{1}H-NMR (D_2O):1.29(3H, t, J = 7.2Hz), 3.64(2H, bs), 4.25(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.91 (2H, d, J = 6.6Hz), 5.24(1H, d, J = 5.4Hz), 5.81(1H, d, J = 5.4Hz), 5.03(1H, m), 6.78(1H, d, J = 15.3Hz), 6.99(1H,bs),7.06(2H, d, J = 7.2Hz), 7.53(1H, d, J = 8.1Hz), 7.85(1H, d, J = 8.1Hz), 8.02(1H,bs),7.86 (2H, d, J = 7.2Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 1764, 1647, 1597, 1534.

MS: 684^+ $(M-Na+2H)^+$

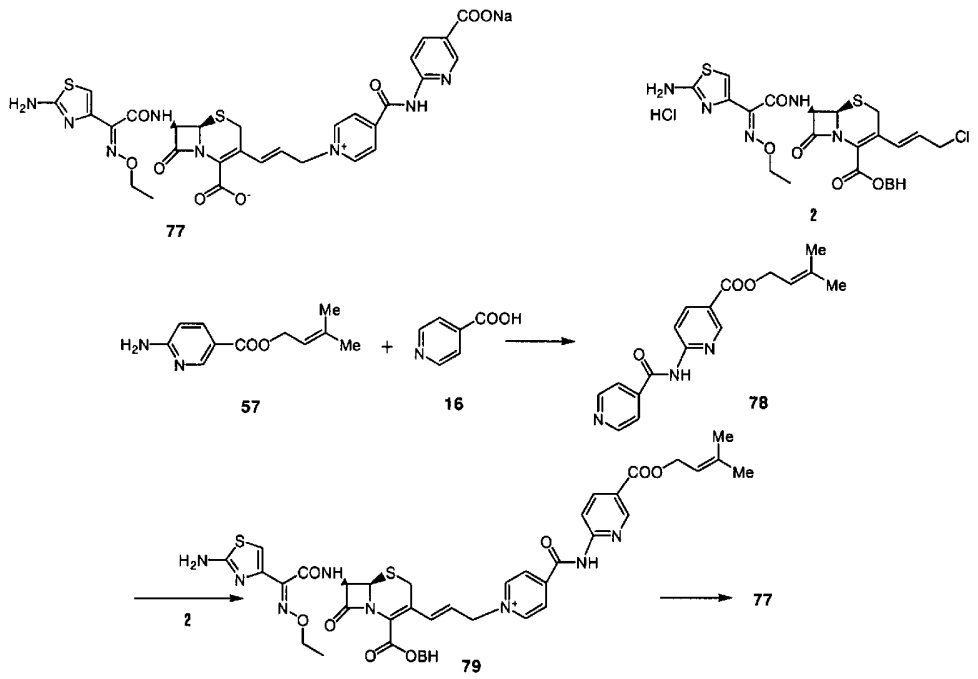
元素分析 $C_{29}H_{25}N_7O_7S_2Na\cdot4.5H_2O$

計算値: C,44.25; H,4.35; N,12.46; Cl,4.50 S,8.15; Na,3.27 (%)

実験値: C,44.11; H,4.31; N,12.46; Cl,4.44 S,8.24; Na,2.92 (%)

実施例164

[化211]



(69)16+57→78

化合物16(492mg,4mmol)と化合物57(824mg,4mmol)から(61)と同様にして78を得た。収量772mg(62%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.79(6H,m),4.85(2H,d,J=7.2Hz),5.48(1H,m),7.79(2H,m), 8.38-8.47 (2H, m), 8.86(2H, m),8.95(1H, m).

(70)78+2→79

化合物2(675mg,1mmol) と化合物78(311mg,1.0mmol)から(4)と同様にして化合物79(887mg)を粉末として得た。

(71)79→77

化合物79(887mg)を(5)と同様にして化合物77を粉末として得た。収量119mg(15%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.28(3H, t, J = 7.2Hz), 3.65(2H, bs), 4.22(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.5Hz), 5.42(2H, d, J = 6.6Hz), 5.51(1H, d, J = 4.5Hz), 6.12(1H, m), 6.95(1H,bs),6.99(1H, d, J = 15.9Hz), 8.00(1H, d, J = 8.4Hz), 8.31(1H, d, J = 8.4Hz), 8.47(2H, d,J=6.3Hz), 8.79(1H,bs),9.08(2H, d, J = 6.3Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 1765, 1670, 1607, 1532.

MS: 679^+ $(M-Na+2H)^+$

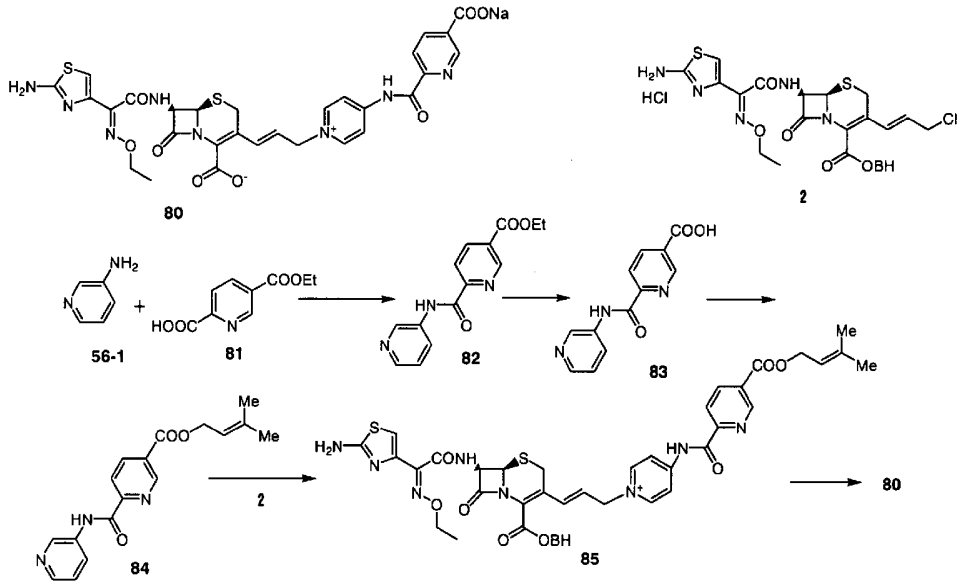
元素分析 $C_{29}H_{25}N_8O_8S_2Na\cdot 5H_2O$

計算値: C,44.05; H,4.46; N,14.17; S,8.11; Na,3.29 (%)

実験値: C,44.26; H,4.36; N,14.24; S,8.07; Na,3.48 (%)

実施例165

[化212]



(72) 56-1+81→82

化合物81(1.58g,8.1mmol)をジメチルホルムアミド(8ml)に懸濁して、56-1(762mg,8.1mmol)を加えた。次いでエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(1.56g,8.1mmol)を加えて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル-水を加え、有機層を水洗、乾燥後濃縮して82を得た。収量1.87g(85%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.37(3H,t,J=6.9Hz),4.41(2H,q,J=6.9Hz),7.40-7.44(1H, m), 8.29-8.36(3H,m),8.55(2H, dd, J = 2.1,8.1Hz),9.08(1H, m), 9.19(1H,m).

(73)82→83

化合物82(1.87g,6.9mmol) から(2)と同様にして83を得た。収量1.55g(93%)。

(74)83→84

化合物83(1.55g,6.4mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)溶解した後、プレニルアルコール1mlを加えた。次いでエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩(1.46g,7.6mmol)と 4－ジメチルアミノピリジン233mgを加えて、室温で5.5時間攪拌した。反応

液に酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を水洗後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトで精製して84を得た。収量1.55g(73%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.81(6H,m),4.90(2H,d,J=7.2Hz),5.49(1H,m),7.38(1H,dd,J=5.1,8.4Hz), 8.35-8.55 (3H, m), 8.86(1H, m),9.22(1H, m).

(75)84+2→85

化合物2(675mg、1mmol) と化合物84(311mg、1.0mmol)から(4)と同様にして化合物85(894mg)を粉末として得た。

(76)85→80

化合物85(916mg)を(5)と同様にして化合物80を粉末として得た。収量162mg(21%)

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.24(3H, t, J = 7.2Hz), 3.68(2H, bs),3.98(2H, q, J = 7.2 Hz), 5.26(1H, d, J = 4.8Hz), 5.35(2H, d, J = 6.3Hz), 5.80(1H, d, J = 4.8Hz), 6.34(1H, m), 6.89(1H, s),7.02(1H, d, J = 15.3Hz), 8.02(1H, dd,), 8.13(1H, d, J = 8.4Hz), 8.32(2H, d, J=8.1Hz), 8.63(2H,m),9.00(1H,bs),9.49(1H,bs).

IR (KBr) cm^{-1}: 1765, 1668, 1604, 1532.

MS: 679^+ $(M-Na+2H)^+$

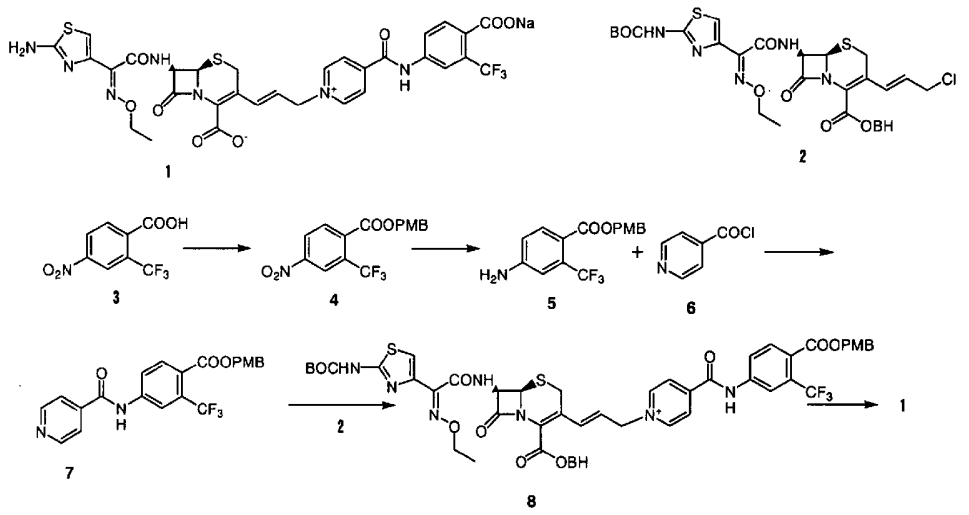
元素分析 $C_{29}H_{25}N_8O_8S_2Na\cdot4.5H_2O$

計算値: C,44.56; H,4.38; N,14.33; S,8.20; Na,2.94 (%)

実験値: C,44.44; H,4,17; N,14.36; S,8.45; Na,3.31 (%)

実施例166

[化213]



(1) 3→4

化合物3(4.7g,20mmol)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解して、炭酸ナトリウム(3.04g, 22mmol)を加えて攪拌して、臭化パラ-メトキシベンジルを加え室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥して4を得た。収量8.4g。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.77(3H, s), 5.34(2H, s), 6.95-6.98(2H, m), 7.40-7.43(2H, m), 8.12(1H, d, J=8.4 Hz), 8.54(1H, d, J=2.4 Hz), 8.61(1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz).

(2) 4→5

化合物4(8.4g,20mmol)をエタノール160mlに溶解して、塩化アンモニウム(3.2g,60mmol)の水溶液(14ml)を加えた。次いで鉄粉(10.1g,180mmol)を加えた後1.5時間還流した。不溶物を濾去して濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥して5を得た。収量7.3g。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.76(3H, s), 5.17(2H, s), 6.32(2H, s), 6.76(2H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 6.92-6.97(2H, m), 6.99(1H, d, J=2.1 Hz), 7.34-7.39(2H, m), 7.68(1H, d, J=8.7 Hz).

(3) 5+6→7

化合物5(1.83g, 5mmol)を塩化メチレン(15ml)に溶解した後、化合物6(1.18g, 6.6mmol)、ピリジン(1.05ml, 13mmol)を加えて0℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルと水を加えて抽出し、水洗、乾燥して7を得た。収量2.25g。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.77(3H, s), 5.28(2H, s), 6.97(2H, d, J=8.4 Hz), 7.41(2H, d, J=8.4 Hz), 7.88-7.90(2H, m), 7.95(1H, d, J=8.7 Hz), 8.20(1H, dd, J=8.7, 1.5 Hz), 8.36(1H, d, J=1.5 Hz), 8.82-8.84(2H, m), 11.00(1H, s).

(4)7＋2→8

化合物7(646mg、1.5mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解した。次いで化合物2(1.28g、1.5mmol)とNaBr(463mg、4.5mmol)を加えて、室温で18時間攪拌した。反応液を5%食塩水攪拌下にて注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物8(1.91g)を粉末として得た。

(5)8→1

化合物8(1.88g)を塩化メチレン(19ml)、ニトロメタン(9ml)とアニソール(1.88ml)に溶解し、-30℃に冷却した。2M$TiCl_4$の塩化メチレン溶液(6ml)を加え1時間攪拌した。反応液を水(40ml)-イソプロピールエーテル(50ml)に氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、$NaHCO_3$水で溶解してHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物1を粉末として得た。収量490mg(37%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J=7.2 Hz), 3.50(2H, m), 4.10(2H, q, J=7.2 Hz), 5.05(1H, d, J=5.1Hz), 5.38(2H, d, J=8.7 Hz), 5.63(1H, dd, J=8.1, 5.1 Hz), 5.92(1H, dt, J=15.9, 8.7 Hz), 6.72(1H, s), 7.23(1H, s), 7.29(1H, d, J=15.9 Hz), 7.45-7.50(1H, m), 7.89-7.91(1H, m), 8.18(1H, m), 8.63(2H, d, J=6.3 Hz), 9.21(2H, d, J=6.3Hz), 9.56(1H, d, J=8.1 Hz), 10.87(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}: 3298, 1761, 1588, 1534, 1381, 1320, 1118, 1035.

MS: 746^+ $(M+H)^+$

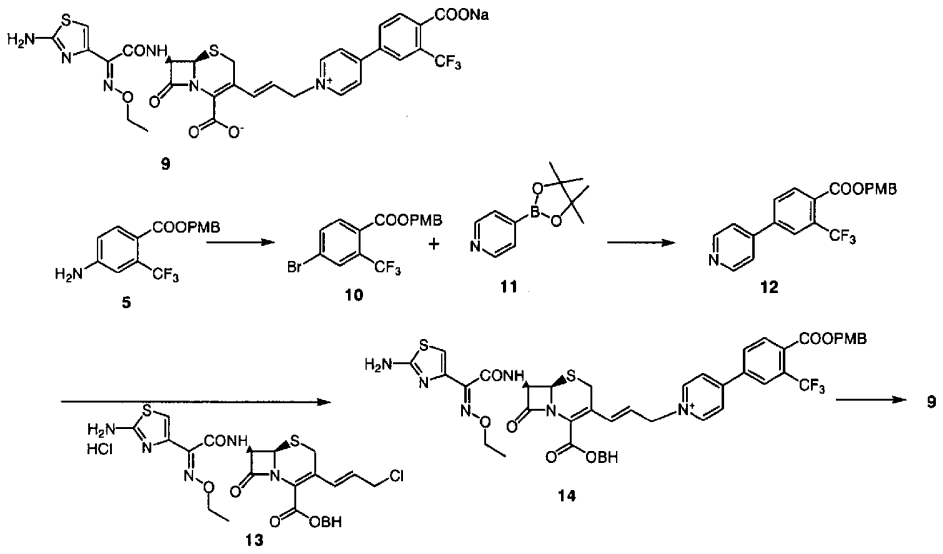
元素分析 $C_{31}H_{25}F_3N_7O_8S_2Na \cdot 5.4H_2O \cdot 0.3NaHCO_3$

計算値: C,42.23; H,4.09; F,6.40; N,11.01; S,7.20; Na,3.36 (%)

実験値: C,42.02; H,4.00; F,6.15; N,11.31; S,7.48; Na,3.33 (%)

実施例167

[化214]



(6)5→10

$CuBr_2$(1.34g,6mmol)をアセトニトリル(7ml)に溶解して、亜硝酸t-ブチル(891μl,7.5mmol)と化合物5(1.83g, 5mmol)を加え、0℃で2時間攪拌した。氷水中に反応液を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、乾燥後濃縮して 10を得た。収量1.94g。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.77(3H, s), 5.28(2H, s), 6.94-6.98(2H, m), 7.37-7.42(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.1 Hz), 8.03(1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 8.07(1H, d, J=2.1 Hz).

(7)10+11→12

化合物10(1.91g,4.9mmol)と化合物11(1.31g,6.38mmol)をジオキサン(20ml)に溶解する。K_3PO_4(3.12g,14.7mmol)と$Pd(PPh_3)_4$(289mg,0.25mmol)を加えて室温で1時間後、110℃で3時間攪拌した。さらに$Pd(PPh_3)_4$(289mg,0.25mmol)を加えて120℃で1時間攪拌した。反応液を水に注加して、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥、濃縮後、カラムクロマト精製して12を得た。収量1.43g(75%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.77(3H, s), 5.32(2H, s), 6.96-6.99(2H, m), 7.41-7.44(2H, m), 7.84-7.86(2H, m), 7.98(1H, d, J=8.7 Hz), 8.20-8.23(2H, m), 8.71-8.73(2H, m).

(8)12+13→14

化合物13(1.01g、1.5mmol)を酢酸エチル(9ml)に懸濁させ、炭酸水素ナトリウム水溶液(252mg、3mmolを水16mlに溶解)を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、化合物12(581

mg、1.5mmol)と混合し、臭化ナトリウム(309mg、3mmol)を加えて、室温で7時間攪拌した。反応液を5%食塩水(70ml)攪拌下にて注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物14(1.43g)を粉末として得た。

(9)14→9

化合物14(1.42g)を(5)と同様にして化合物9を粉末として得た。収量301mg(25%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J=6.9 Hz), 3.33, 3.35(2H, ABq, J=16.8 Hz), 4.09(2H, q, J=6.9 Hz), 5.05(1H, d, J=4.8 Hz), 5.30(2H, m), 5.60(1H, dd, J=8.1, 4.8 Hz), 5.88(1H, dt, J=15.6, 7.2 Hz), 6.71(1H, s), 7.23(1H, s), 7.32(1H, d, 15.6 Hz), 7.54(1H, d, J=8.4 Hz), 8.15-8.17(2H, m), 8.55(2H, d, J=6.9 Hz), 9.04(2H, d, J=6.9 Hz), 9.53(1H, d, J=8.1 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3330, 1758, 1592, 1529, 1379, 1331, 1261, 1128, 1038.

MS: 703$^+$ $(M+H)^+$

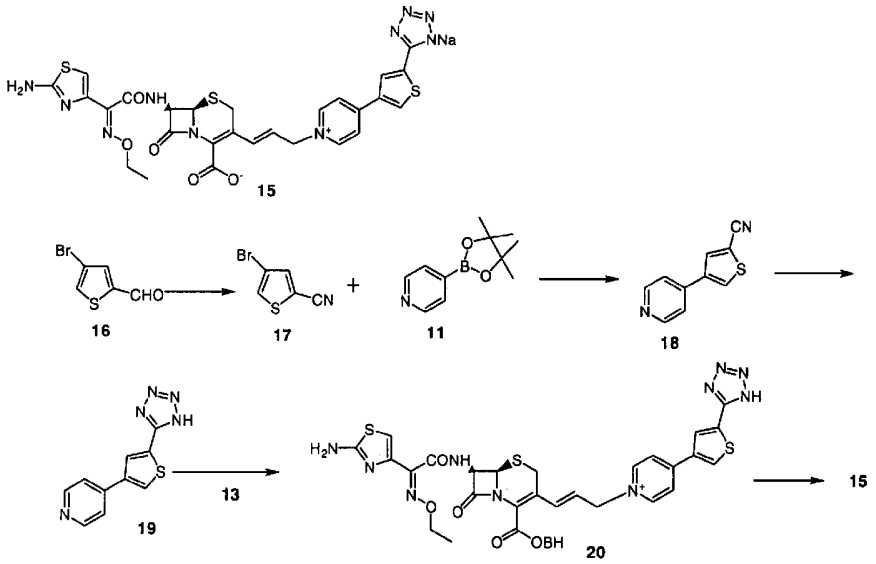
元素分析 $C_{30}H_{24}FN_6O_7S_2Na \cdot 4.5H_2O$

計算値: C,44.72; H,4.13; F,7.07; N,10.43; S,7.96; Na,2.85 (%)

実験値: C,44.93; H,4.16; F,6.78; N,10.67; S,8.12; Na,3.12 (%)

実施例168

[化215]



(10)16→17

化合物16(9.55g,50mmol)とヒドロキシルアミン塩酸塩(6.25g,90mmol)をN－メチルピロリジン(70ml)に溶解する。110℃で7時間攪拌した。反応液を水に注加して、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥、濃縮後、カラムクロマト精製して17を得た。収量7.75g(82%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.09-8.10(1H, m), 8.18-8.19(1H, m).

(11)17+11→18

化合物17(1.88g,10mmol)と化合物11(2.67g,13mmol)をジオキサン(30ml)に溶解する。K_3PO_4(6.37g,30mmol)と$Pd(PPh_3)_4$(578mg,0. 5mmol)を加えて室温で30分間攪拌した後、120℃で30分間攪拌した。反応液を水に注加して、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥、濃縮後、カラムクロマト精製して18を得た。収量1.91g

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.77-7.79(2H, m), 8.60-8.61(2H, m), 8.64-8.68(2H, m).

(12)18→19

化合物18(931mg,5mmol)をジメチルホルムアミド(7ml)に溶解して、NaN_3(488mg,7.5mmol)と塩化アンモニウム(401mg,7.5mmol)を加えて115℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後水(10ml)を加え、次いで2NHClで中和して析出物を濾取、乾燥して19を得た。収量923mg(81%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.80-7.82(2H, m), 8.31(1H, d, J=1.8 Hz), 8.52(1H, d, J=1.8 Hz), 8.66-8.68(2H, m).

(13)19+13→20

化合物13(1.01g,1.5mmol) と化合物19(344mg,1.5mmol) から(8)と同様にして20を得た。収量1.45g

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J=7.2 Hz), 3.66, 3.91(2H, ABq, J=18.0 Hz), 4.10(2H, q, J=7.2 Hz), 5.27-5.30(3H, m), 5.92(2H, dd, J=8.4, 4.8 Hz), 6.45(1H, dt, J=16.5, 6.6 Hz), 6.75(1H, s), 6.89(1H, d, J=16.5 Hz), 6.92(1H, s), 7.29-7.50(10H, m), 8.49-8.53(2H, m), 8.74 (1H, m), 9.00-9.02(3H , m), 9.65(1H, d, J=8.4 Hz).

(14)20→15

化合物20(1.45g)をトリフロロ酢酸(7.3ml)とアニソール(1.5ml)に溶解し、0℃で1時間攪拌した。反応液をイソプロピールエーテル30mlに氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、飽和$NaHCO_3$水で溶解させた。溶液をHP-20SSカラムクロ

マトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物15を粉末として得た。収量321mg(27%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J=7.2 Hz), 3.43, 3.52(2H, ABq, J=17.1 Hz), 4.09(2H, q, J=7.2 Hz),5.05(1H, d, J=4.8 Hz), 5.23(2H, d, J=6.9 Hz), 5.60(2H, dd, J=8.1, 4.8 Hz), 5.88(1H, dt, J=15.3, 6.9 Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.30(1H, d, J=15.3 Hz),8.15(1H, m), 8.52(2H, d, J=7.2 Hz), 8.61 (1H, m), 8.95(2H, d, J=7.2 Hz), 9.54(1H, d, J=8.1 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3326, 1759, 1633, 1599, 1530, 1386, 1297, 1157, 1034.

MS: 665^+ $(M+H)^+$

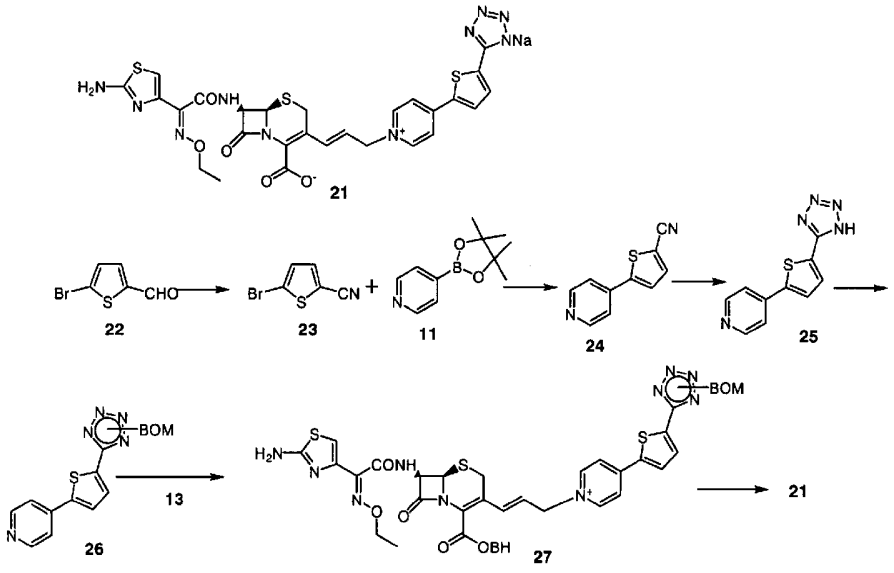
元素分析 $C_{27}H_{23}N_{10}O_5S_3Na \cdot 6.2H_2O \cdot 0.1NaHCO_3$

計算値: C ,40.34; H,4.43; N,17.36; S,11.92; Na,3.13 (%)

実験値: C,40.32; H,4.45; N,17.33; S,12.07; Na,3.23 (%)

実施例169

[化216]



(15)22→23

化合物22(4.78 g,25mmol)から(10)と同様にして23を得た。収量3.79g(81%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.46(1H, d, J=4.2 Hz), 7.85(1H, d, J=4.2 Hz).

(16)23+11→24

化合物 23(1.88g,10mmol)から(11)と同様にして24を得た。収量1.69g(91%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.75-7.77(2H, m), 7.97(1H, d, J=3.9 Hz), 8.09(1H, d, J=3.9 Hz), 8.67-8.69(2H, m).

(17)24→25

化合物24(931mg,5mmol) から(12)と同様にして25を得た。収量1.11g(97%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.78-7.80(2H, m), 7.86(1H, d, J=3.9 Hz), 7.98(1H, d, J=3.9 Hz), 8.65-8.67(2H, m).

(18)25→26

化合物25(688mg,3mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解する。氷冷下、水素化ナトリウム(203mg,5mmol)を加えて攪拌した。次いでベンジルオキシメチルクロリド(BOM-Cl)(0.42ml,3mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を水中に注加して、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥、濃縮して26を得た。収量424mg(40%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 4.72(2H, s), 6.16(2H, s), 7.30-7.36(5H, m), 7.75-7.77(2H, m), 7.91(1H, d, J=3.9 Hz), 7.95(1H, d, J=3.9 Hz), 8.63-8.65(2H, m).

(19)26+13→27

化合物13(810mg,1.2mmol) と化合物26(420mg,1.2mmol) から(8)と同様にして27を得た。収量1.45g

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J=6.9 Hz), 3.65, 3.91(2H, ABq, J=17.7 Hz), 4.11(2H, q, J=6.9 Hz), 4.73(2H, s), 5.27-5.31(3H, m), 5.93(2H, dd, J=8.4, 4.8 Hz), 6.20(2H, s), 6.44(1H, dt, J=15.9, 6.3 Hz), 6.81(1H, s), 6.90(1H, d, J=15.9 Hz), 6.93(1H, s), 7.28-7.51(15H, m), 8.09(1H, d, J=3.9 Hz), 8.41(1H, d, J= 3.9 Hz), 8.51(2H, d, J=7.2 Hz), 8.97(2H, d, J=7.2 Hz), 9.66(1H, d, J=8.4Hz).

(20)27→21

化合物27(1.13g)を(5)と同様にして化合物21を粉末として得た。収量268mg(28%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J=6.9 Hz), 3.44, 3.51(2H, ABq, J=16.8 Hz), 4.09(2H, q, J=6.9 Hz),5.05(1H, d, J=4.8 Hz), 5.18(2H, d, J=6.9 Hz), 5.60(2H, dd, J=8.1, 4.8 Hz), 5.86 (1H, dt, J=15.9, 6.9 Hz), 6.72(1H, s), 7.21(2H, s), 7.29(1H, d, J=15.9

Hz),7.62(1H, d, J=3.9 Hz), 8.21(1H, d, J=3.9 Hz), 8.31(2H, d, J=6.9 Hz), 8.83(2H, d, J=6.9 Hz), 9.53(1H, d, J=8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3312, 1754, 1632, 1523, 1381, 1226, 1160, 1034.

MS: 665^{+} $(M+H)^{+}$

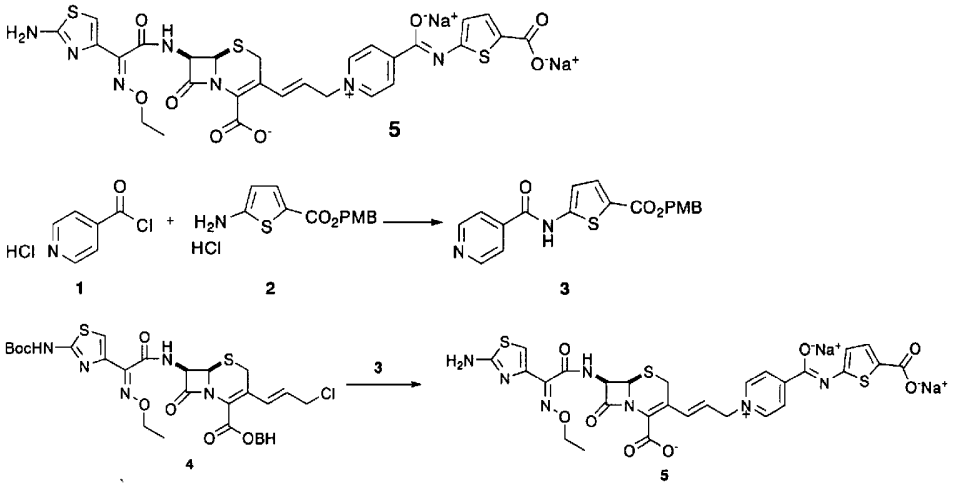
元素分析 $C_{27}H_{23}N_{10}O_5S_3Na \cdot 5.2H_2O \cdot 0.3NaHCO_3$

計算値: C,40.70; H,4.22; N,17.39; S,11.94; Na,3.71 (%)

実験値: C,40.63; H,4.29; N,17.38; S,12.21; Na,3.74 (%)

実施例170

[化217]



(1) 1→3

化合物1(890 mg)のDMF(10 mL)溶液を氷冷し、化合物2(1.50 g)、トリエチルアミン(2.30 mL)を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し3(191 mg)を淡茶色結晶で得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 3.82 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.91 (2H, d, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.67 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.73 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.77 (1H, brs), 8.84 (2H, d, J = 6.0 Hz).

(2) 4→5

化合物3 (190 mg)のDMF(1.2 mL)溶液に4(414 mg)、臭化ナトリウム(159 mg)を加えて

室温で12時間撹拌した。DMF(3 mL)を加えて希釈し氷冷撹拌下の5%食塩水(80 mL)に注加した。同温で20分間撹拌後沈殿を濾取し、減圧乾燥した。得られた粗成生物(594 mg)を塩化メチレン (8 mL)に溶解し、窒素雰囲気下アニソール (0.34 mL)を加え-40℃に冷却した。-40℃下、塩化チタニウム(IV) (2.0M 塩化メチレン溶液, 1.56 mL)を滴下した後、氷冷で1時間攪拌した。この反応液を氷浴撹拌下の水 (40 mL)に注ぎ、ジイソプロピルエーテル(60 mL)を加えた。析出物を吸引濾取して得られた沈殿を重曹水で溶解させHP20ssカラムクロマトグラフィーに付して集めた分画を減圧濃縮し、再度ODSカラムクロマトグラフィーに付して集めた分画を減圧濃縮し、凍結乾燥した。化合物5 (154 mg)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9), 3.62 and 3.68 (2H, ABq, J = 6.9 Hz), 4.25 (2H, q, J = 6.9), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.32 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.6, 15.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.97 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.39 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 1762, 1631, 1536, 1454, 1432, 1374, 1330, 1200, 1158, 1118, 1036, 1002.

MS(ESI): 684^+ $(M + H)^+$

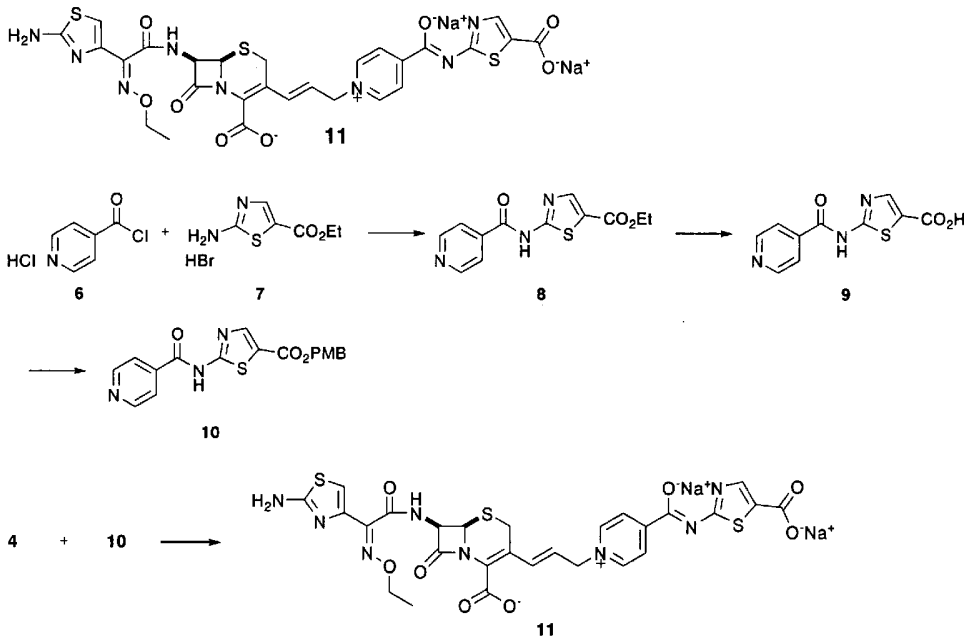
元素分析 $C_{28}H_{23}N_7Na_2O_8S_3 \cdot 6.2\,H_2O$

計算値: C,40.06 ; H,4.25 ; N,11.68 ; S,11.46 ; Na,5.48 (%)

実験値: C,40.02 ; H,4.02 ; N,11.68 ; S,11.61 ; Na,4.69 (%)

実施例171

[化218]



(3) 6→8

化合物6(1.78 g)のTHF(20 mL)懸濁液を氷冷し、化合物7(2.53 g)、トリエチルアミン(8.35 mL)を加えた後、加熱還流下で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過、濃縮して化合物 8(2.79 g)を淡茶色固体で得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 1.35 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.88 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.91 (1H, s), 8.89 (2H, d, J = 6.0 Hz).

(4) 8→9

化合物8(2.79 g)のエタノール(30 mL)溶液を氷冷し、2規定水酸化ナトリウム(10 mL)を加え、同温で1時間攪拌の後、室温で1時間攪拌した。2規定水酸化ナトリウム(5 mL)を追加して室温で一晩静置した。5規定塩酸で中和しエタノールを減圧留去した。氷冷下希塩酸でpH3.0にして析出した沈殿を吸引濾取した。得られた固体をイソプロパノール、ジエチルエーテル(1:1)の混液に懸濁させた後吸引濾取して減圧乾燥した。化合物9(2.60 g)を淡黄色固体として得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 8.06 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.11 (1H, s), 8.85 (2H, brs), 13.4 (1H, brs).

(5) 9→10

化合物9(748 mg)のDMF(6 mL)懸濁液にp-メトキシベンジルアルコール(0.37 mL)、WSCD(690 mg)、ジメチルアミノピリジン(110 mg)を加え室温で3時間攪拌した。反応液を水(50 mL)に注加し析出した沈殿を吸引濾取した。減圧乾燥して化合物10(907 mg)を淡桃色結晶として得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 3.76 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.94 - 6.99 (2H, m), 7.38 - 7.42 (2H, m), 7.99 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.19 (1H, s), 8.81 (2H, d, J = 6.0 Hz), 13.3 (1H, brs).

(6) 4＋10→11

化合物10 (369 mg)のDMF(3.0 mL)溶液に4(802 mg)、臭化ナトリウム(309 mg)を加えて室温で14時間撹拌した。DMF(3 mL)を加えて希釈し氷冷撹拌下の5%食塩水(80 mL)に注加した。同温で20分間撹拌後、沈殿を濾取し減圧乾燥した。得られた粗成生物(1.12 g)を塩化メチレン (15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下アニソール (0.65 mL)を加え-40℃に冷却した。-40℃下、塩化チタニウム(IV) (2.0M 塩化メチレン溶液, 3.0 mL)を滴下した後、氷浴で1時間攪拌した。この反応液を氷浴撹拌下の水 (40 mL)に注ぎ、ジイソプロピルエーテル(60 mL)を加えた。析出した沈殿を吸引濾取し、1規定塩酸、アセトニトリルを用いて溶解しHP20ssを加えて濃縮した後、HP20ssカラムクロマトグラフィーに付して集めた分画に攪拌下0.2規定水酸化ナトリウムを滴下しpH9を超えた時点で微量のドライアイスを投入した。濃縮後凍結乾燥して化合物11 (227 mg)を粉末として得た。

1H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.65 (2H, brs), 4.25 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.32 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.98 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.49 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.88 (2H, d, J = 6.6 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3398, 1763, 1586, 1538, 1454, 1382, 1290, 1197, 1157, 1123, 1036, 1001.

