

(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
2012年11月1日(01.11.2012)



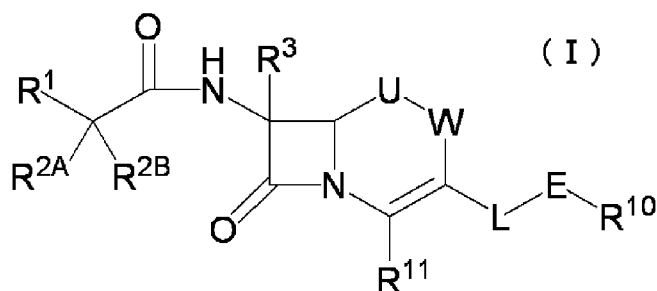
(10) 国際公開番号
WO 2012/147773 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 501/46 (2006.01) C07D 501/18 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01) C07D 519/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061053
- (22) 国際出願日: 2012年4月25日(25.04.2012)
- (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 2011-101530 2011年4月28日(28.04.2011) JP
特願 2011-142005 2011年6月27日(27.06.2011) 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): 西谷 康宏(NISHITANI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 青木 俊明(AOKI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 佐藤 淳(SATO, Jun) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 山脇 健二(YAMAWAKI, Kenji) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 横尾 克己
- (74) 代理人: 鮫島 睦, 外(SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL CEPHEM COMPOUND HAVING CATECHOL OR PSEUDO-CATECHOL STRUCTURE

(54) 発明の名称: カテコールまたは擬似カテコール構造を有する新規セフェム化合物



(57) Abstract: The present invention provides a novel compound having a wide antibacterial spectrum, and expressing strong anti-bacterial activity against beta-lactamase-producing gram-negative bacteria in particular. This invention provides the compound represented by formula (I) (the meanings of the symbols are defined in the specification), or a protected product in which an amino group when the amino group exists on the ring in the 7-position side chain is protected, a pharmaceutically acceptable salt of the compound or protected product, and a pharmaceutical composition containing the same.

(57) 要約: 本発明は、広範な抗菌スペクトルを有し、特にβ-ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す新規化合物を提供する。具体的には、本発明は、式(I) (式中、各記号の意義は明細書中に定義したとおりである) で示される化合物、もしくははその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩、ならびにそれを含有する医薬組成物を提供する。



WO 2012/147773 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

カテコールまたは擬似カテコール構造を有する新規セフェム化合物

技術分野

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

背景技術

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

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

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

ム化合物の開発が要望されている。

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

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

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

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

[0008] 非特許文献7は、ペニシリン骨格の3位にテトラゾリル基を有するペニシリン系化合物がβ-ラクタマーゼに対して優れた安定性を有することを記載しているが、セフェム骨格の4位にテトラゾリル基を有するセフェム化合物については記載していない。

特許文献18、19、20および非特許文献6は、セフェム骨格の4位にテトラゾリル基を有するセフェム化合物を記載しているが、3位側鎖部位に

4級アンモニウム基を有する化合物は記載していない。

[0009] なお、本出願人によってカテコールタイプの置換基を有するセフェム化合物の出願が行われている（特許文献21～24）。このうち、特許文献22～24は、本願の優先日後に公開されている。但し、これらの出願には、セフェム骨格の4位にテトラゾリル基を有する化合物は開示されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0010] 特許文献1：国際公開第2007/119511号パンフレット
特許文献2：独国特許公報2519400号
特許文献3：日本国公開特許公報昭和57-118588号
特許文献4：欧州特許出願公開114752号
特許文献5：欧州特許出願公開168177号
特許文献6：欧州特許出願公開211656号
特許文献7：欧州特許出願公開305111号
特許文献8：日本国公開特許公報平4-364189号
特許文献9：日本国公開特許公報平3-173893号
特許文献10：日本国公開特許公報平2-15090号
特許文献11：日本国公開特許公報平2-28187号
特許文献12：日本国公開特許公報平2-117678号
特許文献13：日本国公開特許公報平6-510523号
特許文献14：日本国公開特許公報平5-213971号
特許文献15：日本国公開特許公報平2-28185号
特許文献16：国際公開第2007/096740号パンフレット
特許文献17：国際公開第2003/078440号パンフレット
特許文献18：米国特許第4039532号
特許文献19：米国特許第3966719号
特許文献20：欧州特許出願公開207447号
特許文献21：国際公開第2010/050468号パンフレット

特許文献22：国際公開第2011/125966号パンフレット

特許文献23：国際公開第2011/125967号パンフレット

特許文献24：国際公開第2011/136268号パンフレット

非特許文献

[0011] 非特許文献1：Applied Microbiology and Biotechnology (1994), 40(6), 89
2-7

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

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

非特許文献4：ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (The Journal of Antibiotics)、42巻、795～806頁 (1989年)

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

非特許文献6：American Review of Respiratory Disease (1990), 141(3), 672-7

非特許文献7：ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (The Journal of Antibiotics)、39巻、76～89頁 (1986年)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明は、グラム陰性菌および／またはグラム陽性菌を含む種々の細菌に対して、強力な抗菌スペクトルを示すセフェム化合物を提供する。

好ましくは、 β -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示

すセフェム化合物を提供する。より好ましくは、多剤耐性菌、特にクラスB型のメタローβ-ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示すセフェム化合物を提供する。さらに好ましくは、基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌に対しても効果的な抗菌活性を示すセフェム化合物を提供する。また、4位にカルボキシル基を有するセフェム化合物に対して耐性を有する菌株に対して、抗菌作用を有するセフェム化合物を提供する。

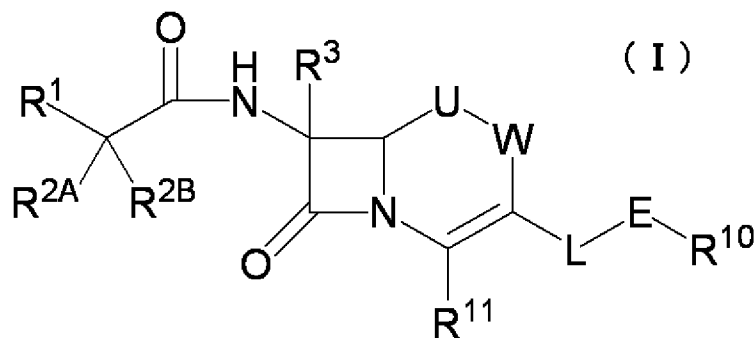
課題を解決するための手段

[0013] 本発明は、少なくとも以下の構造的特徴を有することにより上記課題を解決したセフェム化合物を提供する。

[0014] (項目1)

式(1)：

[化1]



(式中、

Wは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{O}-$ であり、

a) Wが $-\text{CH}_2-$ のときは、Uは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{O}-$ であり、または

b) Wが $-\text{S}-$ もしくは $-\text{O}-$ のときは、Uは $-\text{CH}_2-$ であり、

Lは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ であり、

R¹は置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり、

R^{2A}およびR^{2B}については、

a) R^{2A}が水素原子、置換もしくは非置換のアミノ基、-SO₃H、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換もしくは非置換の低級アルキルオキシカルボニル基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、ヒドロキシル基、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシ基であり、および、

R^{2B}が水素原子であるか、または、

b) R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、置換もしくは非置換のメチリデン基、または置換もしくは非置換のヒドロキシイミノ基を形成し、

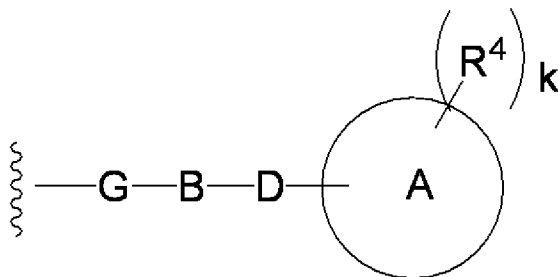
R³は水素原子、-OCH₃または-NH-CH(=O)であり、

R¹¹はカルボキシルイオン(-COO⁻)のバイオアイソスターであり、

Eは置換若しくは非置換の1以上の4級アンモニウムイオンを含む2価の基であり、

R¹⁰は、R¹²または以下の式：

[化2]



で示される基であって、

ここで、

環Aはベンゼン環、または窒素原子を1～3個有する6員の芳香族複素環であり、

kは2～5の整数であり、

R⁴はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、-CN、-C(=O)-R⁵、-C(=O)-OH、-C(=O)-OR⁵または-OR⁵であり、

R⁵は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、

Gは単結合、置換もしくは非置換の低級アルキレン基、置換もしくは非置換の低級アルケニレン基または置換もしくは非置換の低級アルキニレン基であり、

Bは単結合または少なくとも窒素原子を1～3個含有する5員もしくは6員の複素環式基であり、

Dは単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-NR^6-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^6-$ 、 $-NR^6-C(=O)-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-NR^6-$ 、 $-NR^6-S(=O)_2-$ 、 $-NR^6-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR^6-$ または $-S(=O)_2-$ であり、

R⁶はそれぞれ独立して、水素または置換もしくは非置換の低級アルキル基であり、

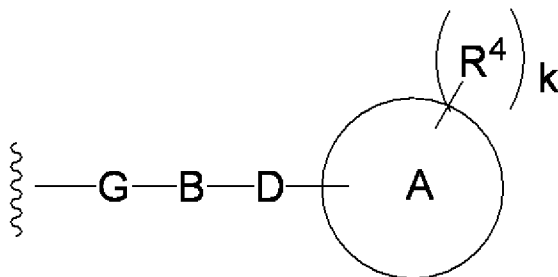
R¹²は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、 $-SO_3H$ 、置換もしくは非置換のアミノ基、置換もしくは非置換のカルボキシル基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、置換もしくは非置換のアシル基、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である。)

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

[0015] (項目2)

R¹⁰が式：

[化3]



で示される基である、(項目1)記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0016] (項目3)

R¹⁰がR¹²(R¹²は項目1と同意義である)で示される基である、項目1記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0017] (項目4)

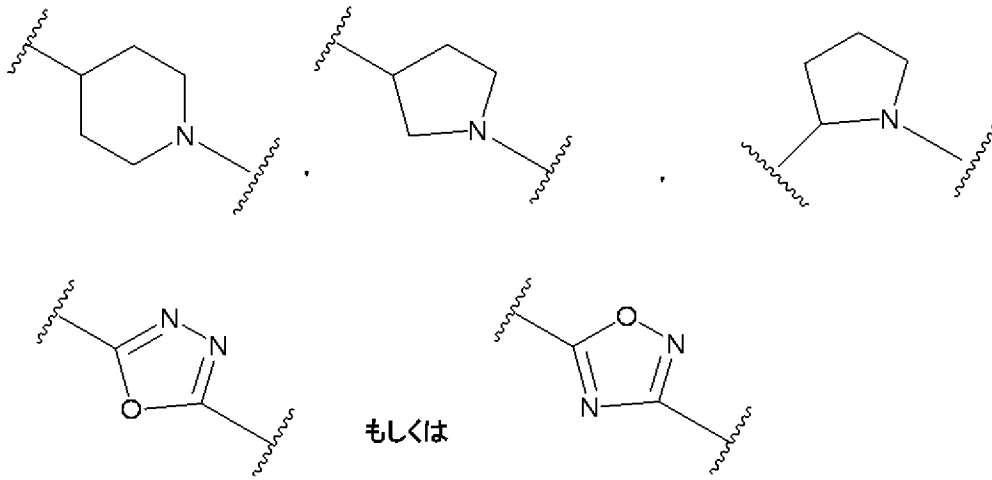
Gが単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{iPr})-$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ph})-$ (式中、iPrはイソプロピル基、Phはフェニル基を表わす)

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

[0018] (項目5)

Bが単結合または式：

[化4]



(ここで、左側の結合手はGとの結合を示し、右側の結合手はDとの結合を示す)

である項目 1、2 または 4 記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

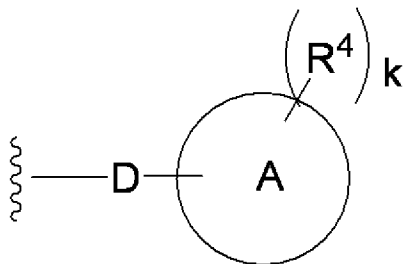
[0019] (項目 6)

D が単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-NR^6-C(=O)-NR^6-$ 、 $-NR^6-C(=O)-$ または $-C(=O)-NR^6-$ (式中、 R^6 は項目 1 と同義である。) である項目 1、2、4 または 5 記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0020] (項目 7)

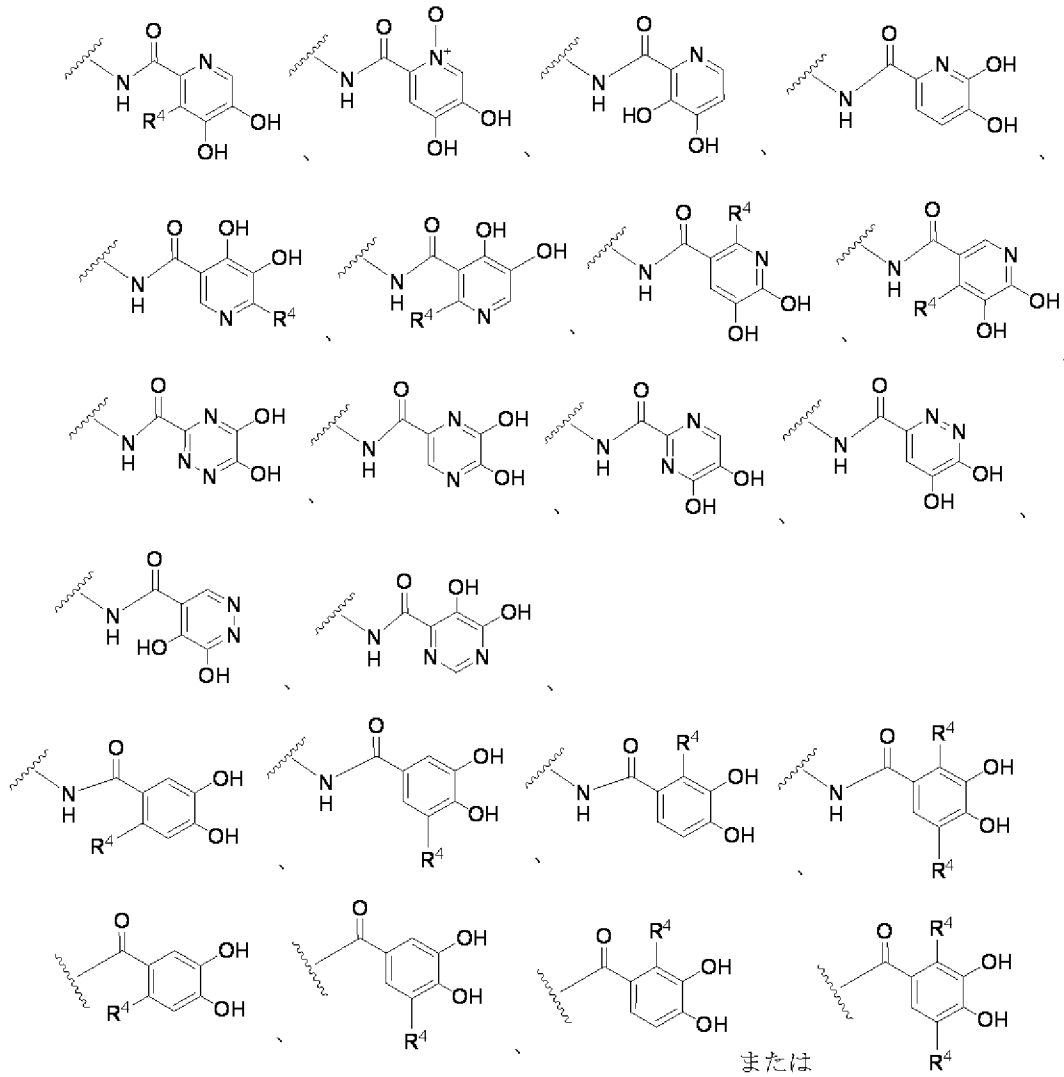
式：

[化5]



が、式：

[化6]



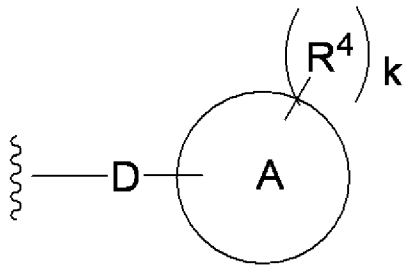
(式中、R⁴はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、-C N、-C (=O) -R⁵、-C (=O) -OH、-C (=O) -OR⁵または-OR⁵であり、R⁵は項目1と同意義である)

である、項目1、2、4または5記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0021] (項目8)

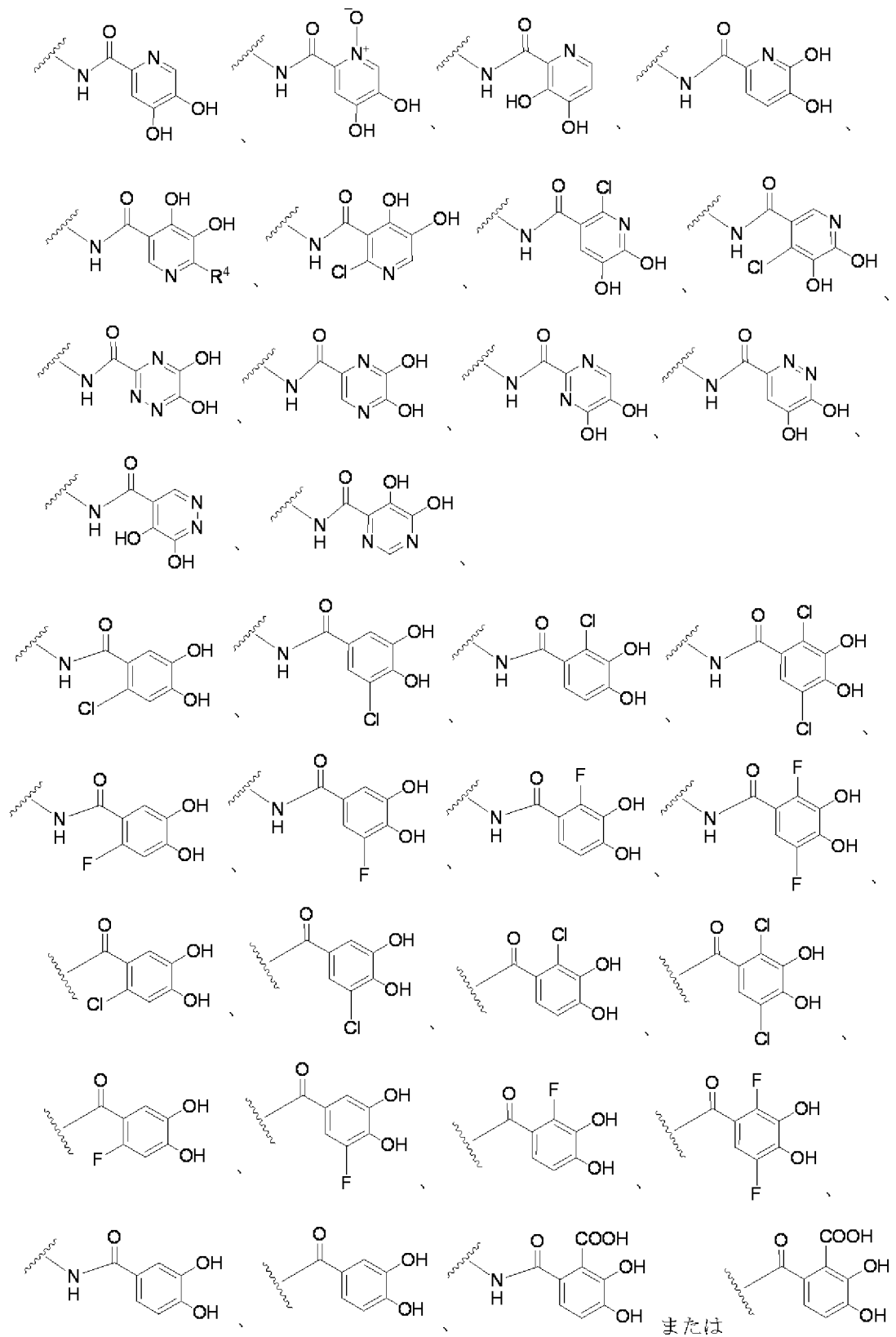
式：

[化7]



が、式：

[化8]



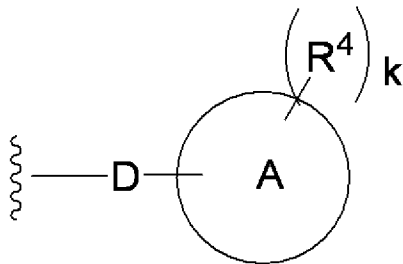
である、項目7記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存

在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩
。

[0022] (項目 9)

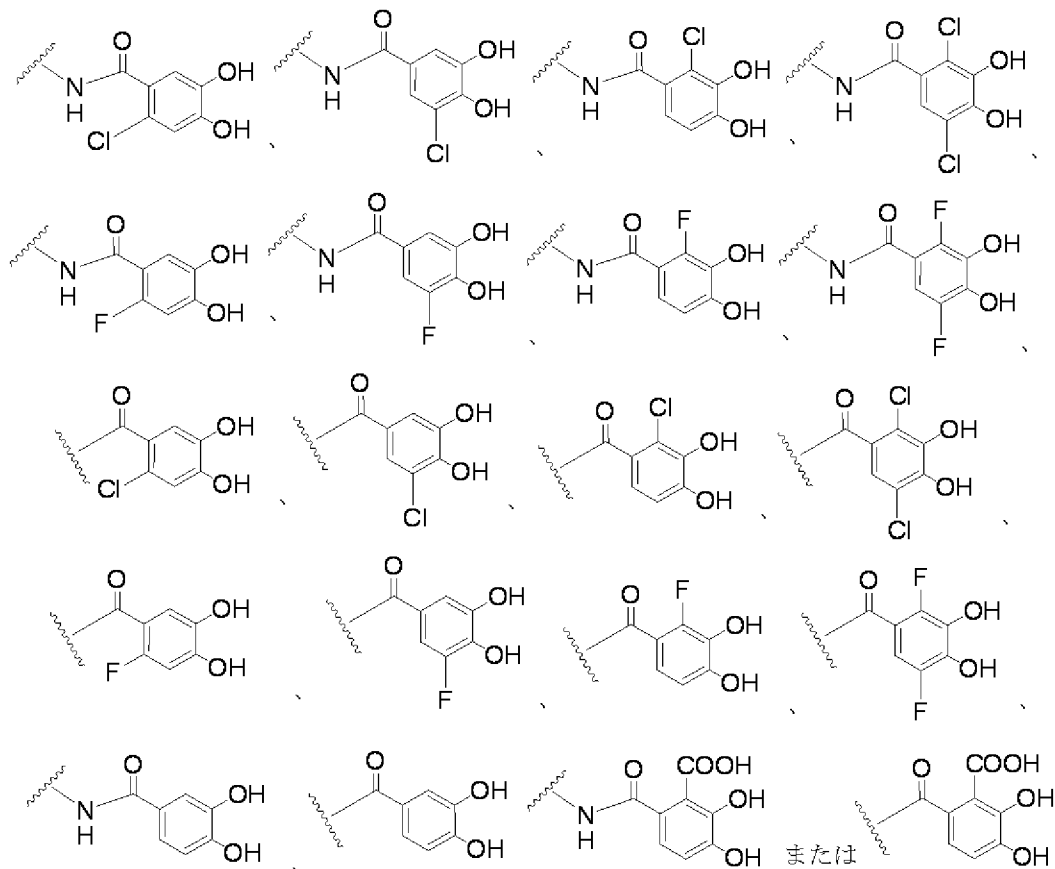
式：

[化9]



が、式：

[化10]



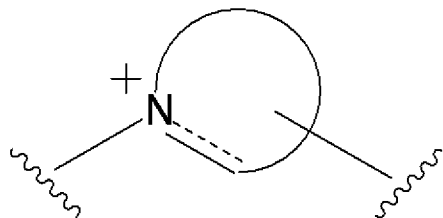
である、項目 7 記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩

。

[0023] (項目 1 0)

E が式 :

[化11]



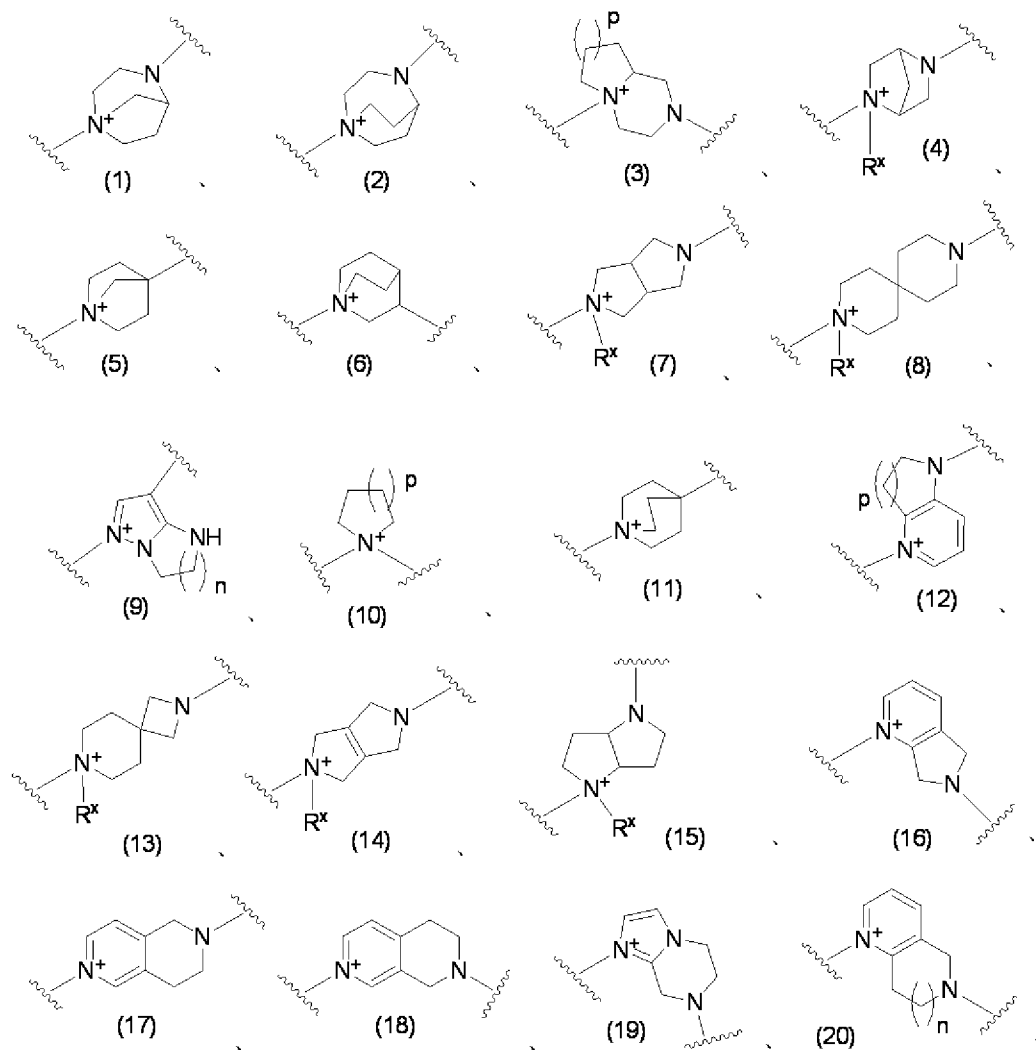
(式中、破線は、環内の結合を示し、カチオン性窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、もう一方の結合手はR¹⁰との結合を示す。ただし、R¹⁰がカチオン性窒素原子と結合している場合、破線は存在せず、R¹⁰がカチオン性窒素原子と結合していない場合、破線はカチオン性窒素原子と隣接原子との間の単結合を示すか、またはカチオン性窒素原子と隣接原子以外の環構成原子との間の低級アルキレン基を示す。)

で示される、少なくとも窒素原子を1個有する置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和の単環式または縮合環式の4級アンモニウム基である、項目1～9のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

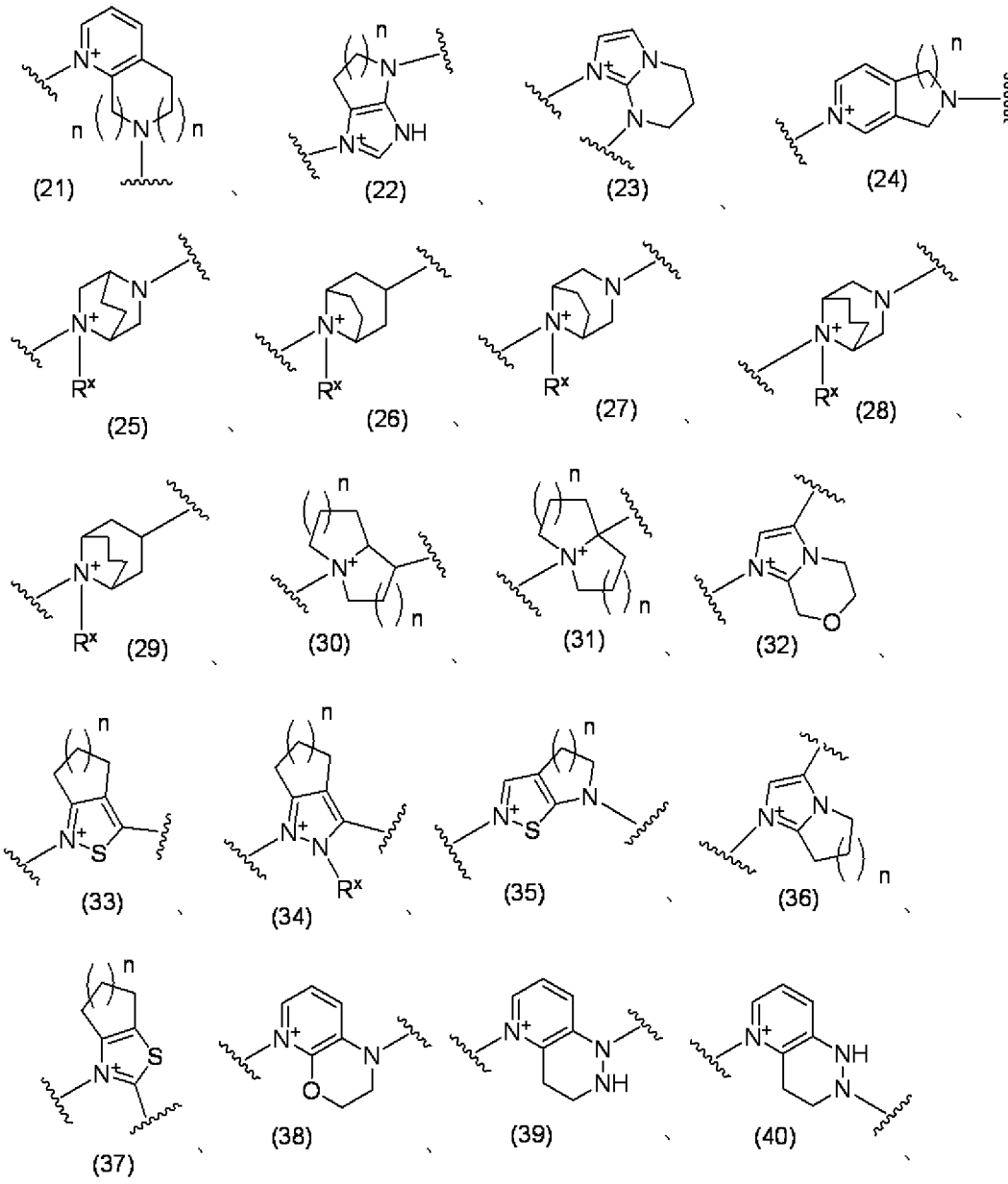
[0024] (項目 1 1)

E が式 :

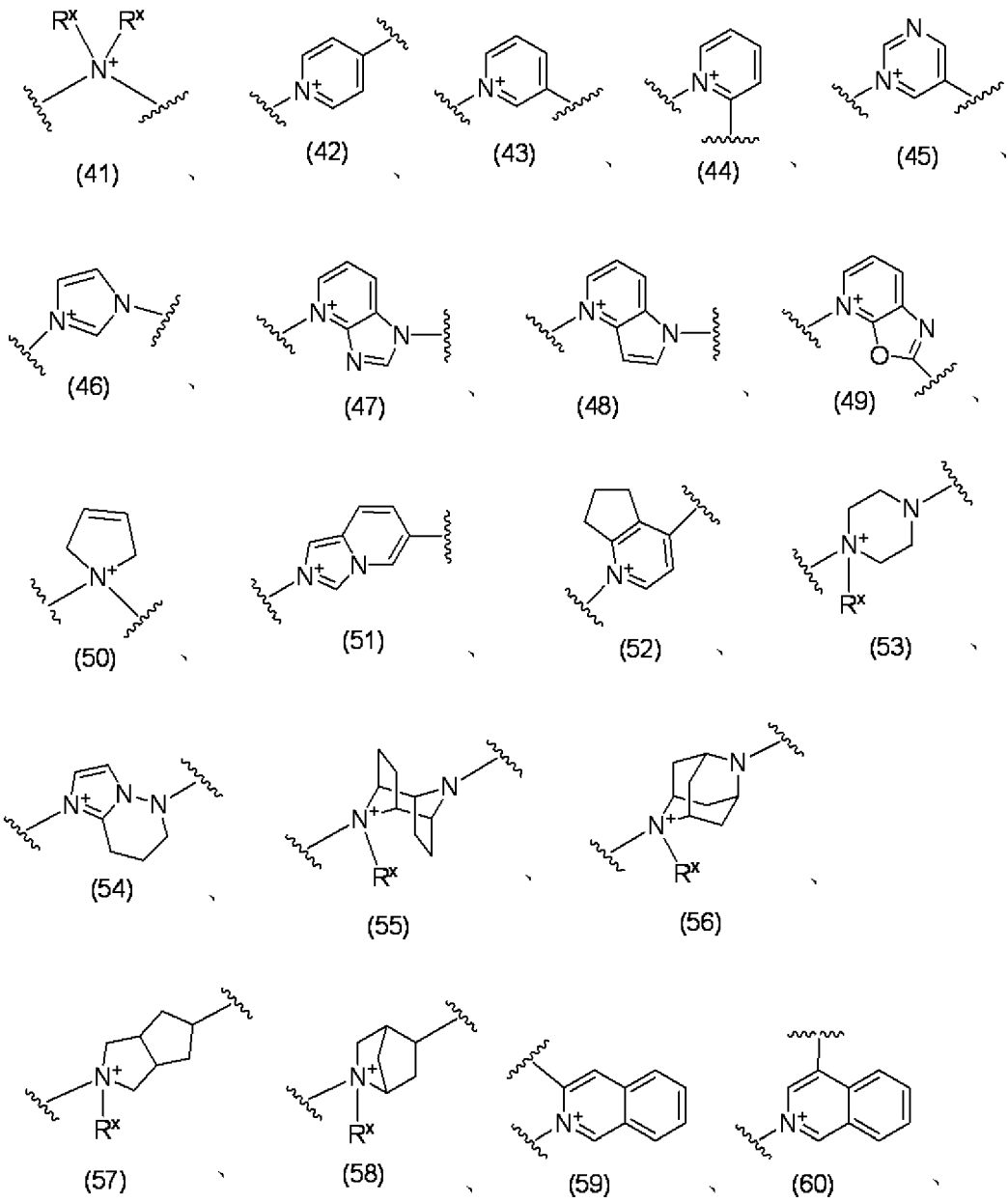
[化12]



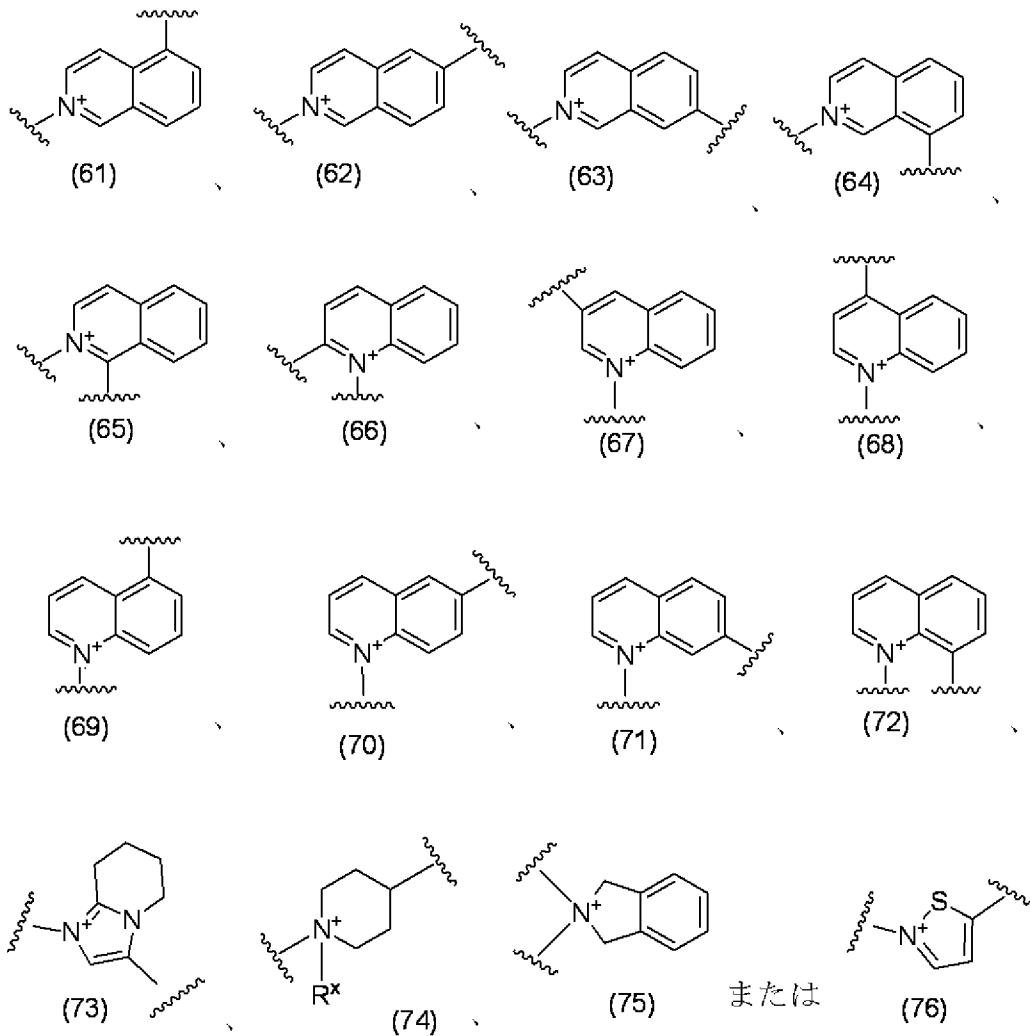
[化13]



[化14]



[化15]



(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、もう一方の結合手はR¹⁰との結合を示す。また、pは1～3の整数であり、nは1または2の整数であり、R^xはそれぞれ独立して置換もしくは非置換の低級アルキル基である)

から選択される、さらに環上に置換基を有していてもよい基である、項目1～9のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0025] (項目12)

Eが式(1)～(7)、(10)～(12)、(14)、(25)～(2

9)、(31)、(41)～(44)、(47)、(50)、(52)、(53)、(64)および(73)からなる群から選択される、項目11記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

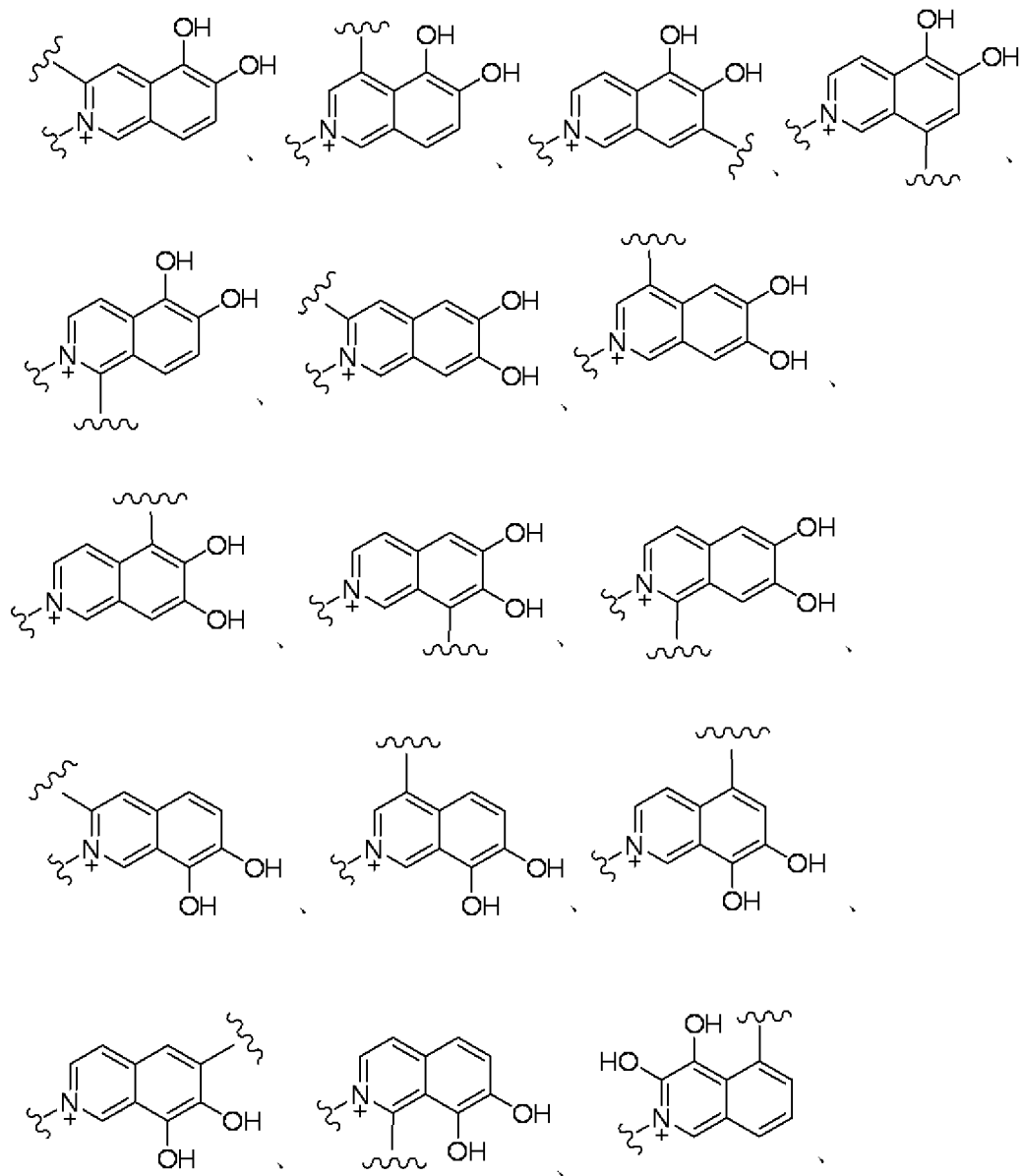
[0026] (項目13)

Eが式(3)、(10)～(12)、(26)～(28)、(31)、(41)、(42)、(53)、(64)および(73)からなる群から選択される、項目11記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

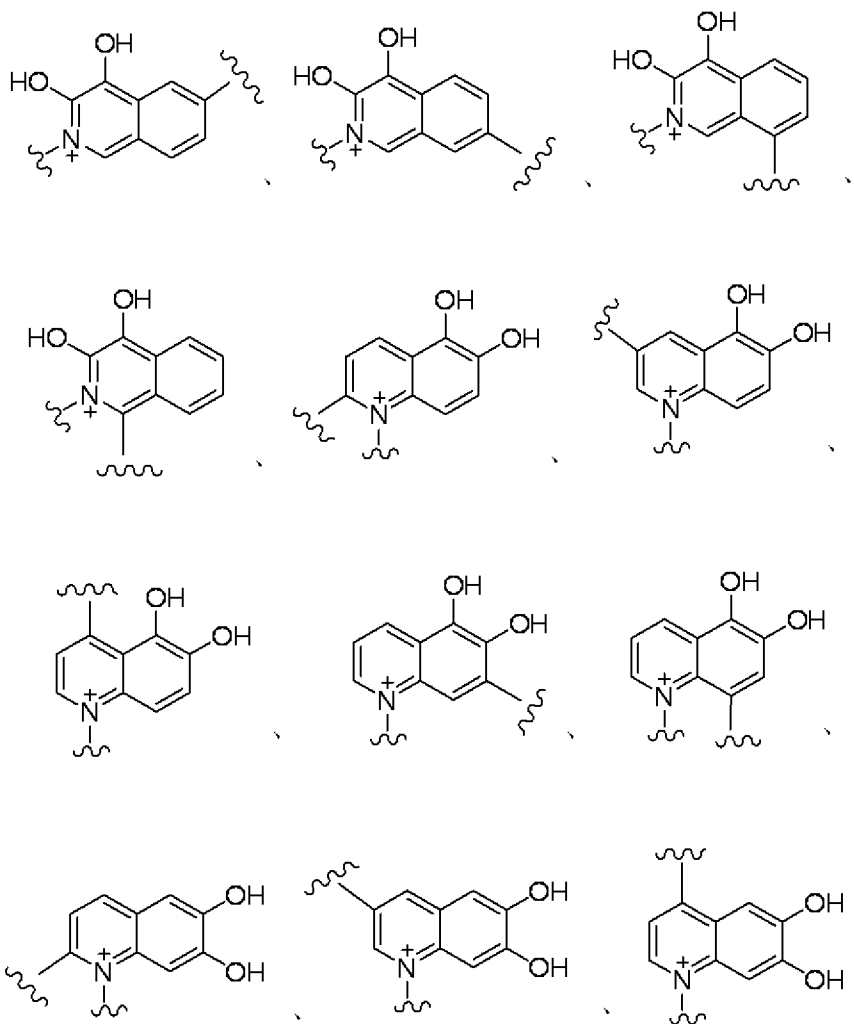
[0027] (項目14)

Eが式：

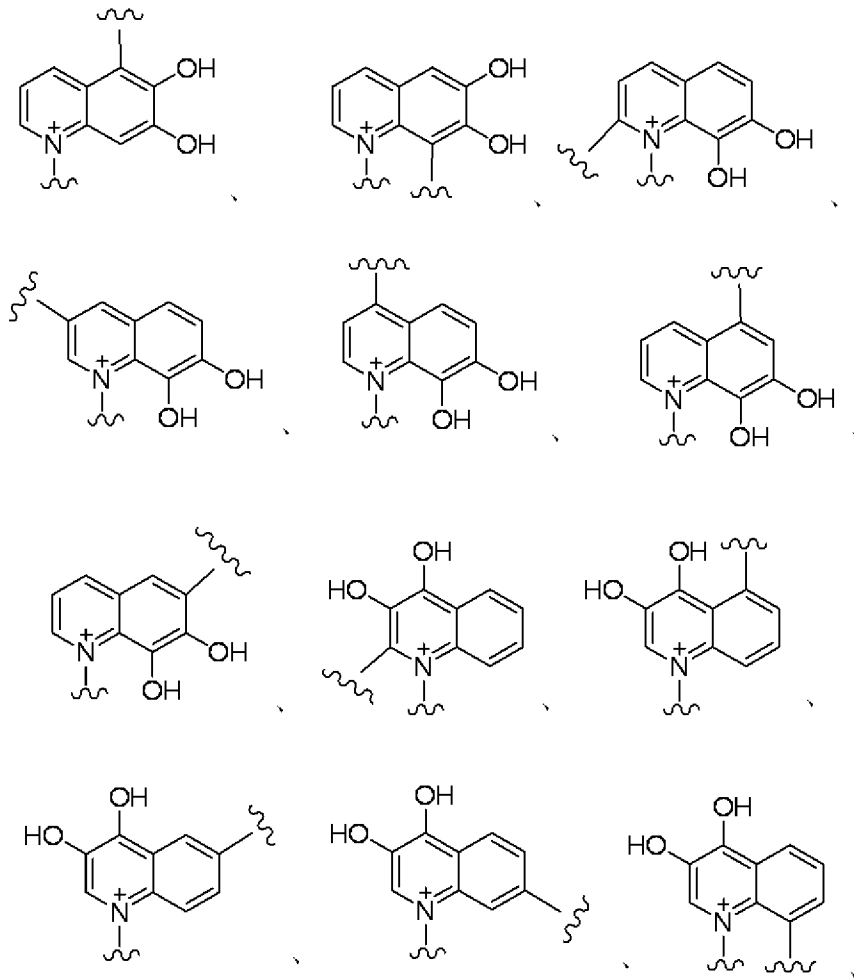
[化16]



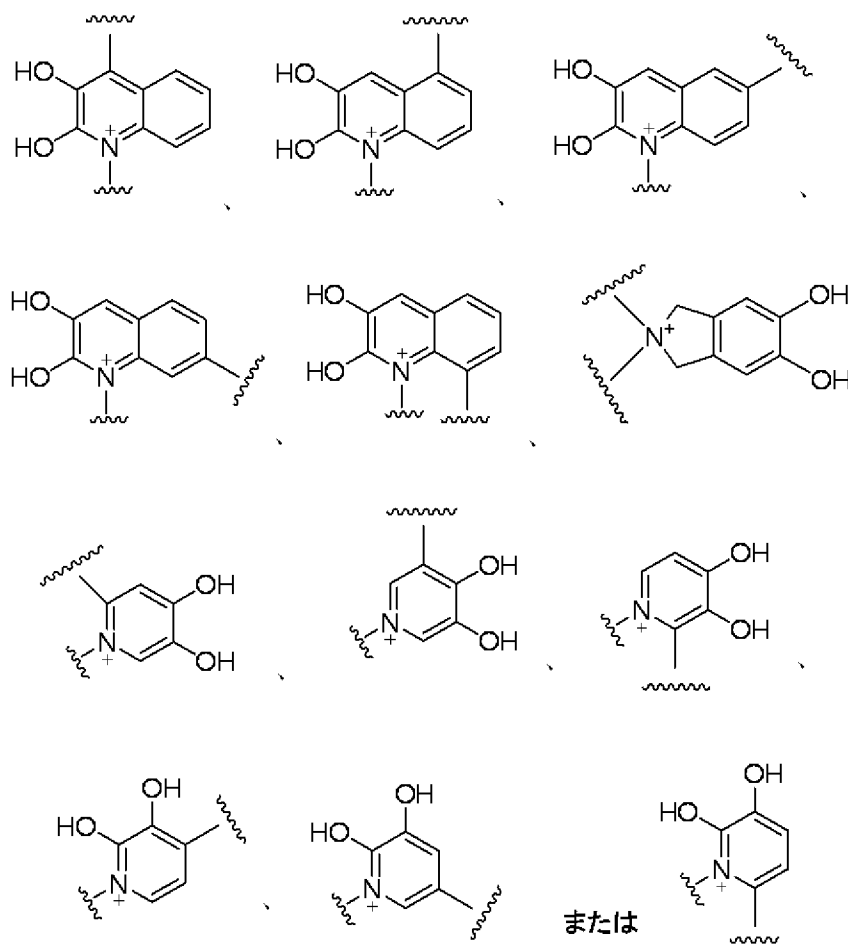
[化17]



[化18]



[化19]



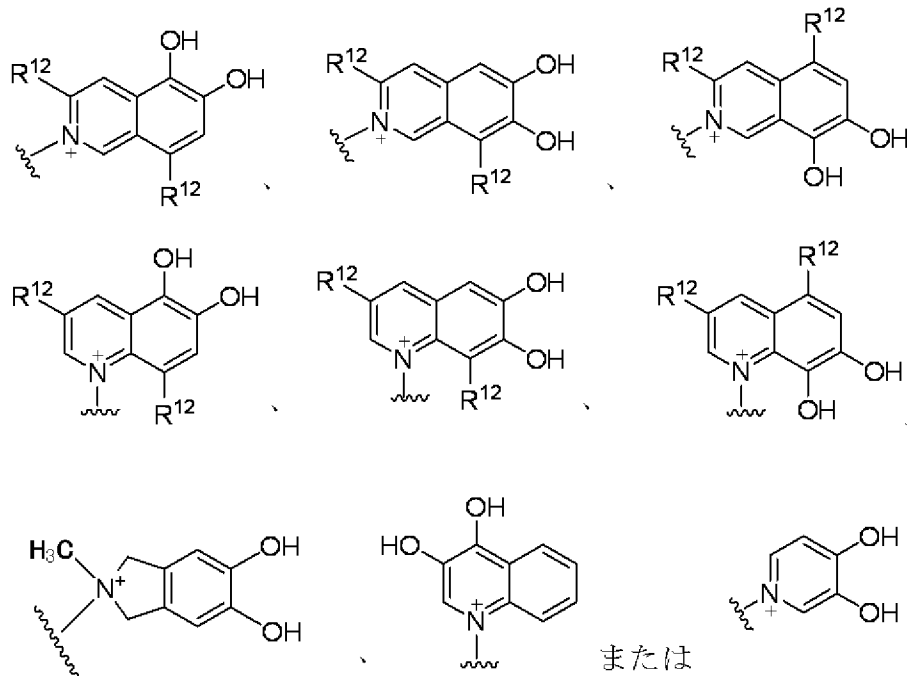
(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、もう一方の結合手はR¹⁰との結合を示す)

から選択される、さらに環上に置換基を有していてもよい基である、項目1～9のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0028] (項目15)

E-R¹⁰が

[化20]

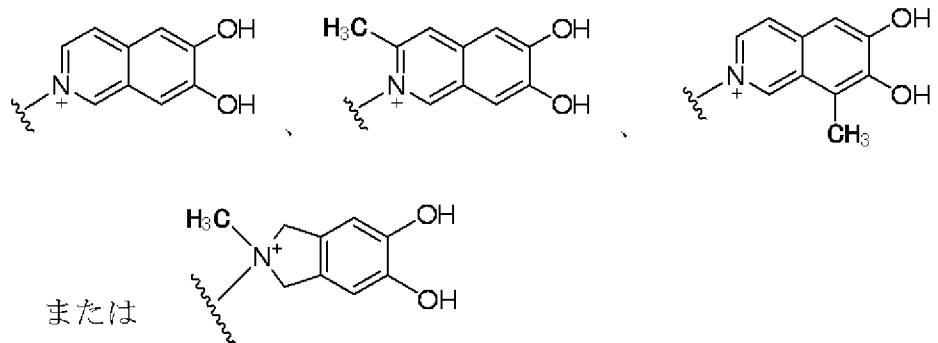


(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、R¹²は項目1と同意義である) からなる群から選択される、さらに環上に置換基を有していてもよい基である、項目1記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0029] (項目16)

E - R¹⁰が

[化21]



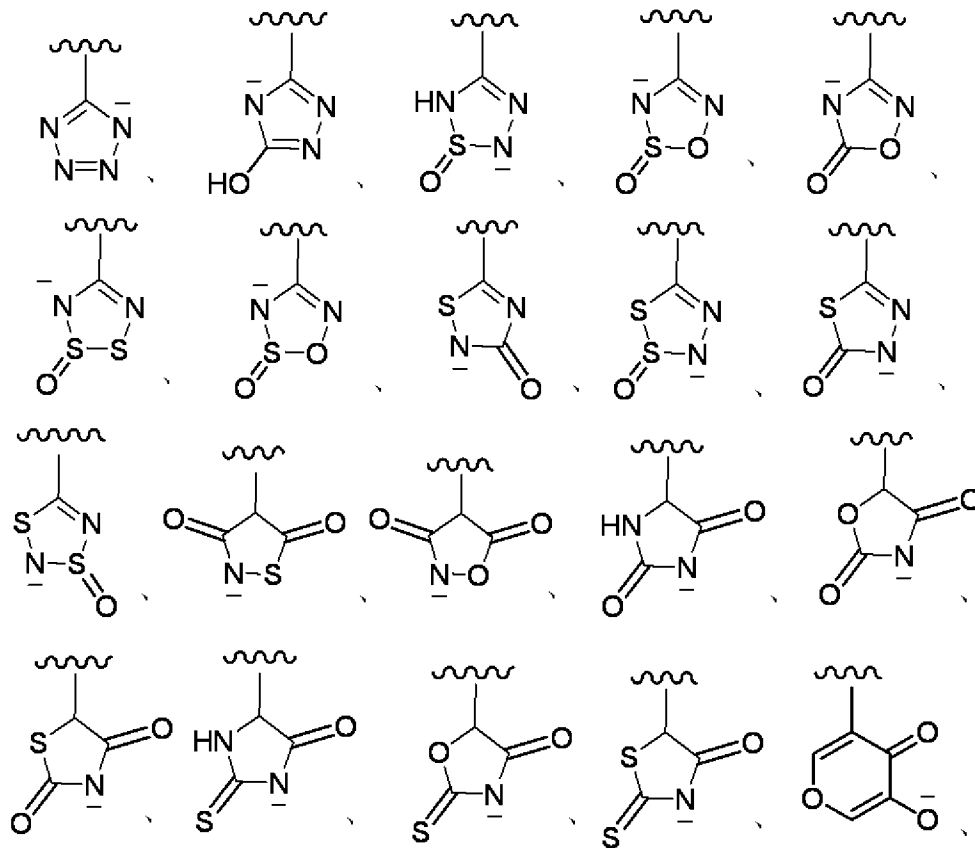
(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示す) である、項目1記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存

在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。
。

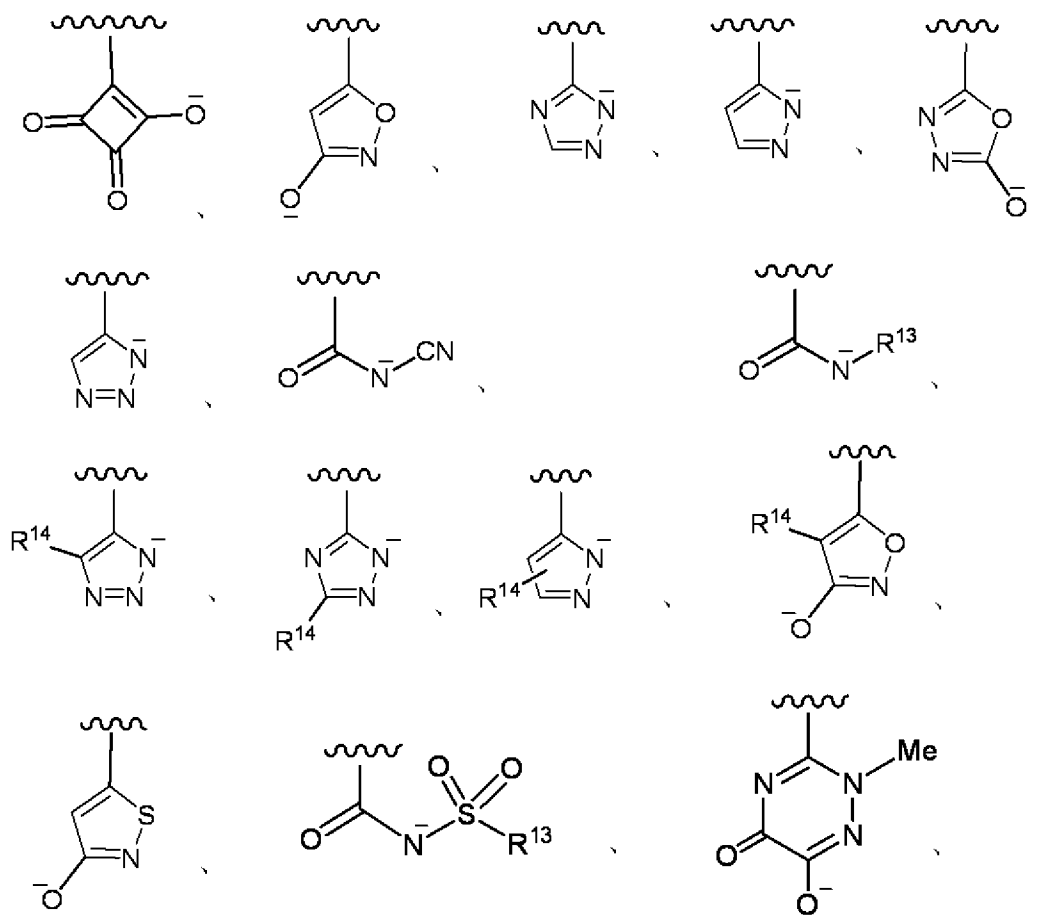
[0030] (項目 17)

カルボキシリオン ($-COO^-$) のバイオアイソスターが、
 $-SO_3^-$ 、 $-S(=O)_2-N-R^{13}$ 、 $-PO^--(OR^{13})$ 、 $-PO_2^--(OR^{13})$ 、 $-N-C(=O)-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N-OR^{13}$ 、 $-C(=O)-NH-N-S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N-S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-C(=O)-CH=C(O^-)-R^{13}$ 、 $-N-S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N-S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-N-S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N-C(=O)-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N-S(=O)_2-R^{13}$ 、 $-N-C(=O)-R^{13}$ 、

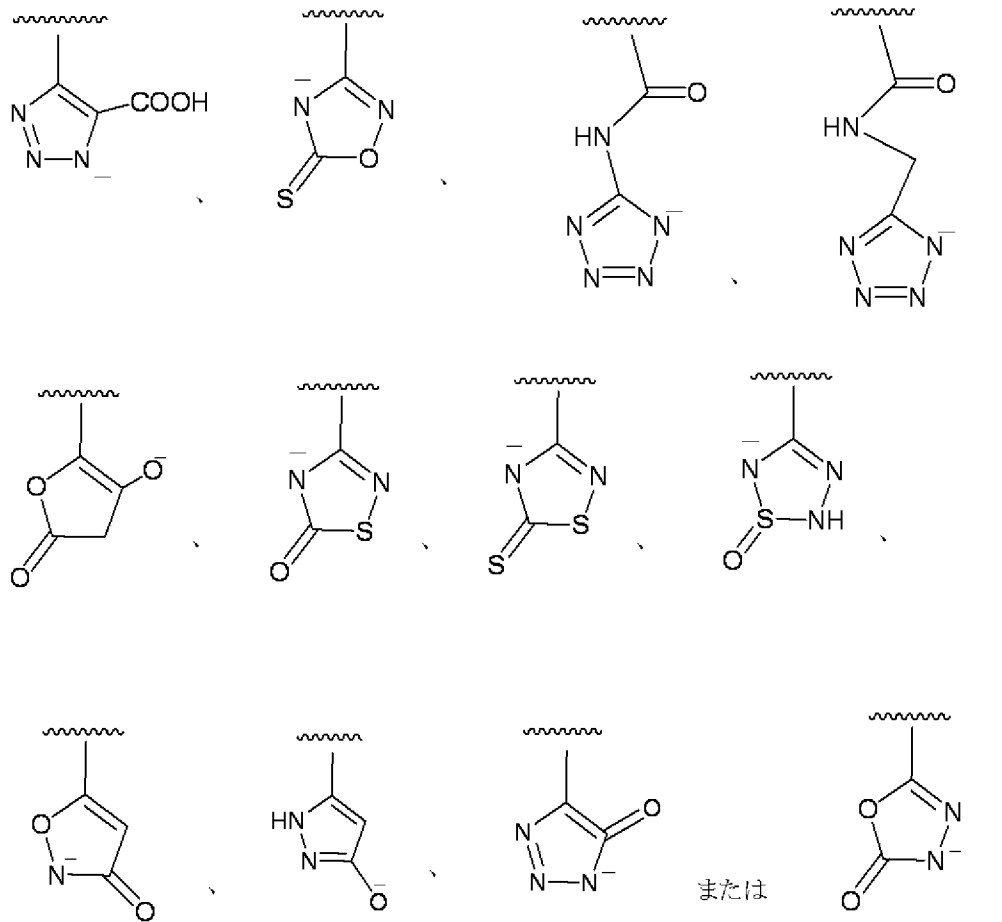
[化22]



[化23]



[化24]

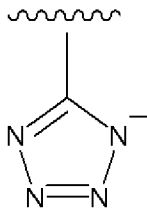


(ここで、 R^{13} は水素、ヒドロキシル基、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ基、置換もしくは非置換のアミノ基、低級アルケニルオキシ基、置換もしくは非置換のアリールオキシ基、シアノ、ニトロ、イミノ、メルカプト、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環式基および $-CO_2R^{17}$ からなる群から選択され、ここで R^{17} は水素、低級アルキル基または低級アルケニル基であり、 R^{14} は電子吸引力を有する基である) から選択される、項目1～16のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0031] (項目18)

カルボキシリオン ($-\text{COO}^-$) のバイオアイソスターが、式：

[化25]



で示される基である、項目 17 に記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0032] (項目 19)

U が $-S-$ である、項目 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0033] (項目 20)

W が $-CH_2-$ である、項目 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0034] (項目 21)

R^3 が水素原子または $-OCH_3$ である、項目 1 ~ 20 のいずれかに記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

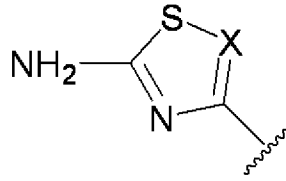
[0035] (項目 22)

R^1 が置換もしくは非置換のフェニル基である、項目 1 ~ 21 のいずれかに記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0036] (項目 23)

R^1 が、式：

[化26]



(式中、XはN、C(-H)またはC(-Cl)である)

で示される、項目1~21のいずれかに記載の化合物、もしくは上記式中のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0037] (項目24)

XがNである、項目23記載の化合物、もしくは上記式中のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0038] (項目25)

XがC(-H)またはC(-Cl)である、項目23記載の化合物、もしくは上記式中のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

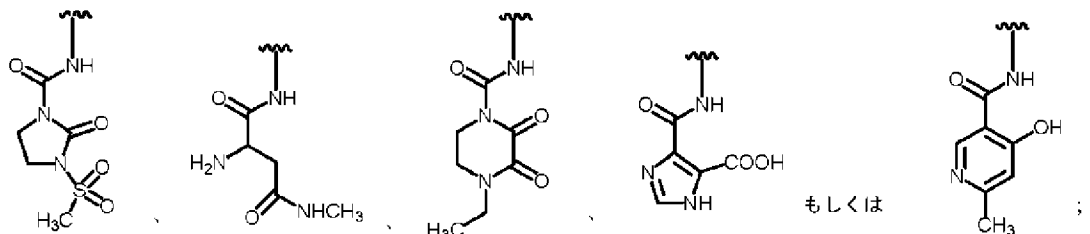
[0039] (項目26)

