

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3848693号
(P3848693)

(45) 発行日 平成18年11月22日(2006.11.22)

(24) 登録日 平成18年9月1日(2006.9.1)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 477/00 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 3 4

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/445

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

請求項の数 10 (全 42 頁)

(21) 出願番号 特願平7-141832
 (22) 出願日 平成7年6月8日(1995.6.8)
 (65) 公開番号 特開平8-73462
 (43) 公開日 平成8年3月19日(1996.3.19)
 審査請求日 平成14年5月29日(2002.5.29)
 (31) 優先権主張番号 特願平6-154055
 (32) 優先日 平成6年7月6日(1994.7.6)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
 ジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100087642
 弁理士 古谷 聡
 (74) 代理人 100076680
 弁理士 溝部 孝彦
 (74) 代理人 100091845
 弁理士 持田 信二
 (74) 代理人 100098408
 弁理士 義経 和昌
 (72) 発明者 佐藤 信明
 茨城県つくば市梅園2-16-1 ルンビ
 ーニ梅園502

最終頁に続く

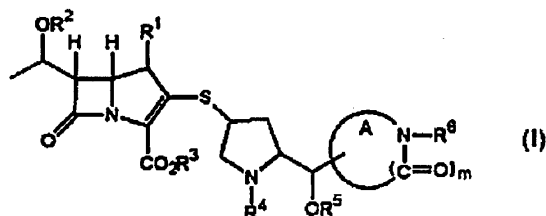
(54) 【発明の名称】 新規カルバペネム誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



〔式中、環Aはアゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を意味する。R¹は水素原子またはメチル基を、R²およびR⁵は同一または異なる水素原子または水酸基の保護基（ここで水酸基の保護基とは、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基、ホルミル基、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカル

ボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基またはp-ニトロベンジルオキシカルボニル基を意味する。)を、 R^3 は水素原子またはカルボキシル基の保護基(ここでカルボキシル基の保護基とは、直鎖状若しくは分岐鎖状の炭素数1~4の低級アルキル基、2-ヨウ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、イソブトキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基またはフタリジル基を意味する。)を、 R^4 は水素原子、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基またはアミノ基の保護基(ここでアミノ基の保護基とは、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、メチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、ベンジリデン基、サリチリデン基、p-ニトロベンジリデン基、m-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)-4-ハイドロキシベンジリデン基または3,5-ジ(t-ブチル)ベンジリデン基を意味する。)を、 R^6 は(1)水素原子、(2)上記水酸基の保護基により保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

【化2】

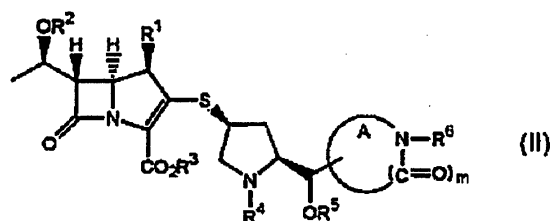


(式中、 R^7 および R^8 は同一または異なる水素原子、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または上記のアミノ基の保護基を示す。)で表される基で置換されていてもよい、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または(3)アミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基(ここでアミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基とは、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、メチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、ベンジリデン基、サリチリデン基、p-ニトロベンジリデン基、m-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)-4-ハイドロキシベンジリデン基または3,5-ジ(t-ブチル)ベンジリデン基を意味する。)を、mは0または1をそれぞれ示す。)で表される化合物またはその塩。

【請求項2】

一般式

【化3】



〔式中、環Aはアゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を意味する。 R^1 は水素

原子またはメチル基を、 R^2 および R^5 は同一または異なる水素原子または請求項1記載の水酸基の保護基を、 R^3 は水素原子または請求項1記載のカルボキシル基の保護基を、 R^4 は水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または請求項1記載のアミノ基の保護基を、 R^6 は(1)水素原子、(2)請求項1記載の水酸基の保護基で保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

【化4】



10

(式中、 R^7 および R^8 は同一または異なる水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または請求項1記載のアミノ基の保護基を示す。)で表される基で置換されていてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または(3)請求項1記載のアミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、 m は0または1をそれぞれ示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項3】

R^1 がメチル基であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が水素原子であり、 m が0である請求項1または2記載のカルバペネム誘導体もしくはその塩またはそれらのエステル。

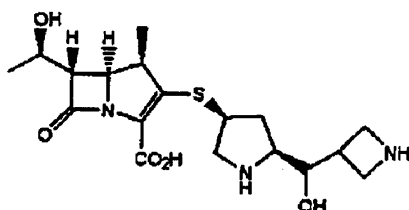
【請求項4】

R^1 がメチル基であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が水素原子であり、 m が1である請求項1または2記載のカルバペネム誘導体もしくはその塩またはそれらのエステル。

【請求項5】

式

【化5】



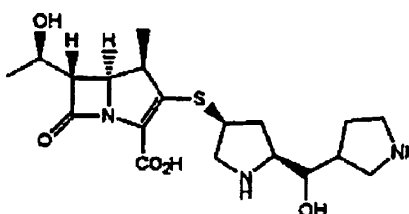
30

で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステル。

【請求項6】

式

【化6】



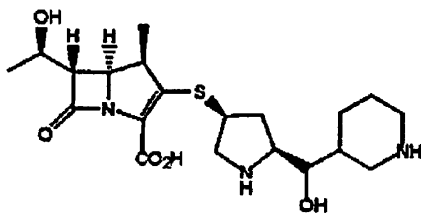
40

で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステル。

【請求項7】

式

【化 7】



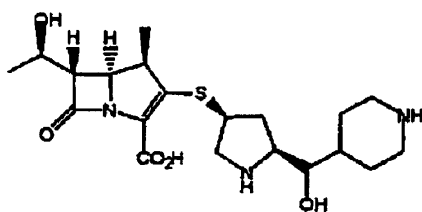
で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステル。

【請求項 8】

10

式

【化 8】



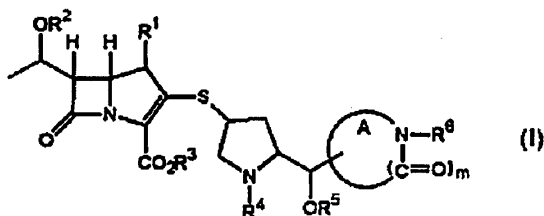
で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステル。

20

【請求項 9】

一般式

【化 9】



30

〔式中、環 A はアゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を意味する。R¹は水素原子またはメチル基を、R²および R⁵は同一または異なる水素原子または請求項 1 記載の水酸基の保護基を、R³は水素原子または請求項 1 記載のカルボキシル基の保護基を、R⁴は水素原子、炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または請求項 1 記載のアミノ基の保護基を、R⁶は(1)水素原子、(2) 請求項 1 記載の水酸基の保護基で保護されていてもよい水酸基，カルバモイル基，ホルムイミドイル基，アセトイミドイル基もしくは一般式

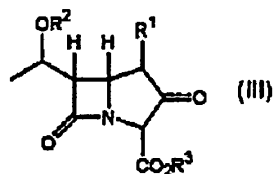
【化 10】



40

〔式中、R⁷および R⁸は同一または異なる水素原子、炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または請求項 1 記載のアミノ基の保護基を示す。〕で表される基で置換されていてもよい炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または(3)請求項 1 記載のアミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、m は 0 または 1 をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を製造するにあたり、一般式

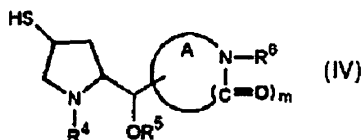
【化 1 1】



〔式中、 R^1 は水素原子またはメチル基を、 R^2 は水素原子または請求項1記載の水酸基の保護基を、 R^3 は水素原子または請求項1記載のカルボキシル基の保護基をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその反応性誘導体と、一般式

10

【化 1 2】



〔式中、環Aはアゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を意味する。 R^4 は水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または請求項1記載のアミノ基の保護基を、 R^5 は水素原子または請求項1記載の水酸基の保護基を、 R^6 は(1)水素原子、(2)請求項1記載の水酸基の保護基で保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

20

【化 1 3】



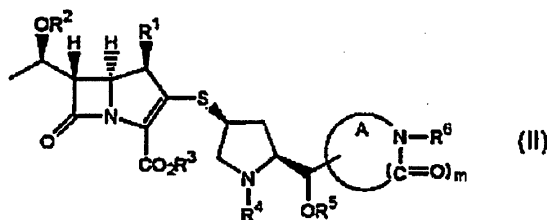
〔式中、 R^7 および R^8 は同一または異なる水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または請求項1記載のアミノ基の保護基を示す。〕で表される基で置換されていてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または(3)請求項1記載のアミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、 m は0または1をそれぞれ示す。〕で表されるメルカプタンを塩基の存在下に反応させて、次いで必要により脱保護反応に付すことを特徴とする前記一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステルの製造方法。

30

【請求項 1 0】

一般式

【化 1 4】



40

〔式中、環Aはアゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を意味する。 R^1 は水素原子またはメチル基を、 R^2 および R^5 は同一または異なる水素原子または請求項1記載の水酸基の保護基を、 R^3 は水素原子または請求項1記載のカルボキシル基の保護基を、 R^4 は水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または請求項1記載のアミノ基の保護基を、 R^6 は(1)水素原子、(2)請求項1記載の水酸基の保護基で保護されて

50

いてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

【化 1 5】



(式中、 R^7 および R^8 は同一または異なる水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または請求項1記載のアミノ基の保護基を示す。)で表される基で置換されていてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または(3)請求項1記載のアミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、 m は0または1をそれぞれ示す。]

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、抗菌剤として有用な新規カルバペネム誘導体またはその塩、およびそれらの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

20

カルバペネム系抗生物質は、1976年のチエナマイシン（特開昭51-73191号）の発見に始まり、今までに多くの研究開発が進められてきた。

特にグラム陰性菌から陽性菌にわたる強力かつ幅広い抗菌スペクトルを示すとともに、多くのβ-ラクタマーゼに極めて安定であるという性質を有し、現在も多くの化合物が合成研究されている。

【0003】

例えば、田浦らは特開平6-157544号公報において、カルバペネム骨格の1位にβ-配置のメチル基を有し、かつ、2位に（6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ〔1,2-α〕〔1,2,4〕トリアゾリウム-6-イル）チオ基を有し、さらに6位に1-置換ヒドロキシエチル基を有するカルバペネム化合物を報告している。その他にも特開平6-1791号公報、特開平6-16671号公報、特開平5-339269号公報など多くの化合物が報告されている。

30

【0004】

本発明化合物と構造的に類似するカルバペネム骨格の2位にアミノアルキルピロリジニルチオ基を有する誘導体は特開平6-87858号公報に開示されている。該公報には、カルバペネム骨格の2位の側鎖が、2-置換-ピロリジン-4-イルチオ基であり、かつ該置換基が、その末端に第1級、第2級若しくは第3級アミノ基またはアンモニオ基を有し、かつ分岐構造を有するアルキレン基であるカルバペネム化合物が一般的に記載されている。しかし、カルバペネム骨格の2位のピロリジニルチオ基の側鎖として環状アミンまたはラクタム置換ヒドロキシメチル基を有するものは、一般的な記載もなく、またそれを示唆する記載もない。