MS(ESI): 685^{+} $(M + H)^{+}$

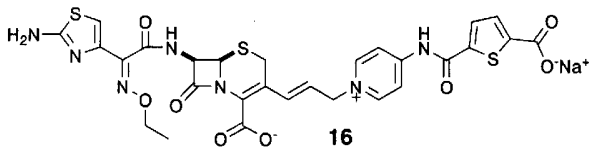
元素分析 $C_{27}H_{22}N_8Na_2O_8S_3 \cdot 4.4\,H_2O \cdot 0.1(NaHCO_3)$

計算値: C,39.87 ; H,3.82 ; N,13.73 ; S,11.78 ; Na,5.91 (%)

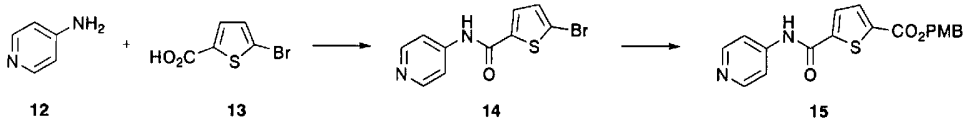
実験値: C,39.95 ; H,3.89 ; N,13.61 ; S,11.64 ; Na,6.11 (%)

実施例172

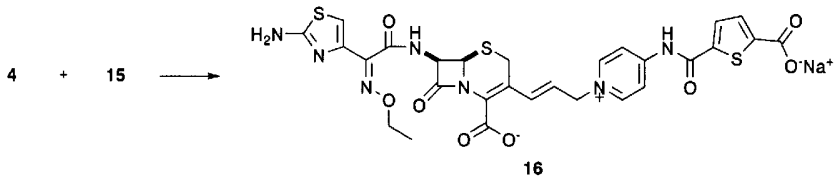
[化219]



16



12 13 14 15



4 + 15

16

(7) 13→14

化合物12(1.88 g)のDMF(40 mL)溶液を氷冷し、化合物13(4.56 g)、WSCD(4.60 g)を加えた後室温で6時間攪拌した。DMFを減圧留去し酢酸エチル、水で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。析出した固体を酢酸エチル-ジエチルエーテル混液で洗浄し減圧乾燥して化合物14(5.09 g)を淡茶色結晶として得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 7.41 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.74 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.48 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 10.6 (1H, brs).

(8) 14→15

化合物14(1.42 g)のDMF(10 mL)溶液にp-メトキシベンジルアルコール(1.25 mL)、Pd(OAc)(225 mg)、dppp(412 mg)、トリエチルアミン(5.58 mL)を加え一酸化炭素雰囲気下80℃で7時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物15(631 mg)を乳白色結晶で得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 3.77 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (2

H, d, J = 9.0), 7.72 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.49 (2H, d, J = 6.3 Hz), 10.8 (1H, brs).

(9) 4＋15→16

化合物15 (368 mg)、化合物4(802 mg)のDMF(3.0 mL)溶液に、臭化ナトリウム(309 mg)を加えて室温で12時間撹拌した。DMF(3 mL)を加えて希釈し氷冷撹拌下の5%食塩水(80 mL)に注加した。同温で20分間撹拌後、沈殿を濾取し減圧乾燥した。得られた粗成生物(1.16 g)を塩化メチレン (15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下アニソール (0.65 mL)を加え-40℃に冷却した。-40℃下、塩化チタニウム(IV) (2.0M 塩化メチレン溶液, 3.0 mL)を滴下した後、氷浴で1時間攪拌した。この反応液を氷浴撹拌下の水 (40 mL)に注ぎ、ジイソプロピルエーテル(80 mL)を加えた。1規定塩酸(50 mL)－アセトニトリル(50 mL)を加えて分液し、有機層を1規定塩酸、アセトニトリル(1:1)で抽出した。合わせた水層をHP20ssカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリル-$NaHCO_3$で溶離して集めた分画を濃縮した。濃縮液をODSカラムクロマトグラフィーに付し水-アセトニトリルで溶離して集めた分画を濃縮、凍結乾燥した。化合物16 (492 mg)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.26 (3H, t, J = 6.3 Hz), 3.62 and 3.69 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.20 (2H, q, J = 6.3 Hz), 5.13 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.79 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.08 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.92 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.18 (2H, d, J = 7.2 Hz) , 8.55 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3398, 1764, 1674, 1596, 1515, 1463, 1365, 1324, 1261, 1204, 1161, 1112, 1034.

MS(ESI): 684^+ $(M + H)^+$

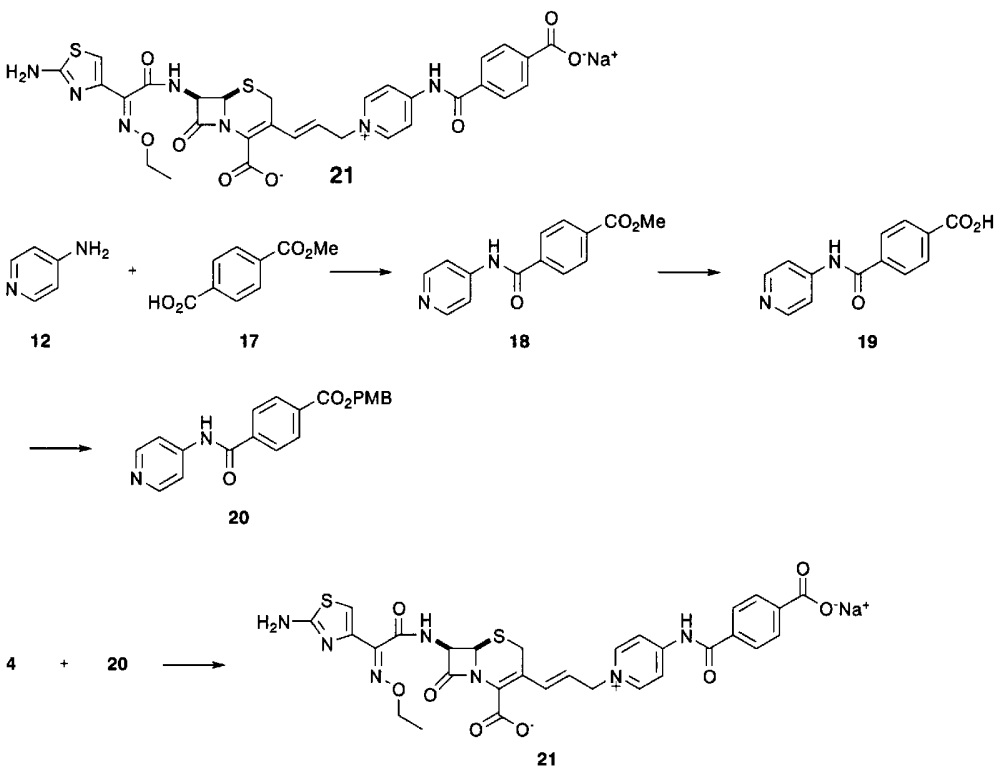
元素分析 $C_{28}H_{24}N_7NaO_8S_3 \cdot 5.7H_2O$

計算値: C,41.60 ; H,4.41 ; N,12.13 ; S,11.90 ; Na,2.84 (%)

実験値: C,41.62 ; H,4.11 ; N,12.20 ; S,11.78 ; Na,2.87 (%)

実施例173

[化220]



(10) 12→19

化合物12(1.41 g)のDMF(30 mL)溶液に化合物17(2.97 g)、WSCD(3.45 g)を加え室温で12時間攪拌した。反応液を水(160 mL)に注加し析出した沈殿を吸引濾取し、水及びエーテルで洗浄して18を得た。この粗製の18をエタノール(40 mL)に懸濁させ、氷冷下2規定水酸化ナトリウム水溶液(22.5 mL)を加えて室温で2時間攪拌後、2規定水酸化ナトリウム(20 mL)を加えて室温で6時間攪拌した。5規定塩酸でpH3に調整し沈殿を吸引濾取した。減圧乾燥の後化合物19(3.1 g)を無色の固体として得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 7.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.10 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (2H, d, J = 6.0 Hz), 10.8 (1H, brs).

(11) 19→20

化合物19(3.10 g)のDMF(25 mL)懸濁液にp-メトキシベンジルアルコール(1.60 mL)、WSCD(2.94 g)、ジメチルアミノピリジン(469 mg)を加え室温で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し有機層を水、食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮して得られた固体をエーテル-酢酸エチルで洗浄、濾取した。減圧乾燥後、化合物20(3.17 g)を無色固体として得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 3.82 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.69 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.25 (1H, brs), 8.55 (2H, d, J = 5.4 Hz).

(12) 4+20→21

化合物5と同様な方法で化合物4(802 mg)と化合物20(362 mg)から化合物21(445 mg)を得た。

1H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.65 (2H, brs), 4.23 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.16 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.08 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.96 (1H, s), 7.95 (4H, s), 8.20 (2H, d, J = 7.2 Hz) , 8.61 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3410, 1765, 1596, 1518, 1459, 1384, 1325, 1256, 1204, 1160, 1089.

MS(ESI): $678^+ (M + H)^+$

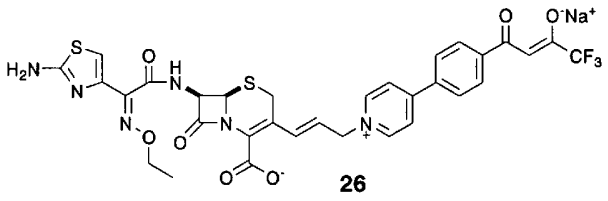
元素分析 $C_{30}H_{26}N_7NaO_8S_2 \cdot 5.8\,H_2O \cdot 0.2(NaHCO_3)$

計算値: C,44.18 ; H,4.64 ; N,11.94 ; S,7.81 ; Na,3.36 (%)

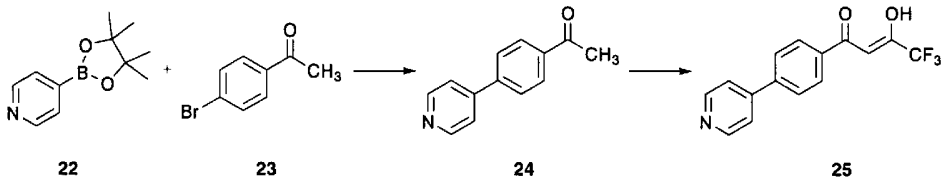
実験値: C,44.06 ; H,4.47 ; N,12.05 ; S,7.98 ; Na,3.40 (%)

実施例174

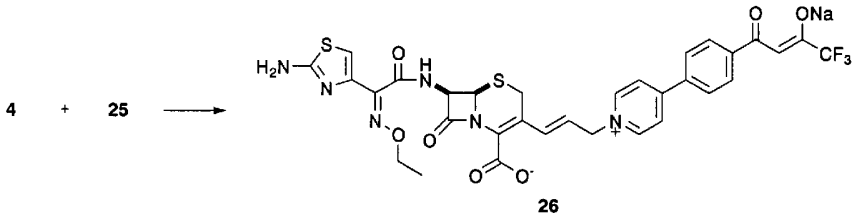
[化221]



26



22 23 24 25



4 + 25

26

（13） 22→24

化合物22(2.05 g)の1,4-ジオキサン(80 mL)溶液に化合物23(1.99 g)、K_3PO_4(10.6 g)を加えて脱気した後、$Pd(PPh_3)_4$(578 mg)を加えて6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後セライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶離して化合物24(2.03 g)を無色の結晶として得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 2.66 (3H, s), 7.62 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 7.75 (2H, dd, J = 1.5, 6.0 Hz), 8.09 (2H, dd, J = 1.5, 6.0 Hz), 8.73 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz).

（14） 24→25

化合物24(1.02 g)のTHF(20 mL)溶液を-70℃に冷却し、リチウムヘキサメチルジシラジド(1.0 M in THF)(5.2 mL)を滴下しながら加えた。同温で30分攪拌した後トリフルオロ酢酸エチル (0.68 mL)を加えて-50℃で3時間攪拌した。1規定塩酸(5.2 mL)を加えてTHFを減圧留去した。1規定塩酸を用いてpH3に調整した後エーテルを加えて析出した沈殿を吸引濾取した。減圧乾燥して化合物25(1.13 g)を黄色粉末として得た。

H-NMR (DMSO) δ : 7.02 (1H, brs), 7.85 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.72 (2H, d, J = 5.4 Hz).

（15） 4＋25→26

化合物25(293 mg)のDMF(2 mL)の懸濁液にN, O-ビストリメチルシリルアセトアミド(0.49 mL)を加えて室温で15分攪拌した。この反応液に化合物4(802 mg)、DMF(1 mL)、臭化ナトリウム(309 mg)を加えて6時間攪拌した後、DMF(3 mL)を加えて希釈し氷冷攪拌下の5 %食塩水(80 mL)に注加した。同温で20分攪拌した後吸引濾取して減圧乾燥し淡茶色の固体(1.07 g)を得た。この固体を塩化メチレン(15 mL)で溶解し、窒素雰囲気下アニソール (0.65 mL)を加え-40℃に冷却した。-40℃下、塩化チタニウム(IV) (2.0M 塩化メチレン溶液, 3.0 mL)を滴下した後、氷浴で1時間攪拌した。この反応液を氷浴撹拌下の水 (50 mL)に注ぎ、ジイソプロピルエーテル(60 mL)を加えた。析出物を吸引濾取し重曹水で溶解させODSカラムクロマトグラフィー(水-アセトニトリル)に付して集めた分画を減圧濃縮し、凍結乾燥した。化合物26 (445 mg)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.65 (2H, brs), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.24 - 5.28 (3H, m), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.05 - 6.15 (2H, m), 6.93 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.88 (4H, s), 8.26 (2H, d, J = 6.6 Hz) , 8.78 (2H, d, J = 6.6 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3418, 2982, 1766, 1632, 1576, 1554, 1237, 1175, 1122, 1035, 1011.

MS(ESI): 729^{+} $(M + H)^{+}$

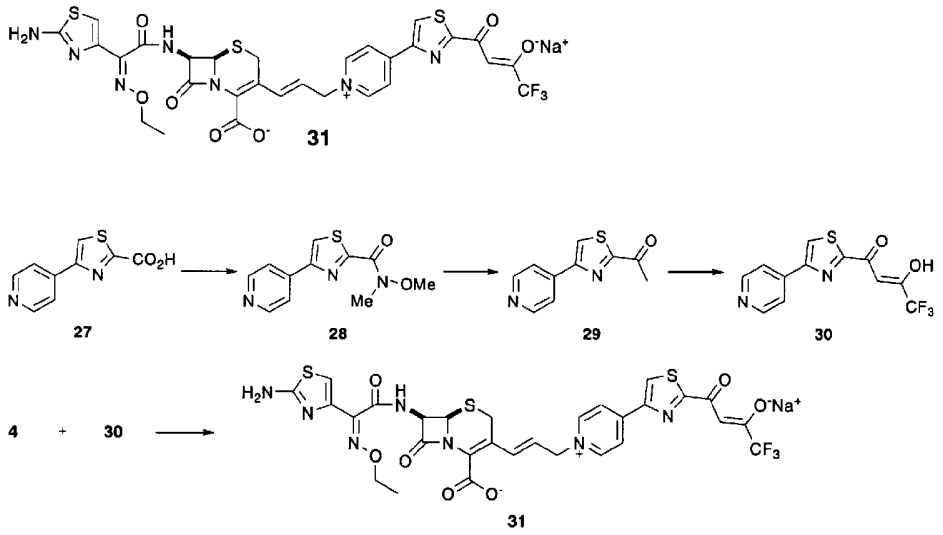
元素分析 $C_{32}H_{26}F_3N_6NaO_7S_2 \cdot 4.5\,H_2O \cdot 0.2(NaHCO_3)$

計算値: C,45.58 ; H,4.18 ; F,6.72 ; N,9.90 ; S,7.56; Na,3.25 (%)

実験値: C,45.29 ; H,3.89 ; F,6.44 ; N,9.98 ; S,7.65; Na,3.33 (%)

実施例175

[化222]



（16） 27→28

化合物27(1.95 g)のDMF(30 mL)懸濁液にトリエチルアミン(1.58 mL)、N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩(1.11 g)を加え氷冷下WSCD(2.18 g)を加え室温で16時間攪拌した。DMFを減圧留去し酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮後得られた固体にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾取し、減圧乾燥した。化合物28(1.03 g)を淡茶色結晶として得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 3.95 (3H, s), 7.87 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.00 (1H, s), 8.70 (2H, brs).

（17） 28→29

化合物28(1.90 g)のTHF(25 mL)懸濁液に氷冷攪拌下メチルマグネシウムクロライド(3.0 M in THF)(3.3 mL)を加えて、同温で45分攪拌した。2規定塩酸で中和したのち酢酸エチル-水で抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過、濃縮した。得られた固体をヘキサン-ジイソプロピルエーテルを用いて吸引濾取し減圧乾燥して化合物29(1.48 g)を淡茶色結晶として得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 2.81 (3H, s), 7.88 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.06 (1H, s), 8.74 (2H, brs).

（18） 29→30

化合物29(1.48 g)のTHF(20 mL)溶液を-50℃に冷却し、リチウムヘキサメチルジシラ

ジド(8.0 mL)を滴下した。-50℃で30分攪拌した後、トリフルオロ酢酸エチル(2.13 mL)を加え氷冷で1時間攪拌した。1規定塩酸で中和した後THFを減圧留去し1規定塩酸でpH3に調整した。エーテルを加えて析出した沈殿を濾取し減圧乾燥して化合物30(1.62 g)を淡黄色固体として得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 6.33 (1H, brs), 8.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.85 (2H, d, J = 5.7 Hz), 9.06 (1H, brs).

(19) 4+30→31

化合物26と同様な方法で化合物4(802 mg)、化合物30(300 mg)から化合物31(162 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.64 and 3.71 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.24 - 5.27 (3H, m), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.11 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.43 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.60 (1H, s) , 8.78 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3480, 2982, 1633, 1516, 1388, 1392, 1206, 1180, 1131, 1036.

MS(ESI): 758^+ $(M + Na + H)^+$

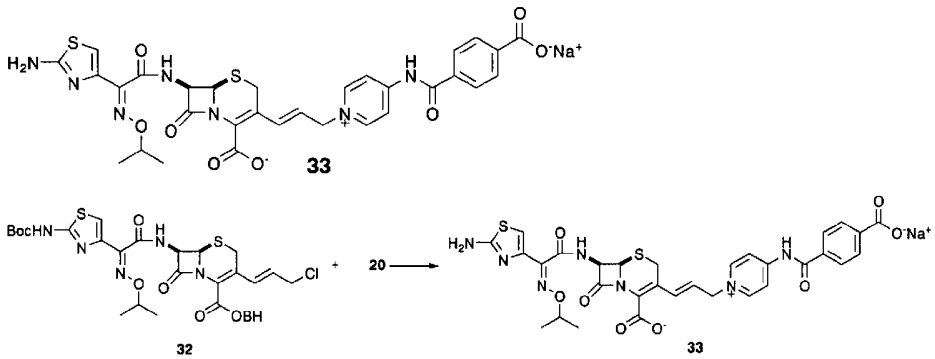
元素分析 $C_{29}H_{23}F_3N_7NaO_7S_2 \cdot 6.1\,H_2O \cdot 0.2(NaHCO_3)$

計算値: C,39.65 ; H,4.03 ; F,6.44 ; N,11.09 ; S,10.88; Na,3.12 (%)

実験値: C,39.62 ; H,3.40 ; F,6.20 ; N,11.16 ; S,10.86; Na,3.29 (%)

実施例176

[化223]



(20) 20+32→33

化合物5と同様な方法で化合物32(752 mg)と化合物20(362 mg)から化合物33(319 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.26 - 1.29 (6H, m), 3.62 and 3.68 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.47 (1H, m), 5.15 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.08 (1H, dt, J = 7.2, 15.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.94 (1H, s), 7.94 (4H, s), 8.18 (2H, d, J = 7.2 Hz) , 8.60 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3417, 2976, 1765, 1596, 1518, 1459, 1383, 1325, 1255, 1204, 1160, 1117, 1090, 1042, 1014.

MS(ESI): 692^+ $(M + H)^+$

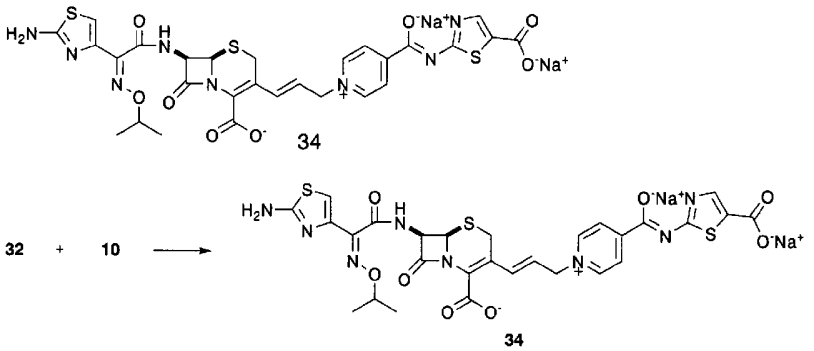
元素分析 $C_{31}H_{28}N_7NaO_8S_2 \cdot 4.5H_2O$

計算値: C,46.85 ; H,4.69 ; N,12.34 ; S,8.07 ; Na,2.89 (%)

実験値: C,46.64 ; H,4.39 ; N,12.43 ; S,7.94 ; Na,3.13 (%)

実施例177

[化224]



(21) 10+32→34

化合物11と同様な方法で化合物32(752 mg)と化合物10(369 mg)から化合物34(192 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 - 1.31 (6H, m), 3.54 (2H, brs), 4.37 (1H, m), 5.27 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.33 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.11 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.49 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6. 3 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3399, 2978, 1763, 1631, 1586, 1540, 1454, 1381, 1290, 1197, 1157,

1119, 1062, 1043.

MS(ESI): 699^{+} $(M + H)^{+}$

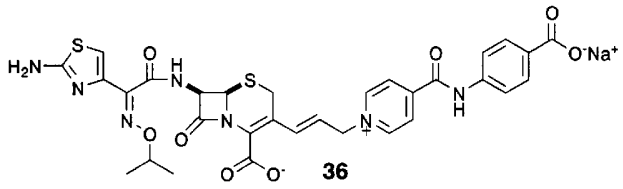
元素分析 $C_{28}H_{24}N_8Na_2O_8S_3 \cdot 3.3\,H_2O \cdot 0.2(NaHCO_3)$

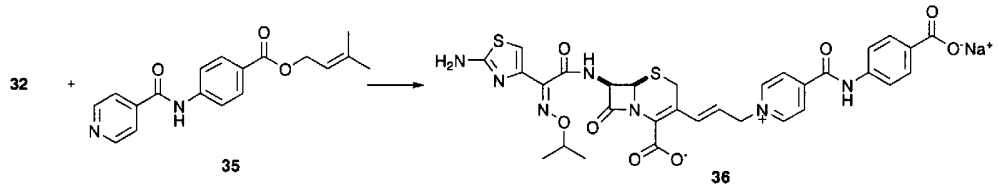
計算値: C,41.36 ; H,3.79 ; N,13.68 ; S,11.75 ; Na,6.18 (%)

実験値: C,41.56 ; H,4.12 ; N,13.75 ; S,11.24 ; Na,6.25 (%)

実施例178

[化225]





32＋35→36

化合物11と同様な方法で化合物32(752 mg)と化合物35(310 mg)から化合物36(260 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 - 1.30 (6H, m), 3.62 and 3.69 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.49 (1H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.40 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.96 (1H, s), 6.97(1H, d, J = 15.6 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.43 (2H, d, J = 6.9 Hz) , 9.05 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3418, 3055, 2976, 1765, 1668, 1604, 1532, 1455, 1381, 1326, 1201, 1175, 1117, 1041.

MS(ESI): 692^{+} $(M + H)^{+}$

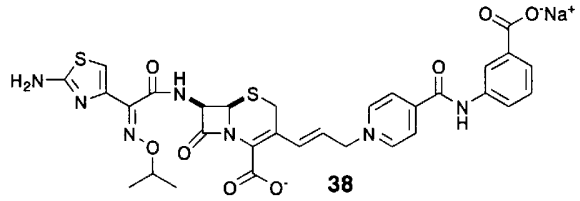
元素分析 $C_{31}H_{28}N_7NaO_8S_2 \cdot 5.1\,H_2O \cdot 0.2\,NaHCO_3$

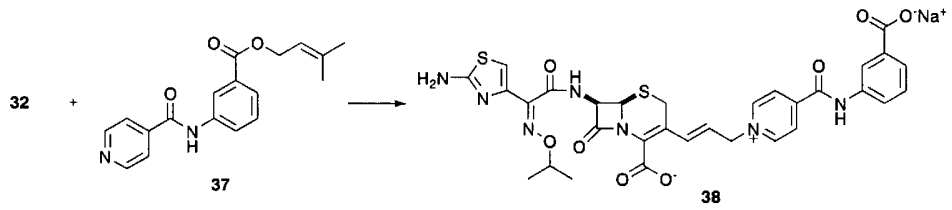
計算値: C,45.57 ; H,4.71 ; N,11.92 ; S,7.80 ; Na,3.35 (%)

実験値: C,45.52 ; H,4.73 ; N,12.05 ; S,7.81 ; Na,3.31 (%)

実施例179

[化226]





(23) 32+37→38

化合物11と同様な方法で化合物32(752 mg)と化合物37(310 mg)から化合物38(275 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 - 1.31 (6H, m), 3.66 (2H, brs), 4.49 (1H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.40 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.74 - 7.98 (2H, m) , 7.97 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.44 (2H, d, J = 7.2 Hz), 9.05 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3409, 3057, 2977, 1765, 1669, 1610, 1559, 1455, 1431, 1382, 1300, 1201, 1162, 1118, 1041.

MS(ESI): 692^+ $(M + H)^+$

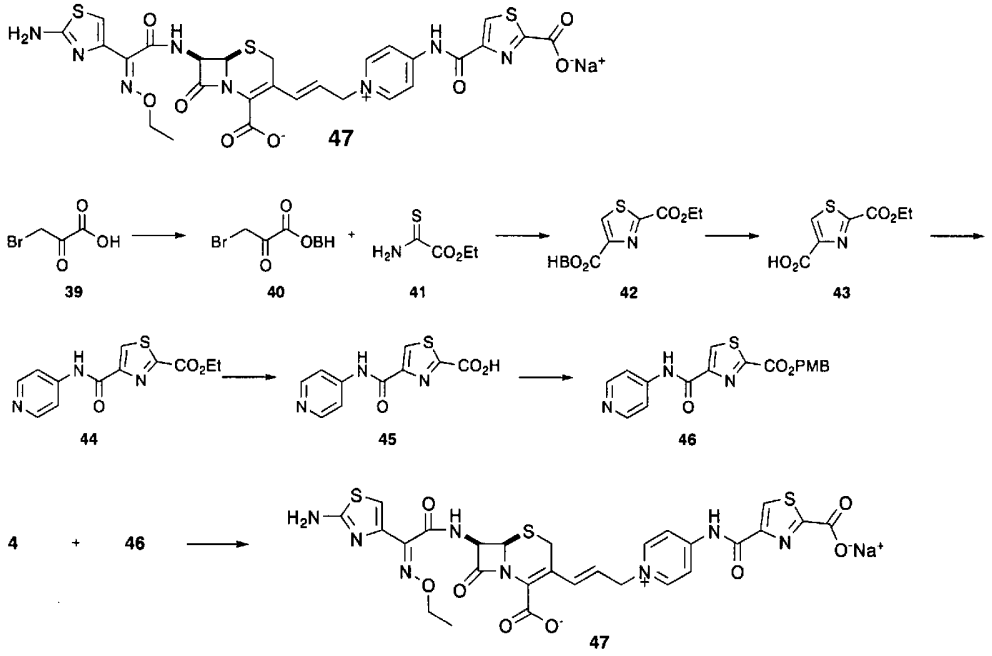
元素分析 $C_{31}H_{28}N_7NaO_8S_2 \cdot 4.3\,H_2O \cdot 0.2\,NaHCO_3$

計算値: C,46.38 ; H,4.59 ; N,12.13 ; S,7.94 ; Na,3.41 (%)

実験値: C,46.37 ; H,4.35 ; N,12.02 ; S,7.74 ; Na,3.44 (%)

実施例180

[化227]



(24) 39→40

化合物39(10 g)のTHF(50 mL)溶液にジフェニルジアゾメタン(11.6 g)のTHF(50 mL)溶液を30分かけて滴下した。反応液を室温で30分攪拌し減圧濃縮、乾燥することにより化合物40(20 g)を黄色油状物質として得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 4.33 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.30 - 7.41 (10H, m).

(25) 40→42

化合物40(3.33 g)のTHF(20 mL)溶液に化合物41(95% w/w)(1.40 g)を加えて加熱還流下6時間攪拌した。室温まで冷却後酢酸エチル、重曹水を加えて抽出し、有機層は食塩水で洗浄した。水層は酢酸エチルで抽出し、集めた有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物42(1.67 g)をクリーム色の結晶として得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.49 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.17 (1H, s), 7.26 - 7.45 (10H, m), 8.45 (1H, s).

(26) 42→43

化合物42(4.85 g)にアニソール(2.87 mL)、トリフルオロ酢酸(20 mL)を加えて室温で45分間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えて析出した沈殿を濾取し、減圧乾燥することにより化合物43(1.73 g)を無色の結晶として得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.53 (1H, s)
.

(27) 43→44

4-アミノピリジン(809 mg)のDMF(17 mL)溶液に化合物43(1.73 g)を加えて氷冷した。WSCD(1.98 g)を加えた後室温まで昇温し12時間攪拌した。酢酸エチル、水を加え不溶物を濾取し、減圧乾燥することにより化合物44(1.08 g)を無色の粉末として得た。先の有機層は水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥の後濾過、濃縮した。得られた固体状の残渣をエーテル-酢酸エチルで洗浄、濾取し、減圧乾燥することにより化合物44(340 mg)を無色の結晶として得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.53 (1H, s), 8.58 (2H, d, J = 6.6 Hz), 9.48 (1H, brs).

(28) 44→45

化合物44(1.42 g)のエタノール(10 mL)溶液を氷冷し、2規定水酸化ナトリウム(5.1 mL)を加えて同温で1.5時間攪拌した。2規定塩酸(5.1 mL)を加えて中和し、エタノールを減圧留去後析出した沈殿を濾取、減圧乾燥して化合物45(1.29 g)を無色の固体として得た。

H-NMR (d_6-DMSO) δ : 7.91 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.50 (2H, brs), 8.77 (1H, s), 10.7 (1H, brs).

(29) 45→46

化合物45(1.29 g)のDMF(10 mL)懸濁液にp-メトキシベンジルアルコール(0.70 mL)、WSCD(1.18 g)、N, N-ジメチルアミノピリジン(188 mg)を順次加えて、DMF(10 mL)を追加した後室温で16時間攪拌した。反応液を氷冷攪拌下の水(150 mL)に加えて20分間攪拌し、析出した不溶物を濾取、減圧乾燥することにより化合物46(738 mg)を淡茶色の固体として得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 3.75 (3H, s), 5.38 (2H, 2), 6.96 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.83 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.46 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.83 (1H, s).

(30) 4＋46→47

化合物5と同様な方法で化合物4(820 mg)と化合物46(369 mg)から化合物47(388 mg)

を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.54 (2H, brs), 4.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.04 (2H, d, J = 7.2 Hz) 5.14 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.69 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.97 (1H, dt, J = 7.2, 15.9 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.83 (1H, s), 8.12 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.46 (1H, s), 8.50 (2H, d, J = 7.5 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3412, 2979, 1765, 1631, 1521, 1461, 1363, 1328, 1120, 1161, 1111, 1035.

MS(ESI): 685^+ $(M + H)^+$

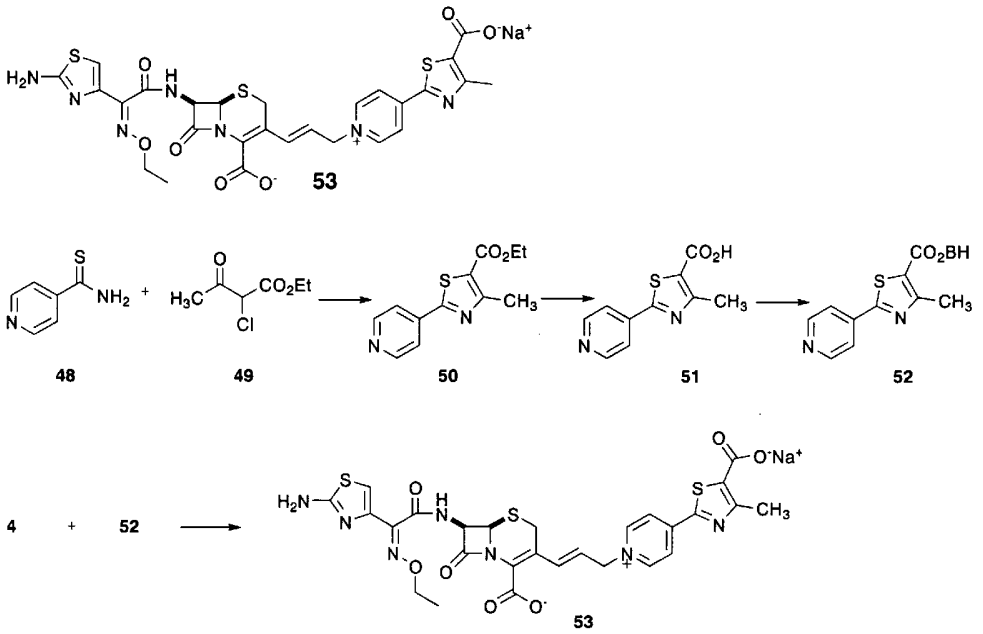
元素分析 $C_{27}H_{23}N_8NaO_8S_2 \cdot 5.6\,H_2O \cdot 0.1\,NaHCO_3$

計算値: C,39.89 ; H,4.24 ; N,13.73 ; S,11.79 ; Na,3.10 (%)

実験値: C,39.86 ; H,4.04 ; N,13.71 ; S,11.66 ; Na,3.20 (%)

実施例181

[化228]



(31) 48→51

化合物49(19.8 g)のエタノール(80 mL)溶液に化合物48(11.1 g)を加え加熱還流下10時間攪拌した。エタノールを減圧留去し酢酸エチルを加えて析出した沈殿を濾取、乾燥し粗製の50を得た。得られた50にエタノール(80 mL)を加えて氷冷し2規定水酸

化ナトリウム水溶液(40 mL)を加え室温で2時間攪拌後、2規定水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)を追加して45℃で2時間攪拌した。反応液を氷冷下5規定塩酸を用いて中和し、エタノールを減圧留去後、希塩酸でpH2に調整して析出した沈殿を濾取、減圧乾燥した。化合物51(8.67 g)をクリーム色の固体として得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 2.71 (3H, s), 7.92 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.74 (2H, dd, J = 1.8, 4.8).

(32) 51→52

化合物51(2.20 g)のTHF(30 mL)懸濁液にジフェニルジアゾメタン(2.33 g)を加え加熱還流下4時間攪拌した。室温まで冷却後溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して化合物52(3.48 g)を得た。

H-NMR (CDCl3) δ : 2.82 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.29 - 7.44 (10H, m), 7.86 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.74 (2H, d, J = 6.0 Hz).

(33) 4+52→53

化合物52 (386 mg)、化合物4(820 mg)のDMF(3.0 mL)溶液に、臭化ナトリウム(3 09 mg)を加えて室温で7時間撹拌した。DMF(3 mL)を加えて希釈し氷冷撹拌下の5%食塩水(80 mL)に注加した。同温で20分間撹拌後、沈殿を濾取し減圧乾燥した。得られた粗成生物(1.24 g)を塩化メチレン (15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下アニソール (0.65 mL)を加え-40℃に冷却した。-40℃下、塩化チタニウム(IV) (2.0M 塩化メチレン溶液, 3.0 mL)を滴下した後、氷浴中で1時間攪拌した。この反応液を氷冷撹拌下の水(40 mL)に注ぎ、ジイソプロピルエーテル(80 mL)を加えた。1規定塩酸(50 mL)、アセトニトリル(50 mL)を加えて分液し、有機層を1規定塩酸－アセトニトリル(1:1)で抽出した。合わせた水層をHP20ssカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離して集めた分画に0.2規定水酸化ナトリウム水溶液を注意深く加えpHが9.0になった時点でドライアイスを投入し濃縮後凍結乾燥した。化合物53 (256 mg)を粉末として得た。

1H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.69 (3H, s), 3.67 (2H, brs), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz) 5.31 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.6, 15.6 Hz), 6.91 (1H, s) , 7.00 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.3

9 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.88 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3426, 1765, 1632, 1602, 1530, 1465, 1360, 1297, 1208, 1156, 1033.

MS(ESI): 656^{+} $(M + H)^{+}$

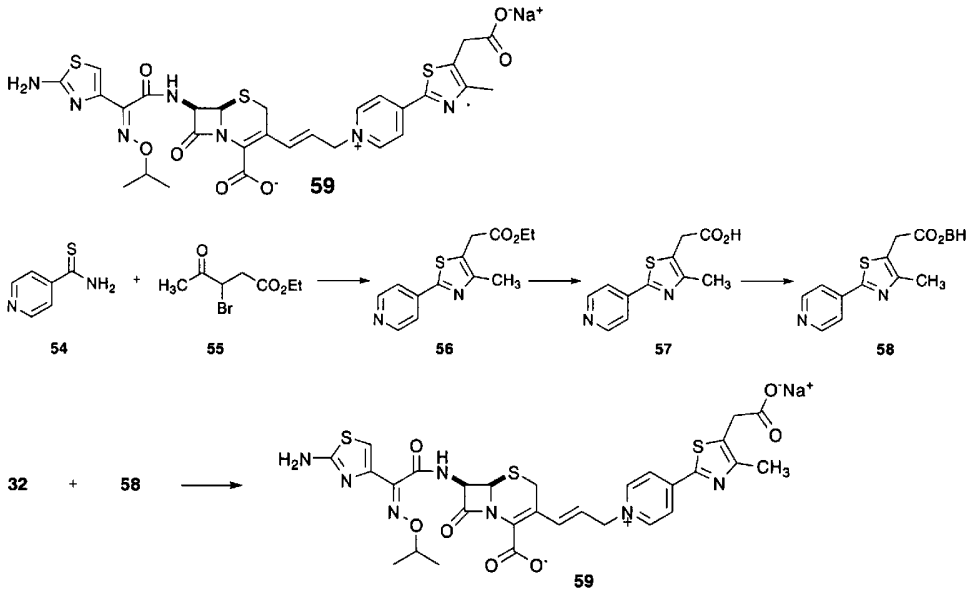
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7NaO_7S_3 \cdot 4.7 H_2O$

計算値: C,42.54 ; H,4.42 ; N,12.86 ; S,12.62 ; Na,3.02 (%)

実験値: C,42.55 ; H,4.35 ; N,12.94 ; S,12.59 ; Na,3.27 (%)

実施例182

[化229]



(34) 54→56

化合物55(13.4 g)のエタノール(50 mL)溶液に化合物54(6.91 g)を加え80℃で6時間撹拌した。室温まで冷却後エタノールを減圧留去し酢酸エチル-重曹水で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧濃縮した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物56を淡茶色の結晶として得た。

H-NMR (CDCl3) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.46 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.77 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.67 (2H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz).