R^{2A}が水素原子、置換もしくは非置換のアミノ基、-SO₃H、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、ヒドロキシル基、または置換基を有しているカルボニルオキシ基であり、および、R^{2B}が水素原子である、項目1~25のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0040] (項目27)

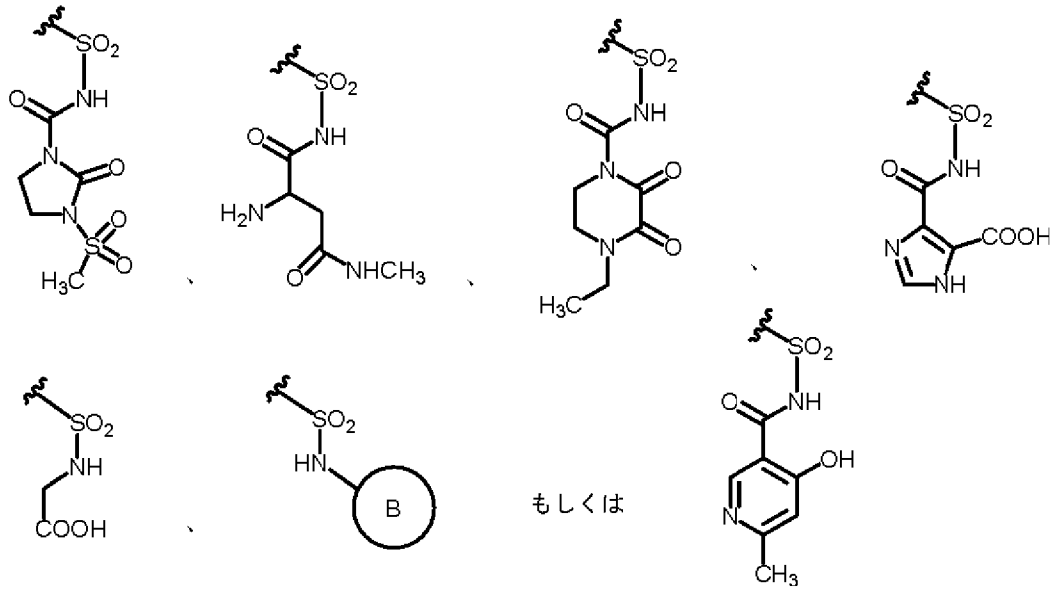
R^{2A}が以下に示す、置換アミノ基

[化27]



以下に示す、置換アミノスルホニル基

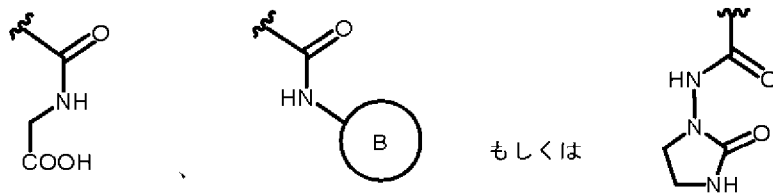
[化28]



(式中、環Bは置換もしくは非置換の複素環式基を表す) ;

以下に示す、置換カルバモイル基

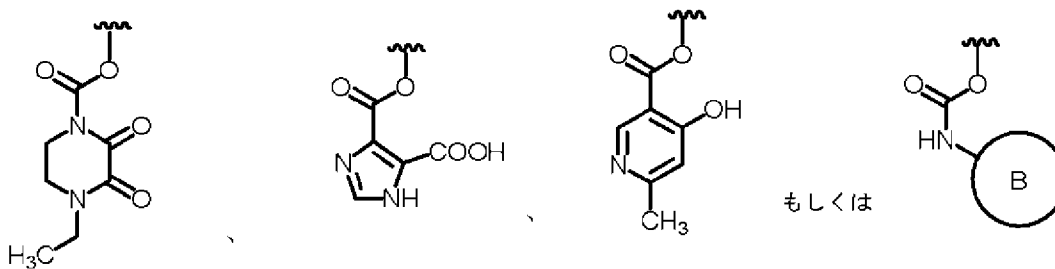
[化29]



(式中、環Bは置換もしくは非置換の複素環式基を表す) ; または

以下に示す、置換カルボニルオキシ基

[化30]



(式中、環Bは置換もしくは非置換の複素環式基を表す) ;

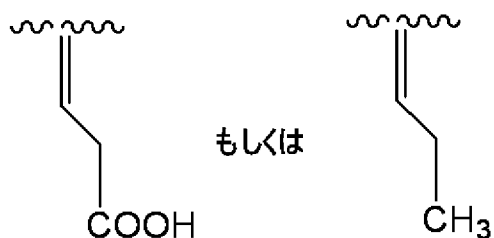
である、項目1~26記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ

基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0041] (項目 28)

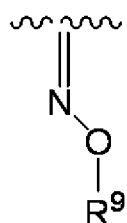
R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって以下に示す、置換メチリデン基

[化31]



; または、以下に示す、置換ヒドロキシイミノ基

[化32]



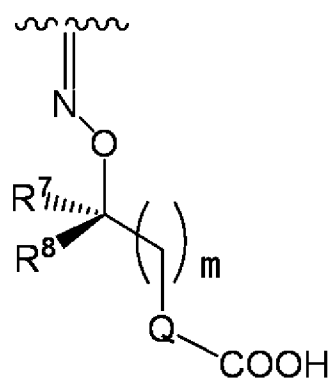
(式中、R⁹は置換もしくは非置換の低級アルキル基である)

である、項目 1～25 のいずれかに記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0042] (項目 29)

R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって以下に示す、置換ヒドロキシイミノ基

[化33]



(式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の炭素環式基、もしくは置換もしくは非置換の複素環式基であり、または

R^7 および R^8 は隣接原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環もしくは置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよく、

Qは単結合、置換基を有していてもよい炭素環、または置換基を有していてもよい複素環であり、

mは0～3の整数を表す)

である、項目1～25のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[0043] (項目30)

項目1～29のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

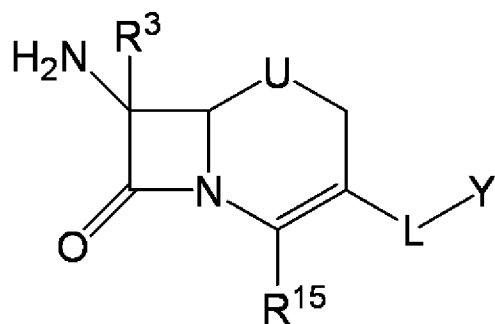
[0044] (項目31)

抗菌作用を有する、項目30記載の医薬組成物。

[0045] (項目32)

式：

[化34]



(式中、Yは脱離基であり、U、 R^3 およびLは項目1と同意義であり、

式：

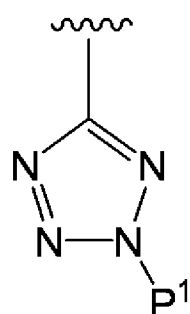
[化35]



で示される基が、

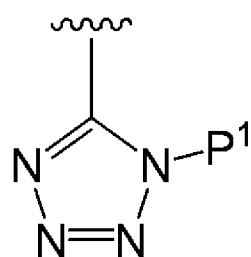
以下の式：

[化36]



で示される基、または、式：

[化37]



で示される基のいずれかであり、

P¹はイミノ保護基である)

で示される化合物またはその塩。

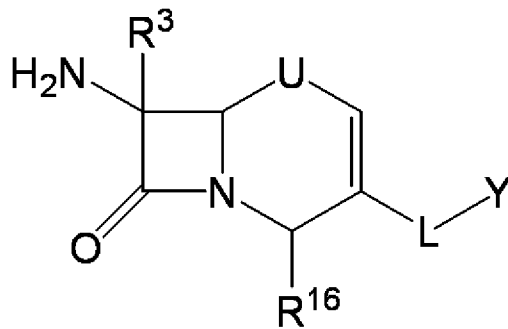
[0046] (項目 3 3)

P¹がベンズヒドリル基、パラメトキシベンジル基、トリチル基、2, 6-ジメトキシベンジル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基である、項目 3 2 記載の化合物またはその塩。

[0047] (項目 3 4)

式：

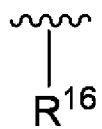
[化38]



(式中、Yは脱離基であり、U、R³およびLは項目1と同意義であり、

式：

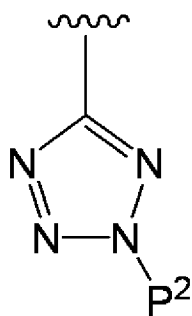
[化39]



で示される基が、

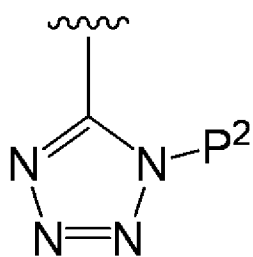
以下の式：

[化40]



で示される基、または、式：

[化41]



で示される基のいずれかであり、

P²はイミノ保護基である)

で示される化合物またはその塩。

[0048] (項目 35)

P²がベンズヒドリル基、パラメトキシベンジル基、トリチル基、2, 6-ジメトキシベンジル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基である、項目34記載の化合物またはその塩。

[0049] (項目 36)

項目1~29のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその7位側鎖の環上のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、感染症の治療方法。

[0050] (項目 37)

感染症の治療のための、項目1~29のいずれかに記載の化合物、エステル体、もしくはその7位側鎖の環上のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩もしくはそれらの溶媒和物。

発明の効果

[0051] 本発明に係る化合物は、少なくとも以下のいずれかの特徴を有する点で医薬品として有用である。

- 1) グラム陰性菌および/またはグラム陽性菌を含む種々の細菌に対して、強力な抗菌スペクトルを示す。
- 2) β -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す。
- 3) 多剤耐性菌、特にクラスB型のメタロー β -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す。
- 4) 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ(ESBL)産生菌に対し強い抗菌活性を示す。
- 5) 既存のセフェム薬および/またはカルバペネム薬と交叉耐性を示さない。

6) 生体内への投与後に、発熱などの副作用を示さない。

発明を実施するための形態

[0052] 以下、本発明に関して、発明の実施の形態を説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など、他の言語における対応する冠詞、形容詞など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。以下に、本明細書において具体的に使用される用語について具体的な定義を記載する。

[0053] 本明細書における各用語は、単独または他の用語と組合わされて、以下の通り定義される。

[0054] 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。好ましくはフッ素、塩素、臭素であり、さらに好ましくは塩素である。

[0055] 「低級アルキル基」とは、炭素数1～8、好ましくは1～6、さらに好ましくは1～4の直鎖状または分枝状のアルキル基を包含し、例えば、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、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル等が挙げられる。

[0056] 「低級アルキレン基」とは、炭素数1～8、好ましくは1～6、さらに好ましくは1～4、最も好ましくは1または2の直鎖状アルキレン基を包含し、例えば、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、*n*-ブチレン、*n*-ペンチレン、*n*-ヘキシレン等が挙げられる。

[0057] 「低級アルケニレン基」とは、任意の位置に1以上の2重結合を有する炭

素数 2～8、好ましくは 2～6、さらに好ましくは 2～4 の直鎖状アルケニレン基を包含し、例えば、ビニレン、アリレン、プロペニレン、ブテニレン、プレニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン等が挙げられる。

[0058] 「低級アルキニレン基」とは、任意の位置に 1 以上の 3 重結合を有する炭素数 2～8、好ましくは 2～6、さらに好ましくは 2～4 の直鎖状のアルキニレン基を包含し、例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等が挙げられる。

[0059] 「ハロ低級アルキル基」とは、上記「低級アルキル基」の任意の位置で 1 以上の上記「ハロゲン」で置換されている基であり、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、モノブロモメチル、モノフルオロエチル、モノクロロエチル、クロロジフルオロメチル等が挙げられる。好ましくはトリフルオロメチル、トリクロロメチルである。

[0060] 「置換もしくは非置換のアミノ基」または「置換もしくは非置換のカルバモイル基」の置換基としては、

置換もしくは非置換の低級アルキル（例：メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、カルバモイルアルキル（例：カルバモイルメチル）、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル低級アルキル（例：ジメチルカルバモイルエチル）、ヒドロキシ低級アルキル、複素環低級アルキル（例：モルホリノエチル、テトラヒドロピラニルエチル）、アルコキシカルボニル低級アルキル（例：エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル）、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル（例：ジメチルアミノエチル）；

低級アルコキシ低級アルキル（例：メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、イソプロポキシエチル等）；

アシル（例：ホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキルカルボニル（例：アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メトキシエチルカルボニル））；

ル、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニル、アルコキシカルボニルアセチル（例：エトキシカルボニルメチルカルボニル）、低級アルコキシ低級アルキルカルボニル（例：メトキシエチルカルボニル）、低級アルキルカルバモイル低級アルキルカルボニル（例：メチルカルバモイルエチルカルボニル）、置換もしくは非置換のアリールカルボニル（例：ベンゾイル、トルオイル））；

置換もしくは非置換のアリールアルキル（例：ベンジル、4-フルオロベンジル）；

ヒドロキシ；

置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル（例：メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニル、ベンジルスルホニル、メトキシエチルスルホニル）；

置換基として低級アルキルまたはハロゲンを有していてもよいアリールスルホニル（例：ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル）、

シクロアルキル（例：シクロプロピル）；

置換基として低級アルキルを有していてもよいアリール（例：フェニル、トリル）；

低級アルキルアミノスルホニル（例：メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル）；

低級アルキルアミノカルボニル（例：ジメチルアミノカルボニル）；

低級アルコキシカルボニル（例：エトキシカルボニル）；

シクロアルキルカルボニル（例：シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

置換もしくは非置換のスルファモイル（例：スルファモイル、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル）；

低級アルキルカルボニルアミノ（例：メチルカルボニルアミノ）；

ヘテロサイクル（例：モルホリノ、テトラヒドロピラニル）；

置換もしくは非置換のアミノ（例：モノまたはジアルキルアミノ（例：ジメチルアミノ）、ホルミルアミノ）等が挙げられる。

前記の「置換アミノ基」または「置換カルバモイル基」は、これらの置換基でモノ置換またはジ置換していてもよい。

[0061] 「低級アルケニル基」は、上記「低級アルキル基」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数2～6個、より好ましくは炭素数2～4個のアルケニルである。

[0062] 「置換もしくは非置換のアミノ基」または「置換もしくは非置換のカルバモイル基」のアミノ基は、アミノ基の2つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子および／または酸素原子を環内に含有していてもよい含窒素ヘテロサイクル（好ましくは5～7員環であり、また好ましくは飽和である）を形成してもよく、該環はオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい。環を形成する硫黄原子がある場合、該硫黄原子はオキソで置換されていてもよい。例えば、ピペラジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、2-オキソピペリジノ、2-オキソピロリジノ、4-ヒドロキシモルホリノ等の5員または6員の環等が好ましい。

[0063] 「置換もしくは非置換の低級アルキル基」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。複数の置換基群 α で置換される場合、置換基群 α は同一でも異なってもよい。

[0064] 「置換もしくは非置換の低級アルキレン基」、「置換もしくは非置換の低級アルケニレン基」および「置換もしくは非置換の低級アルキニレン基」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。複数の置換基で置換される場合、置換基は同一でも異なってもよい。

[0065] 「置換もしくは非置換のアミノスルホニル基」の置換基としては、置換された低級アルキル、ならびに置換基群 α から選択される1以上の基が挙げら

れる。

[0066] 「置換もしくは非置換の低級アルキルオキシカルボニル基」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0067] 「置換基を有しているカルボニルオキシ基（「 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 置換基」を意味する。）」の置換基としては、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環式基、置換基として複素環式基を有するアミノ、ならびに置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

「置換もしくは非置換のカルボキシル基」の置換基としては、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、ならびに置換もしくは非置換の複素環式基から選択される1以上の基が挙げられる。

「置換もしくは非置換のアシル基」は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基が置換したカルボニル基を意味する。

[0068] 「置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和の単環式または縮合環式の4級アンモニウム基」の置換基としては、置換もしくは非置換の低級アルキル、ならびに置換基群 α から選択される1以上の基、あるいは2つ以上の置換基が一緒になって炭素環式基または複素環式基を形成するものが挙げられる。

[0069] ここで「置換基群 α 」とは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、カルボキシ、アミノ、アシルアミノ、低級アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、低級アルキルチオ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルキルスルフィニル、シアノ、ニトロ、炭素

環式基および複素環式基からなる群である。

[0070] 「低級アルコキシ基」、「ヒドロキシ低級アルコキシ基」、「低級アルコキシ低級アルコキシ基」、「低級アルキルアミノ基」、「低級アルコキシイミノ基」、「低級アルキルチオ基」、「低級アルキルカルバモイル基」、「ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基」、「低級アルキルスルファモイル基」、「低級アルキルスルフィニル基」、「低級アルキルオキシカルボニル基」、「低級アルキルスルホニル基」における低級アルキル部分も、上記「低級アルキル基」と同意義である。

「低級アルケニルオキシ基」における低級アルケニル部分も、上記「低級アルケニル基」と同意義である。

「アリールオキシ基」におけるアリール部分も、後述する「アリール」と同意義である。

[0071] 「置換もしくは非置換の低級アルキル基」における置換基の好ましい態様としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、アセチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、メトキシイミノ、メチルチオ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ヒドロキシメチルカルバモイル、スルファモイル、メチルスルファモイル、低級アルキルスルファモイル、シアノ、ニトロ、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ピリジル、モルホリニル等が挙げられる。

[0072] 「置換もしくは非置換の低級アルキル基」の好ましい態様としては、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ベンジル、フェネチル、4-ヒドロキシベンジ

ル、4-メトキシベンジル、4-カルボキシベンジル等が挙げられる。

[0073] 「炭素環式基」としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等を包含する。

[0074] 「シクロアルキル」とは炭素数3~10、好ましくは炭素数3~8、より好ましくは炭素数4~8の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

[0075] 「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

[0076] 「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが好ましい。

[0077] 「芳香族炭素環」とは、上記アリールから導かれる環を意味する。

[0078] 「芳香族複素環」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環を意味する。

2環以上の芳香族複素環式基は、単環または2環以上の芳香族複素環に、上記「芳香族炭素環」が縮合したのものも包含する。

[0079] 「非芳香族炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」および「シクロアルケニル」から選択される基を包含し、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

[0080] 「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「アリール」に対して、上記「シクロアルキル」および「シクロアルケニル」から選択される1個以上の環状基が縮合した基を包含し

、具体的にはインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびフルオレニル等が挙げられる。

[0081] 「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する複素環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の5～6員のヘテロアリアル；インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンズチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジン、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、ジヒドロベンゾフリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンズオキサジン、テトラヒドロベンズチエニル等の2環の縮合複素環式基；カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル等の3環の縮合複素環式基；ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジン、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒド

ロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル等の非芳香族複素環式基を包含する。好ましくは5～6員のヘテロアリアルまたは非芳香族複素環式基である。より好ましくは5～6員のヘテロアリアルである。

[0082] 「非芳香族複素環式基」とは、上記「複素環式基」のうち、芳香族性を示さない基を意味する。

[0083] 「置換もしくは非置換の炭素環式基」、「置換もしくは非置換の複素環式基」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基」および「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」の置換基としては、置換もしくは非置換の低級アルキル、および置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0084] 「置換もしくは非置換の炭素環式基」、「置換もしくは非置換の複素環式基」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基」および「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」における置換基の好ましい態様としては、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヒドロキシル、カルボキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、アセチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、メトキシイミノ、メチルチオ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ヒドロキシメチルカルバモイル、スルファモイル、メチルスルファモイル、テイクユアルキルスルファモイル、シアノ、ニトロ、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ピリジル、モルホリニル等が挙げられる。

[0085] 「窒素原子を1～3個有する6員の芳香族複素環」としては、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、1, 3, 5-トリアジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 2, 3-トリアジン等が挙げられる。

[0086] 「窒素原子を1～3個含有する5員もしくは6員の複素環式基」としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾ

リル、フリルおよびチエニル等が挙げられる。

[0087] 以下に式(1)の各部位における例または態様を示すが、本発明の範囲は下記に記載されるものに限定されない。

[0088] Wは $-CH_2-$ 、 $-S-$ または $-O-$ である。好ましくは $-CH_2-$ である。

[0089] Wが $-CH_2-$ のときは、Uは $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ もしくは $-O-$ であり、好ましくは、Uは $-S-$ もしくは $-S(=O)-$ である。さらに好ましくは、Uは $-S-$ である。

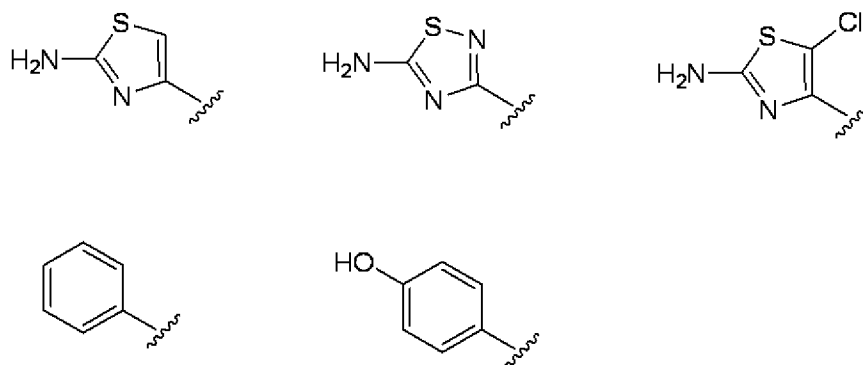
[0090] Wが $-S-$ もしくは $-O-$ のときは、Uは $-CH_2-$ である。

[0091] 「L」は $-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ または $-CH=CH-CH_2-$ である。好ましくは、Lは $-CH_2-$ である。ここで、Lにおける炭素原子間の二重結合の結合様式は、シス結合、トランス結合またはその混合のいずれであっても良い。

[0092] R^1 の「置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基」の例としては、例えば、フェニル、ヒドロキシフェニル、置換基としてハロゲンを有するフェニル、アミノチアゾール、置換基としてハロゲンを有するアミノチアゾール、アミノチアジアゾール、チオフェン、フラン、ベンゾチアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、アミノピリジンなどが挙げられる。

好ましい例としては、以下に示される基が挙げられる。

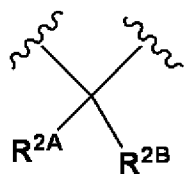
[化42]



[0093] R^{2B} が水素原子である場合、 R^{2A} の例としては、水素原子、置換もしくは非置換のアミノ基、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、置換もしくは非置換のアミノスル

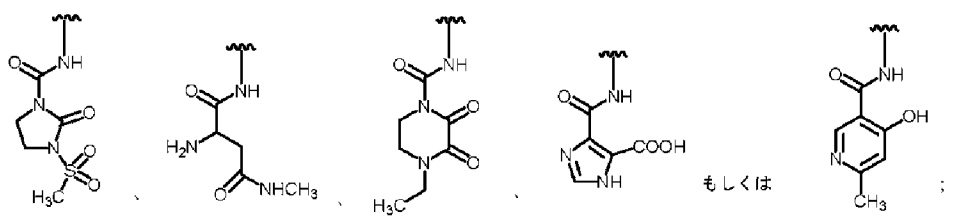
ホニル基、カルボキシル基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、ヒドロキシル基、または置換基を有しているカルボニルオキシ基が挙げられる。例えば、

[化43]



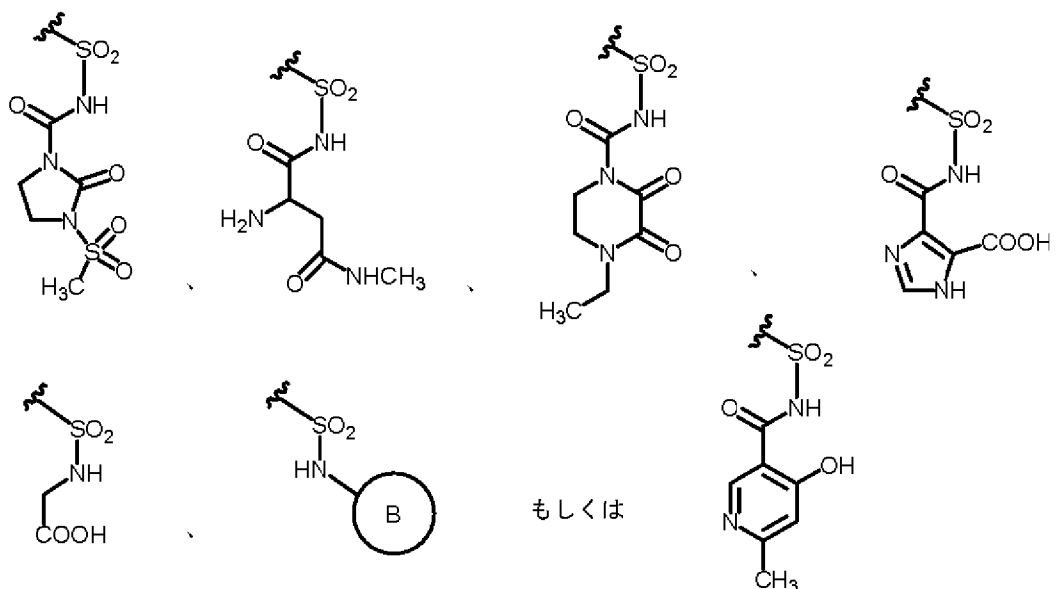
の好ましい例としては、以下に示す、置換アミノ基

[化44]



以下に示す、置換アミノスルホニル基

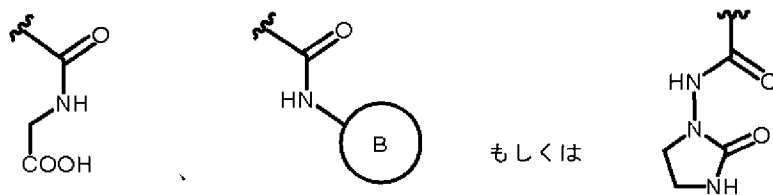
[化45]



(式中、環Bは置換もしくは非置換の複素環式基を表す) ;

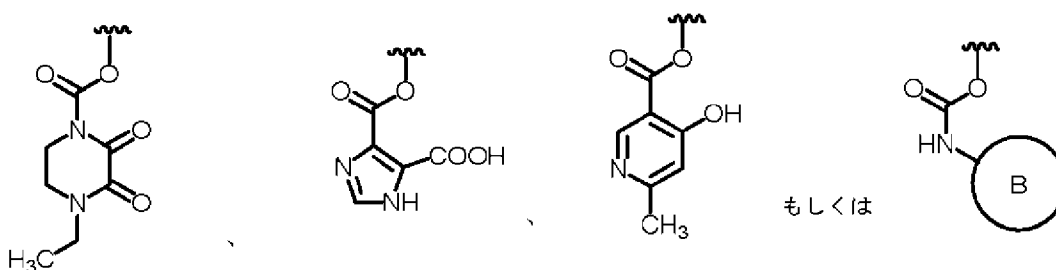
以下に示す、置換カルバモイル基

[化46]



(式中、環Bは置換もしくは非置換の複素環式基を表す) ; または
以下に示す、置換カルボニルオキシ基

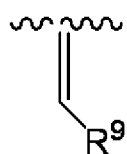
[化47]



(式中、環Bは置換もしくは非置換の複素環式基を表す)
などが挙げられる。

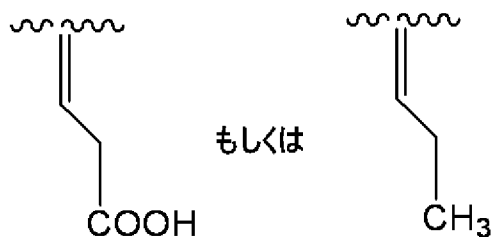
[0094] あるいは、 R^{2A} および R^{2B} は、一緒になって置換または非置換のメチリデン基

[化48]



(R^9 は置換もしくは非置換の低級アルキルである) を形成してもよい。
好ましくは、

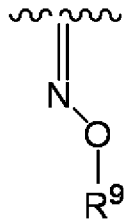
[化49]



である。

[0095] また、 R^{2A} および R^{2B} は一緒になって、以下に示す、置換または非置換の置換ヒドロキシイミノ基

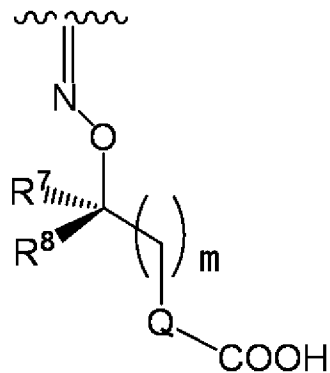
[化50]



(式中、 R^9 は前記と同意義)を形成してもよい。

好ましくは、

[化51]



(式中、各記号は前記と同意義)である。

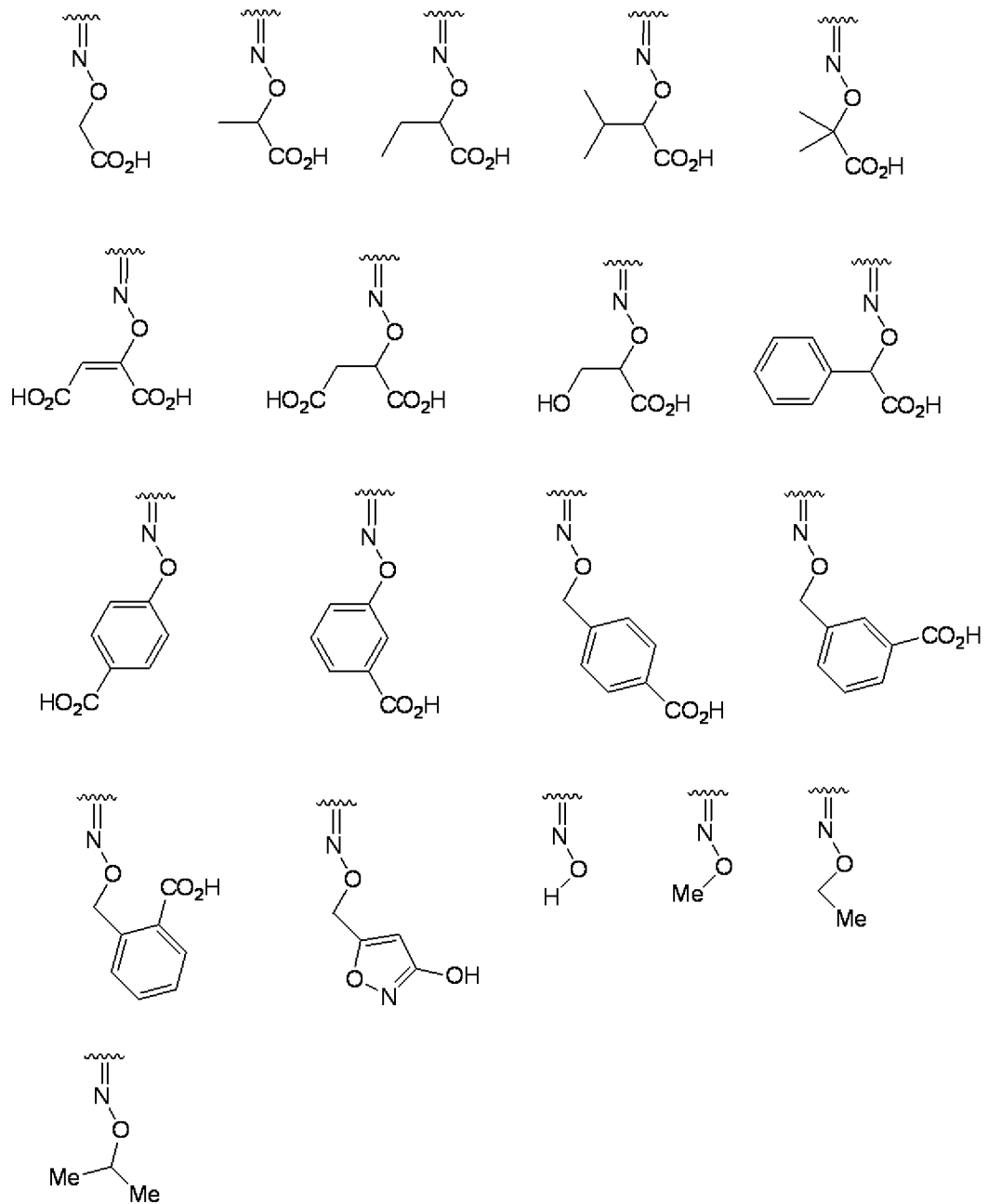
[0096] 「 R^7 および R^8 」の例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-カルボキシベンジル、3,4-ジヒドロキシベンジル、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル

、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等が挙げられる。

[0097] R⁷およびR⁸の好ましい組合せは、(R⁷, R⁸)が、(水素原子、水素原子)、(メチル、水素原子)、(水素原子、メチル)、(メチル、メチル)、(エチル、水素原子)、(水素原子、エチル)、(エチル、エチル)、(フェニル、水素原子)、(水素原子、フェニル)、(ジヒドロキシフェニル、水素原子)、(水素原子、ジヒドロキシフェニル)、(カルボキシメチル、水素原子)、(水素原子、カルボキシメチル)、(カルボキシエチル、水素原子)、(水素原子、カルボキシエチル)、(ヒドロキシエチル、水素原子)、(水素原子、ヒドロキシエチル)、(カルバモイルメチル、水素原子)、(水素原子、カルバモイルメチル)、(トリフルオロメチル、水素原子)、(カルボキシ、水素原子)、(カルバモイルエチル、水素原子)、(ベンジル、水素原子)、(ジヒドロキシベンジル、水素原子)等が挙げられる。

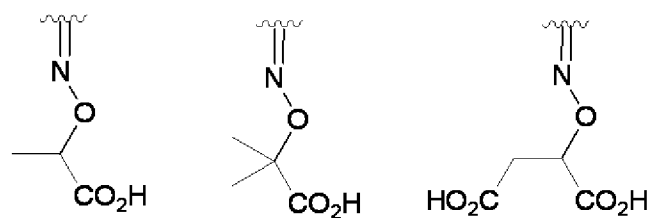
[0098] 上記置換ヒドロキシイミノ基の好ましい例としては、例えば、以下の基が挙げられる。

[化52]



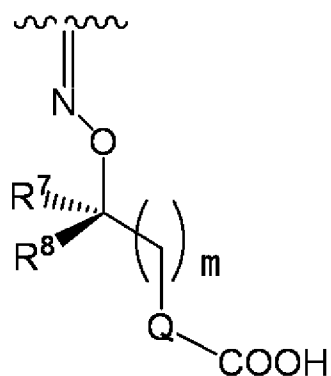
[0099] 上記置換ヒドロキシミノ基のより好ましい例として、以下の基が挙げられる。

[化53]



[0100] また、「 R^7 および R^8 が隣接原子と一緒にあって置換もしくは非置換の炭素環もしくは置換もしくは非置換の複素環を形成」する場合は、

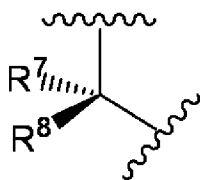
[化54]



(式中、各記号は前記と同意義である)

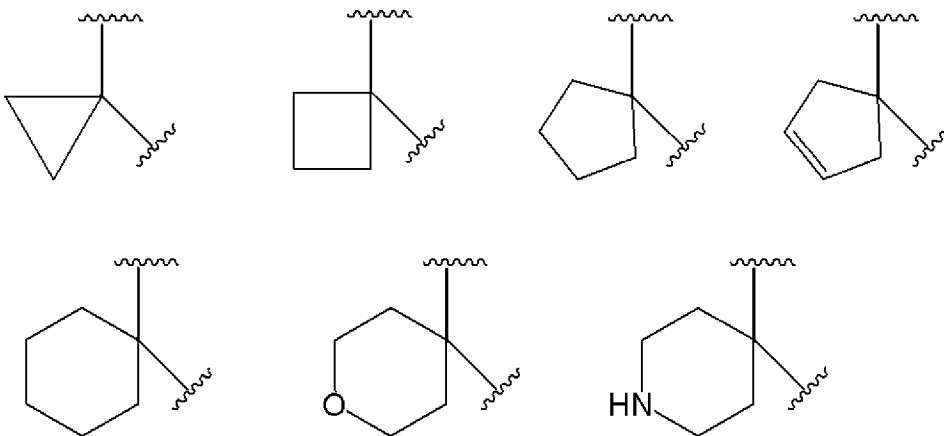
における R^7 および R^8 が、環上に置換基群 α から選択される基を有していてもよいシクロアルカン、シクロアルケン、もしくは非芳香族複素環を形成していてもよい。例えば、

[化55]



は、環上に置換基群 α から選択される基を有していてもよい以下の式：

[化56]



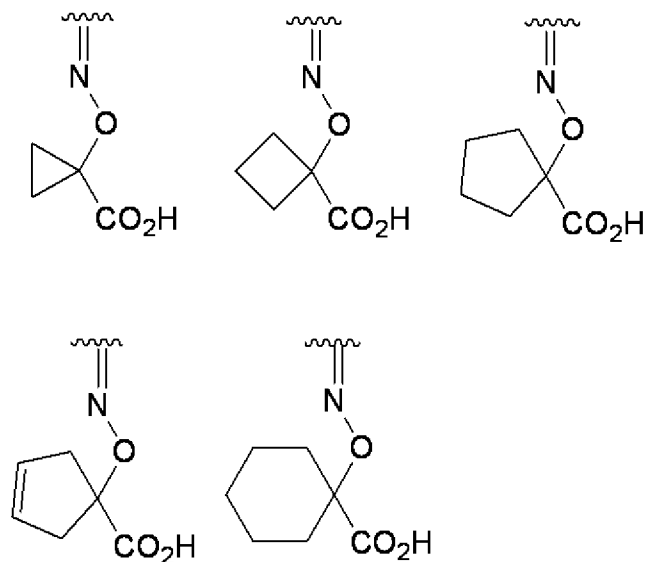
であってよい。

[0101] 「Q」の例としては、単結合、フェニル、ピリジルなどが挙げられる。特に好ましくは単結合である。

[0102] 「m」は、0または1の整数が好ましく、0の整数が特に好ましい。

[0103] この態様における、好ましい例としては、例えば以下に示すものが挙げられる。

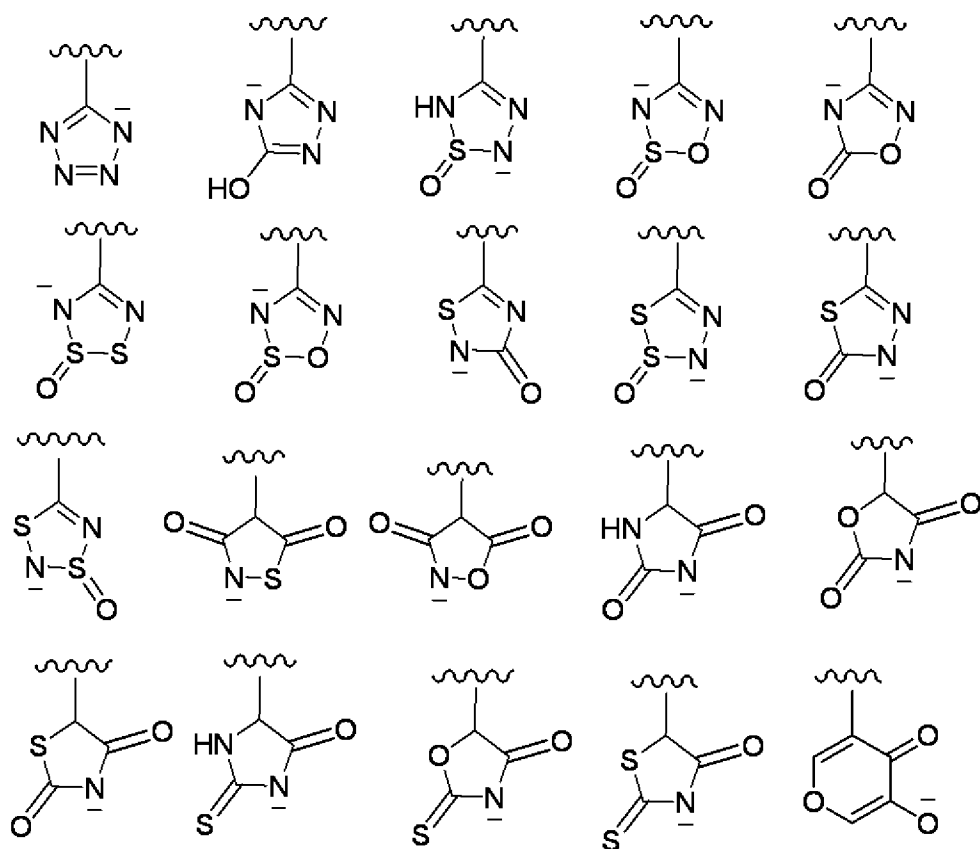
[化57]



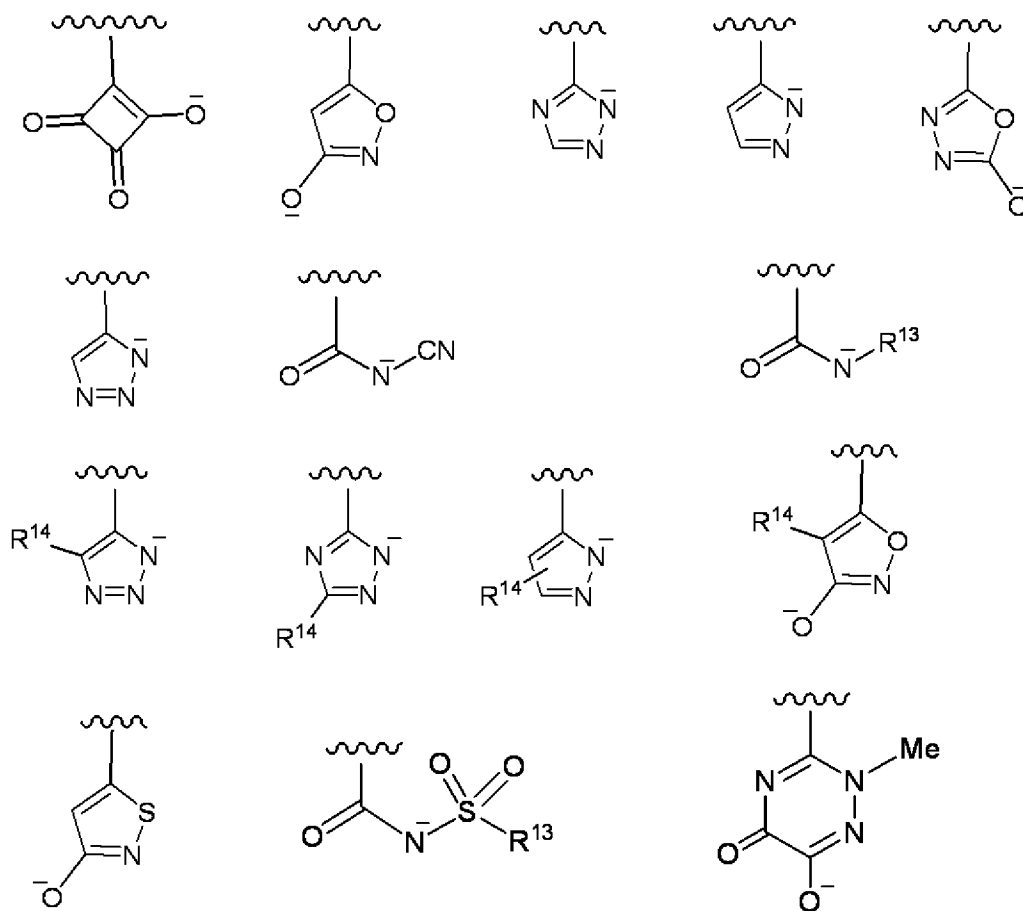
[0104] 本明細書で用いる「バイオアイソスター」とは、類似する生物学的特性をもたらす化学的および物理的類似性を有する基を意味する。したがって、本発明の「カルボキシリオン ($-\text{COO}^-$) のバイオアイソスター」は、カルボキシリオンよってもたらされる生物学的特性と類似する生物学的特性をもたらす任意の基を意味する。具体的には、「カルボキシリオン ($-\text{COO}^-$)」と化学構造が比較的近似し、かつ酸性度、水溶性、および／または体内動態等の物性面で「カルボキシリオン ($-\text{COO}^-$)」とほぼ同等の傾向が期待され、かつ酸性プロトンをもつ基を意味する。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, Vol. 4, No. 1, 41-44, 1994等に紹介されている。好ましくは、以下からなる群： $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}^--\text{R}^{13}$ 、 $-\text{PO}^--(\text{OR}^{13})$ 、 $-\text{PO}_2^--(\text{OR}^{13})$ 、 $-\text{N}^--\text{CO}-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}^--\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}^--\text{SO}_2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}^--\text{SO}_2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{O}^-)-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{N}^--\text{SO}_2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}^--\text{SO}_2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{N}^--\text{SO}_2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}^--\text{CO}-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}^--\text{SO}_2-\text{R}^{13}$ 、 $-\text{N}^--\text{CO}-\text{R}^{13}$

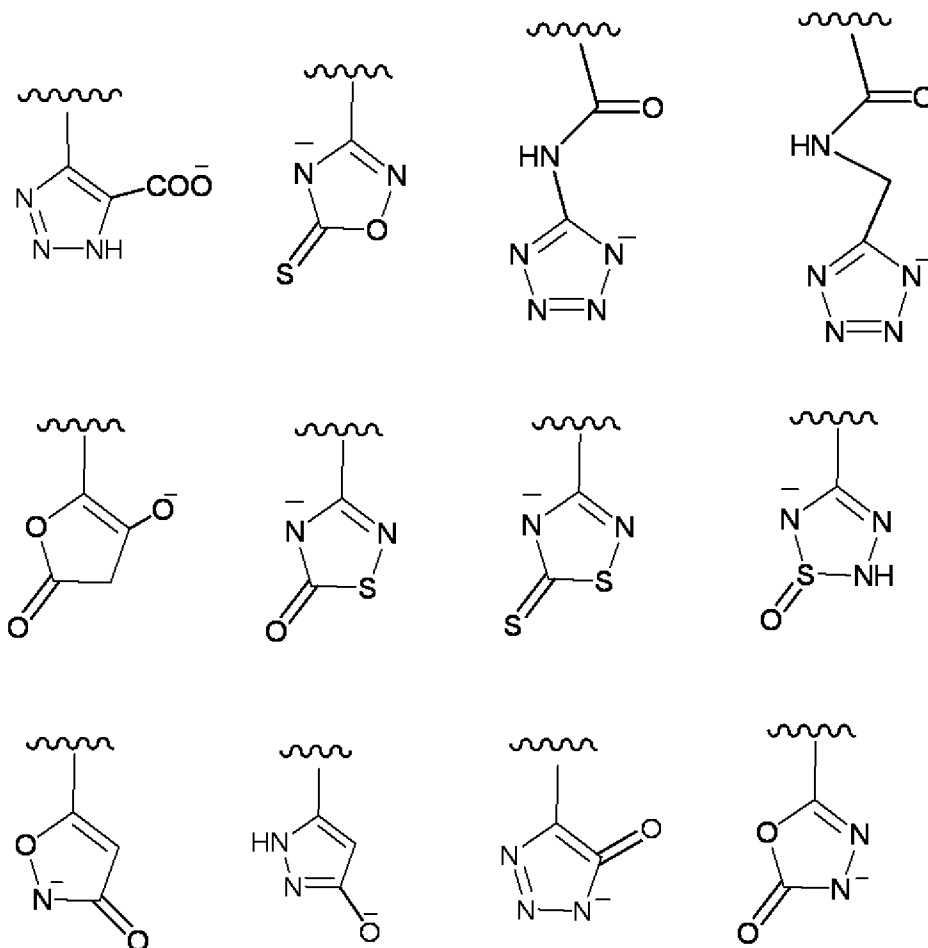
[化58]



[化59]

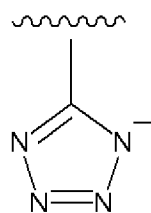


[化60]



(ここで、R¹³は水素、ヒドロキシル基、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ基、置換もしくは非置換のアミノ基、低級アルケニルオキシ基、置換もしくは非置換のアリールオキシ基、シアノ、ニトロ、イミノ、メルカプト、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環式基および-CO₂R¹⁷からなる群から選択され、ここでR¹⁷は水素、低級アルキル基または低級アルケニルであり、R¹⁴は電子吸引力を有する基である) から選択される。より好ましくは、

[化61]



である。

[0105] R^{14} は電子吸引性を有する基であれば、特に限定はないが、好ましい例として、フッ素、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ または $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ などが挙げられる。

[0106] 「 R^3 」は水素原子、または $-\text{OCH}_3$ が好ましく、より好ましくは水素原子である。

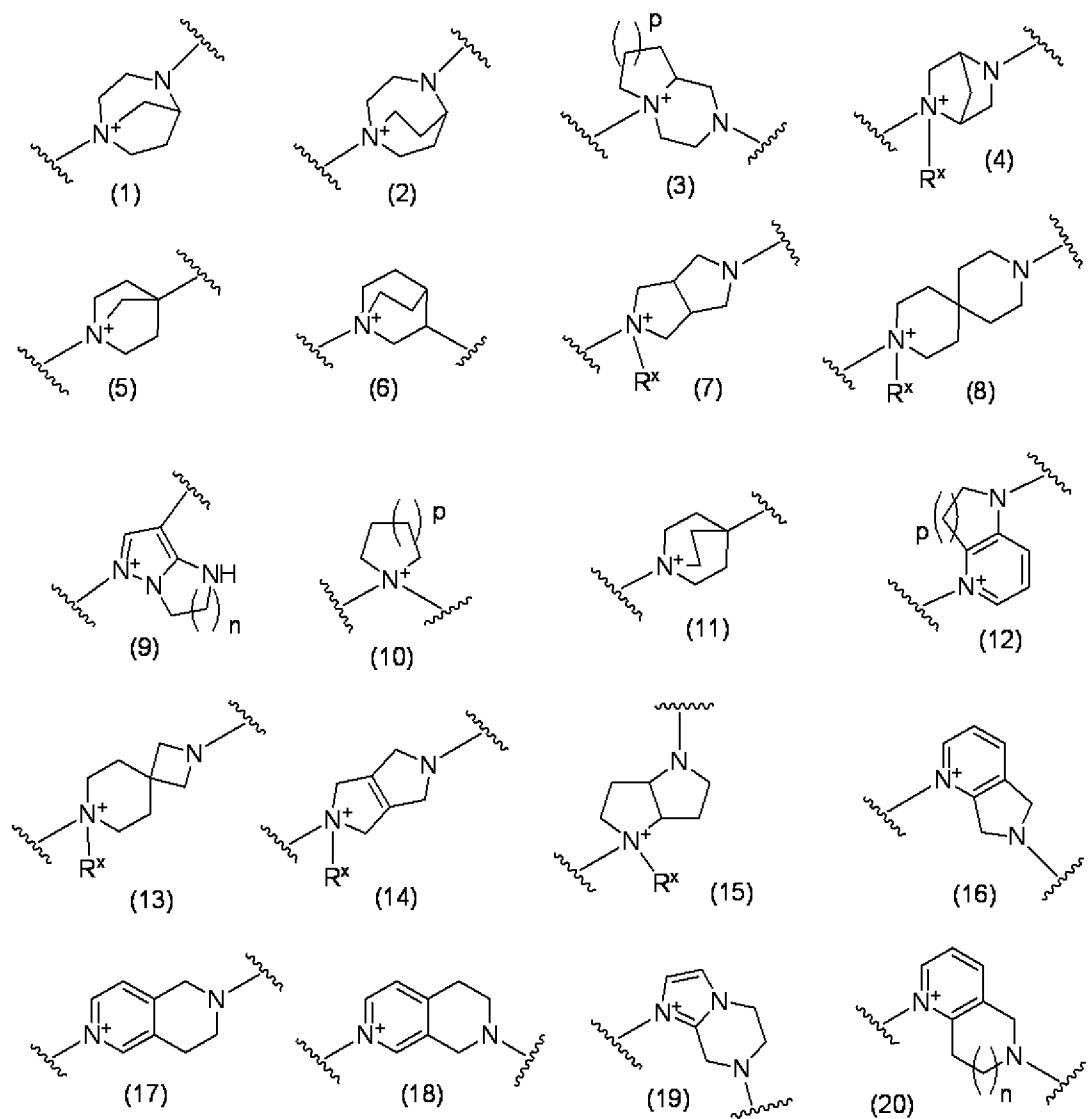
[0107] Eは、置換若しくは非置換の1以上の4級アンモニウムイオンを含む2価の基であり、好ましくは、上記式(1)～(73)から選択される、さらに環上に置換基を有していてもよい基である。「式(1)～(73)から選択される、さらに環上に置換基を有していてもよい基」とは、各環式基の炭素原子上の水素原子が、置換もしくは非置換の低級アルキルもしくは置換基群 α から選択される同一又は異なる1以上の基で置き換わったものを包含する。置換基の好ましい態様としては、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヒドロキシル、カルボキシル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、アミノ、アセチルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、メトキシイミノ、メチルチオ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ヒドロキシメチルカルバモイル、スルファモイル、メチルスルファモイル、低級アルキルスルファモイル、シアノ、ニトロ、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ピリジル、モルホリニル等が挙げられる。より好ましい態様は、無置換またはヒドロキシル基でモノ置換またはジ置換された環である。ヒドロキシル基でモノ置換またはジ置換された環は、さらにその他の置換基で置換されてい

てもよい。

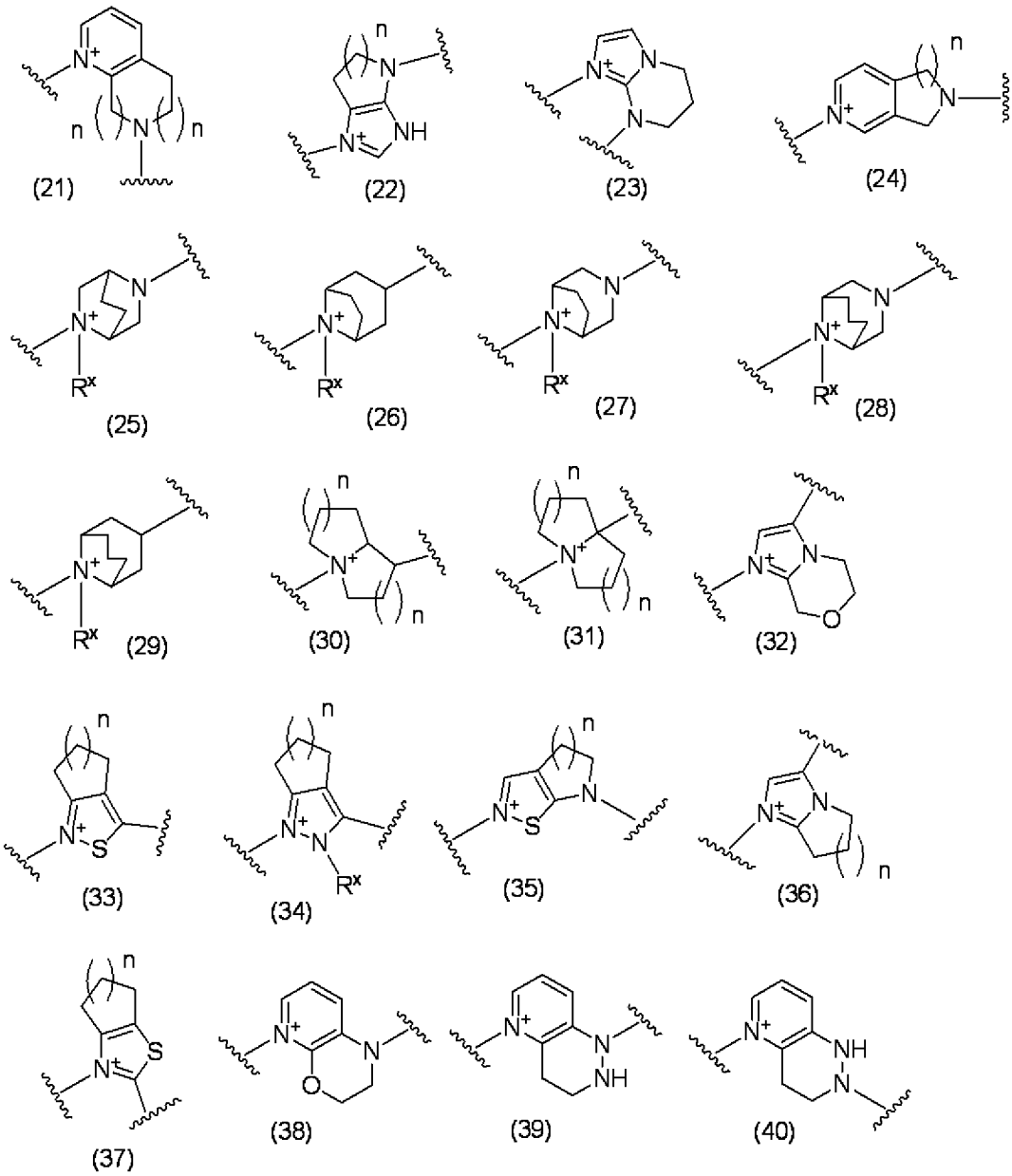
[0108] Eは「置換若しくは非置換の1以上の4級アンモニウムイオンを含む2価の基」であるが、Eのさらに好ましい例としては、以下に示すものが挙げられる。

式：

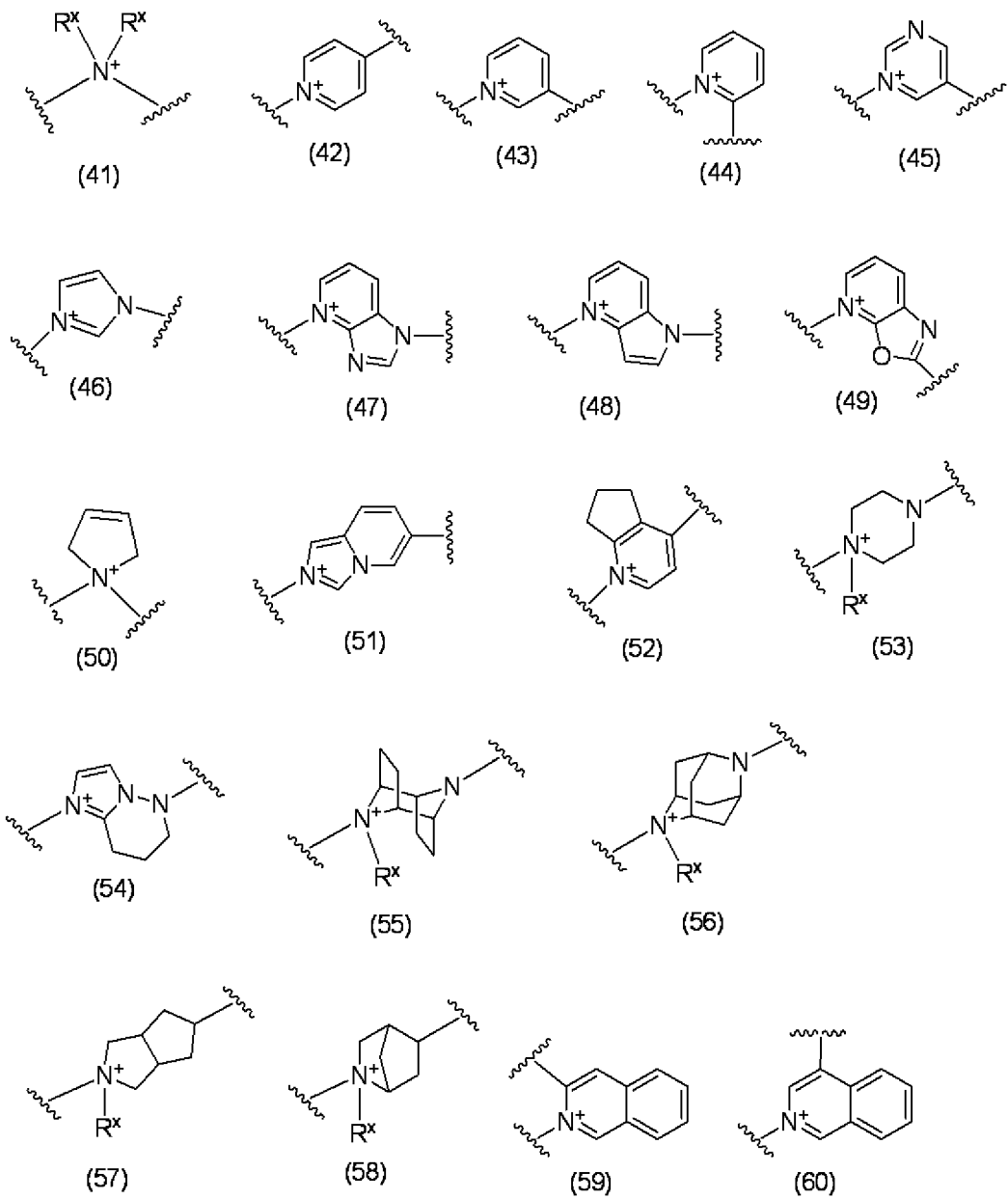
[化62]



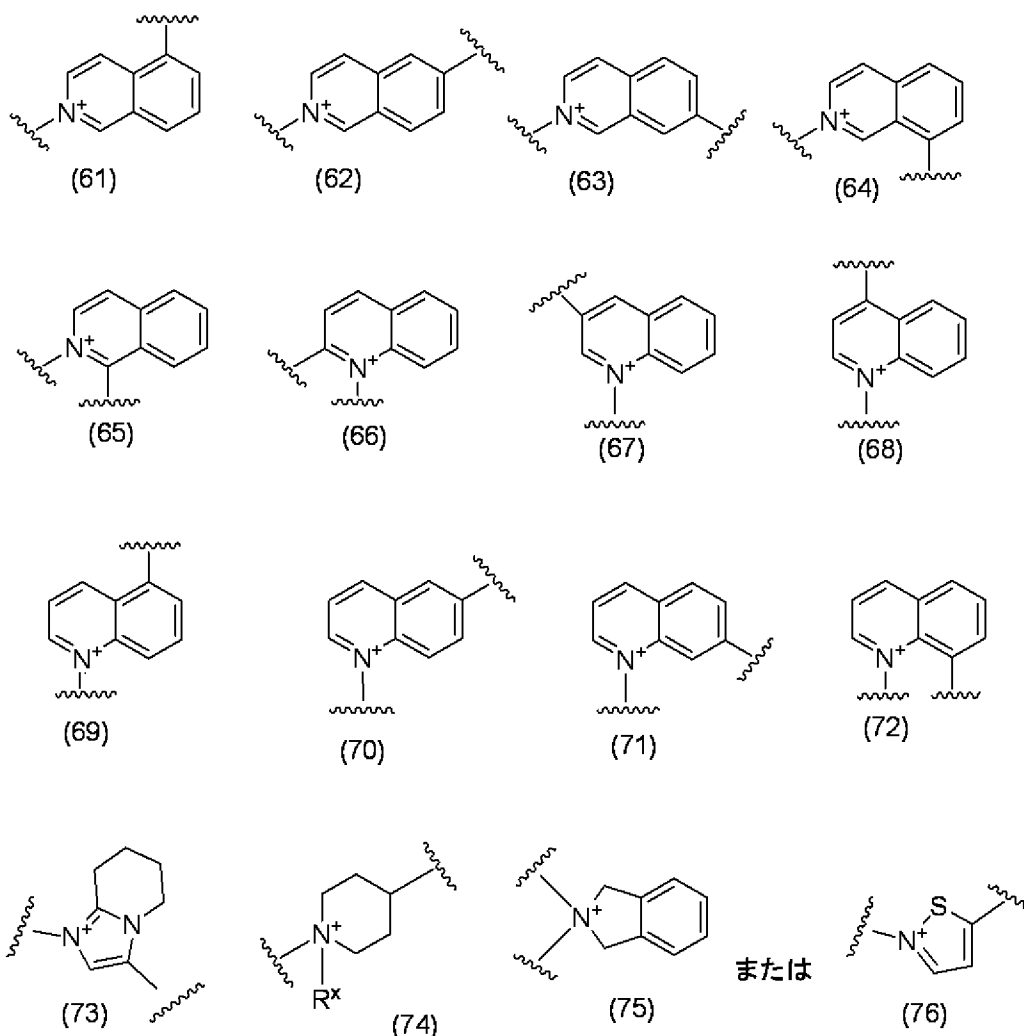
[化63]



[化64]



[化65]



(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、もう一方の結合手はR¹⁰との結合を示す。また、pは1～3の整数であり、nは1または2の整数であり、R^xはそれぞれ独立して置換もしくは非置換の低級アルキル基である)から選択される、さらに環上に置換基を有していてもよい基が好ましい。

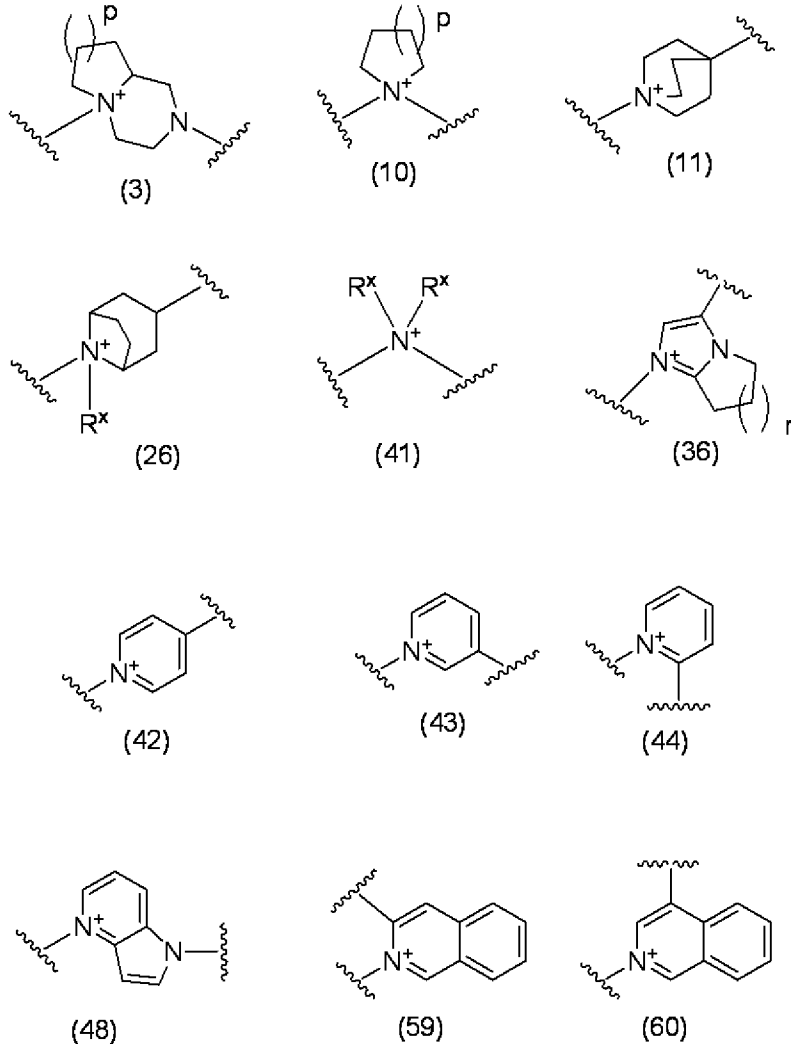
上記式中、さらに、式(1)～(7)、(10)～(12)、(14)、(25)～(29)、(31)、(41)～(44)、(47)、(50)、(52)、(53)、(64)および(73)からなる群から選択される基が好ましい。