40

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

現在までに広い抗菌スペクトルを有するペニシリン系、セファロスポリン系抗生物質が多用されてきた結果、耐性菌の出現、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や耐性緑膿菌が出現し社会問題となっている。これまで、これらの耐性菌に対して有効な薬剤がなく、新しい薬物が待望されていた。

カルバペネム系抗生物質は上述したようにグラム陰性菌から陽性菌にわたる強力かつ幅広い抗菌スペクトルを示すとともに、β-ラクタマーゼに対し安定である。多くのペニシリン系、セファロスポリン系抗生物質に耐性を示す菌種に対しても有効性を示すが、これらの

50

耐性菌に対する抗菌活性は必ずしも十分とはいえなかった。またカルバペネム系抗生物質は化学的安定性の低さに加え、腎臓に局在するデヒドロペプチダーゼー I (DHP-I) などによって極めて容易に代謝を受け体内で短時間に抗菌活性を失ってしまい、医薬としての有用性は必ずしも高いものとはいえなかった。

さらに中枢神経系に対する副作用や分解産物による腎毒性など人体への安全性の点や、チエナマイシンやイミペネムなどのカルバペネム系抗生物質の多用による耐性菌の増加においても問題が残されていた。

【0006】

従って、現在、数種類のカルバペネム系抗生物質が感染症の治療に利用されているが、抗菌力に優れ、幅広い抗菌スペクトラムを有すると同時に、体内での安定性及びその毒性の回避による人体への安全性などの点について満足できるものはまだない。

10

本発明者らは、これらの問題点を解決すべくカルバペネム誘導体の合成研究を鋭意重ねた結果、カルバペネム骨格の2位に各種の置換基がついた2-置換ピロリジニルチオ基を有する以下の一般式(I)で表される化合物が強力な抗菌活性を有し、しかも人体に対する安全性が高く、医薬として有用な化合物であることを見出し本発明を完成した。

【0007】

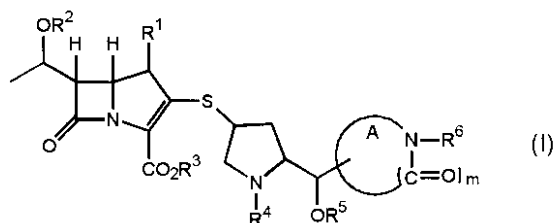
【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、一般式

【0008】

【化16】

20



【0009】

〔式中、環Aは少なくとも1以上の窒素原子を有する3ないし7員環を意味し、環AはR⁶以外の置換基を有していてもよい。R¹は水素原子またはメチル基を、R²およびR⁵は同一または異なる水素原子または水酸基の保護基を、R³は水素原子またはカルボキシル基の保護基を、R⁴は水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R⁶は(1)水素原子、(2)保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

30

【0010】

【化17】



40

【0011】

〔式中、R⁷およびR⁸は同一または異なる水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。〕で表される基で置換されていてもよい低級アルキル基または(3)アミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、mは0または1をそれぞれ示す。〕で表される抗菌剤として有用な新規カルバペネム誘導体もしくはその塩またはそれらのエステル、およびそれらの製造方法に関する。

以下本発明の内容および本明細書中に使用されている語句等について詳細に説明する。

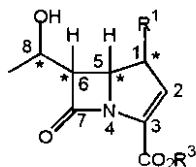
【0012】

まず、本願発明に含まれる化合物は次の一般式

【0013】

50

【化 1 8】



【0014】

〔式中、 R^1 は水素原子またはメチル基を、*は不斉炭素をそれぞれ示す。〕に示されるように、カルバペネム骨格の1, 5, 6, 8位の不斉炭素に基づく光学異性体および立体異性体が存在し、これらの異性体が便宜上すべて単一の式で示されているが、本発明はこれらの各不斉炭素原子に基づくすべての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。

10

また、カルバペネム骨格2位側鎖上の置換基における不斉炭素によっても異性体が存在するが、これら全ての光学異性体および立体異性体も本発明に含まれる。

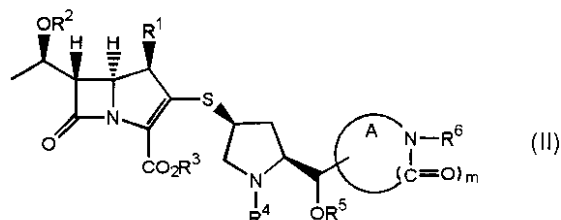
【0015】

但し、抗菌力の点からは次の一般式

【0016】

【化 1 9】

20



【0017】

〔式中、環Aは少なくとも1以上の窒素原子を有する3ないし7員環を意味し、環Aは R^6 以外の置換基を有していてもよい。 R^1 は水素原子またはメチル基を、 R^2 および R^5 は同一または異なる水素原子または水酸基の保護基を、 R^3 は水素原子またはカルボキシル基の保護基を、 R^4 は水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、 R^6 は(1)水素原子、(2)保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

30

【0018】

【化 2 0】



40

【0019】

(式中、 R^7 および R^8 は同一または異なる水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。)で表される基で置換されていてもよい低級アルキル基または(3)アミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、mは0または1をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩が好ましい。

【0020】

R^1 は水素原子またはメチル基を示し、好適にはメチル基が用いられる。

R^2 および R^5 は同一または異なる水素原子または水酸基の保護基を示す。

【0021】

ここで水酸基の保護基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上水酸基の保護基とし

50

て知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えばトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えば*t*-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*o*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

10

【0022】

R^3 は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示す。

【0023】

カルボキシル基の保護基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上カルボキシル基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基のような直鎖状若しくは分岐鎖状の炭素数1～4の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチル基のようなハロゲン低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソブトキシメチル基のような低級アルコキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基のような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基のような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、*p*-メトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基のようなアラルキル基、ベンズヒドリル基およびフタリジル基等を挙げることができる。

20

【0024】

R^4 は水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。

【0025】

低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、*i*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。

30

【0026】

また、アミノ基の保護基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、*t*-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、*m*-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(*t*-

40

50

ブチル) -4-ヒドロキシベンジリデン基、3,5-ジ (t-ブチル) ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

【0027】

R⁶は(1)水素原子、(2)保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

【0028】

【化21】



10

【0029】

(式中、R⁷およびR⁸は同一または異なる水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。) で表される基で置換されていてもよい低級アルキル基または(3)アミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を示す。

【0030】

保護されていてもよい水酸基における水酸基の保護基とは、前記した水酸基の保護基が例示される。

20

R⁷、R⁸における低級アルキル基およびアミノ基の保護基もそれぞれ前記の定義と同様である。

【0031】

R⁶におけるアミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、p-ニトロベンジリデン基、m-クロルベンジリデン基、3,5-ジ (t-ブチル) -4-ヒドロキシベンジリデン基、3,5-ジ (t-ブチル) ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。

30

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

【0032】

40

従ってR⁶として具体的に例示するとすれば、水素原子の他；ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルなどの保護されていてもよい水酸基で置換された低級アルキル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、カルバモイルプロピル基、カルバモイルブチル基などのカルバモイル基で置換された低級アルキル基；ホルムイミドイルメチル基、ホルムイミドイルエチル基、ホルムイミドイルプロピル基、ホルムイミドイルブチル基などのホルムイミドイル基で置換された低級アルキル基；アセトイミドイルメチル基、アセトイミドイルエチル基、アセトイミドイルプロピル基、アセトイミドイルブチル基などのアセトイミドイル基で置換された低級アルキル基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基、N-メチルアミノメチル基、N-メチルアミノエチル基、N-メチルアミノプロピル基、N-メチルアミノブ

50

チル基、N，N－ジメチルアミノメチル基、N，N－ジメチルアミノエチル基、N，N－ジメチルアミノプロピル基、N，N－ジメチルアミノブチル基、N，N－エチルメチルアミノメチル基、N，N－エチルメチルアミノエチル基、N，N－エチルメチルアミノプロピル基、N，N－エチルメチルアミノブチル基などの置換アミノ低級アルキル基；その他前記のアミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基などが挙げられるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0033】

mは0または1を示す。

【0034】

また、塩としては種類は限定されないがたとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N，N'－ジベンジルエチレンジアミン塩、N－メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の付加塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

薬理学的に許容できる塩とは、医薬の製造において通常用いられる慣用的なものを意味する。

【0035】

前記一般式（I）におけるエステルとはカルバペネム骨格の3位のカルボキシル基におけるエステルを意味し、生理学上許容されそして生理的条件下で加水分解されるエステル基を含むもので、例えば炭素数1から6のアルキル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、アルカノイルオキシアルキル基、例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基又はピバロキシメチル基、アルコキシカルボニルオキシアルキル基、例えばメトキシカルボニルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基又は2-メトキシカルボニルオキシエチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-4-イル)-メチル基等を挙げることができる。

【0036】

環Aは少なくとも1以上の窒素原子を有する3ないし7員環を意味し、R⁶以外の置換基を有していてもよい。

1以上の窒素原子を有する3ないし7員環としては、アジリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ペリリジン環、ホモペリリジン環、イミダゾリジン環、ピラゾリジン環、ピペラジン環、ピロリン環、イミダゾリン環、ピラゾリン環などを挙げることができる。

【0037】

また、R⁶以外の置換基を有していてもよいとは、例えば水素原子、水酸基、チオール基、ハロゲン原子、ニトリル基、アジド基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロゲノアルキル基、グアニジノ基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、カルバモイルアルキル基、カルバミド基、アルカノイル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノアルキルアミノアルキル基、およびアルキルカルボニルオキシ基、第四級アンモニオ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、アルキルチオ基、フェニルチオ基、ベンジル基、ベンゾイル基、ハロゲノアリール基等の置換基を1以上有していてもよいことを意味する。

【0038】

10

20

30

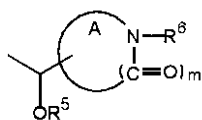
40

50

本発明者らは、特にカルバペネム骨格の2位のピロリジニルチオ基の側鎖として、以下の一般式

【0039】

【化22】



【0040】

〔式中、環Aは少なくとも1以上の窒素原子を有する3ないし7員環を意味し、環AはR⁶以外の置換基を有していてもよい。R⁵は水素原子または水酸基の保護基を、R⁶は(1)水素原子、(2)保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

【0041】

【化23】



【0042】

〔式中、R⁷およびR⁸は同一または異なる水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。〕で表される基で置換されていてもよい低級アルキル基または(3)アミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、mは0または1をそれぞれ示す。〕で表される基を有するカルバペネム誘導体が優れた抗菌活性を有することを見だし、本発明を完成したものである。