(35) 56→57

化合物56(1.31 g)に2規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え室温で2時間撹拌し

た。2規定塩酸を用いて中和しpH2.7に調整した。氷浴中で20分攪拌の後不溶物を濾取、減圧乾燥し化合物57(1.09 g)を無色の固体として得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 2.37 (3H, s), 3.91 (2H, s), 7.81 (2H, dd, J = 1.5, 4.2 Hz), 8.67 (2H, dd, J = 1.5, 4.2).

(36) 57→58

化合物57(1.09 g)のTHF(14 mL)懸濁液にジフェニルジアゾメタン(1.08 g)を加え加熱還流下2.5時間攪拌した。室温まで冷却後溶媒を減圧留去し残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶し、化合物58(1.78 g)を淡茶色結晶として得た。

H-NMR (CDCl3) d:2.42 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.27 - 7.37 (10H, m), 7.75 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz), 8.67 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz).

(37) 32+58→59

化合物53と同様な方法で化合物32(855 mg)と化合物58(369 mg)から化合物59(330 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 - 1.30 (6H, m), 2.43 (3H, s), 3.66 (2H, brs), 3.80 (2H, brs), 4.48 (1H, m), 5.25 - 5.29 (3H, m) 5.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.9, 16.2 Hz), 6.92 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 16.2 Hz) , 8.34 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.81 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3409, 2976, 2932, 1766, 1632, 1599, 1531, 1467, 1371, 1275, 1206, 1152, 1119, 1030.

MS(ESI): 684^+ $(M + H)^+$

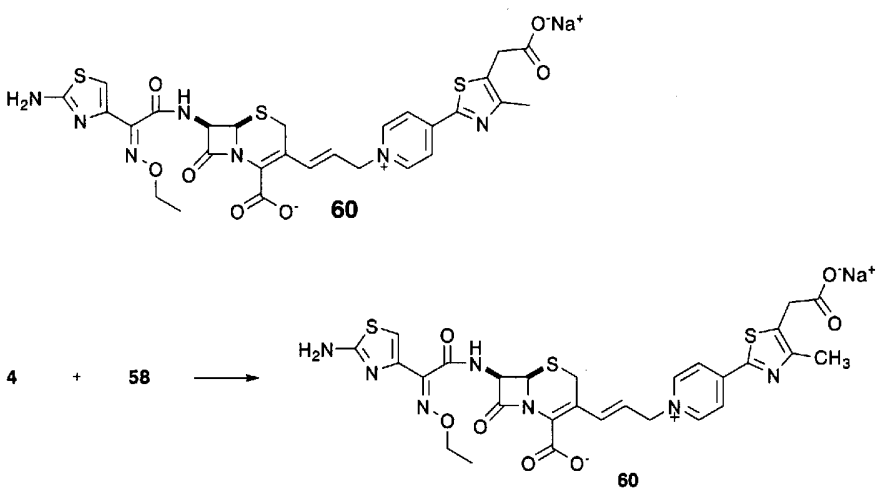
元素分析 $C_{29}H_{28}N_7NaO_7S_3 \cdot 3.8\ H_2O \cdot 0.3\ NaHCO_3$

計算値: C,44.02 ; H,4.53 ; N,12.26 ; S,12.03 ; Na,3.74 (%)

実験値: C,43.76 ; H,4.60 ; N,12.29 ; S,12.10 ; Na,4.04 (%)

実施例183

[化230]



(38) 4+58→60

化合物53と同様な方法で化合物4(869 mg)と化合物58(400 mg)から化合物60(317 mg)を得た。

1H-NMR (D_2O) δ : 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.43 (3H, s), 3.66 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.25 - 5.28 (3H, m) 5.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.9, 15.3 Hz), 6.92 (1H, s), 6.98 (1H, dt, J = 15.3 Hz), 8.34 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.80 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3419, 2980, 1765, 1632, 1599, 1532, 1467, 1373, 1276, 1205, 1156, 1090, 1032, 1000.

MS(ESI): $670^+ (M + H)^+$

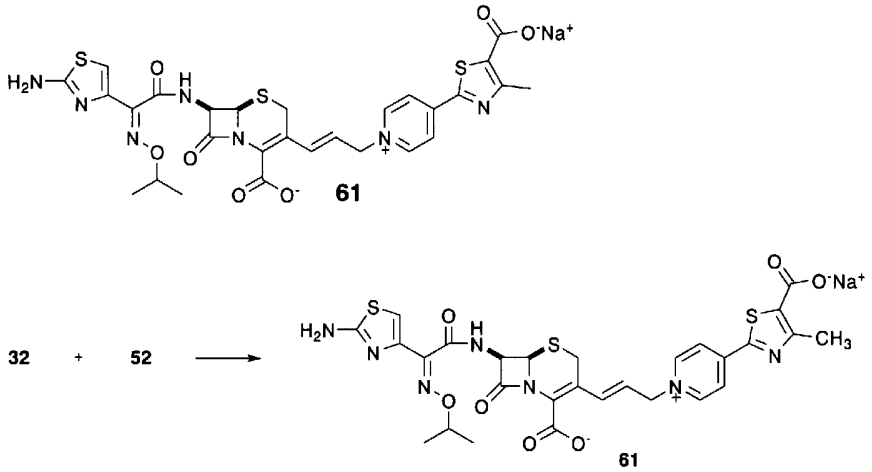
元素分析 $C_{28}H_{26}N_7NaO_7S_3 \cdot 4.5\ H_2O \cdot 0.1\ NaHCO_3$

計算値: C,43.20 ; H,4.53 ; N,12.55 ; S,12.31 ; Na,3.24 (%)

実験値: C,43.23 ; H,4.51 ; N,12.63 ; S,12.04 ; Na,3.26 (%)

実施例184

[化231]



(39) 32＋52→61

化合物53と同様な方法で化合物32(855 mg)と化合物52(309 mg)から化合物61(330 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.26 - 1.30 (6H, m), 2.69 (3H, s), 3.63 and 3.70 (2H, ABq, J = 17.1 Hz), 4.47 (1H, m), 5.23 (1H, d, J = 4.8 Hz) 5.31 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.80 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.11 (1H, dt, J = 7.2, 15.6 Hz), 6.91 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.39 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.88 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3410, 2976, 1765, 1632, 1600, 1529, 1465, 1360, 1296, 1208, 1150, 1119, 1061, 1031.

MS(ESI): 670^+ $(M + H)^+$

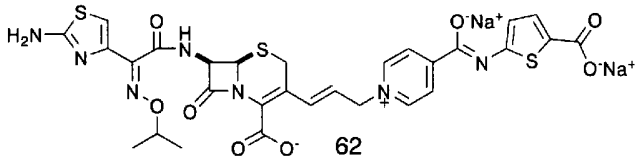
元素分析 $C_{28}H_{26}N_7NaO_7S_3 \cdot 4.7\ H_2O \cdot 0.1\ NaHCO_3$

計算値: C,43.00 ; H,4.56 ; N,12.49 ; S,12.26 ; Na,3.22 (%)

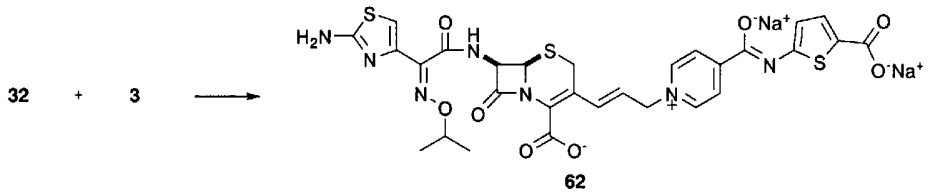
実験値: C,42.92 ; H,4.41 ; N,12.41 ; S,12.46 ; Na,3.38 (%)

実施例185

[化232]



62



32 + 3

62

(40) 32+3→62

化合物11と同様な方法で化合物32(855 mg)と化合物3(368 mg)から化合物62(148 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 - 1.30 (6H, m), 3.62 and 3.69 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.49 (1H, m), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz) 5.32 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 7.2, 15.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.96 (1H, s), 6.97 (1H, d, 15.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.38 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 2977, 1763, 1631, 1536, 1454, 1433, 1373, 1330, 1201, 1156, 1117, 1038.

MS(ESI): 698^+ $(M + H)^+$

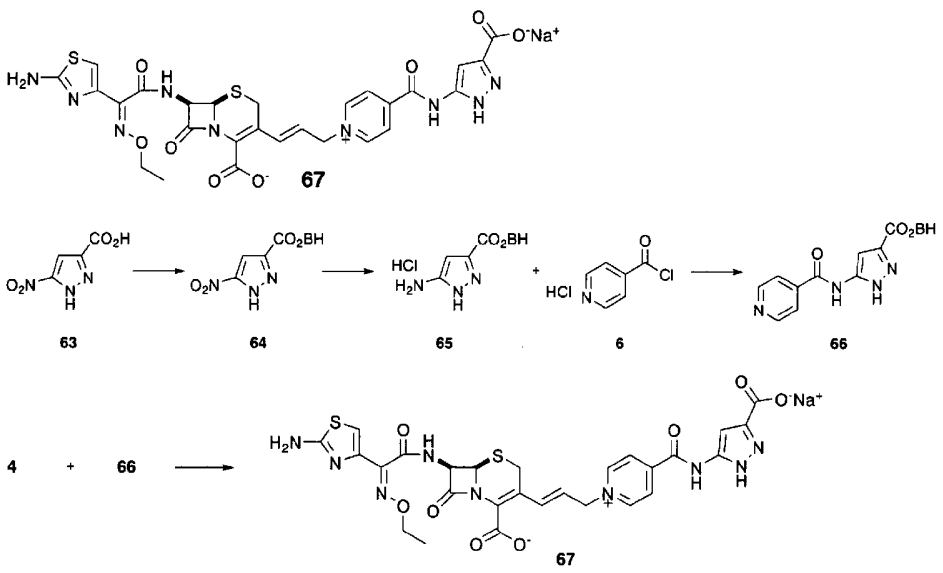
元素分析 $C_{29}H_{25}N_7Na_2O_8S_3 \cdot 5.4H_2O$

計算値: C,41.51 ; H,4.30 ; N,11.69 ; S,11.47 ; Na,5.48 (%)

実験値: C,41.57 ; H,4.24 ; N,11.52 ; S,11.50 ; Na,5.14 (%)

実施例186

[化233]



(41) 63→64

化合物63(3.14 g)のTHF(40 mL)溶液にジフェニルジアゾメタン(4.27 g)を注意深く加え室温で30分攪拌した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶をヘキサン-ジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して化合物64(7.12 g)を得た。

H-NMR (CDCl3) d:7.12 (1H, s), 7.33 - 7.40 (10H, m), 7.50 (1H, s), 11.5 (1H, brs).

(42) 64→65

化合物64(7.12 g)のエタノール(210 mL)溶液にNH4Cl(3.21 g)の水(12 mL)溶液、鉄粉(10.1 g)を加えて加熱還流下5時間攪拌した。室温まで冷却後セライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。酢酸エチル-水を加えて抽出し、有機層を食塩水で洗浄の後無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、4規定塩酸-酢酸エチル(6 mL)を加えて析出した沈殿を濾取、減圧乾燥した。化合物65(5.40 g)を無色の粉末で得た。

H-NMR (d6-DMSO) d:6.56 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.27 - 7.41 (6H, m), 7.51 - 7.53 (4H, m).

(43) 65→66

化合物6(890 mg)の塩化メチレン(10 mL)懸濁液を氷冷し、攪拌下、化合物65(1.65 g)、トリエチルアミン(2.23 mL)を加えて室温まで昇温した。室温で3時間攪拌した後酢酸エチル-水で抽出し、有機層は食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、

濾過し減圧濃縮した。残渣に塩化メチレン(20 mL)を加え氷冷攪拌下、40%メチルアミン-メタノール溶液(0.255 mL)を加え同温で10分攪拌し、化合物6(354 mg)、ピリジン(0.49 mL)を加えた。氷浴中で2時間攪拌後、酢酸エチル-水で抽出し有機層は食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥の後、化合物66(1.23 g)を淡黄色結晶として得た。

H-NMR (d6-DMSO) d:7.06 (1H, s), 7.28 - 7.53 (6H, m), 7.53 - 7.55 (4H, m), 7.91 (2H, dd, J = 1.5, 4.2 Hz), 8.78 (2H, dd, J = 1.5, 4.2 Hz), 11.5 (1H, brs), 13.9 (1H, brs).

(44) 4+66→67

化合物11と同様な方法で化合物4(869 mg)と化合物66(398 mg)から化合物67(201 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.65 (2H, brs), 4.25 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.27 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.38 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.9, 15.9 Hz), 6.82 (1H, brs), 6.97 (1H, dt, J = 15.9 Hz), 6.99 (1H,s), 8.43 (2H, d, J = 6.6 H z), 9.01 (2H, d, J = 6.6 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3410, 1764, 1669, 1599, 1534, 1455, 1362, 1342, 1302, 1200, 1164, 1132, 1035.

MS(ESI): 668^+ $(M + H)^+$

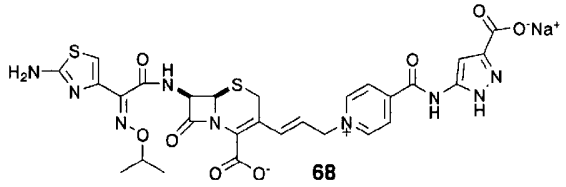
元素分析 $C_{27}H_{24}N_9NaO_8S_2 \cdot 4.2\,H_2O \cdot 0.8\,NaHCO_3$

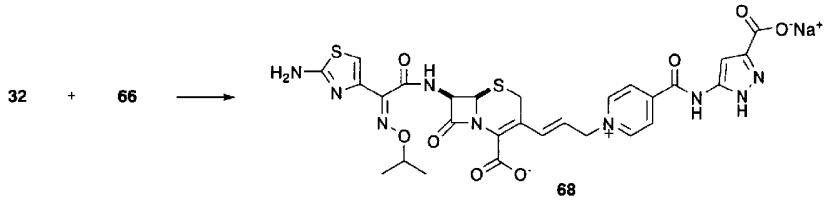
計算値: C,40.11 ; H,4.02 ; N,15.14 ; S,7.70 ; Na,4.97 (%)

実験値: C ,40.01 ; H,4.16 ; N,15.38 ; S,7.72 ; Na,5.09 (%)

実施例187

[化234]





(45) 32＋66→68

化合物11と同様な方法で化合物32(855 mg)と化合物66(398 mg)から化合物68(216 mg)を得た。

1H-NMR (D_2O) δ : 1.27 - 1.30 (6H, m), 3.62 and 3.69 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.49 (1H, m), 5.27 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.39 (2H, d, J = 6.9 Hz), 5.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 6.9, 15.6 Hz), 6.83 (1H, brs), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.43 (2H, d, J = 6.9 Hz), 9.02 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3408, 2978, 1766, 1596, 1533, 1456, 1397, 1342, 1304, 1200, 1119, 1041.

MS(ESI): 682^{+} $(M + H)^{+}$

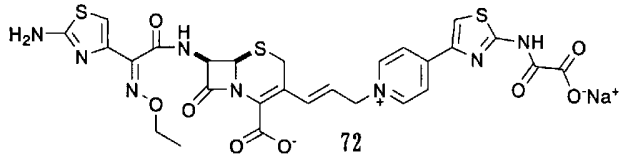
元素分析 $C_{28}H_{26}N_9NaO_8S_2 \cdot 4.5\,H_2O \cdot 0.8\,NaHCO_3$

計算値: C,40.60 ; H,4.24 ; N,14.80 ; S,7.53 ; Na,4.86 (%)

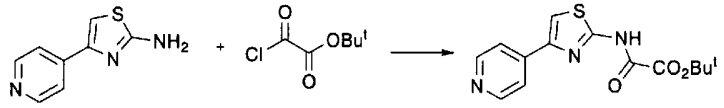
実験値: C,40.46 ; H,4.31 ; N,14.79 ; S,7.82 ; Na,4.85 (%)

実施例188

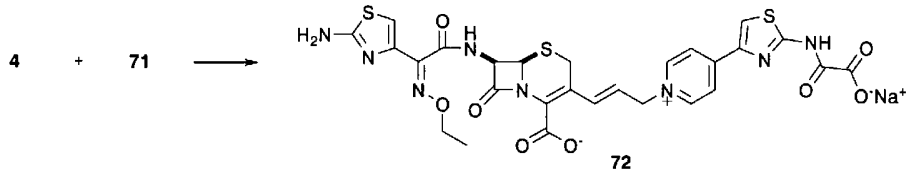
[化235]



72



69 70 71



72

(46) 69→71

化合物69(301 mg)の塩化メチレン(3 mL)溶液に氷冷攪拌下、ピリジン(0.144 mL)、化合物70(294 mg)の塩化メチレン(2 mL)溶液を加え、同温で3時間攪拌した。酢酸エチル-水で抽出し有機層は食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥の後、化合物71(470 mg)をクリーム色の粉末として得た。

H-NMR (CDCl3) d:1.63 (9H, s), 7.53 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.68 (1H, br s), 10.3 (1H, brs).

(47) 4+71→72

化合物71 (458 mg)のDMF(4.5 mL)溶液に4(1.23 g)、臭化ナトリウム(463 mg)を加えて室温で8.5時間撹拌した。DMF(4 mL)を加えて希釈し氷冷撹拌下の5%食塩水(100 mL)に注加した。同温で20分間撹拌後、沈殿を濾取し減圧乾燥した。得られた粗成生物(1.62 g)を塩化メチレン (20 mL)に溶解し、窒素雰囲気下アニソール (0.98 mL)を加え-40℃に冷却した。-40℃下、塩化チタニウム(IV) (2.0M 塩化メチレン溶液, 4.5 mL)を滴下した後、氷浴で1時間攪拌した。この反応液に2規定塩酸(5 mL)、ジイソプロピルエーテル(40 mL)を加えて10分攪拌後、デカントによって有機層を除いた。残渣をジイソプロピルエーテル(20 mL)を用いてデカントにより3回洗浄した。残渣に1規定塩酸、アセトニトリルを用いて溶解しHP20ssを加えて濃縮した後、HP20ssカラムクロ

マトグラフィーに付して集めた分画に攪拌下0.2規定水酸化ナトリウムを滴下しpH9を超えた時点で微量のドライアイスを投入した。濃縮後凍結乾燥して化合物72 (453 mg)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.63 and 3.70 (2H, ABq, J = 17.7 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.22 - 5.26 (3H, m), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.11 (1H, dt, J = 6.9, 15.3 Hz), 6.89 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 15.3 Hz), 8.16 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.73 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3421, 1762, 1663, 1634, 1451, 1458, 1380, 1274, 1206, 1155, 1035, 1001.

MS(ESI): 685^+ $(M + H)^+$

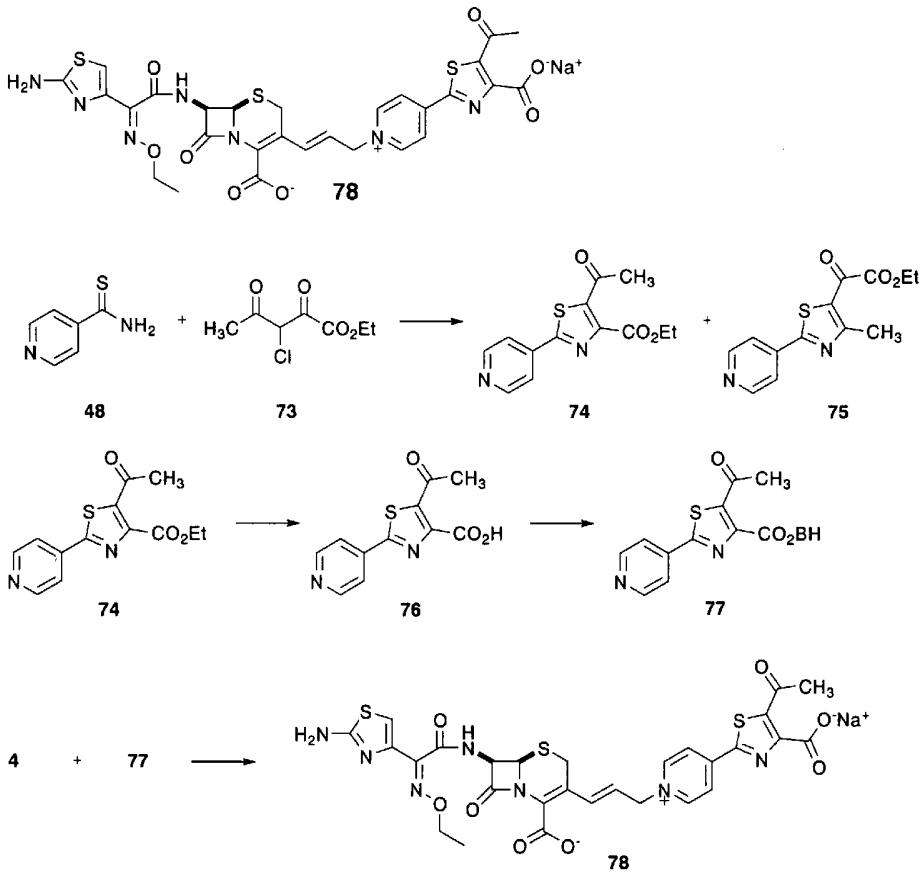
元素分析 $C_{27}H_{23}N_8NaO_8S_3 \cdot 4.9\ H_2O \cdot 0.2\ NaHCO_3$

計算値: C,40.24 ; H,4.10 ; N,13.80 ; S,11.85 ; Na,3.40 (%)

実験値: C,40.28 ; H,4.10 ; N,13.81 ; S,11.64 ; Na,3.44 (%)

実施例189

[化236]



(48) 48→74, 75

化合物48(6.91 g)のエタノール(70 mL)溶液に化合物73(11.6 g)のエタノール(30 mL)溶液を加え加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却後エタノールを減圧留去し、酢酸エチル-重曹水を加えて抽出した。有機層は食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。クロロホルムを加えて不溶物を濾去し、再度濃縮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で精製することにより化合物74(2.54 g)、化合物75(4.17 g)をそれぞれ淡茶色結晶として得た。

74 : H-NMR (CDCl3) δ : 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.68 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.79 (2H, d, J = 6.0 Hz).

75 : H-NMR (CDCl3) δ : 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.88 (3H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.97 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.78 (2H, d, J = 4.8 Hz).

(49) 74→77

化合物56から化合物58を得る方法と同様に、化合物74(2.54 g)から化合物77(2.15 g)

を得た。

76：H-NMR (d6-DMSO) δ：2.63 (3H, s), 7.96 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz), 8.78 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz).

77：H-NMR (CDCl3) δ： 2.45 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.30 - 7.49 (10H, m), 7.91 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.80 (2H, brs).

(50) 4＋77→78

化合物71と同様な方法で化合物4(1.22 g)と化合物77(623 mg)から化合物78(546 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ：1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.70 (3H, s), 3.66 (2H, brs), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.27 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 7.2, 15.6 Hz), 6.96 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.54 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.96 (2H, d, J = 7.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}：3410, 1763, 1633, 1530, 1463, 1359, 1289, 1210, 1153, 1032, 1000.

MS(ESI): 684^+ $(M + H)^+$

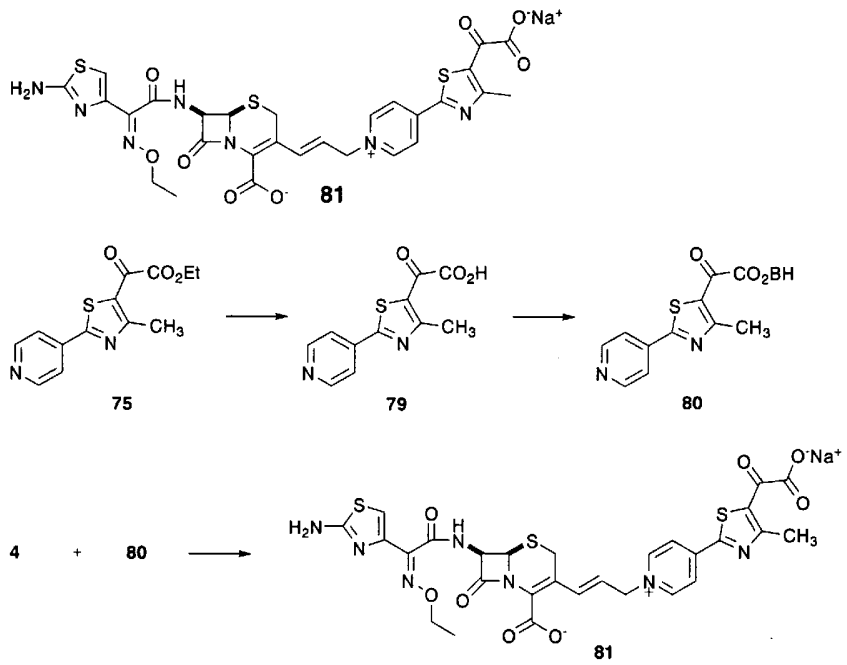
元素分析 $C_{28}H_{24}N_7NaO_8S_3 \cdot 3.1\ H_2O \cdot 0.1\ NaHCO_3$

計算値：C,43.83；H,3.97；N,12.73；S,12.49；Na,3.28 (%)

実験値：C,43.79；H,4.22；N,12.87；S,12.56；Na,3.30 (%)

実施例190

[化237]



(51) 75→80

化合物56から化合物58を得る方法と同様に、化合物75(4.17 g)から化合物80(4.42 g)を得た。

79 : H-NMR (d6-DMSO) δ : 2.73 (3H, s), 7.97 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.74 (2H, d, J = 6.0 Hz).

80 : H-NMR (CDCl3) δ : 2.84 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.30 - 7.47 (10H, m), 7.92 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.76 (2H, dd, J = J = 1.5, 4.8 Hz).

(52) 4+80→81

化合物71と同様な方法で化合物4(1.22 g)と化合物80(623 mg)から化合物81(133 mg)を得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.76 (3H, s), 3.67 (2H, brs), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.11 (1H, dt, J = 7.2, 16.2 Hz), 6.89 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 16.2 Hz), 8.50 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.94 (2H, d, J = 6.9 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3419, 2982, 1763, 1633, 1531, 1481, 1381, 1325, 1209, 1155, 1034.

MS(ESI): 684^+ $(M + H)^+$

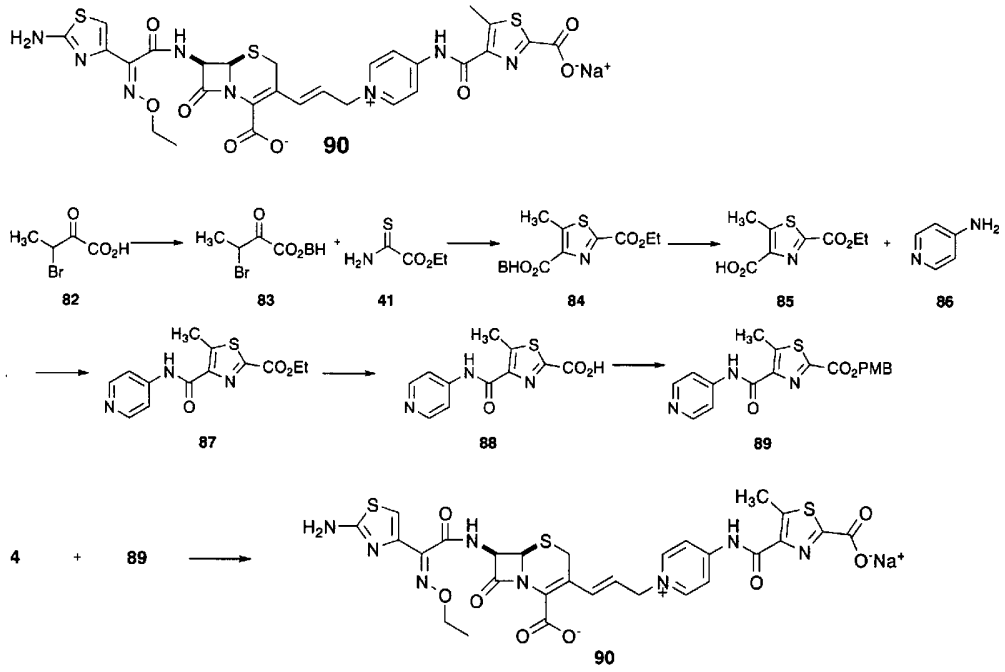
元素分析 $C_{28}H_{24}N_7NaO_8S_3 \cdot 4.9\,H_2O \cdot 0.3\,NaHCO_3$

計算値: C,41.49 ; H,4.20 ; N,11.97 ; S,11.74 ; Na,3.65 (%)

実験値: C,41.37 ; H,4.20 ; N,12.23 ; S,11.79 ; Na,3.77 (%)

実施例191

[化238]



(53) 82→89

化合物46を得る方法と同様にして化合物89を合成した。

83 : H-NMR (CDCl3) δ : 1.81 (3H, d, J = 6.9 Hz) 5.16 (2H, d, J = 6.9 Hz), 6.99 (1 H, s), 7.26 - 7.48 (10H, m).

84 : H-NMR (CDCl3) δ : 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.82 (3H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.14 (1H, s), 7.27 - 7.47 (10H, m).

85 : H-NMR (CDCl3) δ : 1.44 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.89 (3H, s), 4.48 (2H, q, J = 6.9 Hz).

87 : H-NMR (CDCl3) δ : 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.84 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.84 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.47 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 10.6 (1H, brs).

88 : H-NMR (d6-DMSO) δ : 2.87 (3H, s), 8.47 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.79 (2H, d, J = 7.2 Hz)11.7 (1H, brs).

89：H-NMR (d6-DMSO) δ：2.80 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.96 (2H, dd, J = 2.1, 6.6 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 2.1, 6.6 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.44 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 10.6 (1H, brs).

(54) 4＋89→90

化合物5と同様な方法で化合物4(1.27 g)と化合物89(575 mg)から化合物90(335 mg)を得た。

1H-NMR (D_2O) δ：1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.77 (3H, s), 3.64 and 3.71 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.14 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 6.6, 15.6 Hz), 6.91 - 6.96 (2H, m), 8.13 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.57 (2H, d, J = 7.5 Hz).

IR (KBr) cm^{-1}：3418, 2981, 1764, 1616, 1519, 1458, 1369, 1328, 1196, 1165, 1108, 1038.

MS(ESI): $699^+ (M + H)^+$

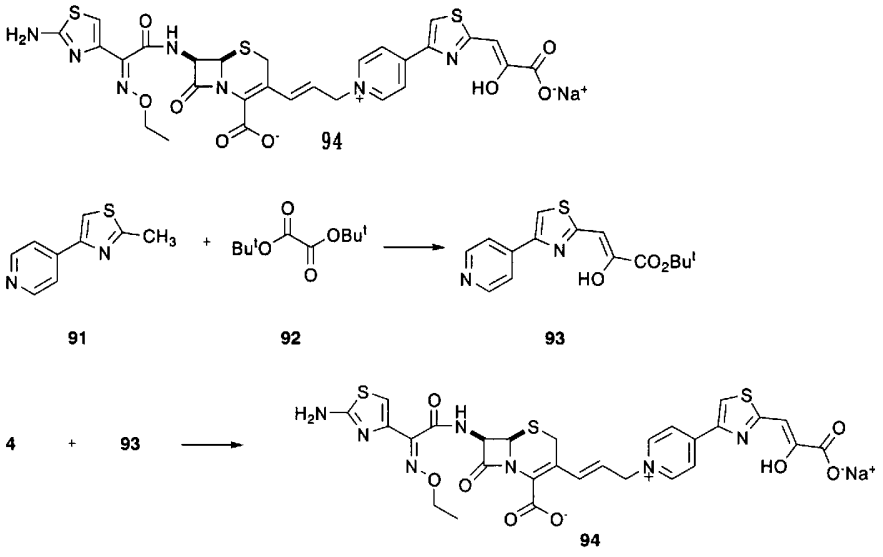
元素分析 $C_{28}H_{25}N_8NaO_8S_3 \cdot 5.2 H_2O$

計算値：C,41.29；H,4.38；N,13.76；S,11.81；Na,2.82 (%)

実験値：C,41.10；H,4.47；N,13.69；S,12.11；Na,2.56 (%)

実施例192

[化239]



（55） 91＋92→93

化合物91(881 mg)のTHF(15 mL)溶液に化合物92(1.11 g)、カリウム-tert-ブトキシド(617 mg)を加え室温で1.5時間攪拌した。化合物92(405 mg) 、カリウム-tert-ブトキシド(224 mg)を追加しさらに30分攪拌した後、THFを減圧留去した。2規定塩酸を加えてpH3.0に調整し、ジイソプロピルエーテルを加えて氷浴中で15分攪拌した後不溶物を濾取、減圧乾燥した。化合物93(1.53 g)を淡茶色固体として得た。

H-NMR (d6-DMSO) δ : 1.54 (9H, s), 6.80 (1H, s), 7.92 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz), 8.47 (1H, brs), 8.64 (2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz).

（56） 4＋93→94

化合物93(457 mg)のDMF(4 mL)の懸濁液にN, O-ビストリメチルシリルアセトアミド(0.37 mL)を加えて室温で15分攪拌した。この反応液に化合物4(1..22 g)、DMF(0.5 mL)、臭化ナトリウム(463 mg)を加えて室温終夜で攪拌した後、DMF(4 mL)を加えて希釈し氷冷攪拌下の5 %食塩水(80 mL)に注加した。同温で20分攪拌した後吸引濾取して減圧乾燥し淡茶色の固体(1.69 g)を得た。この固体を塩化メチレン(3 mL)で溶解し、窒素雰囲気下アニソール(0.98 mL)を加え氷冷し、トリフルオロ酢酸(7.5 mL)を加えて同温で2時間攪拌した。TFA(5 mL)を追加してさらに室温で2.5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した沈殿を濾取した。この固体をアセトニトリル、水、塩酸を用いて溶解しHP20ssを加えて濃縮後、HP20ssカラムクロマトグラフィーに付し、集めた分画を濃縮した。濃縮液をpH8にし、ODSカラムクロマトグラフィーに付して集めた分画を濃縮後凍結乾燥した。化合物94 (208 mg)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (D_2O) δ : 1.24 - 1.29 (3H, m), 3.65 - 3.67 (2H, m), 4.17 - 4.25 (2H, m), 5.24 - 5.26 (3H, m), 5.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.07 - 6.14 (1H, m), 6.89 - 7.02 (2H, m), 8.21 - 8.49 (3H, m), 8.71 - 8.77 (2H, m).

IR (KBr) cm^{-1}: 3408, 1763, 1634, 1605, 1532, 1457, 1389, 1207, 1156, 1090, 1036.

MS(ESI): 684^{+} $(M + H)^{+}$

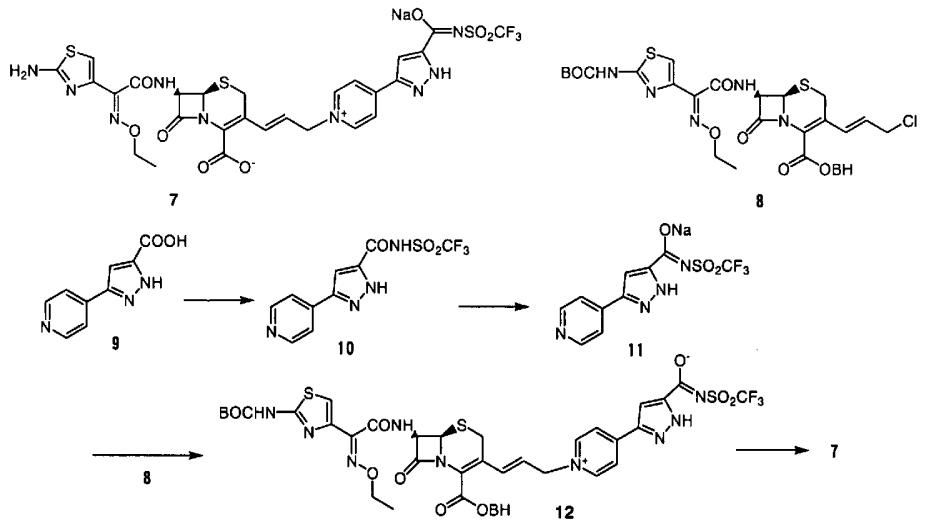
元素分析 $C_{28}H_{24}N_7NaO_8S_3 \cdot 4.9H_2O$

計算値: C,42.36 ; H,4.29 ; N,12.35 ; S,12.12 ; Na,2.90 (%)

実験値: C,42.26 ; H,4.33 ; N,12.32 ; S,12.33 ; Na,3.15 (%)

実施例193

[化240]



(5)9→10

化合物9(946mg,5mmol)をジメチルホルムアミド(8ml)に溶解して、カルボニルジイミダゾール (1.06g, 6.5mmol)を加えて3時間攪拌した。次いでトリフロロメタンスルファミド(745mg, 5mmol)とDBU (0.75ml, 5mmol)を加えて60℃で2時間攪拌した。反応液を氷冷して6N HClで中和し、析出物を濾取、乾燥して化合物10を得た。収量1.33g(67%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.53(1H, s), 8.44(2H, d, J=6.6Hz), 8.86(2H, d, J=6.6Hz).

(6)10→11

化合物10(0.79g,2mmol)をメタノール8ml懸濁して、1Mナトリウムメチラート1.8mlを加えた。反応液を濃縮して11を得、このまま次の反応に用いた。収量0.88g。

(7)11+8→12

化合物8(1.7g、2mmol)をジメチルホルムアミド(6.5ml)に溶解し、化合物11(0.88g、2mmol)と混合し、臭化ナトリウム(617mg、6mmol)を加えて、室温で6時間攪拌した。反応液を5%食塩水(60ml)攪拌下にて注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物12(2.32g)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 1.48(9H, s), 3.67, 3.92(2H, ABq, J =

18.0Hz), 4.15(2H, q, J =7.2Hz), 5.26(2H, d, J=6.4Hz), 5.31(1H, d, J=5.2Hz), 5.95(1H, dd, J =8.0, 5.2Hz), 6.44(1H, dt, J=15.6, 6.4Hz), 6.89(1H, d, J=15.6Hz), 6.93(1H, s), 7.27-7.52(11H, m), 7.96(1H, s), 8.51(2H, d, J=6.4Hz), 8.91(2H, d, J=6.4Hz), 9.74(1H, d, J= 8.0Hz).

(8)12→7

化合物12(2.31g)を塩化メチレン(23ml)とアニソール(2.3ml)に溶解し、-30℃に冷却した。2M$TiCl_4$の塩化メチレン溶液(11ml)を加え1時間攪拌した。反応液を水-イソプロピールエーテルに氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、$NaHCO_3$水で溶解してHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物7を粉末として得た。収量0.94g(48%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.42, 3.50(2H, ABq, J = 16.5Hz), 4.09(2H, q, J =6.9Hz), 5.04(1H, d, J=4.8Hz), 5.22(2H, d, J=6.8Hz), 5.59(1H, dd, J =8.1, 4.8Hz), 5.84(1H, dt, J=15.9, 6.8Hz), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.29(1H, d, J=15.9Hz), 7.52(1H, s), 8.49(2H, d, J=6.8Hz), 8.91(2H, d, J=6.8Hz), 9.53(1H, d, J=8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}: 3420, 1763, 1636, 1533, 1394, 1299, 1203, 1119, 1035, 963, 819, 608.