特に、式(3)、(10)～(12)、(26)～(28)、(31)、

(41)、(42)、(53)、(64) および (73) からなる群から選
 択される基が好ましい。

また、以下の例も好ましい。

[化66]



(式中、各記号が上記と同意義である)

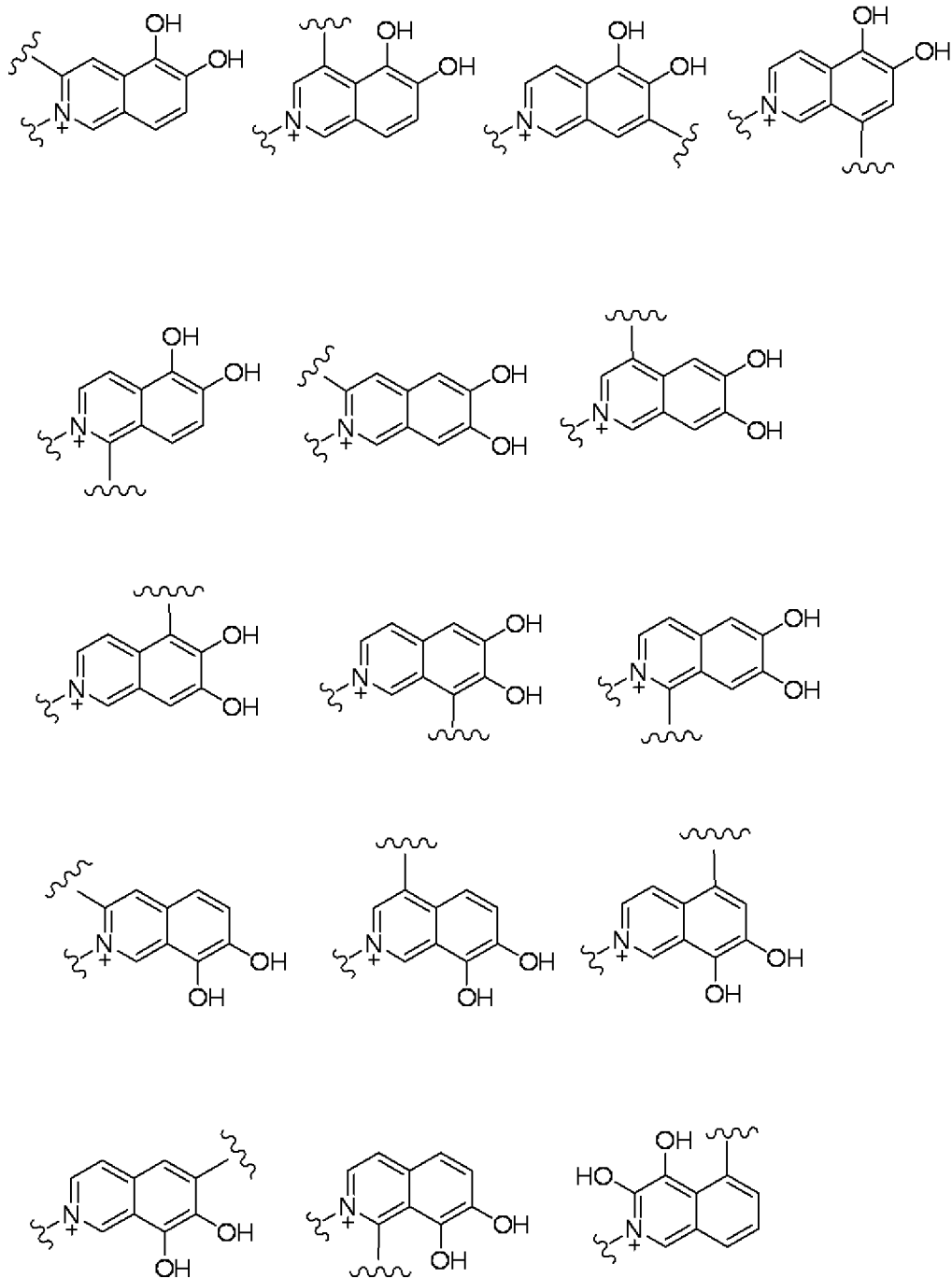
[0109] 本発明においては、Eは置換若しくは非置換の1以上の4級アンモニウム
 イオンを含む2価の基であるが、

- 1) Eが芳香族炭素環または芳香族複素環を含み、その芳香族環上の隣接す
 る2個の炭素原子にそれぞれヒドロキシル基が結合している場合と
- 2) Eが芳香族炭素環または芳香族複素環を含まない場合か、または芳香族
 炭素環もしくは芳香族複素環を含み且つその芳香族環上の隣接する2個の炭

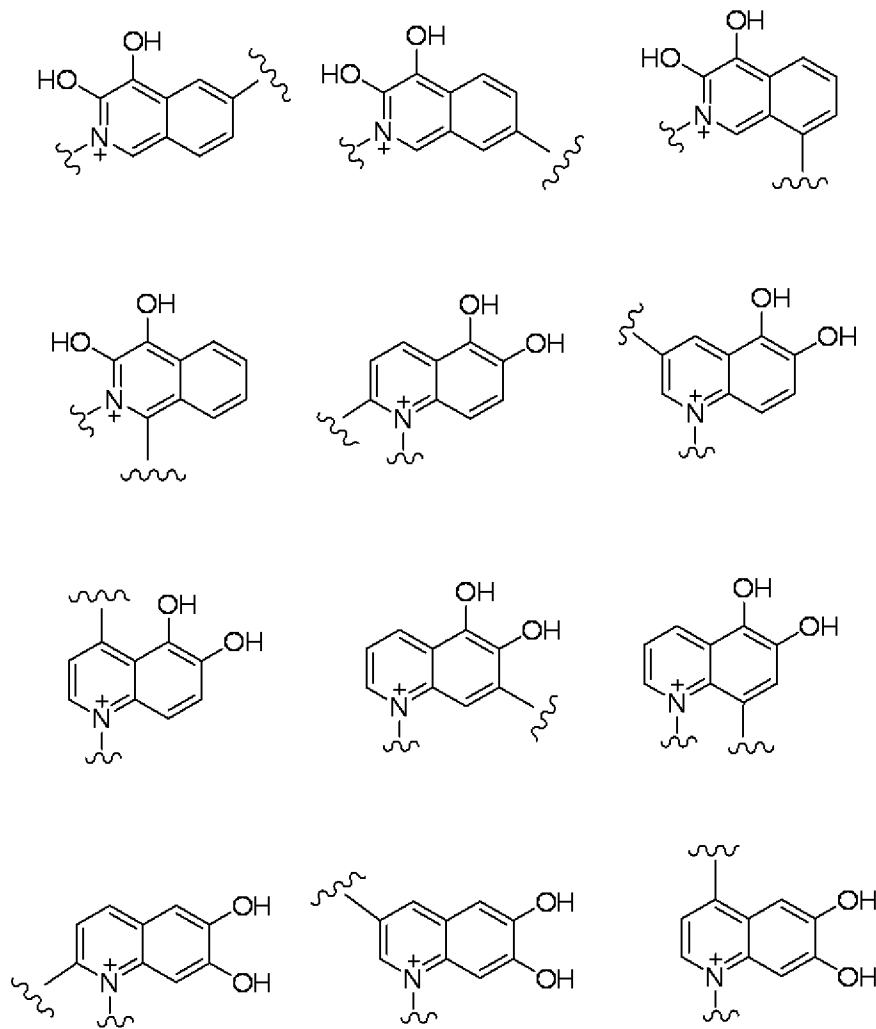
素原子にそれぞれヒドロキシル基が結合していない場合に分けられる。

Eが芳香族炭素環または芳香族複素環を含み、その芳香族環上の隣接する2個の炭素原子にそれぞれヒドロキシル基が結合している場合の、Eの好ましい例としては、以下に示すものが挙げられる。

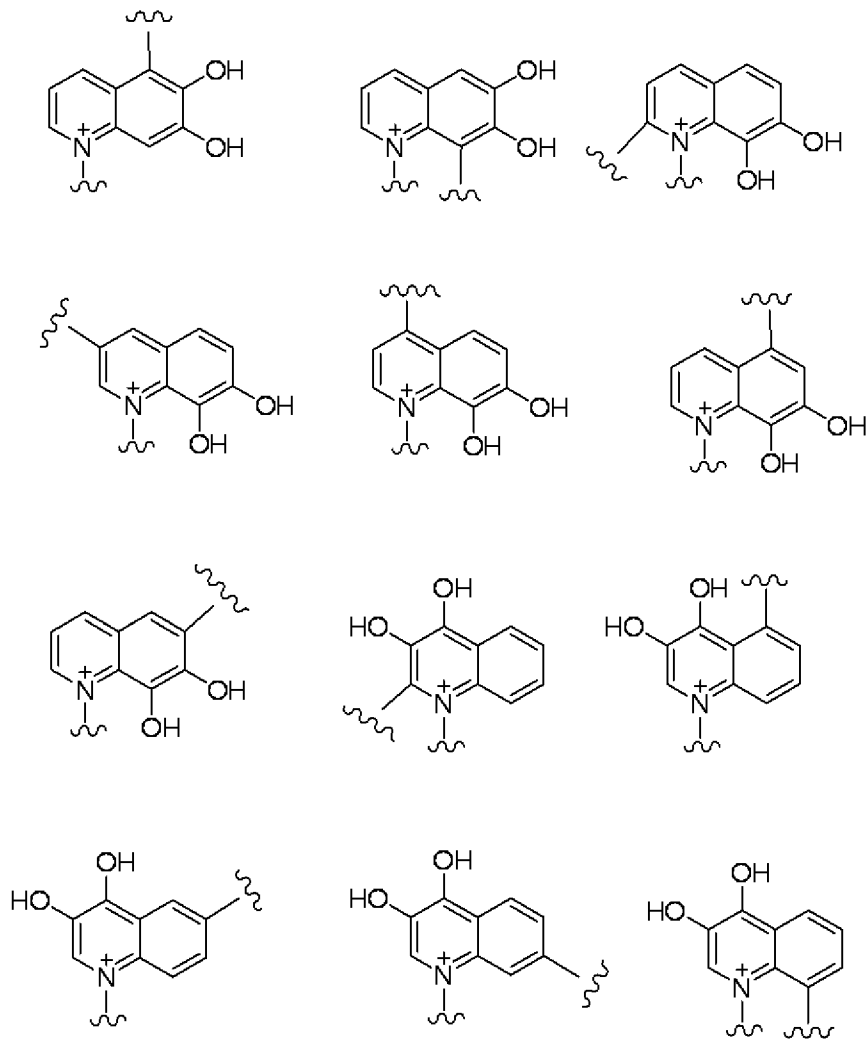
[化67]



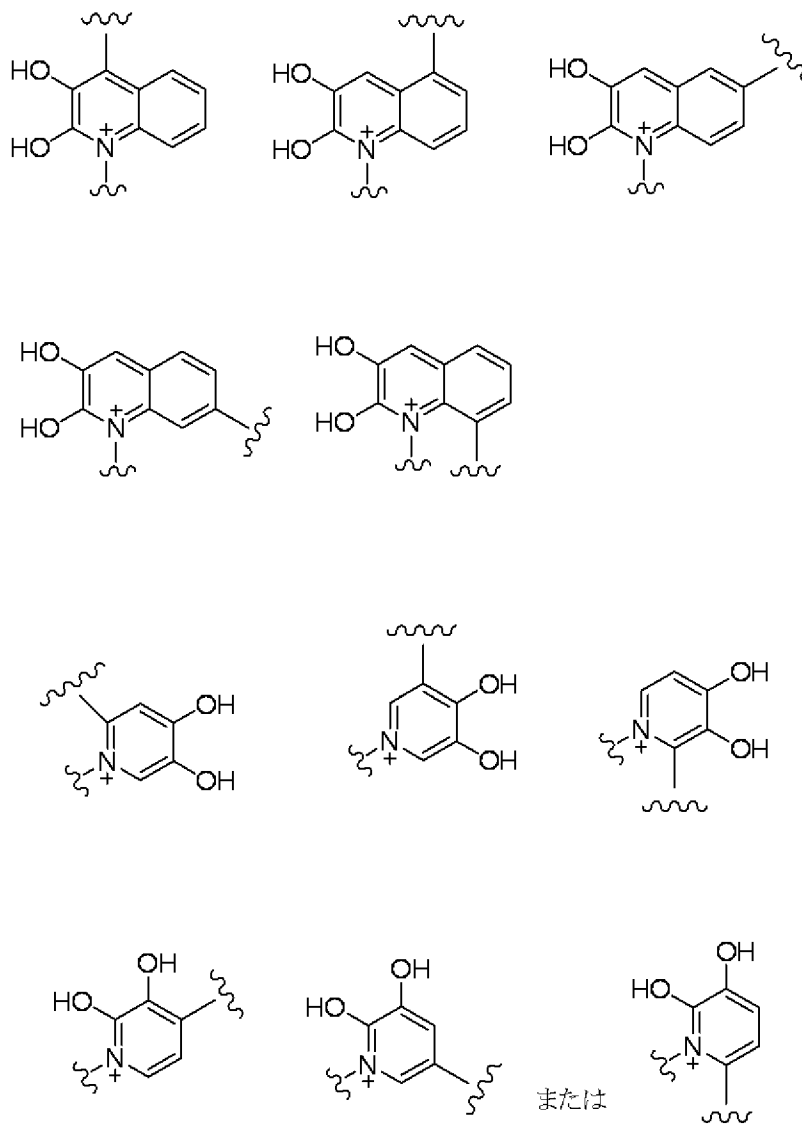
[化68]



[化69]



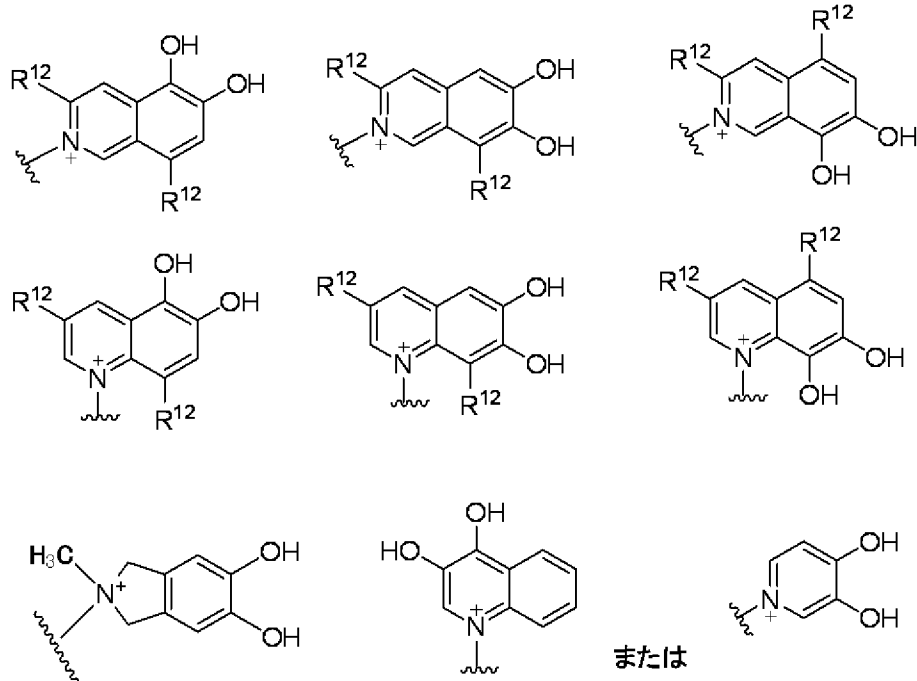
[化70]



(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、もう一方の結合手はR¹⁰との結合を示す。)

[0110] Eが芳香族炭素環または芳香族複素環を含み、その芳香族環上の隣接する2個の炭素原子にそれぞれヒドロキシル基が結合している場合の、E-R¹⁰の好ましい例としては、以下に示すものが挙げられる。

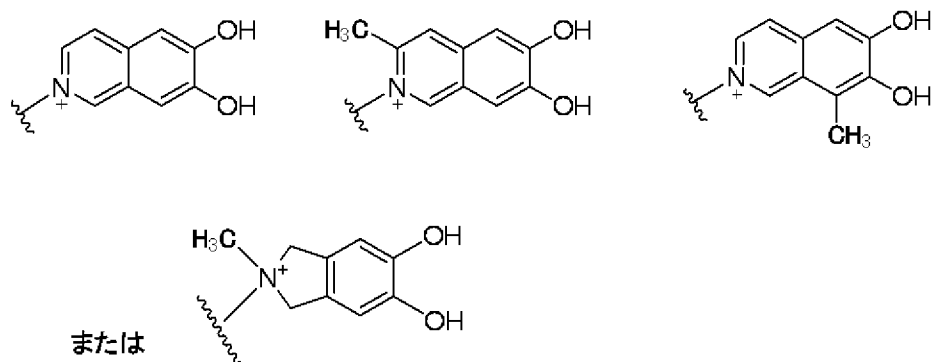
[化71]



(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、R¹²は項目1と同意義である)

[0111] Eが芳香族炭素環または芳香族複素環を含み、その芳香族環上の隣接する2個の炭素原子にそれぞれヒドロキシル基が結合している場合の、E-R¹⁰のさらに好ましい例としては、以下に示すものが挙げられる。

[化72]



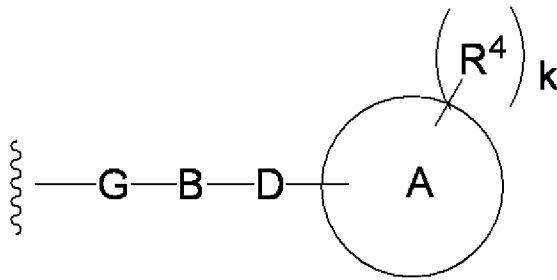
(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示す)

[0112] R¹⁰が-R¹²である場合の例としては、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、-SO₃H、置換もしくは非置換のアミノ基、置換もしくは非置換のカルボキシル基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、置換もしくは非置換の

アシル基、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換のアルケニル基、置換もしくは非置換のアルキニル基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。好ましくは、 R^{12} は水素原子または置換もしくは非置換のアルキル基である。

[0113] R^{10} が

[化73]

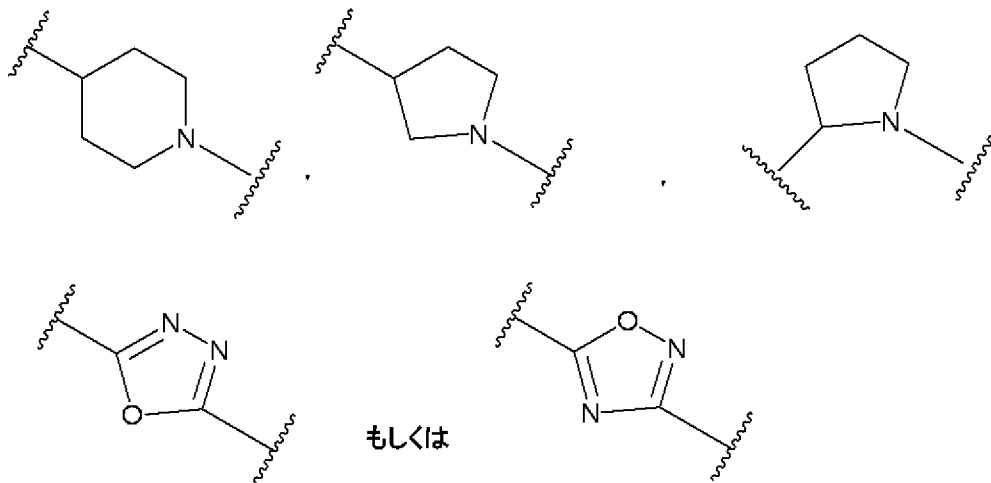


で示される場合の好ましい態様を以下に示す。

Gは、好ましくは、単結合、または置換もしくは非置換の低級アルキレン基である。より好ましくは、単結合、メチレンまたはエチレンである。

Bは、好ましくは、単結合または式：

[化74]



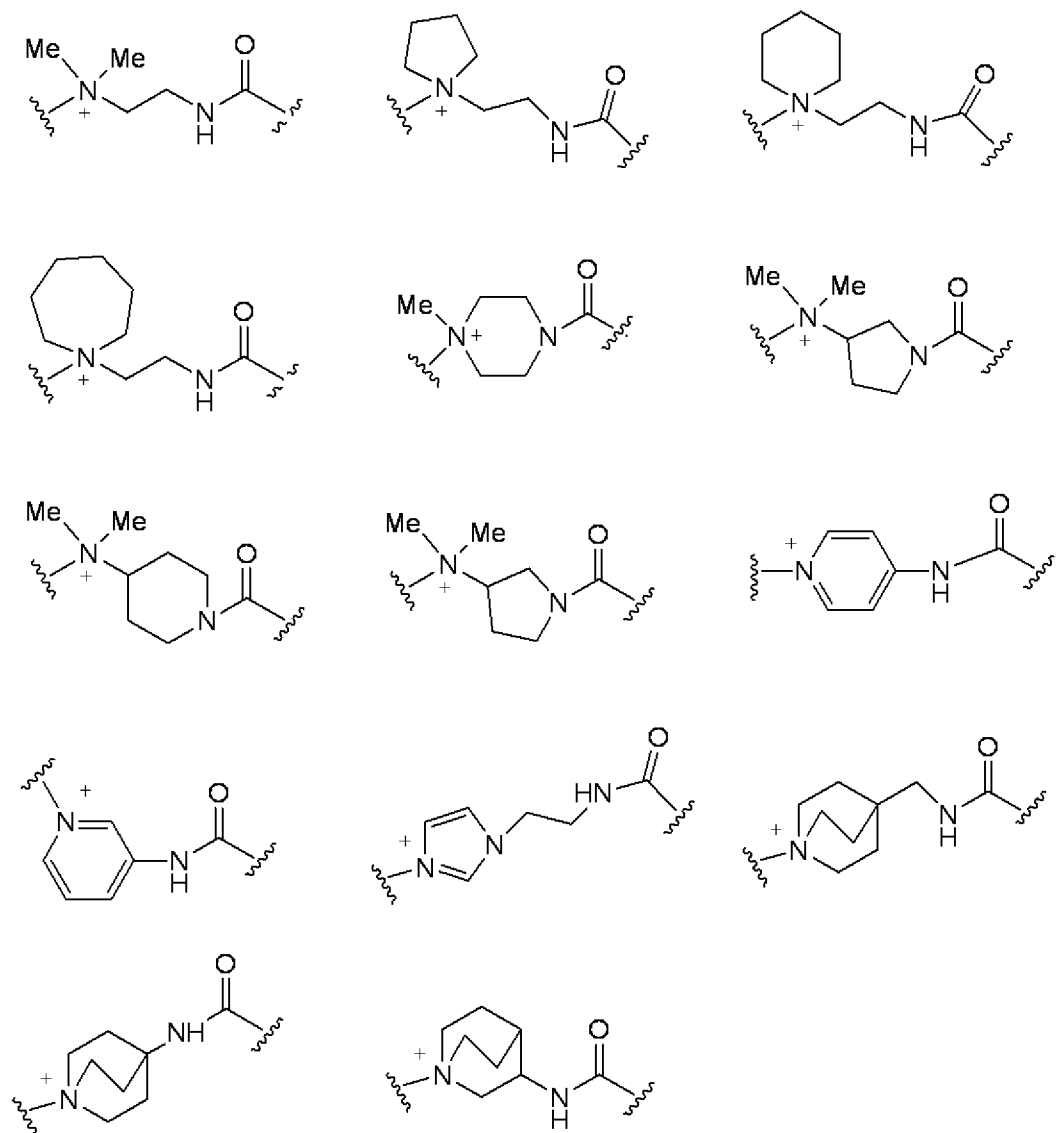
である。ここで、左側の結合手はGとの結合を示し、右側の結合手はDとの結合を示す。

Bは、より好ましくは単結合である。

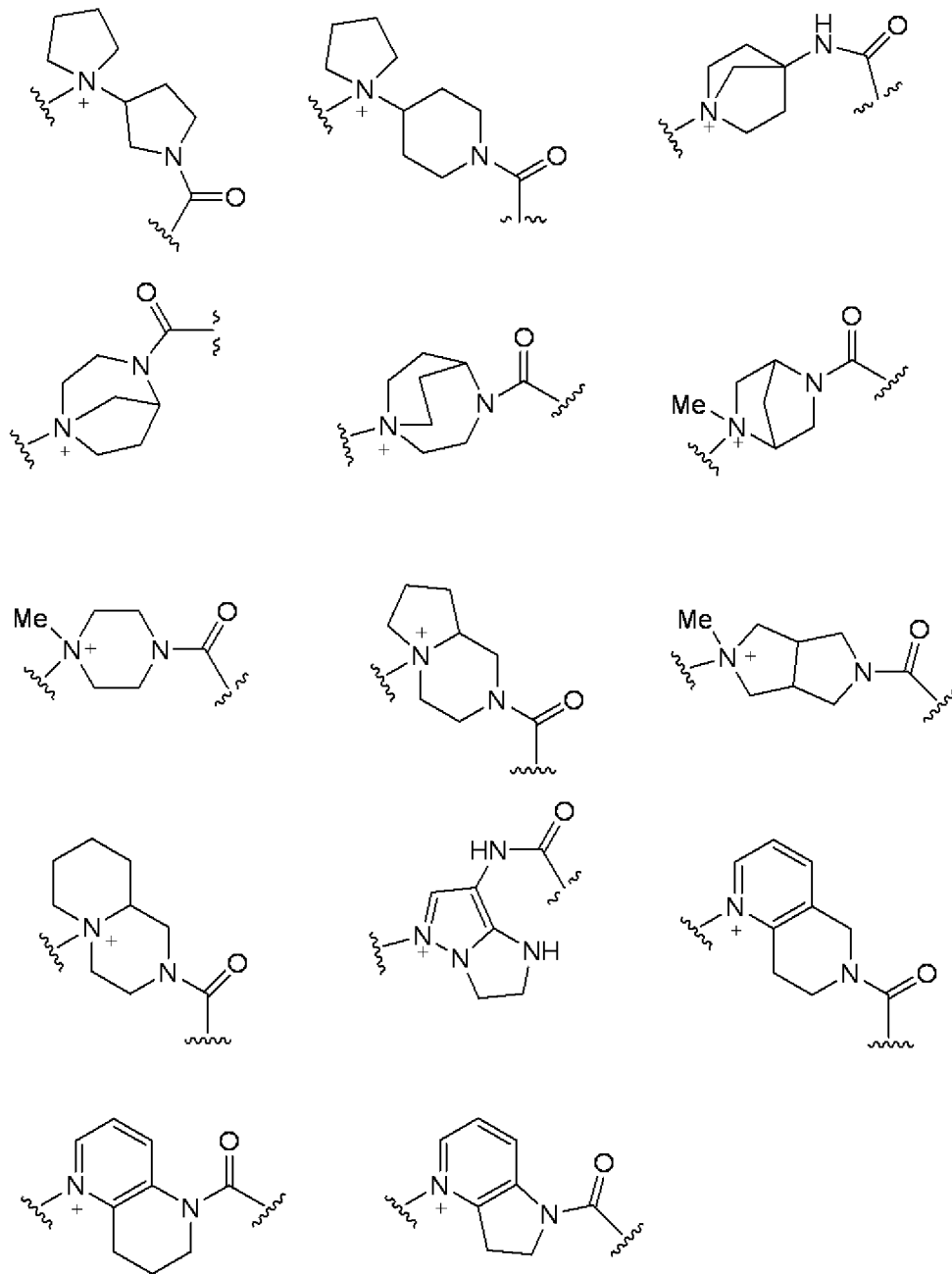
Dは、好ましくは、単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-NH-$ 、 $-NH-S(=O)_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ または $-S(=O)_2-$ である。より好ましくは、 $-C(=O)-$ または $-NH-C(=O)-$ である。

[0114] 「 $-E-G-B-D-$ 」の好ましい例としては、以下の式で示されるものが挙げられる。

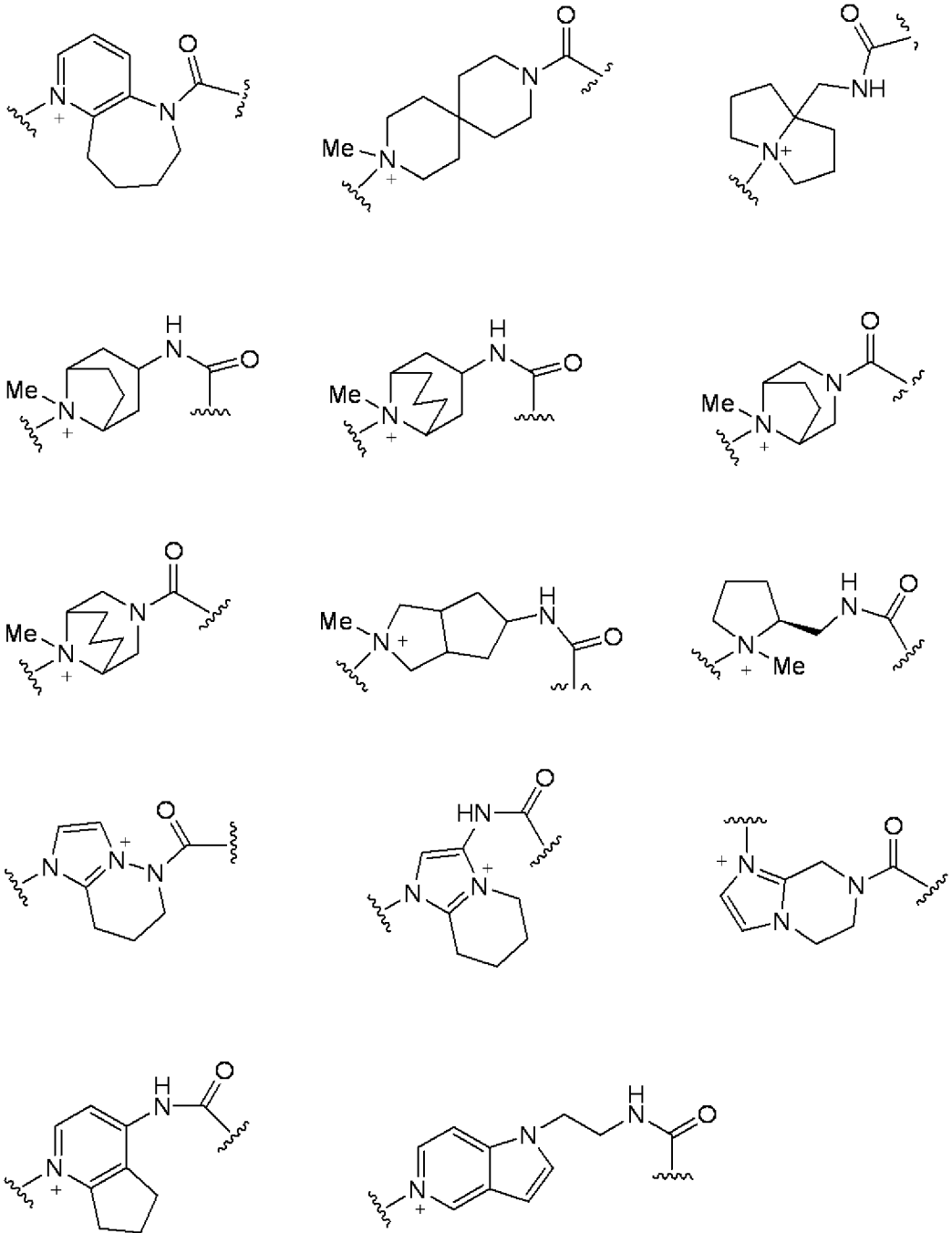
[化75]



[化76]



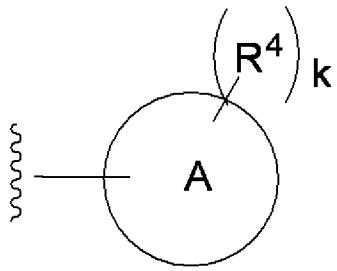
[化77]



(式中、Meはメチル基を示す。)

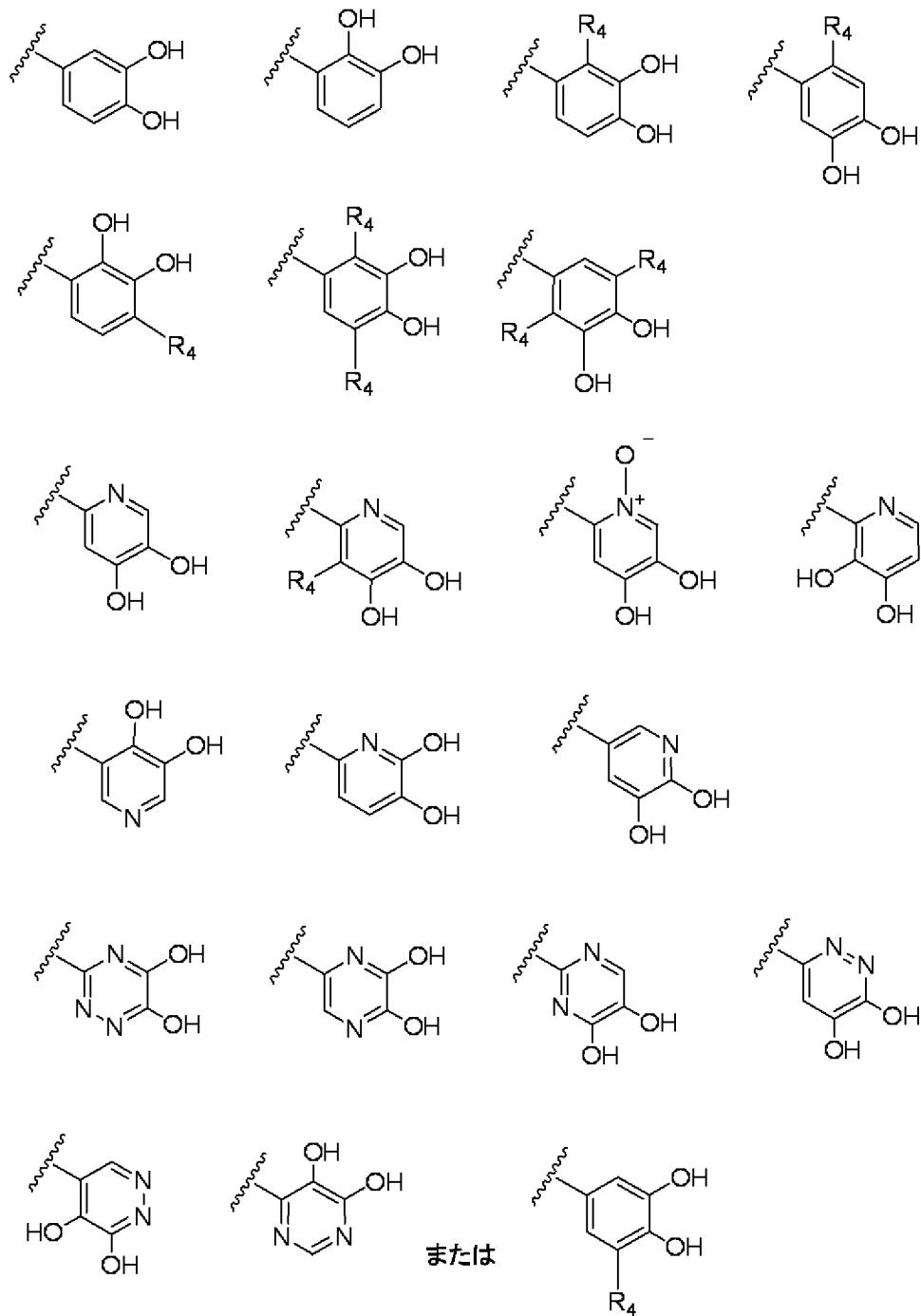
[0115] 式：

[化78]



で示される基の好ましい例は、例えば、以下に示されるものが挙げられる。

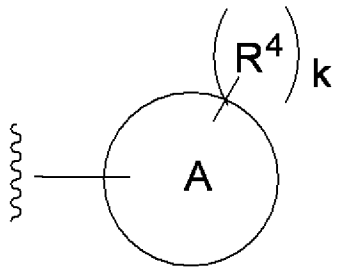
[化79]



(式中、R⁴は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、-CN、-C(=O)-R⁵、-C(=O)-OH、-C(=O)-OR⁵または-OR⁵である)

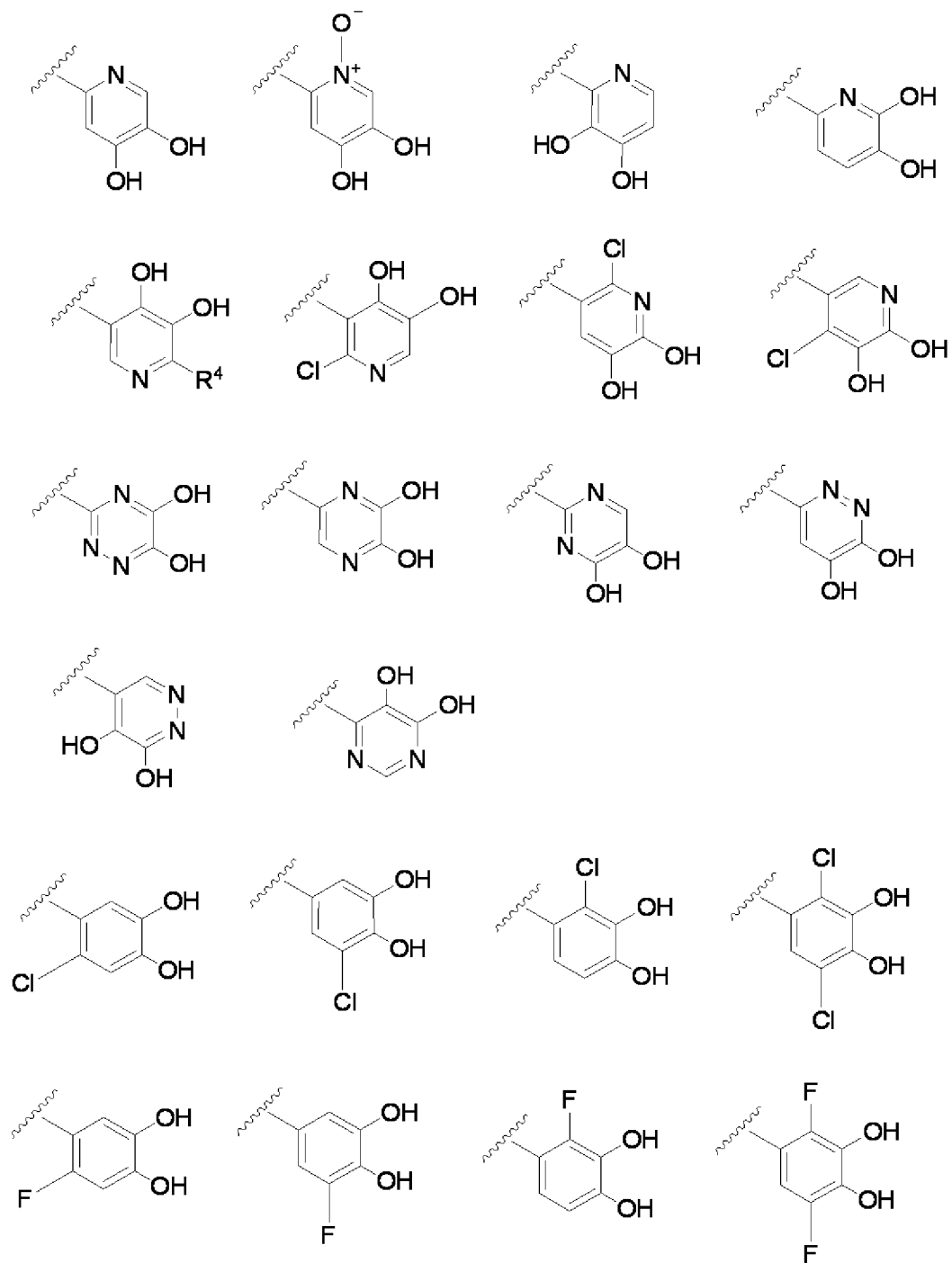
[0116] 式：

[化80]



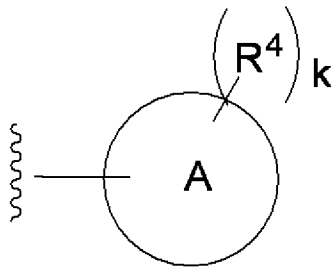
で示される基の好ましい態様として、以下に示されるものが挙げられる。

[化81]



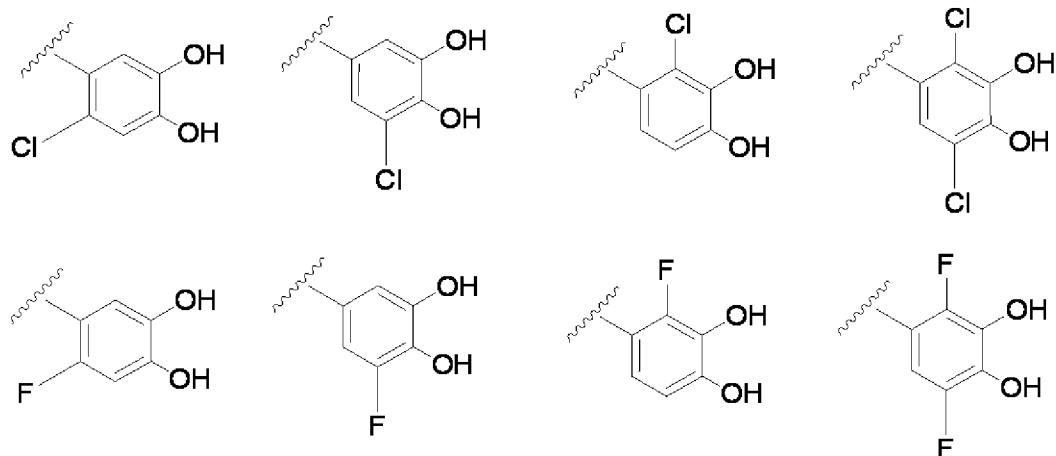
[0117] 式：

[化82]



で示される基のより好ましい態様として、以下に示されるものが挙げられる。
。

[化83]



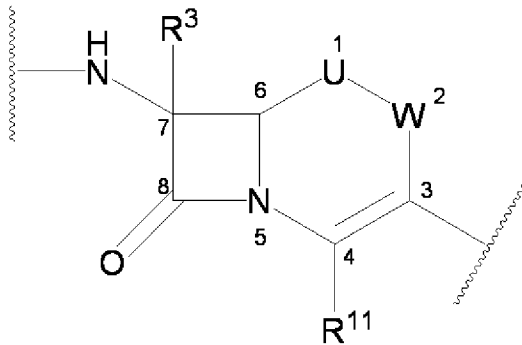
[0118] 「R⁴」の例としては、水素原子、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アセチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル等が挙げられる。好ましくは、R⁴は水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、メトキシ、フッ素原子、トリフルオロメチルまたは塩素原子である。R⁴のうち少なくとも2個のR⁴が環A上の隣接する炭素原子にそれぞれ結合し、かつ、ヒドロキシル基である場合が特に好ましい。

[0119] 「k」は、2～5の整数である。環Aはベンゼン環、または窒素原子を1～3個有する6員の芳香族複素環であるので、例えばAがベンゼン環の場合はk=5となり、Aが窒素原子を3個有する6員の芳香族複素環の場合はk=2となる。

[0120] 式(1)のセフェム骨格上の置換位置の命名は、以下のとおりとする。本

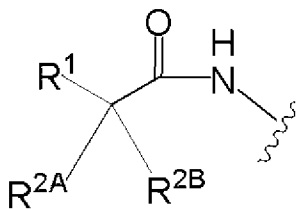
明細書中における3位側鎖、4位側鎖および7位側鎖とは、下記セフェム骨格の3位、4位および7位に結合している基を示す。

[0121] [化84]



[0122] 式(1)のエステル体とは、好ましくは7位側鎖上におけるエステル体を包含する。7位側鎖上のカルボキシル基におけるエステル体は、式：

[化85]



(式中、各記号は前記と同意義である。)

で示される R^1 または R^{2A} もしくは R^{2B} の末端において、置換もしくは非置換のアミノ基、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換もしくは非置換の低級アルキルオキシカルボニル基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、置換基を有しているカルボニルオキシ基等におけるカルボキシル基がエステル構造を有しているもの(例えば、カルボキシル($-COOH$)の場合、カルボキシル保護基等のエステル残基を示す R^a とともに示される $-COOR^a$ という構造で示される。)などを挙げることができ、体内で容易に代謝されてカルボキシの状態になるエステルを包含する。

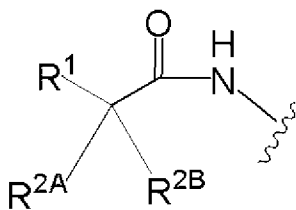
[0123] 上記のカルボキシル等の保護基としては、Protective Groups in

Organic Synthesis、T. W. Greene著、Joh

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

[0124] 式(1)の7位側鎖上のアミノ基における保護体とは、式：

[化86]



(式中、各記号は前記と同意義であり、R¹および／またはR^{2A}がアミノ基を有している場合、その保護体は、-NHR^oという式で表され、ここでR^oはアミノ保護基を表わす。)

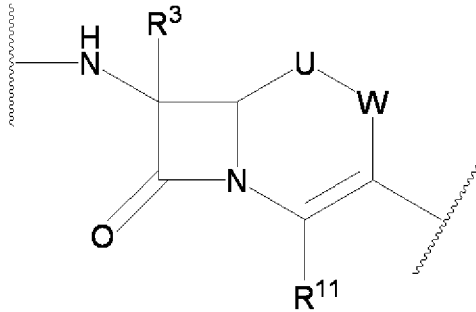
で示される、環上のアミノ基が保護されている構造を意味する。該アミノ保護基は、体内で容易に代謝されてアミノになる基も包含する。上記のアミノ保護基としては、Protective Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene著、John Wiley & Sons Inc. (1991年)等に記載の方法で保護および／または脱保護できる基であればよく、例えば、低級アルコキシカルボニル（例：t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル）、置換されていてもよいアラルカノイル（例：ベンゾイル、p-ニトロベンゾイル）、アシル（例：ホルミ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

[0125] 本発明化合物(1)は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジ

アステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

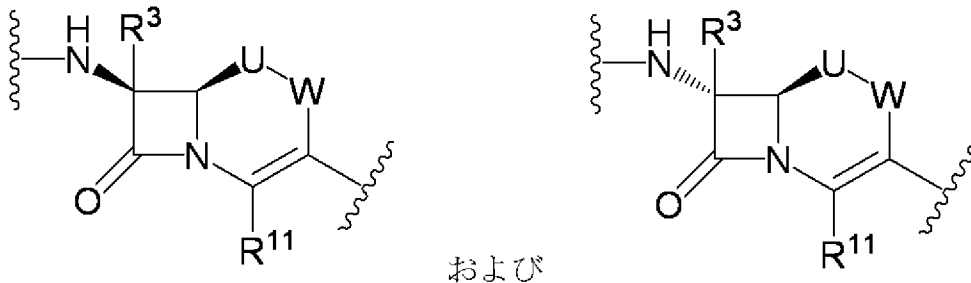
[0126] 例えば、式(1)における

[化87]



は

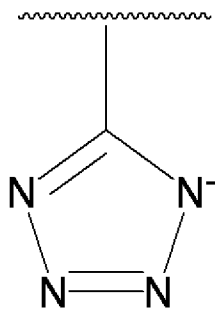
[化88]



を包含する。

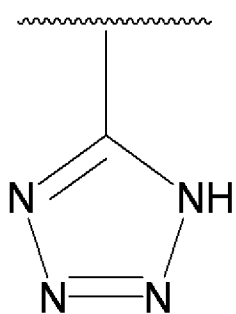
[0127] 本発明化合物(1)は、式(1)におけるEに含まれる4級アンモニウムイオンと、式(1)の4位の置換基(即ち、-COO⁻のバイオアイソスター)との間で双性イオンを形成する。例えば、4位の置換基がテトラゾイル基である場合、テトラゾイル基は負の電荷を帯びているが、式(1)中の他の構造部分からプロトンの供与を受けることにより、式(1)における、

[化89]



が、

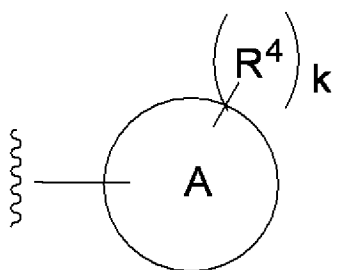
[化90]



で示される構造を示すことがあり、このような場合も本発明化合物（1）に包含される。他のカルボキシリオン（ $-\text{COO}^-$ ）のバイオアイソスターの場合も同様である。

[0128] さらに、式（1）における式：

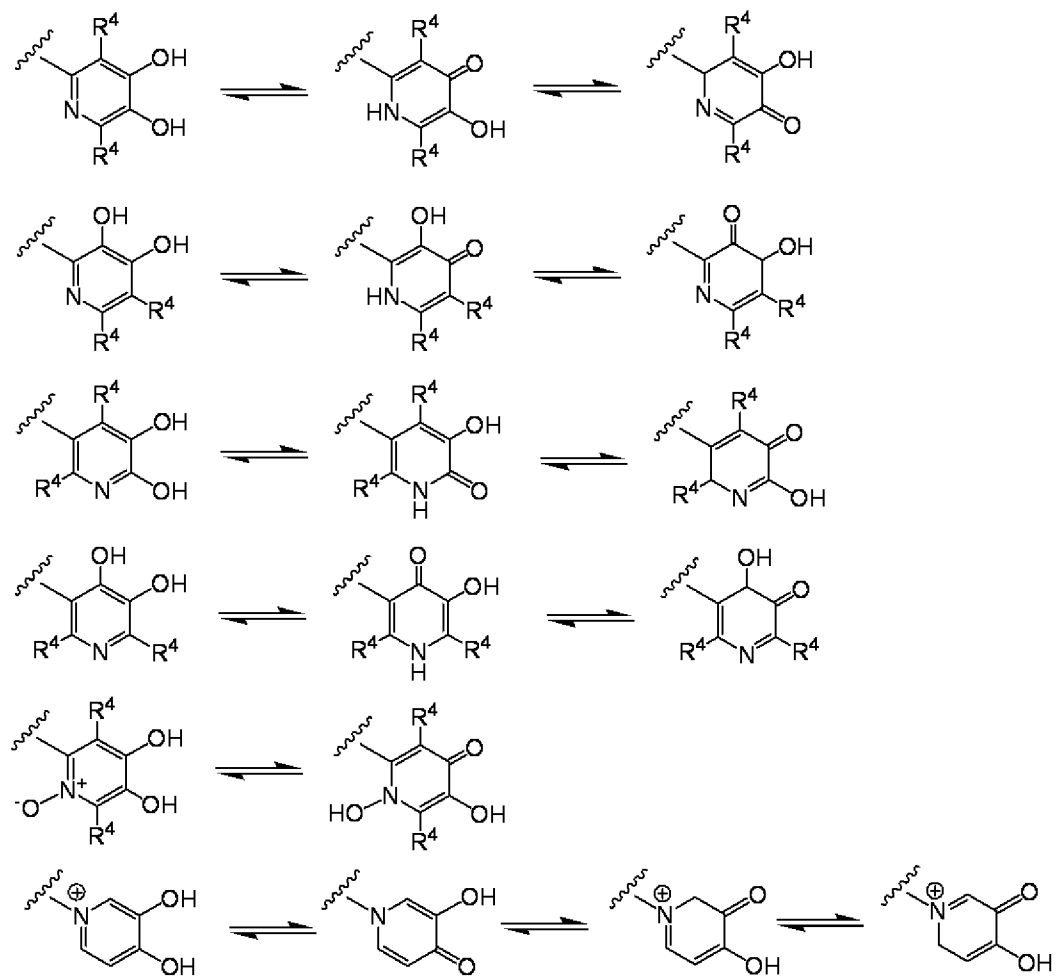
[化91]



（式中、各記号は前記と同意義である）

は、例えば

[化92]

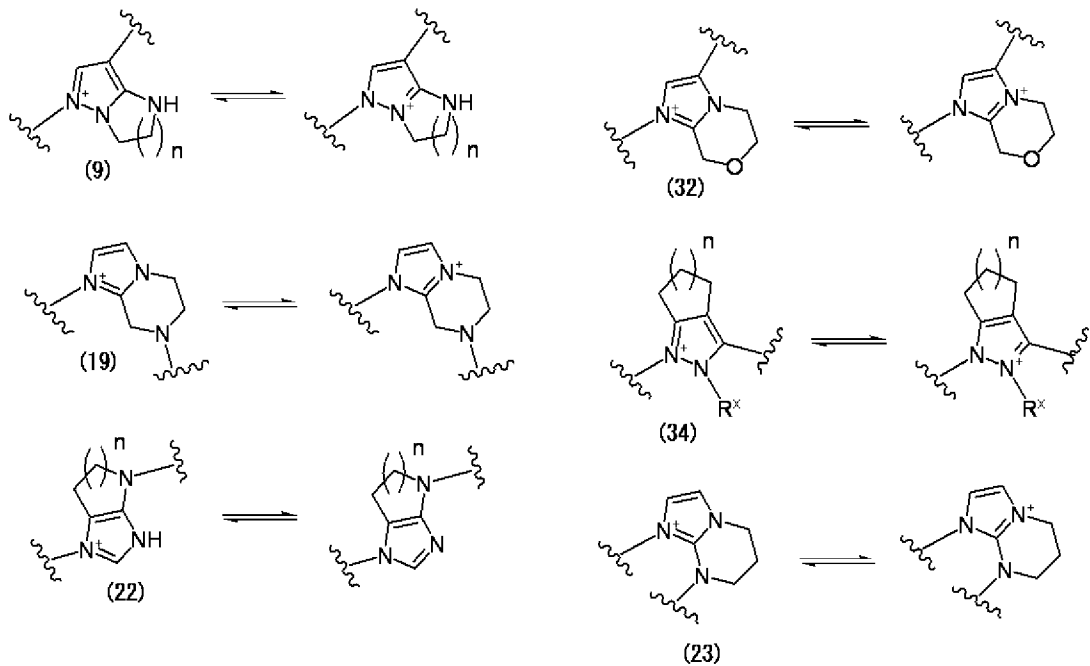


(式中、R⁴は前記と同意義である)

などの共鳴構造を包含する。

[0129] また、式(1)におけるEは、例えば、

[化93]



(式中、各記号は前記と同意義である)

などの共鳴構造を包含する。

[0130] 式(1)で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および/または他の原子は、それぞれ水素、炭素および/または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式(1)で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式(1)で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および/または診断のツールとして有用である。

[0131] 式(1)で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式(1)で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式(1)で示さ

れる特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式(1)で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* (1987年)を参照にできる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0132] 式(1)で示される化合物の塩とは、7位のカルボキシル基および/または7位側鎖アミノ基が無機酸や有機酸と塩を形成しているもの、ならびに3位側鎖4級アミン部位が、カウンターアニオンと塩を形成しているものを包含する。

[0133] 式(1)で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式(1)で示される化合物と、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、バリウム等)、マグネシウム、遷移金属(例えば、亜鉛、鉄等)、アンモニア、有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等)およびアミノ酸との塩、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、および有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等)との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0134] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)および/または結晶多形を形成する場合があります、本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式(1)で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子(例えば、水分子等)と配位していてもよい。式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

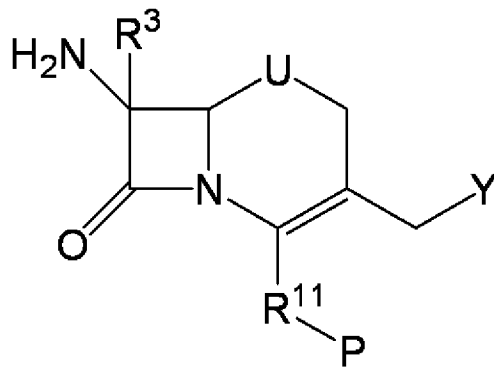
[0135] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解などを受けて式(1)で示される化合物に変換される化合物、胃酸などにより加水分解されて式(1)で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0136] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックストアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば $\text{C}_3\text{H}_7\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $t\text{-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 PhC

OO⁻、(m-NaOOCPh)COO⁻、NaOOCCH₂CH₂COO⁻、CH₃CH(NH₂)COO⁻、CH₂N(CH₃)₂COO⁻、CH₃SO₃⁻、C₆H₅CH₂SO₃⁻、CF₃SO₃⁻、CH₂F SO₃⁻、CF₃CH₂SO₃⁻、p-CH₃-O-PhSO₃⁻、PhSO₃⁻、p-CH₃PhSO₃⁻が挙げられる。

[0137] 式(1)で示される化合物の合成において、次式：

[化94]



(式中、Yは脱離基であり、U、R³およびR¹¹は前記と同意義であり、Pは前記で定義した保護基である)

で示される化合物(またはその塩)は、中間体として好ましい。

脱離基としては、ハロゲン(Cl、Br、I、F)、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等が例示される。

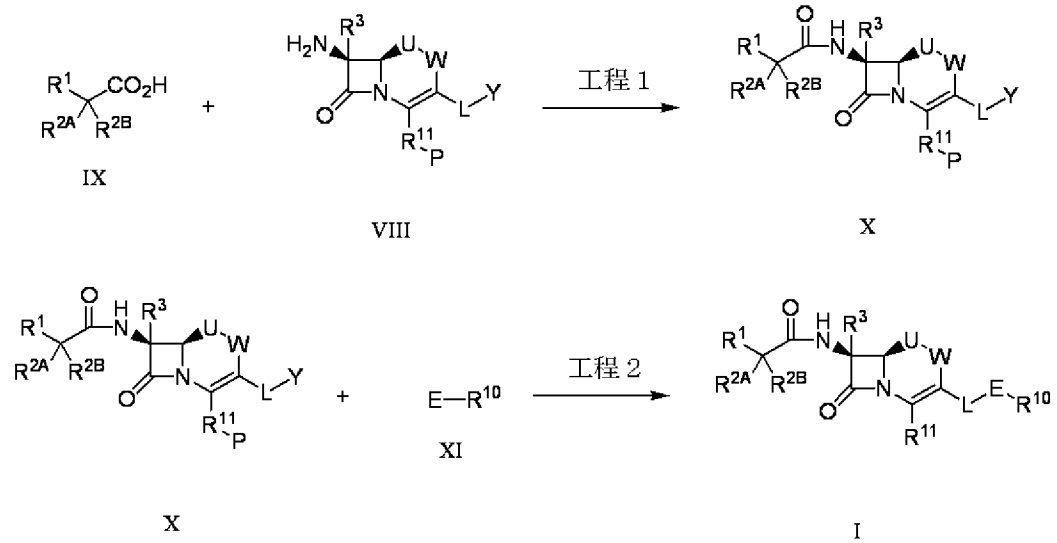
[0138] 下記の一般的合成法および実施例に記載するように、式(1)で示される本発明の化合物は、上記中間体のセフェム骨格の3位、4位および7位にそれぞれ側鎖部位を結合することにより得られる。上記保護基Pとしては、以下の一般的合成において記載する保護基が挙げられるが、好ましい例としては、ベンズヒドリル基、パラメトキシベンジル基、トリチル基、2,6-ジメトキシベンジル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基などが挙げられる。

[0139] (一般合成法)

本発明に係る式(1)で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。

[化95]

スキーム 1



式中、W、U、R¹、R^{2A}、R^{2B}、R³、R¹⁰、R¹¹、LおよびEは前記と同意義であり、Pは保護基を示し、Yは脱離基（たとえば、ハロゲン（Cl、Br、I、F）、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）を示す。

[0140] 1) 7位側鎖形成：化合物（X）の合成

工程 1

化合物（VIII）を、化合物（IX）との縮合反応に付すことにより、化合物（X）を得る。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 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-80\sim 20^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは約 $-60\sim -20^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5~24時間である。

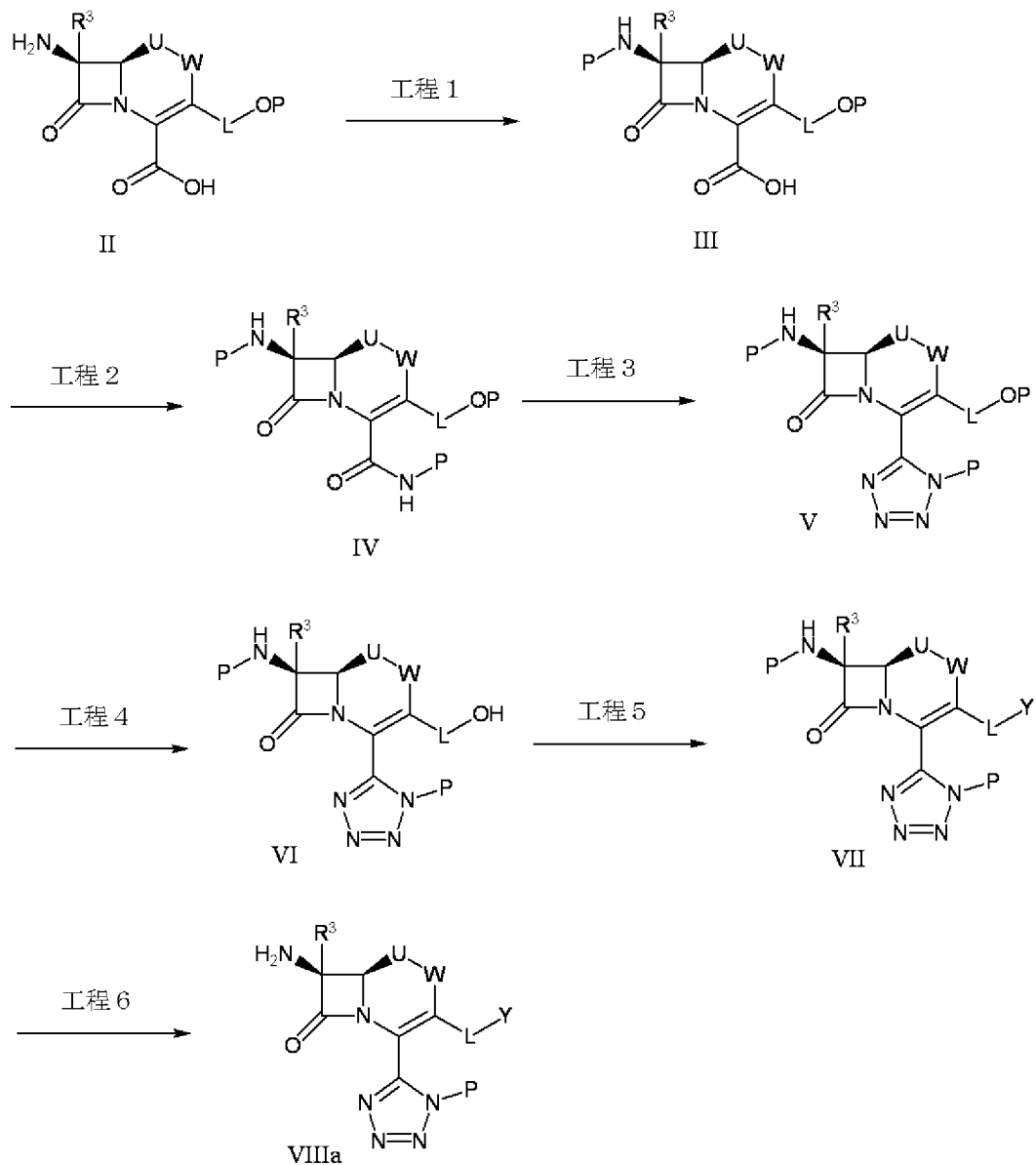
[0141] 2) 3位側鎖形成：化合物(1)の合成
工程2

化合物(X)を、化合物(X1)と反応させた後、当業者周知の方法により脱保護反応に付すことにより、化合物(1)を得る。化合物(X)と化合物(X1)との反応の溶媒としては、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 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-80\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは約 $-40\sim 0^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5~24時間である。

[0142] 式(1)で示される化合物が4位にテトラゾール環を有する場合は、上記スキーム1で用いる化合物(V111)をスキーム2の手順に従って調製することができる。

[化96]

スキーム2



式中、 W 、 U 、 R^3 および L は前記と同意義であり、 P は保護基を示し、 Y は脱離基（たとえば、ハロゲン（ Cl 、 Br 、 I 、 F ）、メタンシルホニルオキシ、 p -トルエンシルホニルオキシ、トリフルオロメタンシルホニルオキシ等）を示す。

[0143] 工程 1

化合物（II）の7位側鎖のアミノ基を当業者周知の方法により保護基で

保護し、化合物(III)を得る。使用できる保護基としては、下記に例示するアミノ保護基が挙げられる。

[0144] 工程2

化合物(III)の4位のカルボキシル基を当業者周知の方法によりアミノ化し、化合物(IV)を得る。このアミノ化には、予め保護基で保護したアミン化合物を用いてもよいし、アミノ化した後に4位側鎖のアミノ基を保護してもよい。使用できる保護基としては、下記に例示するアミノ保護基が挙げられる。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、酢酸イソプロピル)、ハロゲン化炭化水素類(例:ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、炭化水素類(例:n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、アミド類(例:ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン)、ケトン類(例:アセトン、メチルエチルケトン)、ニトリル類(例:MeCN、プロピオニトリル)、ジメチルスルホキシド、水などまたはそれらの混合溶媒等が例示される。