【0043】

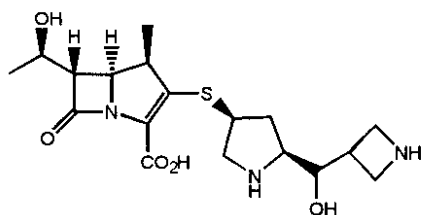
本発明においては、カルバペネム骨格の2位の側鎖であるピロリジニルチオ基のピロリジン環の2位に環状アミンまたはラクタム置換ヒドロキシメチル基を有する構造に特徴があり、環状アミンまたはラクタム置換ヒドロキシメチル基を具体的に例示するならば、R⁶以外の置換基を有していてもよい、アジリジニルヒドロキシメチル基、アゼチジニルヒドロキシメチル基、ピロリジニルヒドロキシメチル基、ピペリジニルヒドロキシメチル基、ホモピペリジニルヒドロキシメチル基、2-アジリジノニルヒドロキシメチル基、2-アゼチジノニルヒドロキシメチル基、2-ピロリジノニルヒドロキシメチル基、2-ピペリジノニルヒドロキシメチル基、2-ホモピペリジノニルヒドロキシメチル基等を挙げることができる。

【0044】

従って、本発明における好適なカルバペネム誘導体を例示すれば、式

【0045】

【化24】

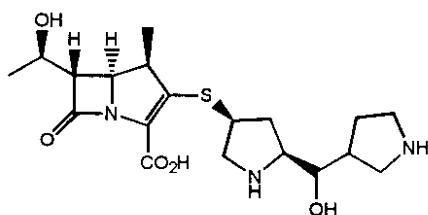


【0046】

で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステル、式

【0047】

【化25】



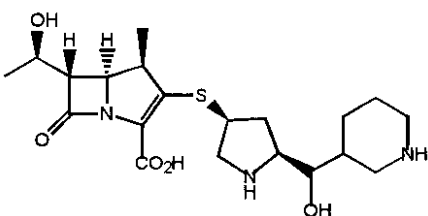
【0048】

10

で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステル、式

【0049】

【化26】



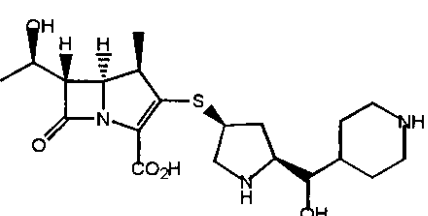
【0050】

20

で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステル、式

【0051】

【化27】



【0052】

30

で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステルなどが挙げられる。

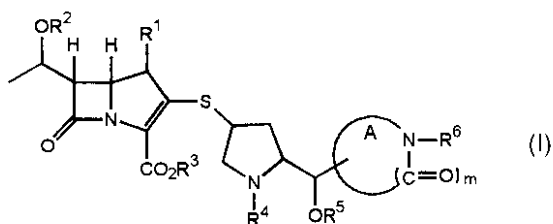
【0053】

次に本発明化合物の製造法について説明する。

すなわち一般式

【0054】

【化28】



40

【0055】

〔式中、環Aは少なくとも1以上の窒素原子を有する3ないし7員環を意味し、環AはR⁶以外の置換基を有していてもよい。R¹は水素原子またはメチル基を、R²およびR⁵は同一または異なる水素原子または水酸基の保護基を、R³は水素原子またはカルボキシル基の保護基を、R⁴は水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R⁶は(1)水素原子、(2)保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、ア

50

セトイミドイル基もしくは一般式

【0056】

【化29】

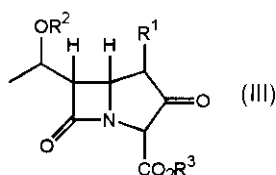


【0057】

〔式中、 R^7 および R^8 は同一または異なる水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。〕で表される基で置換されていてもよい低級アルキル基または(3)アミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、 m は0または1をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を製造するにあたり、一般式

【0058】

【化30】

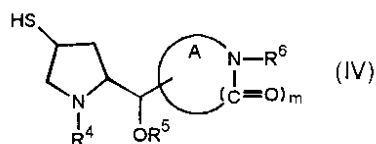


【0059】

〔式中、 R^1 は水素原子またはメチル基を、 R^2 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^3 は水素原子またはカルボキシル基の保護基をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその反応性誘導体と、一般式

【0060】

【化31】



【0061】

〔式中、環Aは少なくとも1以上の窒素原子を有する3ないし7員環を意味し、環Aは R^6 以外の置換基を有していてもよい。 R^4 は水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、 R^5 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^6 は(1)水素原子、(2)保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

【0062】

【化32】



【0063】

〔式中、 R^7 および R^8 は同一または異なる水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。〕で表される基で置換されていてもよい低級アルキル基または(3)アミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、 m は0または1をそれぞれ示す。〕で表されるメルカプタンを塩基の存在下に反応させて、次いで必要により脱保護反応に付すことにより本発明化合物である前記一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれ

10

20

30

40

50

【0074】

溶媒としては本反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、ヘキサン、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、酢酸エチル、酢酸ブチル、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、アセトン、アセトニトリル、水などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができる。

【0075】

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等が挙げられる。

【0076】

反応で使用される活性化試薬としては、例えばトリフルオロ酢酸無水物、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物等の酸無水物；例えばメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、ジフェニルクロロホスファート等の酸クロリドが挙げられる。

上記一般式中Lは脱離基を示し、例えばトリフルオロアセトキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ジフェノキシホスホリルオキシ基等が挙げられる。

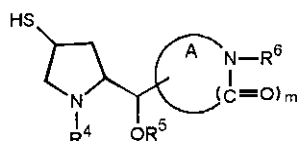
反応は一般に-40～50℃、好ましくは-20～20℃の温度範囲で行う。

【0077】

この反応性誘導体と一般式

【0078】

【化37】



【0079】

〔式中、環Aは少なくとも1以上の窒素原子を有する3ないし7員環を意味し、環AはR⁶以外の置換基を有していてもよい。R⁴は水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を、R⁵は水素原子または水酸基の保護基を、R⁶は(1)水素原子、(2)保護されていてもよい水酸基、カルバモイル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基もしくは一般式

【0080】

【化38】



【0081】

〔式中、R⁷およびR⁸は同一または異なる水素原子もしくは低級アルキル基またはアミノ基の保護基を示す。〕で表される基で置換されていてもよい低級アルキル基または(3)アミノ基の保護基もしくはイミノ基の保護基を、mは0または1をそれぞれ示す。〕で表されるメルカプタン化合物との反応は、前述の不活性有機溶媒中で塩基を用いて行われ、次

いで必要により脱保護反応に付すことにより前記一般式（I）で表される化合物もしくはその塩またはそれらのエステルを得ることができる。この反応は、前記と同様一般に $-40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 20^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で行うことができ、得られた化合物は精製することなく脱保護反応に付すことも可能であるが、シリカゲル等によるカラムクロマトグラフィー等によって常法により精製後脱保護反応に付すことが好ましい。

保護基の除去は、その種類により異なるが通常の場合により、接触還元その他の還元反応または加溶媒分解反応に付す等して行うことができる。

【0082】

本発明に係る抗菌剤の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人1日当たり $1 \sim 1000 \text{ mg}$ であり1～数回に分けて投与する

10

。本発明に係る抗菌剤の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

【0083】

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、常法により製剤化される。

特に本発明化合物の製剤化にあたって、シラスタチン等のDHP-I阻害剤などを用いてもよい。

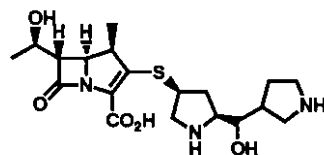
【0084】

20

本発明化合物は、各種のグラム陽性、陰性菌に優れた抗菌活性を示す。以下に本発明化合物の有用性を示すために、特に近年臨床上問題となっている緑膿菌（*P.aeruginosa*）に対する抗菌活性を中心に示す。

【0085】

【表1】



30

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

S.aureus E31295	0.1
E.coli CS109	0.05
H.influenzae IID1638	0.2
P.aeruginosa E03763	0.8
P.aeruginosa NCTC10490	0.1
P.aeruginosa PAO1	0.2
P.aeruginosa E03441/SKR2-14	0.1
P.aeruginosa E03441/SKR2/I-2	0.4
P.aeruginosa E03441/WT	0.2
P.aeruginosa E03441/SKR2	0.2
P.aeruginosa E03441/R24	3.13
P.aeruginosa E03402	0.1

40

【0086】

上記の表に示すように本発明化合物は優れた抗菌力を有し、種々の細菌感染症の予防及び治療に有用である。

50

以下に本発明を更に詳しく説明するためにいくつかの実施例を示すが、本発明はこれらのものに限定されるものではない。また、実施例中 ^1H N. M. R. スペクトラムは Varian 社 FT NMR (400MHz) で測定した。

【0087】

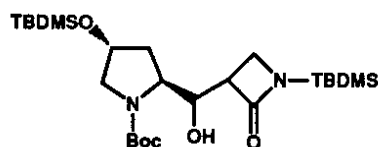
【実施例】

製造例 1

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-(N-tert-ブチルジメチルシリル-2-オキソアゼチジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン

【0088】

【化39】



【0089】

-30°C 下、ジイソプロピルアミン (2.6ml, 19mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に 1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (10.6ml, 17.0mmol) を加え、同温で 20 分間攪拌した後、-78°C に冷却した。この溶液に N-tert-ブチルジメチルシリル-2-オキソアゼチジン (2.62g, 14.2mmol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液を滴下し、-78°C で 20 分間攪拌した。この溶液に (2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-ホルミルピロリジン (4.66g, 14.2mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を滴下し、同温で 40 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (15ml) を加えた後、室温に戻した。反応液に水 (50ml) を加えた後、ジエチルエーテル (150ml) で抽出した。有機層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [Wakogel C-200, 100g, ヘキサン-酢酸エチル (9:1~4:1)] に付し、標記化合物 (3.38g, 35.5%) を得た。

【0090】

NMR (CDCl₃) δ : 0.05, 0.06 (6H, each s), 0.20, 0.23 (6H, each s), 0.86 (9H, s), 0.95, 0.96 (9H, each s), 1.46 (9H, s), 1.70~2.26 (2H, m), 3.15~3.60 (5H, m), 3.76~4.46 (3H, m), 5.11 (1H, d, J=9Hz)

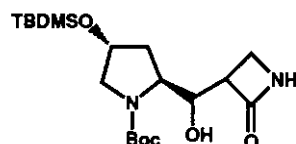
【0091】

製造例 2

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-(2-オキソアゼチジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン

【0092】

【化40】



【0093】

氷冷下、(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-(N-tert-ブチルジメチルシリル-2-オキソアゼチジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン (3.34g, 6.50mmol) のテトラヒドロフラン (35ml) 溶液に、酢酸 (0.52ml, 9.1mmol) 及び 1M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (9.1ml, 9.1mmol) を加え、同温で 25 分間攪拌した。この溶液に、飽和食塩水 (35ml) を加えた後、ジエチルエーテル (150ml) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [Wakogel C-200, 25g,

10

20

30

40

50

ヘキサン-酢酸エチル(3:1~1:2)]に付し、標記化合物(2.30g, 88.5%)を得た。

【0094】

NMR(CDCl₃) δ : 0.05, 0.06(6H, each s), 0.86, 0.87(9H, each s), 1.47(9H, s), 1.70~2.18(2H, m), 3.14~3.46(4H, m), 3.48~3.59(1H, m), 3.89~4.10(1H, m), 4.20~4.46(2H, m), 5.15(1H, d, J=8Hz), 5.75(1H, br s)