MS(ESI): 756^+ $(M-Na+2H)^+$

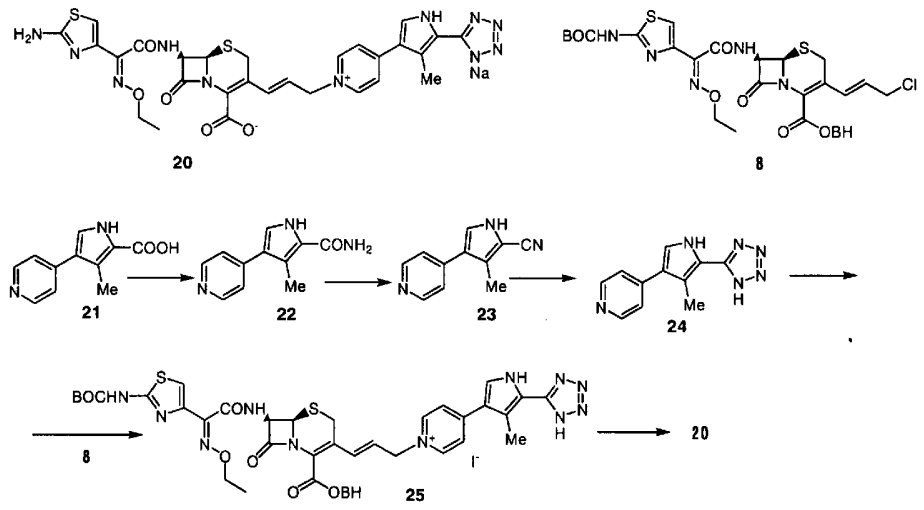
元素分析 $C_{27}H_{23}F_3N_9O_8S_3Na\cdot4.5H_2O\cdot0.1NaHCO_3$

計算値: C,37.53; H,3.73; N,14.54; F,6.57; S,11.09; Na,2.92 (%)

実験値: C,37.45; H,3.84; N,14.56; F,6.40; S,11.36; Na,3.11 (%)

実施例194

[化241]



(14) 21→22

化合物21(3.04g,15mmol)をジメチルホルムアミド(30ml)に懸濁して、カルボニルジイミダゾール (3.51g, 21.7mmol)を加えて2時間攪拌した。反応液を氷冷下で酢酸エチルに注加して、不溶物を濾去した後、28%アンモニア水(15ml)を加えた。反応液に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥、濃縮して22を結晶として得た。収量2.14g(70%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.43(3H, s), 7.06(2H, brs), 7.30(1H, s), 7.41(2H, d, J=6.0Hz), 8.50(2H, d, J=6.0Hz), 11.5(1H, brs).

(15)22→23

化合物22(1.12g,5.6mmol)をピリジン(13ml)に溶解して、無水トリフロロ酢酸 (0.91ml, 6.7mmol)を加えて1.5時間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチルと水の混合液を加え、不溶物を濾去した後、母液を水洗、乾燥、濃縮して23を結晶として得た。収量0.46g(45%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.35(3H, s), 7.06(2H, brs), 7.48(2H, d, J=6.2Hz), 7.63(1H, s), 8.54(2H, d, J=6.2Hz), 12.4(1H, brs).

(16)23→24

化合物23(971mg,5.3mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解して、NaN_3(379mg,5.83mmol)と塩化アンモニウム(312mg,5.83mmol)を加え、4時間後にさらにNaN_3(379mg,5.83mmol)と塩化アンモニウム(312mg,5.83mmol)を加えて115℃で一夜攪拌した。反応液を冷却後、2N HClで中和して析出物を濾取、乾燥して24を結晶として得た。収量8

70mg(73%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2.48(3H, s), 7.50-7.56(2H, m), 8.54(2H, d, J=6.3Hz), 11.9(1H, brs).

(17)24+8→25

化合物8(1.527g、1.8mmol)と化合物24(407mg、1.8mmol)をジメチルスルホキシド(9ml)に溶解して、ヨウ化ナトリウム(809mg、5.4mmol)を加えて5時間攪拌した。反応液を5%食塩水(50ml)攪拌下にて注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物25(2.23g)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.24(3H, t, J = 6.9Hz), 1.47(9H, s), 2.54(3H, s), 3.66, 3.92(2H, ABq, J = 17.3Hz), 4.14(2H, q, J =6.9Hz), 5.18(2H, d, J=6.6Hz), 5.30(1H, d, J=4.8Hz), 5.95(1H, dd, J =8.3, 4,8Hz), 6.43(1H, dt, J=15.6, 6.9Hz), 6.87(1H, d, J=15.6Hz), 6.92(1H, s), 7.25-7.54(11H, m), 8.06(1H, s), 8.18(2H, d, J=7.1Hz), 8.71(2H, d, J=7.1Hz), 9.74(1H, d, J=8.3Hz), 11.80(1H, s), 12.6(1H, brs).

(18)25→20

化合物25(2.22g)を(8)と同様にして化合物20を粉末として得た。収量464 mg(28%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 2.69(3H, s), 3.42, 3.51(2H, ABq, J = 16.5Hz), 4.09(2H, q, J =7.2Hz), 5.04(1H, d, J=5.1Hz), 5.11(2H, d, J=6.9Hz), 5.60(1H, dd, J=8.1, 5.1Hz), 5.84(1H, dt, J=16.1, 6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.27(1H, d, J=16.1Hz), 7.80(1H, s), 8.13(2H, d, J=7.2Hz), 8.64(2H, d, J=7.2Hz), 9.54(1H, d, J=8.1Hz), 12.1(1H, brs).

IR (ATR) cm^{-1}: 3308, 1758, 1633, 1602, 1537, 1385, 1150, 1033.

MS(ESI): 662$^+$ $(M-Na+2H)^+$

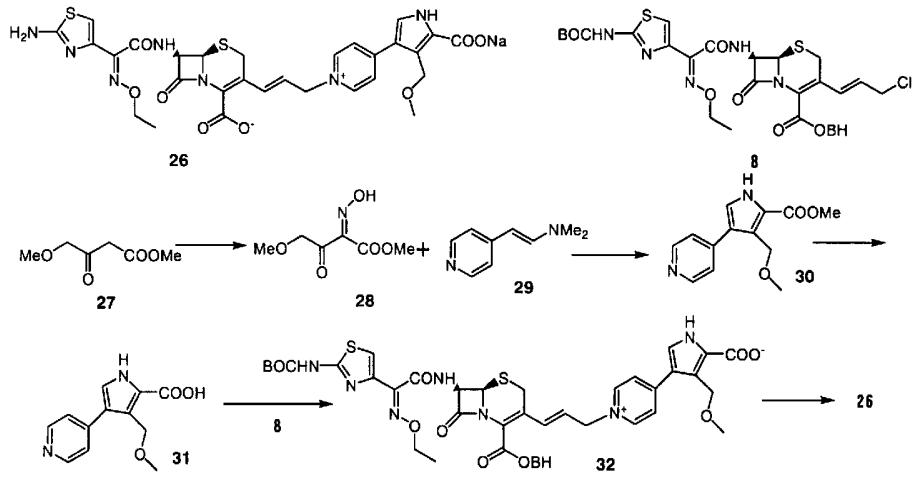
元素分析 $C_{28}H_{26}N_{11}O_5S_2Na\cdot5.0H_2O\cdot0.1NaHCO_3$

計算値: C,43.15; H,4.65; N,19.70; S,8.20; Na,3.23 (%)

実験値: C,43.15; H,4.71; N,19.73; S,8.22; Na,3.28 (%)

実施例195

[化242]



(19) 27→28

化合物27(10.37g,71mmol)を酢酸(12.4ml)に溶解して、氷冷下で亜硝酸ナトリウム(5.63g,82mmol)水溶液(68ml)を滴加する。1時間攪拌後、反応液にエチルエーテルを加えて水洗、乾燥、濃縮する。残渣をヘキサンから結晶化させて28を得た。収量6.72g(54%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.48(3H, s), 3.92(3H, s), 4.55(2H, s), 9.97(1H, brs).

(20) 28+29→30

化合物28(5.51g,31.5mmol)と化合物29(3.11g,21mmol)を酢酸(44ml)に溶解して、亜鉛末(3.1g,47mmol)を加える。2時間攪拌後、反応液に酢酸エチルと炭酸ナトリウム水溶液を加えた。不溶物を濾去し、有機層は水洗、乾燥、濃縮する。残渣をカラムクロマトで精製して30を結晶として得た。収量1.83g(35%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.47(3H, s), 3.93(3H, s), 4.68(2H, s), 7.20(1H, d, J=3.3Hz), 7.53(2H, d, J=6.2Hz), 8.60(2H, d, J=6.2Hz), 9.52(1H, brs).

(21) 30→31

化合物30(1.78g,7.23mmol)をエタノール(14ml)に溶解して、2NNaOH(18ml)を加えて70℃で1.5時間攪拌する。反応液を濃縮して水を加え冷却し、希HClで中和する。析出晶を濾取、乾燥して31を得た。収量1.21g(72%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3.30(3H, s), 4.72(2H, s), 7.67(1H, d, J=3.3Hz), 7.81(2H, d, J=6.0Hz), 8.54-8.75(2H, m), 12.3(1H, brs).

(22)31+8→32

化合物 31(348mg、1.5mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解して、bis-トリメチルシリルトリフロロアテトアミド (0.4ml、1.5mmol)を加えて1時間攪拌する。次いで化合物8(1.18g、1.5mmol)と臭化ナトリウム(463mg、4.5mmol)を加えて6時間攪拌した。反応液を5%食塩水(50ml)攪拌下にて注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物32(1.36g)を粉末として得、そのまま次の反応に用いた。

(23)32→26

化合物32(2.22g)を(8)と同様にして化合物26を粉末として得た。収量149mg(13%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.27(3H, s), 3.41, 3.50(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J =6.9Hz), 5.03(2H, s), 5.04(1H, d, J=5.1Hz), 5.08(2H, d, J=6.9Hz), 5.59(1H, dd, J=8.1, 5.1Hz), 5.82(1H, dt, J=15.9, 6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.25(1H, d, J=15.9Hz), 7.67(1H, s), 8.12(2H, d, J=7.2Hz), 8.65(2H, d, J=7.2Hz), 9.53(1H, d, J=8.1Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3300, 1760, 1633, 1581, 1537, 1393, 1335, 1152, 1034.

MS(ESI): 667^+ $(M-Na+2H)^+$

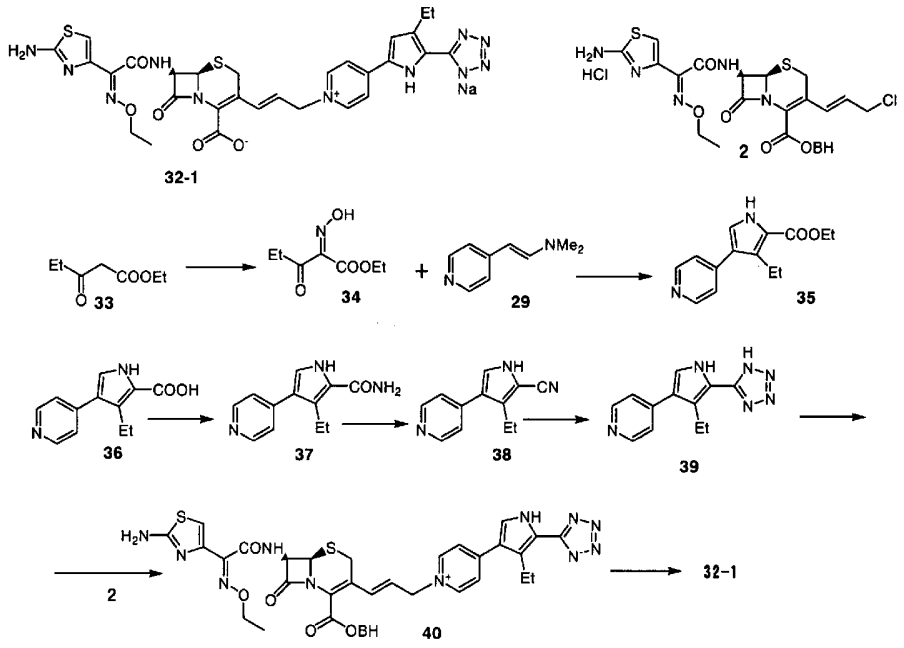
元素分析 $C_{29}H_{28}N_7O_8S_2Na\cdot5H_2O\cdot0.1Na_2HPO_4$

計算値: C,43.87; H,4.84; N,12.35; S,8.08; Na,3.47 (%)

実験値: C,43.78; H,4.71; N,12.43; S,8.14; Na,3.42 (%)

実施例196

[化243]



(24)33→34

化合物33(14.42g,100mmol)から(19)と同様にして34を結晶として得た。収量10.19g(59%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.13(3H, t, J=7.2Hz), 1.36(3H, t, J=7.2Hz), 2.82(2H, q, J=7.2Hz), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 9.09(1H, brs).

(25)34+29→35

化合物34(6.49g,37.5mmol)と化合物29(4.14g,25mmol)から(20)と同様にして35を結晶として得た。収量1.35g(22%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.23(3H, t, J=7.5Hz), 1.40(3H, t, J=7.4Hz), 2.93(2H, q, J=7.5Hz), 4.38(2H, q, J=7.4Hz), 7.09(1H, d, J=3.0Hz), 7.35(2H, d, J=6.2Hz), 8.59(2H, d, J=6.2Hz), 9.44(1H, brs).

(26)35→36

化合物35(1.30g,5.32mmol)から(21)と同様にして36を結晶として得た。収量0.84g(73%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.13(3H, t, J=7.5Hz), 2.92(2H, q, J=7.5Hz), 7.36(1H, d, J=3.3Hz), 7.49(2H, d, J=6.2Hz), 8.54(2H, d, J=6.2Hz), 11.9(1H, brs), 12.4(1H, brs).

(27)36→37

化合物36(0.83g,15mmol) から(14)と同様にして37を結晶として得た。収量0.66g(80%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.10(3H, t, J=7.5Hz), 2.91(2H, q, J=7.5Hz), 7.05(2H, s), 7.25(1H, s), 7.38(2H, d, J=6.2Hz), 8.50(2H, d, J=6.2Hz), 11.4(1H, brs).

(28)37→38

化合物37(652mg,3mmol) から(15)と同様にして38を結晶として得た。収量529mg(89%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.13(3H, t, J=7.5Hz), 2.77(2H, q, J=7.5Hz), 7.45(2H, d, J=5.9Hz), 7.55(1H, d, J=3.3Hz), 8.55(2H, d, J=5.9Hz), 12.5(1H, brs).

(29)38→39

化合物38(463mg,2.3mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解して、NaN_3(764mg,11.8mmol)とトリエチルアミン塩酸塩(1.62g,11.8mmol)を加え、115℃で6時間攪拌した。反応液を冷却後、2N HClで中和して析出物を濾取、乾燥して39を結晶として得た。収量506mg(90%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.11(3H, t, J=7.5Hz), 2.98(2H, q, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=3.0Hz), 7.50(2H, d, J=6.3Hz), 8.54(2H, d, J=6.3Hz), 11.9(1H, brs).

(30)39+2→40

化合物2(1.214g、1.8mmol)を酢酸エチル(20ml)に懸濁させ、炭酸水素ナトリウム水溶液(227mg、2.7mmolを水20mlに溶解)を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、化合物39(432mg、1.8mmol)と混合し、臭化ナトリウム(556mg、5.4mmol)を加えて、室温で7.5時間攪拌した。反応液を5%食塩水(50ml)攪拌下にて注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して化合物40(1.492g)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.17(3H, t, J=7.2Hz), 1.23(3H, t, J=7.2Hz), 3.14(2H, q, J=7.2Hz), 3.65, 3.92(2H, ABq, J=17.7Hz), 4.10(2H, q, J =7.2Hz), 5.18(2H, d, J=6.6Hz), 5.29(1H, d, J=4.8Hz), 5.92(1H, dd, J =8.3, 4,8Hz), 6.43(1H, dt, J=16.5, 6.6Hz), 6.75(1H, s), 6.88(1H, d, J=16.5Hz), 6.92(1H, s), 7.20-7.55(12H, m), 8.06(1H, d, J=3.3Hz), 8.15(2H, d, J=6.6Hz), 8.73(2H, d, J=6.6Hz), 9.65(1H, d, J=8.3Hz), 12.7(1H,

brs).

(31)40→32-1

化合物40(1.48g)を(8)と同様にして化合物32-1を粉末として得た。収量460mg(34%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.15(3H, t, J=7.5Hz), 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.24(2H, q, J = 7.5Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 17.0Hz), 4.09(2H, q, J =7.2Hz), 5.04(1H, d, J=5.1 Hz), 5.11(1H, d, J=5.1Hz), 5.11(2H, d, J=7.2Hz), 5.59(1H, dd, J=8.1, 5.1Hz), 5.84(1H, dt, J=15.9, 7.2Hz), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.27(1H, d, J=15.9Hz), 7.76(1H, s), 8.08(2H, d, J=7.2Hz), 8.64(2H, d, J=7.2Hz), 9.53(1H, d, J=8.1Hz), 12.0(1H, brs).

IR (ATR) cm^{-1}: 3299, 1758, 1632, 1599, 1533, 1354, 1149, 1033.

MS(ESI): 675^+ $(M-Na+2H)^+$

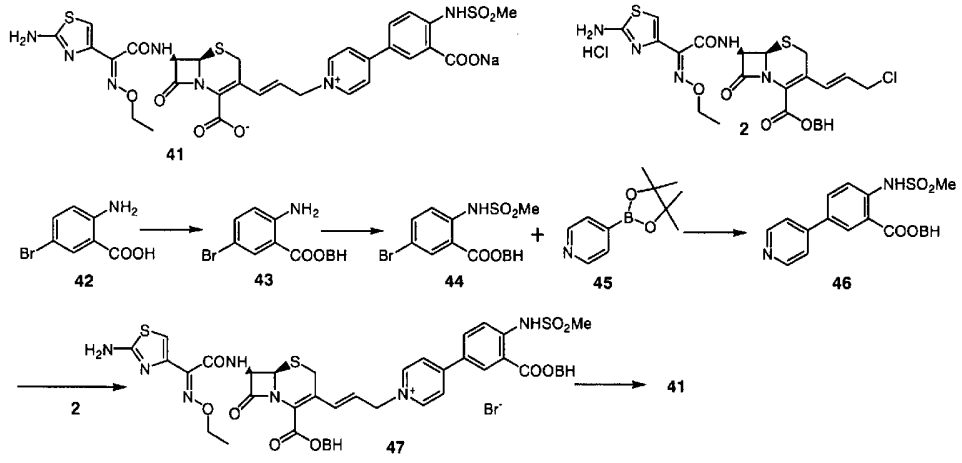
元素分析 $C_{29}H_{26}N_{11}O_5S_2Na\cdot0.1NaCl\cdot4.2H_2O$

計算値: C,44.70; H,4.71; N,19.77; S,8.23; Na,3.25 Cl,0.45(%)

実験値: C,44.75; H,4.61; N,19.70; S,8.23; Na,3.24 Cl,0.63 (%)

実施例197

[化244]



(32)42→43

化合物42(4.32g,20mmol)をテトラヒドロフラン(34ml)に溶解して、ジフェニルジアゾメタンを加えて、加温攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて水洗、乾燥、濃縮する。残渣をカラムクロマト精製して43を得た。収量6.25g(82%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 5.7(2H, brs), 6.56(1H, d, J=6.0Hz), 7.05(1H, s), 7.25-7.45(11H,

m), 8.12(1H, d, J=2.4Hz).

(33)43→44

化合物43(1.5g,3.9mmol)を塩化メチレン(12ml)に溶解して、ピリジン(1.65ml)とメタンスルフォニルクロリド(1.59ml)を分割して加えて還流下攪拌した。反応液に酢酸エチルと2N HClを加えた後、重曹水で中和して水洗、乾燥、濃縮する。結晶性残渣をヘキサン-酢酸エチルで洗浄して44を結晶として得た。収量1.56g(86%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.00(3H, s), 7.09(1H, s), 7.05(1H, s), 7.30-7.46(10H, m), 7.62-7.70(2H, m), 8.29-8.33(1H, m), 10.31(1H, s).

(34)44+45→46

化合物44(1.40g,3mmol)と化合物45(811mg,4mmol)をジオキサン(14ml)に溶解する。K_3PO_4(1.93g,9mmol)と$Pd(PPh_3)_4$(176mg,0.15mmol)を加えて5時間還流する。反応液に酢酸エチルを加えて水洗、乾燥して濃縮する。残渣をカラムクロマトで精製して化合物46を結晶として得た。収量688mg(49%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.07(3H, s), 7.15(1H, s), 7.30-7.46(10H, m), 7.49(2H, d, J=6,0Hz), 7.81-7.91(2H, m), 8.48(1H, d, J=1.8Hz), 8.70(2H, d, J=6,0Hz),10.51(1H, s).

(35)46+2→47

化合物2(919mg、1.4mmol)と化合物46(625mg、1.4 mmol) から(30)と同様にして化合物47(1.492g)を粉末として得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J=7.2Hz), 3.32(3H, s), 3.65, 3.91(2H, ABq, J=17.6Hz), 4.10(2H, q, J =7.2Hz), 5.30(1H, d, J=4.8Hz), 5.32(2H, d, J=6.9Hz), 5.93(1H, dd, J =8.4, 4.8Hz), 6.45(1H, dt, J=15.5, 6.9Hz), 6.75(1H, s), 6.92(1H, s), 6.92(1H, d, J=15.5Hz), 7.12(1H, s), 7.23-7.66(22H, m), 7.85(1H, d, J=9.0Hz), 8.35(1H, dd, J =9.0, 2.6Hz), 8.56(2H, d, J=6.9Hz), 8.70(1H, d, J=2.6Hz), 9.01(2H, d, J=6.9Hz), 9.65(1H, d, J=8.4Hz), 10.4(1H, s) .

(36)47→41

化合物47(1.5g)を塩化メチレン(8ml)とアニソール(1.5ml)に溶解し、0℃に冷却し、TFA 7.5mlを加えた。混合液を0℃で攪拌した後、イソプロピールアルコール 40mlの混合液に氷冷下で攪拌しながら注加した。析出した沈殿物を濾取し、飽和$NaHCO_3$水で

溶解させた。溶液をHP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物41を粉末として得た。収量497mg(46%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J=6.9Hz), 2.97(3H, s), 3.42, 3.50(2H, ABq, J=16.8Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 5.05(1H, d, J=5.0Hz), 5.22(2H, d, J=6.9Hz), 5.60(1H, dd, J =8.4, 5.0Hz), 5.85(1H, dt, J=15.9, 6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.29(1H, d, J=15.9Hz), 7.57(1H, d, J=9.0Hz), 8.07(1H, dd, J=9.0, 2.6Hz), 8.40(2H, d, J=7.2Hz), 8.59(1H, d, J=2.6Hz), 8.87(2H, d, J=7.2Hz), 9.53(1H, d, J=8.4Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3315, 1760, 1615, 1531, 1487, 1354, 1298, 1144, 1034, 969.

MS(ESI): 727^+ $(M-Na+2H)^+$

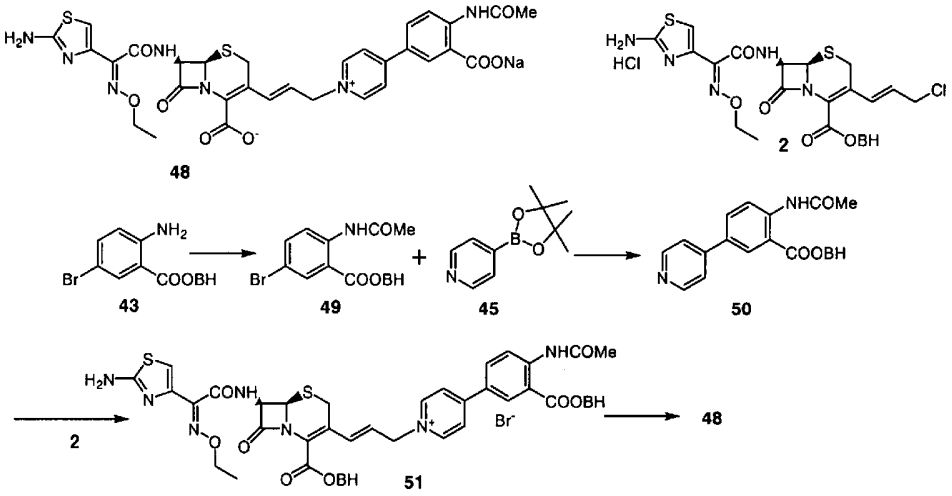
元素分析 $C_{30}H_{28}N_7O_9S_3Na \cdot 0.1NaHCO_3 \cdot 0.1NaCl \cdot 3.6H_2O$

計算値: C,43.62; H,4.29; N,11.83; S,11.61; Na,3.33 Cl,0.43(%)

実験値: C,43.39; H,4.35; N,11.93; S,12.24; Na,3.16 Cl,0.54 (%)

実施例198

[化245]



(37)43→49

化合物43(1.58g,4.1mmol)を塩化メチレン(13ml)に溶解して、ピリジン(0.5ml,6.2mmol)とアセチルクロリド(0.44ml,6.2mmol)を加えて、攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えた後、中和して水洗、乾燥、濃縮する。結晶性残渣をヘキサンで洗浄して49を

結晶として得た。収量1.56g(89%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.19(3H, s), 7.08(1H, s), 7.28-7.45(10H,m), 7.64(1H, dd, J=9.3, 2.4Hz),8.29(1H, d, J=2.4Hz), 8.65(1H, d, J=9.3Hz), 10.90(1H, s).

(38)49＋45→50

化合物49(1.27g,3mmol)と化合物45(801mg,4mmol)から(34)と同様にして化合物50を結晶として得た。収量589mg(46%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.23(3H, s), 7.14(1H, s), 7.30-7.47(10H, m), 7.50(2H, d, J=6.3Hz), 7.84(1H, dd, J=8.9, 2.3Hz), 8.48(1H, d, J=2.3Hz), 8.68(2H, d, J=6.3Hz), 8.87(1H, d, J=8.9Hz), 11.04(1H, s).

(39)50＋2→51

化合物2(857mg、1.3mmol)と化合物50(537mg、1.3mmol) から(30)と同様にして化合物51(1.723g)を粉末として得、そのまま次の反応に用いた。

(40)51→48

化合物51(1.72g)を(36)と同様にして化合物48を粉末として得た。収量419mg(33%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J=6.9Hz), 2.11(3H, s), 3.42, 3.50(2H, ABq, J=16.5Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 5.05(1H, d, J=5.1Hz), 5.24(2H, d, J=6.8Hz), 5.59(1H, dd, J =8.0, 5.1Hz), 5.86(1H, dt, J=16.1, 6.8Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.30(1H, d, J=16.1Hz), 8.07(1H, dd, J=8.6, 2.7Hz), 8.42(2H, d, J=7.2Hz), 8.64(1H, d, J=8.6Hz), 8.65(1H, d, J=2.7Hz), 8.91(2H, d, J=7.2Hz), 9.53(1H, d, J =8.0Hz), .

IR (ATR) cm^{-1}: 3313, 1763, 1584, 1499, 1370, 1288, 1161, 1035, 829.

MS(ESI): 691$^+$ $(M-Na+2H)^+$

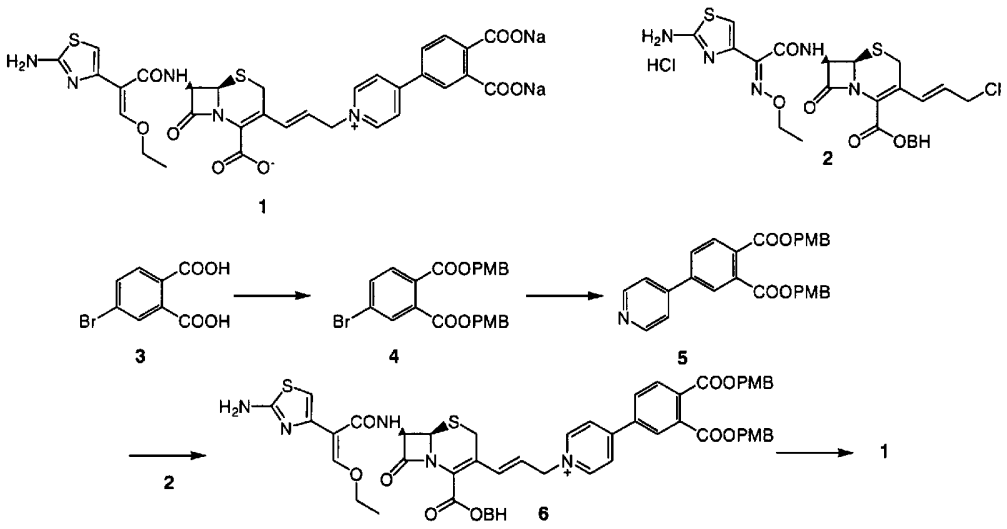
元素分析 $C_{30}H_{28}N_7O_9S_3Na\cdot0.2NaHCO_3\cdot4.2H_2O$

計算値: C,46.48; H,4.58; N,12.16; S,7.95; Na,3.42 (%)

実験値: C,46.48; H,4.68; N,12.36; S,8.00; Na,3.35 (%)

実施例199

[化246]



(1)3→4

4-ブロモフタル酸3(735mg, 3.00mmol)をジメチルホルムアミド(7.50ml)に溶解し、炭酸カリウム(912mg, 6.60mmol)とパラメトキシベンジルブロマイド(1.33g, 6.60mmol)を加え、3時間撹拌した。精製水(7.50ml)を加え、酢酸エチルで有機層を抽出した。抽出した有機層を精製水、及び飽和食塩水洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル系で溶離し、化合物4を得た。775mg(53%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.80 (6H, s), 5.15 (2H, s), 5.16(2H, s), 6.89(4H, m), 7.29 (4H, m), 7.61 (2H, m), 7.78(1H, m).

(2)4→5

化合物4を1,4-ジオキサンに溶解させ、燐酸三カリウム(987mg, 4.65mmol)、4-ピリジルボロン酸ピナコールエステル(414mg, 2.02mmol)及び、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(89mg, 0.0775mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、120℃で35分間攪拌した。精製水を加え、酢酸エチルにより水層から抽出し、有機層を精製水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル系で溶離し、化合物5を得た。501mg(67%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.80 (6H, s), 5.20 (4H, s), 6.89(4H, m), 7.30(4H, m), 7.29 (4H, m), 7.55 (2H, d, J = 5.1Hz), 7.76(1H, dd, J = 8.1, 1.5Hz), 7.86(1H, d, J = 8.1Hz),

7.95(1H, d, J = 1.5Hz).

(3)5+2→6→1

化合物2(1.38g、2.04mmol)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(257mg、3.06mmolを水10mlに溶解)を加え、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で脱水後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、化合物5(465mg,0.9634mmol)と混合し、臭化ナトリウム(297mg、2.89mmol)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末化合物6(1.10g)を得た。化合物6(1.10g)をジクロロメタン(6.0ml)に溶解し、アニソール(1.00ml)を加え、-30℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(3ml)を滴下し、1時間15分攪拌した。反応液をジイソプロピルエーテル/2-プロパノールの混合溶媒(1/1, 40ml)に注加し、析出した固体をろ取した。この固体を精製水(40ml)に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて、pHを7.2とした。この溶液をろ過し、HP-20SSカラムクロマトグラフィー及び、ODSクロマトグラフィーに付し水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物1を粉末として得た。収量273mg(34%)。

^{1}H- NMR (D_2O) : 1.17(3H, t, J = 6.9Hz), 3.54(2H, s), 4.13(2H, q, J = 6.9Hz), 5.15(1H, d, J = 4.5Hz), 5.16(2H, d, J = 6.9Hz), 5.70(1H, d, J = 4.5Hz), 6.00(1H, dt, J = 17.1, 6.9Hz), 6.84(1H, s), 6.86(1H, d, J = 17.1Hz), 7.50(1H, d, J = 6.0Hz), 7.80(1H, d, J = 6.0Hz), 7.89(1H, s), 8.18(2H, d, J = 7.2Hz), 8.68(2H, d, J = 7.2Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3407, 2324, 1762, 1636, 1609, 1584, 1532, 1463, 1396, 1300.

MS(ESI): 679^+ $(M-2Na+4H)^+$

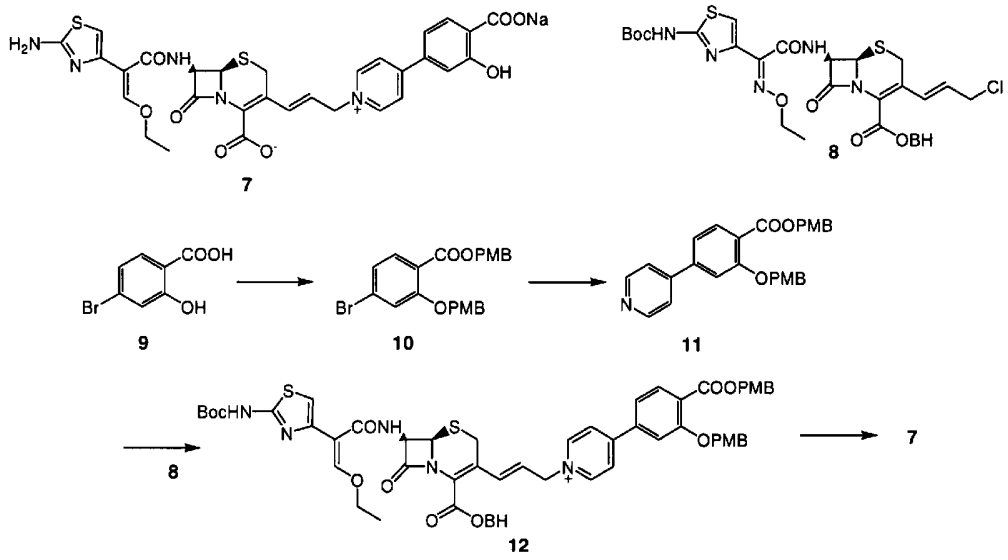
元素分析 $C_{30}H_{24}N_6O_{22}S_2Na_2 \cdot 5.3H_2O \cdot 0.3(NaHCO_3)$

計算値: C, 43.15; H, 4.17; N, 9.97; S, 7.60; Na, 6.27 (%)

実験値: C, 43.02; H, 4.35; N, 10.43; S, 7.75; Na, 5.92 (%)

実施例200

[化247]



(4) 9→10

化合物9(4.24g, 19.5mmol)をジメチルホルムアミド(42.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(5.94g, 43.0mmol)とパラメトキシベンジルブロマイド(8.65g, 643.0mmol)を加え、一昼夜撹拌した。精製水を加え、酢酸エチルで水層から抽出した。抽出した有機層を精製水、及び飽和食塩水洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル系で溶離し、化合物10を得た。1.22g(53%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) :3.81 (3H, s), 3.82(3H, s), 5.05 (2H, s),5.24 (2H, s), 6.82-6.90(4H, m), 7.11 (1H, dd, J = 1.8, 8.1Hz), 7.18(1H, d, J = 1.8Hz), 7.25-7.34(4H, m), 7.69(1H, d, J = 8.1Hz).

(5) 10→11

化合物10(1.22g, 2.67mmol)を1,4-ジオキサン(12.0ml)に溶解させ、燐酸三カリウム(987mg, 4.65mmol)、4-ピリジルボロン酸ピナコールエステル(1.22g, 2.67mmol)及び、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(154mg, 0.134mmol)を加え、2時間加熱還流した。精製水を加え、酢酸エチルにより水層から抽出し、有機層を精製水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル系で溶離し、化合物11を得た。651mg(54%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) :3.81 (3H, s), 3.82(3H, s), 5.17 (2H, s),5.29 (2H, s), 6.86(2H, d, J = 9.0Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.24-7.27(2H, m), 7.32(2H, d, J = 9.0Hz), 7.36(2H, d, J = 9.0Hz), 7.62(2H, d, J = 6.3Hz), 7.94(1H, d, J = 8.4Hz), 8.71(2H, d, J = 6.3Hz).

(6)11＋8→12→7

化合物8(1.06g、1.43mmol)と化合物11(652mg, 1.43mmol)をジメチルホルムアミド(4.5ml)に溶解させ、臭化ナトリウム(442mg4.29mmol)を加え、6時間攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(45ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末として化合物12 (1.80g)を得た。化合物12(1.80g)をジクロロメタン(18.0ml)に溶解し、アニソール(1.80ml)を加え、-30℃に冷却した。2M四塩化チタン(ジクロロメタン溶液)を滴下し(5.70ml)、50分攪拌した。反応液を精製水(50ml)に注加し、ジイソプロピルエーテル(50ml)を加え析出した固体をろ取した。この固体を精製水(50ml)に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpHを7.3とし、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物7を粉末として得た。収量284mg(26%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.42, 3.50(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.04(1H, d, J = 4.8Hz), 5.27(2H, d, J = 6.9Hz), 5.59(1H, dd, J = 4.8, 8.1Hz), 5.86(1H, dt, J = 15.3, 4.8Hz), 6.72(1H, s), 7.21(2H, s), 7.25(1H, dd, J = 1.8, 7.8Hz), 7.31(1H, d, J = 15.3Hz), 7.32(1H, d, 1.8Hz), 7.84(1H, d, J = 8.1Hz), 8.46(2H, d, J = 6.9Hz), 8.97(2H, d, J = 6.9Hz), 9.52(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 2324, 1762, 1634, 1525, 1425, 1376.