反応温度は通常、約-100~100℃、好ましくは約-80~50℃、より好ましくは約-80~-40℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5~24時間である。

[0145] 工程3

化合物(IV)を、アジ化水素、トリメチルシリルアジド(TMSN₃)、アジ化水素酸塩類(例:アジ化ナトリウム、テトラ-n-ブチルアンモニウムアジド、テトラメチルグアニジニウムアジド)等と反応させてテトラゾール環を形成させ、化合物(V)を得る。

[0146] トリメチルシリルアジドの使用量は、化合物(IV)1モルに対して通常、約1~100モル、好ましくは1~30モルである。反応溶媒としては、例えば、水、アルコール類(例:メタノール、エタノール等)、カルボン酸(例:酢酸等)が挙げられる。反応温度は通常、約0~100℃、好ましく

は約10～90℃、より好ましくは約10～50℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5～24時間である。

[0147] 工程4

化合物(V)を当業者周知の方法により脱保護反応に付すことにより化合物(VI)を得る。

[0148] 工程5

当業者周知の方法により化合物(VI)の3位側鎖の水酸基をハロゲン化し、化合物(VII)を得る。使用できるハロゲン化剤としては、例えば、ホスゲン、トリホスゲン等が挙げられる。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-100～100℃、好ましくは約-80～50℃、より好ましくは約-20～30℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5～24時間である。

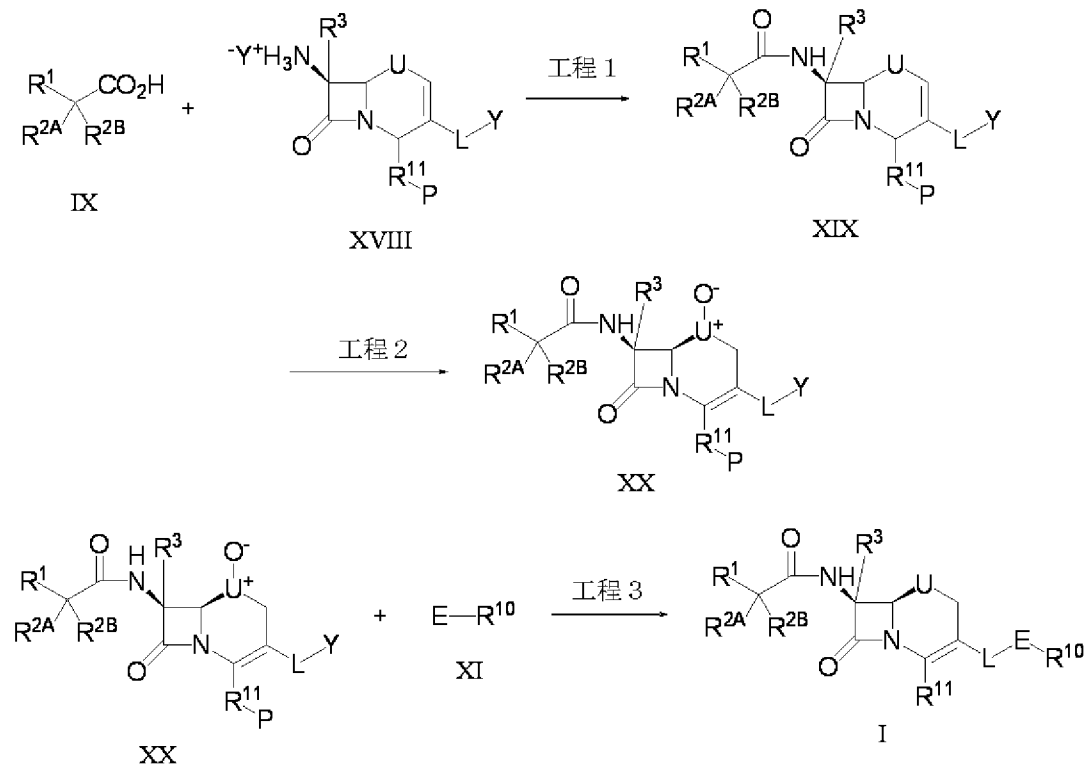
[0149] 工程6

化合物(VII)を当業者周知の方法により脱保護反応に付すことにより、7位のアミノ保護基を脱保護し、化合物(VIIa)を得る。

[0150] また、式(1)で示される化合物は、下記に示す合成法によっても製造することができる。

[化97]

スキーム3



式中、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 L および E は前記と同意義であり、 U は S を示し、 P は保護基を示し、 Y は脱離基（たとえば、ハロゲン（ Cl 、 Br 、 I 、 F ）、メタンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）を示す。

[0151] 1) 7位側鎖形成：化合物（XIX）の合成

工程 1

化合物（XVIII）を、化合物（IX）との縮合反応に付すことにより、化合物（XIX）を得る。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

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-100~100℃、好ましくは約-80~50℃、より好ましくは約-60~0℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5~24時間である。

[0152] 工程2

化合物(XIX)を当業者周知の酸化剤(例えばm-クロロ過安息香酸など等)による酸化反応に付し、化合物(XX)を得る。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-100~100℃、好ましくは約-80~50℃、より好ましくは約-60~-30℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5~24時間である。

[0153] 2) 3位側鎖形成:化合物(I)の合成

工程3

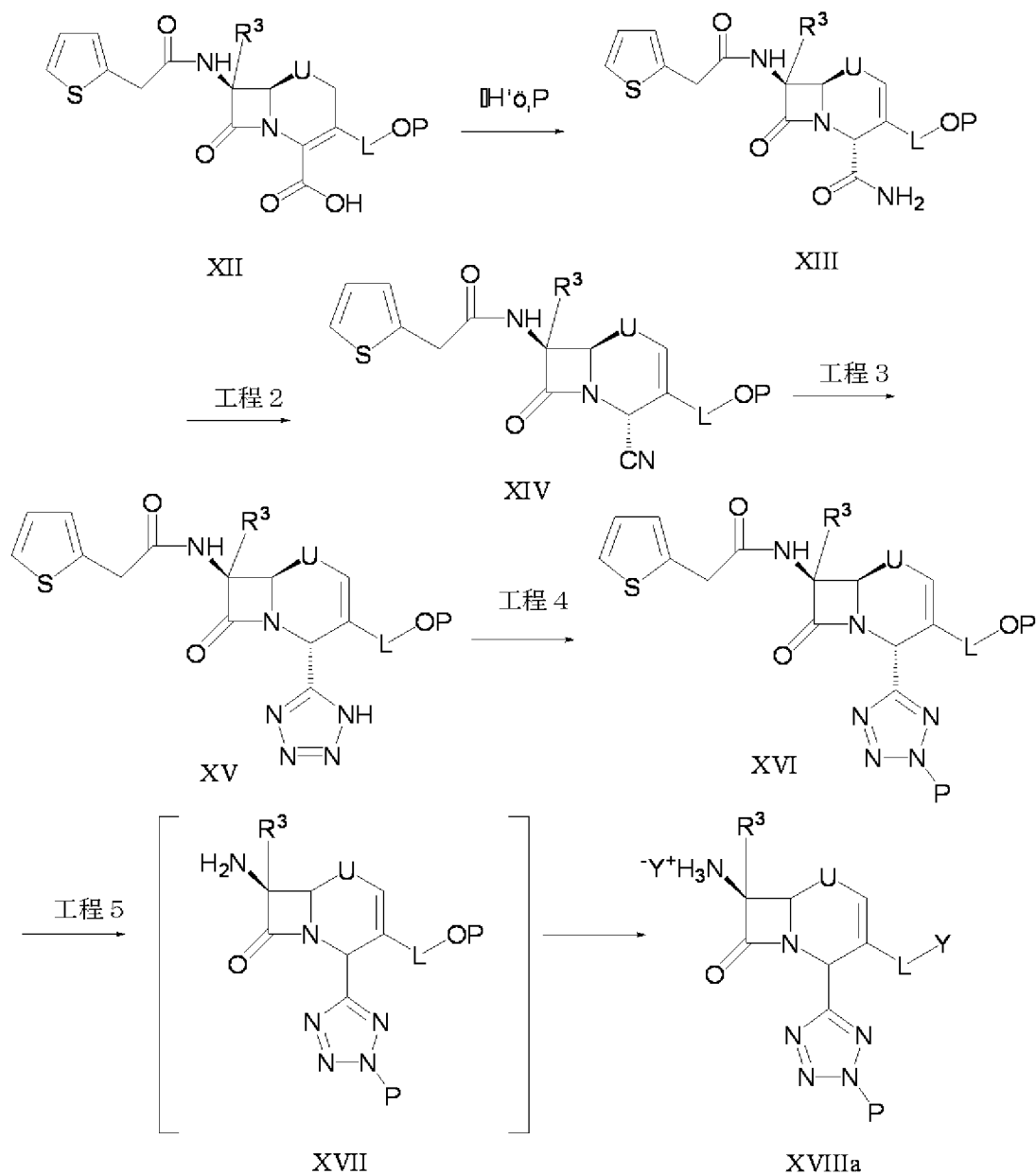
化合物(XX)を、化合物(XI)と当業者周知の方法により置換反応させた後、当業者周知の還元剤(例えば三臭化リンなど)により還元した後、

脱保護反応に付すことにより、化合物(1)を得る。化合物(XX)と化合物(X1)との反応の溶媒としては、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-100~100℃、好ましくは約-80~50℃、より好ましくは約-40~0℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5~24時間である。

[0154] 式(1)で示される化合物が4位にテトラゾール環を有する場合は、上記スキーム3で用いる化合物(XVII)をスキーム4に示す手順に従って調製することができる。

[化98]

スキーム4



式中、 R^3 およびLは前記と同意義であり、UはSを示し、Pは保護基を示し、Yは脱離基（たとえば、ハロゲン（Cl, Br, I, F）、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）を示す。なお、上記図中で化合物（XII）として、チオフェン環を有する化合物を用いているが、特にチオフェン環に限定されず、アルキル基でもベンゼン環でも、上記同様に式（I）で示される化合物

の製造に使用できる。

[0155] 工程 1

化合物 (X I I) を、当業者周知の方法により異性化、および4位のカルボキシル基をアミノ化し、化合物 (X I I I) を得る。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、*t e r t*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル)、エステル類 (例: ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル)、ハロゲン化炭化水素類 (例: ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、炭化水素類 (例: *n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、アミド類 (例: ホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン)、ケトン類 (例: アセトン、メチルエチルケトン)、ニトリル類 (例: *M e C N*、プロピオニトリル)、ジメチルスルホキシド、水などまたはそれらの混合溶媒等が例示される。

反応温度は通常、約-100~100℃、好ましくは約-50~50℃、より好ましくは約10~40℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5~24時間である。

[0156] 工程 2

化合物 (X I I I) を、当業者周知の方法により脱水し化合物 (X I V) を得る (例えば無水トリフルオロ酢酸 (T F A A) を使った脱水反応)。

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、*t e r t*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル)、エステル類 (例: ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル)、ハロゲン化炭化水素類 (例: ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、炭化水素類 (例: *n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン)、アミド類 (例: ホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン)、ケトン類 (例: アセトン、メチルエチルケトン)、ニトリル類 (例: *M e C N*、プロピオニトリル)、ジメチルスルホキシド、水などまたはそれらの混合溶媒等が例示される。

反応温度は通常、約 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-80\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは約 $-60\sim 0^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5～24時間である。

[0157] 工程3

化合物(XIV)を、アジ化水素、トリメチルシリルアジド(TMSN_3)、あるいはアジ化水素酸塩類(例：アジ化ナトリウム、テトラ n -ブチルアンモニウムアジド、テトラメチルグアニジニウムアジド)等と反応させて4位にテトラゾール環を形成させ、化合物(XV)を得る。トリメチルシリルアジドを用いる場合、その使用量は、化合物(XIV)1モルに対して通常、約1～50モル、好ましくは1～10モルである。反応溶媒としては、例えば、水、アルコール類(例：メタノール、エタノール等)、カルボン酸(例：酢酸等)が挙げられる。反応温度は通常、約 $20\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $40\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは約 $60\sim 90^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5～24時間である。

[0158] 工程4

化合物(XV)を当業者周知の方法により保護反応に付すことによりテトラゾール環の窒素を保護し化合物(XVI)を得る。

[0159] 工程5

当業者周知の方法により化合物(XVI)を加水分解反応に付し、7位側鎖のアミドをアミノ基とした後、塩酸等のハロゲン化水素酸により処理して化合物(XVIIa)を得る。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-100~100℃、好ましくは約-50~50℃、より好ましくは約-40~30℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒や反応温度により異なるが、通常0.5~24時間である。

[0160] 上記反応に使用できる保護基(アミノ保護基、ヒドロキシル保護基など)としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene著、John Wiley & Sons Inc. (1991年)などに記載されている保護基をあげることができる。保護基の導入および脱離方法は、有機合成化学で常用される方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene著、John Wiley & Sons Inc. (1991年)参照)などに記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。また、各置換基に含まれる官能基の変換は、上記製造法以外にも公知の方法(例えば、Comprehensive Organic Transformations、R. C. Larock著(1989年)など)によっても行うことができ、本発明の化合物の中には、これを合成中間体としてさらに新規な誘導体へ導くことができるものもある。上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0161] 例えば、アミノ保護基としては、フタルイミド、低級アルコキシカルボニル(ブトキシカルボニル(Boc)等)、低級アルケニルオキシカルボニル(アリルオキシカルボニル(Alloc)等)、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(*p*-ニトロベンゾイル等)、アシル(ホルミル、クロロアセチル等)、(置換)アラルキル(トリチル等)、ベンズヒドリル(BH)などが例示される。

[0162] 例えば、ヒドロキシル保護基としては、例えば、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル(例えば、*t*-ブチルオキシカルボニル)などの低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化(C_1-C_3)アルコキシカルボニル(例えば、2-ヨードエチルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル)などのハロゲン化低級アルコキシカルボニル、ベンゼン環に置換分(群)を有することあるフェニル(C_1-C_4)アルコキシカルボニル(ベンジルオキシカルボニル、*o*-ニトロ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、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル)などのアリーール(低級)アルコキシカルボニル、*p*-メトキシベンジル(PMB)、トリ(C_1-C_4)アルキルシリル(例えば、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル)などのトリ(低級)アルキルシリル、 C_1-C_4 アルコキシメチル(例えば、メトキシメチル)、 C_1-C_4 アルコキシ(C_1-C_4)アルコキシメチル(例えば、2-メトキシエトキシメチル)、 C_1-C_4 アルキルチオメチル(例えば、メチルチオメチル)などの置換メチル、テトラヒドロピラニル、などが例示される。

[0163] 上記に記載した脱保護反応は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、ベンゼン、キシレン、シクロヘキサン、ヘキサン、クロロホルム、酢酸エチル、酢酸ブチル、ペンタン、ヘプタン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリルまたはそれらの混合溶媒等の溶媒中、ルイス酸(例： $AlCl_3$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$)、プロトン酸(例： HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 $HCOOH$)等を用いて行えばよい。

[0164] なお得られた化合物(1)を更に化学修飾してエステル体、もしくはその7位のチアゾール環上のアミノにおける保護体、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物を合成することもできる。

- [0165] 化合物（X X）を当業者周知の還元剤（例えば三臭化リンなど）により還元した後、化合物（X I）と反応させ、その後脱保護反応に付すことにより、化合物（I）を得ることもできる。
- [0166] 本発明化合物は、スペクトルの広い抗菌活性を有し、ヒト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、骨髓膜炎、中耳炎、腸炎、蓄膿、創傷感染、日和見感染等の予防又は治療のために使用され得る。
- [0167] 本発明化合物は、特にグラム陰性菌、好ましくは、腸内細菌科のグラム陰性菌（大腸菌、クレブシエラ、セラチア、エンテロバクター、シトロバクター、モルガネラ、プロビデンシア、プロテウス等）、呼吸器に定着するグラム陰性菌（ヘモフィルス、モラキセラ等）およびブドウ糖非発酵のグラム陰性菌（緑膿菌、緑膿菌以外のシュードモナス、ステノトロフォモナス、バークホルデリア、アシネトバクター等）に対して高い抗菌活性を示す。これらのグラム陰性菌が産生するクラスA、B、CおよびDに属する β -ラクタマーゼに安定であり、ESBL産生菌などの各種 β -ラクタム薬耐性グラム陰性菌に高い抗菌活性を有する。特にIMP型、VIM型、L-1型などを含むクラスBに属するメタロー β -ラクタマーゼに対しても極めて安定であるので、セフェムやカルバペネムを含む各種 β -ラクタム薬耐性グラム陰性菌に対しても有効である。また本発明化合物は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MRSA）、ペニシリン耐性肺炎ブドウ球菌（PRSP）等を含むグラム陽性菌に対しても抗菌活性を有している。さらに好ましい化合物は、体内動態として、血中濃度が高い、効果の持続時間が長い、および／または組織移行性が顕著である等の特徴も有している。また好ましい化合物は発熱を示さない、腎毒性を示さないなど副作用の点で安全である。また好ましい化合物は、水溶性が高く、特に注射薬として好適である。
- [0168] 本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与

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

- [0169] 本発明化合物は、注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤として非経口または経口的に投与できるが、好ましくは注射剤として投与される。投与量は、通常、患者または動物の体重1kg当たり、約0.1～100mg/日、好ましくは約0.5～50mg/日を、所望により1日2～4回に分割して投与すればよい。注射剤として用いられる場合の担体は、たとえば蒸留水、生理食塩水などであり、またpH調節のための塩基等を使用してもよい。カプセル剤、顆粒剤、錠剤として用いられる場合の担体は、公知の賦形剤(例：デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど)、結合剤(例：デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースなど)、滑沢剤(例：ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)等である。

実施例

- [0170] 以下に、実施例、参考例、試験例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

- [0171] 各略語の意味は以下の通りである。

Ac : アセチル

Allyl : アリルオキシカルボニル

BH : ベンズヒドリル

Boc : tert-ブトキシカルボニル

Bzh : ベンズヒドリル

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

EDC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

i-Pr : イソプロピル

mCPBA : m-クロロ過安息香酸

Me : メチル

ODS : オクタデシルシリル

PMB : パラメトキシベンジル

t-Bu : tert-ブチル

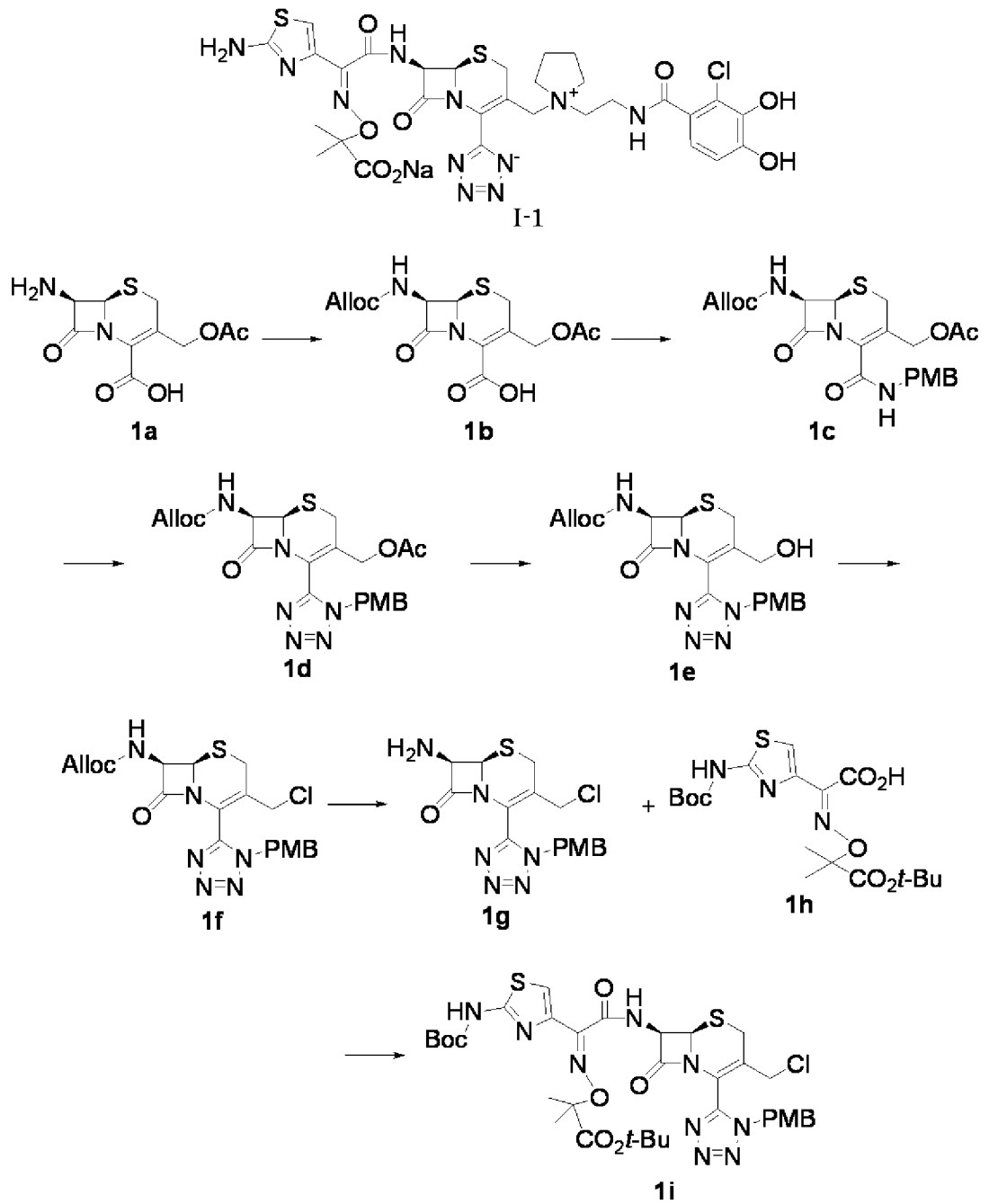
TFA : トリフルオロ酢酸

WSCD : N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイ
ミド

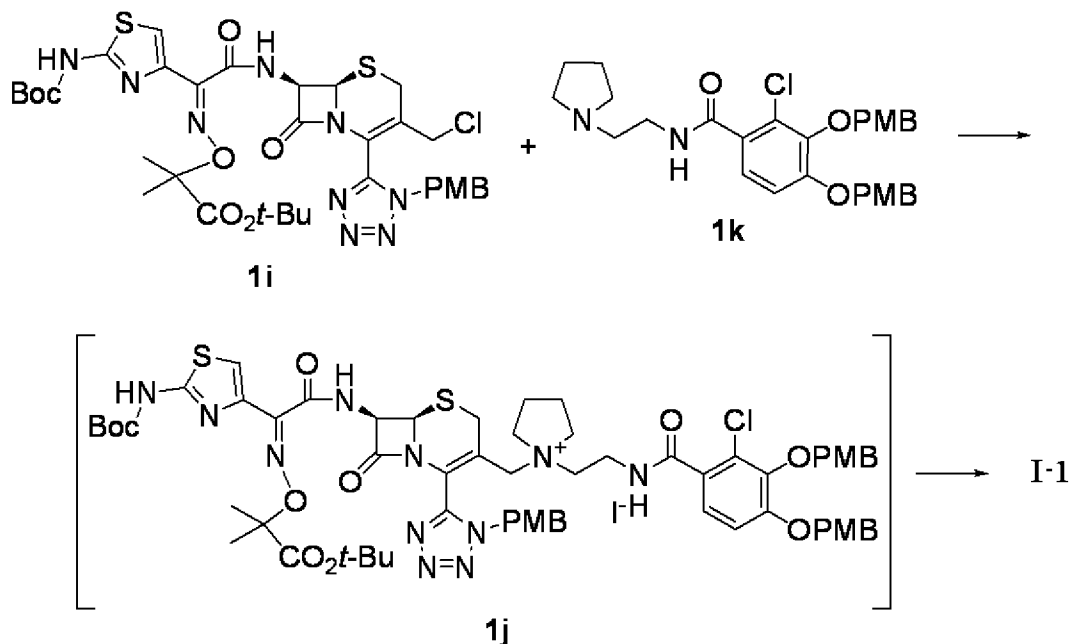
[0172] (実施例1)

化合物 I-1 の合成

[化99]



[化100]



[0173] 工程 (1) : 化合物 1 a → 化合物 1 b

化合物 1 a (54.5 g, 200 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (42.0 g, 500 mmol) を水 (1000 ml) / アセトン (400 ml) の混合液に溶解させた後、氷冷下、クロロギ酸アリル (25.6 ml, 240 mmol) を加えた。氷冷下で 30 分間攪拌した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水で抽出した。水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し化合物 1 b (66.39 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J = 8.73$ Hz), 5.97–5.85 (1H, m), 5.54 (1H, dd, $J = 8.73, 4.84$ Hz), 5.30 (1H, dd, $J = 17.23, 1.53$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J = 10.37, 1.53$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 4.84$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 12.73$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 12.73$ Hz), 4.53 (2H, d, $J = 5.19$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 18.07$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 18.07$ Hz), 2.03 (3H, s).

[0174] 工程 (2) : 化合物 1 b → 化合物 1 c

化合物 1 b (65.0 g, 182 mmol) を塩化メチレン (650 ml) に懸濁させた後、

氷冷下 1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン(29.0 ml, 219 mmol)を加え、氷冷下で30分間攪拌した。反応液を -60°C に冷却した後、4-メトキシベンジルアミン(59.6 ml, 456 mmol)の塩化メチレン(60 ml)溶液を滴下した。反応液に塩化メチレン(200 ml)を加えた後、 $-60^{\circ}\text{C}\sim-50^{\circ}\text{C}$ で10分間攪拌した。反応液を塩化メチレン/アセトニトリルで希釈し、有機層を塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶をろ取し、化合物 1 c (73.94 g, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.76 (1H, t, $J = 5.68$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 8.85$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.39$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.24$ Hz), 5.96-5.85 (1H, m), 5.40 (1H, dd, $J = 8.85, 4.80$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 17.23$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 10.37$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 4.80$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 12.58$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 12.58$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 5.68$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J = 14.83, 5.76$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 14.83, 5.76$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.56 (1H, d, $J = 17.62$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 17.62$ Hz), 2.02 (3H, s).

[0175] 工程 (3) : 化合物 1 c \rightarrow 化合物 1 d

化合物 1 c (39.0 g, 82 mmol)とピリジン(23.17 ml, 287 mmol)を塩化メチレン(400 ml)に懸濁させた後、氷冷下でトリホスゲン(12.17 g, 41 mmol)を加え、氷冷下で30分間攪拌した。氷冷下でトリメチルシリルアジド(12.17 g, 41 mmol)、メタノール(8.32 ml, 205 mmol)を加え、室温で一晩放置した。反応液を塩化メチレンで希釈し、有機層を塩酸、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、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、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。所望の化合物を含む画分を減圧下で濃縮し、化合物 1 d (21.29 g, 52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.47 (1H, d, $J = 8.85$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.54$

Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.54 Hz), 5.98–5.85 (1H, m), 5.61–5.56 (3H, m), 5.27–5.33 (2H, m), 5.20 (1H, d, J = 9.30 Hz), 4.54 (2H, d, J = 5.34 Hz), 4.31 (1H, d, J = 12.73 Hz), 4.18 (1H, d, J = 12.73 Hz), 3.74 (3H, s), 3.66 (1H, d, J = 18.00 Hz), 3.57 (1H, d, J = 18.00 Hz), 1.90 (3H, s).

[0176] 工程 (4) : 化合物 1 d → 化合物 1 e

化合物 1 d (21.29 g, 42.5 mmol) をテトラヒドロフラン (300 ml) に溶解させた後、3 mol/L 硫酸 (284 ml, 851 mmol) を加え、45°C で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、化合物 1 e (19.63 g, 101%) を得た。得られた化合物 1 e は精製せずそのまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.45 (1H, d, J = 9.00 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.62 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.62 Hz), 5.98–5.85 (1H, m), 5.52–5.48 (3H, m), 5.33–5.18 (3H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.34 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.19 Hz), 3.74 (3H, s), 3.55–3.60 (4H, m).

[0177] 工程 (5) : 化合物 1 e → 化合物 1 f

化合物 1 e (19.63 g, 42.8 mmol) とピリジン (5.18 ml, 64.2 mmol) を塩化メチレン (200 ml) に懸濁させた後、氷冷下トリホスゲン (5.08 g, 17.13 mmol) を加え、氷冷下 2 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、有機層を塩酸、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、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、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。所望の化合物を含むフラクションを減圧下で濃縮し、ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、化合物 1 f (9.15 g, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.48 (1H, d, J = 9.00 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.39 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.39 Hz), 5.97–5.85 (1H, m), 5.65–5.52 (3H, m), 5.32–5.27 (2H, m), 5.20 (1H, d, J = 10.37 Hz), 4.53 (2H, d, J = 4.88

Hz), 4.02 (1H, d, J = 11.82 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.82 Hz), 3.73–3.59 (5H, m).

[0178] 工程 (6) : 化合物 1 f → 化合物 1 g

化合物 1 f (9.15 g, 19.18 mmol) とジメドン (8.07 g, 57.6 mmol) を塩化メチレン (90 ml) に懸濁させた後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.108 g, 0.959 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、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。所望の化合物を含むフラクションを減圧下で濃縮し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶をろ取り化合物 1 g (4.89 g, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.21 (2H, d, J = 8.46 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.46 Hz), 5.60 (1H, d, J = 14.79 Hz), 5.49 (1H, d, J = 14.79 Hz), 5.19 (1H, d, J = 5.19 Hz), 4.82–4.74 (1H, m), 4.08 (1H, d, J = 12.12 Hz), 4.03 (1H, d, J = 12.12 Hz), 3.72 (3H, s), 3.67 (1H, d, J = 17.92 Hz), 3.57 (1H, d, J = 17.92 Hz), 2.38 (2H, d, J = 9.46 Hz).

[0179] 工程 (7) : 化合物 1 g + 化合物 1 h → 化合物 1 i

化合物 1 g (2.00 g, 5.09 mmol) と化合物 1 h (2.30 g, 5.35 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に溶解させた後、 -40°C に冷却した後ジクロロフェニルリン酸 (1.14 ml, 7.64 mmol) を加えた。次いでN-メチルモルホリン (1.68 ml, 15.27 mmol) を -40°C で滴下し、 -40°C ~ -30°C で2時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、0.2mol/L 塩酸、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、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、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。所望の化合物を含むフラクションを減圧下で濃縮し、化合物 1 i (3.54 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38 (1H, d, J = 8.66 Hz), 8.19 (1H, br s), 7.31 (1

H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.69 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.69 Hz), 5.91 (1H, dd, J = 8.66, 4.99 Hz), 5.62 (1H, d, J = 15.10 Hz), 5.44 (1H, d, J = 15.10 Hz), 5.00 (1H, d, J = 4.99 Hz), 3.96 (1H, d, J = 12.20 Hz), 3.78 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 12.20 Hz), 3.64 (1H, d, J = 18.00 Hz), 3.39 (1H, d, J = 18.00 Hz), 1.63 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.53 (9H, s), 1.39 (9H, s).

[0180] 工程 (8) : 化合物 1 i + 化合物 1 k → 化合物 1 - 1

化合物 1 i (1.61 g, 2.00 mmol) のジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (600 mg, 4.00 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。0°C まで冷却した後、化合物 1 k (1.05 g, 2.00 mmol) を加えた後、0~10°C で 5 時間攪拌した。反応混合物を予め氷冷したチオ硫酸ナトリウム (2 g) を含む 5% 食塩水 (40 mL) にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取り、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物 1 j を淡黄色固体として得た。得られた化合物 1 j は精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物 1 j 全量を塩化メチレン (20 mL) に溶解し、-40°C まで冷却した後、アニソール (3.28 mL, 30.0 mmol) と 2 mol/L 塩化アルミニウム/ニトロメタン溶液 (15.00 mL, 30.0 mmol) を順に加え、0°C で 1 時間攪拌した。反応液を水、2 mol/L 塩酸水溶液、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層に HP20-SS 樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液を ODS カラムクロマトグラフィに付し、20 mmol/L 塩酸/アセトニトリルで溶離させた。所望の化合物を含むフラクションに HP20-SS 樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液を HP20-SS カラムクロマトグラフィに付し、水/アセトニトリルで溶離させた。得られた目的化合物の溶液に 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を pH=6.0 まで加えた後、ドライアイス を 1 欠片 加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物 1 - 1 を白色粉末として得た。

収量 627.7 mg, (35%)

¹H-NMR (D₂O) δ: 6.95 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.91 (1H, d

, J = 4.96 Hz), 5.58 (1H, d, J = 4.96 Hz), 4.13 (2H, t, J = 16.78 Hz), 3.77 (1H, d, J = 17.23 Hz), 3.58–3.34 (8H, m), 1.95–2.14 (3H, m), 1.51 (3H, s), 1.48 (3H, s).

元素分析 : C₃₀H₃₃ClN₁₁O₈S₂Na(H₂O)_{4.8}

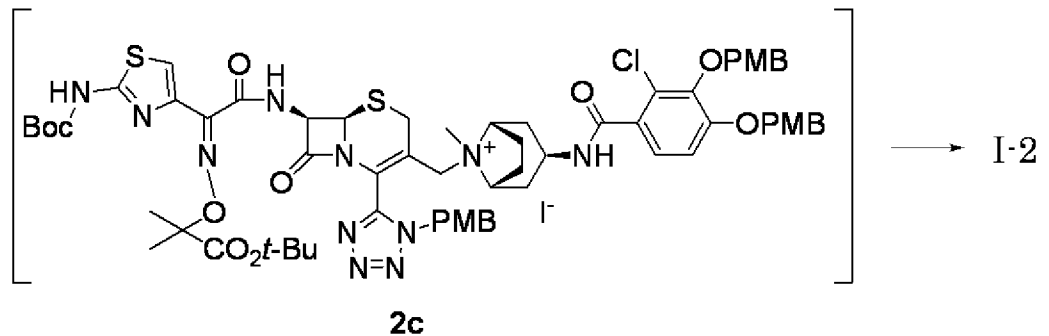
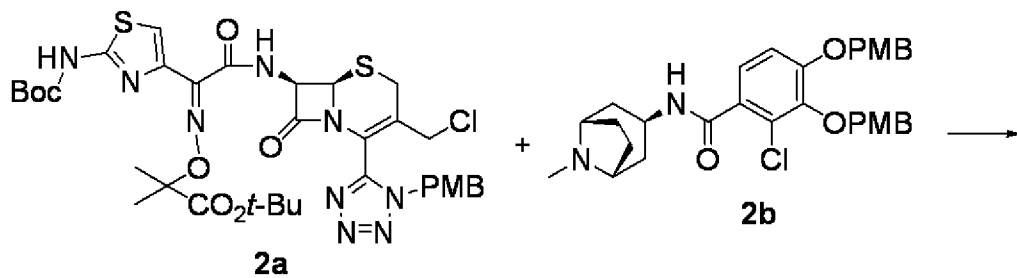
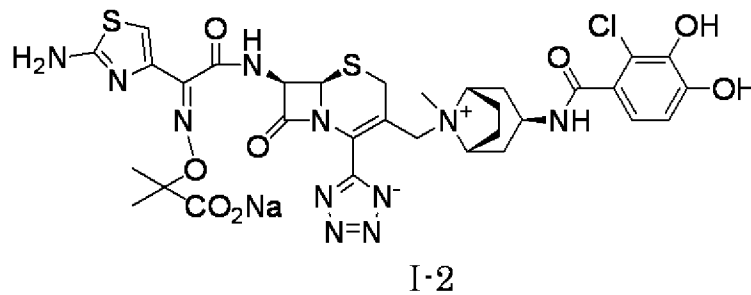
計算値 : C, 40.73; H, 4.85; Cl, 4.01; N, 17.42; S, 7.25; Na, 2.60 (%)

実験値 : C, 40.72; H, 4.75; Cl, 3.79; N, 17.53; S, 6.99; Na, 2.70 (%)

[0181] (実施例 2)

化合物 I-2 の合成

[化101]



[0182] 工程 (1) 化合物 2 a + 化合物 2 b → 化合物 I-2

化合物 2 a (804 mg, 1.00 mmol) と化合物 2 b (551 mg, 1.00 mmol) を用いて、化合物 I-1 の合成の工程 (8) と同様にして、化合物 I-2 を合成し

た。

収量 371.5 mg, (38%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.96 (1H, s), 6.85 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 5.04$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 5.04$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 14.44$ Hz), 4.19–4.01 (4H, m), 3.74 (1H, d, $J = 16.79$ Hz), 3.65–3.63 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.79–2.55 (2H, m), 2.37–2.01 (5H, m), 1.52 (3H, s), 1.49 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_{11}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_5 \cdot 1(\text{NaHCO}_3)0.16$

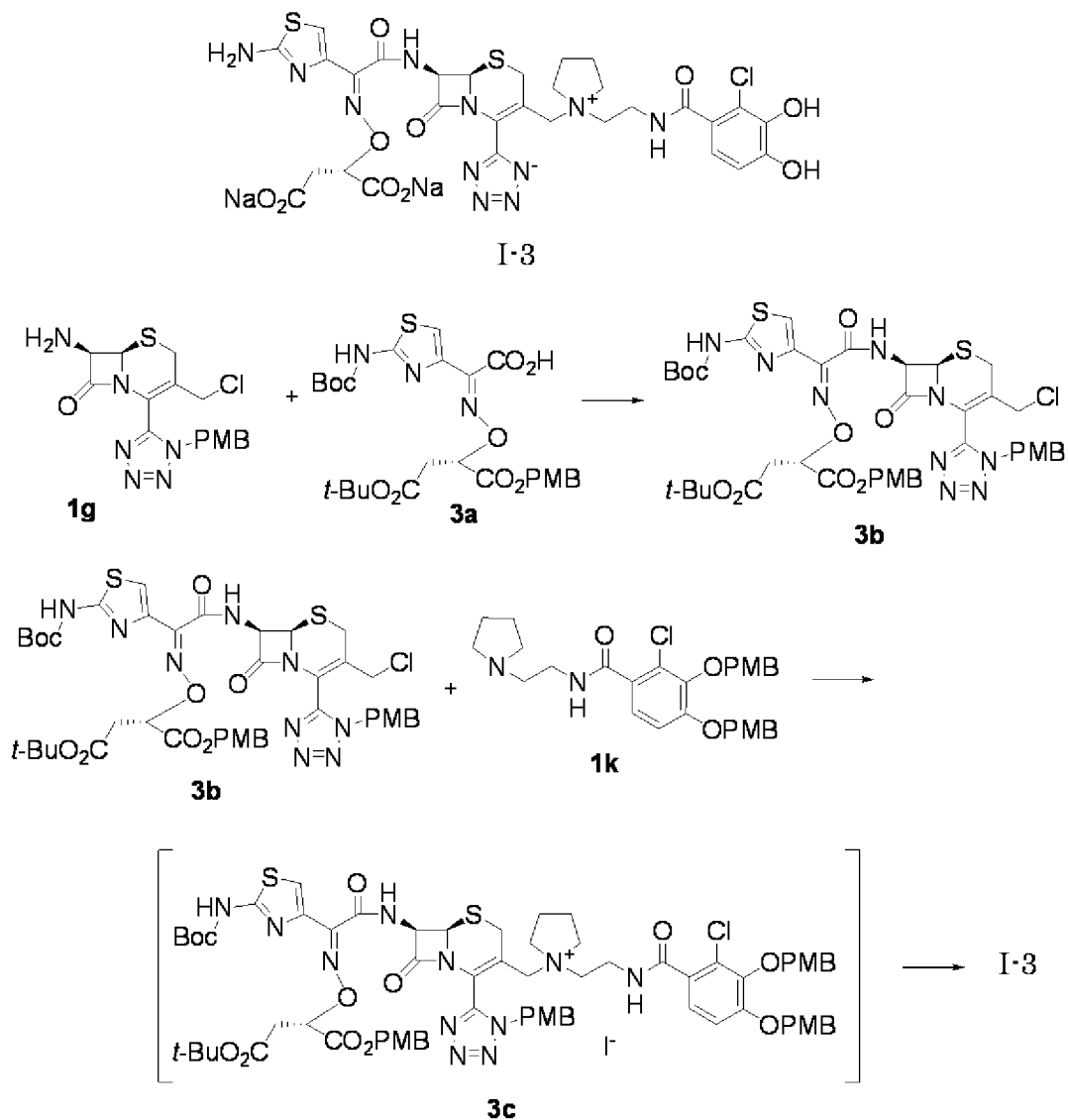
計算値: C, 41.55; H, 4.92; Cl, 3.81; N, 16.57; S, 6.90; Na, 2.87 (%)

実験値: C, 41.49; H, 5.00; Cl, 3.80; N, 16.74; S, 6.86; Na, 2.86 (%)

[0183] (実施例3)

化合物 I – 3 の合成

[化102]



[0184] 工程 (1) : 化合物 1 g + 化合物 3 a → 化合物 3 b

化合物 1 g (2.00 g, 5.09 mmol) と化合物 3 a (3.10 g, 5.35 mmol) を用いて、化合物 I-1 の合成の工程 (7) と同様にして、化合物 3 b を合成した。

収量 3.25 g, (67%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.37 (1H, d, J = 8.08 Hz), 8.07 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.19-7.15 (4H, m), 6.88-6.80 (4H, m), 5.79 (1H, dd, J = 8.08, 5.03 Hz), 5.63 (1H, d, J = 15.02 Hz), 5.46 (1H, d, J = 15.02 Hz), 5.37-5.32 (1H, m), 5.09-4.98 (3H, m), 3.92 (1H, d, J = 12.20 Hz), 3.79 (3H,

s), 3.78 (3H, s), 3.70-3.60 (2H, m), 3.36 (1H, d, J = 17.84 Hz), 2.79-2.82 (2H, m), 1.54 (9H, s), 1.39 (9H, s).

[0185] 工程 (2) : 化合物 3 b + 化合物 1 k → 化合物 I - 3

化合物 3 b (954 mg, 1.00 mmol) と化合物 1 k (525 mg, 1.00 mmol) を用いて、化合物 I - 1 の合成の工程 (8) と同様にして、化合物 I - 3 を合成した。

収量 262.5 g, (26%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.98 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.62 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.62 Hz), 5.85 (1H, d, J = 5.03 Hz), 5.55 (1H, d, J = 5.03 Hz), 4.99-4.88 (2H, m), 4.17 (1H, d, J = 14.03 Hz), 4.06 (1H, d, J = 16.93 Hz), 3.75 (1H, d, J = 16.93 Hz), 3.59-3.36 (8H, m), 2.73-2.70 (2H, m), 2.17-1.95 (3H, m), 1.55-1.46 (1H, m).

元素分析 : $\text{C}_{30}\text{H}_{30.2}\text{ClN}_{11}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_{1.8}(\text{H}_2\text{O})_{6.8}$

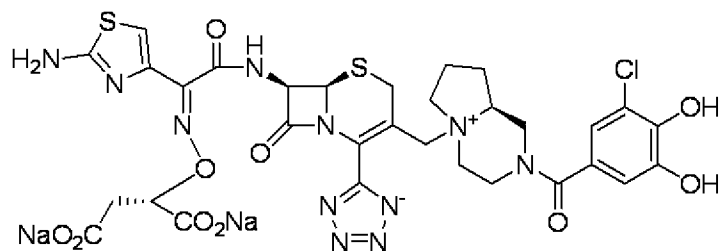
計算値 : C, 37.21; H, 4.56; Cl, 3.66; N, 15.91; S, 6.62; Na, 4.27 (%)

実験値 : C, 37.26; H, 4.42; Cl, 3.66; N, 15.86; S, 6.49; Na, 4.34 (%)

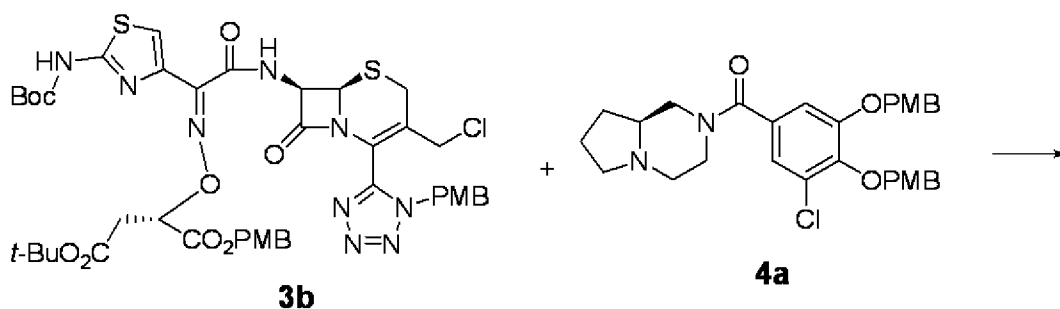
[0186] (実施例 4)

化合物 I - 4 の合成

[化103]

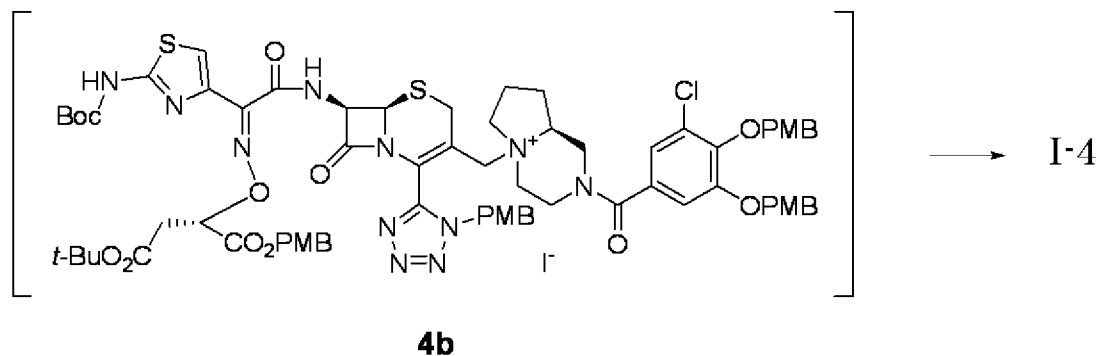


I-4



3b

4a



4b

I-4

[0187] 工程 (1) : 化合物 3 b + 化合物 4 a → 化合物 I - 4

化合物 3 b (954 mg, 1.00 mmol) と化合物 4 a (537 mg, 1.00 mmol) を用いて、化合物 I - 1 の合成の工程 (8) と同様にして、化合物 I - 4 を合成した。

収量 381.7 g, (37%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.05 (1H, br s), 6.98 (1H, s), 6.88 (1H, br s), 5.85 (1H, d, $J = 4.80$ Hz), 5.54 (1H, d, $J = 4.80$ Hz), 4.99–4.90 (2H, m), 4.31 (1H, d, $J = 14.34$ Hz), 4.06–3.11 (11H, m), 2.77–2.65 (2H, m), 2.23–1.82 (3H, m), 1.39–1.56 (1H, m).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{30.2}\text{ClN}_{11}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_{1.8}(\text{H}_2\text{O})_6.5$

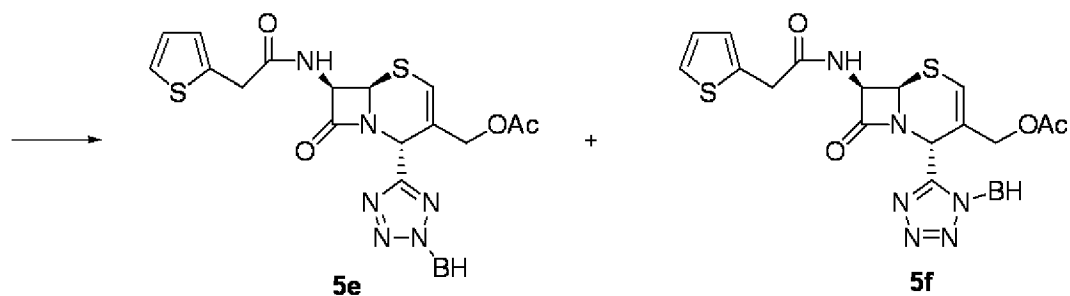
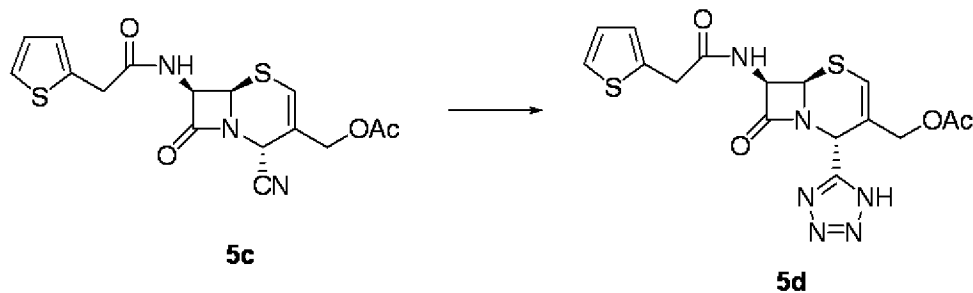
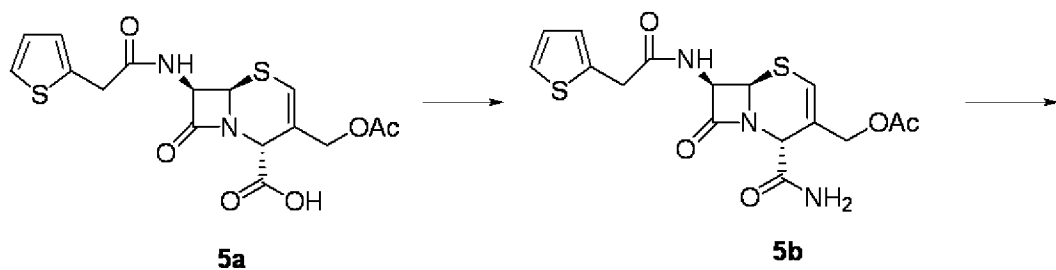
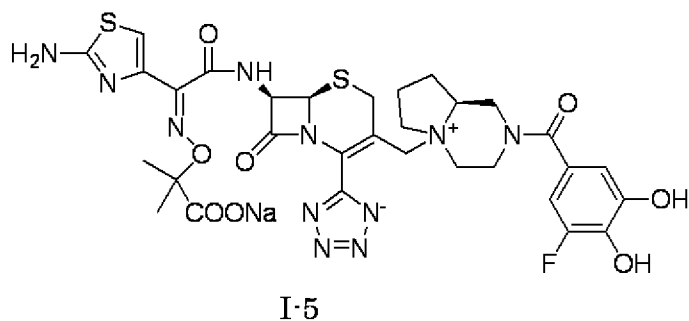
計算値 : C, 38.19; H, 4.47; Cl, 3.64; N, 15.80; S, 6.58; Na, 4.24 (%)

実験値 : C, 38.18; H, 4.34; Cl, 3.71; N, 15.84; S, 6.43; Na, 4.24 (%)

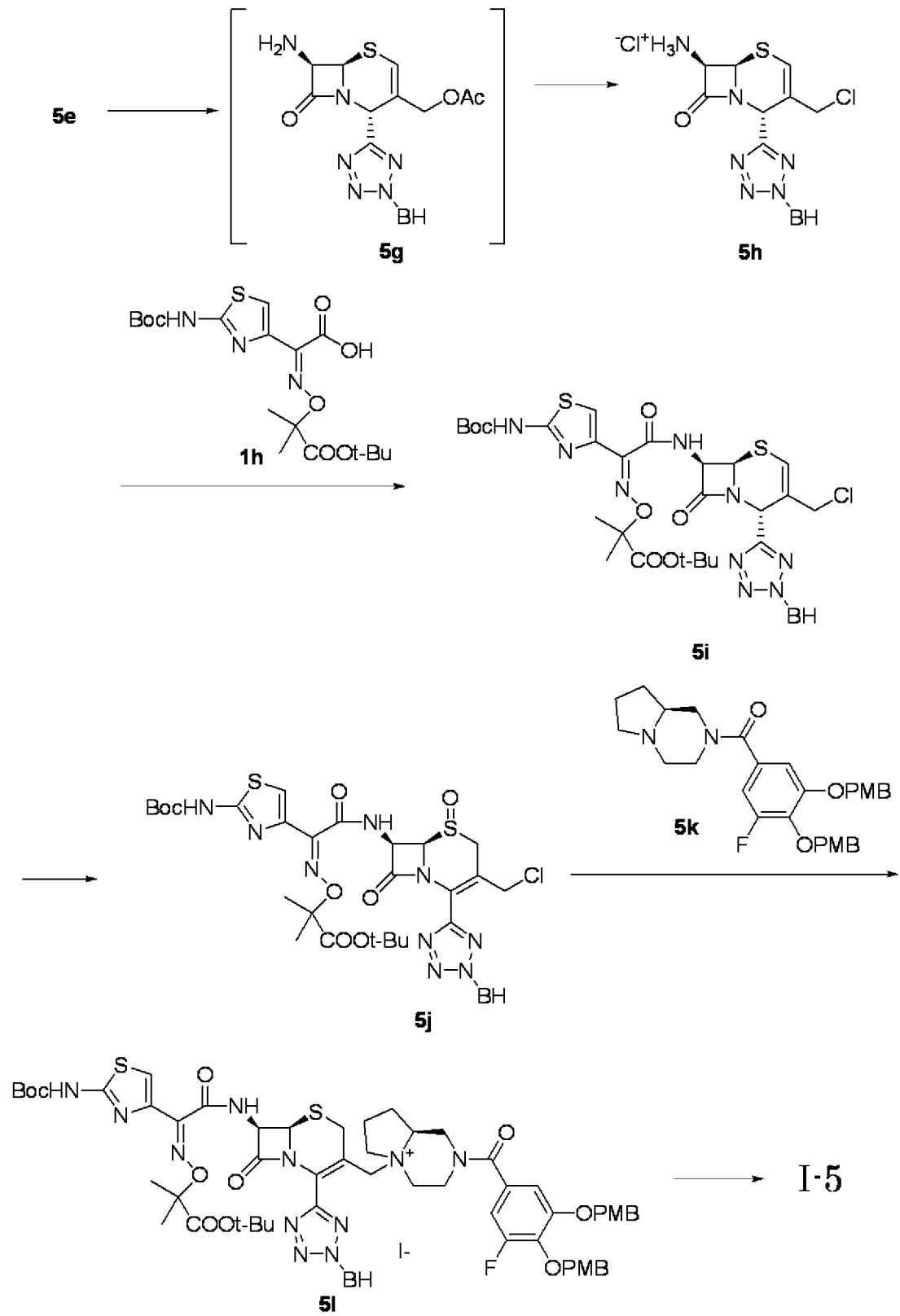
[0188] (実施例 5)

化合物 I - 5 の合成

[化104]



[化105]



[0189] 工程 (1) : 化合物 5 a → 化合物 5 b

既知化合物 5 a (100mg, 0.252mmol) を1,4-ジオキサン (1mL) に溶解させ、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.076mL, 0.328mmol)、炭酸アンモニウム (30.3mg, 0.315mmol)、次いでピリジン(0.010mL, 0.126mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に精製水を加え、水層から酢酸エチル-テトラヒドロフラン混液で抽出した。有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄して化合物 5 b を白色固体として得た。(収量75mg, 収率75%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.20 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.36 (1H, dt, $J = 5.0, 1.1$ Hz), 6.97-6.89 (2H, m), 6.72 (1H, s), 5.43 (1H, dd, $J = 7.5, 3.7$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 4.90 (1H, s), 4.64 (2H, dd, $J = 18.1, 12.7$ Hz), 3.76 (2H, s), 2.02 (3H, s).

[0190] 工程 (2) : 化合物 5 b \rightarrow 化合物 5 c

化合物 5 b (13.2g, 33.4mmol) をテトラヒドロフラン (135mL) にけん濁させ、 -20°C に冷却した。溶液にピリジン (8.11mL, 100mmol) 及び無水トリフルオロ酢酸 (7.06mL, 50.1mmol) を加え、 -20°C で30分間攪拌した。反応液に精製水を加え、水層から酢酸エチルを用い抽出した。有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し化合物 5 c を橙色泡状物質として得た。(収量13.88g, 定量的)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29-7.25 (1H, m), 7.02-6.97 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.87 (2H, s), 2.09 (3H, s).

[0191] 工程 (3) : 化合物 5 c \rightarrow 化合物 5 d

化合物 5 c (273mg, 0.723mmol) を1,4-ジオキサンに溶解させ、トリメチルシリルアジド (0.192mL, 1.447mmol)、次いでジブチルスズオキサイド (1

8.01mg, 0.072mmol) を加え90°Cで1時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣に精製水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し化合物 5 d を得た。(収量169.2mg, 収率56%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz), 6.97–6.85 (3H, m), 5.90 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.44 (1H, dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.77 (2H, s), 1.90 (3H, s).

[0192] 工程 (4) : 化合物 5 d \rightarrow 化合物 5 e

化合物 5 d (85mg, 0.243mmol) をテトラヒドロフラン (1mL) に溶解させ、ジフェニルジアゾメタン (47.1mg, 0.243mmol) を加え3時間30分間攪拌した。さらに、ジフェニルジアゾメタン (11.8mg, 0.606mmol) を加え35分間攪拌した。反応液を減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物 5 e (収量72mg, 収率61%) と化合物 5 f を得た。ジフェニルメチル基の位置については $^1\text{H NMR}$ の核オーバーハウザー効果により決定した。

化合物 5 e less polar one

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41–7.12 (13H, m), 7.03–6.91 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.37 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.80 (1H, s), 5.64 (1H, dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.86 (2H, s), 1.89 (3H, s).

化合物 5 f more polar one

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42–7.33 (5H, m), 7.28–7.18 (4H, m), 7.13 (2H, dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz), 7.02–6.95 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 5.01 (1H, dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 4$

.0 Hz), 4.51 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.82 (2H, s), 1.80 (3H, s).

[0193] 工程 (5) : 化合物 5 e → 化合物 5 h

五塩化リン (1.249g, 6.00mmol) を塩化メチレン (15mL) にけん濁させ、0°Cに冷却した。そのけん濁液にピリジン (0.53mL, 6.60mmol)、次いで化合物 5 e (1.689g, 3.00mmol) を加え、0°Cで40分間攪拌した後、室温に昇温し、数分間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、メタノール (13.3mL, 328mmol) を一気に加え、室温に昇温した。反応液に精製水 (130mL) を加え、水層から塩化メチレンで抽出した。

塩化メチレン層を重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、有機層に4mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 (2.25mL, 9mmol) を加え、室温で3時間15分間攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、化合物 5 h をゼリー状物質として得た。(収量2.02g, 収率142%) 化合物 5 h をアセトニトリルにけん濁させ、スパーテルで壁面をこすることで化合物 5 h の種結晶を得た。

別途、五塩化リン (9.12g, 43.8mmol) を塩化メチレン (130mL) にけん濁させ、0°Cに冷却した。そのけん濁液にピリジン (3.90mL, 48.2mmol)、次いで化合物 5 e (12.8g, 21.9mmol) を加え、室温で45分間攪拌した。反応液を-40°Cに冷却し、メタノール (13.3mL, 328mmol) を一気に加え、室温に昇温した。反応液に精製水 (130mL) を加え、水層から塩化メチレンで抽出した。

塩化メチレン層を重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、有機層に4mol/L 塩酸-ジオキサン溶液 (27.4mL, 109mmol) を加え、室温で3時間15分間攪拌した。反応液に1,4-ジオキサン (150mL) を加え、減圧下溶媒を留去し、全量を約30mLとした。得られた溶液にアセトニトリルを100mL加え、上記の化合物 5 h の種結晶を加え室温で攪拌した。析出した結晶をろ取し、化合物 5 h を得た。(収量7.92g, 収率73%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.82 (2H, br s), 7.72 (1H, s), 7.45-7.26 (11H, m)

, 7.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.19 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.94 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.48 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.16 (1H, d, J = 11.8 Hz).

[0194] 工程 (6) : 化合物 5 h → 化合物 5 i

化合物 5 h を塩化エチレン (40mL) にけん濁させ、 -40°C に冷却した。けん濁液に化合物 1 h (3.54g, 8.24mmol) を加え、フェニルリン酸ジクロライド (1.85mL, 12.36mmol) を加え、N-メチルモルホリン (3.62mL, 33.0mmol) を滴下し、 -40°C で30分間攪拌した。反応液に精製水を加え、水層から酢酸エチルを用い抽出した。得られた有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去し、化合物 5 i を得た。(収量7.8g, 定量的)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41–7.15 (16H, m), 6.46 (1H, s), 5.99 (1H, s), 5.79 (1H, dd, J = 8.5, 4.0 Hz), 5.37 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.29 (1H, s), 4.15–4.01 (2H, m), 1.63 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.52 (9H, s), 1.42 (9H, s).

[0195] 工程 (7) : 化合物 5 i → 化合物 5 j

化合物 5 i (2.30g, 2.7mmol) を塩化メチレン (25mL) に溶解させ、 -40°C に冷却した。その溶液にm-クロロ過安息香酸 (788mg, 2.97mmol) を加え、 -40°C で1時間15分間攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンを減圧下留去した。濃縮液から酢酸エチルで抽出し、有機層を重曹水、精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し化合物 5 j を得た。(収量1.41g, 収率60%)

化合物 5 j をエタノールにけん濁させ、スパーテルで壁面に刺激を与えることで結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (1H, br s), 7.90 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.39–7.18 (20H, m), 6.29 (1H, dd, J = 9.7, 5.0 Hz), 5.13 (1H, d, J = 12.4 Hz)

, 4.73 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.29 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.90 (1H, d, J = 19.0 Hz), 3.50 (1H, d, J = 19.0 Hz), 1.59 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.56 (9H, s), 1.38 (10H, s).

[0196] 工程 (8) : 化合物 5 j → 化合物 5 l → 化合物 l-5

化合物 5 j (0.866g, 1.00mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3.0mL) に溶解し、10°C に冷却した後、ヨウ化ナトリウム (0.3g, 2.00mmol) および化合物 5 k (521mg, 1.00mmol) を加え同じ温度で3時間35分間攪拌し、4°C で終夜静置した。反応液に N,N-ジメチルホルムアミド (3.0mL) を加え、-40°C に冷却し、三臭化リンを加え、-40°C で30分間攪拌した。反応液を5%食塩水に注加し、析出した残渣をろ取し、減圧下乾燥し化合物 5 l を粉末として得た。

化合物 5 l をジクロロメタン (15mL) に溶解し-40°C に冷却し、アニソール (1.09mL, 10mol)、2mol/L塩化アルミニウム ニトロメタン溶液 (5mL, 10mmol) を加え、0°C で50分間攪拌した。反応液に精製水 (30mL)、ジイソプロピルエーテル (50mL) を加えた。反応液にアセトニトリル、2mol/L 塩酸を加え、析出物を溶解させた後、水層を分離した。有機層を水/アセトニトリル/希塩酸混液で抽出し、合わせた水層に HP20SS を加えて濃縮した。濃縮した懸濁液を HP20SS/ODS カラムクロマトグラフィーに付し、水-アセトニトリルで溶離した目的物を含む分画に 0.2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、pH を 5.3 に調整した。減圧濃縮し、濃縮液を凍結乾燥することによって化合物 l-5 を粉末として得た。(収量 378mg, 収率 48%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.96 (1H, s), 6.90-6.74 (2H, m), 5.91 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.58 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.97-4.90 (1H, m), 4.26 (1H, t, J = 12.7 Hz), 4.13-3.84 (2H, m), 3.82-3.42 (6H, m), 3.36-3.21 (1H, m), 2.25-1.79 (3H, br m), 1.52 (3H, s), 1.46 (3H, s). 元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{FN}_{11}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_4 \cdot 2$

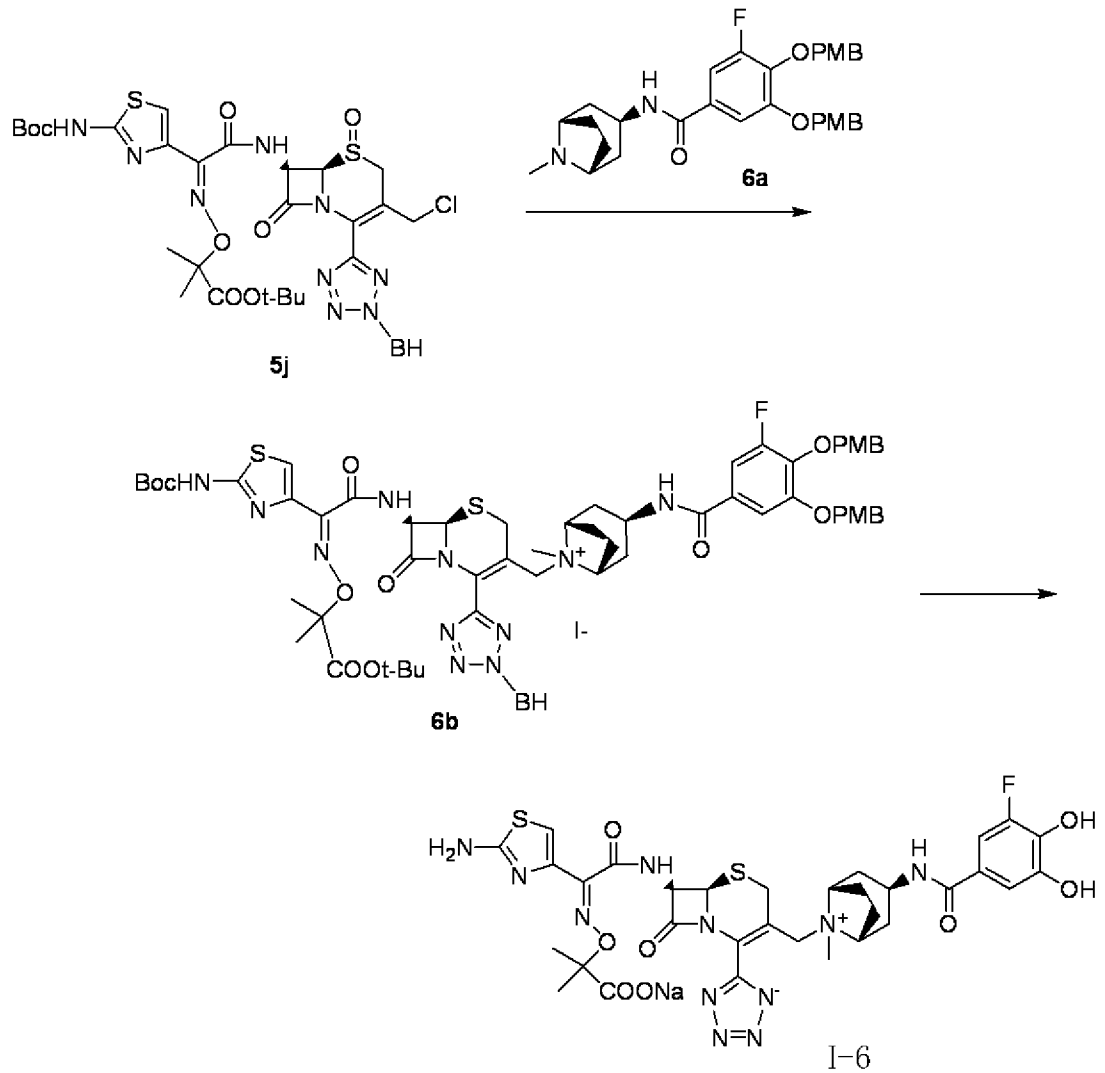
計算値: C, 42.66; H, 4.65; N, 17.96; S, 7.46; ;Na, 2.88; F, 2.09 (%)

実測値: C, 42.82; H, 4.80; N, 17.72; S, 7.38; Na, 2.64; F, 2.19 (%)

[0197] (実施例 6)

化合物 I - 6 の合成

[化106]



[0198] 工程 (1) : 化合物 5 j → 化合物 6 b → 化合物 I - 6

化合物 5 j (0.866mg, 1mmol) と化合物 6 a (535mg, 1mmol) より、化合物 I - 5 の合成の工程 (8) と同様の方法を用い、化合物 I - 6 を得た。(収量 237mg, 収率 29%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.12–7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.66–4.60 (1H, m), 4.22–3.98 (5H, m), 3.74 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.63 (1H, br s), 2.94 (3H, s), 2.83–2.54 (3H, m), 2.38–2.33 (3H, m), 2.22–1.93 (3H, m), 1.52 (6H, s), 1.50 (6H, s).