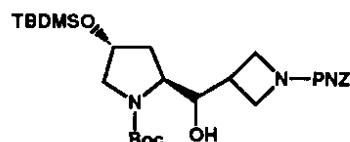
【0095】

製造例 3

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン

【0096】

【化41】



【0097】

氷冷下、(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-(2-オキソアゼチジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン(1.84g, 4.60mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液にボラン・メチルスルフィド錯体(2.3ml, 23mmol)を加え、同温で30分間攪拌した後、8.5時間加熱還流した。反応液を氷冷後、メタノール(15ml)を加え、同温で15分間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール(20ml)を加え室温で15分間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、氷冷下トリエチルアミン(0.77ml, 5.5mmol)、およびp-ニトロベンジルククロホルメイト(1.09g, 5.06mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加え、同温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(150ml)を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[Wakogel C-200, 30g, ヘキサン-酢酸エチル(4:1~3:1)]に付し、標記化合物(450mg, 17.3%)を得た。

【0098】

NMR(CDCl₃) δ : 0.06(6H, s), 0.86(9H, s), 1.46, 1.47(9H, each s), 1.58~2.06(2H, m), 2.60~2.76(1H, m), 3.08~3.27(1H, m), 3.45~3.59(1H, m), 3.63~3.73(1H, m), 3.74~4.50(6H, m), 5.16(1H, d, J=19Hz), 5.17(1H, d, J=19Hz), 7.50, 7.55(2H, each d, J=8Hz), 8.20, 8.23(2H, each d, J=8Hz)

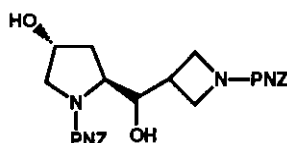
【0099】

製造例 4

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン

【0100】

【化42】



【0101】

氷冷下、(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン(527mg, 0.933mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液にトリフルオロ酢酸(5ml)を加え、同温で5分間さらに室温で50分間攪拌した。溶媒、トリフルオロ酢酸を減圧留去してえられた残渣のテトラヒドロフラン(7.5ml)溶液に、氷冷下トリエチルアミン(0.53ml, 3.8mmol)、およびp-ニ

10

20

30

40

50

トロベンジルクロロホルメイト(221mg,1.03mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(60ml)を加え、有機層を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン(6.5ml)溶液に、氷冷下、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(1.9ml,1.9mmol)を加え、同温で30分間さらに室温で3.0時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(60ml)を加えた。有機層を水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Wakogel C-200,9g,酢酸エチル)に付し、標記化合物(215mg,43.5%)を得た。

【0102】

10

NMR(CDCl₃) δ:1.75~2.25(2H,m),2.50~2.76(1H,m),3.44(1H,dd,J=3,11Hz),3.71(1H,d,J=12Hz),3.83~4.31(6H,m),4.46(1H,br s),5.14(2H,s),5.21(1H,d,J=19Hz),5.22(1H,d,J=19Hz),7.43~7.53(4H,m),8.16(4H,d,J=8Hz)

【0103】

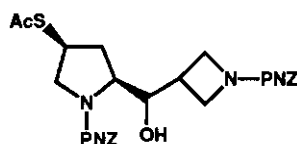
製造例5

(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン

【0104】

【化43】

20



【0105】

氷冷下、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン(208mg,0.392mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液にトリエチルアミン(0.10ml,0.72mmol)および塩化メタンスルホニル(0.053ml,0.68mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、チオ酢酸カリウム(150mg,1.18mmol)を加え、70℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(40ml)を加えた。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[Wakogel C-200,3g,酢酸エチルーヘキサン(1:1)]に付し、標記化合物(129mg,56.0%)を得た。

30

【0106】

NMR(CDCl₃) δ:1.82~1.96(1H,m),2.30(1H,td,J=7,13Hz),2.34(3H,s),2.63~2.76(1H,m),3.09(1H,t,J=11Hz),3.50~4.09(6H,m),4.13~4.27(2H,m),5.17(2H,s),5.22(2H,s),7.50(2H,d,J=8Hz),7.51(2H,d,J=8Hz),8.18~8.27(4H,m)

40

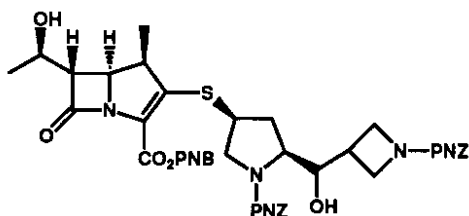
【0107】

実施例1

p-ニトロベンジル(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-{(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート

【0108】

【化44】



【0109】

氷冷下、(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン(129mg, 0.219mmol)のメタノール(1.5ml)-テトラヒドロフラン(1.5ml)混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.28ml, 0.28mmol)を加え、同温で50分間攪拌した。反応液に1N塩酸(0.30ml, 0.30mmol)を加えた後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(25ml)を加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のアセトニトリル(2ml)溶液に、氷冷下、p-ニトロベンジル(1R,5S,6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(118mg, 1.99mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.036ml, 0.21mmol)を加え、同温で10分間さらに室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)を加え、有機層を水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Wakogel C-200, 3g, 5%メタノール-クロロホルム)に付し、標記化合物(137mg, 70.3%)を得た。

【0110】

NMR(CDCl₃) δ : 1.27(3H, d, J=7Hz), 1.35(3H, d, J=7Hz), 1.85~2.40(2H, m), 2.52~2.80(1H, m), 3.15~3.26(1H, m), 3.28(1H, dd, J=2, 7Hz), 3.35(1H, dq, J=7, 7Hz), 3.45~3.65(1H, m), 3.83~4.32(9H, m), 5.10~5.30(5H, m), 5.49(1H, d, J=13Hz), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.50(2H, d, J=8Hz), 7.63(2H, d, J=8Hz), 8.19(6H, d, J=8Hz)

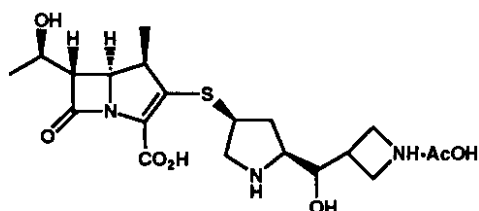
【0111】

実施例 2

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(アゼチジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸・酢酸塩

【0112】

【化45】



【0113】

p-ニトロベンジル(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-{(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-アゼチジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート(137mg, 0.154mmol)の0.1M pH 7.0リン酸緩衝液(5ml)-テトラヒドロフラン(5ml)混合溶液に20%水酸化パラジウム-炭素(0.14g)を加え、パールマン振盪機を用い、中圧(4kg/cm²)水素添加を室温で2時間おこなった。触媒をセライト濾去した後、濾液から有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層をジエチルエーテルで洗浄後再び、水層から有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層のpHを1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて7.5に調整した後、不溶物を濾去した。濾液を逆相シリカゲルクロマトグラフィー(YMC SH-343-7 AM ODS, 0.005M酢酸-2.5%メタノール水溶液)に付し、目的画分を濃縮後、凍結乾燥した。得られたジアステレオ混合物を再度逆相シリカゲルクロマトグラフィー(YMC SH-343-7 AM ODS, 0

.02%酢酸アンモニウム-5~20%メタノール水溶液)に付し、ジアステレオマーを分離した。各々の目的画分を濃縮後、各々を再度逆相シリカゲルクロマトグラフィー(YMC SH-343-7 AM ODS, 0.005M酢酸-3%メタノール水溶液)に付し、目的画分を濃縮後、凍結乾燥することにより標記化合物ジアステレオマーA (7.9mg, 11.2%, 高極性化合物)、およびジアステレオマーB (5.8mg, 8.2%, 低極性化合物)を得た。

【0114】

ジアステレオマーA

NMR(D₂O) δ : 1.15(3H, d, J=7Hz), 1.23(3H, d, J=6Hz), 1.74(1H, td, J=10, 14Hz), 1.87(3H, s), 2.72(1H, ddd, J=7, 7, 14Hz), 2.97~3.21(3H, m), 3.23~3.37(2H, m), 3.42(1H, dd, J=2, 6Hz), 3.52(2H, d, J=10Hz), 3.73~3.83(1H, m), 4.07(1H, dd, J=6, 12Hz), 4.15~4.30(3H, m), 4.44(1H, d, J=4Hz)

M.S. (m/e): 398(MH⁺)

【0115】

ジアステレオマーB

NMR(D₂O) δ : 1.16(3H, d, J=7Hz), 1.23(3H, d, J=6Hz), 1.88(3H, s), 2.16~2.25(1H, m), 2.52~2.65(1H, m), 2.72(1H, ddd, J=7, 7, 14Hz), 3.18(1H, dd, J=7, 13Hz), 3.24~3.39(4H, m), 3.46(1H, dd, J=2, 6Hz), 3.77(1H, dd, J=6, 13Hz), 3.98~4.14(3H, m), 4.15~4.25(2H, m), 4.43(1H, dd, J=8, 9Hz)

MS(m/e): 398(MH⁺)

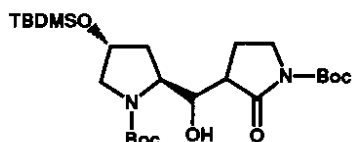
【0116】

製造例6

(2S, 4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-オキシピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン

【0117】

【化46】



【0118】

氷冷下、ヘキサメチルジシラザン(42.3ml, 200mmol)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液に1.7M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(113ml, 192mmol)を加え、同温で25分間攪拌した後、-78°Cに冷却した。この溶液にN-tert-ブトキシカルボニル-2-オキシピロリジン(33.7g, 182mmol)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液を滴下し-78°Cで45分間攪拌した。この溶液を、-78°Cに冷却した(2S, 4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-ホルミルピロリジン(60.0g, 182mmol)のテトラヒドロフラン(500ml)溶液に滴下し、同温で25分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(120ml)を加えた後、室温に戻した。テトラヒドロフランを減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(900ml)を加えた。有機層を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[Merck, kieselgel 60, 1.4kg, ヘキサ-酢酸エチル(9:1~7:3)]に付し、標記化合物 ジアステレオマーA (8.22g, 8.8%, 低極性化合物)、ジアステレオマーB (28.3g, 30.2%, 中極性化合物)およびジアステレオマーC (24.1g, 25.7%, 高極性化合物)を得た。

【0119】

ジアステレオマーA

NMR(CDCl₃) δ : 0.06(6H, s), 0.88(9H, s), 1.45, 1.53(18H, each s), 1.80~2.13(3H, m), 2.40~2.50(1H, m), 2.55(1H, dd, J=9, 16Hz), 3.31(1H, dd, J=4, 11Hz), 3.48~3.68(3H, m), 3.77~3.85(1H, m), 4.32~4.43(2H, m), 5.62(1H, br s)

ジアステレオマー B

NMR(CDCl₃) δ : 0.06(6H,s), 0.86(9H,s), 1.45, 1.53(18H, each s), 1.64~1.70(1H,m), 1.83~2.13(2H,m), 2.24(1H, td, J=5, 13Hz), 2.40(1H, dd, J=11, 20Hz), 3.28~3.62(3H,m), 3.77~3.98(2H,m), 4.13~4.54(3H,m)