MS(ESI): 651^+ $(M-Na+2H)^+$

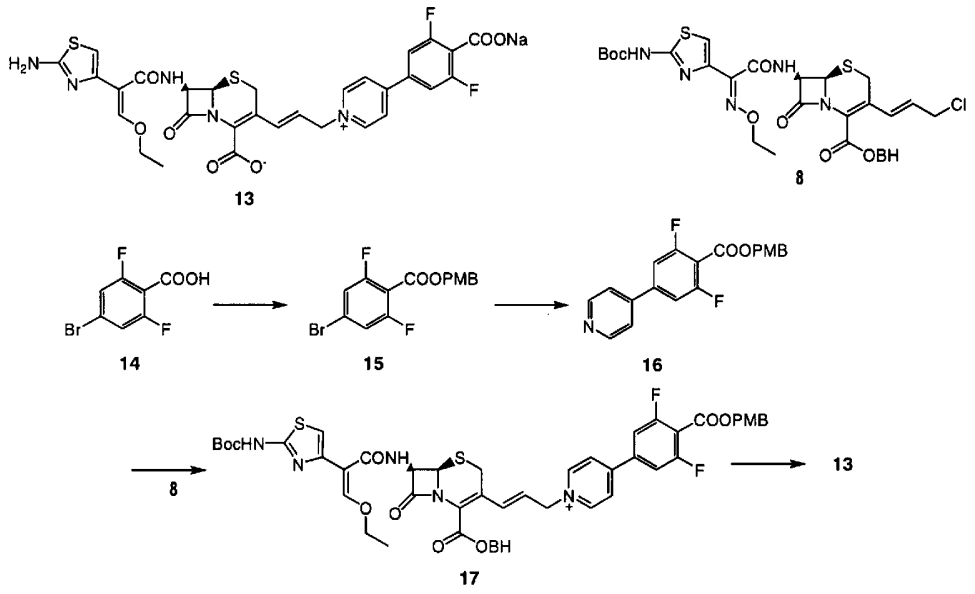
元素分析 $C_{29}H_{25}N_6O_8S_3Na\cdot4.3H_2O\cdot0.2(NaHCO_3)$

計算値: C, 45.73; H, 4.44; N, 10.96; S, 8.36; Na, 3.60 (%)

実験値: C, 45.64; H, 4.42; N, 11.08; S, 8.64; Na, 3.53 (%)

実施例201

[化248]



(7)14→15

化合物14(2.37g, 10.0mmol)をジメチルホルムアミド(25.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.52g, 11.0mmol)を加え、パラメトキシベンジルブロマイド(2.21g, 11.0mmol)を加え、2時間撹拌した。精製水(25ml)を加え、酢酸エチルで水層から抽出した。抽出した有機層を精製水、及び飽和食塩水洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、得られた個体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、化合物15を白色個体として得た。2.51g(70%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) :3.82 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.14(1H, d, J = 7.2Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.7Hz).

(8)15→16

化合物15(2.42g, 6.77mmol)を1,4-ジオキサン(25.0ml)に溶解させ、燐酸三カリウム(4.31g, 20.4mmol)、4-ピリジルボロン酸ピナコールエステル(1.80g, 8.80mmol)及び、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(391mg, 0.339mmol)を加え、3時間加熱還流した。精製水(25ml)を加え、酢酸エチルにより水層から抽出し、有機層を精製水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル系で溶離し、化合物16を黄白色ガム状物質として得た。2.35g(98%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) :3.82 (3H, s), 5.36 (2H, s),6.92 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.12(2H, d, J

= 8.4Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.45(2H, dd, J = 1.8, 4.5Hz), 8.72(2H, dd, J = 1.8, 4.5Hz).

(9)16＋8→17→13

化合物8(1.48g、2.00mmol)と化合物16(711mg, 2.00mmol)をジメチルホルムアミド(6.0ml)に溶解させ、臭化ナトリウム(617mg, 6.00mmol)を加え、5時間攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(80ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末として化合物17 (2.19g)を得た。化合物17 (2.19g)をジクロロメタン(22.0ml)に溶解し、アニソール(2.20ml)を加え、-30℃に冷却した。2M四塩化チタンのジクロロメタン溶液(8.00ml)を滴下し、75分攪拌した。反応液を精製水(80ml)に注加し、ジイソプロピルエーテル(80ml)を加え析出した固体をろ取した。この固体を精製水(20ml)に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpHを7.3とし、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物13を粉末として得た。収量274mg(17%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.41, 3.49(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.04(1H, d, J = 5.1Hz), 5.27(2H, d, J = 6.9Hz), 5.59(1H, dd, J = 5.1, 8.1Hz), 5.86(1H, dt, J = 15.9, 4.8Hz), 6.72(1H, s), 7.22(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 8.53(2H, d, J = 7.2Hz), 9.05(2H, d, J = 7.2Hz), 9.53(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1763, 1611, 1531, 1411, 1375, 1032.

MS(ESI): 671^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

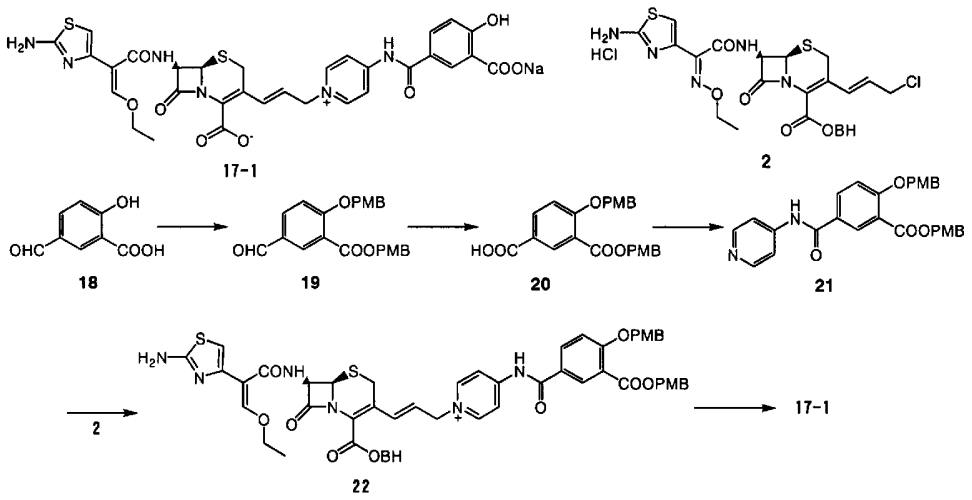
元素分析 $C_{29}H_{23}F_2N_6O_7S_2Na\cdot5.2H_2O\cdot0.1(NaHCO_3)$

計算値: C, 43.98; H, 4.25; N, 10.57; S, 8.07; Na, 3.18; F, 4.78 (%)

実験値: C, 43.83; H, 4.23; N, 10.57; S, 8.37; Na, 3.32; F, 4.71 (%)

実施例202

[化249]



(10)18→19

化合物18(4.98g, 30.0mmol)をジメチルホルムアミド(50.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(9.12g, 66.0mmol)とパラメトキシベンジルブロマイド(13.3g, 66.0mmol)を加え、一昼夜撹拌した。精製水(50.0ml)を加え、酢酸エチルで水層から抽出した。有機層を精製水、及び飽和食塩水洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、得られた個体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、化合物19を白色個体として得た。収量3.22g(91%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) :3.78 (6H, s), 5.23 (4H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.92(2H, d, J =8.7Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.46(1H, d, J = 8.7 Hz), 8.07(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.19(1H, d, J = 2.1Hz), 9.90(1H, s).

(11)19→20

化合物19(7.84g, 19.3mmol)を2-メチル-2-プロパノール(60.0ml)に懸濁し、2-メチル-2-ブテン(20.0ml)、精製水(25ml)を加えた。反応液を0℃に冷却し、亜塩素酸ナトリウムを5分かけて滴下し、24時間攪拌した。1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(190ml, 190mmol)と酢酸エチルを加え攪拌した。析出した固体をろ取し、化合物20を白色固体として得た。収量5.83g(13.8mmol).

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) :3.76 (6H, s), 5.18 (2H, s), 5.21(2H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.92(2H, d, J =8.7Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.46(1H, d, J = 8.7Hz), 8.06(1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 8.21(1H, d,

J = 2.4Hz).

(12)20→21

化合物20(5.83g, 13.8mmol)、4-アミノピリジン(1.30g, 13.8mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(193mg, 15.2mmol)をジクロロメタン(60.0ml)に懸濁させた。1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(2.91g, 15.2mmol)を加え、2日間攪拌した。精製水(60ml)を加え、ジクロロメタンを留去し、析出した固体をろ取し、化合物21を白色固体として得た。収量(6.51g, 95%).

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) :3.76 (6H, s), 5.20(2H, s), 5.23(2H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.91(2H, d, J =8.7Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.41 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.76(2H, d, J = 6.3Hz), 8.17(1H, dd, J = 9.0, 2.1), 8.28(1H, d, J = 2.1Hz), 8.45(2H, d, J = 6.3Hz).

(13)21+2→22→17-1

化合物2(2.02g、3.00mmol)を酢酸エチル(21ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(378mg、4.50mmolを水21mlに溶解)を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で脱水後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(9ml)に溶解し、化合物21(1.45g,3.00mmol)と混合し、臭化ナトリウム(926mg、9.00mmol)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(100ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末として化合物22(3.38g)を得た。化合物22 (3.38g)にアニソール(3.30ml)を加え、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(16.5ml)を滴下し、2時間攪拌した。反応液を2-プロパノール/ジイソプロピルエーテルの混合溶媒(1/1, 90ml)に注加し、析出した固体をろ取した。この固体を精製水(20ml)に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて、pHを7.3とした。この溶液をろ過し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物17-1を粉末として得た。収量1.10g(46% in 2steps)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.23(3H, t, J = 7.2Hz), 3.42, 3.51(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.15(2H, q, J = 7.2Hz), 5.03(1H, d, J = 4.8Hz), 5.10(2H, d, J = 6.9Hz), 5.60(1H, dd, J = 4.8, 7.8Hz), 5.81(1H, dt, J = 15.0, 4.8Hz), 6.716(1H, d, J = 8.7Hz), 6.721(1H, s),

7.22(2H, s), 7.25(1H, d, J = 15.0Hz), 7.89(1H, dd, J = 8.7, 2.7Hz), 8.31(2H, d, J = 6.6Hz), 8.50(1H, d, J = 2.7Hz), 8.72(2H, d, J = 6.6Hz), 9.54(1H, d, J = 7.8Hz), 11.52(1H, br).

IR (ATR) cm^{-1}:3566, 1749, 1594, 1514, 1375, 1203.

MS(ESI): 694^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

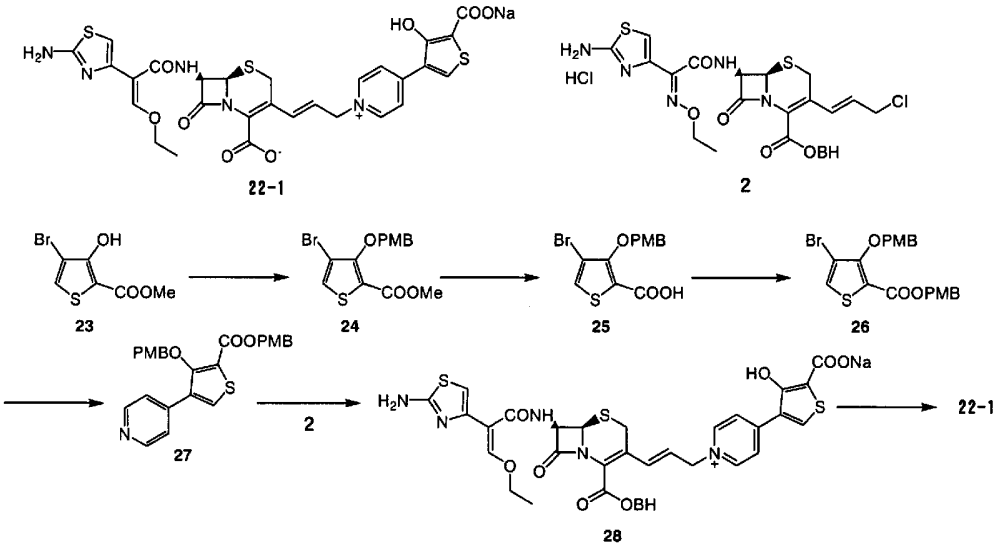
元素分析 $C_{30}H_{26}N_7O_9S_2Na\cdot3.8H_2O\cdot0.1(NaHCO_3)$

計算値: C, 45.62; H, 4.29; N, 12.37; S, 8.09; Na, 3.19 (%)

実験値: C, 45.63; H, 4.34; N, 12.53; S, 8.11; Na, 3.14 (%)

実施例203

[化250]



(14)23→24

化合物23(4.74g, 20.0mmol)をジメチルホルムアミド(47.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.04g, 22.0mmol)を加え、パラメトキシベンジルブロマイド(4.42g, 22.0mmol)を加え、2時間撹拌した。精製水(50.0ml)を加え、酢酸エチルで水層から抽出した。抽出した有機層を精製水、及び飽和食塩水洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、化合物24を緑色油状物質として得た。収量7.54g(quant.).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) :3.82 (3H, s), 3.88(3H, s), 5.14 (2H, s), 6.91 (2H, dd, J = 2.1, 6.6Hz), 7.39(1H, s), 7.45 (2H, dd, J = 2.1, 6.6Hz).

(15)24→25

化合物24(7.54g, 21.1mmol)をメタノール(75.0ml)とテトラヒドロフラン(25.0ml)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(53ml, 105.5mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。メタノール及びテトラヒドロフランを留去し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層のpHを1とし、酢酸エチルで水層から抽出し、精製水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、析出した固体をヘキサンで洗浄し、化合物25黄色固体として得た。収量6.20g(86%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) :3.82 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.41(2H, d, J = 8.7Hz), 7.52(1H, s).

(16)25→26

化合物2 5(6.20g, 18.2mmol)をジメチルホルムアミド(60.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(2.76g, 20.0mmol)を加え、パラメトキシベンジルブロマイド(4.02g, 20.0mmol)を加え、3時間撹拌した。精製水(60.0ml)を加え、酢酸エチルで水層から抽出した。抽出した有機層を精製水、及び飽和食塩水洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、析出した固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し化合物26を茶褐色の固体として得た。収量4.87g(58%).

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) :3.75 (3H, s), 3.77(3H, s), 5.02(2H, s), 5.26(2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.96(2H, d, J =8.7Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.04(1H, s).

(17)26→27

化合物26(2.32g, 5.00mmol)とトリメチル(4-ピリジル)チン(1.45g, 6.00mmol)をトルエン(23.0ml)に懸濁させ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(578mg, 0.50mmol)を加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物27を黄色油状物質として得た。収量1.57g(68%).

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) :3.72 (3H, s), 3.77(3H, s), 4.91(2H, s), 5.28(2H, s), 6.78 (2H, d, J = 8.7Hz), 6.97(2H, d, J =8.7Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.55 (2H, dd, J = 1.8, 4.5Hz), 8.24(1H, s), 8.56(2H, dd, J = 1.8, 4.5Hz).

(18)27＋2→28→22-1

化合物2(1.35g、2.00mmol)を酢酸エチル(15ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(252mg、3.00mmolを水15mlに溶解)を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で脱水後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、化合物27(923mg,2.00mmol)と混合し、臭化ナトリウム(617mg、6.00mmol)を加えて、室温で6時間攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(60ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末として化合物28(2.05g)を得た。化合物28 (1.91g)にアニソール(2.00ml)を加え、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(10.0ml)を滴下し、1時間攪拌した。反応液を2-プロパノール/ジイソプロピルエーテルの混合溶媒(1/1, 90ml)に注加し、析出した固体をろ取した。この固体を精製水(60ml)に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて、pHを7.3とした。この溶液をろ過し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物22-1を粉末として得た。収量510mg(32%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.42, 3.50(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.04(1H, d, J = 4.8Hz), 5.16(2H, d, J = 6.6Hz), 5.59(1H, dd, J = 4.8, 8.1Hz), 5.81(1H, dt, J = 15.9, 6.6Hz), 6.71(1H, s), 7.21(2H, s), 7.26(1H, d, J = 15.9Hz), 8.60(1H, s), 8.75(2H, d, J = 6.9Hz), 8.84(2H, d, J = 6.9Hz), 9.52(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (ATR) cm^{-1}:3324, 1759, 1633, 1599, 1566, 1538, 1384.

MS(ESI): 656^+ $(M-Na+2H)^+$

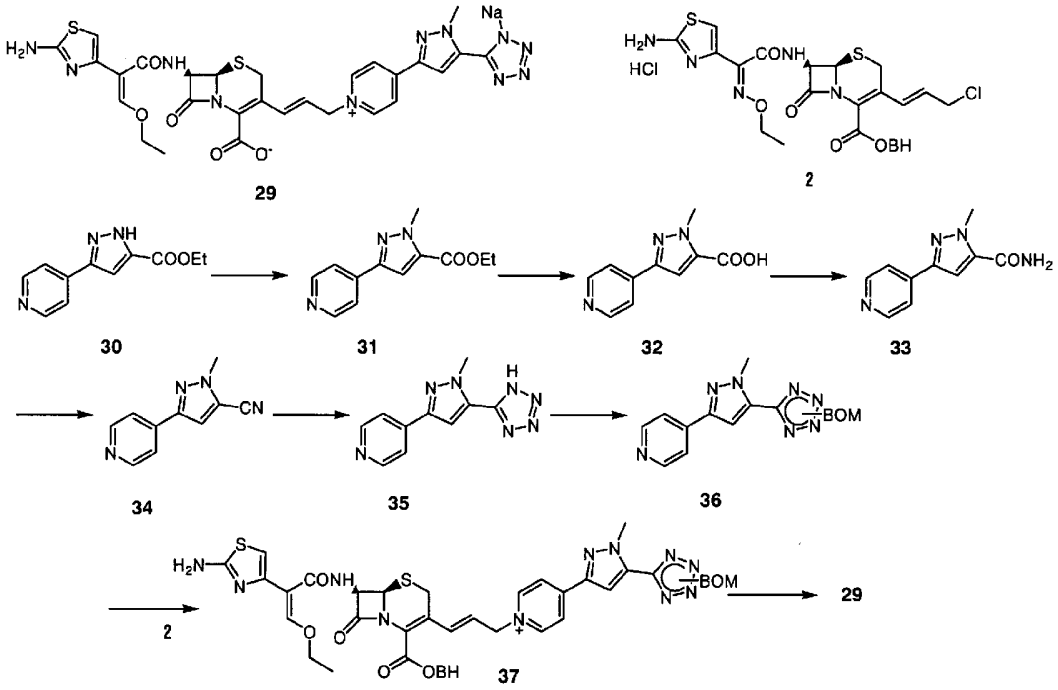
元素分析 $C_{27}H_{23}N_6O_8S_3Na\cdot5.7\,H_2O\cdot0.11(NaHCO_3)$

計算値: C, 41.18; H, 4.40; N, 10.63; S, 12.17; Na, 3.23 (%)

実験値: C, 40.91; H, 4.47; N, 10.89; S, 12.45; Na, 3.51 (%)

実施例204

[化251]



(19)30→31

化合物30(6.52g,30.0mmol)をジメチルホルムアミド(65.0ml)に懸濁させ、t-ブトキシカリウム(4.04g, 36.0mmol)を加え、25分間撹拌した。次いでヨウ化メチル(3.69g, 1.62ml)を加え、1時間撹拌した。反応液に精製水(65.0ml)を加え、酢酸エチルで有機層を抽出した。抽出した有機層を精製水、及び飽和食塩水洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄を行い、31を白色固体として得た。収量4.13g(60%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 4.39 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.265(1H, s), 7.74 (2H, dd, J = 1.8, 4.8Hz), : 8.64 (2H, dd, J = 1.8, 4.8Hz).

(20)31→32

化合物31(3.50g, 15.1mmol)をテトラヒドロフラン(16.5ml)とメタノール(16.5ml)に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液(2規定, 23.0ml)を加えて室温で30分攪拌後、さらに加熱還流した。反応液を冷却して、pHを5.0としテトラヒドロフランとメタノールを留去した。析出した固体をろ取し、32を白色固体として得た。収量2.62g(85%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 4.16 (3H, s), 7.50(1H, s), 7.74 (2H, dd, J = 1.8, 4.8Hz), 8.60 (2H, dd, J = 1.8, 4.8Hz).

(21)32→33

化合物32(2.36g, 11.6mmol)をジメチルホルムアミド(25.0ml)に懸濁させ、カルボニルジイミダゾール(2.10g, 12.8mmolを加え室温で70分間攪拌した。次いで28% NH_3水溶液(15.0ml)を加え、撹拌した後、精製水(25ml)を加えた。析出した固体をろ取し、33を白色固体として得た。収量(2.0g, 86%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 4.13 (3H, s), 7.43(1H, s), 7.65 (1H, br), 7.69 (2H, dd, J = 1.5, 4.5Hz), 8.05(1H, br), 8.61 (2H, dd, J = 1.5, 4.5Hz).

(22)33→34

化合物33(1.93g, 9.54mmol)をテトラヒドロフラン(20.0ml)に懸濁させ、ピリジン(2.23g, 28.6mmol)とトリフルオロ酢酸無水物(2.60g, 12.4mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。精製水(20.0ml)を加え、酢酸エチルにより水層から抽出した。有機層を精製水及び、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにより脱水した。硫酸マグネシウムをろ過し、有機層を濃縮し、34を得た。収量(1.72g, 98%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 4.10 (3H, s), 7.78 (2H, dd, J = 1.5, 4.8Hz), 7.84(1H, s), 8.64 (2H, dd, J = 1.5, 4.8Hz).

(23)34→35

化合物34(1.70g, 9.22mmol)、塩化アンモニウム(543mg, 10.1mmol)とアジ化ナトリウム(660mg,10.1mmol)をジメチルホルムアミ(17ml)に懸濁させ、110℃で3時間半攪拌した。精製水20mlを加え、pHを4.3に調整した。析出した固体をろ取し化合物35を得た。収量2.15g(quant.)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 4.28 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 6.0Hz), 8.68 (2H, d, J = 6.0Hz).

(24)35→36

化合物35(905mg, 4.00mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、水素化ナトリウム(106mg,4.40mmol)を加え、0℃で攪拌した。次いでベンジルクロロメチルエーテル(689mg, 4.40mmol)を加え、3時間攪拌した。さらに水素化ナトリウム(192mg, 8.00mmol)とベンジルクロロメチルエーテル(1.25g, 8.00mmol)を加え、1時間半攪拌した。反応液に精製水(10.0ml)を加え、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水と飽和

食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過し、酢酸エチルを留去した。得られたガム状物質をヘキサンで洗浄し、化合物36を得た。収量763mg(55%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)

Major isomer :4.27(3H, s), 4.74(2H, s), 6.21(2H, s), 7.30-7.38 (5H, m), 7.66 (1H, s), 7.89 (2H, dd, J = 6.0Hz), 8.63 (2H, dd, J = 1.2, 6.3Hz).

Minor isomer : 4.15(3H, s), 4.69(2H, s), 6.05(2H, s), 7.30-7.38 (5H, m), 7.56 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 4.8Hz), 8.65 (2H, d, J = 4.8Hz).

(25)36+2→37→29

化合物2(1.38g、2.04mmol)を酢酸エチル(10ml)に懸濁させ、氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液(257mg、3.06mmolを水10mlに溶解)を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で脱水後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、速やかにジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、化合物36(709mg,2.04mmol)と混合し、臭化ナトリウム(630mg、6.12mmol)を加えて、室温で2時間半攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(100ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末として化合物37 (1.89g)を得た。化合物37 (1.88g)をジクロロメタン(20.0ml)に溶解し、アニソール(2.00ml)を加え、-30℃に冷却した。2M四塩化チタンのジクロロメタン溶液(8.00ml)を滴下し、1時間15分攪拌した。反応液を精製水(60ml)に注加し、析出した固体をろ取した。この固体を精製水(6ml)に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて、pHを7.3とした。この溶液をろ過し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し、濃縮液を凍結乾燥して化合物29を粉末として得た。収量239mg(15%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.21(3H, t, J = 6.9Hz), 3.41, 3.50(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.17(2H, q, J = 6.9Hz), 4.32(3H, s), 5.03(1H, d, J = 5.1Hz), 5.22(2H, d, J = 6.6Hz), 5.57(1H, dd, J = 7.8, 5.1Hz), 5.85(1H, dt, J = 15.9, 5.1Hz), 6.71(1H, s), 7.21(2H, s), 7.28(1H, d, J = 15.9Hz), 7.57(1H, s), 8.48(2H, d, J = 6.0Hz), 8.92(2H, d, J = 6.0Hz), 9.47(1H, d, J = 7.8Hz).

IR (ATR) cm^{-1}:3334, 2324, 1757, 1634, 1602, 1537, 1478, 1362.

MS(ESI): 662^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

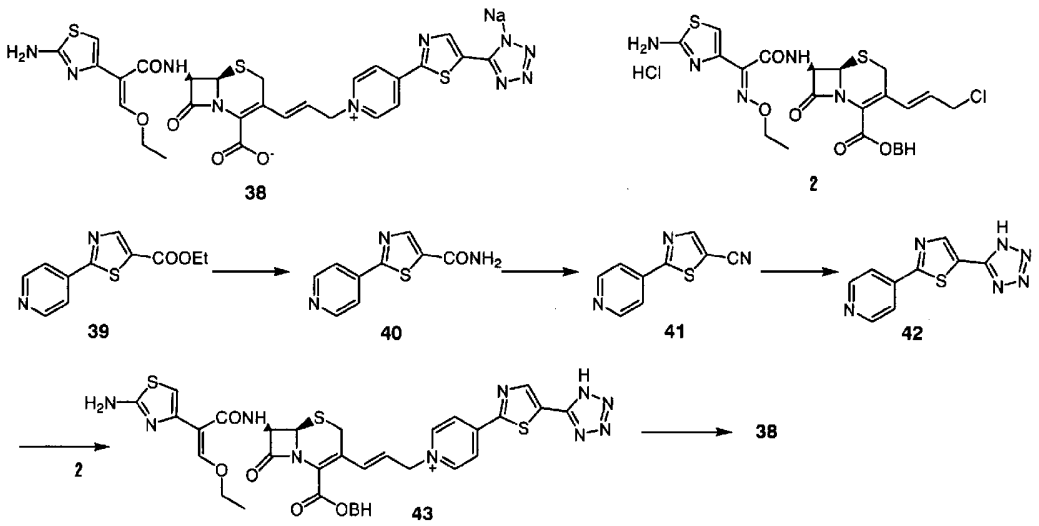
元素分析 $C_{27}H_{25}N_{12}O_5S_2Na \cdot 6.6\,H_2O \cdot 0.1(NaHCO_3)$

計算値: C, 40.09; H, 4.75; N, 20.70; S, 7.90; Na, 3.11 (%)

実験値: C, 40.16; H, 4.60; N, 20.46; S, 8.14; Na, 3.28 (%)

実施例205

[化252]



(26)39→40

化合物39(4.69g,20mmol)を28%アンモニア水(70ml)に懸濁させ、60℃で1.5時間加温撹拌した。析出物を濾取、水洗、乾燥して40を得た。収量3.1g(76%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.74(1H, br),8.01(3H, dd, J = 1.8, 4.8Hz), 8.45(1H, s), 8.75(2H, dd, J = 1.8, 4.8Hz).

(27)40→41

化合物40(3.0g, 14.6mmol)をピリジン(36.5ml)に溶解させ、無水トリフロロ酢酸(4.54ml, 32.1mmol)を滴加した。反応液を60℃で2時間攪拌した後、濃縮した。反応液にクロロホルムと水を加えて抽出した。有機層は水洗、乾燥、濃縮して残渣を得た。イソプロパノールで洗浄し、固体をろ取して41を得た。収量2.50g(92%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.96(2H, dd, J = 1.5, 4.5Hz),8.77(2H, dd, J = 1.5, 4.5Hz), 9.07(1H, s).

(28)41→42

化合物41(562mg, 3mmol)から(23)と同様にして42を得た。収量(669mg, 97%)

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 8.02(2H, dd, J = 1.8, 4.5Hz), 8.74 (1H, s), 8.81(2H, dd, J = 1.8, 4.5Hz), 9.07(1H, s).

(29)42＋2→43→38

化合物2(1.68g、2.5mmol)と化合物42(576mg,2.5mmol)から(25)と同様にして化合物43 (2.48g)を得て、次いで化合物38を粉末として得た。収量103mg(5%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.43, 3.51(2H, ABq, J = 17.1Hz), 4.09(2H, q, 6.9Hz), 5.06(1H, d, J = 4.8Hz), 5.33(2H, d, J = 6.9Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.7, 4.8Hz), 5.86(1H, dt, J = 15.9, 6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.27(1H, d, J = 15.9Hz), 7.44(1H, d, J = 8 .1Hz), 8.37(1H, s), 8.63(2H, d, J = 6.9Hz), 9.09 (2H, d, J = 6.9Hz), 9.55(1H, d, J = 8.7Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1761, 1634, 1532

MS(ESI): 667$^+$ $(M-Na+2H)^+$

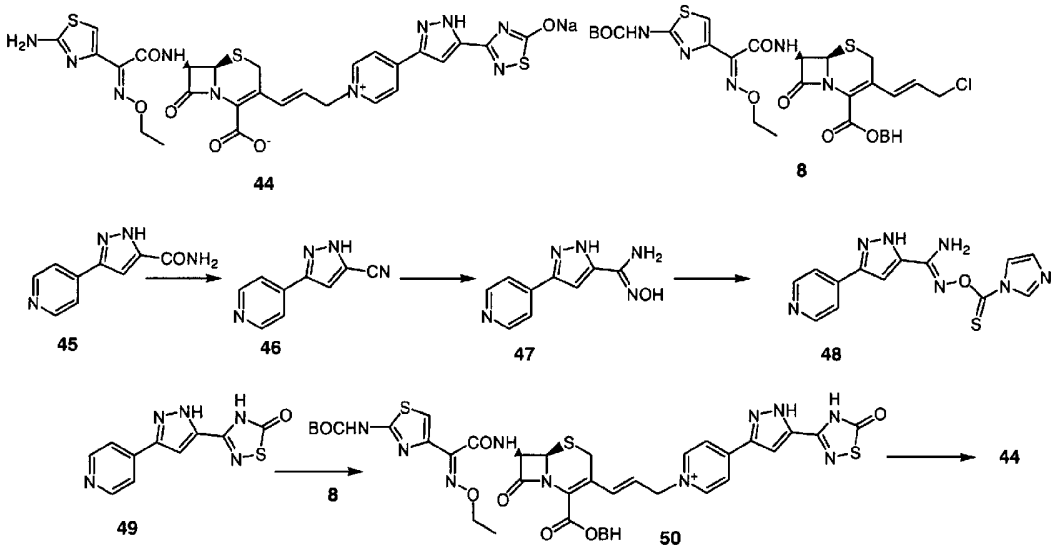
元素分析 $C_{26}H_{22}N_{11}O_5S_3Na \cdot 5.7\,H_2O \cdot 0.5(NaHCO_3)$

計算値: C, 38.24; H, 4.10; N, 18.51; S, 11.56; Na, 4.14 (%)

実験値: C, 38.27; H, 4.13; N, 18.36; S, 11.50; Na, 4.27 (%)

実施例206

[化253]



(30)45→46

化合物45(5.65g, 30mmol)をピリジン(60ml)に溶解させ、氷冷下、メタンスルホニルクロリド(13.9ml, 180mmol)を滴加した。反応液を60℃で2時間撹拌した後、濃縮した。反応液に酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層は水洗、乾燥、濃縮して残渣を得た。ヘキサン-エチルエーテルで洗浄し、固体をろ取して46を得た。収量3.38g(66%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 7.70(1H, s), 7.79(2H, dd, J = 1.8, 4.8Hz), 8.71(2H, dd, J = 1.8, 4.8Hz), 14.8(1H, br).

(31)46→47

ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.78g, 40mmol)をジメチルスルホキシド(8ml)に溶解し、トリエチルアミン(5.57ml, 40mmol)を加えて攪拌した。不溶物を濾去した母液に化合物46(1.36g, 8mmol)を加えて、75℃で加温攪拌した。反応液に水を加えて中和して、析出物をろ取、乾燥して47を得た。収量1.2g(68%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) ピークが非常にブロード状であり解読不能

(32)47→48

化合物47(610mg, 3mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に溶解し、チオカルボニルジイミダゾール(588mg, 3.3mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、析出物をろ取、乾燥して48を得た。収量773mg(77%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) ピークが非常にブロード状であり解読不能

(33)48→49

化合物48(723mg, 2.3mmol)をテトラヒドロフラン(7.5ml)に溶解し、BF_3・Et_2O(1.45ml, 11.5mmol)を加えて室温から60℃で7時間攪拌した。反応液に水を加えて、析出物をろ取、乾燥して49を得た。収量353mg(62%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) ピークが非常にブロード状であり解読不能

(34)49＋8→50→44

化合物 8(987mg、1.3mmol)と化合物49(328mg,1.3mmol)から(9)と同様にして化合物50 (1.27g)を得て、次いで化合物44を粉末として得た。収量273mg(25%)。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.44, 3.51(2H, ABq, J = 17.1Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.23(2H, d, J = 7.2Hz), 5.60(1H, dd, J

= 8.1, 4.8Hz), 5.86(1H, dt, J = 15.6, 7.2Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.6Hz), 7.48(1H, s), 8.48(2H, d, J = 6.6Hz), 8.92 (2H, d, J = 6.6Hz), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3397, 1761, 1636, 1603, 1535, 1391

MS(ESI): 681^{+} $(M-Na+2H)^{+}$

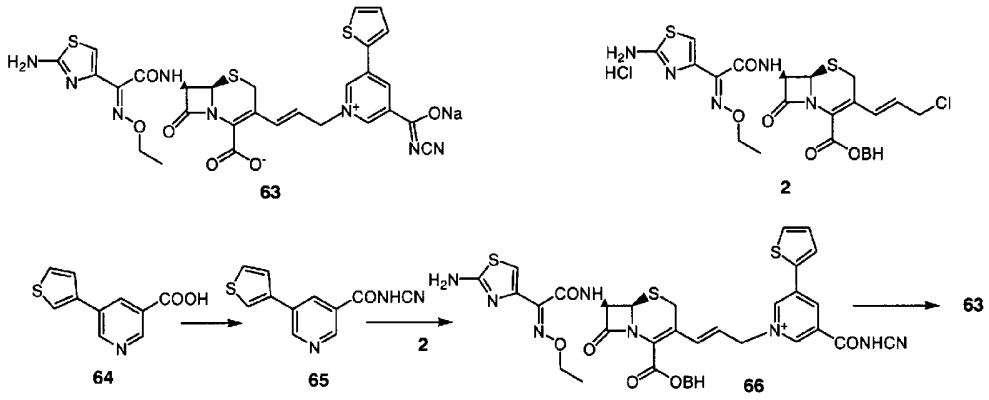
元素分析 $C_{27}H_{23}N_{10}O_6S_3Na \cdot 4.4\,H_2O \cdot 0.5(NaHCO_3)$

計算値: C, 40.08; H, 3.95; N, 17.00; S, 11.67; Na, 4.19 (%)

実験値: C, 40.09; H, 4.10; N, 17.17; S, 11.52; Na, 4.26 (%)

実施例207

[化254]



(42)64→65

化合物64(615mg, 3mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に懸濁して、カルボニルジイミダゾール(535mg, 3.3mmol)を加えた後、ナトリウムシアナミド(211mg, 3.3mmol)を加えて室温で6.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、希塩酸で中和した。析出物をろ取、乾燥して65を得た。収量529mg(77%)。

^{1}H-NMR (d_6 DMSO) ・7.25 (1H, dd, J = 5.1, 3.7 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 5.1, 1.2 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 3.7, 1.2 Hz), 8.52 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.16 (1H, d, J = 2.1 Hz).

(43)65＋2→66→63

化合物2(1.35g、2mmol)と化合物65(459mg,2mmol)から(25)と同様にして化合物66 (1.32g)を得て、次いで化合物63を粉末として得た。収量322mg(21%)。

^{1}H-NMR (d_6 DMSO) ・1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.44 (2H, ABq, J = 17.4 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.38 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.58 (1H, dd, J = 8.1, 5.0 Hz), 5.90 (1H, dt, J = 15.6, 6.6 Hz), 6.71 (1H, s), 7.20 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J = 3.7, 5.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 15.6Hz), 7.89 (1H, d d, J = 5.0, 1.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 3.7, 1.0 Hz), 8.91 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.43 (1H, s), 9.52 (1H, d, J = 8.1 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}:3325, 2164, 1751, 1582, 1530, 1373.

MS(ESI): 664^+ $(M-Na+2H)^+$

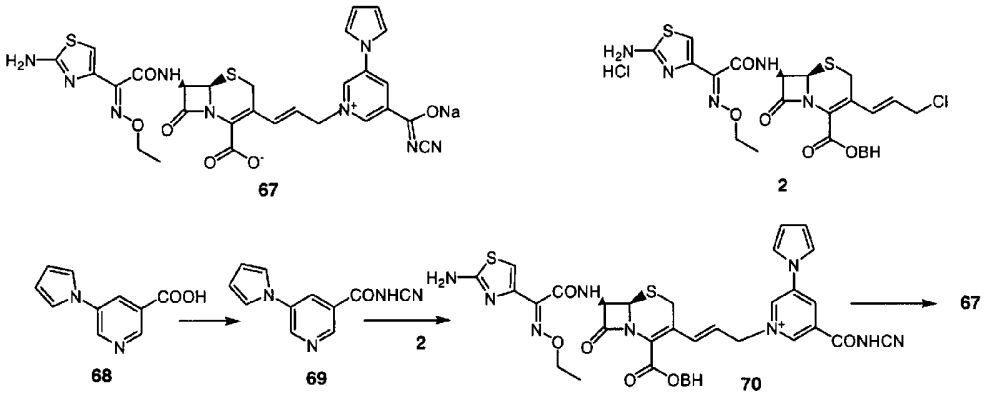
元素分析 $C_{28}H_{23}N_8O_6S_3Na\cdot4.4H_2O$

計算値: C, 43.90; H, 4.18; N, 14.63; S, 12.56; Na, 3.00 (%)

実験値: C, 43.92; H, 3.95; N, 14.66; S, 12.40; Na, 3.07 (%)

実施例208

[化255]



(44)68→69

化合物68(621mg, 3mmol) から(42)と同様にして化合物69を得た。収量608mg(96%)。

^{1}H-NMR (d_6 DMSO) ・6.37 (2H, t, J = 2.2 Hz), 7.56 (2H, t, J = 2.2 Hz), 8.44 (1H, d d, J = 2.6, 1.9 Hz), 8.88 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.14 (1H, d, J = 2.6 Hz).

(45)69＋2→70→67

化合物2(1.35g、2mmol)と化合物69(424mg,2mmol)から(25)と同様にして化合物70 (1.68g)を得て、次いで化合物67を粉末として得た。収量343mg(23%)。

^{1}H-NMR (d_6 DMSO) ・1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.44 (2H, ABq, J = 16.8 Hz), 4.08 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.35-5.37 (2H, m), 5.58 (1H, dd, J = 8. 0, 4.9 Hz), 5.91 (1H, dt, J = 15.9, 7.0 Hz), 6.43 (2H, t, J = 2.1 Hz), 6.71 (1H, s), 7. 20 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.71 (2H, t, J = 2.1 Hz), 8.93 (1H, s), 9.21 (1 H, s), 9.46 (1H, s), 9.52 (1H, d, J = 8.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}:3336, 2167, 1754, 1584, 1530, 1505, 1375.