元素分析：C₃₂H₃₅FN₁₁O₈S₂Na(H₂O)_{5.1}

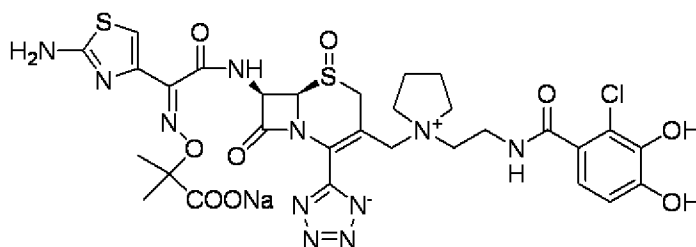
計算値：C, 42.66; H, 4.65; N, 17.96; S, 7.46; ;Na, 2.88; F, 2.09 (%)

実測値：C, 42.82; H, 4.80; N, 17.72; S, 7.38; Na, 2.64; F, 2.19 (%)

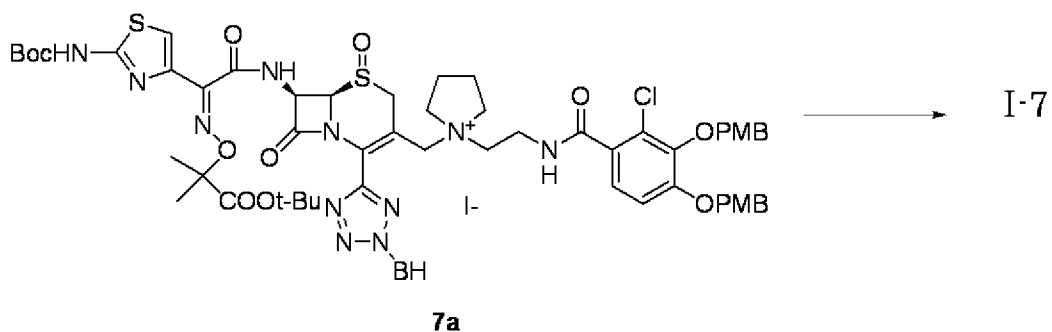
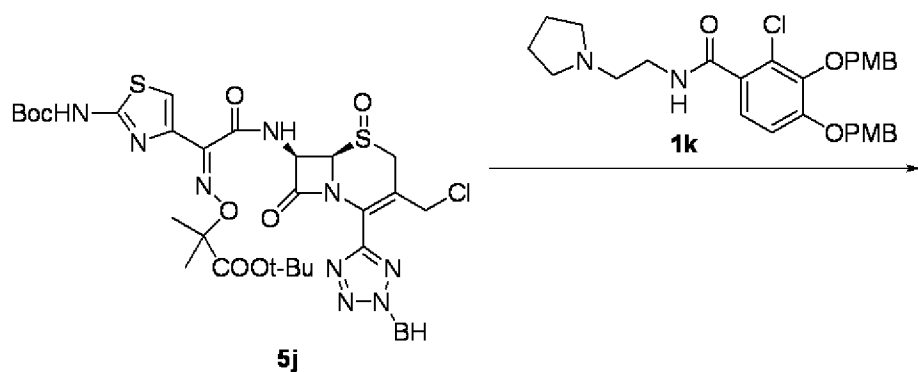
[0199] (実施例 7)

化合物 I-7 の合成

[化107]



I-7



化合物 5 j (0.866g, 1.00mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3.0mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (0.3g, 2.00mmol)、化合物 1 k (525mg, 1.00mmol) を加え 10℃で終夜攪拌した。反応液に精製水を加え、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

グネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下除去し、化合物 7 a を得た。

化合物 7 a をジクロロメタン (15mL) に溶解し-40°Cに冷却し、アニソール (1.09mL, 10mol)、2mol/L塩化アルミニウム ニトロメタン溶液 (5mL, 10mmol) を加え、0°Cで50分間攪拌した。反応液に精製水(30mL)、ジイソプロピルエーテル(50mL)を加えた。反応液にアセトニトリル、2mol/L 塩酸を加え、析出物を溶解させた後、水層を分離した。有機層を水/アセトニトリル/希塩酸混液で抽出し、合わせた水層にHP20SSを加えて濃縮した。濃縮した懸濁液を逆相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目的物を含む分画に0.2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いてNa塩とし、減圧濃縮し、濃縮液を凍結乾燥することによって化合物 1-7 を粉末として得た。

(収量177mg, 収率22%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.02-6.84 (3H, m), 6.19-6.16 (1H, m), 5.38-5.35 (1H, m), 5.17 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 4.08-4.03 (2H, m), 3.54-3.34 (6H, m), 2.11 (4H, br s), 1.53 (3H, s), 1.50 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_{11}\text{O}_9\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_{5.9}$

計算値: C, 38.97; H, 4.75; N, 17.01; S, 7.05; ;Na, 2.70; Cl, 3.71 (%)

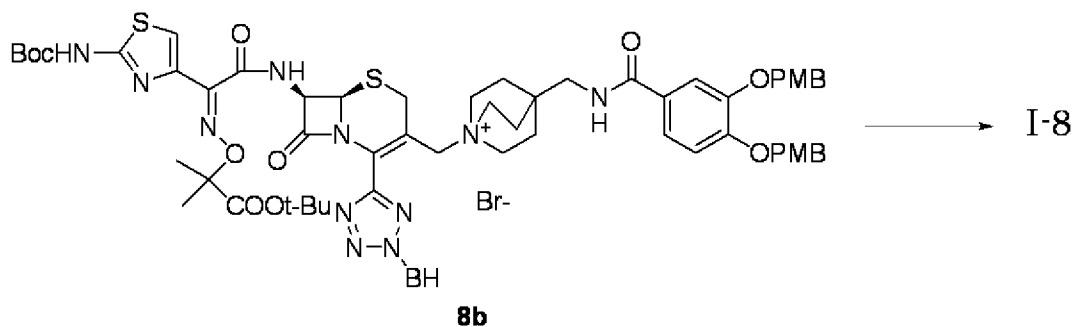
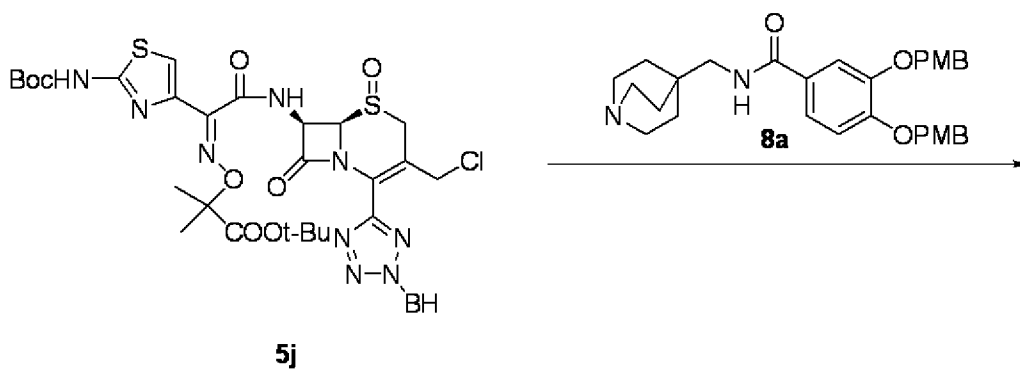
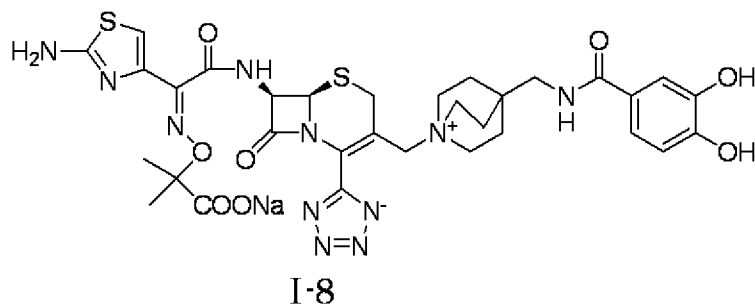
実測値: C, 39.14; H, 4.91; N, 16.74; S, 6.97; Na, 2.50; Cl, 3.85 (%)

MS(M+H)=792.33

[0200] (実施例 8)

化合物 1-8 の合成

[化108]



化合物 5 j (0.693mg, 0.8mmol)、化合物 8 a (413mg, 1mmol) と臭化ナトリウム (165mg, 1.6mmol) より、化合物 I-5 の合成の工程 (8) と同様の方法を用い、化合物 I-8 を得た。(収量284mg, 収率45)

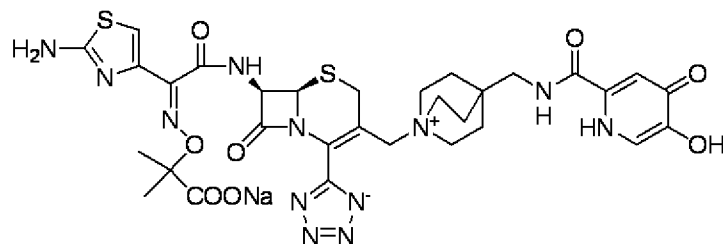
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.27–7.26 (1H, m), 7.25–7.21 (1H, m), 6.97 (1H, s), 6.94 (1H, s), 5.88 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.42–3.22 (5H, br m), 3.18–2.99 (3H, br m), 1.79 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.51 (3H, s), 1.49 (3H, s).

MS ($m+1$) = 768.36

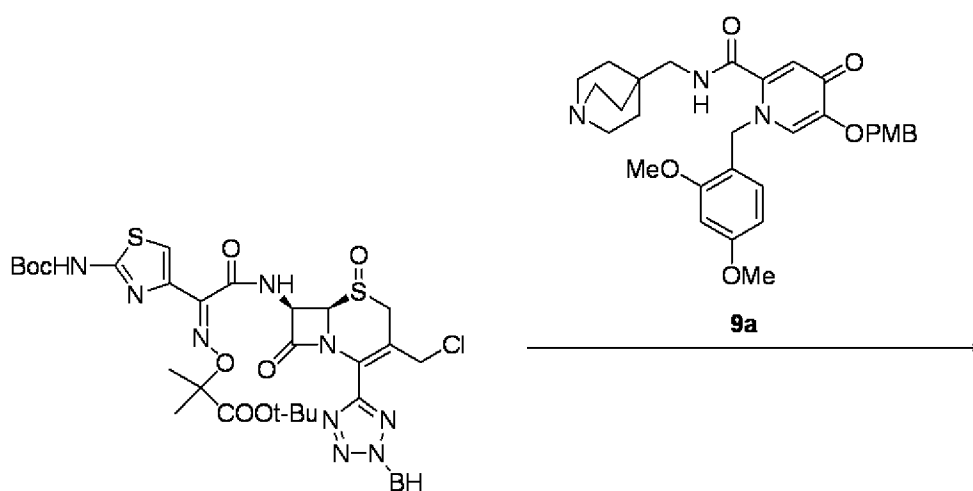
[0201] (実施例9)

化合物 I-9 の合成

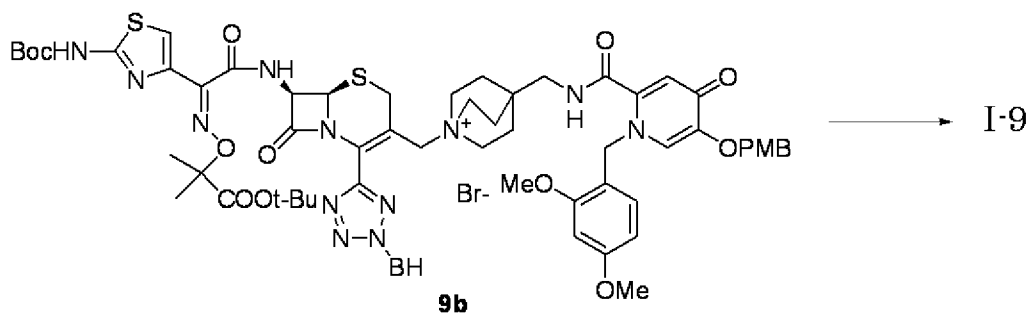
[化109]



I-9



5j



9b

化合物 5 j (0.693mg, 0.8mmol)、化合物 9 a (438mg, 1mmol) と臭化ナトリウム (165mg, 1.6mmol) より、化合物 I-5 の合成の工程 (8) と同様の方法を用い、化合物 I-9 を得た。(収量249mg, 収率39%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.76 (1H, s), 7.08 (1H, s), 6.96 (1H, s), 5.90 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 3.43–3.29 (5H, br m), 3.18–3.04 (3H, br m), 1.91–1.76 (6H,

br m), 1.52 (3H, s), 1.49 (3H, s).

元素分析 : C₃₁H₃₅N₁₂O₈S₂Na(H₂O)_{5.8}

計算値 : C, 41.59; H, 5.11; N, 18.75; S, 7.14; ;Na, 2.66(%)

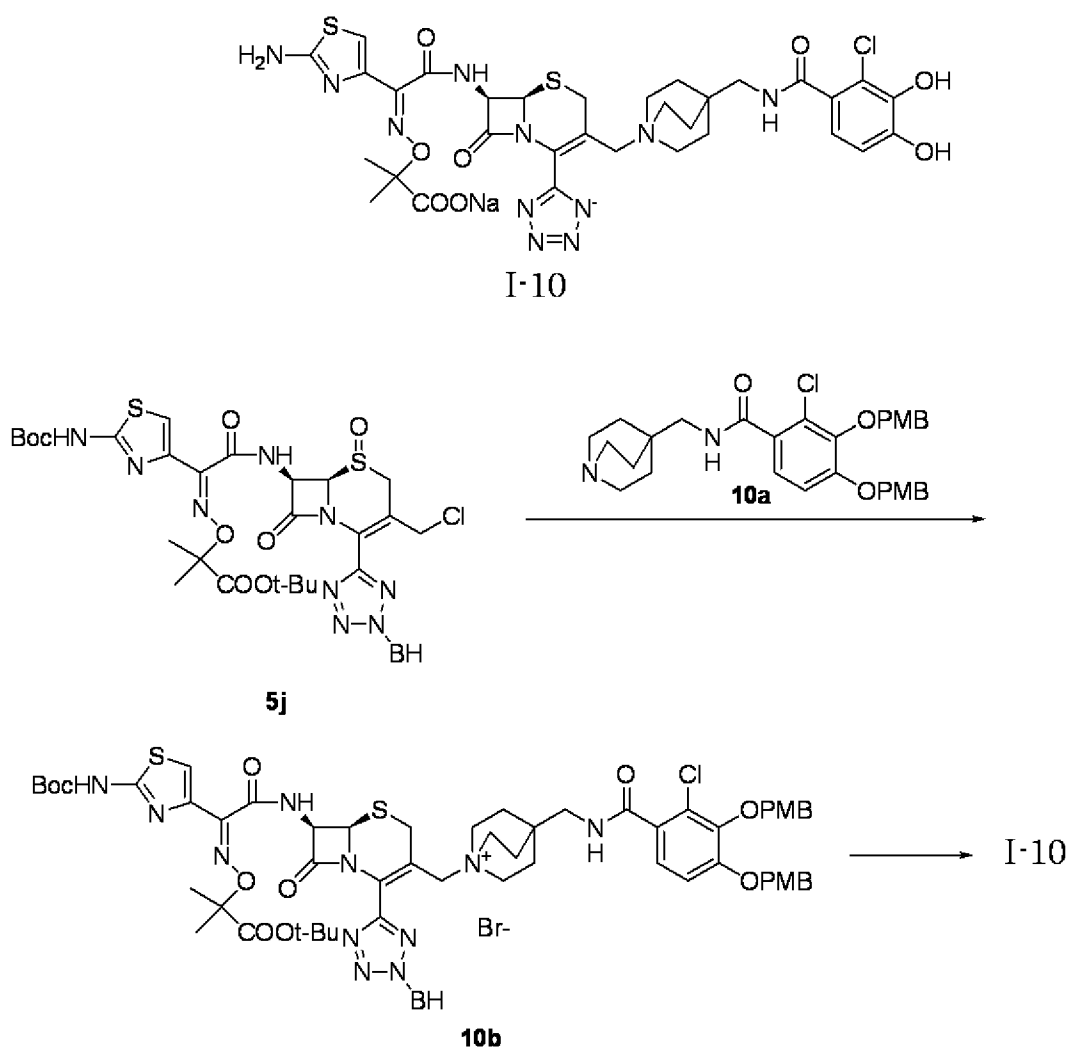
実測値 : C, 41.59; H, 5.25; N, 18.77; S, 7.16; Na, 2.57(%)

MS(M+H)=769.35

[0202] (実施例 10)

化合物 I-10 の合成

[化110]



化合物 5 j (0.693mg, 0.8mmol)、化合物 10 a (441mg, 1mmol) と臭化ナトリウム (165mg, 1.6mmol) より、化合物 I-5 の合成の工程 (8) と同様の方法を用い、化合物 I-10 を得た。(収量348mg, 収率53%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.95 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.43–3.30 (3H, br m), 3.28 (2H, s), 3.20–3.02 (3H, br m), 1.90–1.76 (6H, br m), 1.52 (3H, s), 1.49 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_{11}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_{5.7}$

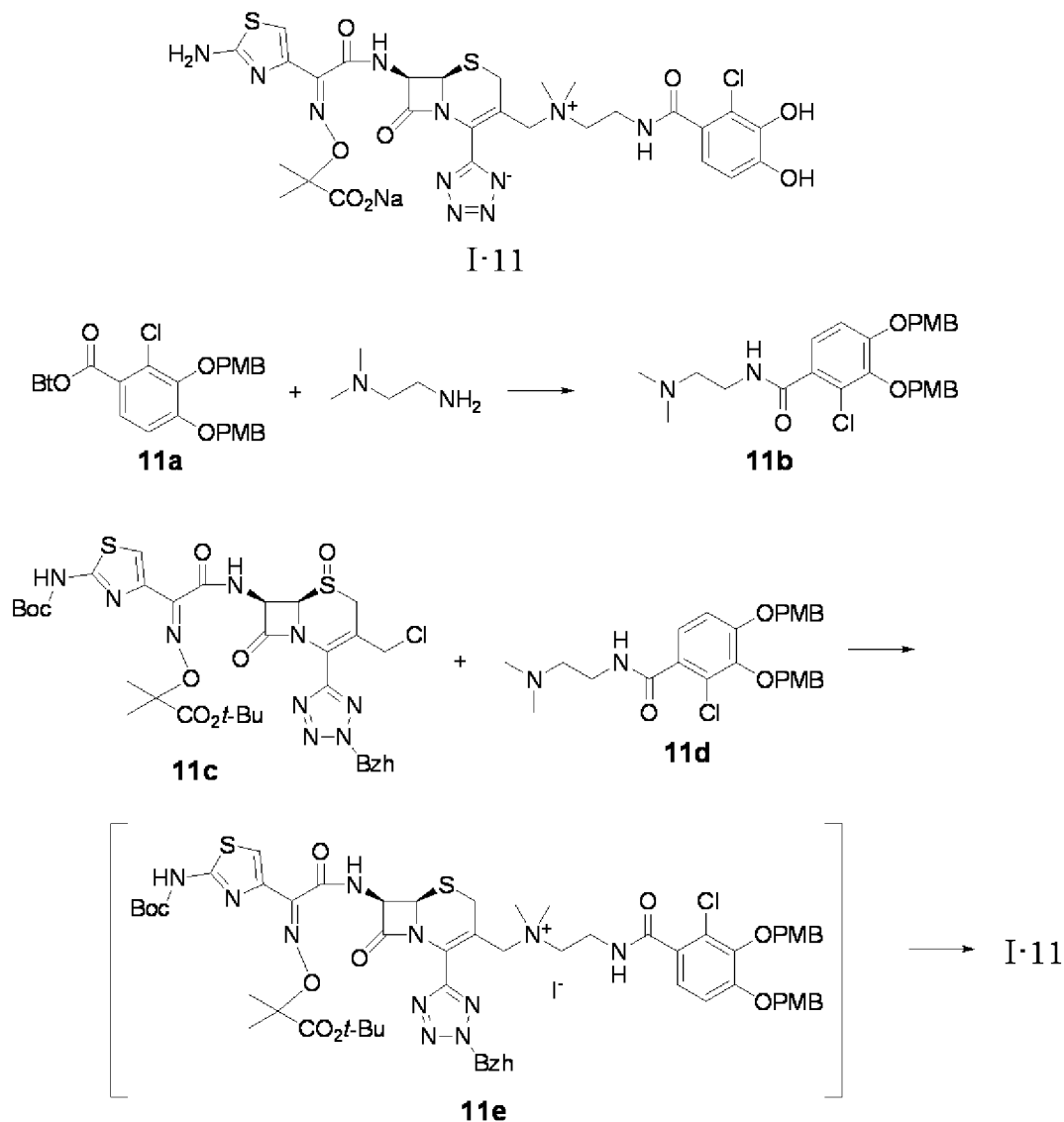
計算値: C, 41.42; H, 4.91; N, 16.56; S, 6.96; ;Na, 2.54; Cl, 4.19 (%)

実測値: C, 41.46; H, 5.05; N, 16.62; S, 6.92; Na, 2.48; Cl, 3.82 (%)

[0203] (実施例 1 1)

化合物 I – 1 1 の合成

[化111]

[0204] 工程 (1) : 化合物 11 a \rightarrow 化合物 11 b

化合物 11 a (2.73 g, 5.00 mmol) を塩化メチレン (300 ml) に溶解させた後、氷冷下で N,N-エチレンジアミン (655 μ L, 6.00 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え析出した結晶をろ取して化合物 11 b (2.25 g, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (1H, d, $J = 8.56$ Hz), 7.36–7.33 (4H, m), 6.94–6.90 (3H, m), 6.86–6.81 (3H, m), 5.07 (2H, s), 4.95 (2H, s), 3.83 (3H

, s), 3.80 (3H, s), 3.49-3.54 (2H, m), 2.51 (2H, t, J = 5.96 Hz), 2.25 (6H, s).

[0205] 工程 (2) : 化合物 11c + 化合物 11d → 化合物 I-11

化合物 11c (693 mg, 0.80 mmol) のジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (240 mg, 1.60 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。0°C まで冷却した後、化合物 11d (439 mg, 0.88 mmol) を加え 0~10°C で6時間攪拌した。ジメチルホルムアミド (4.5 mL) を加えた後、-40°C に冷却し、三臭化リン (151 μ L, 1.60 mmol) を加え、-40°C で30分間攪拌した。反応混合物を予め氷冷したチオ硫酸ナトリウム (1 g) を含む5%食塩水にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取り、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物 11e を白色固体として得た。得られた化合物 11e は精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物 11e 全量を塩化メチレン (10 mL) に溶かし、-40°C まで冷却した後、アニソール (1.97 mL, 18.0 mmol) と 2mol/L 塩化アルミニウム/ニトロメタン溶液 (6.00 mL, 12.0 mmol) を順に加え、0°C で1時間攪拌した。反応液を水、2mol/L 塩酸水溶液、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層に HP20-SS 樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液を ODS カラムクロマトグラフィにより精製した。得られた目的化合物の溶液に 0.2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を pH=6.0 まで加えた後、ドライアイス を1欠片加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物 I-11 を白色粉末として得た。

収量 440.2 mg, (61%)

¹H-NMR (D₂O) δ : 6.95-6.90 (3H, m), 5.91 (1H, d, J = 5.03 Hz), 5.59 (1H, d, J = 5.03 Hz), 4.92 (1H, d, J = 14.49 Hz), 4.17 (1H, d, J = 13.42 Hz), 4.09 (1H, d, J = 17.08 Hz), 3.57-3.77 (3H, m), 3.50-3.42 (1H, m), 3.22-3.14 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.91 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.49 (3H, s).

元素分析 : C₂₈H₃₁.1ClN₁₁O₈S₂Na_{0.9}(H₂O)_{5.2}

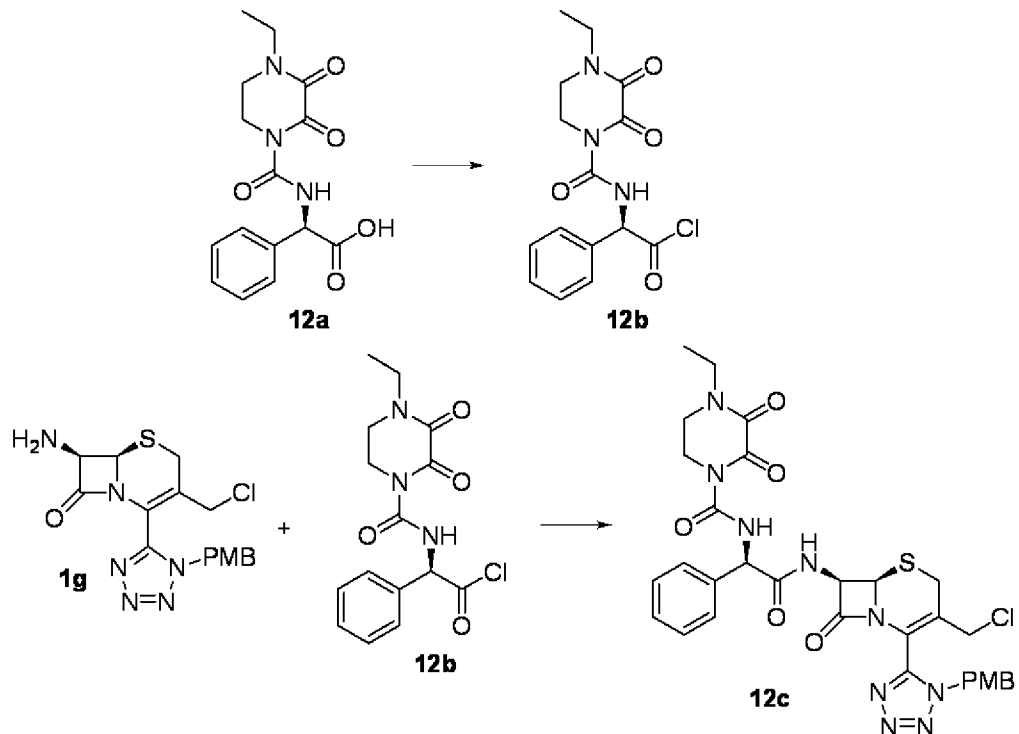
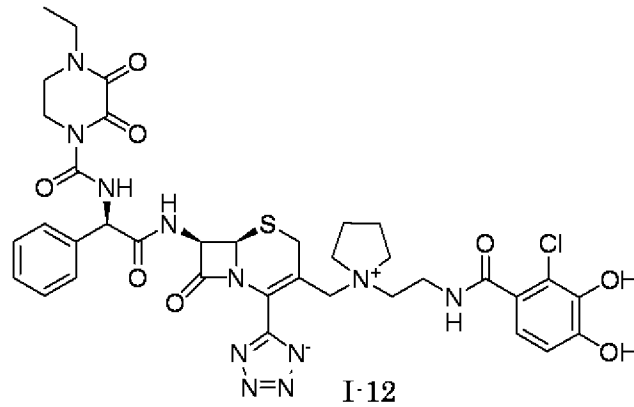
計算値 : C, 38.94; H, 4.84; Cl, 4.10; N, 17.84; S, 7.43; Na, 2.40 (%)

実験値 : C, 39.03; H, 4.80; Cl, 4.36; N, 17.65; S, 7.33; Na, 2.35 (%)

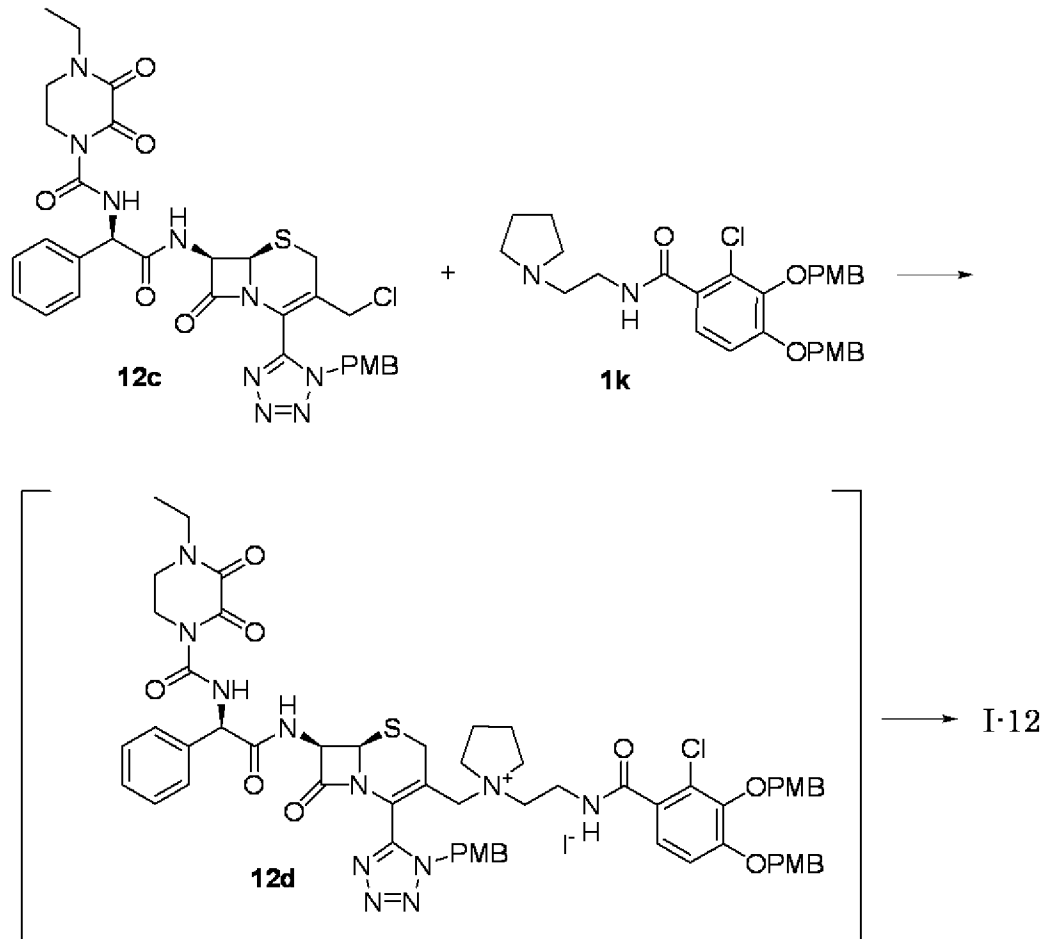
[0206] (実施例 1 2)

化合物 I - 1 2 の合成

[化112]



[化113]



[0207] 工程（１）：化合物 1 2 a → 化合物 1 2 b + 化合物 1 g → 化合物 1 2 c

化合物 1 2 a (2.24 g, 7.00 mmol) を塩化メチレン (20 ml) に懸濁させた後、氷冷下、二塩化オキサリル (735 μ L, 8.40 mmol) とジメチルホルムアミド 1 滴を加え室温で 3 時間攪拌した。さらに、二塩化オキサリル (184 μ L, 2.10 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液にトルエンを加え減圧下で濃縮した。残渣に再度トルエンを加え濃縮し化合物 1 2 b (2.55 g, 108%) を得た。得られた化合物 1 2 b は精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物 1 2 b 全量を塩化メチレン (20 ml) に溶解させ、 -40°C で化合物 1 g (2.00 g, 5.09 mmol) とピリジン (616 μ L, 7.64 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に加えた。反応液を -40°C ~ -30°C で 1 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、塩酸、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、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを

ろ過した後、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノールで溶離させた。所望の化合物を含むフラクションを減圧下で濃縮し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルを加え析出した固体をろ取して化合物 1 2 c (2.86 g, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.81 (1H, d, $J = 5.95$ Hz), 7.44–7.27 (3H, m), 7.19–7.17 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 5.85–5.80 (2H, m), 5.72 (1H, d, $J = 15.86$ Hz), 5.41 (1H, d, $J = 6.25$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 15.25$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 4.88$ Hz), 4.24–4.07 (3H, m), 3.94–3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.71–3.43 (5H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.17$ Hz).

[0208] 工程 (2) : 化合物 1 2 c + 化合物 1 k \rightarrow 化合物 1 – 1 2

化合物 1 2 c (694 mg, 1.00 mmol) と化合物 1 k (578 mg, 1.10 mmol) を用いて、化合物 1 – 1 の合成の工程 (8) と同様にして、化合物 1 – 1 2 を合成した。

収量 207.2 g, (18%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.85 (1H, d, $J = 7.24$ Hz), 9.47 (1H, d, $J = 8.27$ Hz), 8.29 (1H, s), 7.45–7.30 (5H, m), 6.74 (2H, s), 5.73 (1H, dd, $J = 8.27, 5.07$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 7.24$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 5.07$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 14.18$ Hz), 4.04–3.84 (4H, m), 3.62–3.53 (4H, m), 1.95–1.67 (3H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.09$ Hz).

元素分析 : $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{ClN}_{11}\text{O}_8\text{S}(\text{H}_2\text{O})_3 \cdot 1$

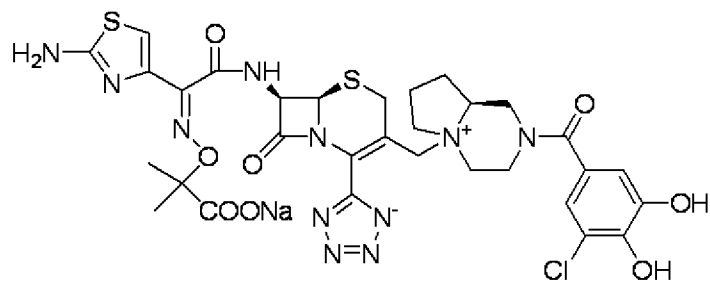
計算値 : C, 49.24; H, 5.30; Cl, 4.04; N, 17.55; S, 3.65 (%)

実験値 : C, 49.24; H, 5.26; Cl, 4.05; N, 17.42; S, 3.61 (%)

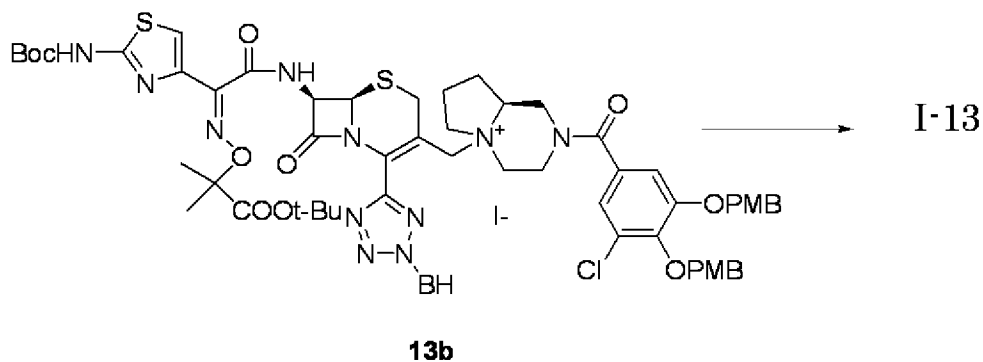
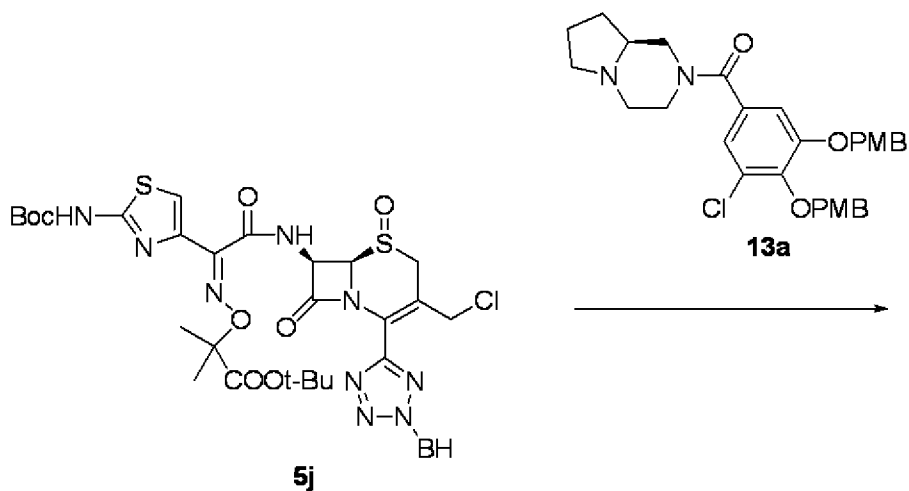
[0209] (実施例 1 3)

化合物 1 – 1 3 の合成

[化114]



I-13



[0210] 工程(1) : 化合物 5 j → 化合物 1 3 b → 化合物 I - 1 3

化合物 5 j (0.866mg, 1mmol) と化合物 1 3 a (537mg, 1mmol) より、化合物 I - 5 の合成の工程(8) と同様の方法を用い、化合物 I - 1 3 を得た。

(収量398mg, 収率49%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.04 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.88 (1H, s), 5.91 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4

.27 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.17–3.85 (2H, m), 3.84–3.40 (7H, m), 3.37–3.00 (3H, m), 2.25–1.75 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.37 (3H, dd, J = 41.8, 29.5 Hz).

元素分析: C₃₁H₃₃ClN₁₁O₈S₂Na(H₂O)_{5.4}(NaHCO₃)_{0.1}

計算値: C, 40.61; H, 4.76; N, 16.99; S, 7.02; ;Na, 2.98; Cl, 4.27 (%)

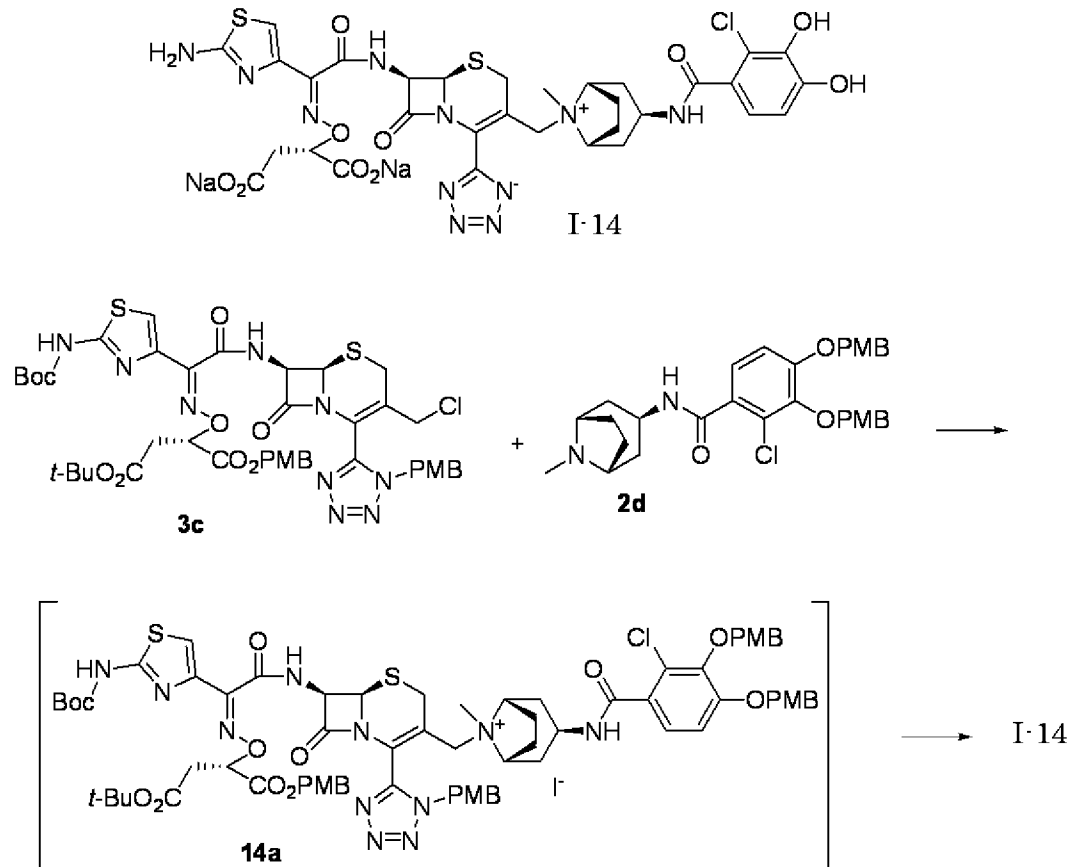
実測値: C, 40.78; H, 4.83; N, 16.82; S, 7.00; Na, 2.76; Cl, 3.87 (%)

MS(M+H)=788.34

[0211] (実施例 14)

化合物 I-14 の合成

[化115]



[0212] 工程 (1) : 化合物 3c + 化合物 2d → 化合物 I-14

化合物 3c (954 mg, 1.00 mmol) と化合物 2d (551 mg, 1.00 mmol) を用いて、化合物 I-1 の合成の工程 (8) と同様にして、化合物 I-14 を合成した。

収量 324.6 g, (31%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.98 (1H, s), 6.87 (2H, s), 5.85 (1H, d, $J = 4.96$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 4.96$ Hz), 4.99–4.95 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J = 14.18$ Hz), 4.19–4.02 (4H, m), 3.74 (1H, d, $J = 16.01$ Hz), 3.66–3.62 (1H, m), 2.94 (3H, br s), 2.79–2.55 (5H, m), 2.37–2.30 (2H, m), 2.02–2.15 (2H, m).

元素分析 : $\text{C}_{32}\text{H}_{32.1}\text{ClN}_{11}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_{1.9}(\text{H}_2\text{O})_{7.3}$

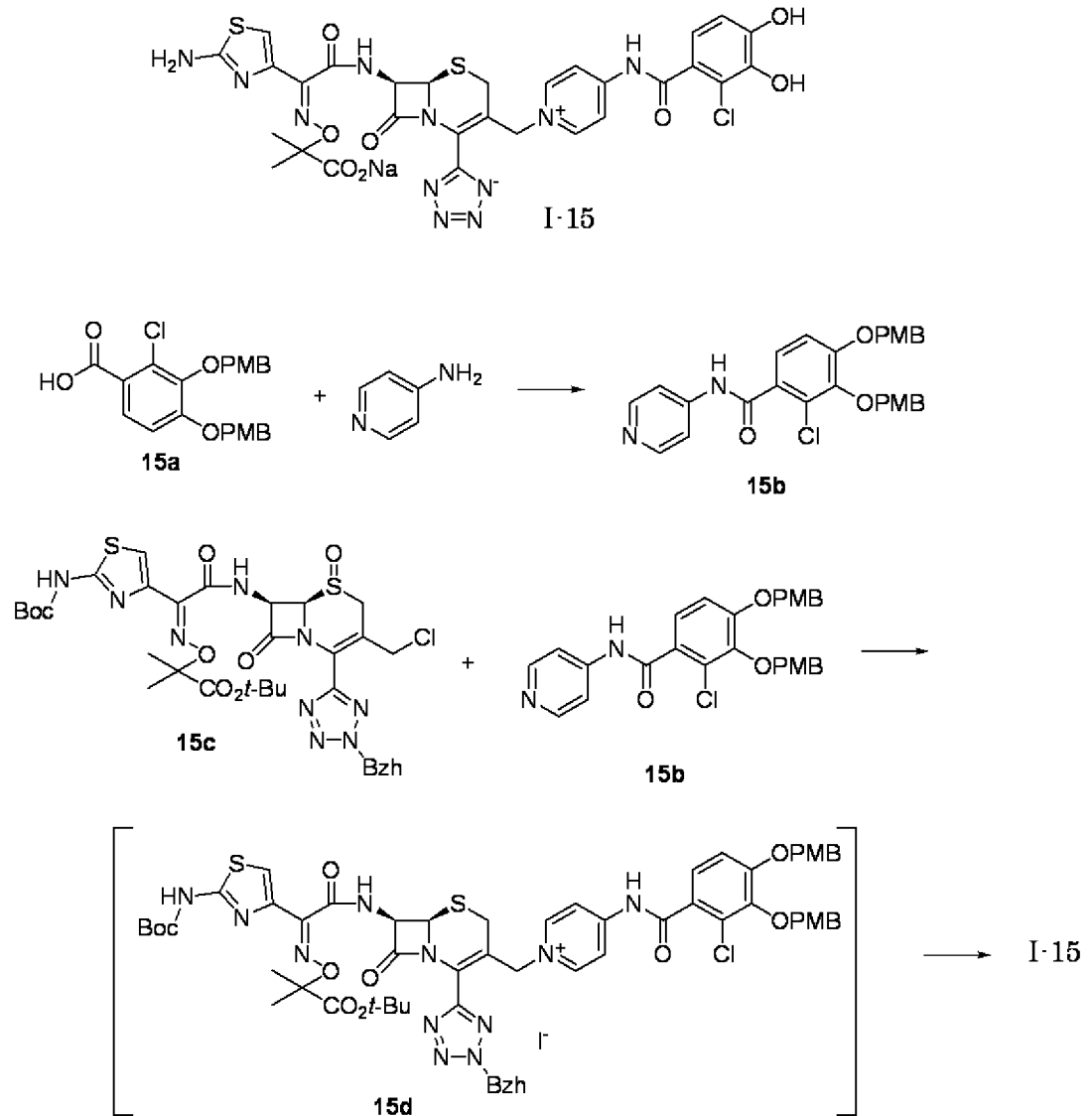
計算値 : C, 38.22; H, 4.68; Cl, 3.53; N, 15.32; S, 6.38; Na, 4.34 (%)

実験値 : C, 38.21; H, 4.60; Cl, 3.55; N, 15.26; S, 6.25; Na, 4.30 (%)

[0213] (実施例 15)

化合物 I - 15 の合成

[化116]



[0214] 工程(1) : 化合物15a → 化合物15b

化合物15a (5.00 g, 11.66 mmol)を塩化メチレン(50 ml)に懸濁させた後、氷冷下で1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン(1.70 ml, 12.82 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下で4-アミノピリジン(1.32 g, 13.99 mmol)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、残渣に塩化メチレンを加え析出した固体をろ取することにより化合物15b (2.23 g, 38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53 (2H, dd, $J = 4.87, 1.51$ Hz), 8.23 (1H, br s), 7.58–7.55 (3H, m), 7.31–7.38 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.73$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.73$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.73$ Hz), 5.12 (2H, s), 4.98 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.80 (3H, s).

[0215] 工程 (2) : 化合物 15 c + 化合物 15 b \rightarrow 化合物 I - 15

化合物 15 c (693 mg, 0.80 mmol) のジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (240 mg, 1.60 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。0°Cまで冷却した後、化合物 15 b (444 mg, 0.88 mmol) を加えた後、室温で6時間攪拌した。ジメチルホルムアミド (4.5 mL) を加えた後、-40°Cに予め冷却し、三臭化リン (151 μL , 1.60 mmol) を加え、-40°Cで30分間攪拌した。反応混合物を氷冷したチオ硫酸ナトリウム (1 g) を含む5%食塩水にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取り、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物 15 d を淡黄色固体として得た。得られた化合物 15 d は精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物 15 d 全量を塩化メチレン (10 mL) に溶解させ、-40°Cまで冷却した後、アニソール (1.97 mL, 18.0 mmol) と 2 mol/L 塩化アルミニウム/ニトロメタン溶液 (6.00 mL, 12.0 mmol) を順に加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液を水、2 mol/L 塩酸水溶液、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層にHP20-SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた目的化合物の溶液に0.2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液をpH=6.0まで加えた後、ドライアイスで1欠片加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物 I - 15 を黄色粉末として得た。

収量 445.3 mg, (47%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.62 (2H, d, $J = 7.02$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 7.02$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.16$ Hz), 6.95 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.16$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 4.80$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 4.80$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 14.72$ Hz), 5.25 (1H, d, $J = 14.72$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 17.16$ Hz),

3.47 (1H, d, J = 17.16 Hz), 1.50 (3H, s), 1.47 (3H, s).

元素分析 : C₂₉H₂₅ClN₁₁O₈S₂Na(H₂O)_{5.1}

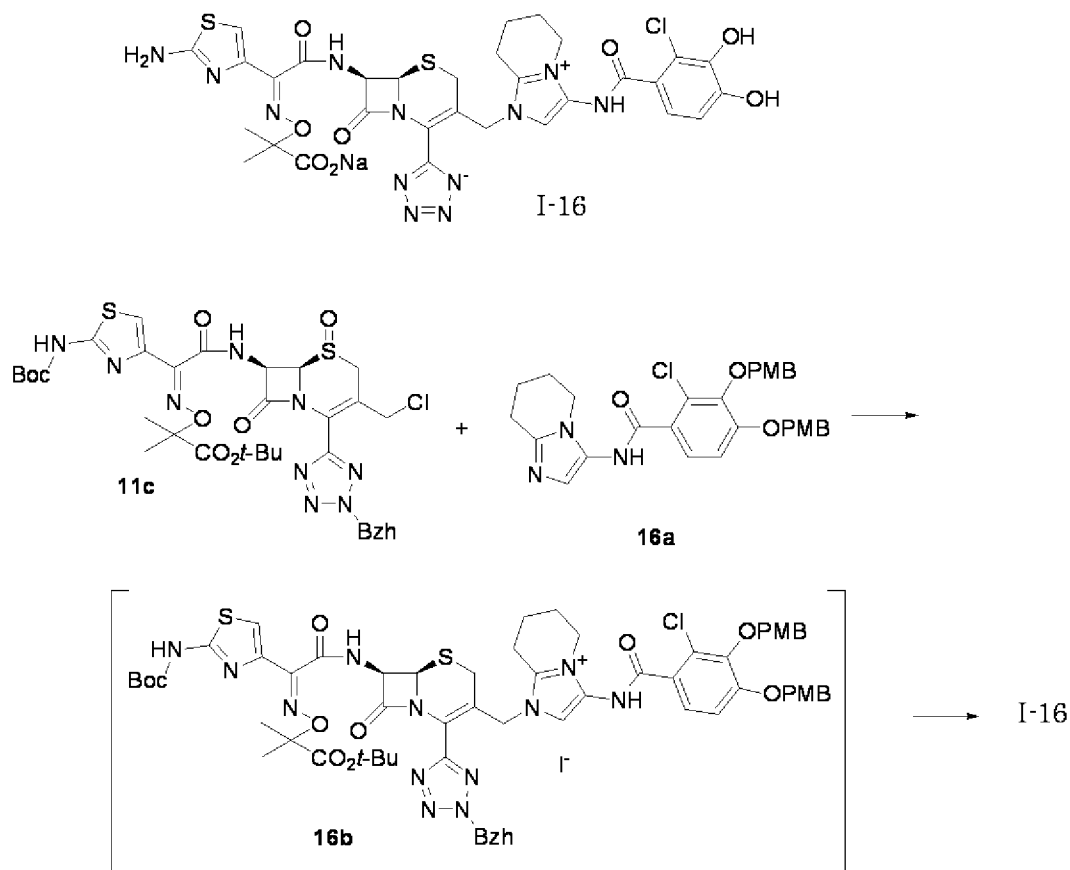
計算値 : C, 40.03; H, 4.08; Cl, 4.07; N, 17.71; S, 7.37; Na, 2.64 (%)

実験値 : C, 40.06; H, 4.04; Cl, 4.11; N, 17.70; S, 7.32; Na, 2.50 (%)

[0216] (実施例 16)

化合物 I-16 の合成

[化117]



[0217] 工程 (1) : 化合物 11c + 化合物 16a → 化合物 I-16

化合物 11c (693 mg, 0.80 mmol) と化合物 16a (482 mg, 0.88 mmol) を用いて、化合物 I-15 の合成の工程 (2) と同様にして、化合物 I-16 を合成した。

収量 239.7 mg, (32%)

¹H-NMR (D₂O) δ : 7.54 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.77 Hz), 6.96 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.77 Hz), 5.89 (1H, d, J = 4.19 Hz), 5.48 (1H, d,

J = 4.19 Hz), 5.10 (1H, d, J = 15.40 Hz), 3.99 (2H, br s), 3.74 (1H, d, J = 18.23 Hz), 3.52 (1H, d, J = 18.23 Hz), 2.79–2.62 (2H, m), 1.91–2.06 (4H, m), 1.51 (3H, s), 1.48 (3H, s).

元素分析 : C₃₁H₃₀.1ClN₁₂O₈S₂Na_{0.9}(H₂O)_{5.6}

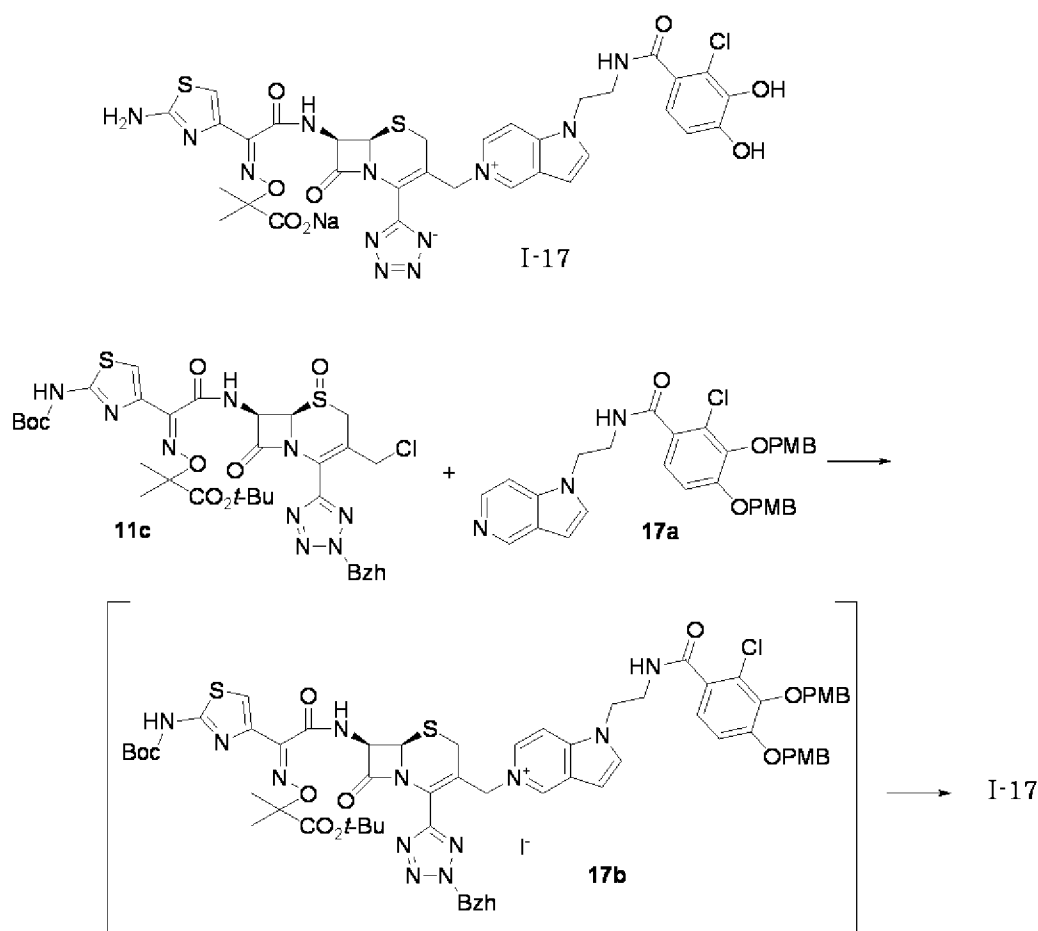
計算値 : C, 40.47; H, 4.53; Cl, 3.85; N, 18.27; S, 6.97; Na, 2.25 (%)

実験値 : C, 40.56; H, 4.57; Cl, 3.93; N, 18.17; S, 6.82; Na, 2.16 (%)

[0218] (実施例 17)

化合物 I-17 の合成

[化118]



[0219] 工程 (1) : 化合物 11c + 化合物 17a → 化合物 I-17

化合物 11c (693 mg, 0.80 mmol) と化合物 17a (503 mg, 0.88 mmol) を用いて、化合物 I-15 の合成の工程 (2) と同様にして、化合物 I-17 を合成した。

収量 485.9 mg, (62%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 9.00 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 7.22$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.22$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 3.36$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 3.36$ Hz), 6.95 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.39$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.39$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 4.95$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 14.94$ Hz), 5.37 (1H, d, $J = 4.95$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 14.94$ Hz), 4.61 (2H, t, $J = 5.04$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.04$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 18.13$ Hz), 3.30 (1H, d, $J = 18.13$ Hz), 1.45 (6H, s).

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{30.2}\text{ClN}_{12}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}_{0.8}(\text{H}_2\text{O})_{4.6}$

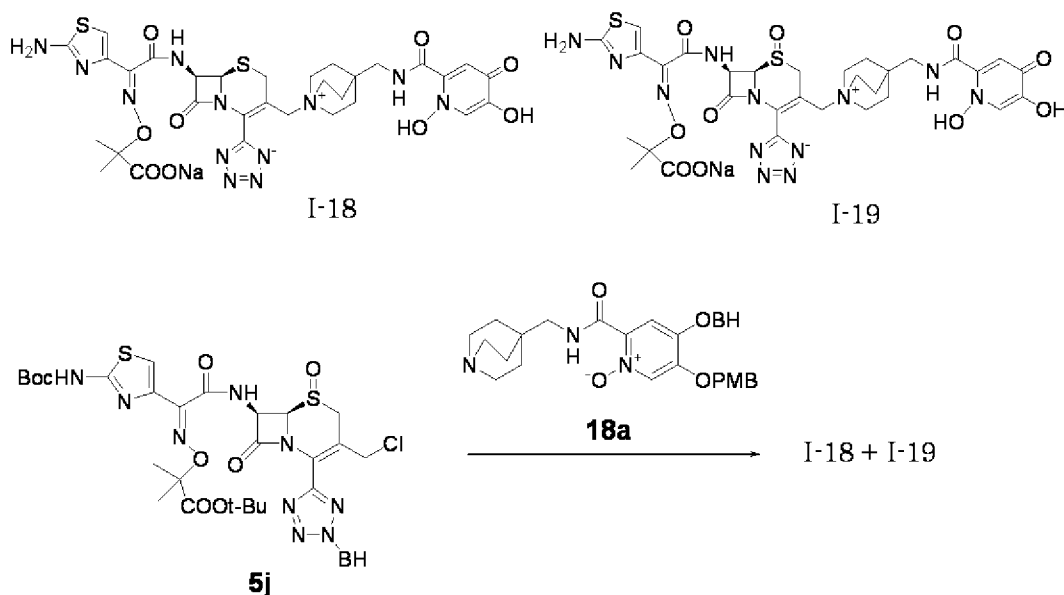
計算値: C, 42.91; H, 4.30; Cl, 3.84; N, 18.20; S, 6.94; Na, 1.99 (%)

実験値: C, 43.15; H, 4.32; Cl, 3.99; N, 17.92; S, 6.66; Na, 2.08 (%)

[0220] (実施例 18 および実施例 19)

化合物 I-18 および化合物 I-19 の合成

[化119]



化合物 5 j (0.866g, 1.00mmol) を N,N -ジメチルホルムアミド (3.0mL) に溶解し、 10°C に冷却させた後、臭化ナトリウム (0.3g, 2.00mmol) および化合物 18 a (525mg, 1.00mmol) を加え同じ温度で終夜攪拌した。反応液に N,N -ジメチルホルムアミド (3.0mL) を加え、 -30°C に冷却した。ヨウ化カリ

ウム (930mg, 5.6mmol)、次いで塩化アセチル (0.228mL, 3.20mmol) を加え、0°Cで7時間攪拌した。反応液を5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (30mL) に注加し、析出した固体をろ取し、精製水で洗浄し、減圧下乾燥した。得られた粉末をジクロロメタン (15mL) に溶解し-40°Cに冷却し、アニソール (1.09 mL, 10mol)、2mol/L塩化アルミニウム ニトロメタン溶液 (5mL, 10mmol) を加え、0°Cで50分間攪拌した。反応液に精製水(30mL)、ジイソプロピルエーテル(50mL)を加えた。反応液にアセトニトリル、2mol/L 塩酸を加え、析出物を溶解させた後、水層を分離した。有機層を水/アセトニトリル/希塩酸混液で抽出し、合わせた水層にHP20SSを加えて濃縮した。濃縮した懸濁液を逆相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化合物 I-18あるいは化合物 I-19を含む各分画を別々に集め、それぞれに0.2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を滴下しpHを5.3に調整した後に減圧濃縮した。各濃縮液を凍結乾燥することによって化合物 I-18および化合物 I-19を粉末として得た。(化合物 I-18;収量172mg, 収率27%, 化合物 I-19; 収量122mg, 収率19%)

化合物 I-18

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.68 (1H, s), 7.39 (1H, s), 6.97 (1H, s), 5.90 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.44-3.31 (5H, m), 3.19-3.04 (3H, m), 1.90-1.76 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.49 (3H, s).

MS ($m+1$) = 785.38

化合物 I-19

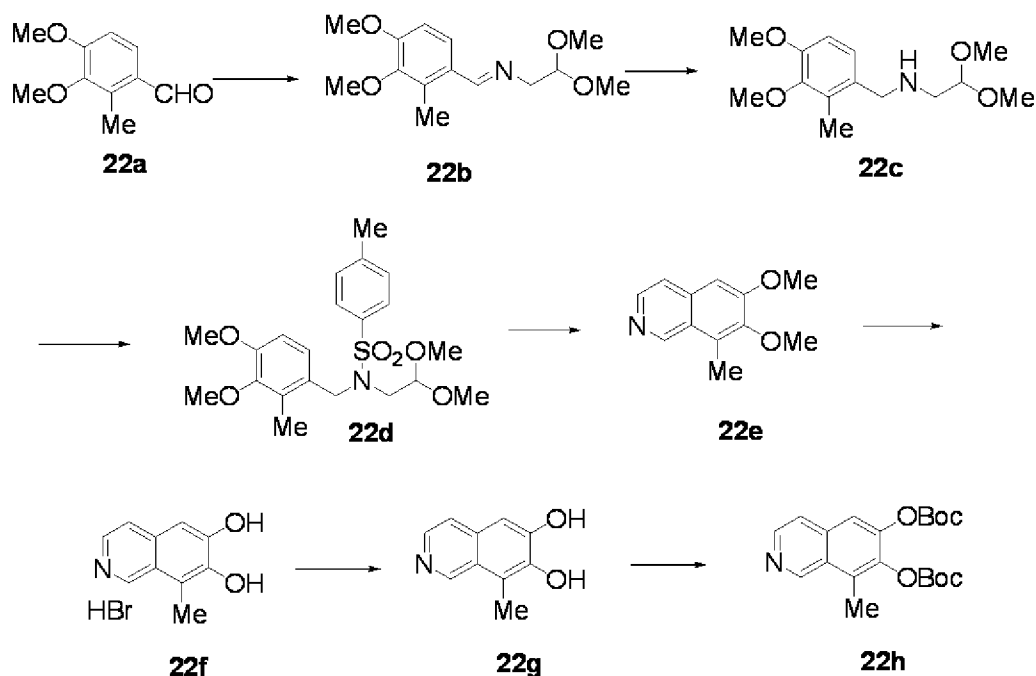
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.68 (1H, s), 7.39 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.15 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.23 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 3.96-3.80 (2H, m), 3.48-3.27 (5H, m), 3.21-3.05 (4H, m), 1.89-1.75 (3H, m), 1.83 (6H, s), 1.53 (3H, s), 1.50 (3H, s).

MS (m+1) = 801.14

[0221] (実施例 2 2)

化合物 1 - 2 2 の合成

[化120]



[0222] 化合物 2 2 d

化合物 2 2 a (29.6 g) のトルエン(300 mL)溶液に2,2-ジメトキシエチルアミン(25.9 g)を加え、Dean-Starkトラップを取り付け2.5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し水、食塩水で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、濃縮して粗精製物 2 2 b を得た。

上記で得た粗精製物 2 2 b をエタノール(150 mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(13.5 g, 92wt%)を加えた。室温で2時間攪拌した後、終夜で静置した。反応液に水を注意深く加えた後、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮して粗精製物 2 2 c を得た。

上記で得た粗精製物 2 2 c をジクロロメタン(300 mL)に溶解し氷冷下、ピリジン(16.9 g)、p-トルエンスルホニルクロリド(37.5 g)を加えた。反応液

を室温で2時間攪拌した後、水を加えた。有機層を飽和重曹水、食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後濃縮した。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 2 2 d (53.6 g, 3工程77%収率)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J = 5.40$ Hz), 3.18 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.21 (1H, t, $J = 5.40$ Hz), 4.33 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 8.40$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.40$ Hz), 7.30 (2H, dd, $J = 1.80, 6.60$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 1.80, 6.60$ Hz).