ジアステレオマー C

NMR(CDCl₃) δ : 0.06(6H,s), 0.86(9H,s), 1.45, 1.53(18H, each s), 1.82~1.92(1H,m), 1.94~2.05(2H,m), 2.15~2.27(1H,m), 2.54(1H, t, J=10Hz), 3.23(1H, dd, J=4, 11Hz), 3.51(1H, d, J=12Hz), 3.56(1H, td, J=8, 11Hz), 3.74~3.82(1H,m), 4.18~4.48(3H,m)

【0120】

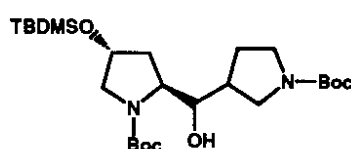
製造例 7

10

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー A

【0121】

【化47】



20

【0122】

室温下、(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー A (1.10g, 2.14mmol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液にボラン・メチルスルフィド錯体 (0.64ml, 6.4mmol) を加えた後、1.5時間加熱還流した。反応液を氷冷後、メタノール (3ml) を加え、同温で10分間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [Wakogel C-200, 15g, ヘキサン-酢酸エチル (5:1)] に付し、標記化合物 (825mg, 77.1%) を得た。

【0123】

NMR(CDCl₃) δ : 0.06(6H,s), 0.86(9H,s), 1.46(18H,s), 1.53~1.73(1H,m), 1.76~1.89(1H,m), 1.91~2.23(3H,m), 3.14~3.27(2H,m), 3.30~3.75(5H,m), 3.96(1H, q, J=8Hz), 4.08~4.32(1H,m), 5.36, 5.44(1H, each brs)

30

【0124】

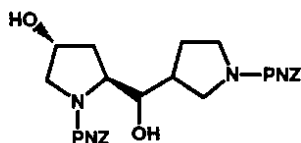
製造例 8

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー A

A

【0125】

【化48】



40

【0126】

氷冷下、(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー A (815mg, 1.63mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5ml) を加え、同温で10分間さらに室温で1.5時間攪拌した。溶媒、トリフルオロ酢酸を減圧留去してえられた残渣のテトラヒドロフラン (13ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (1.4ml, 10mmol)、およ

50

びp-ニトロベンジルクロロホルメイト(0.74g,3.4mmol)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液を加え、同温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(40ml)を加えた。有機層を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、氷冷下、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(2.25ml,2.25mmol)を加え、同温で10分間さらに室温で2.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(40ml)を加えた。有機層を水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Wakogel C-200,8g,酢酸エチル)に付し、標記化合物(393mg,44.3%)を得た。

10

【0127】

NMR(CDCl₃) δ : 1.71~2.18(5H,m),2.19~2.35(1H,m),3.24~3.72(6H,m),3.78~3.91(1H,m),4.05~4.31(1H,m),4.42~4.50(1H,m),4.81~4.98(1H,m),5.22(2H,s),5.25,5.26(2H,each s),7.48~7.55(4H,m),8.19~8.25(4H,m)

【0128】

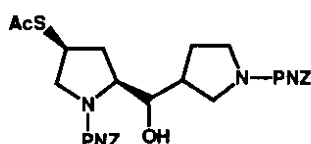
製造例 9

(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマーA

【0129】

20

【化49】



【0130】

氷冷下、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマーA(384mg,0.71mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液にトリエチルアミン(0.13ml,0.93mmol)および塩化メタンスルホニル(0.07ml,0.90mmol)を加え、同温で30分間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、チオ酢酸カリウム(242mg,2.12mmol)を加え、70℃で3.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(40ml)を加えた。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[Wakogel C-200,5g,酢酸エチル-ヘキサン(1:1)]に付し、標記化合物(203mg,47.8%)を得た。

30

【0131】

40

NMR(CDCl₃) δ : 1.67~1.77(1H,m),1.85~2.13(2H,m),2.20~2.47(1H,m),2.35,2.36(3H,each s),2.47~2.61(1H,m),3.17(1H,ddd,J=2,10,12Hz),3.26~3.54(3H,m),3.56~3.75(2H,m),3.80(1H,ddd,J=7,9,15Hz),3.91~4.03(1H,m),4.19~4.27(1H,m),4.69~4.81(1H,m),5.18~5.29(4H,m),7.52(4H,d,J=8Hz),8.19~8.27(4H,m)

【0132】

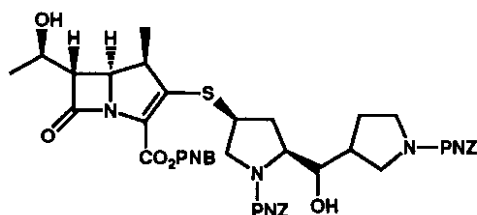
実施例 3

p-ニトロベンジル (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-{(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート ジアステレオマーA

50

【0133】

【化50】



10

【0134】

氷冷下、(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー A (196mg, 0.33mmol) のメタノール (3ml) テトラヒドロフラン (3ml) 混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.34ml, 0.34mmol) を加え、同温で 20 分間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 (0.36ml, 0.36mmol) を加えた後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル (30ml) を加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のアセトニトリル (4ml) 溶液に、氷冷下、p-ニトロベンジル (1R,5S,6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート (177mg, 0.30mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.055ml, 0.32mmol) を加え、同温で 40 分間さらに室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (40ml) を加え、有機層を水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Wakogel C-200, 5g, 1% メタノール-クロロホルム) に付し、標記化合物 (204mg, 73.0%) を得た。

20

【0135】

NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.38 (3H, d, J=6Hz), 1.69~1.82 (1H, m), 1.79 (1H, d, J=4Hz), 1.88~2.15 (2H, m), 2.20~2.40 (1H, m), 2.41~2.64 (1H, m), 3.21~3.80 (9H, m), 3.92~4.07 (1H, m), 4.07~4.21 (1H, m), 4.23~4.30 (2H, m), 5.15~5.30 (5H, m), 5.50 (1H, d, J=13Hz), 7.52 (4H, d, J=8Hz), 7.65 (2H, d, J=9Hz), 8.18~8.27 (6H, m)

30

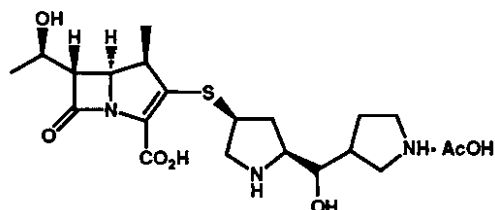
【0136】

実施例 4

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-2-(ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・酢酸塩 ジアステレオマー A

【0137】

【化51】



40

【0138】

p-ニトロベンジル (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート ジアステレオマー A (204mg, 0.127mmol) の 0.1M pH 7.0 リン酸緩衝液 (5ml) - テトラヒドロフラン (5ml) 混合溶液に 20% 水酸化パラジウム-炭素 (205mg) を加え、パールマン

50

振盪機を用い、中圧(4kg/cm²)水素添加を室温で2時間おこなった。触媒をセライト濾去した後、濾液から有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層をジエチルエーテルで洗浄後再び、水層から有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層のpHを1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて7.5に調整した後、不溶物を濾去した。濾液を逆相シリカゲルクロマトグラフィー(YMC SH-343-7 AM ODS,0.005M酢酸-3%メタノール水溶液)に付し、目的画分を濃縮後、凍結乾燥することにより標記化合物(41.7mg,40.7%)を得た。

【0139】

NMR(D₂O) δ : 1.16(3H,d,J=7Hz),1.23(3H,d,J=6Hz),1.68~1.89(2H,m),1.86(3H,s),2.10~2.23(1H,m),2.46~2.58(1H,m),2.65(1H,td,J=7,16Hz),3.13~3.46(7H,m),3.60(1H,dd,J=7,12Hz),3.67(1H,q,J=8Hz),3.92(1H,dd,J=6,7Hz),3.94~4.03(1H,m),4.14~4.24(2H,m)
M.S.(m/e):412(MH⁺)

10

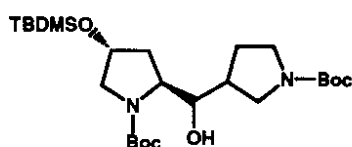
【0140】

製造例10

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマーB

【0141】

【化52】



20

【0142】

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマーB(4.51g,8.77mmol),ボラン・メチルスルフィド錯体(2.6ml,26mmol)を用いて、製造例7と同様の反応を行うことにより、標記化合物(3.52g,80.3%)を得た。

【0143】

NMR(CDCl₃) δ : 0.06(6H,s),0.86(9H,s),1.45,1.46(18H,each s),1.65~2.20(5H,m),3.08~3.73(6H,m),3.90~4.20(2H,m),4.24~4.38(1H,m)

30

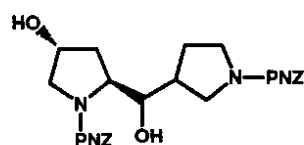
【0144】

製造例11

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマーB

【0145】

【化53】



40

【0146】

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマーB(17.2g,34.4mmol)を製造例8と同様の反応を行うことにより、標記化合物(11.4g,61.0%)を得た。

【0147】

50

NMR(CDCl₃) δ : 1.71~2.00(4H,m), 2.09~2.39(2H,m), 3.27(1H,t,J=8Hz), 3.36(1H,td,J=7,10Hz), 3.48(1H,dd,J=3,10Hz), 3.56~3.88(3H,m), 4.12~4.25(2H,m), 4.48~4.54(1H,brs), 5.13~5.29(4H,m), 7.50(4H,d,J=8Hz), 8.19(2H,d,J=8Hz), 8.20(2H,d,J=8Hz)

【0148】

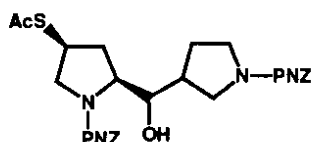
製造例 12

(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー B

【0149】

【化54】

10



【0150】

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジンジアステレオマー B (10.3g, 19.0mmol)を製造例9と同様の反応を行うことにより、標記化合物(5.93g, 51.9%)を得た。

20

【0151】

NMR(CDCl₃) δ : 1.82~2.42(5H,m), 2.35(3H,s), 3.05~3.17(1H,m), 3.21~3.32(1H,m), 3.35(1H,dt,J=7,10Hz), 3.52~3.88(3H,m), 3.93~4.27(3H,m), 5.21(4H,s), 7.51(4H,d,J=8Hz), 8.17~8.28(4H,m)

【0152】

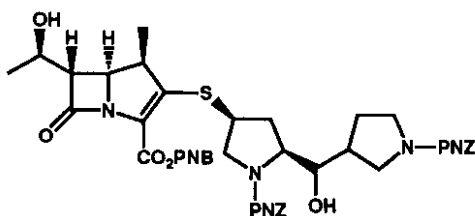
実施例 5

p-ニトロベンジル (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-{(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート ジアステレオマー B

30

【0153】

【化55】



40

【0154】

(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー B (5.00g, 8.30mmol)を実施例3と同様の反応を行うことにより、標記化合物(6.40g, 85.3%)を得た。

【0155】

NMR(CDCl₃) δ : 1.28(3H,d,J=7Hz), 1.37(3H,d,J=6Hz), 1.50~2.53(5H,m), 3.15~3.45(5H,m), 3.47~3.82(3H,m), 3.90~4.32(5H,m), 5.14~5.29(5H,m), 5.50(1H,d,J=13Hz), 7.45~7.55(4H,m), 7.65(2H,d,J=9Hz), 8.17~8.26(6H,m)