MS(ESI): 648^+ $(M-Na+2H)^+$

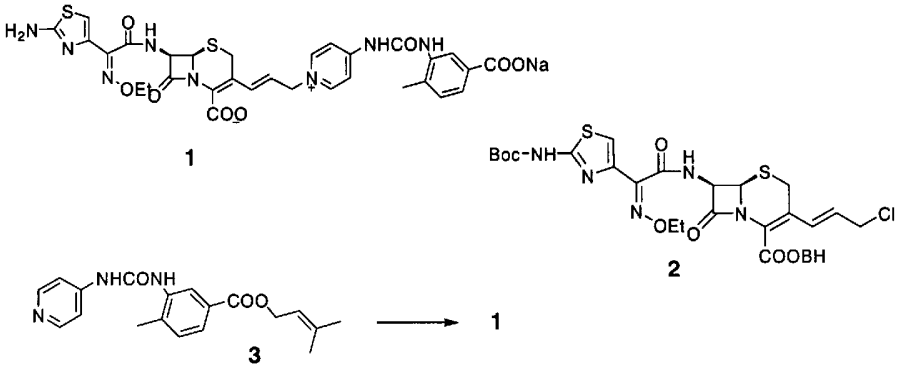
元素分析 $C_{28}H_{24}N_9O_6S_2Na\cdot4.60\,H_2O\cdot0.1$(NaCl)

計算値: C , 44.34; H, 4.41; N, 16.62; S, 8.46; Na, 3.33 (%)

実験値: C, 44.36; H, 4.31; N, 16.39; S, 8.64; Na, 3.60 (%)

実施例209

[化256]



(1) 2+3→1

化合物2(802mg, 1.00mmol)と化合物3(339mg, 1.00mmol)をジメチルホルムアミド(2.0 ml)に溶解させ、臭化ナトリウム(309mg, 3.00mmol)を加え、3時間攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末(1.11g)を得た。無定形粉末(1.10g)をジクロロメタン(8.0ml)に溶解させ、アニソール(1.00ml)を加え、-15℃に冷却した。2M 四塩化チタン(ジクロロメタン溶液, 4.90ml)を加え、1.5時間攪拌した。反応液を冷却下、Et_2O(30ml)および0.3N-HCl(30ml)の混合液に滴下し、析出した固体をろ取した。この固体に水、アセトニトリル、2N-HClを加えて溶解させ、HP-20SSを加え濃縮し、HP-20SSカラムクロマトグラ

フィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを集め撹拌しながら2N-NaOHを注意深く加え、pHが10を超えた時点でドライアイスを加え、pHを5以下にした。溶液を減圧下濃縮し、凍結乾燥して化合物1を粉末として得た。収量138mg(19%)。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 6.6Hz), 2.28(3H, s), 3.44, 3.53(2H, ABq, J = 17.7Hz), 4.25(2H, q, J = 6.6Hz), 5.03(2H, d, J = 6.6Hz), 5.25(1H, d, J = 4.5Hz), 5.81(1H, d, J = 4.5Hz), 6.04(1H, dt, J = 14.1, 6.6Hz), 6.84(1H, d, J = 14.1Hz), 6.98(1H, s), 7.33(1H, d, J = 7.5Hz), 7.66(1H, d, J = 7.5Hz), 7.81(2H, d, J = 6.6Hz), 7.84(1H, s), 8.38(2H, d, J = 6.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3387, 1764, 1611, 1530, 1382.

MS(FAB): 729^+ $(M+Na+H)^+$

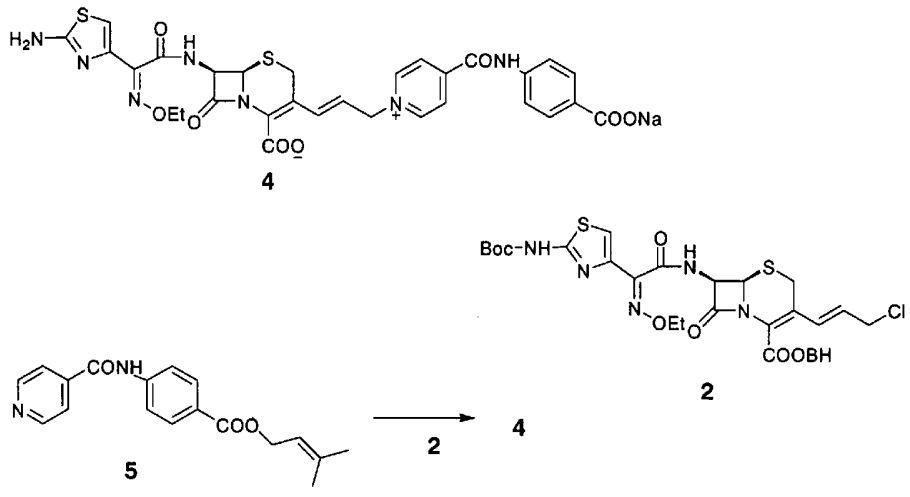
元素分析 $C_{31}H_{29}N_8O_8S_2Na \cdot 5.5H_2O \cdot 0.8NaHCO_3 \cdot 0.3NaCl$.

計算値: C,41.85; H,4.51; N,12.28; S,7.03; Na,5.29; Cl,1.17 (%)

実験値: C,41.76; H,4.43; N,12.30; S,7.07; Na,5.40; Cl,1.18 (%)

実施例210

[化257]



(2) 2+5→4

化合物2(802mg, 1.00mmol)と化合物5(310mg, 1.00mmol)から(1)と同様にして化合物4を粉末として得た。収量170mg(24%, 2steps)。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 7.2Hz), 3.65(2H, s), 4.24(2H, q, J = 7.2Hz), 5.26(1H, d, J = 4.5Hz), 5.40(2H, d, J = 6.9Hz), 5.82(1H, d, J = 4.5Hz), 6.12(1H, d, J = 15.0, 6.9Hz), 6.97(1H, s), 6.97(1H, d, J = 15.0Hz), 7.66(2H, d, J = 8.1Hz), 7.90(2H, d, J = 8.1Hz), 8.42(2H, d, J = 5.4Hz), 9.04(2H, d, J = 5.4Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1764, 1668, 1604, 1532, 1382.

MS(FAB): 722$^+$ $(M+2Na)^+$

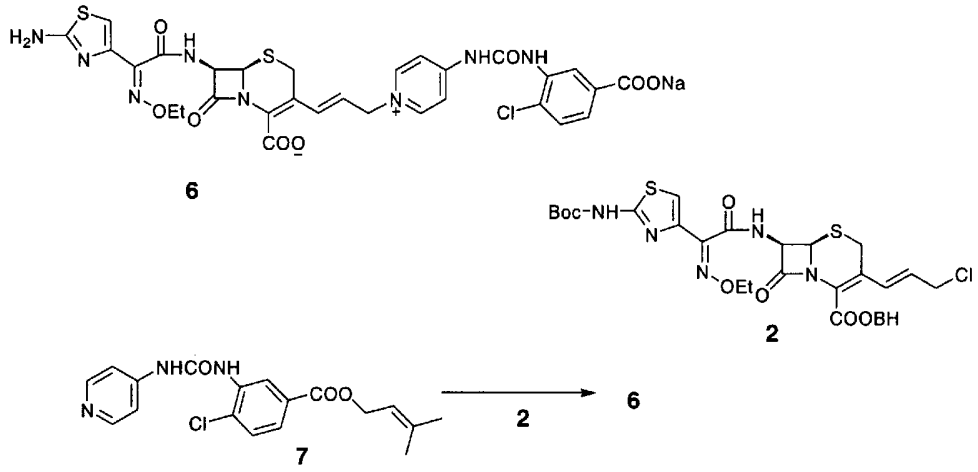
元素分析 $C_{30}H_{26}N_7O_8S_2Na\cdot4.9H_2O\cdot0.1NaHCO_3\cdot0.1NaCl$.

計算値: C,45.07; H,4.51; N,12.22; S,7.99; Na,3.44; Cl,0.44 (%)

実験値: C,45.15; H,4.45; N,12.28; S,7.64; Na,3.49; Cl,0.51 (%)

実施例211

[化258]



(3) 2+7→6

化合物2(802mg, 1.00mmol)と化合物7(360mg, 1.00mmol)から(1)と同様にして化合物6を粉末として得た。収量459mg(61%, 2steps)。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.28(3H, t, J = 7.2Hz), 3.62, 3.66(2H, ABq, J = 16.8Hz), 4.23(2H, q, J = 7.2Hz), 4.96(2H, d, J = 6.9Hz), 5.24(1H, d, J = 4.8Hz), 5.80(1H, d, J = 4.8Hz), 6.02(1H, dt, J = 15.0, 6.9Hz), 6.87(1H, d, J = 15.0Hz), 6.96(1H, s), 7.39(1H, d, J = 8.1Hz), 7.53(1H, d, J = 8.1Hz), 7.66(2H, d, J = 6.6Hz), 8.20(1H, s), 8.27(2H, d, J = 6.6Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3412, 1765, 1609, 1570, 1520, 1379, 1195, 1165.

MS(FAB): 749^{+} $(M+Na+H)^{+}$

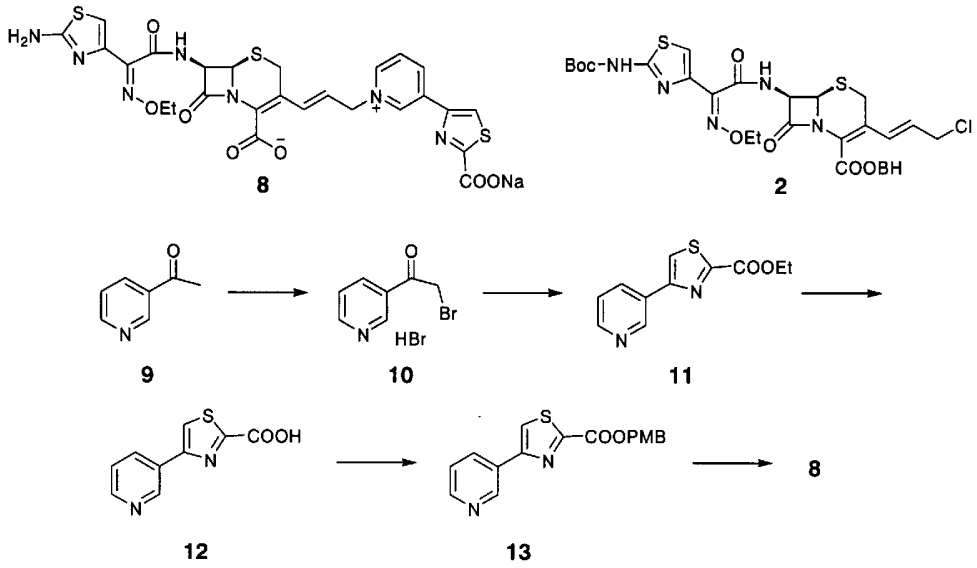
元素分析 $C_{30}H_{26}ClN_8O_8S_2Na \cdot 4.2H_2O \cdot 0.3NaHCO_3$.

計算値: C,42.81; H,4.11; N,13.18; S,7.54; Na,3.52; Cl,4.17 (%)

実験値: C,42.86; H,4.12; N,13.25; S,7.45; Na,3.54; Cl,4.02 (%)

実施例212

[化259]



(4) 9→10

化合物9(1.21g, 10.0mmol)に30%HBr-AcOH(11ml)を加えて溶解させ、冷却下、臭素(564μl, 11.0mmol)を滴下した。室温まで昇温し、1時間攪拌した。懸濁液をあらかじめ冷却しておいたEt_2O(60ml)に加え、固体をろ取した。減圧乾燥し、化合物10を得た。収量2.90g(quant)。

^{1}H-NMR (DMSO) : 5.05(2H, s), 7.82(1H, dd, J = 7.8, 5.1Hz), 8.58(1H, d, J = 7.8Hz), 8.94(1H, d, J = 5.1Hz), 9.28(1H, s)

(5) 10→11

化合物10(2.80g, 10.0mmol)とエチルチオオキサメート(1.40g, 10.0mmol)をEtOH(45ml)に懸濁させ95℃で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣に飽和$NaHCO_3$水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶離し、化合物11を得た。収量2.06g(88%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.48(3H, t, J = 7.2Hz), 4.53(2H, q, J = 7.2Hz), 7.42(1H, dd, J = 7.9, 5.0Hz), 7.87(1H, s), 8.33(1H, dd, J = 7.9, 2.1Hz), 8.63(1H, dd, J = 5.0, 2.1Hz), 9.16(1H, d, J = 2.1Hz).

(6) 11→12

化合物11(1.95g, 8.32mmol)をエタノール(40ml)に溶解させ、2N-NaOH(8.3ml)を加え、65℃で30分間攪拌した。エタノールを留去した後に、2N-HCl(8.3ml)を加え、析出したものをろ取し、減圧乾燥して、化合物12を得た。収量1.69g(99%)

^{1}H-NMR (DMSO) : 7.53(1H, m), 8.36(1H, ddd, J = 8.1, 2.4, 1.8Hz). 8.60(1H, dd, J = 4.8, 1.8Hz), 8.64(1H, s), 9.21(1H, dd, J = 2.4, 0.9Hz)

(7) 12→13

化合物12 (1.69g, 8.20mmol)をジメチルホルムアミド(12ml)に溶解させ、パラメトキシベンジルアルコール(1.02ml, 8.20mmol)、WSCD(1.89g, 9.84mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(301mg, 2.46mmol)を加え、室温で29時間攪拌した。精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン系で溶離し、化合物13を得た。収量1.59g(59%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.82(3H, s), 5.42(2H, s), 6.93(2H, d, J = 6.6Hz), 7.41-7.47(1H, m), 7.44(2H, d, J = 6.6Hz), 7.87(1H, s), 8.35(1H, d, J = 6.3Hz), 8.62(1H, d, J = 4.8 Hz), 9.16(1H, s).

(8) 2+13→8

化合物2(722mg, 0.90mmol)と化合物13(294mg, 0.90mmol) から(1)と同様にして化合物8を粉末として得た。収量202mg(34%)。

^{1}H-NMR (DMSO) : 1.21(3H, t, J = 7.2Hz), 3.42, 3.52(2H, ABq, J = 17.4Hz), 4.08(2 H, q, J = 7.2Hz), 5.04(1H, d, J = 4.8Hz), 5.41(2H, d, J = 6.0Hz), 5.61(1H, dd, J = 8 .1, 4.8Hz), 5.98(1H, J = 15.3, 6.0Hz), 6.71(1H, s), 7.24(2H, s), 7.36(1H, d, J = 15.3 Hz), 8.19(1H, dd, J = 7.8, 5.4Hz), 8.53(1H, s), 8.98(1H, d, J = 5.4Hz), 9.03(1H, d,

J = 7.8Hz), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz), 9.66(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}:3407, 1764, 1614, 1531, 1367.

MS(FAB): 664^{+} $(M+Na+H)^{+}$

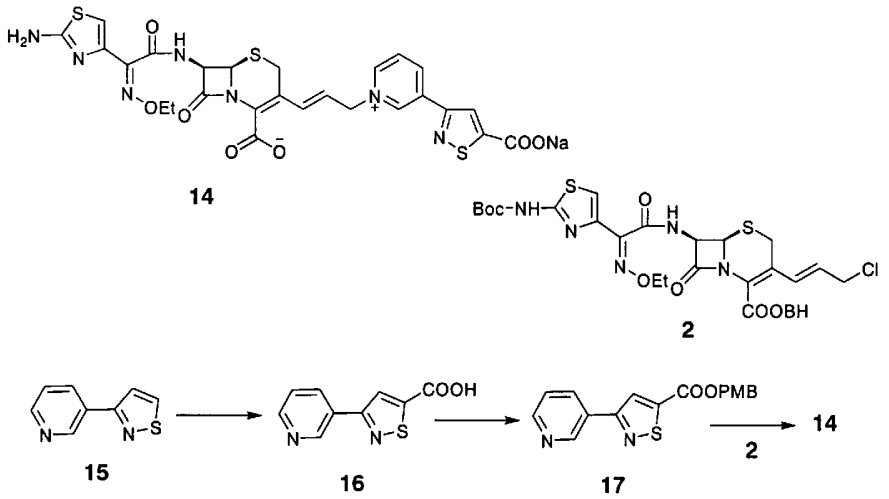
元素分析 $C_{26}H_{22}N_7O_7S_3Na \cdot 4.2H_2O \cdot 0.06NaHCO_3$.

計算値: C,42.05; H,4.12; N,13.17; S,12.92; Na,3.27 (%)

実験値: C,42.05; H,4.10; N,13.38; S,12.87; Na,3.27 (%)

実施例213

[化260]



(9) 15→16

ジイソプロピルアミン(631 μl, 4.50mmol)をTHF(6ml)に加え、0℃でn-BuLi(2.7Mヘキサン溶液, 1.70ml, 4.50mmol)を滴下し、40分間攪拌した。-78℃とし、上記反応液に、化合物15(485mg, 3.00mmol)のTHF(6ml)溶液を加えた。-78度で20分攪拌した後、ドライアイス粉を加え0℃まで昇温し1時間攪拌した。酢酸エチル、飽和重曹水を加え、水層を分取した。水層に2N-HClを加えpH 2とした後、析出するまで減圧濃縮を行った。ろ取し、減圧下乾燥をすることで化合物16を得た。収量490mg(79%)

^{1}H-NMR (DMSO) : 7.54(1H, dd, J = 7.8, 5.0Hz), 8.46(1H, dd, J = 7.8, 1.8Hz), 8.54(1H, s), 8.66(1H, dd, J = 5.0, 1.8Hz), 9.28(1H, d, J = 1.8Hz).

(10) 16→17

化合物16(480mg, 2.33mmol)をDMF (5ml)に溶解させ、パラメトキシベンジルアルコー

ル(291 μl, 2.33mmol)、WSCD(536mg, 2.80mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(85mg, 0.70mmol)を加え、室温で23時間攪拌した。精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルートルエン系で溶離し、化合物17を得た。収量598mg(59%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.83(3H, s), 5.34(2H, s), 6.94(2H, d, J = 8.7Hz), 7.40(1H, d, J = 8.7Hz), 7.44(1H, ddd, J = 8.1, 4.8, 0.9Hz), 8.30(1H, ddd, J = 8.1, 2.1, 2.1Hz), 8.67(1H, dd, J = 4.8, 2.1Hz), 9.17(1H, dd, J = 2.1, 0.9Hz).

(11) 2+17→14

化合物2(722mg, 0.90mmol)と化合物17(294mg, 0.90mmol) から(1)と同様にして化合物14を粉末として得た。収量350mg(59%, 2steps)。

^{1}H-NMR (DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.43, 3.49(2H, ABq, J = 16.5Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.04(1H, d, J = 4.8Hz), 5.38(2H, d, J = 6.9Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 5.93(1H, dt, J = 15.6, 6.9Hz), 6.71(1H, s), 7.23(2H, s), 7.33(1H, d, J = 15.6Hz), 8.14(1H, s), 8.20(1H, dd, J = 8.1, 6.0Hz), 9.02(1H, d, J = 6.0Hz), 9.11(1H, d, J = 8.1Hz), 9.54(1H, d, J = 8.1Hz), 9.71(1H, s)

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 1763, 1603, 1531, 1398, 1346.

MS(FAB): 686^+ $(M+2Na)^+$

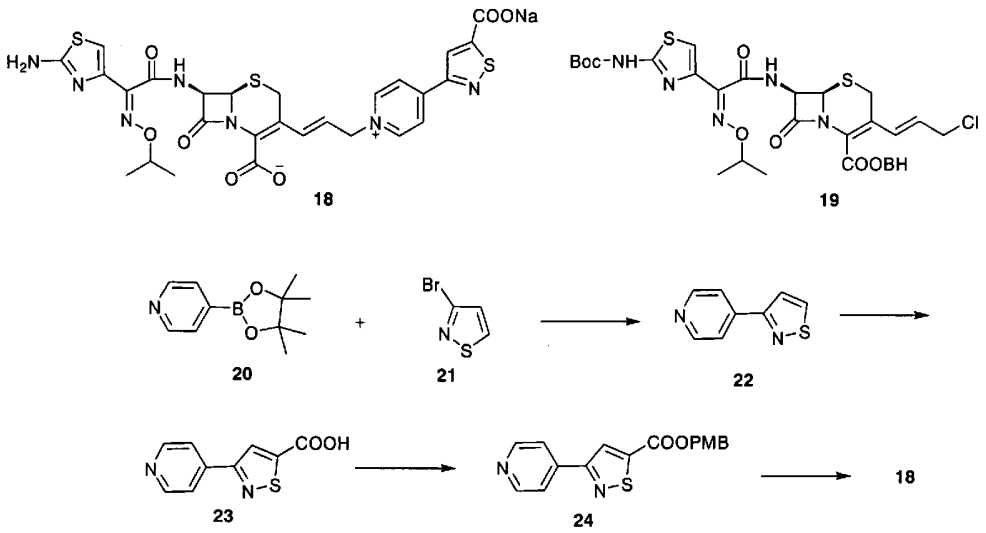
元素分析 $C_{26}H_{22}N_7O_7S_3Na \cdot 3.7H_2O \cdot 0.21NaHCO_3$.

計算値: C,42.09; H,3.99; N,13.11; S,12.86; Na,3.72 (%)

実験値: C,42.00; H,4.05; N,13.39; S,12.94; Na,3.73 (%)

実施例214

[化261]



（12） 20＋21→22

化合物20(4.10g, 20.0mmol)、化合物21(3.28g, 20.0mmol)にジオキサン(200ml)を加え、燐酸カリウム(21.2g, 100mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(1.15g, 1.00mmol)を加え、100℃で2.5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(70ml)に溶解させ、無水硫酸マグネシウムを加え、再度ろ過した。ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルートルエン系で溶離し、化合物22を得た。収量2.17g(67%)

^{1}H-NMR (DMSO) : 7.82(2H, d, J = 4.5Hz), 7.94(1H, d, J = 4.8Hz), 8.54(2H, d, J = 4.5Hz), 9.08(1H, d, J = 4.8Hz).

（13） 22→23

化合物22(2.16g, 13.3mmol)のTHF(25ml)から(9)と同様にして化合物23を得た。収量2.29g(83%)

^{1}H-NMR (DMSO) : 8.08(2H, d, J = 4.5Hz), 8.60(1H, s), 8.74(2H, d, J = 4.5Hz).

（14） 23→24

化合物23(2.28g, 11.1mmol) から(10)と同様にして化合物24を得た。収量2.64g(73%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.83(3H, s), 5.34(2H, s), 6.93(2H, d, J = 8.9Hz), 7.40(2H, d, J = 8.9Hz), 7.82(2H, d, J = 6.0Hz), 8.17(1H, s), 8.73(2H, d, J = 6.0Hz).

（15） 19＋24→18

化合物19(738mg, 1.00mmol)と化合物24(326mg, 1.00mmol) から(1)と同様にして化合物18を粉末として得た。収量265mg(39%, 2steps)。

^{1}H-NMR (DMSO) : 1.21(3H, d, J = 5.7Hz),1.23(3H, d, J = 5.7Hz), 3.43, 3.50(2H, ABq, J = 16.2Hz), 4.30(1H,m), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.29(2H, d, J = 6.9Hz), 5.61(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 5.88(1H, dt, J = 15.0, 6.9Hz), 6.70(1H, s), 7.24(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.0Hz), 8.25(1H, s), 8.67(2H, d, J = 6.6Hz), 9.06(2H, d, J = 6.6Hz), 9.49(1H, d, J = 8.1H z).

IR (KBr) cm^{-1}:3418, 1760, 1607, 1530, 1396, 1344.

MS(FAB): 700$^+$ $(M+2Na)^+$

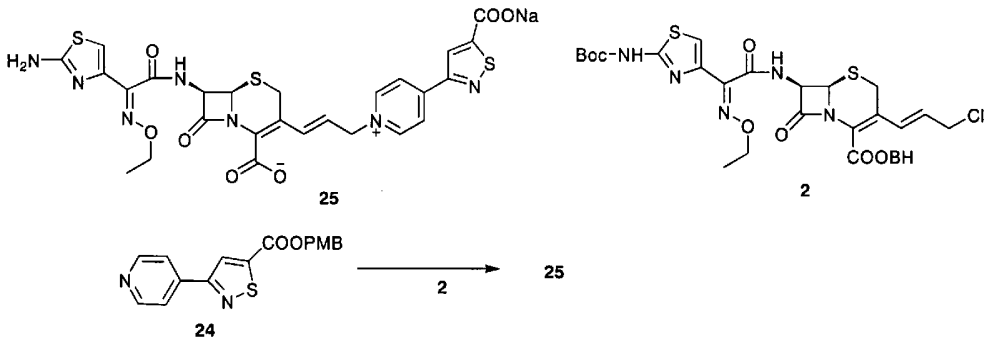
元素分析 $C_{26}H_{22}N_7O_7S_3Na \cdot 4.4H_2O \cdot 0.2NaHCO_3 \cdot 0.4NaCl$.

計算値: C,40.18; H,3.99; N,12.52; S,12.28; Na,4.70; Cl,1.81 (%)

実験値: C,40.49; H,4.26; N,12.13; S,11.77; Na,4.62; Cl,1.80 (%)

実施例215

[化262]



（16） 2＋24→25

化合物2(738mg, 1.00mmol)と化合物24(294mg, 0.90mmol) から(1)と同様にして化合物25を粉末として得た。収量121mg(20%, 2steps)。

^{1}H-NMR (DMSO) : 1.22(3H, t, J = 7.2Hz), 3.43, 3.49(2H, ABq, J = 17.0Hz), 4.09(2H, q, J = 7.2Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.29(2H, d, J = 6.9Hz), 5.60(1H, dd, J = 8.1, 4.8Hz), 5.87(1H, dt, J = 15.6, 6.9Hz), 6.72(1H, s), 7.23(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.6Hz), 8.25(1H, s), 8.67(2H, d, J = 6.9Hz), 9.06(2H, d, J = 6.9Hz), 9.54(1H, d, J

= 8.1Hz)

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 1763, 1605, 1530, 1395, 1343.

MS(FAB): 686^{+} $(M+2Na)^{+}$

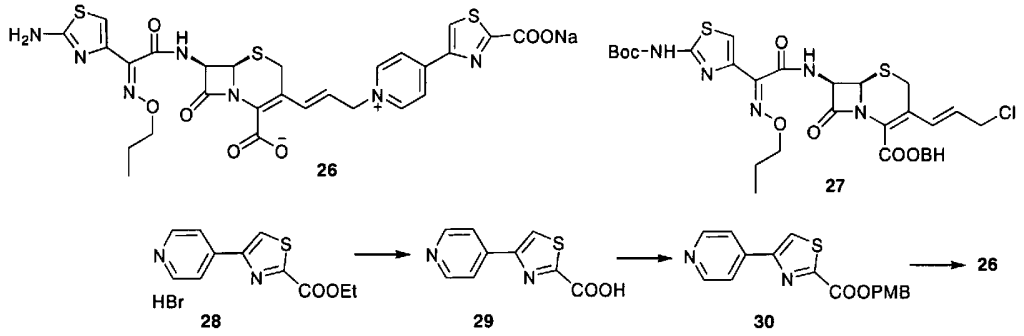
元素分析 $C_{26}H_{22}N_7O_7S_3Na \cdot 4.5H_2O \cdot 0.55NaHCO_3 \cdot 0.15NaCl$.

計算値: C,39.87; H,3.98; N,12.26; S,12.03; Na,4.89; Cl,0.66 (%)

実験値: C,39.78; H,3.90; N,12.36; S,12.05; Na,4.92; Cl,0.78 (%)

実施例216

[化263]



(17) 28→29

化合物28(1.04g, 3.30mmol)に2N-NaOH(2.5ml)を加え、室温で1時間攪拌した。2N-HCl(2.5ml)を加え、析出した固体をろ取した。減圧乾燥して、化合物29を得た。収量665mg (97%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 8.27(2H, d, J = 6.0Hz), 8.85(2H, d, J = 6.0Hz), 9.04(1H, s).

(18) 29→30

化合物29(650mg, 3.20mmol) から(10)と同様にして化合物30を得た。収量585mg(57%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.82(3H, s), 5.42(2H, s), 6.93(2H, d, J = 8.7Hz), 7.43(2H, d, J = 8.7Hz), 7.98(1H, s), 8.70(2H, d, J = 6.0Hz), 7.88(2H, d, J = 6.0Hz).

(19) 27+30→26

化合物27(677mg, 0.90mmol)と化合物30(294mg, 0.90mmolから(1)と同様にして化合物26を粉末として得た。収量101mg(17%)。

^{1}H-NMR (DMSO) : 0.88(3H, t, J = 7.5Hz), 1.63(2H, qt, J = 7.5, 6.6Hz), 3.43, 3.49(

2H, ABq, J = 17.1Hz), 3.99(2H, t, J = 6.6Hz), 5.05(1H, d, J = 4.8Hz), 5.25(2H, d, J = 7.2Hz), 5.60(1H, dd, J = 7.8, 4.8Hz), 5.88(1H, dt, J = 15.9, 7.2Hz), 6.70(1H, s), 7.23(2H, s), 7.29(1H, d, J = 15.9Hz), 8.56(2H, d, J = 6.6Hz), 8.90(1H, s) , 9.01(2H, d, J = 6.6Hz), 9.54(1H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3407, 1764, 1635, 1532, 1367.

MS(FAB): 678^{+} $(M+Na+H)^{+}$

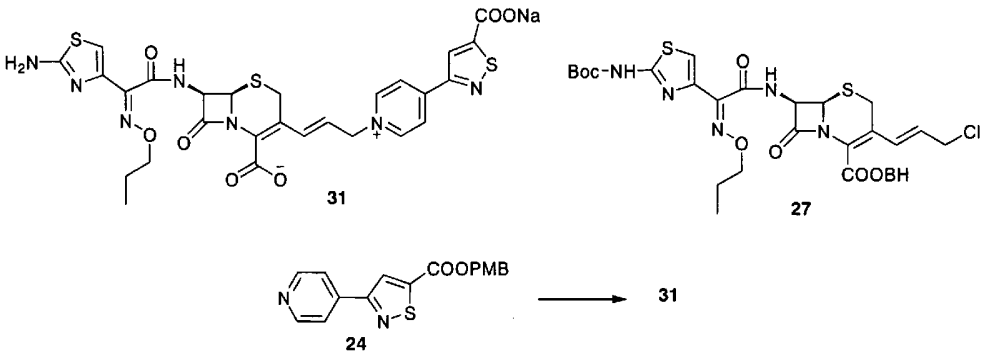
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7O_7S_3Na \cdot 4.8H_2O \cdot 0.35NaHCO_3 \cdot 0.25NaCl$.

計算値: C,40.65; H,4.23; N,12.13; S,11.90; Na,4.55; Cl,1.10 (%)

実験値: C,40.72; H,4.16; N,12.23; S,11.70; Na,4.60; Cl,1.02 (%)

実施例217

[化264]



(20) 27+24→31

化合物27(677mg, 0.90mmol)と化合物24(294mg, 0.90mmol)から(1)と同様にして化合物31を粉末として得た。収量228mg(37%, 2steps)。

^{1}H-NMR (DMSO) : 0.89(3H, t, J = 7.5Hz), 1.63(2H, qt, J = 7.5, 6.6Hz), 3.43, 3.49(2H, ABq, J = 17.1Hz), 3.99(2H, t, J = 6.6Hz), 5.05(1H, d, J = 5.4Hz), 5.29(2H, d, J = 7.5Hz), 5.60(1H, dd, J = 7.8, 5.4Hz), 5.88(1H, dt, J = 15.9, 7.5Hz), 6.71(1H, s), 7.24(2H, s), 7.30(1H, d, J = 15.9Hz), 8.26(1H, s), 8.68(2H, d, J = 6.3Hz) , 9.06(2H, d, J = 6.3Hz), 9.54(1H, d, J = 7.8Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3409, 1763, 1605, 1530, 1395, 1343.

MS(FAB): 678^{+} $(M+Na+H)^{+}$

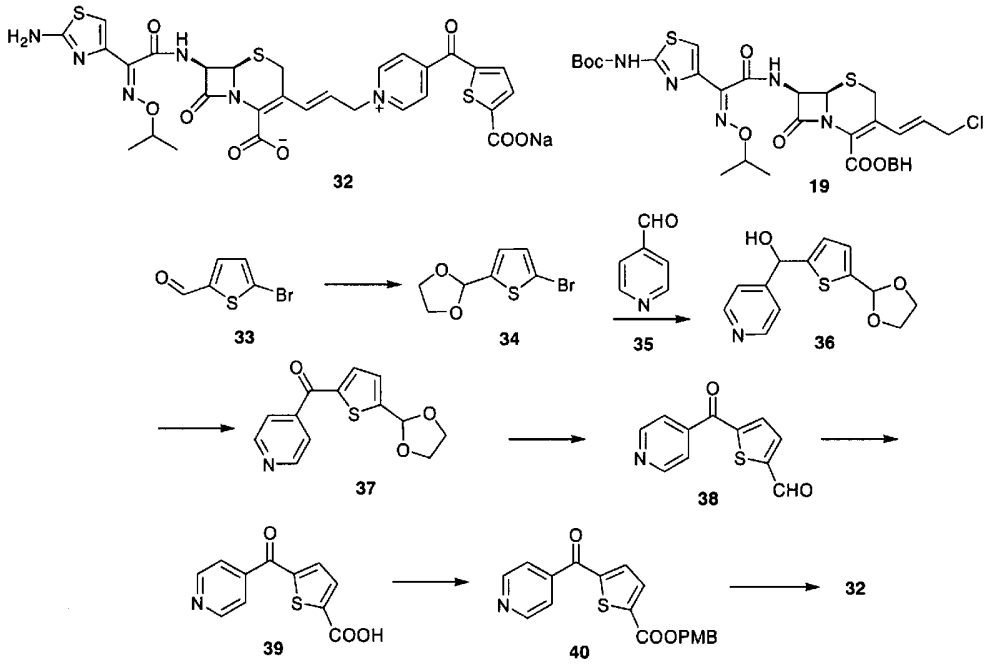
元素分析 $C_{27}H_{24}N_7O_7S_3Na \cdot 4.7H_2O \cdot 0.1NaHCO_3 \cdot 0.15NaCl$.

計算値: C,41.75; H,4.33; N,12.58; S,12.34; Na,3.69; Cl,0.68 (%)

実験値: C,41.76; H,4.10; N,12.78; S,12.18; Na,3.60; Cl,0.72 (%)

実施例218

[化265]



(21) 33→34

化合物33(5.73g, 30.0mmol)にトルエン(50ml)、エチレングリコール(4.0ml)、TsOH(571mg, 3.00mmol)を加え2時間加熱還流した。エチレングリコール(2.0ml)を追加し、さらに2時間加熱還流した。2%炭酸ナトリウム水溶液(50ml)を加え、ジエチルエーテル抽出を行った。

有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、化合物34を得た。収量7.68g(quant)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 4.00-4.16(4H, m), 6.02(1H, s), 6.91(1H, d, J = 3.6Hz), 6.94(1H, d, J = 3.6Hz).

(22) 34+35→36

化合物34(3.53g, 15.0mmol)をTHF(30ml)に溶解させ-78℃でn-BuLi(1.54Mヘキサン

溶液, 10.20ml, 15.8mmol)を滴下し、30分間攪拌した。続いて反応液に化合物35(1.93g, 18.0mmol)のTHF(10ml)溶液を加えた。-78℃で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、化合物36を得た。収量2.60g(66%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.97-4.13(4H, m), 6.01(1H, s), 6.03(1H, s), 6.85(1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01(1H, d, J = 3.6Hz), 7.39(2H, d, J = 6.0Hz),8.54(2H, d, J = 6.0Hz).

(23) 36→37

化合物36(2.60g, 9.87mmol)をクロロホルム(45ml)に溶解させ、二酸化マンガン(12.87g, 148.1mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮し、化合物37を得た。2.60g(quant)

(24) 37→38

化合物37(2.60g, 9.87mol)に2N-HCl(14.7ml)を加え室温で2時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムを>pH 7となるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－トルエン系で溶離し、化合物38を得た。収量2.09g(98%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.68-7.73(3H, m), 7.82(1H, d, J = 3.6Hz), 8.87(2H, d, J = 5.7Hz), 10.05(1H, s).

(25) 38→39

$NaClO_2$(2.39g, 21.1mmol)とNH_2SO_3H(2.05g, 21.1mmol)に精製水(50ml)を加え、冷却し攪拌を行った。化合物38を加え、1時間攪拌した。Na_2SO_3(5.32g, 42.2mmol)の水溶液(25ml)を反応液に加え、さらに30分間攪拌した。ろ過し、減圧乾燥することで化合物39を得た。収量1.40g(63%)

^{1}H-NMR (DMSO) : 7.75-7.81(4H, m), 8.85(2H, d, J = 6.0Hz).

(26) 39→40

化合物39(1.38g, 5.92mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解させ、パラメトキシベンジルアルコール(736μl, 5.92mmol)、WSCD(1.36g, 7.08mmol)、4-ジメチルアミノピ

リジン(216mg, 1.77mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－トルエン系で溶離し、化合物40を得た。収量1.40g(67%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.82(3H, s), 5.31(2H, s), 6.92(2H, d, J = 8.7Hz), 7.38(2H, d, J = 8.7Hz), 7.59(1H, d, J = 3.9Hz), 7.65(2H, d, J = 5.7Hz), 7.81(1H, d, J = 3.9Hz), 8.84(2H, d, J = 5.7Hz).

(27) 19＋40→32

化合物19(855mg, 1.00mmol)と化合物40(353mg, 1.00mmol)をジメチルホルムアミド(2.0ml)に溶解させ、臭化ナトリウム(309mg, 3.00mmol)を加え、5時間攪拌した。反応液を冷却下、5%食塩水(30ml)攪拌中に注加し、析出した沈殿を濾取した。沈殿を減圧乾燥して無定形粉末(1.23g)を得た。無定形粉末(1.22g)をジクロロメタン(12.0ml)に溶解させ、アニソール(1.0ml)を加え、-30℃に冷却した。1M-塩化アルミ(ニトロメタン溶液、10ml)を加え、-10℃まで昇温させながら1時間攪拌した。反応液を、MeCN(50ml)および0.3N-HCl(50ml)の溶液に氷冷下で攪拌しながら滴下した。Et_2Oを加え、水層を分取した。HP-20SSを加え濃縮し、HP-20SSカラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した。所望の化合物を含むフラクションを集め攪拌しながら2N-NaOHを注意深く加え、pHが10を超えた時点でドライアイスを加え、pHを5以下にした。減圧下濃縮し、凍結乾燥して化合物32を粉末として得た。収量284mg(40%, 2steps)。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.28(3H, d, J = 3.3Hz), 1.30(3H, d, J = 3.3Hz), 3.66, 3.66(2H, ABq, J = 19.5Hz), 4.49(1H, m), 5.27(1H, d, J = 4.5Hz), 5.44(2H, d, J = 6.9Hz), 5.81(1H, d, J = 4.5Hz), 6.13(1H, dt, J = 15.3, 6.9Hz), 6.94(1H, s), 7.03(1H, d, J = 15.3Hz), 7.58(1H, d, J = 3.3Hz), 7.66(1H, d, J = 3.3Hz), 8.38(2H, d, J = 5.4Hz), 9.10(2H, d, J = 5.4Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3417, 1765, 1604, 1521, 1366, 1321, 1297.