[0223] 化合物 2 2 e

化合物 2 2 d (52.6 g)の1,4-ジオキサン(500 mL)溶液に6mol/L 塩酸(93 mL)を加えて3時間加熱還流した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をジエチルエーテル及びヘキサンで希釈した。この溶液を水で3回抽出した。水層を5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 2 2 e (20.8 g, 82% 収率)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.97 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J = 5.70$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 5.70$ Hz), 9.25 (1H, s).

[0224] 化合物 2 2 f

化合物 2 2 e (6.0 g)のジクロロメタン(60 mL)溶液に、氷冷下、三臭化ホウ素(18.5 g)を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌した後、 -50°C まで冷却した。メタノールを注意深く加えて過剰の三臭化ホウ素を分解後、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加えて析出した固体を濾取し、減圧乾燥して化合物 2 2 f (6.6 g, 87% 収率)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.57 (3H, s), 7.36 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 6.30$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 6.30$ Hz), 9.37 (1H, s).

[0225] 化合物 2 2 g

化合物 2 2 f (6.6 g) を水 (150 mL) に加熱溶解させ、活性炭を加えた。セライト濾過して得られた濾液に氷冷下 28% アンモニア水溶液を加えて pH を 8 に調整した。析出した固体を濾取し、減圧乾燥して化合物 2 2 g (4.9g, 109% 収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.49 (3H, s), 6.93 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 5.70$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 5.70$ Hz), 9.01 (1H, s).

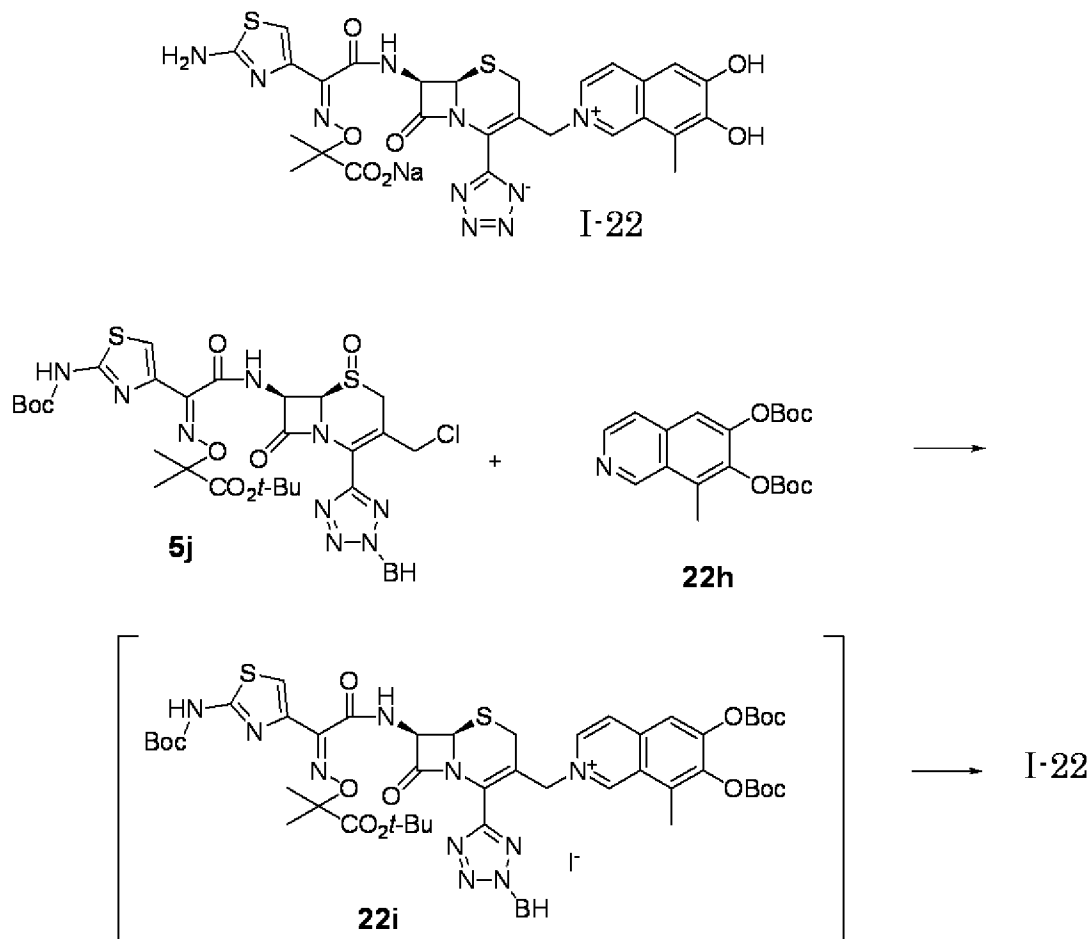
[0226] 化合物 2 2 h

化合物 2 2 g (1.0 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液にジ-*t*-ブチルジカーボネート (2.87 g) 及び *N,N*-ジアミノピリジン (35 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。さらにジ-*t*-ブチルジカーボネート (872 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を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で精製して化合物 2 2 h (1.76 g, 82% 収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (9H, s), 1.58 (9H, s), 2.67 (3H, s), 7.59 (2H, m), 8.54 (1H, d, $J = 5.70$ Hz), 9.40 (1H, s).

[0227]

[化121]



[0228] 化合物 5 j + 化合物 2 2 h → 化合物 I - 2 2

化合物 5 j (693 mg, 0.80 mmol) のジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (240 mg, 1.60 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。0℃まで冷却した後、化合物 2 2 h (240 mg, 0.64 mmol) を加えた後、室温で 6 時間攪拌した。ジメチルホルムアミド (4.5 mL) を加えた後、-40℃に冷却し、三臭化リン (151 μL, 1.60 mmol) を加え、-40℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷冷したチオ硫酸ナトリウム (1 g) を含む 5% 食塩水にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取り、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物 2 2 i を黄色固体として得た。得られた化合物 2 2 i は精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物 2 2 i 全量を塩化メチレン (10 mL) に溶かし、-40℃まで冷却した後、アニソール (1.97 mL, 18.0 mmol) と 2mol/L 塩化アルミニウム/ニ

トロメタン溶液(6.00 mL, 12.0 mmol)を順に加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液を水、2 mol/L 塩酸水溶液、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層にHP20-SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた目的化合物の溶液に0.2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液をpH=6.0まで加えた後、ドライアイス1欠片加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物1-22を黄色粉末として得た。

収量 47 mg, (6%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.68 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 6.29$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 6.29$ Hz), 6.93 (1H, s), 6.83 (1H, s), 5.89 (1H, d, $J = 4.70$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 4.70$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 14.60$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 14.60$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 17.88$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 17.88$ Hz), 2.39 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.46 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{NaHCO}_3)_{0.6}$

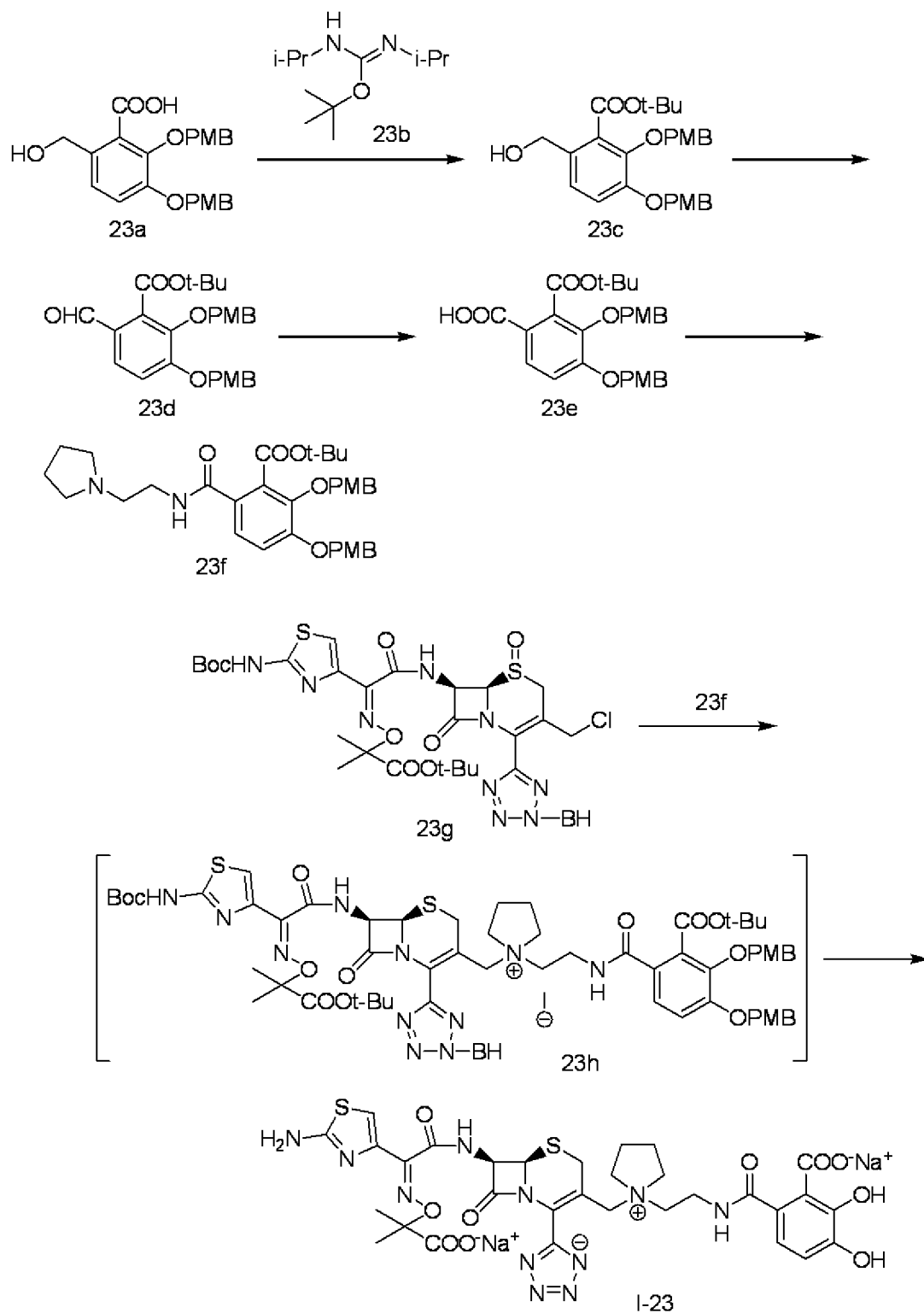
計算値: C, 39.98; H, 4.33; N, 18.89; S, 7.73; Na, 4.44 (%)

実験値: C, 39.98; H, 4.53; N, 18.99; S, 7.83; Na, 4.41 (%)

[0229] (実施例23)

化合物1-23の合成

[化122]



[0230] 工程 (1) : 化合物 23c の合成

化合物 23a (10.19 g、24.0 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に化合物 23b (9.62 g、48.0 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減

圧留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、化合物23c（4.45 g、収率39%）を橙色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 2.54 (1H, t, $J = 6.65$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.52 (2H, d, $J = 6.65$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.66$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.66$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.28$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.28$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.53$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.53$ Hz).

[0231] 工程（2）：化合物23dの合成

化合物23c（4.45 g、9.26 mmol）のジクロロメタン（45 ml）溶液を0℃まで冷却した後、Dess-Martin Periodinane（4.32 g、10.19 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、減圧下でジクロロメタンを留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し（ヘキサン-酢酸エチル）、化合物23d（2.91 g、収率66%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.08$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8.34$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.34$ Hz), 7.26-7.28 (2H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.34$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.34$ Hz), 9.88 (1H, s).

[0232] 工程（3）：化合物23eの合成

化合物23d（2.91 g、6.08 mmol）を1,4-ジオキサン（30 ml）、水（10 ml）の混合溶媒に溶解し、0℃まで冷却した後、アミド硫酸（1.18 g、12.16 mmol）、亜塩素酸ナトリウム（1.38 g、12.16 mmol）を順に加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に亜硫酸水素ナトリウム（2.53 g、24.32 mmol）

の水溶液をゆっくりと加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、生じた固体をろ取することにより、化合物 23 e (2.79 g、収率93%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.45 (9H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.84 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J = 8.66$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.78$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.66$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.78$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.66$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.66$ Hz).

[0233] 工程 (4) : 化合物 23 f の合成

化合物 23 e (989 mg, 2.0 mmol) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を 0°C まで冷却した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (324 mg, 2.4 mmol)、1-(2-アミノエチル)ピロリジン (301 μL , 2.4 mmol)、EDC \cdot HCl (460 mg, 2.4 mmol) を順に加え、室温で4時間半攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。無機物をろ過により除き、 25°C で減圧濃縮した後、減圧下乾燥することにより、化合物 23 f (1.16 g、収率98%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 1.79 (4H, br s), 2.58 (4H, br s), 2.70 (2H, t, $J = 5.81$ Hz), 3.52 (2H, q, $J = 5.56$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.34$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.34$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.59$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.34$ Hz), 7.33-7.36 (3H, m).

[0234] 工程 (5) : 化合物 1-23 の合成

化合物 23 f (473 mg、0.80 mmol) のDMA (1.5 mL) 溶液を 10°C まで冷却した後、化合物 23 g (693 mg、0.80 mmol) を加え、減圧脱気した。ヨウ化ナトリウム (240 mg、1.6 mmol) を加え、 15°C で6時間攪拌した。DMF (4.5 mL) を加えた後、 -40°C に冷却し、三臭化リン (151 μL 、1.6 mmol) を加え

、 -40°C で30分間攪拌した。反応混合物を氷冷した5%食塩水にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取り、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物 23 h を褐色固体として得た。得られた化合物 23 h は精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物 23 h 全量をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、 -40°C まで冷却した後、アニソール (1.05 mL、9.6 mmol) と 2 mol/L-塩化アルミニウム/ニトロメタン溶液 (4.80 mL、9.6 mmol) を順に加え、 0°C で30分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、及び少量の水を加えて攪拌し沈殿を生成させ、デカンテーションにより上澄みを除いた。容器に残した不溶物に希塩酸水、アセトニトリルを加えて攪拌し、完全に溶解させた後、ジイソプロピルエーテルを加え、水層を分取した。有機層を再度水で抽出した後、すべての水層を合せHP20-SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィ (水-アセトニトリル) により精製した。所望の化合物を含む分画に0.2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えpH=6.0に調整した後、少量のドライアイスを加えた。得られた溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物 1-23 (279 mg、収率42%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.29 (1H, br s), 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.94-2.05 (2H, br m), 2.09-2.19 (1H, br m), 3.31-3.61 (9H, m), 3.79 (1H, d, $J = 17.19$ Hz), 4.12-4.16 (2H, m), 5.61 (1H, d, $J = 5.02$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 5.02$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.16$ Hz), 6.97-6.99 (2H, m).

MS ($m+1$) = 786.07

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_{11}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_2 \cdot 6.2\text{H}_2\text{O}$

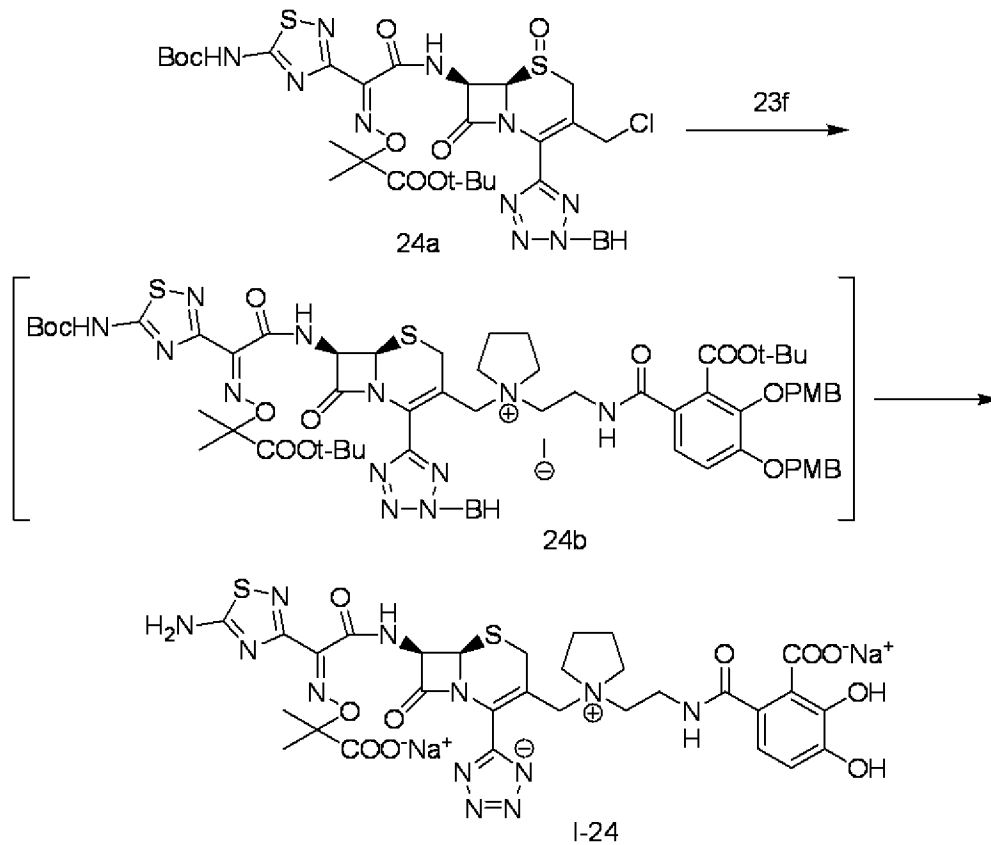
計算値: C, 39.55; H, 4.86; N, 16.37; Na, 4.88; S, 6.81 (%)

実験値: C, 39.55; H, 4.99; N, 16.46; Na, 4.92; S, 6.61 (%)

[0235] (実施例 24)

化合物 1-24 の合成

[化123]



化合物 24 a (694 mg、0.80 mmol) と化合物 23 f (473 mg、0.80 mmol) から実施例 23 の工程 (5) と同様にして、化合物 I-24 (158 mg、収率 24%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.29 (1H, br s), 1.53 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.94–2.05 (2H, br m), 2.10–2.18 (1H, br m), 3.33–3.61 (9H, m), 3.79 (1H, d, $J = 17.19$ Hz), 4.14 (2H, d, $J = 16.06$ Hz), 5.61 (1H, d, $J = 5.02$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 5.02$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.16$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.16$ Hz).

MS ($m+1$) = 787.08

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_{12}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_2 \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$

計算値: C, 38.01; H, 4.79; N, 17.73; Na, 4.85; S, 6.77 (%)

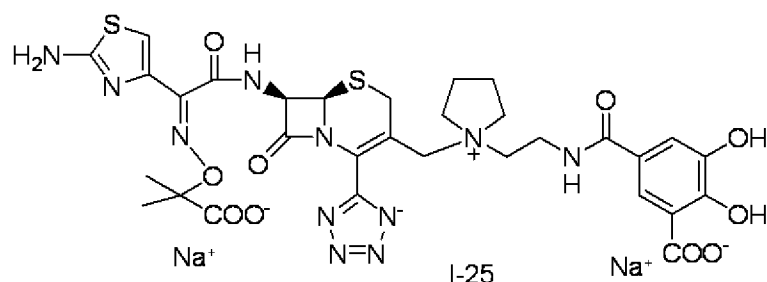
実験値: C, 37.93; H, 4.79; N, 17.90; Na, 4.96; S, 6.69 (%)

[0236] 以下の実施例に示される化合物は、上記と同様の方法で合成した。

(実施例 2 5)

化合物 I - 2 5

[化124]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.79 (1H, br s), 7.38 (1H, br s), 6.97 (1H, d, $J = 3.64$ Hz), 5.94 (1H, br s), 5.60 (1H, br s), 4.15–4.12 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J = 16.81$ Hz), 3.58–3.37 (8H, m), 2.12–1.98 (3H, m), 1.51 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.35 (1H, br s).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_{11}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_2(\text{H}_2\text{O})_6 \cdot 6$

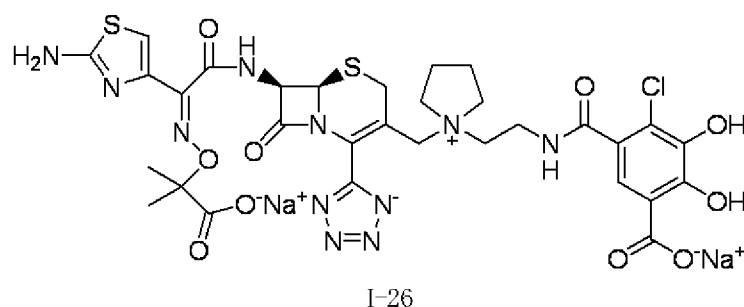
計算値: C, 39.25; H, 4.91; N, 16.24; S, 6.76; Na, 4.85 (%)

実験値: C, 39.18; H, 4.81; N, 16.48; S, 6.48; Na, 4.60 (%)

[0237] (実施例 2 6)

化合物 I - 2 6

[化125]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.45 (1H, s), 6.96 (1H, s), 5.93 (1H, d, $J = 4.96$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 4.96$ Hz), 4.18 (1H, d, $J = 14.81$ Hz), 4.12 (1H, d, $J = 17.32$ Hz), 3.79 (1H, d, $J = 17.32$ Hz), 3.64–3.36 (8H, m), 2.17–1.93 (3H, m), 1.51 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.32 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClN}_{11}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_2(\text{H}_2\text{O})_4 \cdot 1$

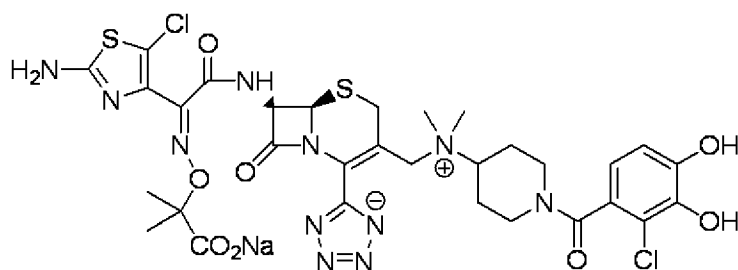
計算値 : C, 39.69; H, 4.32; Cl, 3.78; N, 16.42; S, 6.84; Na, 4.90 (%)

実験値 : C, 39.43; H, 4.30; Cl, 3.86; N, 16.72; S, 6.89; Na, 4.79 (%)

[0238] (実施例 27)

化合物 I - 27

[化126]



I-27

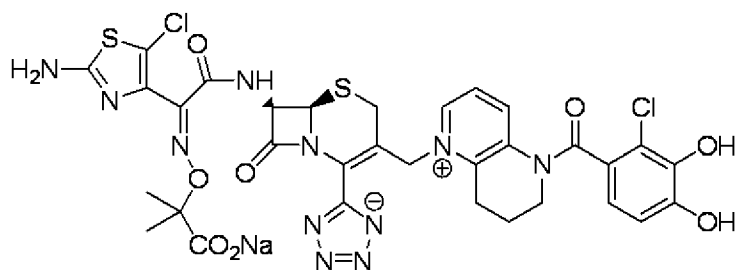
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.95–6.90 (1H, m), 6.83–6.65 (1H, m), 5.89–5.77 (1H, m), 5.59–5.56 (1H, m), 5.09–4.90 (1H, m), 4.71–4.47 (1H, m), 4.09–4.00 (2H, m), 3.73–3.44 (3H, m), 3.08–2.80 (5H, m), 2.69–2.58 (3H, m), 2.27–1.82 (1H, m), 1.75–1.66 (1H, m), 1.53–1.27 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.51 (3H, s).

MS ($m+1$) = 824.02

[0239] (実施例 28)

化合物 I - 28

[化127]



I-28

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.65–8.60 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.01–6.95 (2H, m), 5.95 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.61 (1H, t, $J = 16.0$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.06 (1H, s), 3.62–3.46 (3H, m),

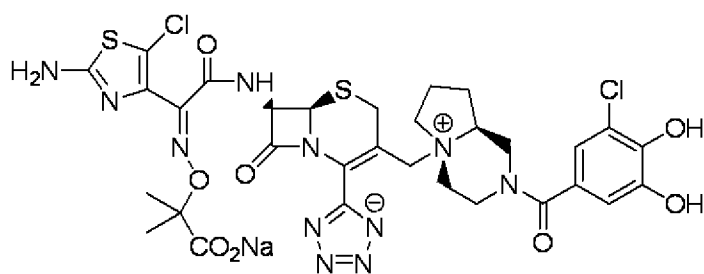
3.04–2.99 (1H, m), 2.89–2.77 (1H, m), 2.12–2.03 (2H, m), 1.52–1.26 (7 H, m).

MS (m+1) = 830.06

[0240] (実施例 29)

化合物 I – 29

[化128]



I-29

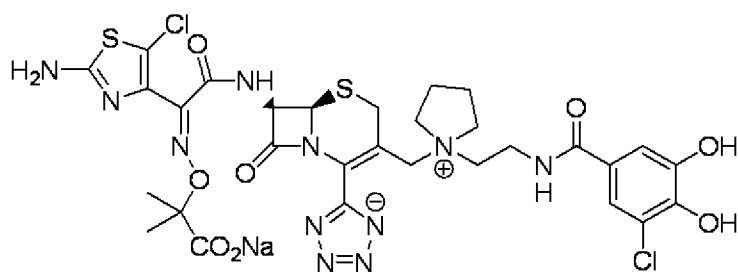
¹H-NMR (D₂O) δ : 6.96–6.93 (1H, m), 6.90–6.87 (1H, m), 5.91–5.88 (1H, m), 5.59–5.56 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.09 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.74 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.57–3.55 (2H, m), 3.38–3.29 (5H, m), 3.09–3.03 (2H, m), 1.78–1.35 (11H, m).

MS (m+1) = 822.18

[0241] (実施例 30)

化合物 I – 30

[化129]



I-30

¹H-NMR (D₂O) δ : 7.28 (1H, s), 7.15 (1H, s), 5.89 (1H, d, J = 4.7 Hz), 5.55 (1H, d, J = 4.7 Hz), 4.09 (2H, t, J = 17.3 Hz), 3.73 (1H, d, J = 17.3 Hz), 3.55–3.27 (9H, m), 2.07–1.93 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.50

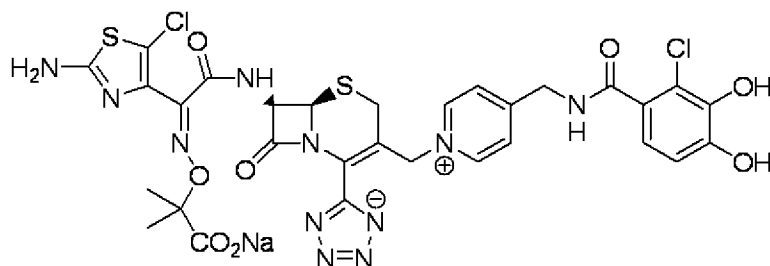
(3H, s), 1.35-1.34 (1H, m).

MS (m+1) = 810.08

[0242] (実施例 3 1)

化合物 I - 3 1

[化130]



I-31

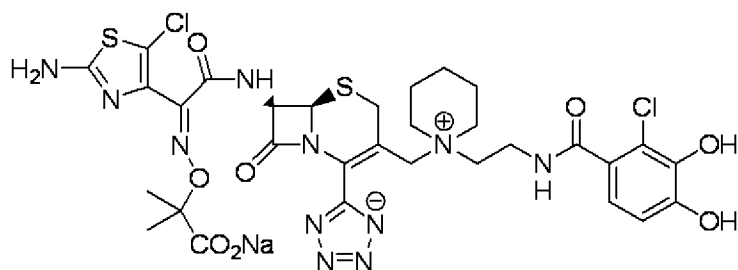
¹H-NMR (D₂O) δ : 8.82 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.99 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.48-5.37 (2H, m), 5.47 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.82-4.78 (2H, m), 3.71 (1H, d, J = 18.1 Hz), 3.41 (1H, d, J = 18.1 Hz), 1.48 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS (m+1) = 803.86

[0243] (実施例 3 2)

化合物 I - 3 2

[化131]



I-32

¹H-NMR (D₂O) δ : 6.94 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.90 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.57 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.95 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.20 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.08 (1H, d, J = 16.8 Hz), 3.74 (

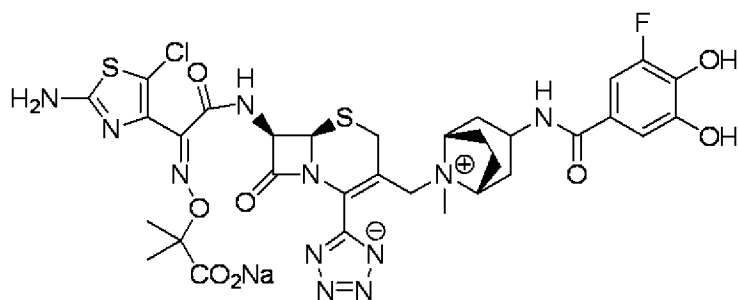
^1H , d, $J = 16.8$ Hz), 3.58–3.53 (2H, m), 3.42–3.25 (4H, m), 3.11–3.02 (2H, m), 1.86–1.35 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.50 (3H, s).

MS (m+1) = 824.02

[0244] (実施例 3 3)

化合物 I – 3 3

[化132]



I-33

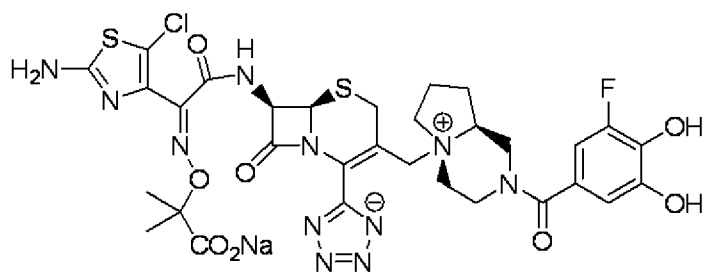
^1H -NMR (D_2O) δ : 7.10–7.03 (2H, m), 5.92 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.17–3.63 (5H, m), 3.74 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 2.93 (3H, s), 2.80–2.02 (8H, m), 1.53 (3H, s), 1.51 (3H, s).

MS (m+1) = 820.13

[0245] (実施例 3 4)

化合物 I – 3 4

[化133]



I-34

^1H -NMR (D_2O) δ : 6.87–6.75 (2H, m), 5.89 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 13.9$ Hz)

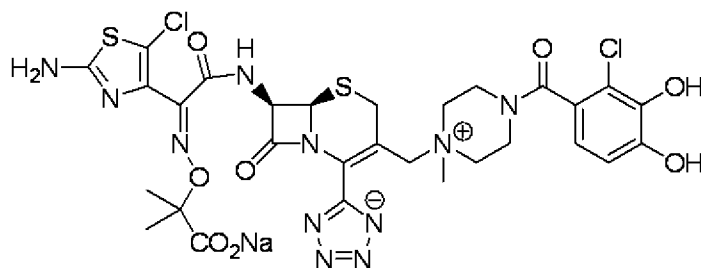
), 4.06–3.08 (11H, m), 2.21–1.78 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.50 (3H, s).

MS (m+1) = 806.38

[0246] (実施例 3 5)

化合物 I – 3 5

[化134]



I-35

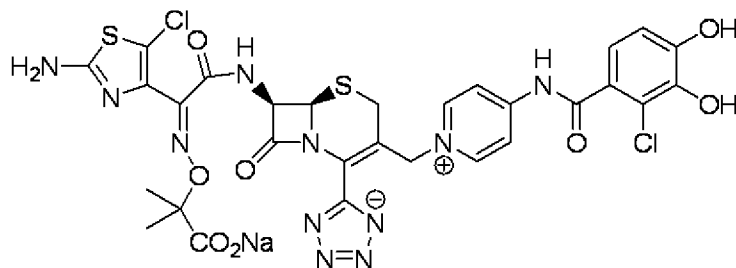
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.97–6.91 (1H, m), 6.81–6.71 (1H, m), 5.94–5.91 (1H, m), 5.57 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.04–4.91 (2H, m), 4.26–2.82 (13H, m), 1.53 (3H, s), 1.50 (3H, s).

MS (m+1) = 796.04

[0247] (実施例 3 6)

化合物 I – 3 6

[化135]



I-36

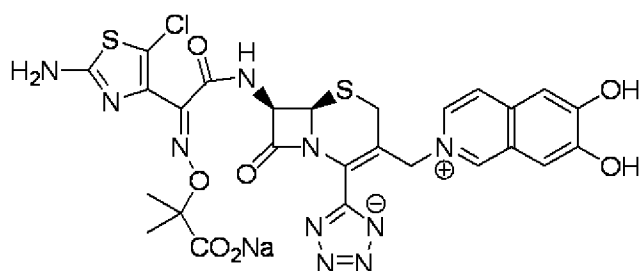
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.59–8.56 (2H, m), 8.00–7.98 (2H, m), 7.05–7.02 (1H, m), 6.77–6.75 (1H, m), 5.89–5.86 (1H, m), 5.42–5.23 (3H, m), 3.67–3.64 (1H, m), 3.40–3.37 (1H, m), 1.44–1.42 (6H, m).

MS (m+1) = 789.96

[0248] (実施例 3 7)

化合物 I - 3 7

[化136]



I-37

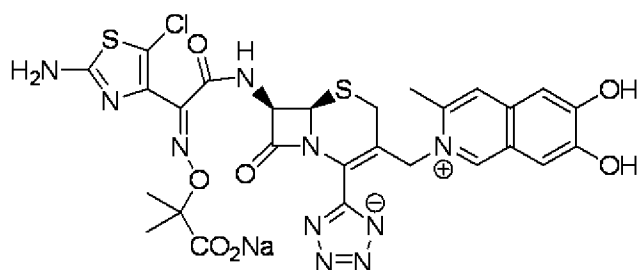
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.71 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.22 (1H, s), 6.94 (1H, s), 5.90 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.46 (3H, s).

MS ($m+1$) = 686.96

[0249] (実施例 3 8)

化合物 I - 3 8

[化137]



I-38

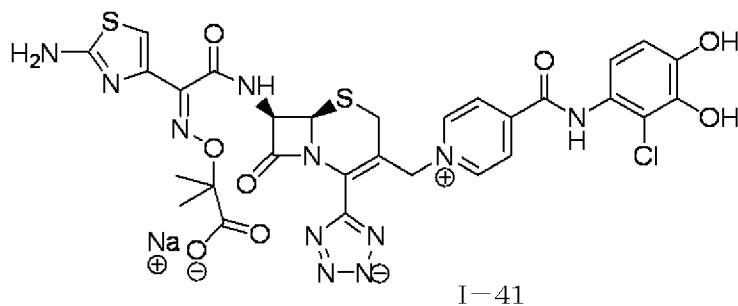
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.73 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.21 (1H, s), 6.87 (1H, s), 5.90 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.45-5.41 (2H, m), 5.13 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 3.45 (2H, s), 2.33 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS ($m+1$) = 701.00

[0250] (実施例 4 1)

化合物 I - 4 1

[化138]



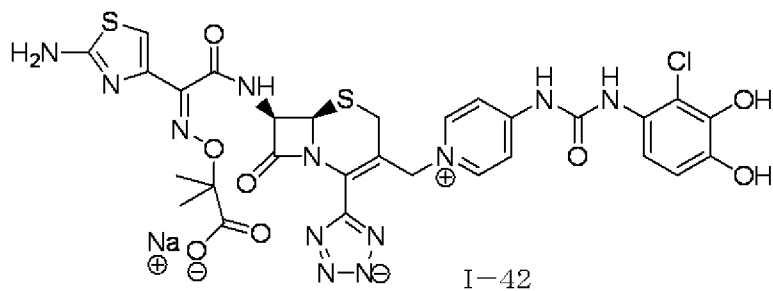
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27-1.52 (m, 6H), 3.38-3.68 (m, 4H), 4.98-6.39 (m, 4H), 6.72-6.83 (m, 3H), 7.18 (s, 2H), 8.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 9.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 11.50 (br s, 1H).

MS (m+1) 756.42

[0251] (実施例 4 2)

化合物 I - 4 2

[化139]



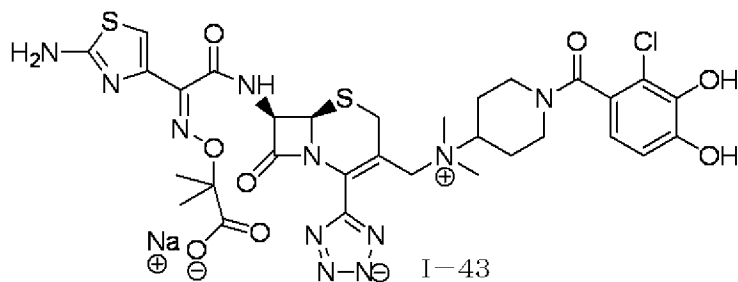
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.97 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.41 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 9.05 (br s, 4H), 10.31 (br s, 1H), 11.22 (br s, 1H), 12.37 (br s, 1H).

MS (m+1) 771.38

[0252] (実施例 4 3)

化合物 I - 4 3

[化140]



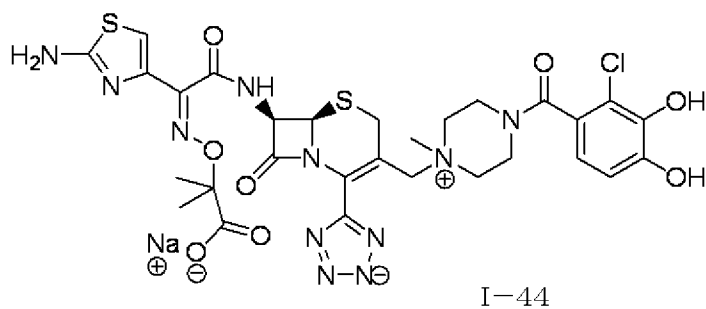
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15–2.04 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.27–3.36 (m, 9H), 3.61 (d, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J = 11.4\text{Hz}$), 3.93–4.00 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 5.23–5.38 (m, 1H), 5.39 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.82–5.87 (m, 1H), 6.49–6.67 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.73–6.78 (m, 1H), 7.18 (s, 2H), 11.40 (br s, 2H).

MS ($m+1$) 790.52

[0253] (実施例 4 4)

化合物 I - 4 4

[化141]



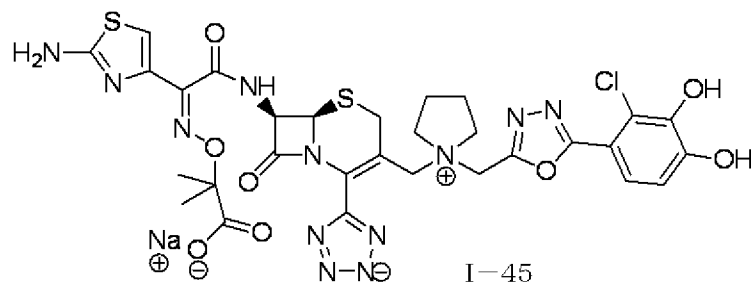
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.33 (s, 1H), 1.48 (s, 1H), 2.70–3.90 (m, 11H), 4.0–4.30 (m, 2H), 5.00–5.10 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.84–5.94 (m, 1H), 6.52–6.80 (m, 4H), 7.19 (s, 2H), 11.30 (br s, 2H).

MS ($m+1$) 762.47

[0254] (実施例 4 5)

化合物 I - 4 5

[化142]



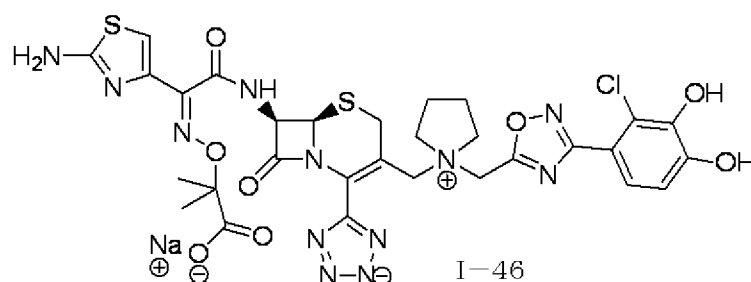
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.82 (br s, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 3.38-4.20 (m, 6H), 4.92 (d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J = 13.5\text{Hz}$, 1H), 5.40 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.79 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.21 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 10.88 (br s, 1H).

MS (m+1) 787.49

[0255] (実施例46)

化合物 I - 46

[化143]



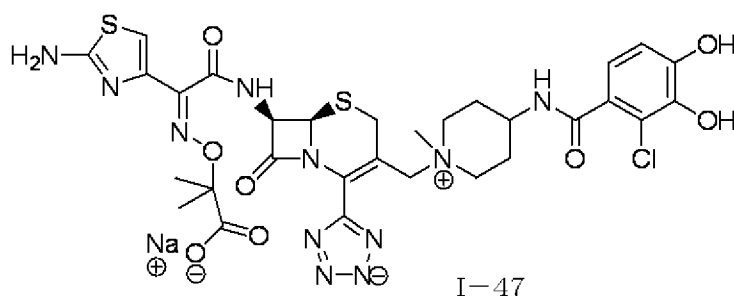
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90 (br s, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 3.39-4.04 (m, 5H), 4.30 (d, $J = 14.1\text{Hz}$, 1H), 5.00 (d, $J = 15.3\text{Hz}$, 1H), 5.22 (d, $J = 15.1\text{Hz}$, 1H), 5.33-5.40 (m, 2H), 5.87 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 11.0 (br s, 1H).

MS (m+1) 787.44

[0256] (実施例 4 7)

化合物 I - 4 7

[化144]



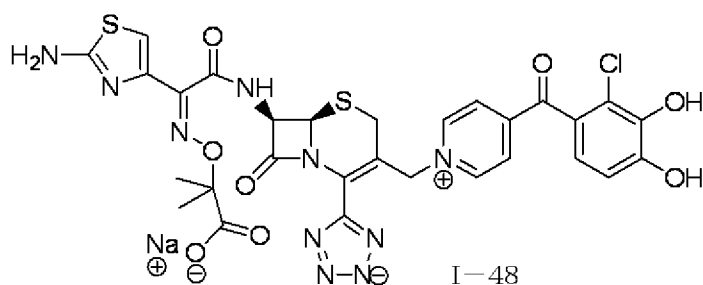
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.38 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.81 (br s, 2H), 1.94 (br s, 2H), 2.69-4.22 (m, 11H), 5.11-5.34 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 1H), 5.88-5.92 (m, 1H), 6.61-6.97 (m, 3H), 7.23 (br s, 2H), 8.05-8.21 (m, 1H), 11.43 (br s, 1H).

MS (m+1) 776.46

[0257] (実施例 4 8)

化合物 I - 4 8

[化145]



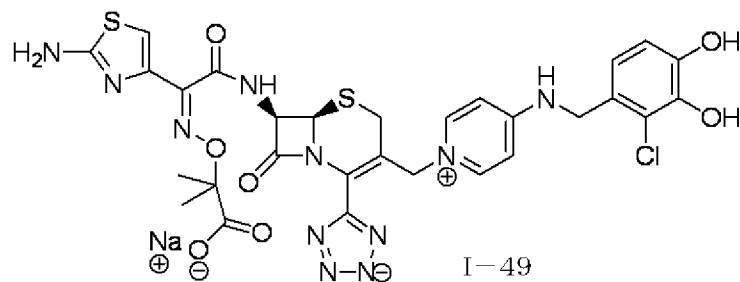
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.43 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 3.45 (d, $J = 17.7\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (d, $J = 17.7\text{ Hz}$, 1H), 5.41-5.49 (m, 2H), 5.55 (d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 1H), 5.92 (br s, 1H), 6.46 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 9.51 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 10.19 (br s, 1H).

MS (m+1) 741.35

[0258] (実施例 4 9)

化合物 I - 4 9

[化146]



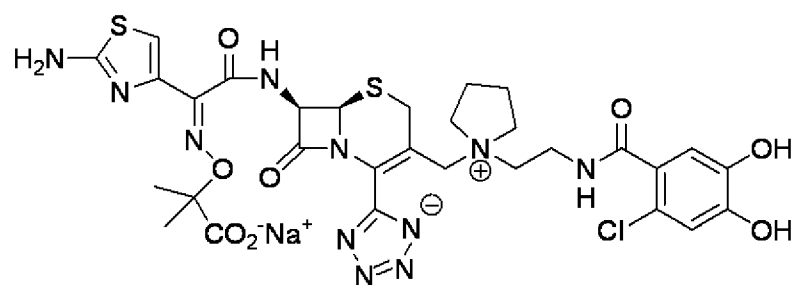
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.33 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 17.7\text{Hz}$, 3.56 (d, $J = 17.7\text{Hz}$), 4.44 (s, 2H), 4.74 (d, $J = 13.8\text{Hz}$, 1H), 5.08 (d, $J = 13.8\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.85–5.90 (m, 1H), 6.65–6.74 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.99 (d, 7.2Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 8.45 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.3 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 9.02 (br s, 1H), 11.20 (br s, 1H).

MS (m+1) 742.44

[0259] (実施例 50)

化合物 I - 50

[化147]



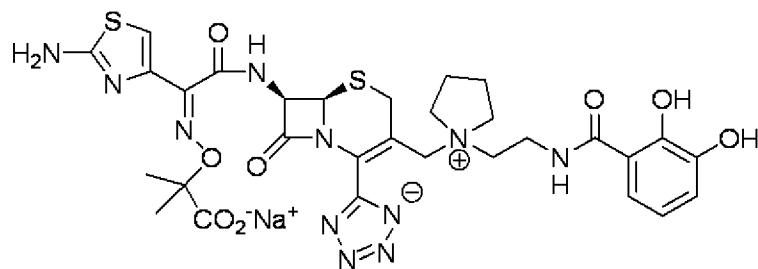
$^1\text{H-NMR}$ (D2O) δ : 1.48 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.80–2.35 (4H, m), 3.20–3.80 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 5.56 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.89 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.80–7.10 (3H, m).

MS (m+1) 776.54

[0260] (実施例 51)

化合物 I - 51

[化148]



I-51

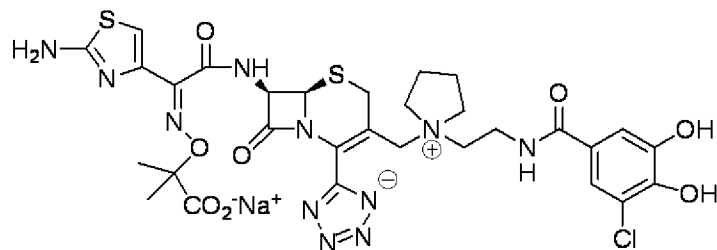
$^1\text{H-NMR(D}_2\text{O)}$ δ : 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 3.20–3.80 (8H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 5.56 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.83 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

MS (m+1) 742.57

[0261] (実施例 5 2)

化合物 I - 5 2

[化149]



I-52

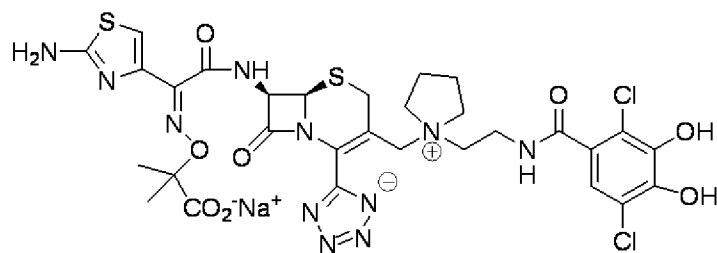
$^1\text{H-NMR(D}_2\text{O)}$ δ : 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 3.20–3.80 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 5.55 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.88 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.29 (1H, s).

MS (m+1) = 776.56

[0262] (実施例 5 3)

化合物 I - 5 3

[化150]



I-53

$^1\text{H-NMR}$ (D₂O) δ : 1.48 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.90–2.20 (4H, m), 3.20–3.82 (10H, m), 4.10–4.25 (2H, m), 5.90 (1H, d, J=5.1Hz), 5.90 (1H, d, J=5.1Hz), 6.95 (1H, s), 7.03 (1H, s).

元素分析 : C₃₀H₃₂Cl₂N₁₁O₈S₂Na(H₂O)_{5.8}(NaHCO₃)_{0.3}

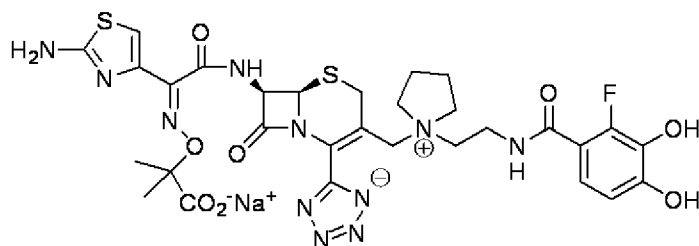
計算値 : C, 37.82; H, 4.60; N, 16.01; S, 6.66; Na, 3.11 (%)

実験値 : C, 37.69; H, 4.59; N, 16.25; S, 6.62; Na, 3.34 (%)

[0263] (実施例 5 4)

化合物 I - 5 4

[化151]



I-54

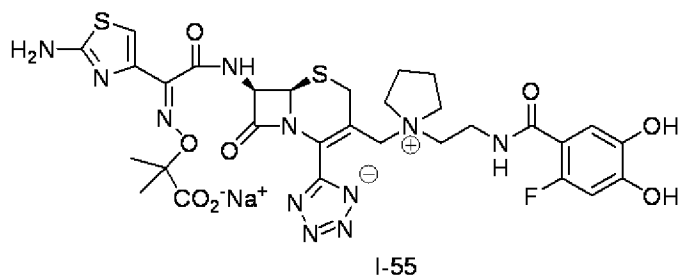
$^1\text{H-NMR}$ (D₂O) δ : 1.48 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.90–2.20 (4H, m), 3.10–3.85 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 5.58 (1H, d, J=4.8Hz), 5.90 (1H, d, J=4.8Hz), 6.84 (1H, d, J=8.7Hz), 6.94 (1H, s), 7.00–7.20 (1H, m).

MS (m+1) = 760.60

[0264] (実施例 5 5)

化合物 I - 5 5

[化152]



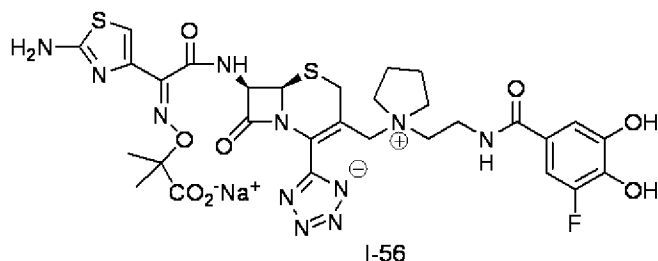
$^1\text{H-NMR}$ (D₂O) δ : 1.48 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.80–2.20 (4H, m), 3.15–3.80 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 5.57 (1H, d, J=5.1Hz), 5.90 (1H, d, J=5.1Hz), 6.83 (1H, d, J=12.3Hz), 6.93 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=7.2Hz).

MS (m+1) = 760.63

[0265] (実施例 5 6)

化合物 I – 5 6

[化153]



$^1\text{H-NMR}$ (D₂O) δ : 1.48 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.80–2.20 (4H, m), 3.20–3.80 (10H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 5.56 (1H, d, J=5.1Hz), 5.89 (1H, d, J=5.1Hz), 6.92 (1H, s), 7.00–7.20 (2H, m).

元素分析 : C₃₀H₃₃FN₁₁O₈S₂Na(H₂O)_{5.3}

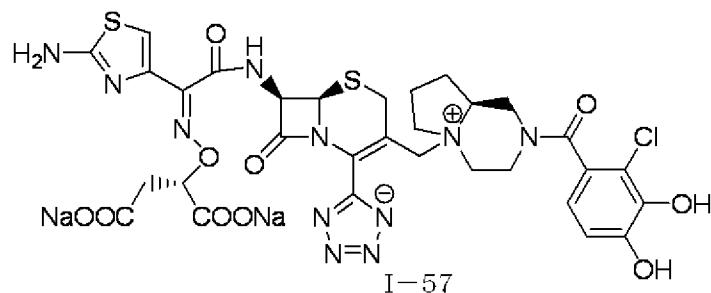
計算値 : C, 41.10; H, 4.93; F, 2.23; N, 17.62; S, 7.24; Na, 2.70 (%)

実験値 : C, 41.07; H, 5.01; F, 2.17; N, 17.56; S, 7.31; Na, 2.62 (%)

[0266] (実施例 5 7)

化合物 I – 5 7

[化154]



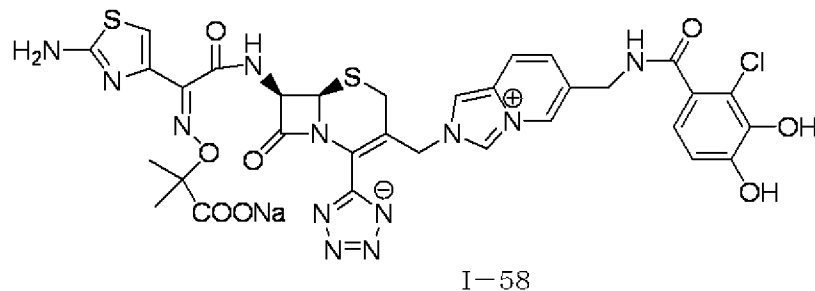
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.00–6.90 (2H, m), 6.84–6.76 (1H, m), 5.88–5.83 (1H, m), 5.57–5.50 (1H, m), 5.01–4.88 (1H, m), 4.19–3.95 (4H, m), 3.83–3.08 (9H, m), 2.72–2.70 (2H, m), 2.23–1.96 (3H, m).

MS ($m+1$) = 818.33

[0267] (実施例 5 8)

化合物 I - 5 8

[化155]



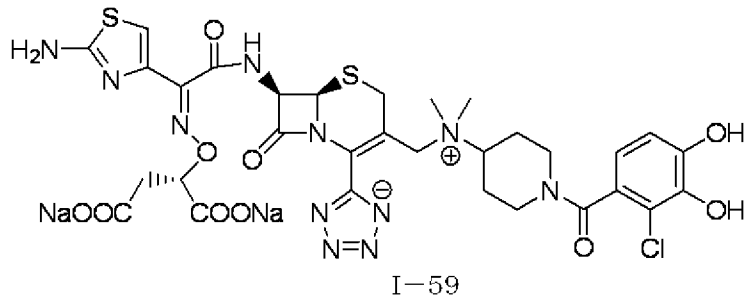
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 9.42 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.21–7.18 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.88 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.27 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.51 (2H, s), 3.75 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 3.44 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 1.51–1.47 (6H, m).

MS ($m+1$) = 809.36

[0268] (実施例 5 9)

化合物 I - 5 9

[化156]



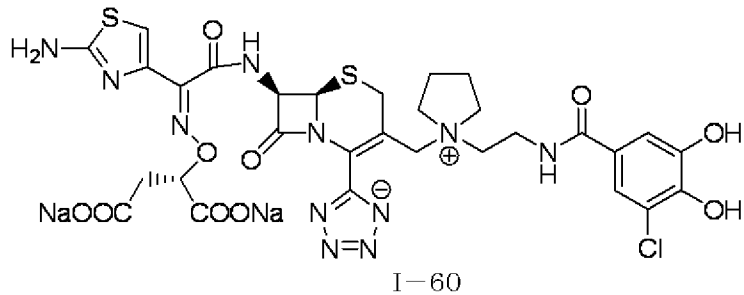
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.03–6.89 (2H, m), 6.85–6.71 (1H, m), 5.90–5.82 (1H, m), 5.60–5.51 (1H, m), 4.56–4.52 (1H, m), 4.06 (2H, d, $J = 13.3$ Hz), 3.71 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.12–2.93 (5H, m), 2.77–2.72 (6H, m), 2.28–2.04 (1H, m), 1.86–1.19 (3H, m).

MS ($m+1$) = 820.02

[0269] (実施例60)

化合物 I - 60

[化157]



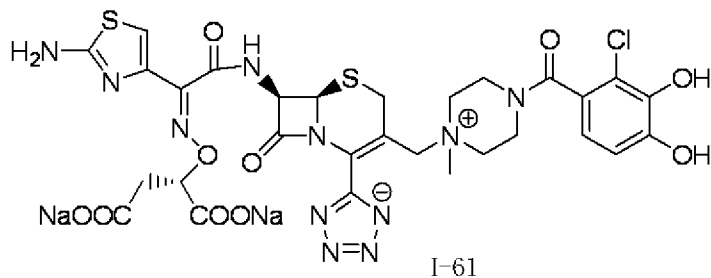
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.34 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.98 (1H, s), 5.85 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.98 (2H, dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz), 4.89–4.84 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.54–3.35 (9H, m), 2.79–2.69 (2H, m), 2.19–1.88 (3H, m), 1.57–1.39 (1H, m).

MS ($m+1$) = 806.02

[0270] (実施例61)

化合物 I - 61

[化158]



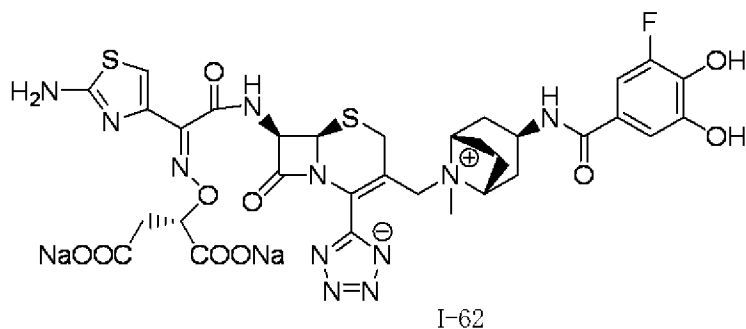
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.01–6.90 (2H, m), 6.83–6.73 (1H, m), 5.91–5.82 (1H, m), 5.58–5.52 (1H, m), 4.98 (1H, dd, $J = 5.9, 9.4$ Hz), 4.25–4.22 (2H, m), 4.05–4.01 (1H, m), 3.86 (1H, br s), 3.70–3.52 (5H, m), 3.36–3.18 (2H, m), 3.12–2.89 (4H, m), 2.77–2.64 (2H, m).

MS ($m+1$) = 791.98

[0271] (実施例 6 2)

化合物 I - 6 2

[化159]



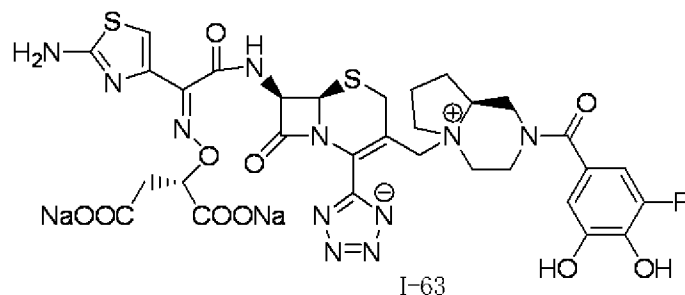
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.11–6.99 (3H, m), 5.86 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.98 (1H, dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.16–3.96 (4H, m), 3.80–3.60 (2H, m), 2.94 (3H, s), 2.81–2.64 (4H, m), 2.62–2.49 (1H, m), 2.44–2.31 (2H, m), 2.26–2.03 (3H, m), 1.41 (1H, s).

MS ($m+1$) = 816.16

[0272] (実施例 6 3)

化合物 I - 6 3

[化160]



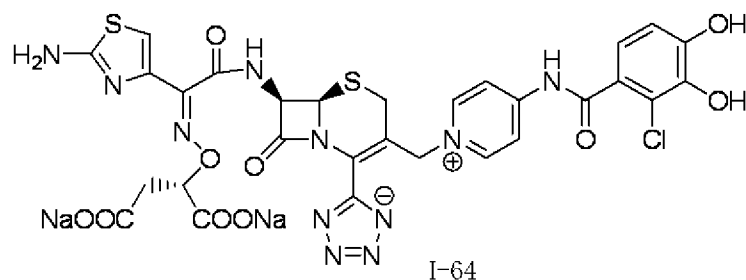
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.98 (1H, s), 6.92–6.71 (2H, br m), 5.85 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.60–5.51 (1H, m), 4.99–4.95 (1H, m), 4.30 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.16–3.04 (12H, m), 2.76–2.67 (2H, m), 2.05–1.90 (3H, m), 1.46–1.43 (1H, m).

MS ($m+1$) = 802.02

[0273] (実施例64)

化合物 I - 64

[化161]



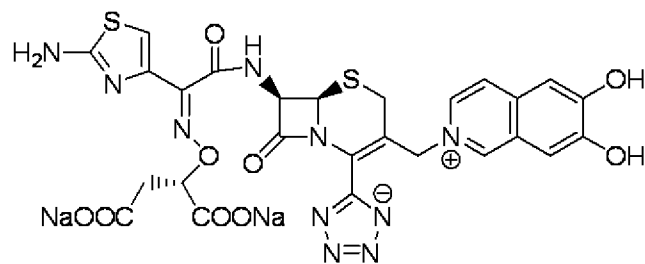
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.63 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.99 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.31 (2H, dd, $J = 34.6, 14.9$ Hz), 4.96 (1H, dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 2.74–2.65 (2H, m).

MS ($m+1$) = 802.02

[0274] (実施例65)

化合物 I - 65

[化162]



I-65

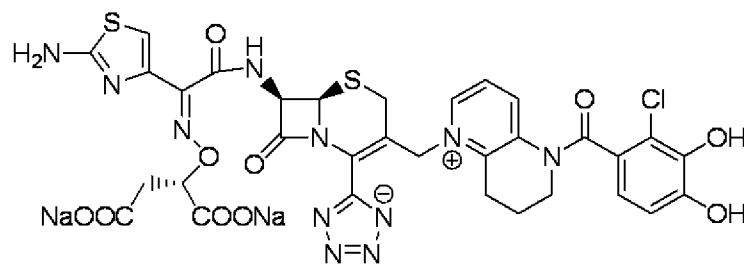
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.96 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.88 (1H, s), 5.84 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.31 (2H, dd, $J = 28.0, 14.9$ Hz), 4.96 (1H, dd, $J = 9.9, 3.5$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 18.2$ Hz), 2.81–2.64 (2H, m).

MS ($m+1$) = 682.97

[0275] (実施例 6 6)

化合物 I - 6 6

[化163]



I-66

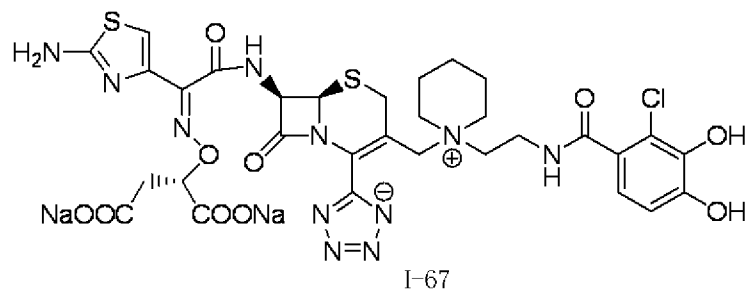
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.66–8.63 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 7.06–6.95 (3H, m), 5.90 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.70–5.53 (1H, m), 5.47 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.03–4.96 (1H, m), 4.06 (1H, s), 3.71–3.45 (3H, m), 3.14–2.67 (4H, m), 2.29–1.95 (2H, br m).

MS ($m+1$) = 825.96

[0276] (実施例 6 7)

化合物 I - 6 7

[化164]



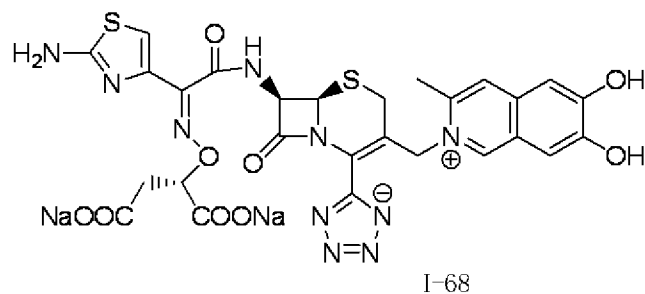
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.98 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.99–4.93 (3H, m), 4.22 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.73 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.56–3.29 (7H, m), 3.17–3.05 (2H, m), 2.81–2.69 (2H, m), 1.96–1.52 (6H, m).

MS ($m+1$) = 820.02

[0277] (実施例68)

化合物 I - 68

[化165]



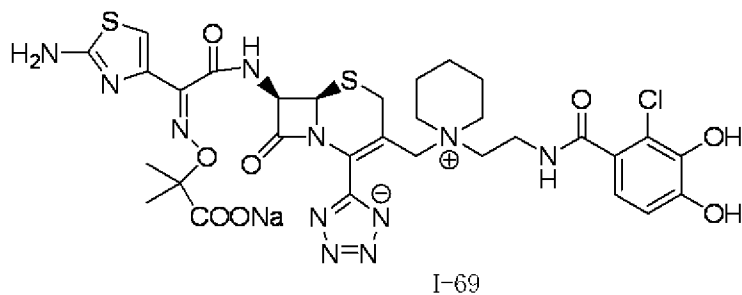
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.80 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.91 (2H, s), 5.84 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.98 (1H, dd, $J = 9.9, 3.6$ Hz), 3.46 (2H, s), 2.82–2.66 (2H, m), 2.37 (3H, s).

MS ($m+1$) = 697.01

[0278] (実施例69)

化合物 I - 69

[化166]



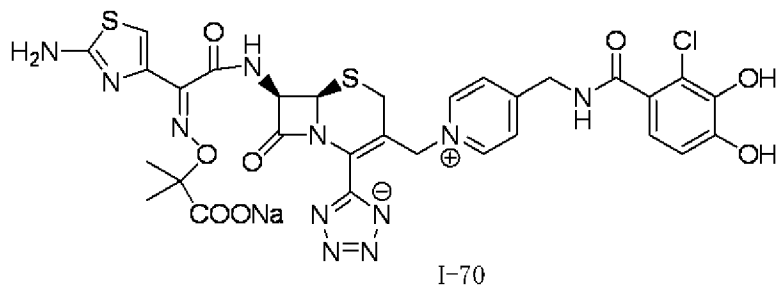
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.98–6.86 (3H, m), 5.90 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 3.57–3.07 (9H, m), 1.75 (5H, t, $J = 41.0$ Hz), 1.48–1.36 (9H, m).