50

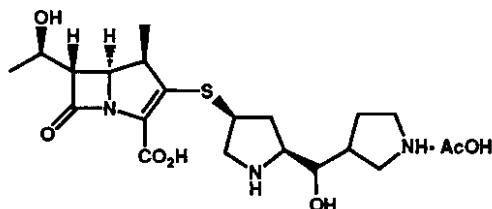
【0156】

実施例 6

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-2-(ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・酢酸塩 ジアステレオマー B

【0157】

【化56】



10

【0158】

p-ニトロベンジル (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-{(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート ジアステレオマー B (6.37g, 7.05mmol) を実施例 4 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (1.25g, 37.7%) を得た。

20

【0159】

NMR(D₂O) δ : 1.16(3H, d, J=7Hz), 1.23(3H, d, J=6Hz), 1.65~1.78(1H, m), 1.78~1.90(1H, m), 1.85(3H, s), 2.07~2.18(1H, m), 2.43(1H, qd, J=9, 18Hz), 2.57(1H, td, J=8, 14Hz), 3.15(1H, d, J=10, 12Hz), 3.20~3.36(3H, m), 3.38~3.47(2H, m), 3.50(1H, dd, J=8, 12Hz), 3.63(1H, dd, J=7, 12Hz), 3.80(1H, ddd, J=4, 8, 12Hz), 3.90~4.00(2H, m), 4.14~4.23(2H, m)

M.S. (m/e): 412(MH⁺)

【0160】

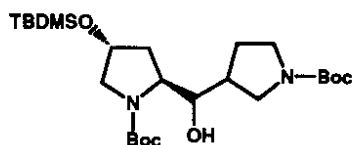
製造例 13

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー C

30

【0161】

【化57】



【0162】

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー C (24.1g, 46.8mmol)、ボラン・メチルスルフィド錯体 (25.3ml, 253mmol) を用いて、製造例 7 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (20.2g, 86.3%) を得た。

40

【0163】

NMR(CDCl₃) δ : 0.06(6H, s), 0.86(9H, s), 1.46(18H, s), 1.56~2.24(5H, m), 2.85~3.32(3H, m), 3.34~3.71(3H, m), 3.80~4.20(2H, m), 4.24~4.42(1H, m)

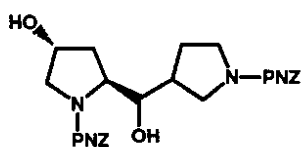
【0164】

製造例 14

【0165】

【化58】

50



【0166】

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー C

10

(2S,4S)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー C (2.93g, 5.86mmol) を製造例 8 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (1.65g, 51.8%) を得た。

【0167】

NMR(CDCl₃) δ : 1.67~1.87(2H, m), 1.89~2.01(1H, m), 2.03~2.37(3H, m), 3.10~3.86(6H, m), 3.94~4.20(2H, m), 4.46~4.55(1H, m), 5.15~5.29(4H, m), 7.51(2H, d, J=8Hz), 8.21(2H, d, J=8Hz), 8.22(2H, d, J=8Hz)

【0168】

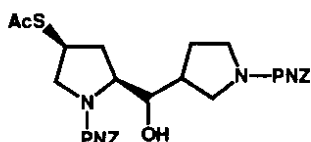
製造例 15

20

(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー C

【0169】

【化59】



30

【0170】

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジンジアステレオマー C (7.93g, 14.6mmol) を製造例 9 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (4.57g, 52.0%) を得た。

【0171】

NMR(CDCl₃) δ : 1.67~1.88(1H, m), 1.94~2.24(3H, m), 2.29~2.48(1H, m), 2.33, 2.34(3H, each s), 3.05~3.25(2H, m), 3.27~3.39(1H, m), 3.48~3.67(2H, m), 3.74~3.86(1H, m), 3.88~3.98(1H, m), 4.05~4.27(2H, m), 5.21(4H, s), 7.51(4H, d, J=8Hz), 8.19~8.27(4H, m)

40

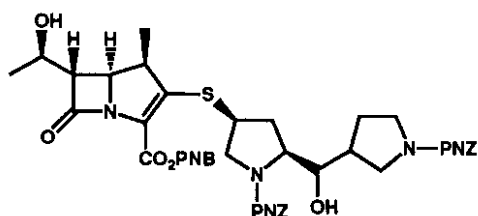
【0172】

実施例 7

p-ニトロベンジル(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート ジアステレオマー C

【0173】

【化60】



【0174】

(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマーC (4.00g, 6.64mmol)を実施例3と同様の反応を行うことにより、標記化合物(5.04g, 84.0%)を得た。

【0175】

NMR(CDCl₃) δ : 1.28(3H, d, J=7Hz), 1.38(3H, d, J=6Hz), 1.50~2.50(5H, m), 3.08~3.43(5H, m), 3.46~3.69(3H, m), 3.84~4.31(5H, m), 5.15~5.29(5H, m), 5.50(1H, d, J=13Hz), 7.44~7.57(4H, m), 7.65(2H, d, J=9Hz), 8.17~8.27(6H, m)

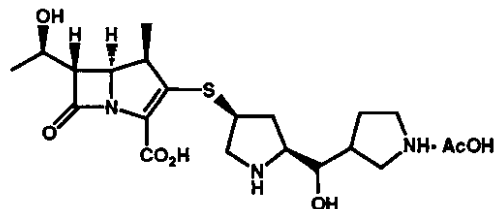
【0176】

実施例8

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-2-(ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・酢酸塩 ジアステレオマーC

【0177】

【化61】



【0178】

p-ニトロベンジル (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート ジアステレオマーC (4.99g, 5.50mmol)を実施例4と同様の反応を行うことにより、標記化合物(856mg, 33.0%)を得た。

【0179】

NMR(D₂O) δ : 1.16(3H, d, J=7Hz), 1.23(3H, d, J=6Hz), 1.81~1.94(2H, m), 1.87(3H, s), 2.13~2.23(1H, m), 2.45(1H, qd, J=8, 16Hz), 2.60(1H, td, J=8, 14Hz), 3.01(1H, dd, J=9, 11Hz), 3.20~3.35(3H, m), 3.36~3.47(3H, m), 3.63(1H, dd, J=7, 12Hz), 3.75(1H, ddd, J=4, 9, 10Hz), 3.92~4.00(2H, m), 4.15~4.24(2H, m)

M.S. (m/e): 412(MH⁺)

【0180】

実施例9

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-2-(ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・塩酸塩 ジアステレオマーB

【0181】

10

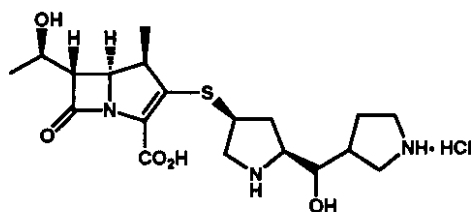
20

30

40

50

【化 6 2】



【0182】

p-ニトロベンジル(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-{(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート ジアステレオマーB(1.05g,1.16mmol)の0.1M pH 7.0リン酸緩衝液(15ml)-テトラヒドロフラン(15ml)混合溶液に20%水酸化パラジウム-炭素(1.05g)を加え、パールマン振盪機を用い、中圧(4kg/cm²)水素添加を室温で2時間おこなった。触媒をセライト濾去した後、濾液から有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層をジエチルエーテルで洗浄後再び、水層から有機溶媒を減圧下に留去した。不溶物を濾去した後、水層のpHを1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて7.5に調整した。この溶液を逆相シリカゲルクロマトグラフィー(YMC SH-343-7 AM ODS, 水~20%メタノール水溶液)に付し、目的画分を濃縮後、溶液のpHを1N塩酸を用いて6.0に調整した後、凍結乾燥することにより標記化合物(147mg,28.3%)を得た。

【0183】

NMR(D₂O) δ:1.17(3H,d,J=7Hz),1.24(3H,d,J=6Hz),1.73(1H,qd,J=9,13Hz),1.84(1H,ddd,J=7,10,12Hz),2.07~2.18(1H,m),2.44(1H,qd,J=9,18Hz),2.58(1H,td,J=8,14Hz),3.15(1H,dd,J=10,12Hz),3.21~3.37(3H,m),3.39~3.47(2H,m),3.51(1H,dd,J=8,12Hz),3.64(1H,dd,J=7,12Hz),3.83(1H,ddd,J=3,8,11Hz),3.92~4.01(2H,m),4.15~4.23(2H,m)

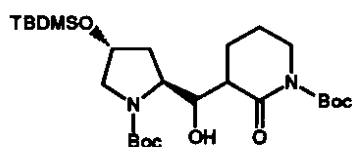
【0184】

製造例 16

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソピペリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン

【0185】

【化 6 3】



【0186】

氷冷下、ヘキサメチルジシラザン(7.0ml,33mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に2.5M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(12.6ml,31.5mmol)を加え、同温で20分間攪拌した後、-78℃に冷却した。この溶液にN-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソピペリジン(5.97g,30.0mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し-78℃で50分間攪拌した。この溶液を、-78℃に冷却した(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-ホルミルピロリジン(9.87g,30.0mmol)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に滴下し、同温で40分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)を加えた後、室温に戻した。テトラヒドロフランを減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(220ml)を加えた。有機層を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラ

フィー[Wakogel C-200,150g,ヘキサノー酢酸エチル(9:1~3:1)]に付し、標記化合物 ジアステレオマー A (5.50g,31.5%,低極性化合物)、ジアステレオマー B (3.62g,20.8%,高極性化合物)を得た。

【0187】

ジアステレオマー A

NMR(CDC_l₃) δ : 0.06(6H,s),0.86(9H,s),1.44(9H,s),1.51(9H,s),1.67~2.00(4H,m),2.17~2.44(2H,m),3.29~3.80(5H,m),3.88~4.33(3H,m),4.45~4.53(2H,m)

【0188】

ジアステレオマー B

NMR(CDC_l₃) δ : 0.06(6H,s),0.86(9H,s),1.45(9H,s),1.52(9H,s),1.77~1.96(3H,m),2.09~2.26(2H,m),2.50~2.63(1H,m),3.27(1H,dd,J=4,11Hz),3.37~3.64(3H,m),3.74~3.84(1H,m),3.99~4.45(4H,m) 10

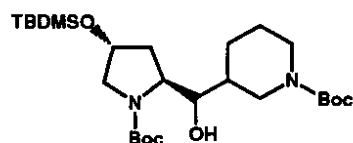
【0189】

製造例 17

(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー A

【0190】

【化64】



20

【0191】

室温下、(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソピペリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー A (5.50g,10.4mmol)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液にボラン・メチルスルフィド錯体(5.60ml,56.0mmol)を加えた後、1.2時間加熱還流した。反応液を氷冷後、メタノール(26ml)を加え、同温で15分間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[Wakogel C-200,70g,ヘキサノー酢酸エチル(9:1~5:1)]に付し、標記化合物(2.99g,55.9%)を得た。

【0192】

NMR(CDC_l₃) δ : 0.06(6H,s),0.86(9H,s),1.45(18H,brs),1.24~2.18(7H,m),3.01~4.46(9H,m)