MS(FAB): 705^+ $(M+Na+H)^+$

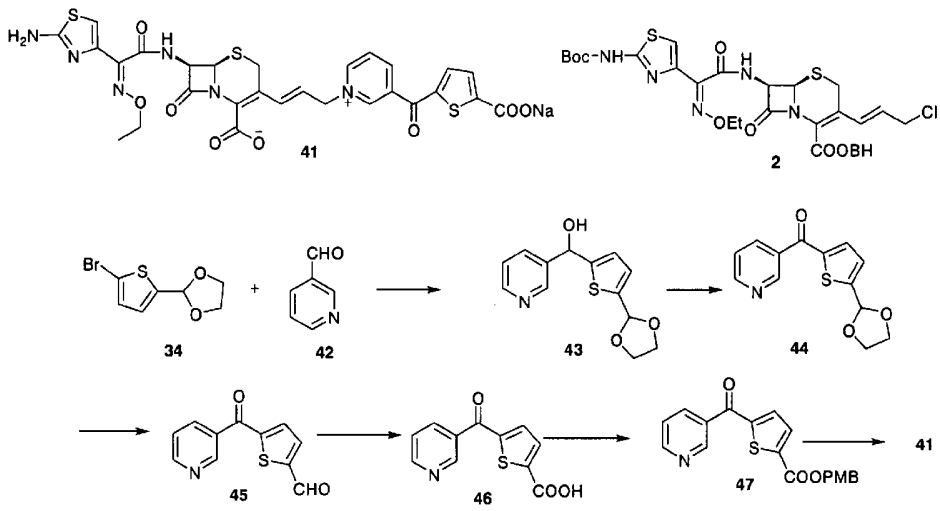
元素分析 $C_{29}H_{25}N_6O_8S_3Na \cdot 4.4H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$.

計算値: C,43.80; H,4.28; N,10.49; S,12.01; Na,3.45 (%)

実験値: C,43.96; H,4.13; N,10.42; S,11.64; Na,3.47 (%)

実施例219

[化266]



(28) 34+42→43→44→45

化合物34(3.53g, 15.0mmol)と42(1.84ml, 19.5mmol)から(22)、(23)および(24)と同様にして化合物43、化合物44を経て化合物45を得た。収量1.44g(44% from34)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.50-7.54(1H, m), 7.73(1H, d, J = 3.9Hz), 7.83(1H, d, J = 3.9Hz), 8.20(1H, ddd, J = 8.1, 2.1, 1.8Hz), 8.83(1H, br s), 9.12(1H, br s), 10.04(1H, s).

(29) 45→46

化合物45(1.43g, 6.58mmol) から(25)と同様にして化合物46を得た収量1.15g(75%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.63(1H, dd, J = 7.8, 5.0Hz), 7.78(1H, d, J = 3.9Hz), 7.81(1H, d, J = 3.9Hz), 8.25(1H, ddd, J = 7.8, 1.8, 2.1Hz), 8.86(1H, dd, J =5.1, 1.8Hz), 9.01(1H, d, J = 2.1Hz).

(30) 46→47

化合物46(1.15g, 4.93mmol) から(26)と同様にして化合物47を得た。収量1.14g(66%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.83(3H, s), 5.32(2H, s), 6.92(2H, d, J = 9.0Hz), 7.39(2H, d, J = 9.0Hz), 7.49(1H, dd, J = 7.8, 4.8Hz), 7.61(1H, d, J = 3.9Hz), 7.82(1H, d, J = 3.9Hz), 8.17(1H, ddd, J = 7.8, 1.5, 1.2Hz), 8.85(1H, dd, J = 4.8, 1.2Hz), 9.09(1H, d, J =

1.5Hz).

(31) 2+47→41

化合物2(812mg、1.10mmol)と化合物47(353mg, 1.00mmol)から(27)と同様にして化合物41を粉末として得た。収量307mg(44%, 2steps)。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(3H, t, J = 7.2Hz), 3.65, 3.65 (2H, ABq, J = 18.3Hz), 4.21(2H, q, J = 7.2Hz), 5.26(1H, d, J = 4.8Hz), 5.44(2H, d, J = 7.2Hz), 5.80(1H, d, J = 4.8Hz), 6.14(1H, dt, J = 15.0, 7.2Hz), 6.96(1H, s), 7.00(1H, d, J = 15.0Hz), 7.58(1H, d, J = 4.2Hz), 7.70(1H, d, J = 4.2Hz), 8.26(1H, dd, J = 6.9, 5.7Hz), 8.95(1H, d, J = 6.9Hz), 9.10(1H, d, J = 5.7Hz), 9.34(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1}:3397, 1764, 1601, 1519, 1362, 1316.

MS(FAB): 713^+ $(M+2Na)^+$

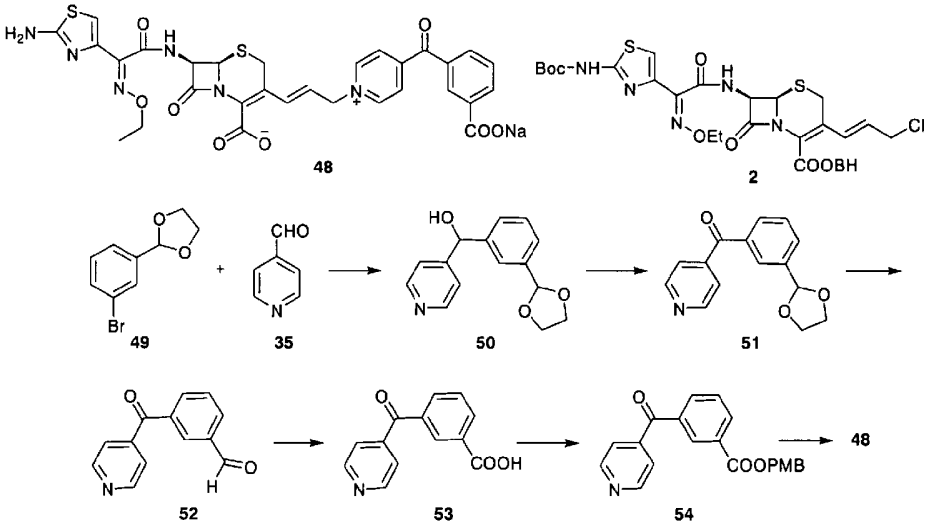
元素分析 $C_{28}H_{23}N_6O_8S_3Na \cdot 3.4H_2O \cdot 0.2NaHCO_3$.

計算値: C,44.06; H,3.93; N,10.93; S,12.51; Na,3.59 (%)

実験値: C,44.27; H,3.90; N,10.71; S,12.08; Na,3.65 (%)

実施例220

[化267]



(32) 49+35→50→51

化合物49(3.44g, 15.0mmol)をTHF(30ml)と化合物35(1.93g, 18.0mmol)から(22)と同

様にして化合物50を得た(4.69g)。

化合物50 (4.69g)を(23)と同様にして化合物51を得た。収量2.24g(59%, 2steps)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 4.03-4.17(4H, m), 5.86(1H, s), 7.55(1H, dd, J = 7.8, 7.8Hz), 7.60(2H, d, J = 6.0Hz), 7.77(1H, d, J = 7.8Hz), 7.82(1H, d, J = 7.8Hz), 7.93(1H, br s), 8.82(2H, d, J = 6.0Hz).

(33) 51→52

化合物51(2.23g, 8.74mmol) を(24)と同様にして化合物52を得た。収量1.72g(93%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.61(2H, d, J = 5.7Hz), 7.73(1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 8.11(1H, d, J = 7.8Hz), 8.18(1H, d, J = 7.8Hz), 8.30(1H, s), 8.86(2H, d, J = 5.7Hz), 10.11(1H, s).

(34) 52→53

化合物52(1.72g, 8.14mmol) を(25)と同様にして化合物53を得た。収量1.73g(93%)。

^{1}H-NMR (DMSO) : 7.66(2H, d, J = 5.7Hz), 7.74(1H, d, J = 7.8Hz), 8.04(1H, d, J = 4.8Hz), 8.25-8.28(2H, m), 8.84(2H, d, J = 5.7Hz).

(35) 53→54

化合物53(1.72g, 7.57mmol)を(26)と同様にして化合物54を得た。収量1.25g(48%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.82(3H, s), 5.33(2H, s), 6.91(2H, d, J = 6.6Hz), 7.38(2H, d, J = 6.6Hz), 7.58-7.63(3H, m), 8.01(1H, d, J = 8.1Hz), 8.31(1H, d, J = 7.8Hz), 8.45(1H, s), 8.84(2H, d, J = 6.6Hz).

(36) 2+54→48

化合物2(886mg, 1.20mmol)と化合物54(347mg, 1.00mmol)から(27)と同様にして化合物48を粉末として得た。収量309mg(45%, 2steps)。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.30(3H, t, J = 6.9Hz), 3.67(2H, s), 4.25(2H, q, J = 6.9Hz), 5.27(1H, d, J = 4.5Hz), 5.44(2H, d, J = 7.2Hz), 5.83(1H, d, J = 4.5Hz), 6.15(1H, dt, J = 15.3, 7.2Hz), 6.98(1H, s), 7.03(1H, d, J = 15.3Hz), 7.67(1H, dd, J = 8.1, 7.8Hz), 7.99(1H, d, J = 8.1Hz), 8.22(1H, d, J = 7.8Hz), 8.23(1H,s), 8.33(2H, d, J = 5.1Hz), 9.09(2H, d, J = 5.1Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3399, 1765, 1668, 1605, 1564, 1533, 1383.

MS(FAB): 685^{+} $(M+Na+H)^{+}$

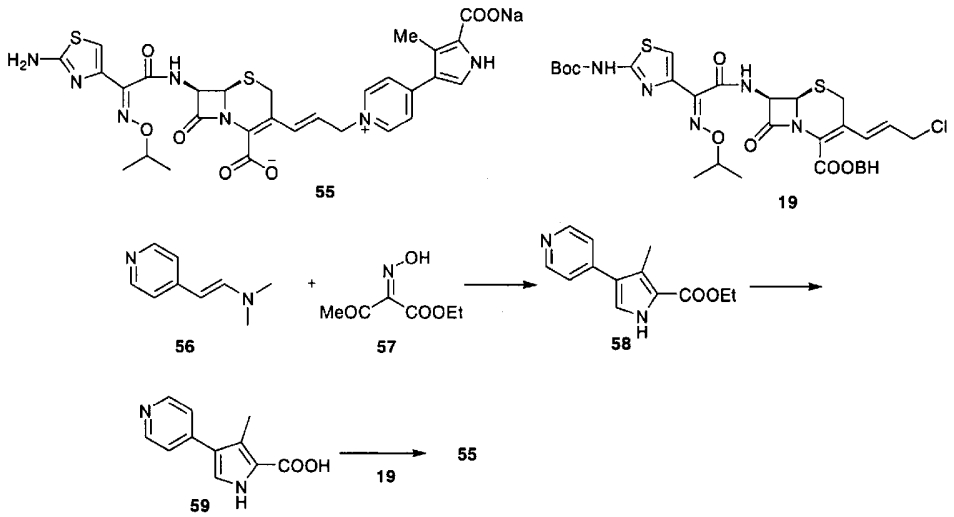
元素分析 $C_{30}H_{25}N_{6}O_{8}S_{2}Na \cdot 5.3H_{2}O \cdot 0.1NaHCO_{3}$.

計算値: C,45.85; H,4.56; N,10.66; S,8.13; Na,3.21 (%)

実験値: C,45.86; H,4.37; N,10.78; S,7.97; Na,3.14 (%)

実施例221

[化268]



(37) 56+57→58

化合物56(1.11g, 7.49mmol)、化合物57(1.79g, 11.24mmol)に酢酸(15ml)を加えた。水浴冷却下、亜鉛(1.84g, 28.1mmol)をゆっくり加え、室温で30分間攪拌後、45分間加熱還流した。溶媒留去後、精製水、酢酸エチルを加えた後、炭酸ナトリウムを>pH 7となるまで加えた。固形物をろ過により除き、ろ液を酢酸エチルにより抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣に$Et_{2}O$を加えろ取し、化合物58を得た。収量1.00g(58%)

^{1}H-NMR ($CDCl_{3}$) : 1.39(3H, t, J = 7.0Hz), 2.51(3H, s), 4.37(2H, q, J = 7.0Hz), 7.12 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.35(2H, d, J = 6.0Hz), 8.60(2H, d, J = 6.0Hz), 9.32(1H, br s).

(38) 58→59

化合物58(1.00g, 4.34mmol)をエタノール(15ml)に溶解させ、2N-NaOH(10.9ml)を加え、70℃で2時間攪拌した。エタノールを留去した後に、2N-HCl(10.9ml)を加え、析出した固体をろ取し、減圧乾燥して、化合物59を得た。収量630 mg(72%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.46(3H, s), 7.35(1H, d, J = 3.3Hz), 7.45(2H, d, J = 6.0Hz), 8.51 (2H, br s).

(39) 19＋59→55

化合物19(855mg, 1.00mmol)と化合物59(202mg, 1.00mmol) から(27)と同様にして化合物55を粉末として得た。収量328mg(49%, 2steps)。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.28(6H, d, J = 3.3Hz), 2.52(3H, s), 3.65, 3.65(2H, ABq, J = 19.5 Hz), 4.47(1H, m), 5.13(2H, m), 5.25(1H, m), 5.79(1H,m), 6.08(1H, m), 6.90(1H, s), 6.92(1H, d, J = 15.3Hz), 7.55(1H, s), 7.93(2H, br s), 8.47(2H, br s).

IR (KBr) cm^{-1}:3388, 1763, 1633, 1566, 1534, 1403, 1334.

MS(FAB): 674^+ $(M+Na+H)^+$

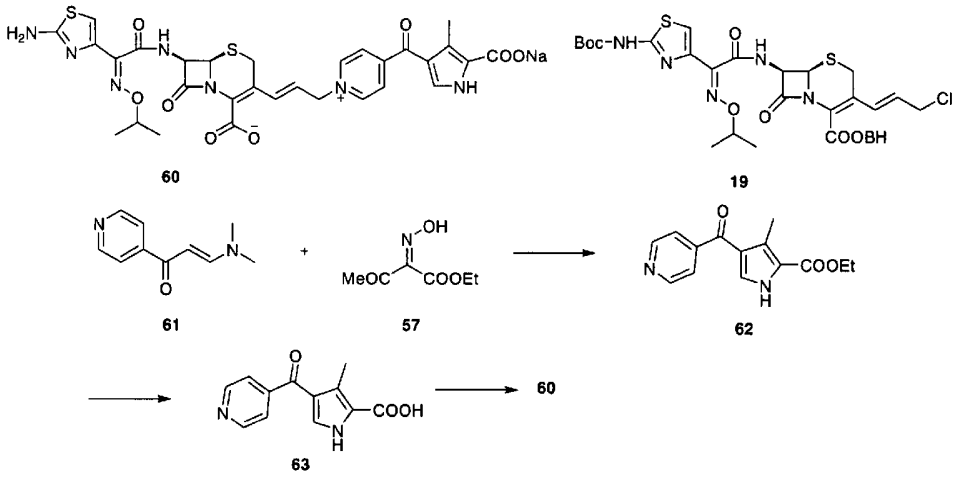
元素分析 $C_{29}H_{28}N_7O_7S_2Na\cdot5.1H_2O\cdot0.17NaHCO_3$.

計算値: C,44.93; H,4.96; N,12.57; S,8.22; Na,3.45 (%)

実験値: C,44.89; H,4.82; N,12.52; S,8.17; Na,3.41 (%)

実施例222

[化269]



(40) 61＋57→62

化合物61(5.28g, 30.0mmol)と化合物57(7.17g, 45.0mmol) から(37)と同様にして化合物62を得た。収量920mg(12%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1.40(3H, t, J = 7.2Hz), 2.67(3H, s), 4.39(2H, q, J = 7.2Hz), 7.19

(1H, d, J = 3.6Hz), 7.56(2H, d, J = 5.7Hz), 8.77(2H, d, J = 5.7Hz).

(41) 62→63

化合物62(910mg, 3.50mmol)を(38)と同様にして化合物63を得た。収量426mg(53%)

^{1}H-NMR (DMSO) : 2.57(3H, s), 7.25(1H, d, J = 3.6Hz), 7.58(2H, d, J = 4.5Hz), 8.75(2H, br s).

(42) 19+63→60

化合物19(940mg, 1.10mmol)と化合物63(230mg, 1.00mmol) から(27)と同様にして化合物60を粉末として得た。収量424mg(60%, 2steps)。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.29(6H, d, J = 2.1Hz), 2.57(3H, s), 3.66, 3.66(2H, ABq, J = 18.3Hz), 4.50(1H, m), 5.26(1H, d, J = 4.2Hz), 5.40(2H, d, J = 7.2Hz), 5.81(1H, d, J = 4.2Hz), 6.12(1H, dt, J = 14.7, 7.2Hz), 6.95(1H, s), 6.98(1H, d, J = 14.7Hz), 7.26(1H, s), 8.68(2H, d, J = 3.9Hz), 9.01(2H, d, J = 3.9Hz).

IR (KBr) cm^{-1}:3398, 1765, 1629, 1532, 1403, 1321.

MS(ESI): 680^+ $(M-Na+2H)^+$

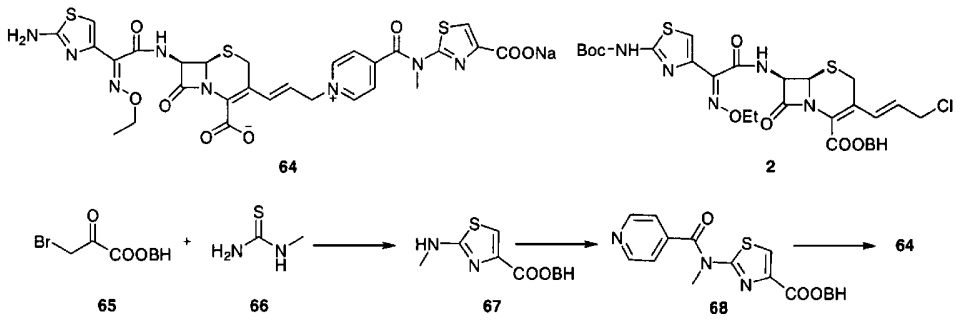
元素分析 $C_{30}H_{28}N_7O_8S_2Na \cdot 6.1H_2O \cdot 0.1NaHCO_3$.

計算値: C,44.09; H,4.95; N,11.96; S,7.82; Na,3.08 (%)

実験値: C,44.00 H,4.60; N,12.04; S,7.91; Na,3.09 (%)

実施例223

[化270]



(43) 65+66→67

化合物65(5.00g, 15.0mmol)、化合物66(1.35g, 15.0mmol)のTHF(60ml)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(2.60ml, 15.0mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を

減圧留去し、残渣にEt_2O、精製水を加え懸濁させた後、沈殿をろ取し、カップリング体を得た(3.06g)。このカップリング体(2.88g, 8.40mmol)をTHF(30ml)に溶解させ、TsOH・H_2O(160mg, 0.84mmol)を加え、60℃で2時間加熱攪拌した。減圧濃縮後、Et_2Oを加えろ取し、化合物67を得た。収量2.64g(96%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2.97(3H, d, J = 3.0Hz), 6.98(1H, br s), 7.01(1H, s), 7.25-7.48(10H, m).

(44) 67→68

化合物67(2.74g, 8.45mmol)、イソニコチン酸クロライド塩酸塩(1.50g, 8.45mmol)のジクロロメタン(20ml)溶液に、Et_3N(3.53ml, 25.4mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。さらに40度で3時間攪拌した。精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルートルエン系で溶離し、化合物68を得た。収量2.9 2g(80%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3.70(3H, s), 7.14(1H, s), 7.26-7.46(12H, m), 8.06(1H, s), 8.81(2H, d, J = 6.0Hz).

(45) 2+68→64

化合物2(886mg, 1.20mmol)と化合物68(429mg, 1.00mmol) から(27)と同様にして化合物64を粉末として得た。収量334mg(46%, 2steps)。

^{1}H-NMR (D_2O) : 1.30(3H, t, J = 7.2Hz), 3.62(3H, s), 3.66(2H, m), 4.26(2H, q, J = 7.2Hz), 5.27(1H, d, J = 4.8Hz), 5.42(2H, br s), 5.83(1H, d, J = 4.8Hz), 6.12(1H, m), 6.99(1H, s), 7.01(1H, d, J = 14.7Hz), 7.89(1H, s), 8.30(2H, br s), 9.10(2H, br s).

IR (KBr) cm^{-1}:3408, 1765, 1637, 1599, 1377, 1290.

MS(FAB): 721^+ $(M+Na+H)^+$

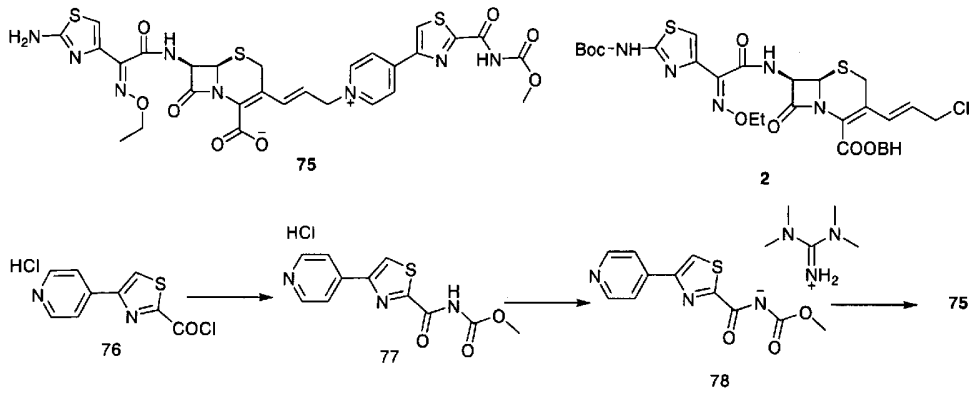
元素分析 $C_{28}H_{25}N_8O_8S_3Na \cdot 5.7H_2O$.

計算値: C,40.84; H,4.46; N,13.61; S,11.68; Na,2.79 (%)

実験値: C,40.84; H,4.32; N,13.57; S,11.53; Na,2.72 (%)

実施例224

[化271]



(50) 76→77

化合物76(1.31g, 5.00mmol)とメチルカルバメート(1.13g, 15.0mmol)のTHF溶液(15ml)に、ピリジン(890μl, 11.0mmol)を加え、4時間加熱還流した。溶媒留去後、精製水、2N-HCl、アセトニトリルを加え、沈殿をろ取し、化合物77を得た。収量270mg(40%)

^{1}H-NMR (DMSO) : 3.80(3H, s), 8.72(2H, d, J = 6.6Hz), 9.01(2H, d, J = 6.6Hz), 9.27(1H, s), 11.44(1H, s).

(51) (77→78)+2→75

化合物77(300mg, 1.00mmol)のメタノール溶液に1M テトラメチルグアニジンを(メタノール溶液)pHが7を超えるまで加えた後、1N-HClでpHを6.3とし、溶媒を減圧留去し、化合物78を得た。化合物2(811mg, 1.00mmol)と化合物78(全量, 1.00mmolとした)から(27)と同様にして化合物75を粉末として得た。収量260mg(37%, 3steps)。

^{1}H-NMR (DMSO) :1.22(3H, t, J = 6.9Hz), 3.45, 3.52(2H, ABq, J = 17.2Hz), 3.80(3H, s), 4.09(2H, q, J = 6.9Hz), 5.06(1H, d, J = 5.1Hz), 5.31(2H, d, J = 6.0Hz), 5.61(1H, dd, J = 7.8, 5.1Hz), 5.94(1H, dt, J = 14.5, 6.0Hz), 6.72(1H, s), 7.22(3H, m), 8.87(2H, d, J = 6.6Hz), 9.16(2H, d, J = 6.6Hz), 9.34(1H, s), 9.54(1H, d, J = 7.8Hz)

IR (KBr) cm^{-1}:3389, 1770, 1636, 1605, 1530, 1385, 1304, 1202.

MS(ESI): 699$^+$ $(M+H)^+$

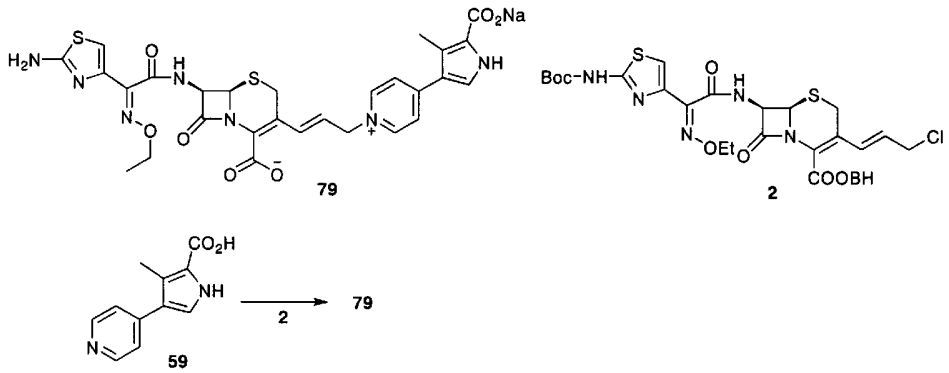
元素分析 $C_{28}H_{26}N_8O_8S_3 \cdot 4.1H_2O$.

計算値: C,43.53; H,4.46; N,14.50; S,12.45 (%)

実験値: C,43.50; H,4.41; N,14.54; S,12.46 (%)

実施例225

[化272]



(52) 2+59→79

化合物2(849mg, 1.00mmol)と化合物59(202mg, 1.00mmolとした)から(27)と同様にして化合物79を粉末として得た。収量396mg(60%, 2steps)。

^{1}H-NMR (D_2O) :1.28(3H, t, J = 6.9Hz), 2.50(3H, s), 3.65, 3.65(2H, ABq, J = 18.5Hz), 4.22(2H, q, J = 6.9Hz), 5.11(2H, d, J = 5.4Hz), 5.24(1H, d, J = 4.5Hz), 5.78(1H, d, J = 4.5H), 6.07(1H, dt, J = 16.5, 5.4Hz), 6.90(1H, s), 6.93(1H, d, J = 16.5Hz), 7.52(1H, s), 7.90(2H, d, J = 5.4Hz), 8.45(2H, d, J = 5.4Hz).

IR (ATR) cm^{-1}:3309, 1758, 1632, 1561, 1531, 1397, 1332.

MS(ESI): 638^+ $(M-Na+2H)^+$

元素分析 $C_{28}H_{26}N_8O_7S_2Na\cdot5.0H_2O\cdot0.2NaHCO_3$.

計算値: C,44.19; H,4.76; N,12.79; S,8.37; Na,3.60 (%)

実験値: C,44.14; H,4.78; N,12.86; S,8.55; Na,3.65 (%)

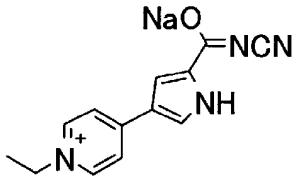
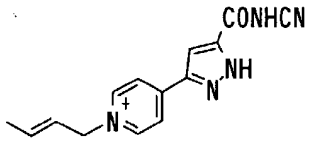
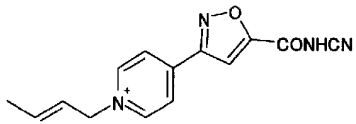
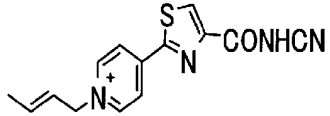
試験例1

化合物(I)の抗菌活性について調べた。

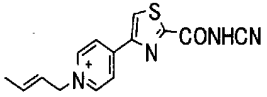
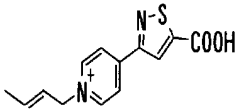
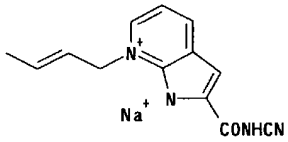
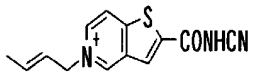
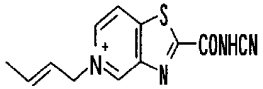
(試験方法)

最小発育阻止濃度(MIC: μg/ml)の測定は日本化学療法学会標準法に準じ、接種菌量は1000 cfu/spot, 試験培地は感受性ディスク培地を用いて、寒天平板希釈法により実施した。対照として、WO97/37996号記載の実施例9記載の化合物(化合物A)を使用した。また体内動態(ADME)として、サルに被験化合物を1mg/kgで静脈内投与してAUC等を調べた。

[表1]

	化合物A	実施例29(2)	実施例69	実施例77
7位側鎖	ATDZ $NOCH_2F$	ATZ NOEt	ATZ NOEt	ATZ NOEt
3位側鎖				
S.aureus SMITH	1.	0.25	0.5	0.5
S.aureus SR20331(bla+)	2.	0.5	0.5	1.
S.pneumoniae SR16675(PRSP)	0.25	0.125	0.25	0.25
E.cloacae SR4321(Bla++)	128.	16.	8.	16.
H.influenzae SR11435(BLNAR)	0.5	0.063	0.063	0.031
ADME:Monkey, 1 mg/kg, iv (カセット投与) AUC (μg･hr/mL)	6.66	35.40	59.84	37.50

[表2]

	実施例78	実施例9	実施例116	実施例38	実施例68
7位側鎖	ATZ	ATZ	ATZ	ATZ	ATZ
	NOEt	Pro	NOEt	NOEt	NOEt
3位側鎖					
S.aureus SMITH	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5
S.aureus SR20331(bla+)	1.	0.5	1.	1.	0.5
S.pneumoniae SR16675(PRSP)	0.125	0.25	0.25	0.25	0.125
E.cloacae SR4321(Bla++)	16.		64.	16.	16.
H.influenzae SR11435(BLNAR)	0.063	0.25	0.063	0.063	0.063
ADME:Monkey, 1 mg/kg, iv					
(カセット投与) AUC (μg･hr/mL)	48.00	32.30	29.20	25.70	24.50

本発明化合物は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を示した。特にペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae:PRSP)やβ－ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant Haemophilus influenzae: BLNAR)等に対しても有効である。また体内動態も顕著に改善された。なお比較として、化合物(I)のR^1に相当する置換基が、－$COCH_3$、－SO_2i-Pr等である化合物についても同様に調べたが、体内動態等は好ましくなかった。

図面の簡単な説明

[0154] [図1]図1は、化合物(G－1)のトリエチルアミン塩結晶の粉末X線回折パターンを示す。

[図2]図2は、化合物(G－2)の塩酸塩結晶の粉末X線回折パターンを示す。

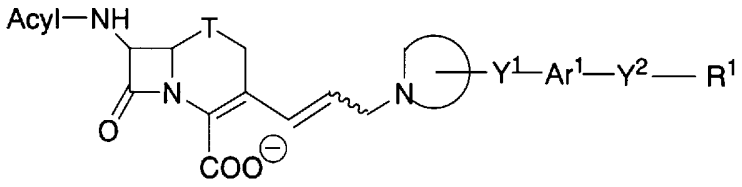
[図3]図3は、化合物(G－3)の塩酸塩結晶の粉末X線回折パターンを示す。

[図4]図4は、化合物(G－4)の塩酸塩結晶の粉末X線回折パターンを示す。

請求の範囲

[1] 式:

[化1]



(I)

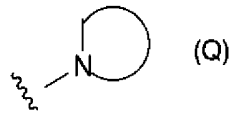
(式中、

Acylは、β－ラクタムの分野で使用可能なアシル基;

Tは、S、SOまたはO;

式:

[化2]



(Q)

で示される基は、"—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1"以外の置換基で置換されていてもよい、カチオン性N原子を環内に有する複素環式基;

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1)単結合、2)－NR^2、－CO－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、(R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル)、＝N－、－N＝、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3)2)のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン;

Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基;

R^1は、－CONHCN、－C(OH)＝NCN、または－COOHもしくはその生物学的に等価な酸性基;

波線は、シス、トランスまたはその混合を意味する;

但し、

1)カチオン性N原子を環内に有する複素環式基がピリジニウム基であり、かつAr^1が単結合である場合、R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNであるものとする;

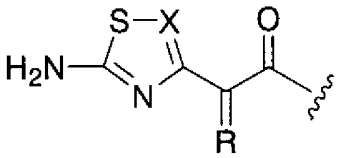
2)カチオン性N原子を環内に有する複素環式基が2環性の複素環式基であり、Ar^1が単結合であり、かつR^1は－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNのいずれでもない場合、"—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1"で示される基は、該2環性の複素環式基においてセフェム3位側鎖部分との結合手を有していない方の環上に存在するものとする)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[2] Tは、Sである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[3] Acylが式:

[化3]



(Acyl-1)

(式中、

Xは、NまたはCY(Yは水素またはハロゲン);

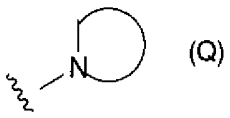
Rは、＝CHZ(Zは、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環式基)または＝NOR^0(R^0は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環式基)

で示される基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[4] XがCH、及び／又はRが＝NOR^0(R^0は水素もしくは置換されていてもよい低級アルキル)である、請求項3記載の化合物。

[5] 式:

[化4]



(Q)

で示される基は、“—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”以外の置換基で置換されていてもよい、ピリジニウム基、またはカチオンを有する2環性の複素環式基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[6] Y^1及び／又はY^2は、単結合である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[7] Ar^1は、単結合、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

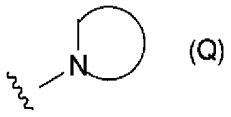
[8] R^1は、－CONHCN、－C(OH)＝NCNまたは－COOHである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[9] R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[10] R^1は、－COOHまたはその生物学的に等価な酸性基であり、該酸性基は、－CONHR^4、－SO_3H、－SO_2NHR^5、(R^4およびR^5はそれぞれ独立してアミノ残基)、－PO_3H_2、－OH、－COCH＝C(OH)CF_3、－$NHSO_2CF_3$、－$CONHSO_2CF_3$、－$NHSO_2Me$、－$CONHSO_2Me$、－NHCOMe、－CONHCOMe、－$COCH_2$COMe、または置換されていてもよく環構成原子として－NH－およびその他のヘテロ原子を有する5～6員の複素環式基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[11] 式:

[化5]



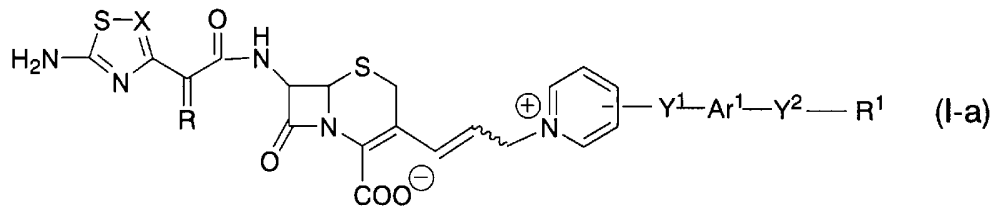
(Q)

で示される基は、“—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1”以外の置換基で置換されていてもよい、ピ

リジニウム基;Y^1及びY^2は、単結合;Ar^1は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[12] 式:

[化6]



(I-a)

(式中、

Xは、NまたはCY(Yは水素またはハロゲン);

Rは、＝CHZ(Zは、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環式基)、または＝NOR^0(R^0は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環式基)

で示される基;

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1)単結合、2)－NR^2－、－CO－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、(R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル)、＝N－、－N＝、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3)2)のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン;

Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基;

R^1は、－CONHCN、－C(OH)＝NCN、または－COOHもしくはその生物学的に等価な酸性基;

波線は、シス、トランスまたはその混合を意味する;

但し、Ar^1が単結合である場合、R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNであるものとする。)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[13] R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[14] Y^1は単結合;Ar^1は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[15] Y^1は単結合;Ar^1は置換されていてもよいヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

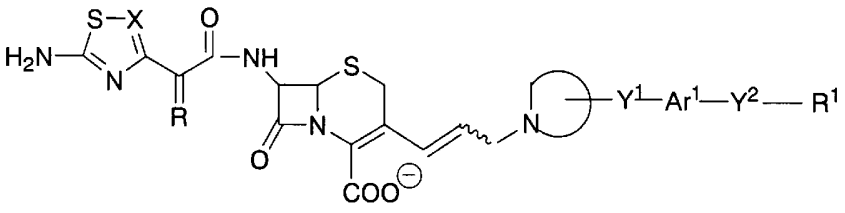
[16] XはCH;Rは＝CHZ(Zは、置換されていてもよい低級アルキル)または＝NOR^0(R^0は水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいアリール);Y^1は単結合;Ar^1は置換されていてもよいヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[17] XはCH;Rは＝NOR^0(R^0は水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいアリール);Y^1は単結合;Ar^1は、置換されていてもよく、O、SおよびNからなる群から選択される同一又は異なる1～4個のヘテロ原子を含有する5または6員のヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[18] XはCH;Rは＝NOR^0(R^0は低級アルキルまたは置換されていてもよいアリール);Y^1は単結合;Ar^1はO、SおよびNからなる群から選択される同一又は異なる1～4個のヘテロ原子を含有する5または6員のヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[19] 式:

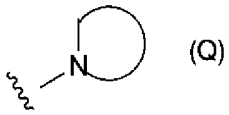
[化7]


(I-b)

(式中、

式:

[化8]


(Q)

で示される基は、カチオン性N原子を有する2環性の複素環式基;

Xは、NまたはCY(Yは水素またはハロゲン);

Rは、=CHZ(Zは、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい複素環式基)または=NOR^0(R^0は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基)で示される基;

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1)単結合、2)$-NR^2-$、-CO-、$-NR^2CO-$、$-CONR^2-$、$-NR^2CONR^3-$、$-NR^2SO_2-$、$-SO_2NR^2-$、$-NR^2SO_2NR^3-$、(R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル)、-O-、-S-、-SO-、および$-SO_2-$からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3)2)のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン;

Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基;

R^1は、-CONHCN、-C(OH)=NCN、または-COOHもしくはその生物学的に等価な酸性基;

波線は、シス、トランスまたはその混合を意味する;

但し、Ar^1が単結合であり、かつR^1は、-CONHCNまたは-C(OH)=NCNのい

ずれでもない場合、"—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1"で示される基は、該2環性の複素環式基においてセフェム3位側鎖部分との結合手を有していない方の環上に存在するものとする)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

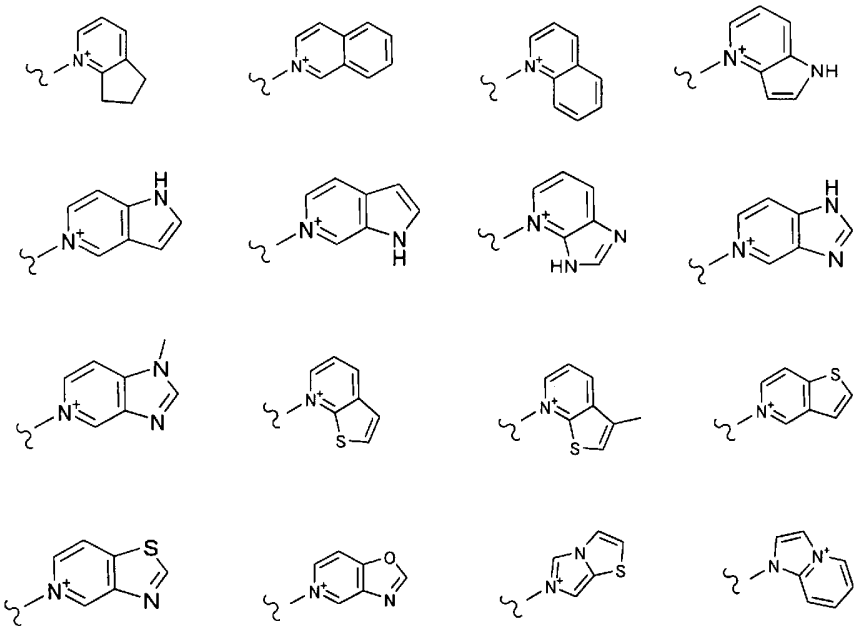
[20] R^1は、−CONHCNまたは−C(OH)=NCNである、請求項19記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[21] Y^1は単結合;Ar^1は単結合;Y^2は単結合;R^1は、−CONHCNまたは−C(OH)=NCNである、請求項19記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[22] XはCH;Rは、=CHZ(Zは、置換されていてもよい低級アルキル)または=NOR^0(R^0は水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいアリール);Y^1は単結合;Ar^1は単結合;Y^2は単結合;R^1は、−CONHCNまたは−C(OH)=NCNである、請求項19記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[23] 2環性の複素環式基が以下に示すいずれかである、請求項19～22のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[化9]

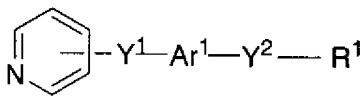


[24] 請求項1～23のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[25] 請求項1～23のいずれかに記載の化合物の7位側鎖末端のアミノ及び／又はカルボキシ部分が保護された化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[26] 式:

[化10]



(III-1)

(式中、

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1)単結合、2)－NR^2－、－CO－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、(R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル)、＝N－、－N＝、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3)2)のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン;

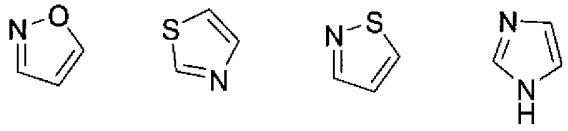
Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基;

R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCN;

但し、Y^1およびY^2が単結合でありかつAr^1がピロリル、ピラゾリル、またはチエニルである場合を除く)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

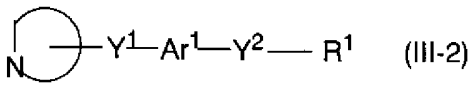
[27] Y^1およびY^2が単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCN;Ar^1が以下に示すいずれかの複素環由来の基である、請求項26記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[化11]



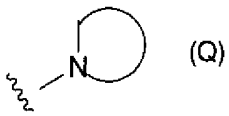
[28] 式:

[化12]



(式中、式:

[化13]



で示される環は、"—Y^1—Ar^1—Y^2—R^1"以外の置換基で置換されていてもよい、2環性ピリジン環;

Y^1およびY^2はそれぞれ独立して、1)単結合、2)－NR^2、－CO－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－NR^2CONR^3－、－NR^2SO_2－、－SO_2NR^2－、－$NR^2SO_2NR^3$－、(R^2およびR^3はそれぞれ独立して水素または低級アルキル)、－O－、－S－、－SO－、および－SO_2－からなる群から選択されるヘテロ原子含有基、または3)2)のヘテロ原子含有基が介在していてもよい、低級アルキレンまたは低級アルケニレン;

Ar^1は、単結合または、置換されていてもよい炭素環式基もしくは置換されていてもよい複素環式基;

R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCN)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[29] Y^1、Ar^1およびY^2は単結合;R^1は、－CONHCNまたは－C(OH)＝NCNである、請求項28記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[30] Y^1は単結合;Ar^1は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;R^1は、－COOHである、請求項12記載の化合物、その製薬上許容され

る塩またはそれらの溶媒和物。

[31] Y^1は単結合;Ar^1は、置換されていてもよいヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、－COOHの生物学的に等価な酸性基である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

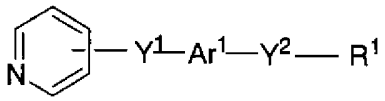
[32] Y^1は単結合;Ar^1は、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;R^1は、－COOHの生物学的に等価な酸性基である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[33] Y^1は単結合;Ar^1は、置換されていてもよいヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、－COOHの生物学的に等価な酸性基である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[34] Y^1は単結合;Ar^1は、置換されていてもよいヘテロアリール;Y^2は単結合;R^1は、置換されていてもよく、環構成原子として－NH－およびその他のヘテロ原子を有する5～6員の複素環式基である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

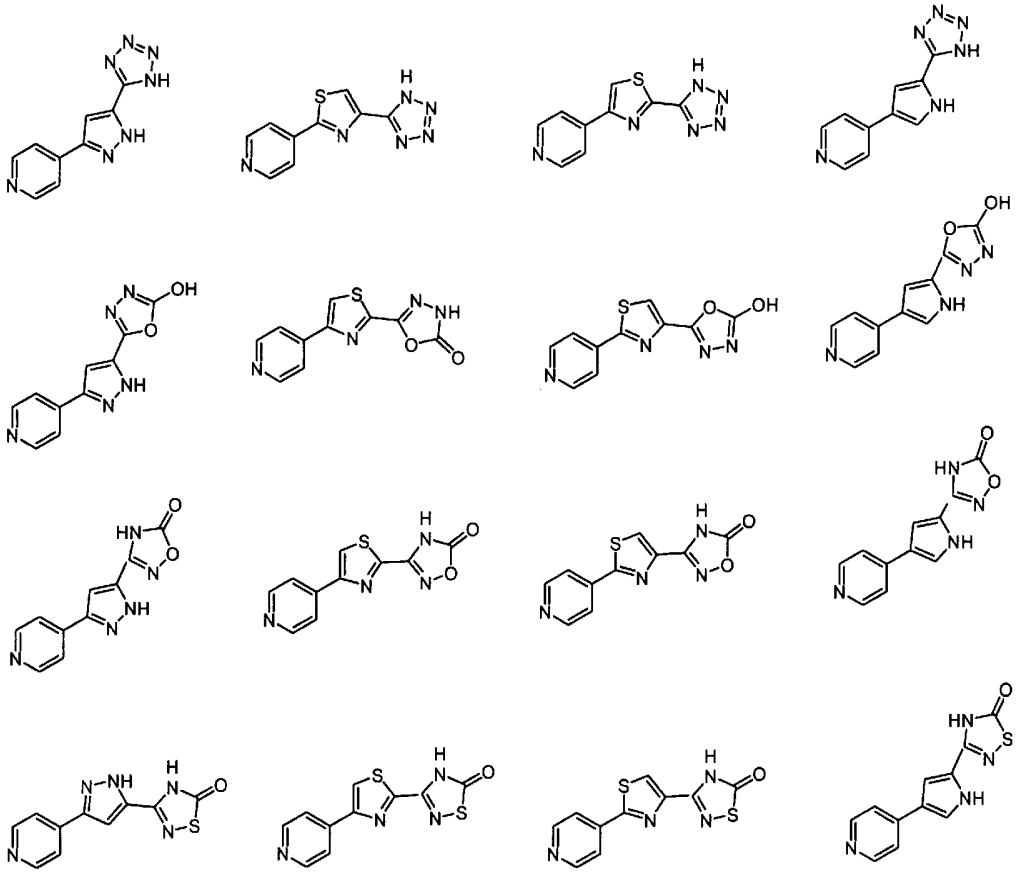
[35] 式:

[化14]



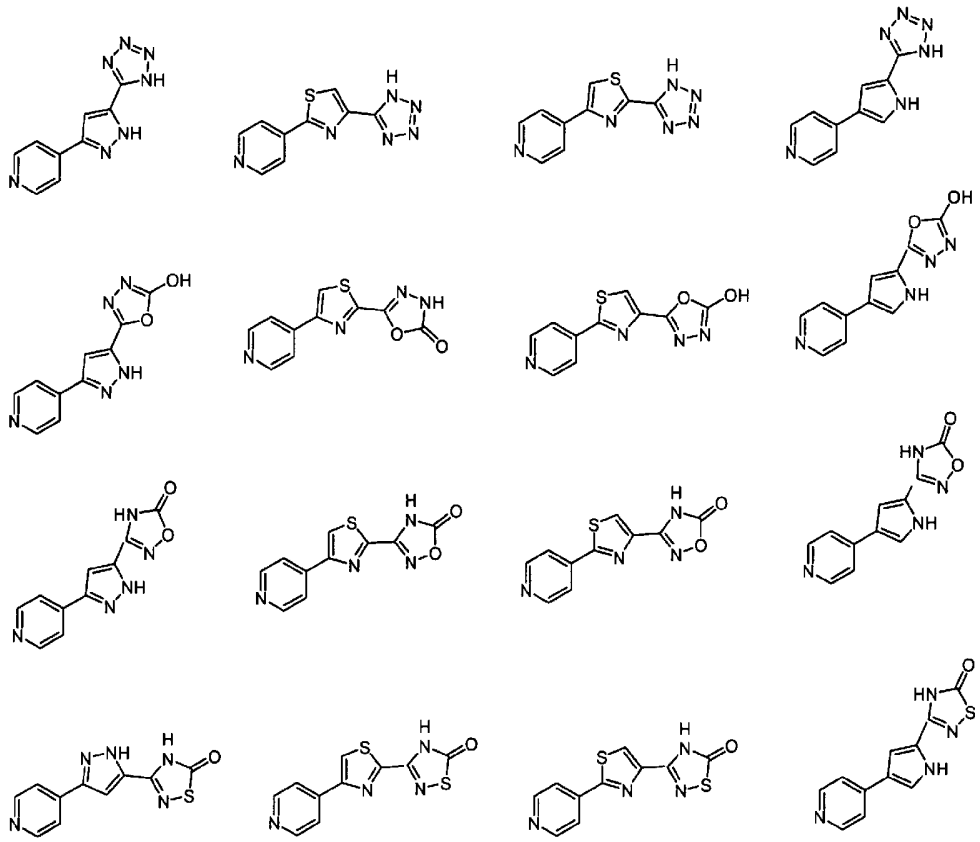
で示される部分が以下のいずれかの構造である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[化15]



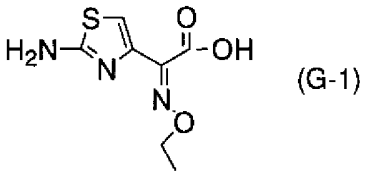
[36] 以下のいずれかの化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[化16]



[37] 式:

[化17]

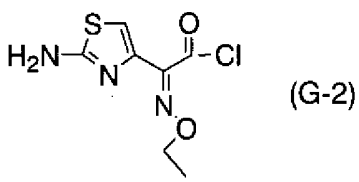


(G-1)

で示される化合物のトリエチルアミン塩の結晶。

[38] 式:

[化18]

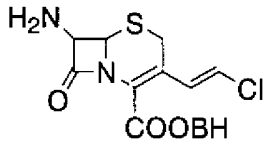


(G-2)

で示される化合物の塩酸塩の結晶。

[39] 式:

[化19]



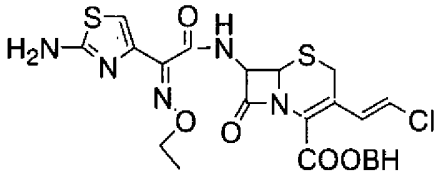
(G-3)

(式中、BHはベンズヒドリル)

で示される化合物の塩酸塩の結晶。

[40] 式:

[化20]

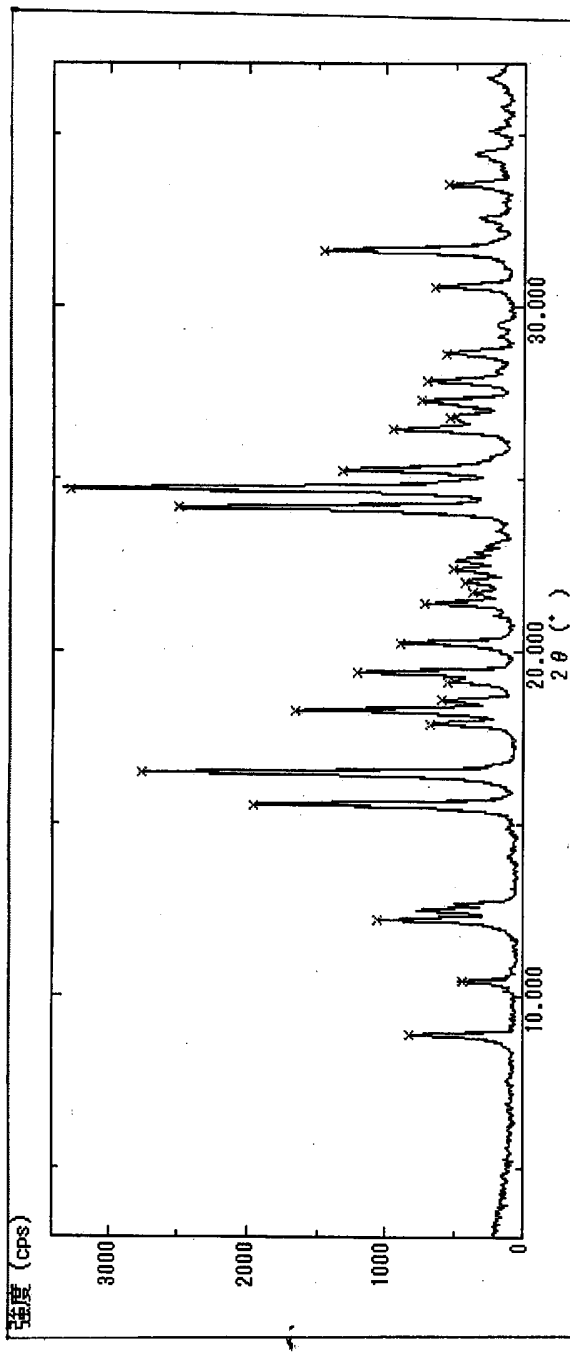


(G-4)

(式中、BHはベンズヒドリル)

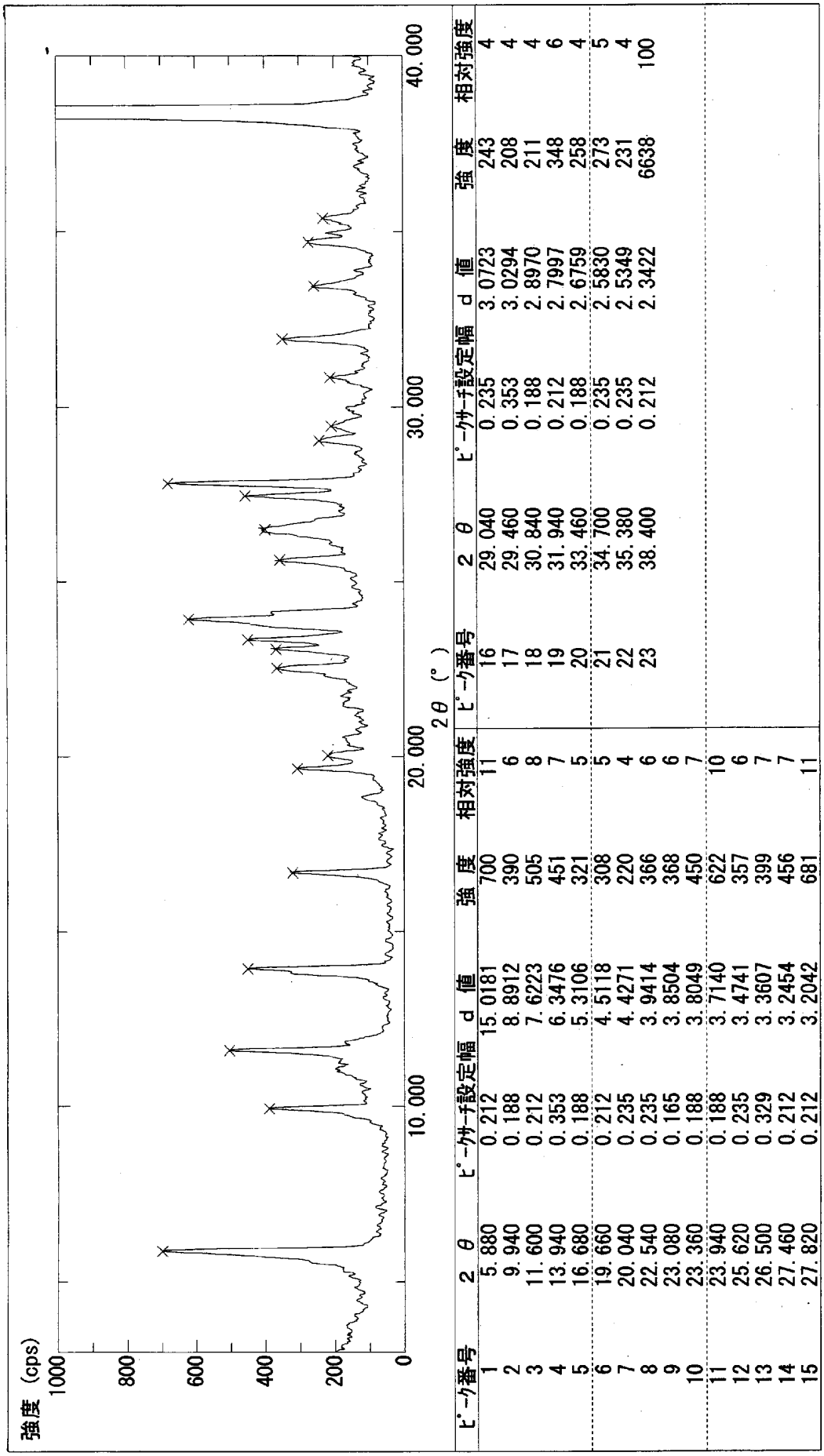
で示される化合物の塩酸塩の結晶

[図1]



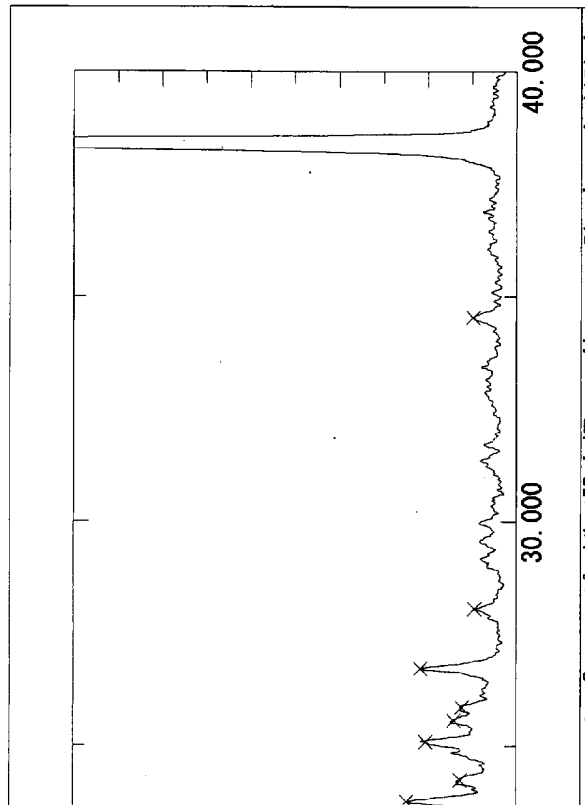
ピーク番号	2θ	強度	相対強度	ピーク番号	2θ	強度	相対強度
1	8.9	821	25	14	22.02	436	14
2	10.44	447	14	15	22.36	509	16
3	12.24	1052	33	16	24.14	2512	77
4	15.58	1955	60	17	24.68	3285	10
5	16.5	2769	85	18	25.24	1319	41
6	17.92	673	21	19	26.42	953	30
7	18.3	1658	51	20	26.78	546	17
8	18.6	596	19	21	27.24	742	23
9	19.14	553	17	22	27.82	698	22
10	19.4	1215	37	23	28.62	564	18
11	20.24	890	28	24	30.56	653	20
12	21.38	713	22	25	31.6	448	45
13	21.7	381	12	26	33.52	559	18

[図2]



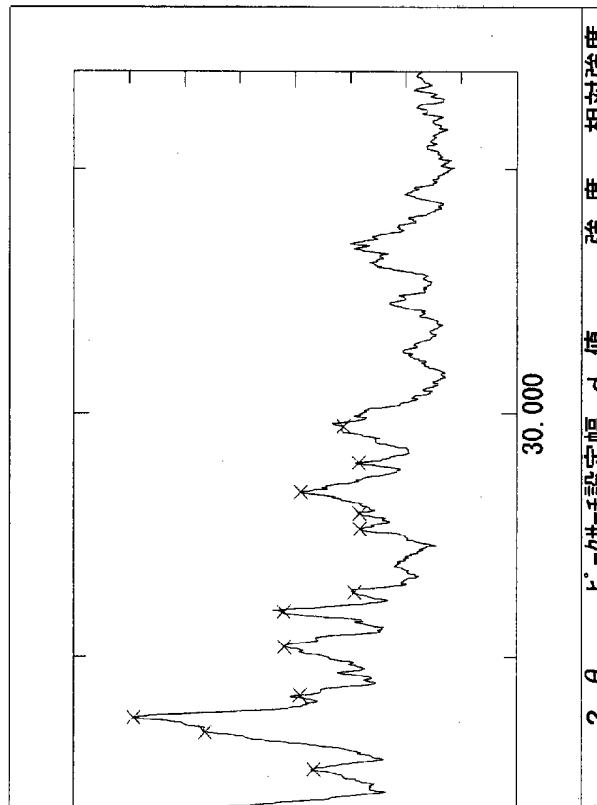
ピーク番号	2θ	ピークサーチ設定幅	d 値	強度	相対強度
1	5.880	0.212	15.0181	700	11
2	9.940	0.188	8.8912	390	6
3	11.600	0.212	7.6223	505	8
4	13.940	0.353	6.3476	451	7
5	16.680	0.188	5.3106	321	5
6	19.660	0.212	4.5118	308	5
7	20.040	0.235	4.4271	220	4
8	22.540	0.235	3.9414	366	6
9	23.080	0.165	3.8504	368	6
10	23.360	0.188	3.8049	450	7
11	23.940	0.188	3.7140	622	10
12	25.620	0.235	3.4741	357	6
13	26.500	0.329	3.3607	399	7
14	27.460	0.212	3.2454	456	7
15	27.820	0.212	3.2042	681	11
16	29.040	0.235	3.0723	243	4
17	29.460	0.353	3.0294	208	4
18	30.840	0.188	2.8970	211	4
19	31.940	0.212	2.7997	348	6
20	33.460	0.188	2.6759	258	4
21	34.700	0.235	2.5830	273	5
22	35.380	0.235	2.5349	231	4
23	38.400	0.212	2.3422	6638	100

[図3]



ピーク番号	2θ	ピーク設定幅	d 値	強度	相対強度	ピーク番号	2θ	ピーク設定幅	d 値	強度	相対強度
1	4.000	0.188	22.0714	2089	34	16	23.160	0.212	3.8373	320	6
2	8.060	0.212	10.9604	354	6	17	23.760	0.235	3.7417	620	11
3	9.040	0.235	9.7743	433	8	18	24.240	0.259	3.6687	316	6
4	14.660	0.212	6.0374	334	6	19	25.080	0.235	3.5477	512	9
5	16.120	0.188	5.4938	703	12	20	25.560	0.188	3.4822	352	6
6	16.840	0.188	5.2605	349	6	21	25.860	0.212	3.4424	308	5
7	17.780	0.212	4.9844	437	8	22	26.720	0.212	3.3336	543	9
8	18.120	0.259	4.8916	429	7	23	28.060	0.212	3.1773	237	4
9	19.140	0.235	4.6332	433	8	24	34.540	0.282	2.5946	245	4
10	19.560	0.259	4.5347	353	6	25	38.420	0.235	2.3411	6175	100
11	20.200	0.212	4.3924	928	16						
12	20.780	0.212	4.2711	576	10						
13	21.160	0.212	4.1952	1131	19						
14	21.700	0.188	4.0920	259	5						
15	22.740	0.329	3.9072	386	7						

[図4]



ピーク番号	2θ	ピークサーチ設定幅	d 値	強度	相対強度	ピーク番号	2θ	ピークサーチ設定幅	d 値	強度	相対強度
1	6.840	0.212	12.9123	328	45	16	26.340	0.212	3.3808	294	40
2	8.300	0.235	10.6440	592	81	17	27.640	0.188	3.2247	283	39
3	11.040	0.235	8.0076	305	42	18	27.960	0.165	3.1885	284	39
4	15.680	0.235	5.6469	493	67	19	28.400	0.306	3.1401	390	54
5	18.340	0.235	4.8335	423	58	20	29.000	0.188	3.0764	285	39
6	18.880	0.165	4.6964	260	36	21	29.740	0.306	3.0016	313	43
7	19.380	0.212	4.5764	370	51						
8	20.000	0.259	4.4359	384	53						
9	21.520	0.212	4.1259	736	100						
10	22.700	0.235	3.9140	368	50						
11	23.460	0.353	3.7889	564	77						
12	23.760	0.235	3.7417	693	95						
13	24.220	0.306	3.6717	392	54						
14	25.220	0.353	3.5283	420	58						
15	25.940	0.235	3.4320	421	58						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/306280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D501/24(2006.01), ***A61K31/546***(2006.01), ***A61P31/04***(2006.01),
C07D401/04(2006.01), ***C07D409/04***(2006.01), ***C07D413/04***(2006.01),
C07D417/04(2006.01), ***C07D213/81***(2006.01), ***C07D487/04***(2006.01),
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)
A61K31/546, A61P31/04, C07D213/81, C07D217/16, C07D221/04, C07D277/20,
C07D277/40, C07D401/04, C07D401/14, C07D409/04, C07D413/04, C07D413/14,
C07D417/04, C07D417/14, C07D487/04, C07D495/04, C07D498/04, C07D501/24,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 1987/003875 A1 (Eisai Co., Ltd.),	1-3,6-8,10,
	02 July, 1987 (02.07.87),	12,24,25
Y	Particularly, examples 6, 7	4,5,9,11,
	& JP 62-195386 A & JP 63-88187 A	13-20
A	& JP 62-228084 A & EP 329785 A1	21-23
X	JP 2002-518505 A (Basllea Pharmaceutica AG.),	1,2,6-8,10,
	25 June, 2002 (25.06.02),	24,25
Y	Particularly, examples 111 to 113	5,9,11,28,29
A	& US 6583133 B1 & EP 1090013 A1	3,4,12-23
	& WO 1999/067255 A1 & AU 4608199A	
	& CA 2335288 A1	
Y	JP 7-41484 A (Katayama Seiyakusho Co., Ltd.),	1-18,24,25
X	10 February, 1995 (10.02.95),	31,33-35
	Full text	
	& US 5534508 A & EP 636627 A1	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 June, 2006 (26.06.06)	04 July, 2006 (04.07.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/306280

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 4-230289 A (Roussel Uclaf), 19 August, 1992 (19.08.92), Full text & US 5373001 A & US 5397779 A & US 5416080 A & US 5541318 A & US 5936083 A & EP 462009 A1 & CA 2044700 A1 & FR 2663332 A	1-20,23-25, 28,29
Y	JP 9-110877 A (Katayama Seiyakusho Co., Ltd.), 28 April, 1997 (28.04.97), Full text & US 5856320 A & EP 771803 A1	1-20,24,25
X Y A	WO 1997/037996 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 16 October, 1997 (16.10.97), Full text & CA 2250002 A1 & AU 9721784 A & EP 893446 A1 & EP 1544197 A1 & US 6214818 B1 & US 6458950 B1	26,27 1-9,11-20, 23-25,28,29 21,22
Y A	JP 62-158291 A (Sagami Chemical Research Center), 14 July, 1987 (14.07.87), Example 44 (Family: none)	1-8,10,12, 24,25 30
Y	JP 58-57390 A (Eli Lilly and Co.), 05 April, 1983 (05.04.83), Examples 7, 23 & EP 74268 A1 & GB 2105719 A1 & US 4501739 A & US 4577014 A	1-8,10,12, 19,23-25
Y	WO 1986/005184 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 September, 1986 (12.09.86), Example 40 & EP 160252 A2 & JP 60-231684 A & AU 8541700 A1 & US 4788185 A & CA 1283096 A1 & EP 203271 A2 & AU 8654168 A1 & WO 1986/005183 A1 & JP 62-149682 A & CA 1295995 A1 & JP 3-47189 A	1-8,10,12, 19,24,25
Y A	WO 1999/033839 A1 Cheil Jedang Corp.), 08 July, 1999 (08.07.99), Full text & AU 9916940 A1	32 30,31,33-35
X	JP 58-85886 A (Farmitalia Carlo Erba S.p.A.), 23 May, 1983 (23.05.83), Example 20, 'nicotinoyl cyanamide' & DE 3240727 A1 & GB 2112382 A1 & US 4500712 A & CA 1191841 A1	26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/306280

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D495/04(2006.01), ***C07D513/04***(2006.01), ***C07D221/04***(2006.01),
C07D217/16(2006.01), ***C07D498/04***(2006.01), ***C07D401/14***(2006.01),
C07D413/14(2006.01), ***C07D417/14***(2006.01), ***C07D277/20***(2006.01),
C07D277/40(2006.01)

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D513/04

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/306280

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This international application includes at least the following eight groups of inventions:
1st group: inventions of claims 1-25 and 30-35;
2nd group: inventions of claims 26-29;
3rd group: a part of the invention of claim 36 relating to compounds having pyridine and tetrazole;
4th group: a part of the invention of claim 36 relating to compounds having pyridine and 1,3,4-oxadiazole;

(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-35

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

5th group: a part of the invention of claim 36 relating to compounds having pyridine and 1,2,4-oxadiazole;
6th group: a part of the invention of claim 36 relating to compounds having pyridine and thiadiazole;
7th group: inventions of claims 37 and 38; and
8th group: inventions of claims 39 and 40.

The 2nd to 8th groups of inventions relate to an intermediate compound in the production of the compound of the 1st group of inventions.

The matter common to the 2nd group of inventions and the 1st group of inventions is "the structure Y1-Ar1-Y2-R1 which bounds to the pyridine ring". However, this structure is known, as disclosed in WO 1997/037996 A1 and JP 58-85886 A.

The matter common to the 3rd to 6th group of inventions and the 1st group of inventions is "the structure having a 5-membered ring directly binding to the pyridine ring". However, this structure is known, as disclosed in WO 2004/033432 A1, JP 5-194506 A, WO 2004/029040 A1 and WO 1997/037996 A1. Also, "the structure having a 5-membered ring directly binding to the pyridine ring and additional 5-membered ring directly binding to the 5-membered ring " which is common to multiple compounds included in the 3rd to 6th groups of inventions is known, as disclosed in WO 2004/029040 A1 and WO 2004/033432 A1. Therefore, these inventions cannot be considered to be a single group of inventions.

It is obvious that the 7th and 8th groups of inventions do not include any novel structure common to the compounds included in the 1st group of inventions and any structure common to the multiple compounds included in the 2nd group of inventions or any structure common to the multiple compounds included in the 3rd to 6th groups of inventions.

Thus, since it does not appear that there is a technical relationship among the eight groups of inventions involving special technical features beyond the prior art, these inventions cannot be considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３０６２８０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　*C07D501/24* (2006.01), *A61K31/546* (2006.01), *A61P31/04* (2006.01), *C07D401/04* (2006.01), *C07D409/04* (2006.01), *C07D413/04* (2006.01), *C07D417/04* (2006.01), *C07D213/81* (2006.01), *C07D487/04* (2006.01), *C07D495/04* (2006.01), *C07D513/04* (2006.01), *C07D221/04* (2006.01), (続きあり)

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.　A61K 31/546, A61P 31/04, C07D 213/81, C07D 217/16, C07D 221/04, C07D 277/20, C07D 277/40, C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 409/04, C07D 413/04, C07D 413/14, C07D 417/04, C07D 417/14, C07D 487/04, C07D 495/04, C07D 498/04, C07D 501/24, C07D 513/04

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６年

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

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	WO 1987/003875 A1(Eisai Co.,Ltd.) 1987.07.02, 特に実施例6,7 & JP 62-195386 A & JP 63-88187 A & JP 62-228084 A & EP 329785	1-3,6-8,10,12,24,25
Y	A1	4,5,9,11,13-20
A		21-23
X	JP 2002-518505 A (バジリア　ファルマスーチカ　アーゲー) 2002.06.25, 特に実施例111-113	1,2,6-8,10,24,25
Y	& US 6583133 B1 & EP 1090013 A1 & WO 1999/067255 A1 & AU 4608199	5,9,11,28,29

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ２６．０６．２００６	国際調査報告の発送日 ０４．０７．２００６
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　８５１７ 今村　玲英子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	A & CA 2335288 A1	3,4,12-23
Y	JP 7-41484 A (株式会社片山製薬所) 1995.02.10, 全文	1-18,24,25
X	& US 5534508 A & EP 636627 A1	31,33-35
Y	JP 4-230289 A (ルセルーユクラフ) 1992.08.19, 全文 & US 5373001 A & US 5397779 A & US 5416080 A & US 5541318 A & US 5936083 A & EP 462009 A1 & CA 2044700 A1 & FR 2663332 A	1-20,23-25,28,29
Y	JP 9-110877 A (株式会社片山製薬所) 1997.04.28, 全文 & US 5856320 A & EP 771803 A1	1-20,24,25
X	WO 1997/037996 A1 (Shionogi & Co.,Ltd.) 1997.10.16, 全文	26,27
Y	& CA 2250002 A1 & AU 9721784 A & EP 893446 A1 & EP 1544197 A1 & US 6214818 B1 & US 6458950 B1	1-9,11-20,23-25,28,29
A		21,22
Y	JP 62-158291 A (財団法人相模中央化学研究所) 1987.07.14, 実施例44 (ファミリーなし)	1-8,10,12,24,25
A		30
Y	JP 58-57390 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 1983.04.05, 実施例7,23 & EP 74268 A1 & GB 2105719 A1 & US 4501739 A & US 4577014 A	1-8,10,12,19,23-25
Y	WO 1986/005184 A1 (Takeda Chemical Industries,Ltd.) 1986.09.12, 実施例40 & EP 160252 A2 & JP 60-231684 A & AU 8541700 A1 & US 4788185 A & CA 1283096 A1 & EP 203271 A2 & AU 8654168 A1 & WO 1986/005183 A1 & JP 62-149682 A & CA 1295995 A1 & JP 3-47189 A	1-8,10,12,19,24,25
Y	WO 1999/033839 A1 (Cheil Jedang Corporation) 1999.07.08, 全文	32
A	& AU 9916940 A1	30,31,33-35
X	JP 58-85886 A (ファーミタリア・カルロ・エルバ・ソシエタ・ベル・アツイオーニ) 1983.05.23, 例20の「ニコチノイルシアナマイド」 & DE 3240727 A1 & GB 2112382 A1 & US 4500712 A & CA 1191841 A1	26

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３０６２８０

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

この国際出願は、少なくとも以下の８つの発明を含んでいる。
第１の発明：請求の範囲１－２５、３０－３５の発明。
第２の発明：請求の範囲２６－２９の発明。
第３の発明：請求の範囲３６のうち、ピリジンとテトラゾールを有する化合物の発明。
第４の発明：請求の範囲３６のうち、ピリジンと１，３，４－オキサジアゾールを有する化合物の発明。
第５の発明：請求の範囲３６のうち、ピリジンと１，２，４－オキサジアゾールを有する化合物の発明。
第６の発明：請求の範囲３６のうち、ピリジンとチアジアゾールを有する化合物の発明。
第７の発明：請求の範囲３７，３８の発明。
第８の発明：請求の範囲３９，４０の発明。

（最終頁に続く）

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☑ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲１－３５

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

＜発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））の続き＞
Int.Cl.　*C07D217/16*（2006.01），*C07D498/04*（2006.01），*C07D401/14*（2006.01），*C07D413/14*（2006.01），*C07D417/14*（2006.01），*C07D277/20*（2006.01），*C07D277/40*（2006.01）

＜第 III 欄の続き＞
第２～８の発明は、第１の発明の化合物を製造する際の中間体化合物に関する発明である。
第２の発明と第１の発明に共通する事項は、「ピリジン環に結合する Y1-Ar1-Y2-R1 の構造」であるが、これは、WO 1997/037996 A1、JP 58-85886 A に記載されているように公知の構造である。
第３～６の発明と第１の発明に共通する事項は、「ピリジン環に直結する５員環を含む構造」であるが、これは、WO 2004/033432 A1、JP 5-194506 A、WO 2004/029040 A1、WO 1997/037996 A1 に記載されているように公知の構造である。そして、第３～６の発明に包含される複数の化合物に共通する「ピリジン環に５員環が直結しさらに５員環が直結する構造」についても、WO 2004/029040 A1、WO 2004/033432 A1 に記載されているように公知であるから、これらを一つの発明と解することはできない。
また、第７～８の発明は、第１の発明に包含される化合物と共通する新規な骨格を有しないこと、第２の発明に包含される複数の化合物に共通する骨格及び第３～６の発明に包含される複数の化合物に共通する骨格のいずれも有しないことは、明らかである。
したがって、上記８つの発明は、先行技術を超えるような特別な技術的特徴を含む技術的な関係にあるとはいえないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。