MS ($m+1$) = 790.03

[0279] (実施例 70)

化合物 I-70

[化167]



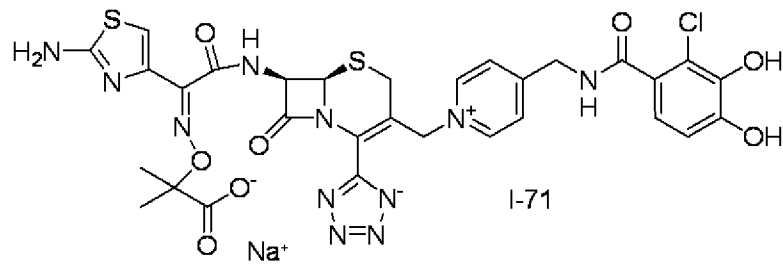
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 9.01 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.23 (1H, dd, $J = 7.0, 4.9$ Hz), 4.85 (2H, s), 3.83 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 3.10–3.03 (2H, m).

MS ($m+1$) = 799.93

[0280] (実施例 71)

化合物 I-71

[化168]



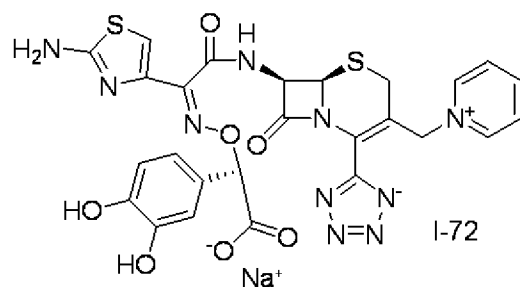
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.83 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.03 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.96 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.44 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 3.44 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS ($m+1$) = 769.91

[0281] (実施例 7 2)

化合物 I - 7 2

[化169]



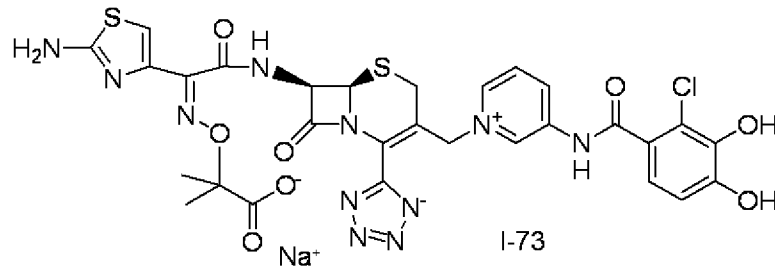
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.89–8.83 (2H, m), 8.64–8.56 (1H, m), 8.14–8.06 (2H, m), 7.01–6.97 (2H, m), 6.92–6.87 (1H, m), 6.80–6.76 (1H, m), 5.81 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.44–5.38 (3H, m), 5.37–5.29 (1H, m), 4.89–4.86 (1H, m), 3.61–3.53 (1H, m), 3.07–2.99 (1H, m).

MS ($m+1$) = 650.93

[0282] (実施例 7 3)

化合物 I - 7 3

[化170]



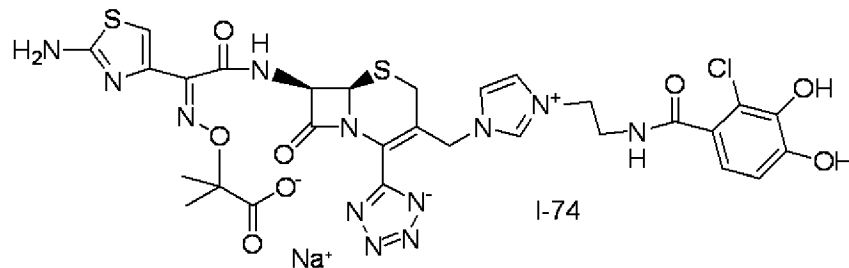
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 9.46 (1H, s), 8.65–8.62 (1H, m), 8.47–8.42 (1H, m), 8.00–7.93 (1H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.92–6.81 (2H, m), 5.90 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.43 (2H, s), 3.76 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 1.43 (6H, s).

MS ($m+1$) = 755.90

[0283] (実施例 7 4)

化合物 I – 7 4

[化171]



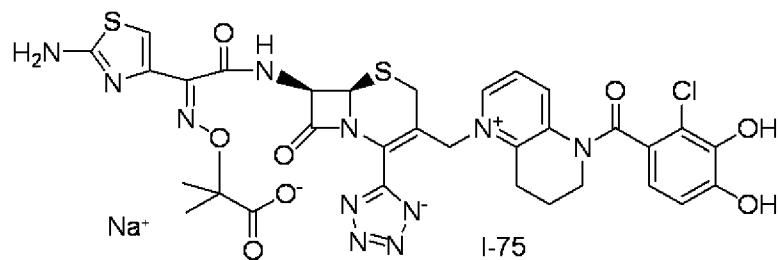
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.97 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.56 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.12–4.89 (2H, m), 4.47–4.44 (2H, m), 3.88–3.82 (2H, m), 3.54 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 3.32 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 1.46 (6H, br s).

MS ($m+1$) = 772.90

[0284] (実施例 7 5)

化合物 I – 7 5

[化172]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.54 (1H, br s), 8.12 (1H, br s), 7.55 (1H, br s), 6.94–6.84 (3H, m), 5.85 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.51 (1H, br s), 5.40 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.96 (1H, br s), 3.55–3.35 (3H, m), 2.97–2.90 (1H, m), 2.76 (1H, br s), 2.04 (2H, br s), 1.42 (3H, s), 1.39 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_{11}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_{8.2}(\text{NaCl})_{0.1}$

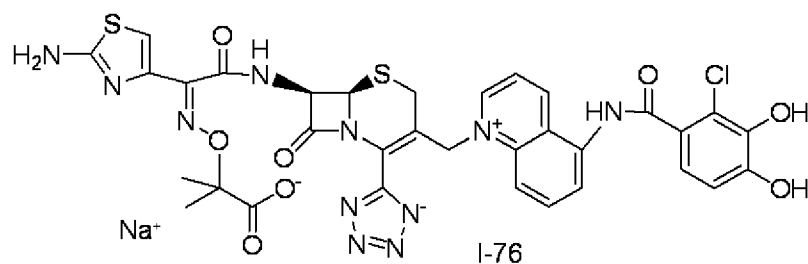
計算値: C, 39.55; H, 4.71; Cl, 4.01; N, 15.85; S, 6.60; Na, 2.60 (%)

実験値: C, 39.80; H, 4.64; Cl, 4.17; N, 15.20; S, 6.43; Na, 2.30 (%)

[0285] (実施例 7 6)

化合物 I - 7 6

[化173]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 9.39–9.24 (2H, m), 8.24–8.08 (3H, m), 7.91 (1H, br s), 7.28 (1H, br s), 6.97 (2H, br s), 6.10–5.76 (5H, m), 3.55 (1H, br s), 1.51 (3H, s), 1.46 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{ClN}_{11}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_{8.7}$

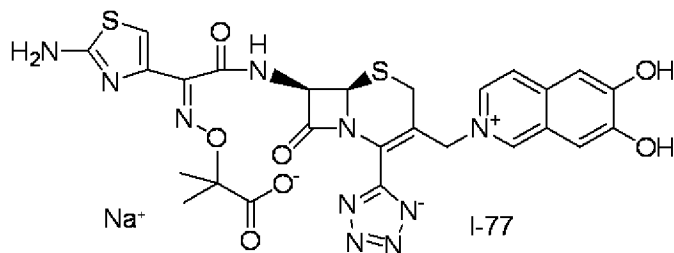
計算値: C, 40.24; H, 4.54; Cl, 3.60; N, 15.64; S, 6.51; Na, 2.33 (%)

実験値: C, 40.28; H, 4.30; Cl, 3.83; N, 15.37; S, 6.57; Na, 2.30 (%)

[0286] (実施例 7 7)

化合物 I - 7 7

[化174]



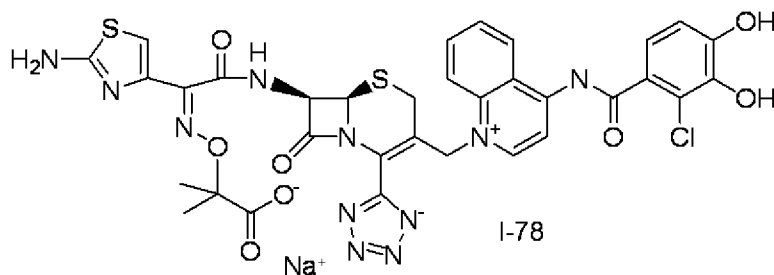
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.61 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.11 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.83 (1H, s), 5.88 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 3.38 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 1.47 (3H, s), 1.45 (3H, s).

MS ($m+1$) = 652.94

[0287] (実施例 7 8)

化合物 I - 7 8

[化175]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.90 (1H, br s), 8.41 (1H, br s), 8.22 (1H, br s), 7.87 (1H, br s), 7.68 (1H, br s), 7.56 (1H, br s), 6.90 (1H, br s), 6.72 (1H, br s), 6.56 (1H, br s), 5.76–5.72 (2H, br m), 5.46–5.38 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 3.35 (2H, br s), 1.37 (3H, s), 1.34 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{ClN}_{11}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_{9.3}(\text{NaHCO}_3)_{0.1}$

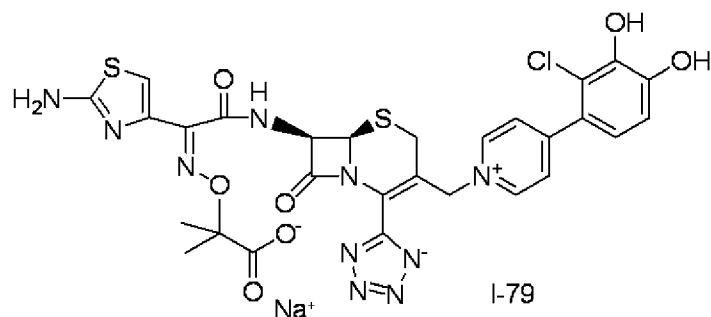
計算値: C, 39.59; H, 4.59; Cl, 3.53; N, 15.34; S, 6.39; Na, 2.52 (%)

実験値: C, 39.72; H, 4.49; Cl, 3.71; N, 15.46; S, 6.40; Na, 2.59 (%)

[0288] (実施例 7 9)

化合物 I - 79

[化176]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.76 (2H, br s), 8.07 (2H, br s), 6.95–6.92 (3H, m), 5.93 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.51–5.40 (2H, m), 3.77 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.47 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClN}_{10}\text{O}_7\text{S}_2\text{Na} \cdot 0.8(\text{H}_2\text{O}) \cdot 6.2$

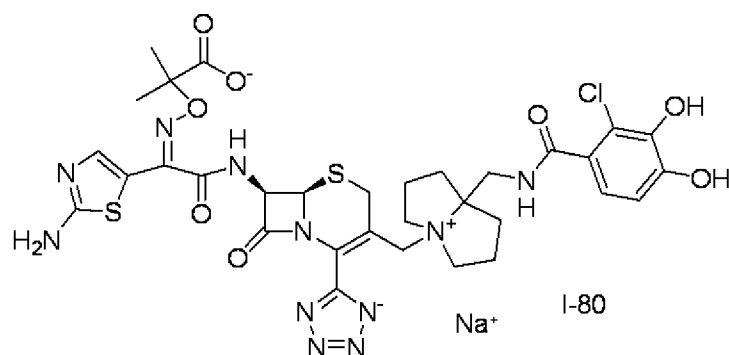
計算値: C, 39.92; H, 4.38; Cl, 4.21; N, 16.63; S, 7.61; Na, 2.18 (%)

実験値: C, 40.14; H, 4.25; Cl, 4.99; N, 15.40; S, 6.80; Na, 2.28 (%)

[0289] (実施例 80)

化合物 I - 80

[化177]



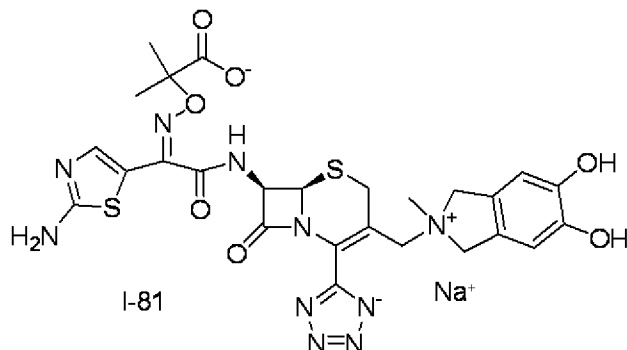
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.97–6.89 (3H, m), 5.92 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.84–3.80 (1H, m), 3.72–3.64 (3H, m), 3.40–3.32 (1H, m), 3.26–3.17 (1H, m), 2.38–2.03 (6H, m), 1.93–1.78 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.49 (3H, s).

MS (m+1) = 801.95

[0290] (実施例 8 1)

化合物 I - 8 1

[化178]



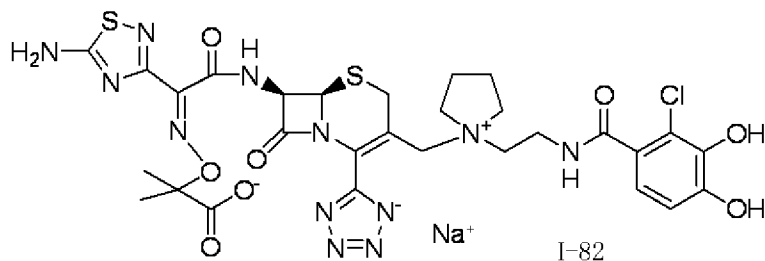
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.93 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.36 (1H, s), 5.89 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.59 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.14 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.71 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.25 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.49 (3H, s).

MS (m+1) = 656.98

[0291] (実施例 8 2)

化合物 I - 8 2

[化179]



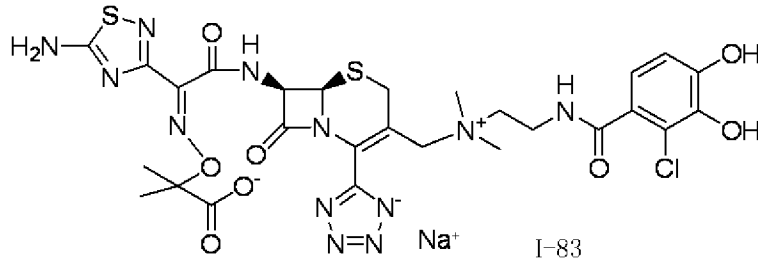
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.95 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 15.8$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 3.59–3.33 (9H, m), 2.11–1.92 (3H, m), 1.55 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.49–1.35 (1H, m).

MS (m+1) = 777.31

[0292] (実施例 8 3)

化合物 I - 8 3

[化180]



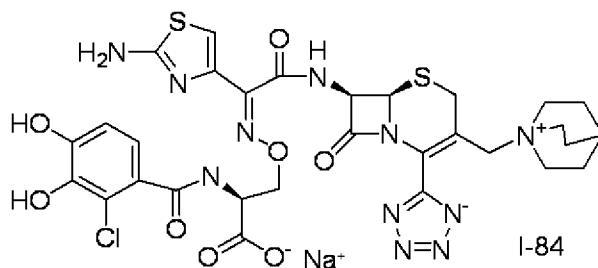
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.78-3.56 (3H, m), 3.52-3.38 (1H, m), 3.23-3.14 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.89 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s).

MS (m+1) = 751.12

[0293] (実施例 8 4)

化合物 I - 8 4

[化181]



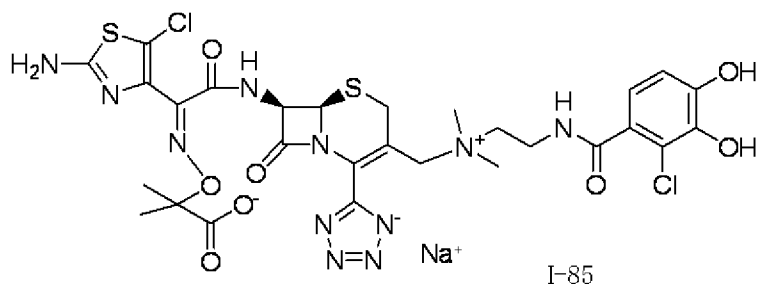
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.13 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.72-4.64 (3H, m), 4.55 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.55 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.32-2.91 (8H, m), 1.88-1.82 (6H, m).

MS (m+1) = 774.24

[0294] (実施例 8 5)

化合物 I - 8 5

[化182]



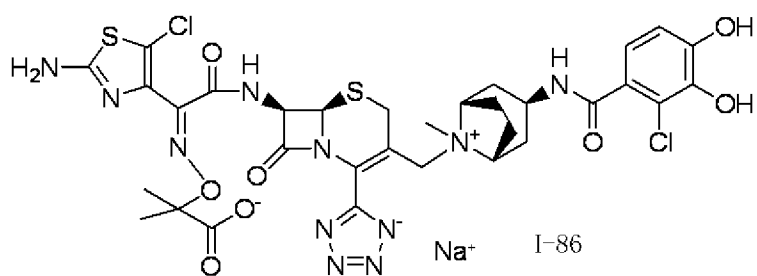
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.90 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 3.73–3.37 (4H, m), 3.23–3.14 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.88 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.50 (3H, s).

MS ($m+1$) = 784.11

[0295] (実施例 8 6)

化合物 I - 8 6

[化183]



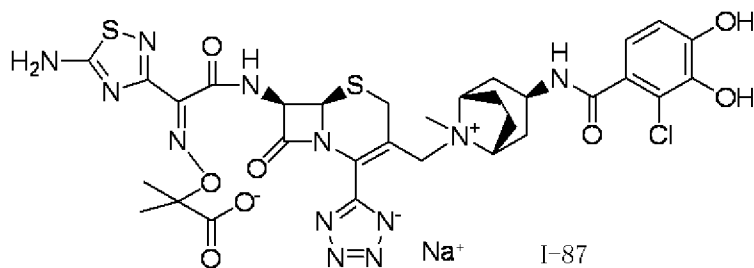
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.87 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.72–4.62 (1H, m), 4.17–3.98 (4H, m), 3.73 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.62 (1H, br s), 2.92 (3H, s), 2.78–1.93 (8H, m), 1.53 (3H, s), 1.51 (3H, s).

MS ($m+1$) = 836.15

[0296] (実施例 8 7)

化合物 I - 8 7

[化184]

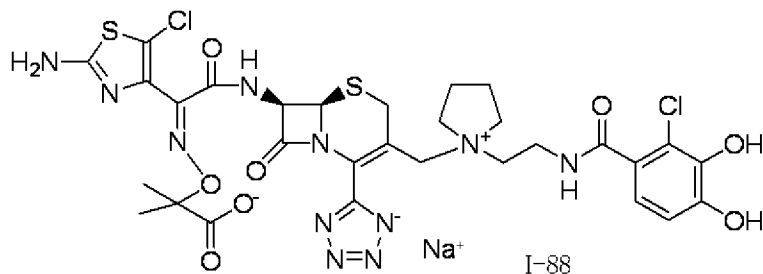


$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.85 (2H, s), 5.93 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.19–3.90 (4H, m), 3.77–3.61 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.79–1.99 (8H, m), 1.56 (3H, s), 1.53 (3H, s).
 MS ($m+1$) = 803.20

[0297] (実施例 88)

化合物 I-88

[化185]



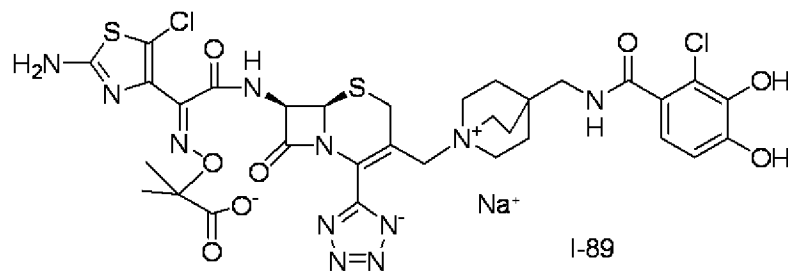
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.94 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.92 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.10 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.57–3.34 (9H, m), 2.16–1.96 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.46–1.38 (1H, m).

MS ($m+1$) = 810.15

[0298] (実施例 89)

化合物 I-89

[化186]



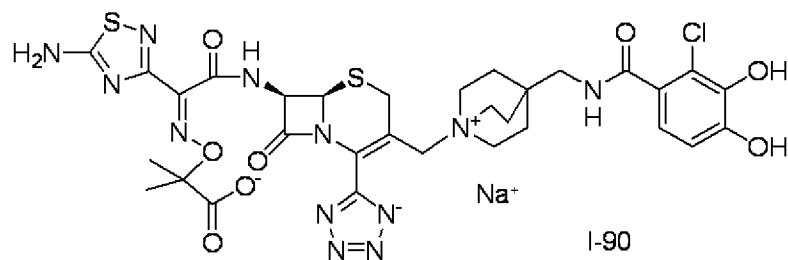
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.89 (2H, br s), 5.91 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 3.41–3.27 (5H, m), 3.17–3.06 (3H, m), 1.87–1.80 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.50 (3H, s)

MS ($m+1$) = 836.19

[0299] (実施例 90)

化合物 I-90

[化187]



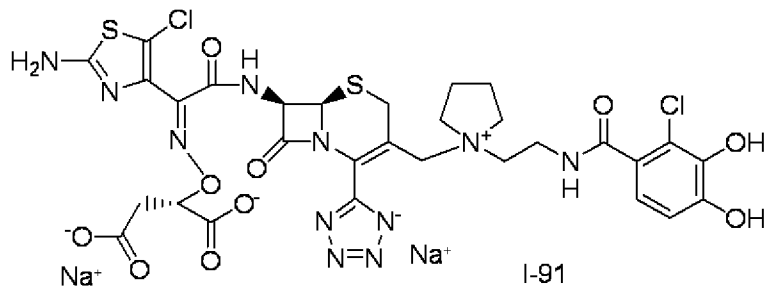
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.89 (1H, s), 6.88 (1H, s), 5.93 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 3.64 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 3.40–3.31 (3H, m), 3.29–3.26 (2H, m), 3.17–3.05 (3H, m), 1.87–1.79 (6H, m), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s).

MS ($m+1$) = 803.24

[0300] (実施例 91)

化合物 I-91

[化188]



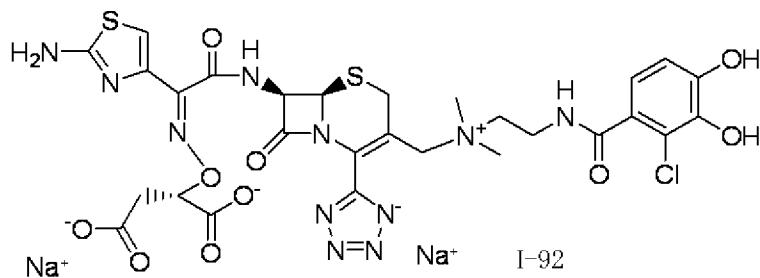
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.52 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.98 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.73 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.57–3.30 (8H, m), 2.77 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.14–1.96 (3H, m), 1.49–1.44 (1H, m).

MS ($m+1$) = 839.86

[0301] (実施例92)

化合物 I-92

[化189]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.98 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.99–4.89 (2H, m), 4.19 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.73–3.61 (2H, m), 3.52–3.44 (1H, m), 3.23–3.16 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.73–2.70 (2H, m).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_{11}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_2(\text{H}_2\text{O})_6$

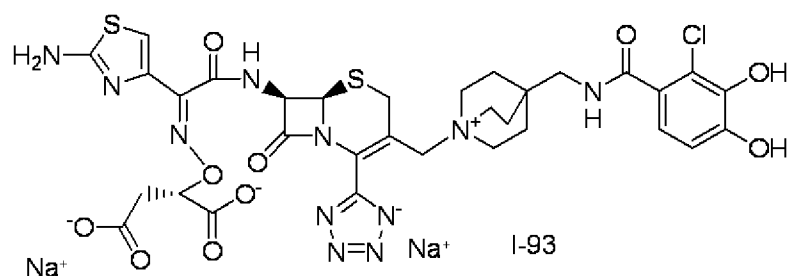
計算値: C, 36.07; H, 4.32; Cl, 3.80; N, 16.53; S, 6.88; Na, 4.93 (%)

実験値: C, 36.04; H, 4.32; Cl, 3.87; N, 16.70; S, 6.92; Na, 4.64 (%)

[0302] (実施例 9 3)

化合物 I - 9 3

[化190]



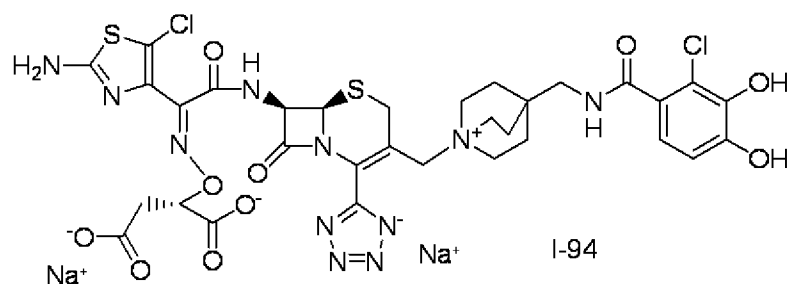
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.00 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.54 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.99–4.96 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 15.1$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 3.39–3.30 (5H, m), 3.15–3.10 (3H, m), 2.71 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.90–1.81 (6H, m).

MS ($m+1$) = 832.19

[0303] (実施例 9 4)

化合物 I - 9 4

[化191]



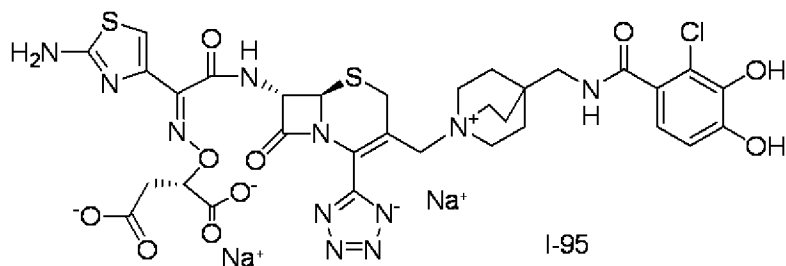
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.53 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 15.1$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 3.41–3.29 (5H, m), 3.17–3.10 (3H, m), 2.73 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.90–1.81 (6H, m).

MS ($m+1$) = 866.15

[0304] (実施例 9 5)

化合物 I - 9 5

[化192]



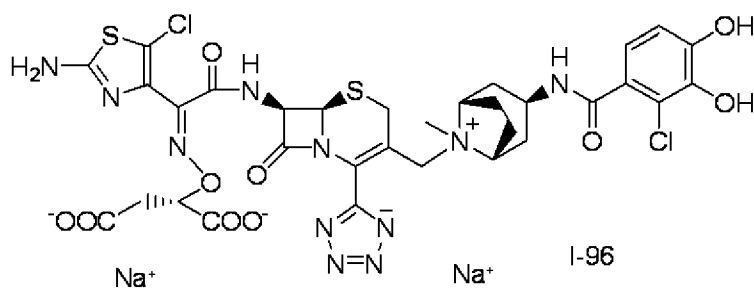
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.97 (1H, s), 6.89 (2H, dd, $J = 12.2, 8.5$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.91 (1H, dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.11 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 3.45–3.33 (3H, m), 3.30 (2H, s), 3.20–3.07 (3H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 15.6, 3.1$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 15.6, 11.2$ Hz), 1.91–1.81 (6H, m).

MS ($m+1$) = 832.19

[0305] (実施例 9 6)

化合物 I - 9 6

[化193]



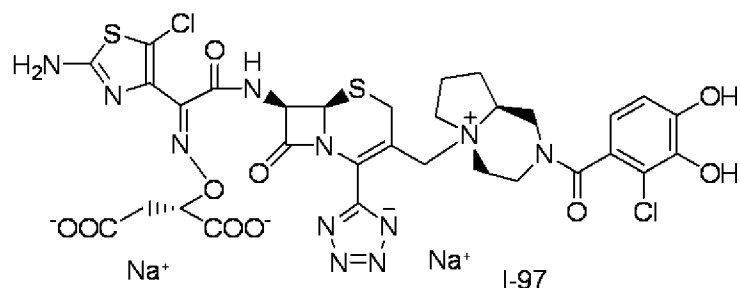
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.89 (2H, s), 5.85 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.54 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.14–4.05 (4H, m), 3.73 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.63 (1H, br s), 2.93 (3H, s), 2.74–2.72 (4H, m), 2.62–2.58 (1H, m), 2.32–2.30 (2H, m), 2.11–2.04 (3H, m).

MS (m+1) = 865.99

[0306] (実施例 97)

化合物 I - 97

[化194]



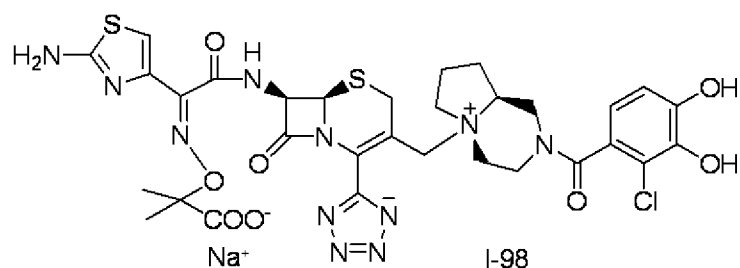
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.96–6.93 (1H, m), 6.82–6.78 (1H, m), 5.86 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.56–5.50 (1H, m), 5.00–4.98 (1H, m), 4.26–4.05 (3H, m), 3.78–2.96 (9H, m), 2.75–2.75 (2H, m), 2.24–1.60 (5H, m).

MS (m+1) = 851.99

[0307] (実施例 98)

化合物 I - 98

[化195]



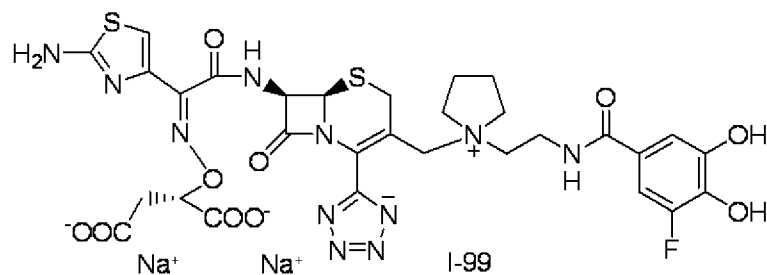
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.93–6.90 (2H, m), 6.78–6.68 (1H, m), 5.90–5.90 (1H, m), 5.60–5.54 (1H, m), 4.32–3.95 (3H, m), 3.57–3.15 (10H, m), 2.36–1.61 (4H, m), 1.51 (6H, d, $J = 11.0$ Hz).

MS (m+1) = 788.02

[0308] (実施例 99)

化合物 I - 99

[化196]



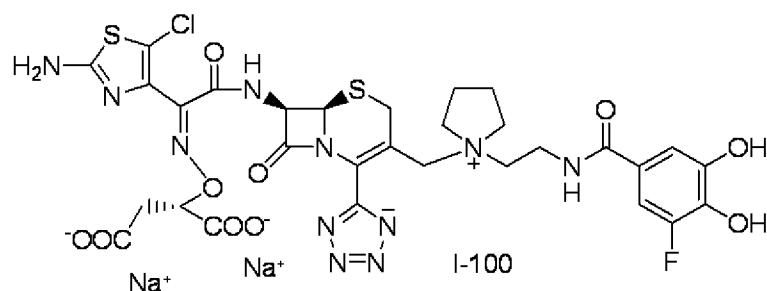
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.19–7.09 (2.1H, m), 6.99 (0.9H, s), 5.86 (1.1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.56 (1.0H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.98 (1.0H, dd, $J = 8.7, 4.6$ Hz), 4.86 (2.2H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.16 (1.0H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.06 (1.0H, d, $J = 17.0$ Hz), 3.76 (1.2H, d, $J = 17.0$ Hz), 3.62–3.26 (8.6H, m), 2.74–2.69 (2.0H, m), 2.05–1.98 (3.4H, m), 1.51–1.49 (0.9H, m).

MS ($m+1$) = 790.03

[0309] (実施例100)

化合物 I - 100

[化197]



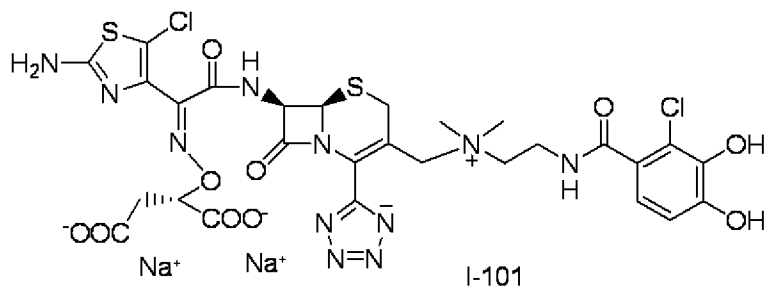
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.16–7.13 (2H, m), 5.87 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.87 (2H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.16 (1H, t, $J = 14.4$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.62–3.26 (9H, m), 2.74 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.18–1.93 (3H, m), 1.51–1.49 (1H, m).

MS ($m+1$) = 824.02

[0310] (実施例101)

化合物 I - 101

[化198]



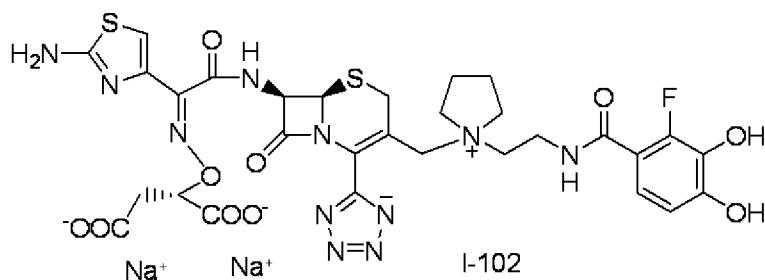
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.99 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.76–3.59 (3H, m), 3.55–3.42 (1H, m), 3.22–3.15 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 6.6$ Hz).

MS ($m+1$) = 813.90

[0311] (実施例 102)

化合物 I - 102

[化199]



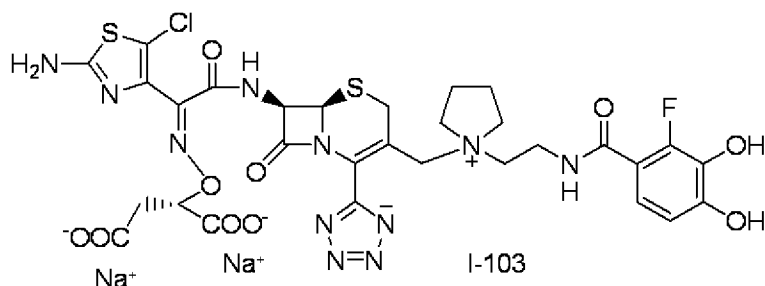
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.14 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.98 (1H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.98 (1H, dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.62–3.23 (8H, m), 2.71 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.09–2.03 (3H, m), 1.53–1.51 (1H, m).

MS ($m+1$) = 790.00

[0312] (実施例 103)

化合物 I - 103

[化200]



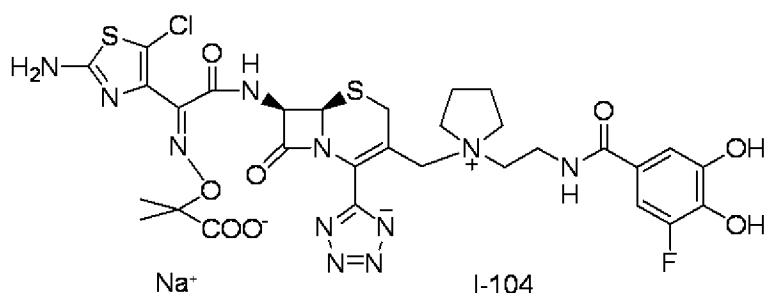
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.15 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.55 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.86 (2H, d, $J = 14.3$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.62–3.20 (8H, m), 2.75 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.15–1.92 (3H, m), 1.51–1.49 (1H, m).

MS ($m+1$) = 823.98

[0313] (実施例 104)

化合物 I - 104

[化201]



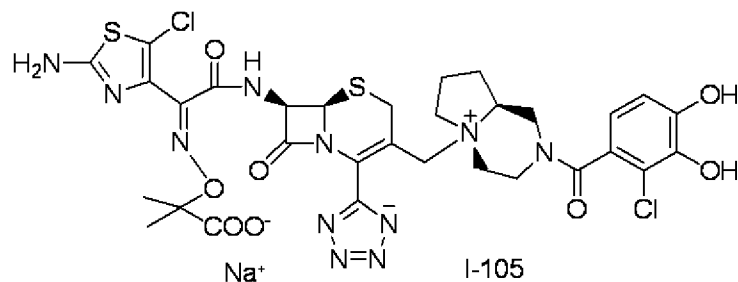
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.13–7.11 (2H, m), 5.92 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 15.2$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.56–3.24 (8H, m), 2.13–1.93 (3H, m), 1.53 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.42–1.25 (1H, m).

MS ($m+1$) = 794.03

[0314] (実施例 105)

化合物 I - 105

[化202]



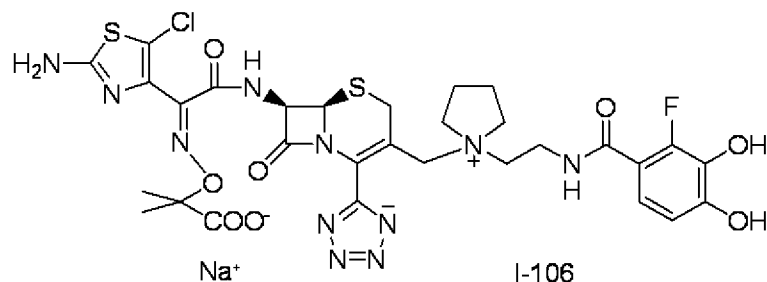
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.00–6.87 (1H, m), 6.94–6.92 (1H, m), 6.85–6.72 (1H, m), 5.59–5.52 (1H, m), 5.04–4.97 (1H, m), 4.30–4.22 (1H, m), 4.17–3.92 (2H, m), 3.76–2.98 (9H, m), 2.44–1.57 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.43–1.21 (1H, m).

MS ($m+1$) = 821.93

[0315] (実施例106)

化合物 I - 106

[化203]



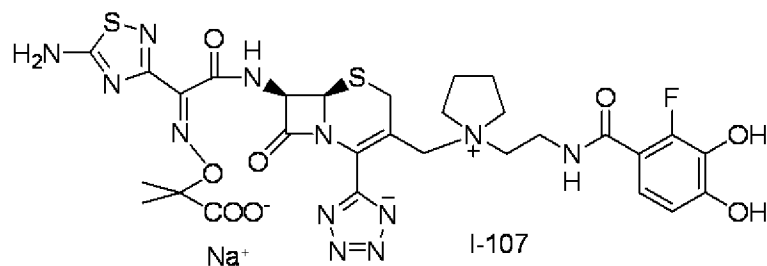
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.15 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 4.10 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.59–3.25 (8H, m), 2.18–1.90 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.47–1.39 (1H, m).

MS ($m+1$) = 793.92

[0316] (実施例107)

化合物 I - 107

[化204]



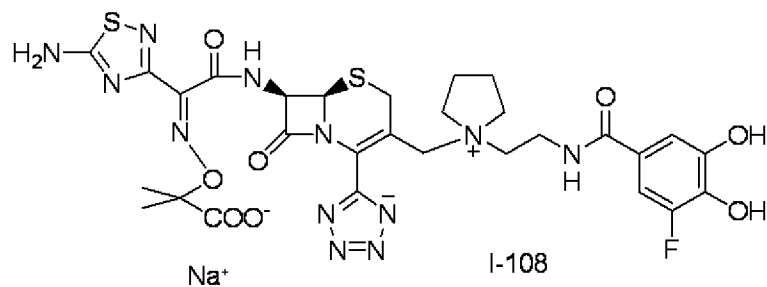
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.15–7.10 (1H, br m), 6.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.15–4.08 (2H, m), 3.75 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.59–3.24 (8H, m), 2.11–1.92 (3H, m), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.46–1.36 (1H, m).

MS ($m+1$) = 761.05

[0317] (実施例108)

化合物 I - 108

[化205]



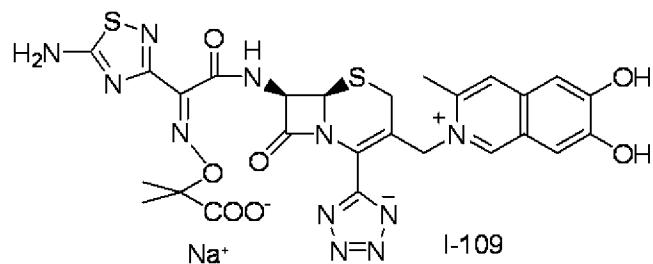
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.15–7.08 (2H, m), 5.94 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.16–4.07 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.56–3.30 (8H, m), 2.16–1.89 (3H, m), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.45–1.36 (1H, m).

MS ($m+1$) = 760.98

[0318] (実施例109)

化合物 I - 109

[化206]



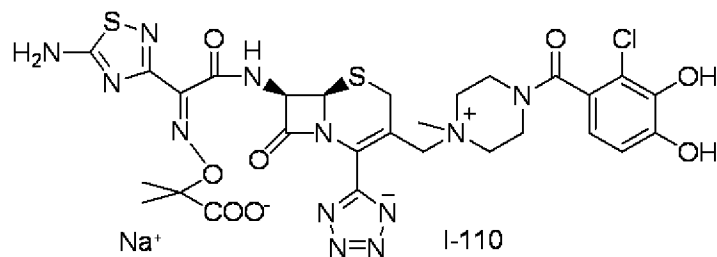
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.63 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.21 (1H, s), 6.81 (1H, s), 5.93 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.41 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.48 (2H, d, $J = 18.2$ Hz), 3.42 (2H, d, $J = 18.2$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.50 (3H, s).

MS ($m+1$) = 668.03

[0319] (実施例 1 1 0)

化合物 I - 1 1 0

[化207]



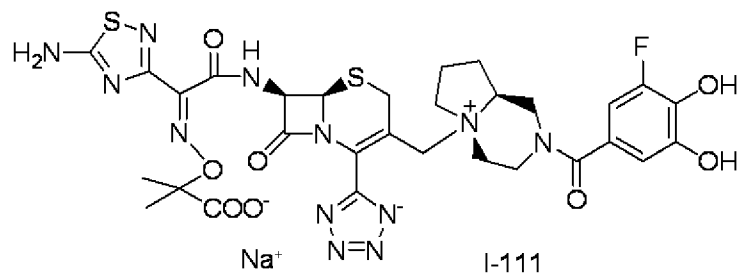
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.96-6.89 (1H, m), 6.77-6.68 (1H, m), 5.96-5.93 (1H, m), 5.60-5.56 (1H, m), 5.08-4.88 (1H, m), 4.28-4.14 (1H, m), 4.07 (1H, t, $J = 16.1$ Hz), 3.92-3.78 (1H, m), 3.76-3.39 (5H, m), 3.31-2.81 (7H, m), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s).

MS ($m+1$) = 763.00

[0320] (実施例 1 1 1)

化合物 I - 1 1 1

[化208]



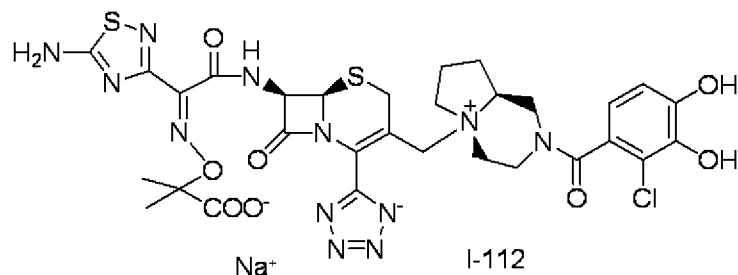
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.87–6.73 (2H, m), 5.92 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 14.3$ Hz), 4.08–3.07 (11H, m), 1.96 (3H, dd, $J = 70.3, 49.0$ Hz), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.38 (1H, d, $J = 15.7$ Hz).

MS ($m+1$) = 773.08

[0321] (実施例 1 1 2)

化合物 I - 1 1 2

[化209]



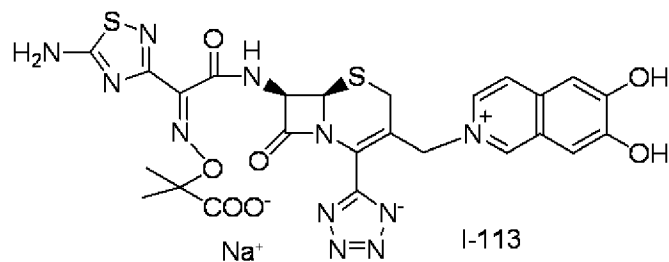
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.98–6.88 (1H, m), 6.83–6.72 (1H, m), 5.98–5.90 (1H, m), 5.61–5.53 (1H, m), 4.35–2.93 (13H, m), 2.44–1.78 (3H, m), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.43–1.28 (1H, m).

MS ($m+1$) = 789.02

[0322] (実施例 1 1 3)

化合物 I - 1 1 3

[化210]



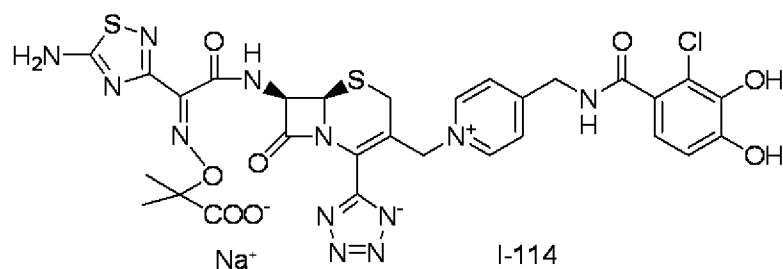
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.60 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.21 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.94 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 17.9$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 17.9$ Hz), 1.51 (3H, s), 1.49 (3H, s).

MS ($m+1$) = 653.99

[0323] (実施例 1 1 4)

化合物 I - 1 1 4

[化211]



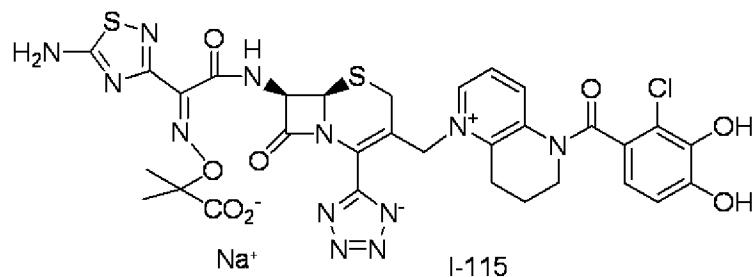
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.82 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.39 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.73 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 1.51 (3H, s), 1.50 (3H, s).

MS ($m+1$) = 770.99

[0324] (実施例 1 1 5)

化合物 I - 1 1 5

[化212]



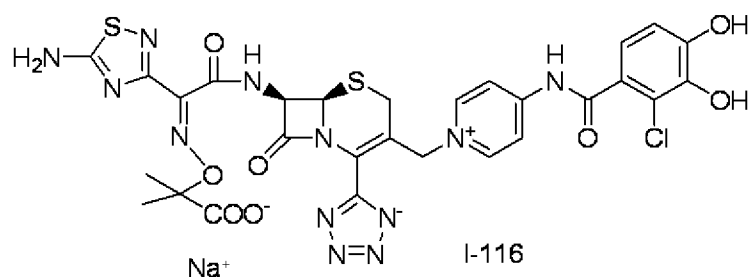
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.63 (1H, br s), 8.19 (1H, br s), 7.63 (1H, br s), 6.99–6.91 (2H, m), 5.98 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.66–5.54 (1H, m), 5.49 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 4.04 (1H, br s), 3.66–3.43 (3H, m), 3.09–2.95 (1H, m), 2.89–2.74 (1H, br m), 2.22–1.95 (2H, br m), 1.54 (3H, s), 1.52 (3H, s).

MS ($m+1$) = 797.02

[0325] (実施例 1 1 6)

化合物 I - 1 1 6

[化213]



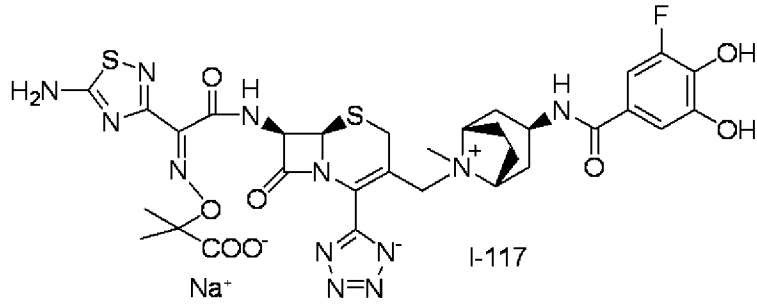
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.59 (2H, br s), 8.02 (2H, br s), 7.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.93 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.25 (2H, s), 3.70 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 3.41 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS ($m+1$) = 756.98

[0326] (実施例 1 1 7)

化合物 I - 1 1 7

[化214]



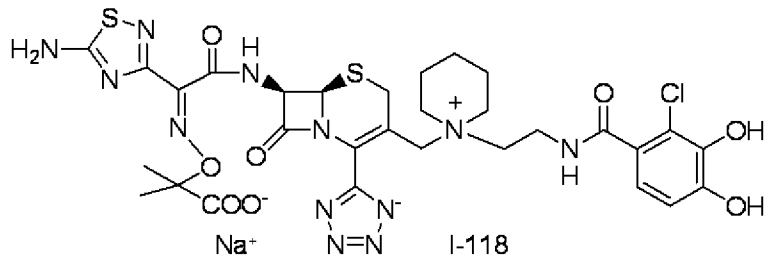
¹H-NMR (D₂O) δ : 7.07–7.00 (2H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.59 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.65 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.16–3.93 (4H, m), 3.75 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.64 (1H, br s), 2.93 (3H, s), 2.82–2.00 (8H, m), 1.56 (3H, s), 1.54 (3H, s).

MS (m+1) = 787.04

[0327] (実施例 1 1 8)

化合物 I - 1 1 8

[化215]



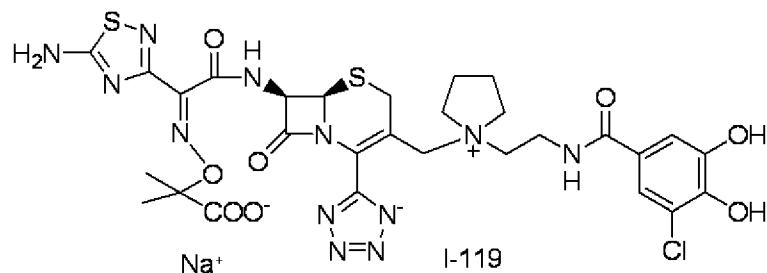
¹H-NMR (D₂O) δ : 6.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.93 (1H, d, J = 5.0 Hz), 5.59 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.93 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.20 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.10 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.74 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.61–3.51 (2H, m), 3.46–3.24 (4H, m), 3.14–3.02 (2H, m), 1.94–1.43 (12H, m).

MS (m+1) = 791.29

[0328] (実施例 1 1 9)

化合物 I - 1 1 9

[化216]



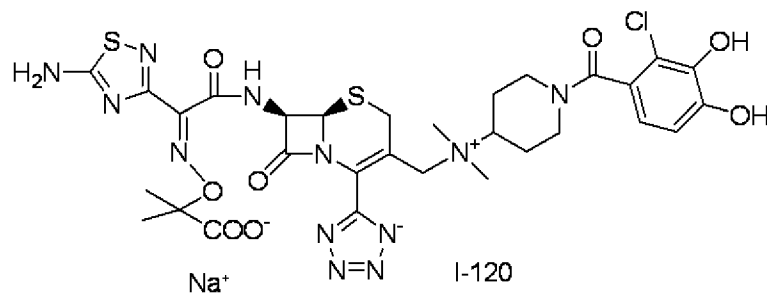
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 7.29 (1H, br s), 7.14 (1H, br s), 5.93 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.58 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.16–4.02 (2H, m), 3.82–3.16 (10H, m), 2.14–1.87 (3H, m), 1.54 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.41–1.34 (1H, m).

MS ($m+1$) = 777.04

[0329] (実施例 1 2 0)

化合物 I - 1 2 0

[化217]



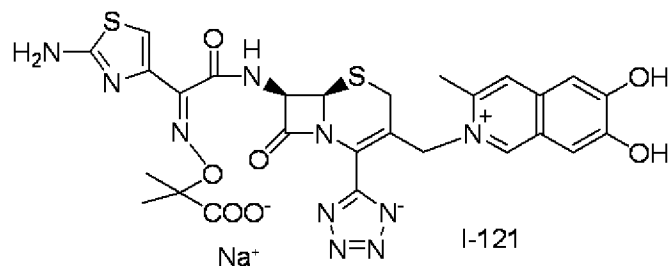
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.97–6.89 (1H, m), 6.82–6.71 (1H, m), 5.95–5.90 (1H, m), 5.61–5.57 (1H, m), 5.01–4.86 (1H, m), 4.75–4.47 (1H, m), 4.12–3.98 (2H, m), 3.74–3.60 (2H, m), 3.52–3.43 (3H, m), 3.24–2.58 (9H, m), 2.32–1.65 (2H, m), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.46–1.21 (1H, m).

MS ($m+1$) = 791.04

[0330] (実施例 1 2 1)

化合物 I - 1 2 1

[化218]



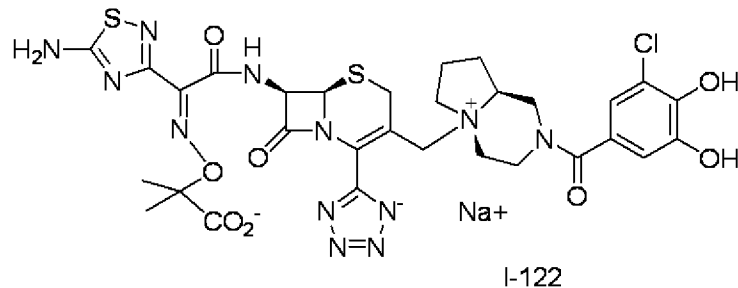
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.56 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.06 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.70 (1H, s), 5.89 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.39–5.33 (2H, m), 5.05 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 18.2$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 18.2$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.45 (3H, s).

MS ($m+1$) = 667.02

[0331] (実施例 1 2 2)

化合物 I - 1 2 2

[化219]



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.87–6.77 (2H, m), 5.94 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.11 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.79–3.72 (1H, m), 3.65–3.50 (2H, m), 3.41–3.28 (4H, m), 3.14–3.05 (2H, m), 1.89–1.61 (4H, m), 1.55 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.37 (1H, d, $J = 14.9$ Hz).

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_{12}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}_{1.5}(\text{H}_2\text{O})_{6.6}$

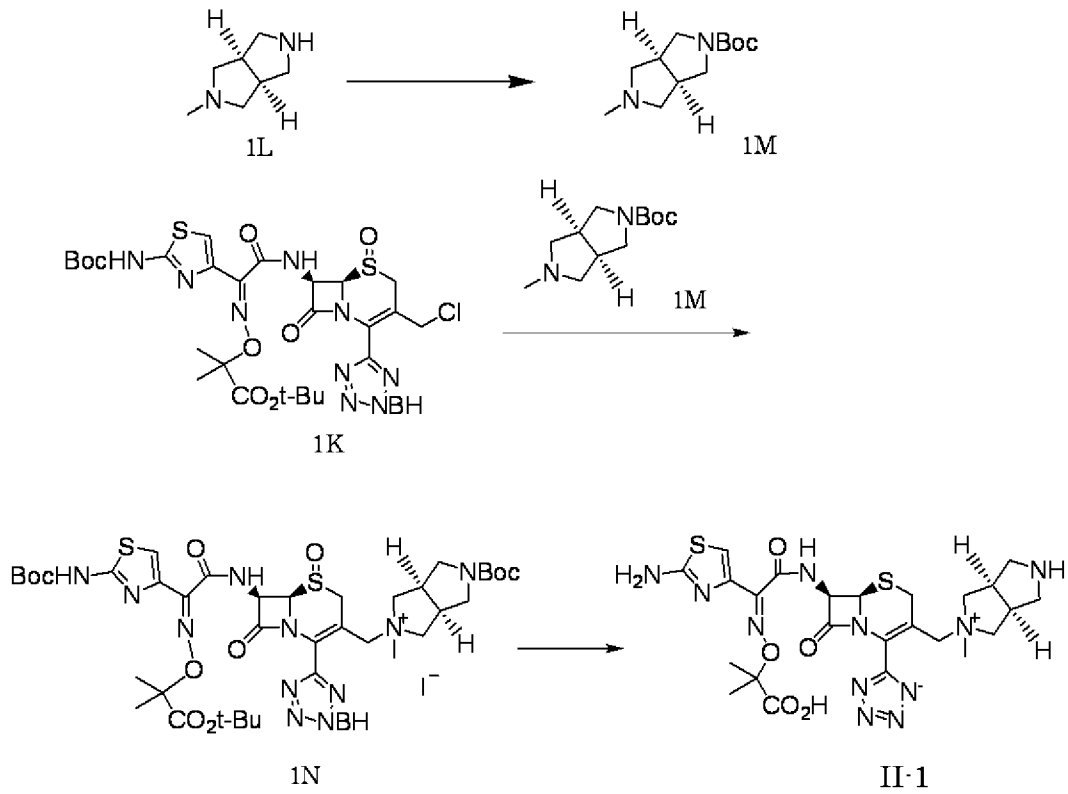
計算値: C, 38.27; H, 4.84; Cl, 3.77; N, 17.85; S, 6.81; Na, 3.66 (%)

実験値: C, 38.36; H, 4.96; Cl, 3.94; N, 17.75; S, 6.75; Na, 3.60 (%)

[0332] (実施例 1 2 3)

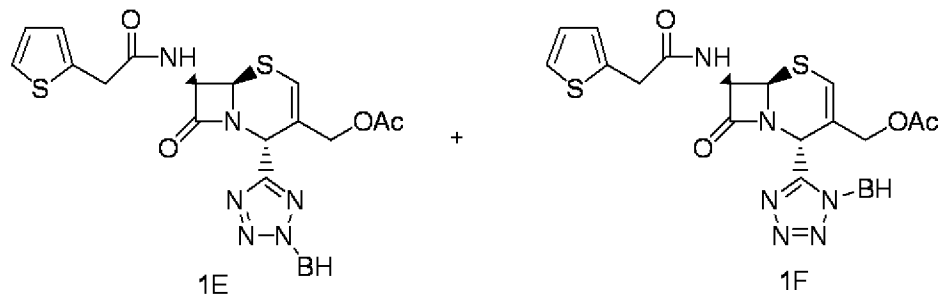
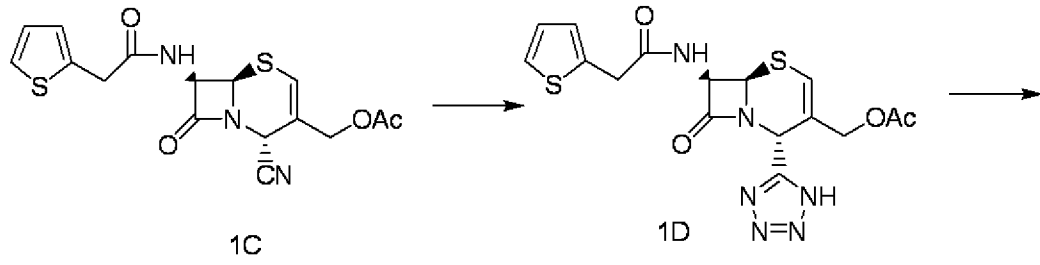
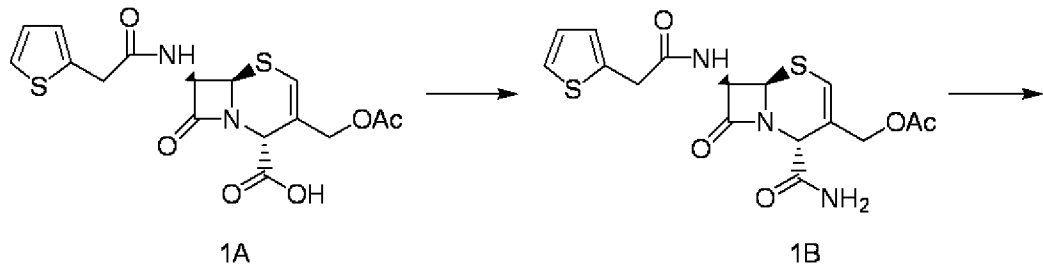
化合物 II-1 の合成

[化220]

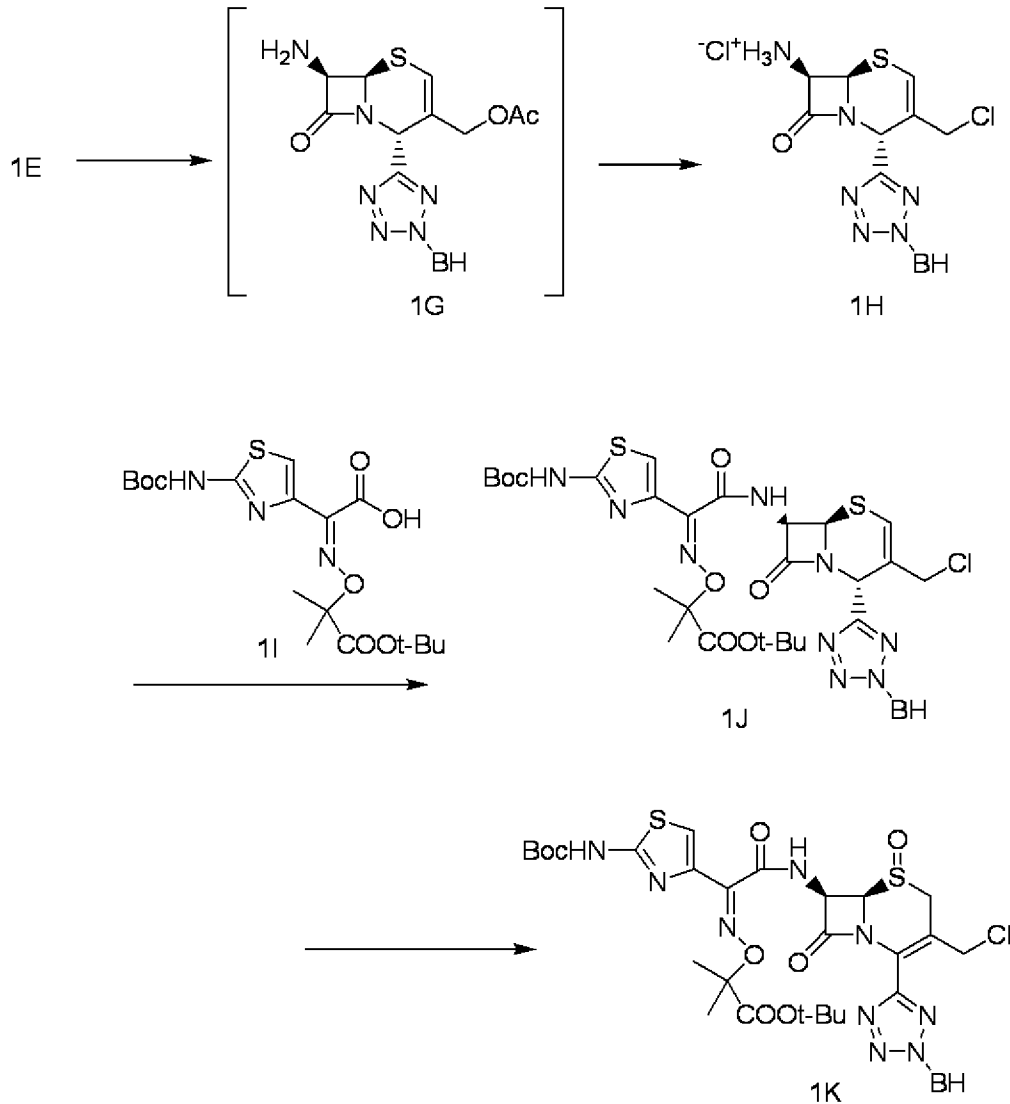


[0333] 化合物 1 K の調製

[化221]



[化222]



[0334] 工程（1）：化合物 1 A→化合物 1 B

既知化合物 1 A (100mg, 0.252mmol) を1,4-ジオキサン (1mL) に溶解させ、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.076mL, 0.328mmol)、炭酸アンモニウム (30.3mg, 0.315mmol)、次いでピリジン(0.010mL, 0.126mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に精製水を加え、水層から酢酸エチル-テトラヒドロフラン混液で抽出した。有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄して化合物 1 Bを白色固体として得た。(収量75mg, 収率75%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.20 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.36 (1H, dt, $J = 5.0, 1.1$ Hz), 6.97–6.89 (2H, m), 6.72 (1H, s), 5.43 (1H, dd, $J = 7.5, 3.7$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 4.90 (1H, s), 4.64 (2H, dd, $J = 18.1, 12.7$ Hz), 3.76 (2H, s), 2.02 (3H, s).

[0335] 工程 (2) : 化合物 1 B \rightarrow 化合物 1 C

化合物 1 B (13.2g, 33.4mmol) をテトラヒドロフラン (135mL) にけん濁させ、 -20°C に冷却した。溶液にピリジン (8.11mL, 100mmol) 及び無水トリフルオロ酢酸 (7.06mL, 50.1mmol) を加え、 -20°C で30分間攪拌した。反応液に精製水を加え、水層から酢酸エチルを用い抽出した。有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られ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 C を橙色泡状物質として得た。(収量13.88g, 定量的)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29–7.25 (1H, m), 7.02–6.97 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J = 8.2, 4.1$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.87 (2H, s), 2.09 (3H, s).

[0336] 工程 (3) : 化合物 1 C \rightarrow 化合物 1 D

化合物 1 C (273mg, 0.723mmol) を1,4-ジオキササンに溶解させ、トリメチルシリルアジド (0.192mL, 1.447mmol)、次いでジブチルスズオキサイド (18.01mg, 0.072mmol) を加え 90°C で1時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣に精製水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られ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 D を得た。(収量169.2mg, 収率56%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz), 6.97–6.85 (3H, m), 5.90 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.44 (1H, dd, J

= 7.8, 4.0 Hz), 5.14 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.60 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.53 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.77 (2H, s), 1.90 (3H, s).