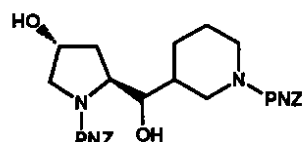
【0193】

製造例 18

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー A

【0194】

【化65】



【0195】

氷冷下、(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 50

-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー A (2.94g, 5.72mmol) の塩化メチレン (15ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15ml) を加え、同温で10分間さらに室温で1.1時間攪拌した。溶媒、トリフルオロ酢酸を減圧留去してえられた残渣のテトラヒドロフラン溶液 (55ml) に、氷冷下トリエチルアミン (6.1ml, 44mmol)、およびp-ニトロベンジルクロロホルメイト (2.59g, 12.0mmol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液を加え、同温で40分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチル (100ml) を加えた。有機層を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液に、氷冷下、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (11.5ml, 11.5mmol) を加え、同温で20分間さらに室温で4.0時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル (100ml) を加えた。有機層を水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Wakogel C-200, 40g, 酢酸エチル) に付し、標記化合物 (1.47g, 46.1%) を得た。

10

【0196】

NMR(CDC_l₃) δ : 1.20~2.03(6H, m), 2.10~2.33(1H, m), 2.81~3.13(1H, m), 3.33~3.59(3H, m), 3.61~3.86(2H, m), 3.89~4.35(2H, m), 4.38~4.59(1H, m), 5.10~5.33(4H, m), 7.41~7.56(4H, m), 8.15~8.26(4H, m)

【0197】

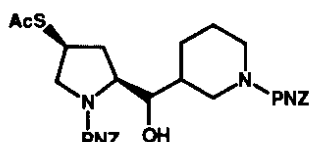
製造例 19

20

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー A

【0198】

【化66】



30

【0199】

氷冷下、(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー A (1.43g, 2.56mmol) の塩化メチレン (15ml) 溶液にトリエチルアミン (0.46ml, 3.3mmol) および塩化メタンスルホニル (0.25ml, 3.2mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に、チオ酢酸カリウム (0.98g, 7.7mmol) を加え、70℃で5.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル (40ml) を加えた。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [Wakogel C-200, 15g, 酢酸エチル-ヘキサン (1:1)] に付し、標記化合物 (890mg, 56.4%) を得た。

40

【0200】

NMR(CDC_l₃) δ : 1.20~1.63(3H, m), 1.66~1.82(2H, m), 1.87~2.14(1H, m), 2.20~2.38(1H, m), 2.35(3H, s), 2.65~4.32(9H, m), 5.08~5.32(4H, m), 7.40~7.57(4H, m), 8.21(4H, d, J=9Hz)

【0201】

実施例 10

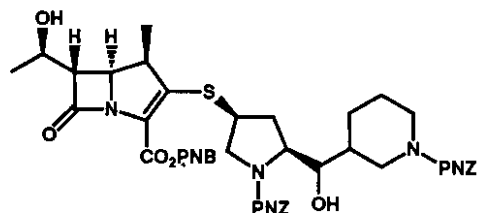
p-ニトロベンジル (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-{(2S, 4S)-N-(p

50

-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート ジアステレオマー A

【0202】

【化67】



10

【0203】

氷冷下、(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー A (869mg, 1.41mmol) のメタノール (8.5ml)-テトラヒドロフラン (8.5ml) 混合溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.48ml, 1.48mmol) を加え、同温で 30 分間撹拌した。反応液に 1N 塩酸 (1.55ml, 1.55mmol) を加えた後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル (60ml) を加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のアセトニトリル (10ml) 溶液に、氷冷下、p-ニトロベンジル (1R,5S,6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート (829mg, 1.40mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.26ml, 1.5mmol) を加え、同温で 10 分間さらに室温で 4.5 時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (70ml) を加え、有機層を水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Wakogel C-200, 23g, 2% メタノール-クロロホルム) に付し、標記化合物 (1.04g, 80.3%) を得た。

20

【0204】

NMR (CDCl₃) δ : 1.15~2.35 (7H, m), 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.37 (3H, d, J=6Hz), 2.85~4.35 (12H, m), 3.27 (1H, dd, J=2, 7Hz), 5.10~5.35 (5H, m), 5.50 (1H, d, J=13Hz), 7.40~7.60 (4H, m), 7.65 (2H, d, J=9Hz), 8.21 (6H, d, J=9Hz)

30

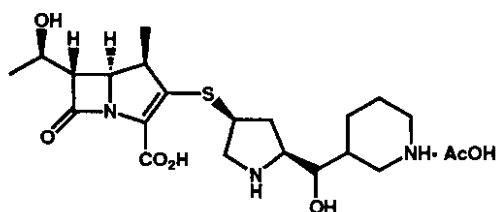
【0205】

実施例 11

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-2-(ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・酢酸塩 ジアステレオマー A

【0206】

【化68】



40

【0207】

p-ニトロベンジル (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシ

50

ラート ジアステレオマー A (1.00g, 1.09mmol) の 0.1M pH 7.0 リン酸緩衝液 (15ml) - テトラヒドロフラン (15ml) 混合溶液に 20% 水酸化パラジウム - 炭素 (1.0g) を加え、パールマン振盪機を用い、中圧 (4kg/cm²) 水素添加を室温で 2 時間おこなった。触媒をセライト濾去した後、濾液から有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層をジエチルエーテルで洗浄後再び、水層から有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層の pH を 1N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて 7.5 に調整した後、不溶物を濾去した。濾液を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (YMC SH-343-7 AM ODS, 0.005M 酢酸 - 4% メタノール水溶液) に付し、目的画分を濃縮後、凍結乾燥することにより標記化合物 (193mg, 36.4%) を得た。

【0208】

NMR(D₂O) δ : 1.18(3H, d, J=7Hz), 1.24(3H, d, J=6Hz), 1.25~1.37(1H, m), 1.58~1.73(1H, m), 1.73~1.89(3H, m), 1.87(3H, s), 1.89~1.98(1H, m), 2.58(1H, td, J=8, 14Hz), 2.77(1H, t, J=12Hz), 2.87(1H, dd, J=3, 13Hz), 3.27~3.40(3H, m), 3.42(1H, dd, J=2, 6Hz), 3.53~3.60(1H, m), 3.65(1H, dd, J=7, 12Hz), 3.80(1H, dd, J=3, 9Hz), 3.90~4.01(2H, m), 4.16~4.24(2H, m)
M.S. (m/e): 426(MH⁺)

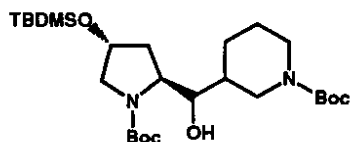
【0209】

製造例 20

(2S, 4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー B

【0210】

【化69】



【0211】

(2S, 4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソピペリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー B (3.60g, 6.82mmol)、ボラン・メチルスルフィド錯体 (2.05ml, 20.5mmol) を用いて、製造例 17 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (2.50g, 71.3%) を得た。

【0212】

NMR(CDCl₃) δ : 0.06(6H, s), 0.86(9H, s), 1.46(18H, br s), 1.15~2.26(7H, m), 2.46~2.75(1H, m), 2.97~4.44(8H, m)

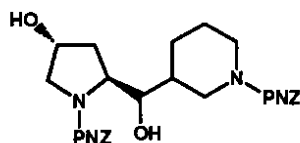
【0213】

製造例 21

(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー B

【0214】

【化70】



【0215】

(2S, 4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルヒドロキシメチル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン ジアステレオマー B (2.50g, 6.82mmol)、ボラン・メチルスルフィド錯体 (2.05ml, 20.5mmol) を用いて、製造例 17 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (2.50g, 71.3%) を得た。

48g, 4.82mmol)を製造例 18 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (778mg, 28.9%)を得た。

【0216】

NMR(CDCl₃) δ : 1.15~2.33(7H, m), 2.47~3.05(2H, m), 3.32~3.51(1H, m), 3.63~3.85(1H, m), 3.85~4.12(3H, m), 4.16~4.30(1H, m), 4.43~4.51(1H, m), 5.15~5.29(4H, m), 7.45~7.56(4H, m), 8.21(4H, d, J=9Hz)

【0217】

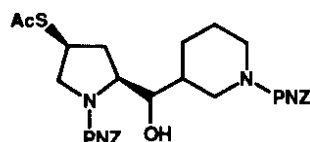
製造例 22

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー B

10

【0218】

【化71】



【0219】

20

(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジンジアステレオマー B (757mg, 1.36mmol)を製造例 19 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (555mg, 66.2%)を得た。

【0220】

NMR(CDCl₃) δ : 1.20~1.56(3H, m), 1.67~1.80(1H, m), 1.90~2.47(3H, m), 2.35(3H, s), 2.64~2.98(2H, m), 3.02~3.18(1H, m), 3.66~4.30(6H, m), 5.13~5.32(4H, m), 7.45~7.59(4H, m), 8.18~8.28(4H, m)

【0221】

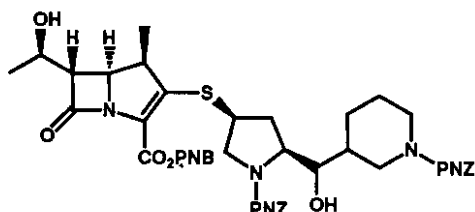
実施例 12

30

p-ニトロベンジル (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-{(2S, 4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート ジアステレオマー B

【0222】

【化72】



40

【0223】

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン ジアステレオマー B (540mg, 0.877mmol)を実施例 10 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (589mg, 73.2%)を得た。

【0224】

50

NMR(CDCl₃) δ : 1.15~2.48(7H, m), 1.28(3H, d, J=7Hz), 1.38(3H, d, J=6Hz), 2.50~2.99(2H, m), 3.11~3.62(3H, m), 3.28(1H, dd, J=2, 7Hz), 3.74~4.32(6H, m), 4.25(1H, dd, J=2, 9Hz), 5.13~5.32(5H, m), 5.50(1H, d, J=13Hz), 7.42~7.56(4H, m), 7.65(2H, d, J=9Hz), 8.15~8.27(6H, m)

【0225】

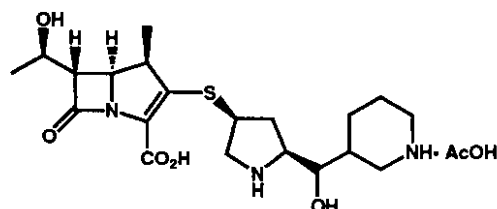
実施例 13

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-2-(ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・酢酸塩 ジアステレオマー B

【0226】

10

【化73】



【0227】

20

p-ニトロベンジル (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-{(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-3-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート ジアステレオマー B (560mg, 0.610mmol) を実施例 11 と同様の反応を行うことにより、標記化合物 (119mg, 40.0%) を得た。

【0228】

NMR(D₂O) δ : 1.17(3H, d, J=7Hz), 1.23(3H, d, J=6Hz), 1.28~1.41(1H, m), 1.58~1.73(1H, m), 1.76~1.93(3H, m), 1.86(3H, s), 1.93~2.03(2H, m), 2.60(1H, td, J=8, 14Hz), 2.83(1H, t, J=12Hz), 2.86(1H, dt, J=3, 13Hz), 3.26~3.40(4H, m), 3.42(1H, dd, J=2, 6Hz), 3.61(1H, dd, J=7, 12Hz), 3.77~3.85(2H, m), 3.92~4.02(1H, m), 4.15~4.24(2H, m)

30

M.S.(m/e): 426(MH⁺)

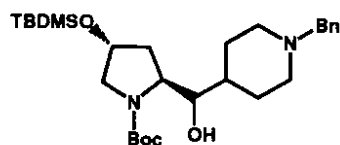
【0229】

製造例 23

(2S,4R)-2-(N-ベンジルピペリジン-4-イルヒドロキシメチル)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン

【0230】

【化74】



40

【0231】

55℃下、マグネシウム末(486mg, 20.0mmol)のテトラヒドロフラン懸濁液(4ml)に触媒量のヨウ素と臭化エチル(0.075ml)を加えた。加温を続けながら、この溶液にN-ベンシル-4-クロロピペリジン(4.61g, 20.0mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液を20分間かけて滴下した。滴下終了後、1時間加熱還流した。この溶液を放冷後、-30℃に冷却した(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-ホルミルピロリジン(6.58g, 20.0mmol)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に滴下した。滴下終了後、徐々に室温に戻し

50

ながら1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)を加えた後、テトラヒドロフランを減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(120ml)を加えた。有機層を水、1N塩酸、水、10%炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[Wakogel C-200, 100g, ヘキサン-酢酸エチル(3:1~1:1)]に付し、標記化合物(3.40g, 33.7%)を得た。

【0232】

NMR(CDC₃) δ : 0.05(6H, s), 0.86(9H, s), 1.20~1.33(1H, m), 1.36~2.00(8H, m), 1.46(9H, s), 2.84~2.99(2H, m), 3.20~3.31(1H, m), 3.21(1H, dd, J=4, 12Hz), 3.48(1H, d, J=16Hz), 3.49(1H, d, J=16Hz), 3.56(1H, d, J=12Hz), 4.10(1H, q, J=8Hz), 4.25(1H, brs), 5.02(1H, brs), 7.19~7.36(5H, m)

10

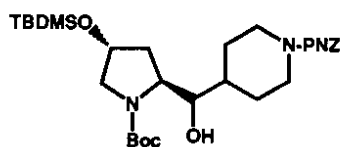
【0233】

製造例24

(2S, 4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルヒドロキシメチル]ピロリジン

【0234】

【化75】



20

【0235】

(2S, 4R)-2-(N-ベンジルピペリジン-4-イルヒドロキシメチル)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン(748mg, 1.48mmol)のメタノール(10ml)溶液に蟻酸アンモニウム(0.47g, 7.5mmol)、10%パラジウム-炭素(0.75g)を加え、15分間加熱還流した。触媒をセライト濾去した後、溶媒を留去した。残渣に5%炭酸カリウム水溶液(15ml)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た後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(0.18ml, 1.3mmol)およびp-ニトロベンジルククロホルメイト(255mg, 1.18mmol)を加え、同温で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(60ml)を加えた後、有機層を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮して、標記粗化合物(624mg, 71.1%)を得た。

30

【0236】

NMR(CDC₃) δ : 0.05(6H, s), 0.86(9H, s), 1.40~1.85(6H, m), 1.46(9H, s), 1.90~2.02(1H, m), 2.60~2.92(2H, m), 3.22(1H, dd, J=4, 12Hz), 3.31(1H, d, J=8Hz), 3.61(1H, d, J=12Hz), 4.12(1H, q, J=8Hz), 4.16~4.37(3H, m), 5.15~5.40(3H, m), 7.50(2H, d, J=8Hz), 8.21(2H, d, J=8Hz)

【0237】

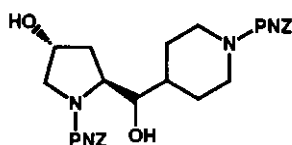
製造例25

(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルヒドロキシメチル]ピロリジン

40

【0238】

【化76】



【0239】

50

氷冷下、粗(2S,4R)-N-tert-ブトキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルヒドロキシメチル]ピロリジン(3.89g,6.56mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液にトリフルオロ酢酸(20ml)を加え、同温で40分間さらに室温で40分間攪拌した後、溶媒、トリフルオロ酢酸を減圧留去した。残渣に10%炭酸カリウム水溶液(30ml)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た後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。えられた残渣のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、氷冷下トリエチルアミン(0.94ml,6.7mmol)およびp-ニトロベンジルクロロホルメイト(1.39g,6.45mmol)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を加え同温で10分間さらに室温で2.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(120ml)を加えた後、有機層を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン(40ml)溶液に氷冷下、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(8.9ml,8.9mmol)を加え、同温で15分間さらに室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(80ml)を加えた。有機層を水、1N塩酸、半飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Wakogel C-200,35g,酢酸エチル)に付し、標記化合物(2.00g,54.6%)を得た。

【0240】

NMR(CDC₃) δ : 1.45~1.76(5H,m), 1.77~1.95(1H,m), 2.06~2.16(1H,m), 2.60~2.90(2H,m), 3.30~3.50(2H,m), 3.82(1H,d,J=12Hz), 4.15~4.35(3H,m), 4.46(1H,brs), 4.65~4.86(1H,m), 5.15~5.28(4H,m), 7.50(2H,d,J=8Hz), 7.51(2H,d,J=8Hz), 8.22(4H,d,J=8Hz)

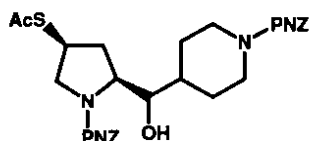
【0241】

製造例 26

(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルヒドロキシメチル]ピロリジン

【0242】

【化77】



【0243】

氷冷下、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルヒドロキシメチル]ピロリジン(1.99g,3.57mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に、トリエチルアミン(0.68ml,4.9mmol)および塩化メタンスルホニル(0.36ml,4.7mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、チオ酢酸カリウム(1.22g,10.7mmol)を加え70℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(50ml)を加えた。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[Wakogel C-200,20g,酢酸エチル-ヘキサン(1:1~2:1)]に付し、標記化合物(1.57g,71.4%)を得た。

【0244】

NMR(CDC₃) δ : 1.48~2.10(6H,m), 2.36(3H,s), 2.45~2.60(1H,m), 2.63~2.93(2H,m), 3.18(1H,dd,J=9,11Hz), 3.42~3.51(1H,m), 3.77~3.88(1H,m), 4.10(1H,q,J=8Hz), 4.15~4.40(3H,m), 4.50~4.75(1H,m), 5.15~5.29(4H,m), 7.46~7.55(4H,m), 8.17~8.26(4H,m)

【0245】

10

20

30

40

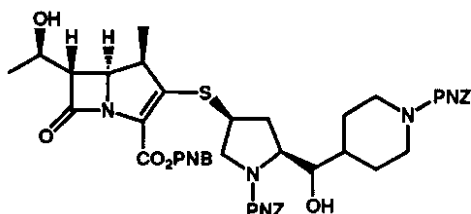
50

実施例 1 4

p-ニトロベンジル(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート

【0246】

【化78】



10

【0247】

氷冷下、(2S,4S)-4-アセチルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルヒドロキシメチル]ピロリジン(1.56g, 2.53mmol)のメタノール(15ml)-テトラヒドロフラン(15ml)混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(2.66ml, 2.66mmol)を加え同温で30分間攪拌した。反応液に1N塩酸(2.75ml, 2.75mmol)を加えた後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル(60ml)を加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣のアセトニトリル(20ml)溶液に、氷冷下、p-ニトロベンジル(1R,5S,6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート(1.46g, 2.46mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.45ml, 2.6mmol)を加え、同温で40分間さらに室温で40分間攪拌した。反応液に酢酸エチル(100ml)を加え、有機層を水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Wakogel C-200, 40g, 1%メタノール-クロロホルム)に付し、標記化合物(1.03g, 44.6%)を得た。

20

【0248】

NMR(CDCl₃) δ : 1.28(3H, d, J=8Hz), 1.38(3H, d, J=7Hz), 1.45~2.00(6H, m), 2.47~2.60(1H, m), 2.63~2.93(2H, m), 3.18~3.40(2H, m), 3.28(1H, dd, J=2, 7Hz), 3.40~3.63(2H, m), 4.05~4.40(6H, m), 5.15~5.32(5H, m), 5.50(1H, d, J=13Hz), 7.47~7.55(4H, m), 7.65(2H, d, J=8Hz), 8.18~8.27(6H, m)

30

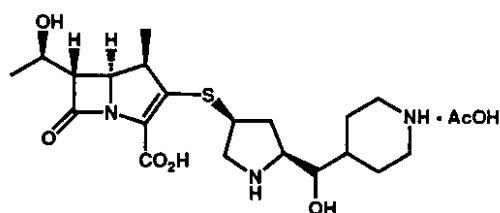
【0249】

実施例 1 5

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-2-(ピペリジン-4-イルヒドロキシメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・酢酸塩

【0250】

【化79】



40

【0251】

p-ニトロベンジル(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S,4S)-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルヒドロキシメチル]ピロリジン-4-イルチオ}-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート(1.03g, 1.12mmol)の0.1M pH 7.0 リン酸緩衝液(20ml)-テトラヒドロフラン(20ml)

50

混合溶液に20%水酸化パラジウム-炭素(1.03g)を加え、パールマン振盪機を用い、中圧(4 kg/cm²)水素添加を室温で1.5時間おこなった。触媒をセライト濾去した後、濾液から有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層をジエチルエーテルで洗浄後再び、水層から有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層のpHを1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて7.5に調整した後、不溶物を濾去した。濾液を逆相シリカゲルクロマトグラフィー(YMC SH-343-7 AM ODS, 0.005M酢酸-2%メタノール水溶液)に付し、目的画分を濃縮後、凍結乾燥することにより標記化合物(178mg, 32.7%)を得た。

【0252】

NMR(D₂O) δ : 1.17(3H, d, J=7Hz), 1.24(3H, d, J=6Hz), 1.50~1.90(6H, m), 1.86(3H, s), 2.65(1H, td, J=8, 14Hz), 2.97(2H, q, J=13Hz), 3.27~3.38(2H, m), 3.38~3.50(3H, m), 3.61(1H, dd, J=6, 12Hz), 3.72~3.83(2H, m), 3.95~4.05(1H, m), 4.14~4.24(2H, m)

M.S. (m/e): 426(MH⁺)

フロントページの続き

- (72)発明者 佐生 学
茨城県つくば市天久保3-4-7 紫峰404
- (72)発明者 鎌田 厚
茨城県牛久市柏田町字河原代原3608-299 エクセル柏田101
- (72)発明者 鈴木 太加輝
茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮207
- (72)発明者 杉山 功
茨城県つくば市松代5-9-22
- (72)発明者 勝 鎌政
茨城県つくば市小白碓672-197
- (72)発明者 鈴木 赳
茨城県牛久市栄町1-56-107

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特開平07-291973 (JP, A)
特開平04-321688 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D487/04
A61K 31/445
CA(STN)
REGISTRY(STN)