[0337] 工程 (4) : 化合物 1D → 化合物 1E、化合物 1F

化合物 1D (85mg, 0.243mmol) をテトラヒドロフラン (1mL) に溶解させ、ジフェニルジアゾメタン (47.1mg, 0.243mmol) を加え3時間30分間攪拌した。さらに、ジフェニルジアゾメタン (11.8mg, 0.606mmol) を加え35分間攪拌した。反応液を減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物 1E (収量72mg, 収率61%) と化合物 1Fを得た。ジフェニルメチル基の位置については¹H NMRの核オーバーハウザー効果により決定した。

化合物 1E 低極性側 ;

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.41–7.12 (13H, m), 7.03–6.91 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.80 (1H, s), 5.64 (1H, dd, J = 9.1, 4.0 Hz), 5.26 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.51 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.39 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.86 (2H, s), 1.89 (3H, s)

化合物 1F 高極性側 ;

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.42–7.33 (5H, m), 7.28–7.18 (4H, m), 7.13 (2H, dd, J = 6.6, 3.0 Hz), 7.02–6.95 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.80 (1H, d, J = 1.4 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 9.1, 4.0 Hz), 4.64 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.58 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.51 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.82 (2H, s), 1.80 (3H, s).

[0338] 工程 (5) : 化合物 1E → 化合物 1H

五塩化リン (1.249g, 6.00mmol) を塩化メチレン (15mL) にけん濁させ、0°Cに冷却した。そのけん濁液にピリジン (0.53mL, 6.60mmol)、次いで化合物 1E (1.689g, 3.00mmol) を加え、0°Cで40分間攪拌した後、室温に昇温し、数分間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、メタノール (13.3mL, 328mmol) を一気に加え、室温に昇温した。反応液に精製水 (130mL) を加え、水層から塩化メチレンで抽出した。

塩化メチレン層を重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、有機層に4mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液 (2.25 mL, 9mmol) を加え、室温で3時間15分間攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、化合物 1 H をゼリー状物質として得た。(収量2.02g, 収率142%) 化合物 1 H をアセトニトリルにけん濁させ、スパーテルで壁面をこすることで化合物 1 H の種結晶を得た。

別途、五塩化リン (9.12g, 43.8mmol) を塩化メチレン (130mL) にけん濁させ、0°Cに冷却した。そのけん濁液にピリジン (3.90mL, 48.2mmol)、次いで化合物 1 E (12.8g, 21.9mmol) を加え、室温で45分間攪拌した。反応液を-40°Cに冷却し、メタノール (13.3mL, 328mmol) を一気に加え、室温に昇温した。反応液に精製水 (130mL) を加え、水層から塩化メチレンで抽出した。

塩化メチレン層を重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、有機層に4mol/L 塩酸-ジオキサン溶液 (27.4mL, 109mmol) を加え、室温で3時間15分間攪拌した。反応液に1,4-ジオキサン (150mL) を加え、減圧下溶媒を留去し、全量を約30mLとした。得られた溶液にアセトニトリルを100mL加え、上記の化合物 1 H の種結晶を加え室温で攪拌した。析出した結晶をろ取し、化合物 1 H を得た。(収量7.92g, 収率73%)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.82 (2H, br s), 7.72 (1H, s), 7.45-7.26 (11H, m), 7.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.19 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.94 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.48 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.16 (1H, d, J = 11.8 Hz).

[0339] 工程 (6) : 化合物 1 H → 化合物 1 J

化合物 1 H を塩化エチレン (40mL) にけん濁させ、-40°Cに冷却した。けん濁液に化合物 1 I (3.54g, 8.24mmol) を加え、フェニルリン酸ジクロライド (1.85mL, 12.36mmol) を加え、N-メチルモルホリン (3.62mL, 33.0mmol) を滴下し、-40°Cで30分間攪拌した。反応液に精製水を加え、水層から酢酸

エチルを用い抽出した。得られた有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去し、化合物 1 J を得た。(収量7.8g, 定量的)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.32 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41–7.15 (16H, m), 6.46 (1H, s), 5.99 (1H, s), 5.79 (1H, dd, $J = 8.5, 4.0$ Hz), 5.37 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.29 (1H, s), 4.15–4.01 (2H, m), 1.63 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.52 (9H, s), 1.42 (9H, s).

[0340] 工程 (7) : 化合物 1 J \rightarrow 化合物 1 K

化合物 1 J (2.30g, 2.7mmol) を塩化メチレン (25mL) に溶解させ、 -40°C に冷却した。その溶液に *m*-クロロ過安息香酸 (788mg, 2.97mmol) を加え、 -40°C で1時間15分間攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンを減圧下留去した。濃縮液から酢酸エチルで抽出し、有機層を重曹水、精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧下留去した。得られ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 K を得た。(収量1.41g, 収率60%)

化合物 1 K をエタノールにけん濁させ、スパーテルで壁面に刺激を与えることで結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (1H, br s), 7.90 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 7.39–7.18 (20H, m), 6.29 (1H, dd, $J = 9.7, 5.0$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 19.0$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 19.0$ Hz), 1.59 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.56 (9H, s), 1.38 (10H, s).

[0341] 化合物 1 M の調製

化合物 1 L の五酢酸和物(14.4 g, 33.7 mmol) に 4 mol/L 塩酸酢酸エチル溶液を加え、室温で30分攪拌し、濃縮、トルエン共沸した。ついで、ここにテトラヒドロフラン(45mL)、エタノール(90mL)を加えた溶液を調製し、氷冷下二炭酸ジ-*tert*-ブチル(24.2 mL, 104 mmol)を加え、室温で2時間半攪拌した

。溶液に、5.3mol/Lナトリウムメトキシド溶液(45.9 mL, 243 mmol)を加え、室温で30分攪拌後シリカゲルを加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィに付した。所望の化合物を含むフラクションを濃縮、減圧乾燥することで化合物 1 M (3.16g, 収率40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.54-3.53 (3H, m), 3.25-3.22 (2H, m), 2.83-2.80 (2H, m), 2.66-2.62 (2H, m), 2.38-2.35 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.45 (9H, s).

[0342] 化合物 1 K + 化合物 1 M \rightarrow 化合物 1 N

化合物 1 K (0.560g, 0.646mmol)のジメチルホルムアミド(1.5 mL)溶液にヨウ化ナトリウム(0.194 g, 1.29 mmol)を加え、15°Cで10分間攪拌した後、化合物 1 M (0.146 g, 0.646 mmol)を加え15°Cで2時間攪拌した。反応液に0.2mol/L塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを除去し、減圧濃縮することで化合物 1 N (0.739g)を得た。得られた化合物 1 Nは精製せずそのまま次の反応に用いた。

[0343] 化合物 1 N \rightarrow 化合物 1 I - 1

得られた化合物 1 N (全量)を塩化メチレン(7.5 mL)に溶解し、-40°Cまで冷却した後、三臭化リン (0.177 mL, 1.87 mmol)を加え、-40°Cで1時間攪拌した。反応液にアニソール (0.682 mL, 6.24 mmol)、2mol/L 塩化アルミニウム/ニトロメタン溶液 (3.12 mL, 6.24 mmol)を加え-20°C~0°Cで1.5時間攪拌した。反応液に0.2mol/L塩酸水溶液、アセトニトリルを加え不溶物を溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、水層にHP-20SS樹脂を加え濃縮後、ODSカラムクロマトグラフィに付し、水-アセトニトリルで溶離させた。所望の化合物を含むフラクションを減圧下濃縮し凍結乾燥して化合物 1 I - 1 (0.140 g, 0.227 mmol)を白色粉末として得た。

MS : 618.34 (M+H)

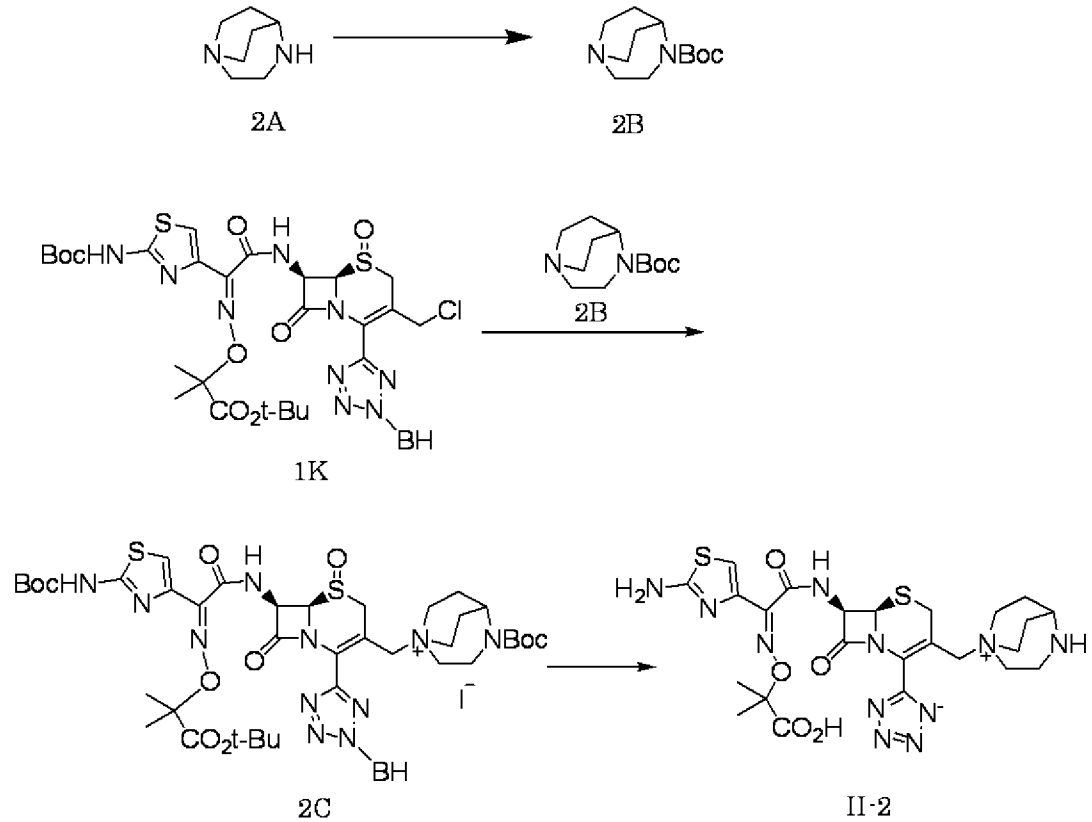
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.07-10.03 (1H, m), 7.27 (2H, br s), 6.76 (1H, s), 5.87 (1H, dd, J = 8.5, 5.1 Hz), 5.61 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.13-5.0

9 (1H, m), 4.15–2.70 (18H, m), 1.47 (3H, s), 1.40 (3H, s).

[0344] (実施例 1 2 4)

化合物 1 1 – 2 の合成

[化223]



[0345] 化合物 2 B の調製

化合物 2 B (0.300 g, 2.38 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、氷冷下二炭酸ジ-tert-ブチル (0.828 mL, 3.57 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。この懸濁液をろ過し、メタノールで洗浄し、シリカゲルを加え、濃縮した。その後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の化合物を含むフラクションを濃縮、減圧乾燥することで化合物 2 B (0.262 g, 収率 49%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.07–4.01 (1H, m), 3.49 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.89–2.77 (6H, m), 1.88–1.79 (2H, m), 1.62–1.51 (2H, m), 1.39 (9H, s).

[0346] 化合物 1 K + 化合物 2 B → 化合物 2 C → 化合物 1 1 – 2

化合物 1 K (0.560 g, 0.646 mmol) を化合物 1 1 – 1 の合成と同様に処理するこ

とで、化合物 2 C (0.141g, 収率35%)を得た。

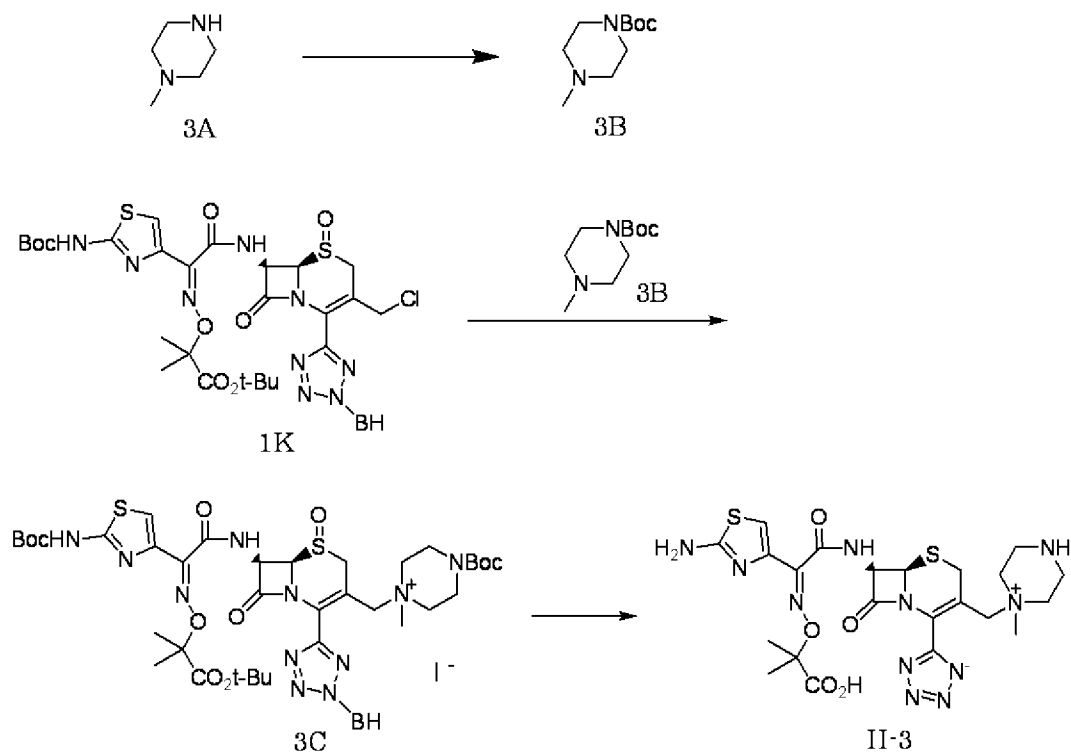
MS : 618.31 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.96 (1H, br s), 7.27 (2H, br s), 6.75 (1H, s), 5.86 (1H, dd, $J = 8.1, 5.2$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.12-1.96 (18H, m), 1.46 (3H, s), 1.41 (3H, s).

[0347] (実施例 1 2 5)

II-3 の合成

[化224]



[0348] 化合物 3 B の調製

化合物 3 A (1.00 g, 10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下二炭酸ジ-tert-ブチル (3.48 mL, 15.0 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。この溶液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。所望の化合物を含むフラクションを濃縮、減圧乾燥することで化合物 3 B (2.15g, 収率 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.44 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.34 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.46 (9H, s).

[0349] 化合物 1 K + 化合物 3 B → 化合物 3 C → 化合物 I I - 3

化合物 1 K (0.693g, 0.800mmol) と化合物 3 C を化合物 I I - 1 の合成と同様に処理することで、化合物 I I - 3 (0.172g, 収率36%) を得た。

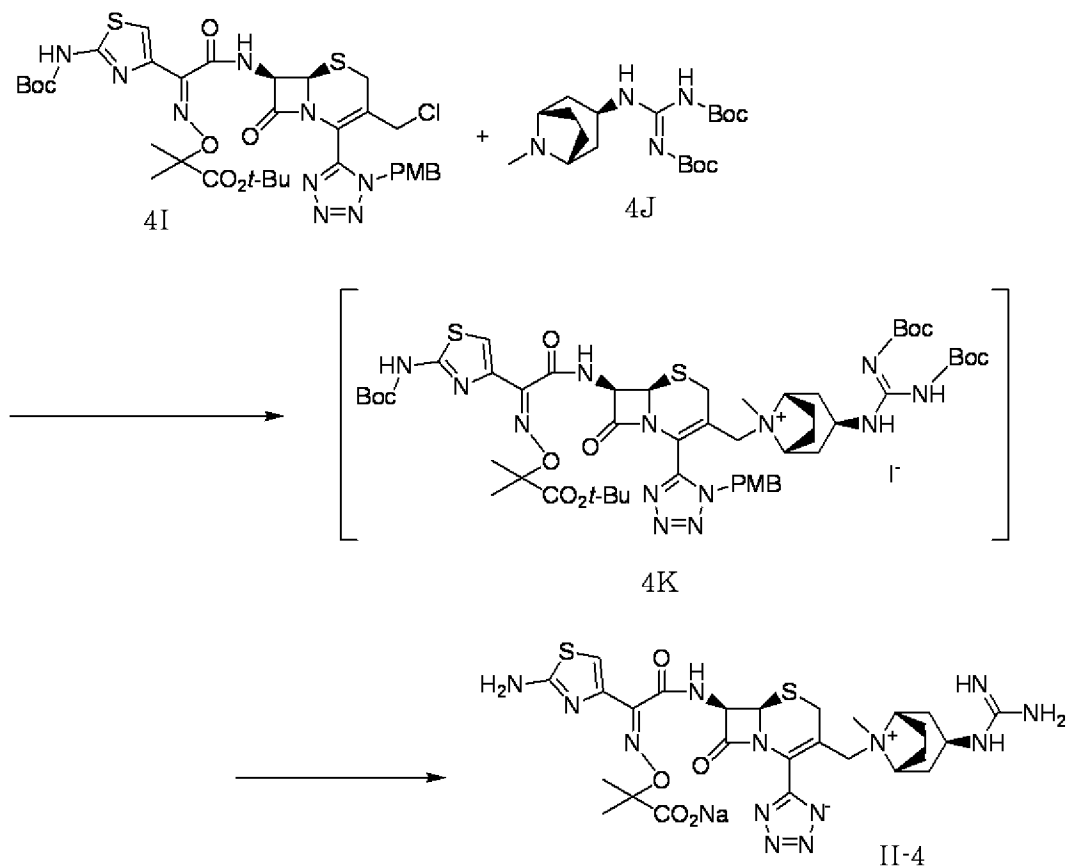
MS : 592.27 (M+H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.50 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.29–7.19 (3H, m), 6.73 (1H, s), 5.83 (1H, dd, J = 8.3, 5.1 Hz), 5.42 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.25–5.21 (1H, m), 4.07–3.04 (12H, m), 2.22 (3H, s), 1.46–1.43 (6H, m)

[0350] (実施例 1 2 6)

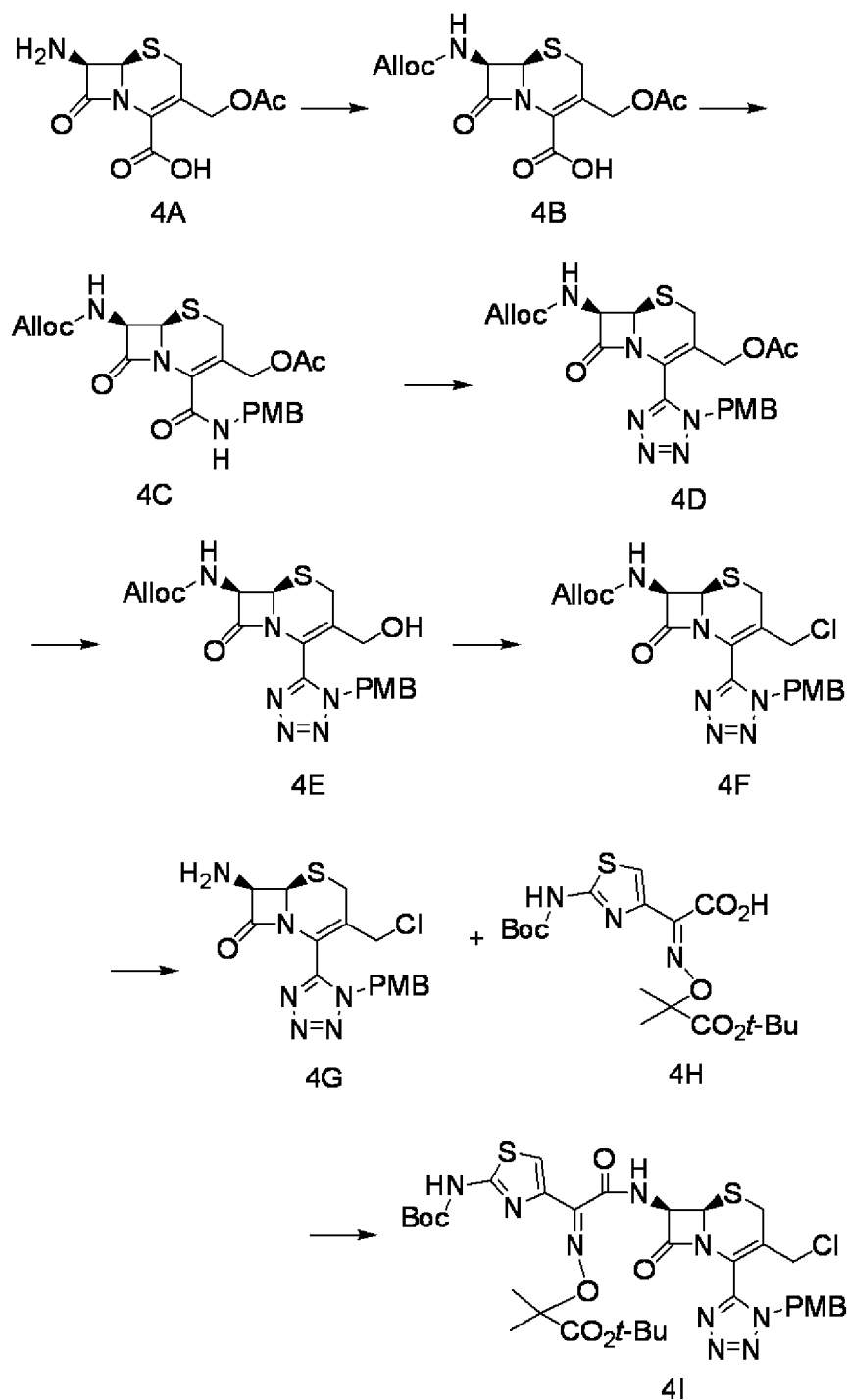
化合物 I I - 4 の合成

[化225]



[0351] 化合物 4 I の調製

[化226]



工程（1）：化合物 4 A → 化合物 4 B

化合物 4 A (54.5 g, 200 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (42.0 g, 500 mmol) を水 (1000 mL) / アセトン (400 mL) の混合液に溶解させた後、氷冷下、クロロギ酸アリル (25.6 mL, 240 mmol) を加えた。氷冷下で 30 分間攪拌した後、室温

で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水で抽出した。水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し化合物4 B (66.39 g, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J = 8.73$ Hz), 5.97-5.85 (1H, m), 5.54 (1H, dd, $J = 8.73, 4.84$ Hz), 5.30 (1H, dd, $J = 17.23, 1.53$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J = 10.37, 1.53$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 4.84$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 12.73$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 12.73$ Hz), 4.53 (2H, d, $J = 5.19$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 18.07$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 18.07$ Hz), 2.03 (3H, s).

[0352] 工程(2) : 化合物4 B \rightarrow 化合物4 C

化合物4 B (65.0 g, 182 mmol)を塩化メチレン(650 mL)に懸濁させた後、氷冷下1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン(29.0 mL, 219 mmol)を加え、氷冷下で30分間攪拌した。反応液を -60°C に冷却した後、4-メトキシベンジルアミン(59.6 mL, 456 mmol)の塩化メチレン(60 mL)溶液を滴下した。反応液に塩化メチレン(200 mL)を加えた後、 $-60^\circ\text{C} \sim -50^\circ\text{C}$ で10分間攪拌した。反応液を塩化メチレン/アセトニトリルで希釈し、有機層を塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、塩化メチレン/ジソプロピルエーテルを加え、析出した結晶をろ取し、化合物4 C (73.94 g, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.76 (1H, t, $J = 5.68$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 8.85$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.39$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.24$ Hz), 5.96-5.85 (1H, m), 5.40 (1H, dd, $J = 8.85, 4.80$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 17.23$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 10.37$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 4.80$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 12.58$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 12.58$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 5.68$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J = 14.83, 5.76$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J = 14.83, 5.76$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.56 (1H, d, $J = 17.62$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 17.62$ Hz)

z), 2.02 (3H, s).

[0353] 工程 (3) : 化合物 4 C → 化合物 4 D

化合物 4 C (39.0 g, 82 mmol) とピリジン (23.17 mL, 287 mmol) を塩化メチレン (400 mL) に懸濁させた後、氷冷下でトリホスゲン (12.17 g, 41 mmol) を加え、氷冷下で 30 分間攪拌した。氷冷下でトリメチルシリルアジド (12.17 g, 41 mmol)、メタノール (8.32 mL, 205 mmol) を加え、室温で一晩放置した。反応液を塩化メチレンで希釈し、有機層を塩酸、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、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、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。所望の化合物を含む画分を減圧下で濃縮し、化合物 4 D (21.29 g, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.47 (1H, d, $J = 8.85$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.54$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.54$ Hz), 5.98–5.85 (1H, m), 5.61–5.56 (3H, m), 5.27–5.33 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J = 9.30$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 5.34$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 12.73$ Hz), 4.18 (1H, d, $J = 12.73$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.66 (1H, d, $J = 18.00$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 18.00$ Hz), 1.90 (3H, s).

[0354] 工程 (4) : 化合物 4 D → 化合物 4 E

化合物 4 D (21.29 g, 42.5 mmol) をテトラヒドロフラン (300 mL) に溶解させた後、3mol/L 硫酸 (284 mL, 851 mmol) を加え、45°C で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、化合物 4 E (19.63 g, 101%) を得た。得られた化合物 4 E は精製せずそのまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.45 (1H, d, $J = 9.00$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 5.98–5.85 (1H, m), 5.52–5.48 (3H, m), 5.33–5.18 (3H, m), 5.09 (1H, t, $J = 5.34$ Hz), 4.53 (2H, d, $J = 5.19$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.55–3.60 (4H, m).

[0355] 工程（５）：化合物４Ｅ→化合物４Ｆ

化合物４Ｅ（１９．６３ ｇ， ４２．８ ｍｍｏｌ）とピリジン（５．１８ ｍＬ， ６４．２ ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（２００ ｍＬ）に懸濁させた後、氷冷下トリホスゲン（５．０８ ｇ， １７．１３ ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下２時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、有機層を塩酸、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、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、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。所望の化合物を含むフラクションを減圧下で濃縮し、ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、化合物４Ｆ（９．１５ ｇ， ４５％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.48 (1H, d, $J = 9.00$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.39$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.39$ Hz), 5.97–5.85 (1H, m), 5.65–5.52 (3H, m), 5.32–5.27 (2H, m), 5.20 (1H, d, $J = 10.37$ Hz), 4.53 (2H, d, $J = 4.88$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 11.82$ Hz), 3.97 (1H, d, $J = 11.82$ Hz), 3.73–3.59 (5H, m).

[0356] 工程（６）：化合物４Ｆ→化合物４Ｇ

化合物４Ｆ（９．１５ ｇ， １９．１８ ｍｍｏｌ）とジメドン（８．０７ ｇ， ５７．６ ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（９０ ｍＬ）に懸濁させた後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（１．１０８ ｇ， ０．９５９ ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、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。所望の化合物を含むフラクションを減圧下で濃縮し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶をろ取り化合物４Ｇ（４．８９ ｇ， ６５％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.21 (2H, d, $J = 8.46$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.46$ Hz), 5.60 (1H, d, $J = 14.79$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 14.79$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 5.19$ Hz), 4.82–4.74 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J = 12.12$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 12.12$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J = 17.92$ Hz), 3.

57 (1H, d, J = 17.92 Hz), 2.38 (2H, d, J = 9.46 Hz).

[0357] 工程 (7) : 化合物 4 G + 化合物 4 H → 化合物 4 I

化合物 4 G (2.00 g, 5.09 mmol) と化合物 4 H (2.30 g, 5.35 mmol) を塩化メチレン (20 mL) に溶解させた後、 -40°C に冷却した後ジクロロフェニルリン酸 (1.14 mL, 7.64 mmol) を加えた。次いで N-メチルモルホリン (1.68 mL, 15.27 mmol) を -40°C で滴下し、 $-40^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、0.2 mol/L 塩酸、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、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下で濃縮し、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。所望の化合物を含むフラクションを減圧下で濃縮し、化合物 4 I (3.54 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38 (1H, d, J = 8.66 Hz), 8.19 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.69 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.69 Hz), 5.91 (1H, dd, J = 8.66, 4.99 Hz), 5.62 (1H, d, J = 15.10 Hz), 5.44 (1H, d, J = 15.10 Hz), 5.00 (1H, d, J = 4.99 Hz), 3.96 (1H, d, J = 12.20 Hz), 3.78 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 12.20 Hz), 3.64 (1H, d, J = 18.00 Hz), 3.39 (1H, d, J = 18.00 Hz), 1.63 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.53 (9H, s), 1.39 (9H, s).

[0358] 化合物 4 I + 化合物 4 J → 化合物 4 K

化合物 4 I (804 mg, 1.00 mmol) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (300 mg, 2.00 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。 0°C まで冷却した後、化合物 4 J (382 mg, 1.00 mmol) を加えた後、 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で 5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷したチオ硫酸ナトリウム (1 g) を含む 5% 食塩水 (20 mL) にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取り、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物 4 K を淡黄色固体として得た。得られた化合物 4 K は精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物 4 K (全量) を塩化メチレン (10 mL) に溶かし、 -40°C まで冷却した後、アニソール (2.49 mL, 22.5 mmol) と 2 mol/L 塩化アルミニウム /

ニトロメタン溶液(7.50 mL, 15.0 mmol)を順に加え、0°Cで1時間攪拌した。反応液を水、2 mol/L塩酸水溶液、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層にHP20-SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィに付し、水/アセトニトリルで溶離させた。得られた目的化合物の溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物 11-4 を白色粉末として得た。

収量 183.0 mg, (22%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.95 (1H, s), 5.90 (1H, d, $J = 4.80$ Hz), 5.57 (1H, d, $J = 4.80$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 14.95$ Hz), 4.12-3.99 (3H, m), 3.87-3.82 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J = 16.47$ Hz), 3.64-3.61 (1H, m), 2.89 (3H, br s), 2.78-2.51 (2H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 2.10-1.94 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.49 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_{13}\text{O}_5\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_{5.2}$

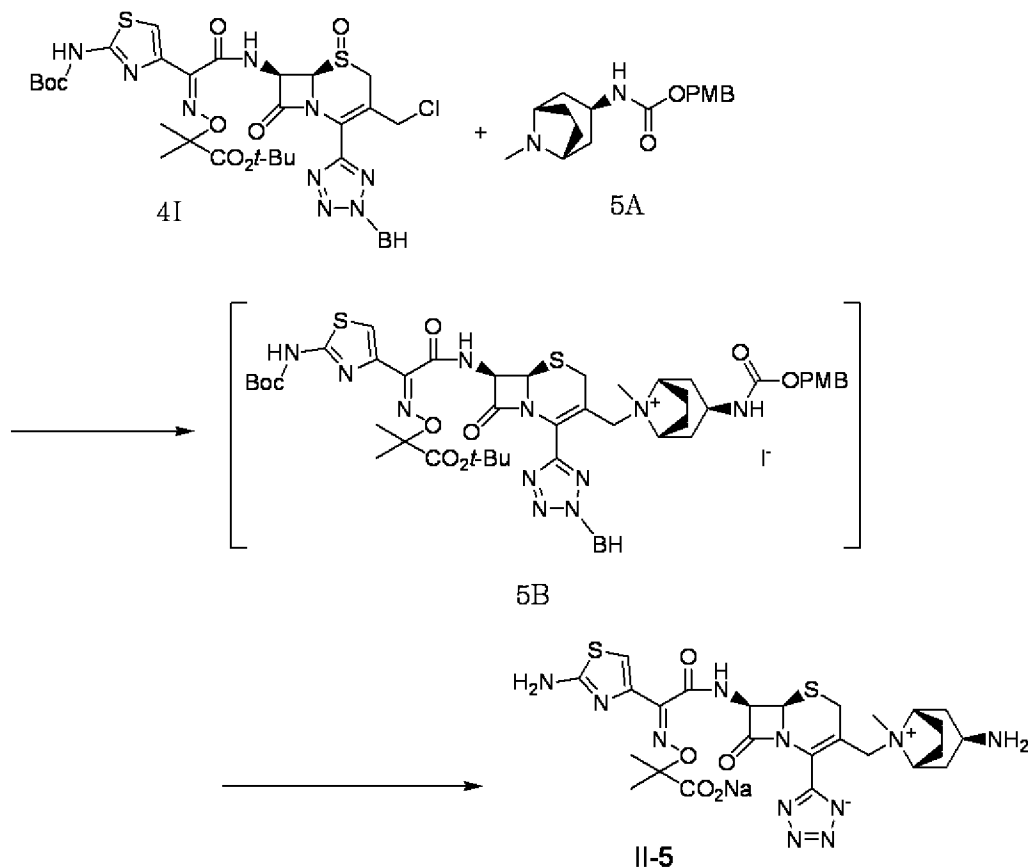
計算値: C, 40.69; H, 5.96; N, 23.73; S, 8.36 (%)

実験値: C, 40.53; H, 5.71; N, 23.78; S, 8.60 (%)

[0359] (実施例 1 2 7)

化合物 11-5 の合成

[化227]



[0360] 化合物 4 I + 化合物 5 A → 化合物 II - 5

化合物 4 I (693 mg, 0.80 mmol) と化合物 5 A (268 mg, 0.88 mmol) のジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液を 0°C まで冷却した後、ヨウ化ナトリウム (240 mg, 1.60 mmol) を加え、0~10°C で 6 時間攪拌した。ジメチルホルムアミド (4.5 mL) を加えた後、-40°C に冷却し、三臭化リン (151 μL, 1.60 mmol) を加え、-40°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷冷したチオ硫酸ナトリウム (1 g) を含む 5% 食塩水 (20 mL) にゆっくりと加えた。析出した固体をろ取り、水洗した後、水に懸濁させ、凍結乾燥することにより化合物 5 B を淡黄色固体として得た。得られた 5 B は精製せずそのまま次の反応に用いた。

得られた化合物 5 B (全量) を塩化メチレン (10 mL) に溶かし、-40 °C まで冷却した後、アニソール (1.57 mL, 14.4 mmol) と 2mol/L 塩化アルミニウム/ニトロメタン溶液 (4.80 mL, 9.6 mmol) を順に加え、0 °C で 1 時間攪拌した。反応液を水、2mol/L 塩酸水溶液、アセトニトリルに溶解させた後、ジイソ

プロピルエーテルで洗浄した。水層にHP20-SS樹脂を加えアセトニトリルを減圧留去した。得られた混合液をODSカラムクロマトグラフィに付し、水/アセトニトリルで溶離させた。得られた目的化合物の溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することにより化合物 11-5 を淡黄色粉末として得た。

収量 259.6 mg, (43%)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.95 (1H, s), 5.91 (1H, d, $J = 4.88$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 4.88$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 14.64$ Hz), 4.12-4.04 (3H, m), 3.81-3.66 (3H, m), 2.91 (3H, br s), 2.80-2.65 (2H, m), 2.43-1.88 (5H, m), 1.52 (3H, s), 1.49 (3H, s).

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_{11}\text{O}_5\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_{5.6}$

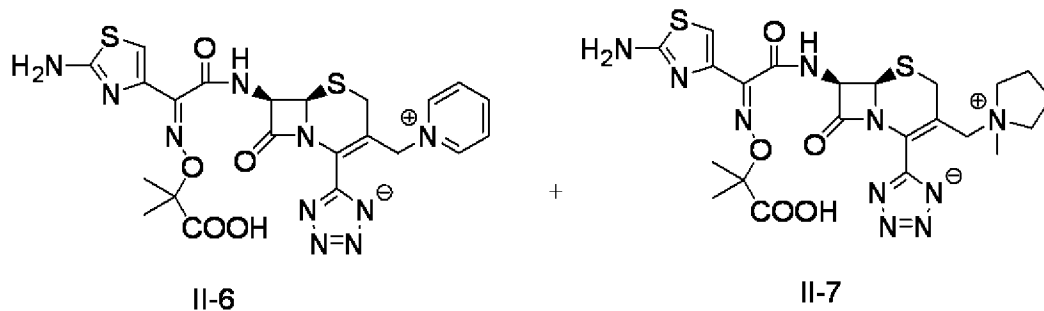
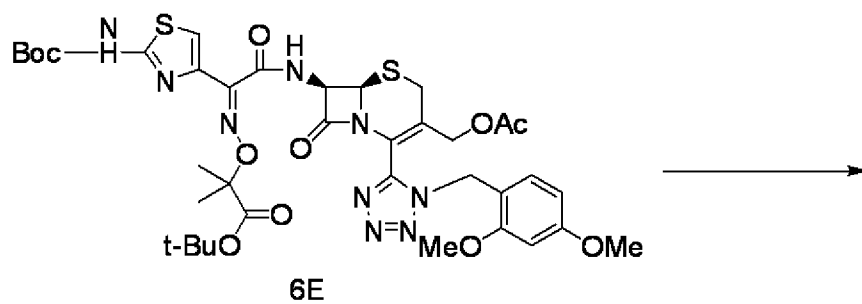
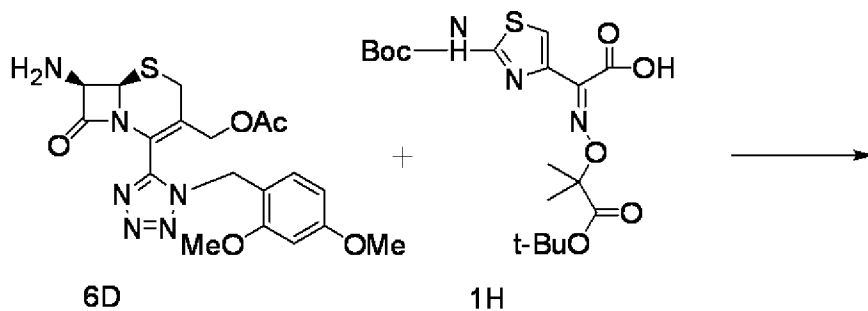
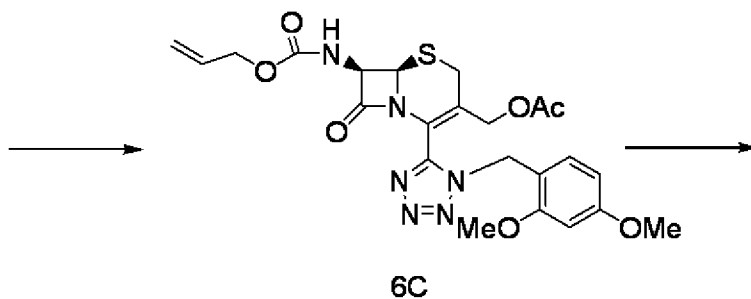
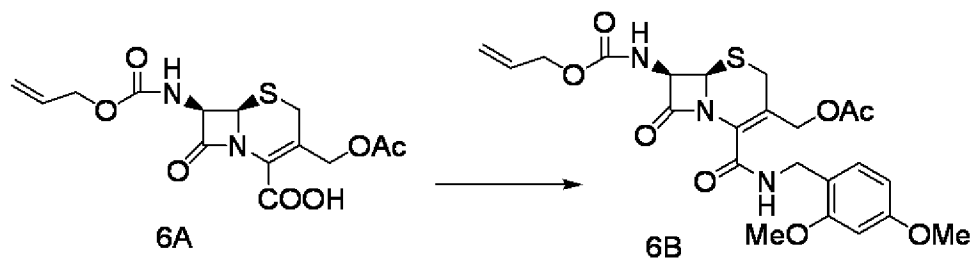
計算値: C, 40.99; H, 6.08; N, 21.03; S, 8.75 (%)

実験値: C, 40.99; H, 5.87; N, 21.01; S, 8.91 (%)

[0361] (実施例 128 および実施例 129)

化合物 11-6、化合物 11-7 の合成

[化228]



[0362] 工程（１）：化合物 6 A → 化合物 6 B

化合物 6 A (26.5g), ジメトキシベンジルアミン(14.85g)の塩化メチレン(120mL)溶液に氷冷下でWSCD (18.4g)を加えた。室温で3時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水で洗浄後、濃縮残渣を塩化メチレン/エーテルから結晶化し、化合物 6 B (26.4g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.01 (3H, s), 3.41, 3.55 (2H, AB-q), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.48-4.52 (2H, m), 4.70, 4.91 (2H, AB-q, J=12.6 Hz), 5.00 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.14-5.33 (2H, m), 5.39 (1H, dd, J=4.8, 9.0 Hz), 5.86-5.93 (1H, m), 6.4-6.52 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.50-8.53 (1H, m)

MS(ESI): 506.5⁺(M+H)⁺

[0363] 工程（２）：化合物 6 B → 化合物 6 C

化合物 6 B (6.5g)を塩化メチレン(100mL)に溶かし、氷冷下、ピリジン(2.06mL)、次いでPCl₅(3.48mL)を加え80分間攪拌した。次いでMeSiN₃(8.53mL)、ピリジン(6.68mL)、メタノール(2.6mL)を順次加えた。室温で1.5時間、40°Cで4時間攪拌した。希塩酸、次いで食塩水で洗浄濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトで精製し化合物 6 C (4.02g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.01 (3H, s), 3.36, 3.50 (2H, AB-q), 3.75 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.33, 4.41 (2H, AB-q, J=12.9Hz), 4.56-4.63 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.23-5.58 (3H, m), 5.57 (1H, dd, J=4.8, 12.0 Hz), 5.86-5.59 (1H, m), 6.43-6.50 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=8.1Hz)

MS(ESI): 531.4⁺(M+H)⁺

[0364] 工程（３）：化合物 6 C → 化合物 6 D

化合物 6 C (4.00g)とジメドン(3.17g)の塩化メチレン(40mL)溶液に、室温にてPh₃P (250mg)、次いで(Ph₃P)₄Pd (250mg)を加え2.5時間攪拌した。20mLまで濃縮しNaHCO₃水溶液、水で洗浄し濃縮し化合物 6 D (3.31g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.00 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.25, 4.33 (2H, AB-q, J=10.5 Hz), 4.92 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.51 (1H, d, J=5.1

H_z), 6.41–6.48 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.62–7.70 (1H, m)

MS(ESI): 448⁺ (M+H)⁺

[0365] 工程 (4) : 化合物 6 D → 化合物 6 E

化合物 6 D (3.31g) と化合物 1 H (3.24g) の塩化メチレン (50mL) 溶液に WSCD (1.88g) を加え氷冷下 30 分間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、NaHCO₃ 水溶液、食塩水で洗浄後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトで精製し、化合物 6 E (3.10g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.61 (3H, s), 1.63 (3H, s), 3.13, 3.47 (2H, AB-q, J=18.0 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.23, 4.37 (2H, AB-q, J=10 Hz), 4.98 (1H, m), 7.70–3.31 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz),

MS(ESI): 859.8⁺ (M+H)⁺

[0366] 工程 (5) : 化合物 6 E → 化合物 11-6

化合物 6 E (257mg) を塩化メチレン (2mL) に溶かし -60°C に冷却し、Me₃Si-I (0.71mL) を加えた。室温で 20 分間攪拌し減圧濃縮した。残渣を DMF (2mL) に溶かしピリジン (0.15mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。イソプロピルエーテル 20 mL を加え、析出したガム状物質を集めた。これを塩化メチレン (0.5mL) に溶かし、アニソール (0.20mL) を加え、次いで TFA (4mL) を加え 40 分間攪拌した。溶媒を濃縮し、イソプロピルエーテル (20mL) を加え、析出した沈殿物を濾取し、HP-20 カラムクロマトで精製し、溶出液を凍結乾燥して化合物 11-6 (49mg) を得た。

¹H-NMR (d-DMSO) δ: 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 3.28, 3.66 (2H, AB-q, J=17.7 Hz), 5.35, 5.43 (2H, AB-q, J=13.8 Hz), 5.33 (1H, d, J=5.1 Hz), 5.83 (1H, dd, J=5.1, 8.7 Hz), 7.12 (2H, s), 7.59 (1H, s), 8.20–8.24 (2H, m), 8.61–8.66 (2H, m), 9.32–9.44 (3H, m),

MS(ESI): 571.3⁺ (M+H)⁺

[0367] 工程 (6) : 化合物 6 E → 化合物 11-7

化合物 6 E (215mg) を塩化メチレン (2mL) に溶かし -60°C に冷却し、Me₃Si-I (

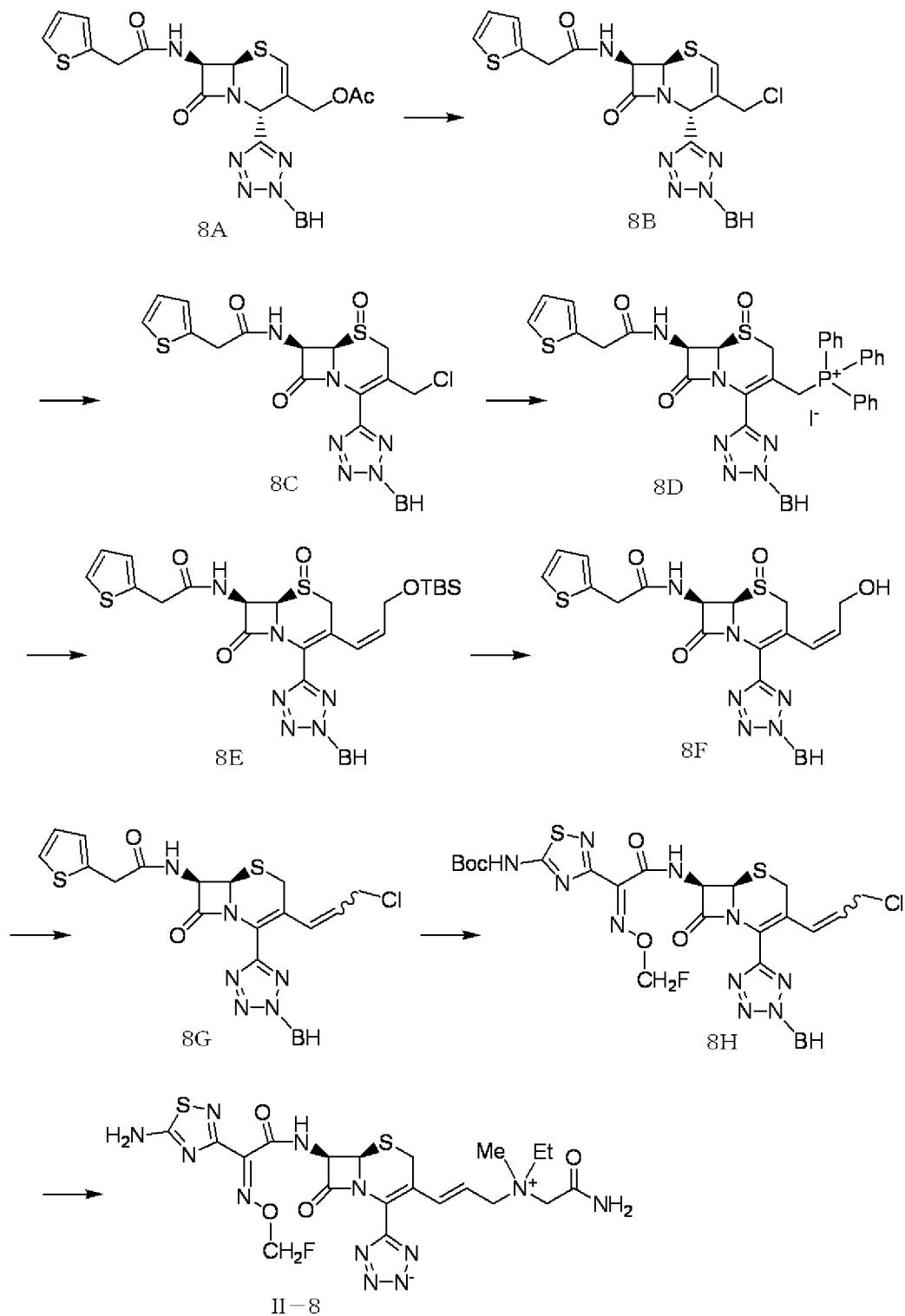
0.21mL)を加えた。室温で20分間攪拌し減圧濃縮した。残渣をDMF(2mL)に溶かしメチルピロリジン(0.07mL)を加えた。室温で1.5時間攪拌、 -20°C で2日間放置後、イソプロピルエーテル20mLを加え析出したガム状物質を集めた。これを塩化メチレン(0.5mL)に溶かし、アニソール(0.20mL)を加え、次いでTFA(4mL)を加え40分間攪拌した。溶媒を濃縮しイソプロピルエーテル(20mL)を加え、析出した沈殿物を濾取し、HP-20カラムクロマトで精製し、溶出液を凍結乾燥して化合物11-7(31mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) δ : 1.80-2.16 (4H, m), 2.77 (3H, s), 3.05-3.75 (4H, m), 3.70, 3.91 (2H, AB-q, $J=17.0$ Hz), 4.10, 4.89 (2H, AB-q, $J=13.8$ Hz), 5.43 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 5.85 (1H, bb, $J=4.8, 7.2$ Hz), 6.72 (1H, s), 7.20 (2H, bs), 7.30 (1H, bs), 7.60 (1H, s), 9.43 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)
MS(ESI): 577.3⁺(M+H)⁺

[0368] (実施例130)

化合物11-8の合成

[化229]



[0369] 工程(1):化合物 8 B の合成

化合物 8 A (5.87 g、10 mmol)を塩化メチレン(50 mL)に溶解し、4mol/L 塩酸/酢酸エチル溶液 (10 mL、40 mmol)を加えた。反応液を室温で2時間30分

間攪拌し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取する事により化合物 8 B (5.5 g、収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (s, 2H), 4.03, 4.07 (ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 2H), 3.76 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 5.62 (dd, $J = 4.2, 8.7\text{Hz}$, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.23–7.39 (m, 12H).

[0370] 工程 (2) : 化合物 8 C の合成

化合物 8 B を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、 -50°C に冷却した後、mCPBA (3.43 g、12.9 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液を10分間かけて滴下した。反応液は -50°C でさらに30分間攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム (1.36 g、8.61 mmol) の水 (50 mL) 溶液を加えた。混合液に酢酸エチルを加え減圧濃縮し、析出した固体を濾取する事により化合物 8 C (2.5 g、収率50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.81, 3.90 (ABq, $J = 15.5\text{Hz}$, 2H), 3.76, 4.02 (ABq, $J = 17.9\text{Hz}$, 2H), 4.50, 4.68 (ABq, $J = 11.6\text{Hz}$, 2H), 5.10 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 5.92 (dd, $J = 4.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95–6.97 (m, 2H), 7.30–7.44 (m, 11H), 7.82 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H).

[0371] 工程 (3) : 化合物 8 D の合成

化合物 8 C (4.92g、8.5mmol) を DMF (20mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (2.55g、17mmol) ついでトリフェニルホスフィン (2.67g、10.2mmol) を加えた後、室温で30分間攪拌した。反応液を攪拌下のジイソプロピルエーテル (70mL) と水 (100mL) に注加し、析出した固体を濾取した。固体を風乾する事により化合物 8 D (8.19g、収率100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.54–3.92 (m, 4H), 5.01–5.36 (m, 2H), 5.18 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 5.84–5.88 (m, 1H), 6.93–6.96 (m, 2H), 7.18–7.79 (m, 27H), 8.58 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H).

[0372] 工程 (4) : 化合物 8 E の合成

化合物 8 D (25.54g、26.6mmol)、及び 2 - (t e r t -ブチルシリルオキシ) アセトアルデヒドを塩化メチレン(250mL)に溶解し、8.4%重曹水(260mL)を加えた後、室温で20時間攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル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 8 E (2.85g、収率26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.07 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 3.59-3.61 (m, 1H), 3.62 (ABq, $J = 18.0\text{Hz}$, 2H), 4.00-4.02 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.11 (dd, $J = 4.5, 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.22-7.36 (m, 12H).

[0373] 工程 (5) : 化合物 8 F の合成

化合物 8 E (4.65g、6.63mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、酢酸(0.95mL、16.58mmol)次いで1mol/L フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン(9.95mL、9.95mmol)を加えた。反応液を室温にて4時間攪拌した後、水、酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を希重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した後無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取する事により、化合物 8 F (3.14g、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.58 (ABq, $J = 19.2\text{Hz}$, 2H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.69-5.77 (m, 1H), 6.06-6.12 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.23-7.40 (m, 12H).

[0374] 工程 (6) : 化合物 8 G の合成

化合物 8 F (3.07g、5.23g)をDMF (30mL)に溶解し、 -50°C に冷却した後、3塩化リン(1.37mL、15.7mL)を加えた。反応液は温度を 0°C まで徐々に上昇させながら30分間攪拌した。得られた反応液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。有機層は水、ついで飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去する事により化合物 8 G (2.25g、収率73%、Z:E=4:6)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.36–4.06 (m, 6H), 5.11–5.16 (m, 1H), 5.53–5.62 (m, 0.4H), 5.84–5.98 (m, 1.6H), 6.15 (d, $J = 11.1\text{Hz}$, 0.4H), 6.36–6.41 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 15.9\text{Hz}$, 0.6H), 6.96–7.01 (m, 2H), 7.21–7.41 (m, 1H), 7.79–7.91 (m, 2H).

[0375] 工程（7）：化合物8Hの合成

5 塩化リン(0.75g、3.50mmol)を塩化メチレン(10mL)に懸濁し、氷冷下ピリジン(0.32mL、3.96mmol)を加えた、懸濁液を氷冷下10分間攪拌した後、化合物8G(1.06g、1.8mmol)を加えた。反応液を氷冷下30分間攪拌した後、 -50°C に冷却し、メタノール(2.5mL)を加えた。反応液を氷冷下で20分間攪拌した後、水を加え、有機層を分取した。有機層は水、希重曹水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。得られた溶液に4mol/L塩酸/酢酸エチル(1mL)を加え、濃縮した。この濃縮液を7位アミノ体塩酸塩溶液とした。

一方で(Z)-2-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(フルオロメトキシイミノ)酢酸(288mg、0.9mmol)をDMA(3mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.162mL、1.17mmol)を加えた後、 -20°C に冷却した。この溶液にメタンсульフォニルクロリド(0.084mL、1.08mmol)を加え同温にて20分間攪拌した。この溶液を混合酸無水物溶液とした。

次いで7位アミノ体塩酸塩溶液を氷冷し、2,6-ルチジン(0.314mL、2.7mmol)を加えた後、混合酸無水物溶液を加えた。反応液は氷冷下20分間攪拌した後、酢酸エチル、希塩酸を加え有機層を分取した。有機層は水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、化合物8H(220mg、収率32%、Z:E=15:85)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (s, 9H), 3.44–3.76 (m, 2H), 4.00–4.09 (m, 2H), 5.31–5.35 (m, 1H), 5.59–6.25 (m, 4.15H), 6.88 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 0.85H), 7.23–7.43 (m, 10H), 7.95 (br, 1H).

[0376] 工程（8）：化合物11-8

化合物 8 H (220mg、0.29mmol) を DMF (1mL) に溶解し、臭化ナトリウム (89 mg、0.86mmol)、ついで 2- (エチル (メチル) アミノ) アセトアミド (33mg、0.287mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと希塩酸を加え有機層を分取した。有機層は水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、アニソール (0.34mL、3.12mmol) を加えた後-30°C に冷却した。次いで溶液に 4 塩化チタン (0.344mL、3.12mmol) を加え氷冷下2時間30分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、水、アセトニトリルを加え水層を分取した。得られた水溶液に HP20SS 樹脂を加え減圧濃縮した後、HP20SS カラムクロマトグラフィー (水-アセトニトリル) にて精製した。目的物を含む画分を減圧下濃縮し、凍結乾燥することにより化合物 11-8 (39mg、収率23%) を得た。

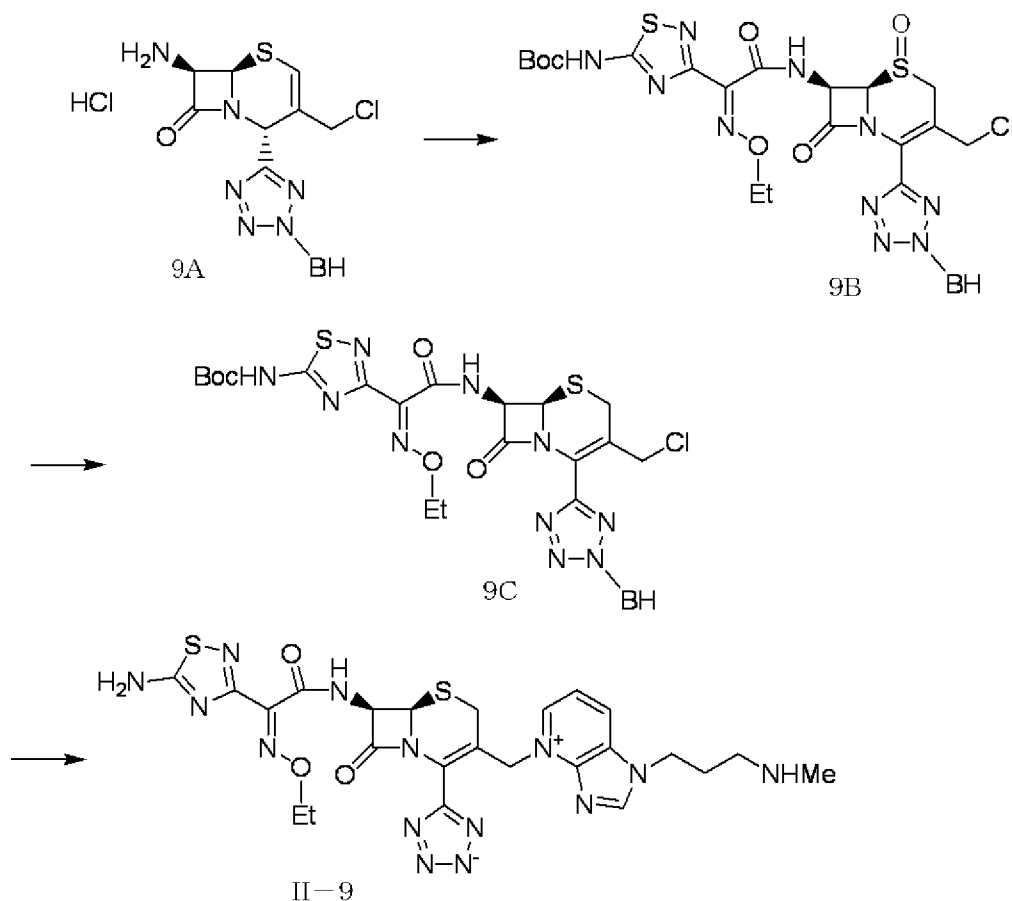
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.25 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.48-3.63 (m, 3H), 3.89-3.94 (m, 3H), 4.10 (br, 2H), 5.32 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.70-5.89 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 15.3\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 9.74 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H).

MS (ESI) : 581 [M+H]⁺

[0377] (実施例 131)

化合物 11-9 の合成

[化230]



[0378] 工程(1) : 化合物9Bの合成

(Z)-2-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(エトキシイミノ)酢酸(696mg、2.2mmol)をDMA(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.36mL、2.6mmol)を加えた後、 -20°C に冷却した。この溶液にメタンсульホニルクロリド(0.187mL、2.4mmol)を加え同温にて20分間攪拌した。この溶液に2,6-ルチジン(0.699mL、6.0mmol)、化合物9A(0.951g、2mmol)の順に加えた。反応液は氷冷下15分間攪拌した後、酢酸エチル、希塩酸を加え有機層を分取した。有機層は水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去する事により残渣を得た。この残渣を塩化メチレン(20mL)に溶解し、 -40°C に冷却した後、mCPBA(0.637g、2.398mmol)を加えた。反応液は氷冷下15分間攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム(0.316g、2mmol)の水(3

0mL)溶液を加えた。この混合溶液に酢酸エチルを加え、減圧濃縮し塩化メチレンを除去した。次いで有機層を分取し、希重曹水で2回、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、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）にて精製することにより化合物9B(1.3g、収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 1.56 (s, 9H), 3.52, 3.85 (Abq, $J = 18.6\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.41 (m, 2H), 4.36, 4.96 (ABq, $J = 12.5\text{Hz}$, 2H), 4.84 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 6.15 (dd, $J = 4.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.39 (m, 10H), 8.00 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H).

[0379] 工程(2) : 化合物9Cの合成

化合物9B(1.29g、1.71mmol)をDMF(10mL)に溶解し、 -40°C に冷却した。この溶液に3塩化りん(0.449mL、5.14mmol)を加え同温にて15分間攪拌した。反応液に酢酸エチル、希塩酸を加え有機層を分取した。有機層は水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去する事により、化合物9C(1.71g、収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.56, 3.78 (Abq, $J = 18.2\text{Hz}$, 2H), 4.38-4.48 (m, 2H), 4.39, 4.61 (ABq, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 5.27 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.21 (dd, $J = 5.1, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.39 (m, 10H), 7.87 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 9.63 (br s, 1H).

[0380] 工程(3) : 化合物11-9の合成

化合物9C(621mg、0.8mmol)をDMF(2mL)に溶解し、臭化ナトリウム(165mg、1.6mmol)、ついで3-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)プロピル(メチル)カルバミン酸-tert-ブチル(232mg、0.8mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え有機層を分取した。有機層は水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、アニソール(0.78mL、7.14mmol)を加えた後、 -30°C に冷却した。次いで溶液に2mol/L塩化アルミニウムのニトロエタン溶液(3.57mL、7.14mmol)を加え氷冷下1.

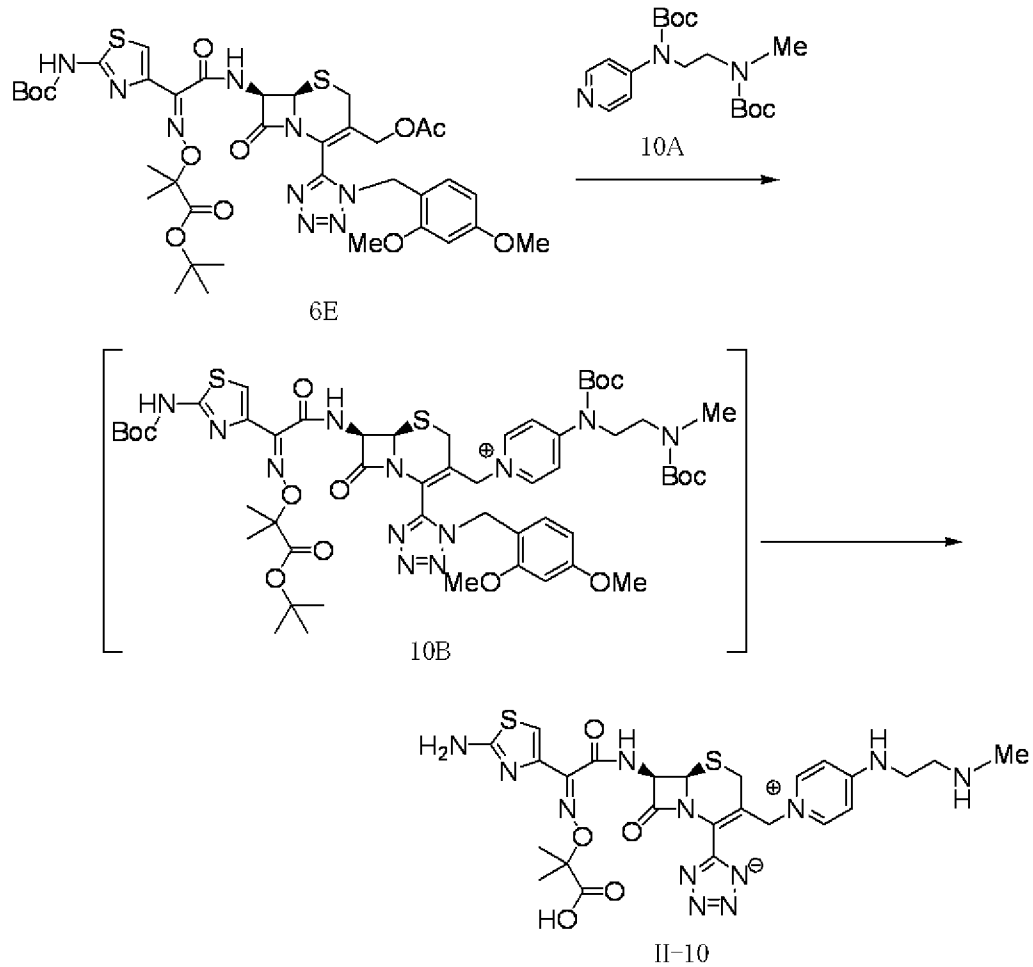
5時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル、希塩酸、アセトニトリルを加え水層を分取した。得られた水溶液にHP20SS樹脂を加え減圧濃縮した後、HP20SSカラムクロマトグラフィー（水-アセトニトリル）にて精製した。目的物を含む画分を減圧下濃縮し、凍結乾燥することにより化合物 11-9 (210mg、収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.21 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 2.25-2.30 (m, 3H), 2.92 (brt, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.53, 3.60 (Abq, $J = 18.2\text{Hz}$, 2H), 4.14 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 4.69 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 5.30 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 5.62, 6.06 (ABq, $J = 14.6\text{Hz}$, 2H), 5.86 (dd, $J = 5.1, 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 8.18 (ds, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 9.24 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 9.39 (br, 2H), 9.62 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H).

[0381] (実施例 132)

化合物 11-10 の合成

[化231]



[0382] 工程（１）：化合物 6 E → 化合物 1 0 B

化合物 6 E (300 mg) を塩化メチレン (3.5 mL) に溶かし -60°C に冷却し、 $\text{Me}_3\text{Si}-\text{I}$ (0.25 mL) を加えた。室温で 15 分間攪拌後、減圧濃縮した。残渣を DMF (2 mL) に溶かし、ピリジン誘導体 1 0 A (245 mg) を加え室温で 2 時間攪拌した。イソプロピルエーテル 25 mL を加え冷却し析出した油状物質を集めた。これを塩化メチレン (1 mL) に溶かし、アニソール (0.25 mL) を加え、次いで TFA (6 mL) を加え 40 分間攪拌した。濃縮しイソプロピルエーテル (20 mL) を加え、生成した沈殿物を濾取した。HP-20 カラムクロマトで精製し、溶出液を凍結乾燥し化合物 1 1 - 1 0 (60 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d-DMSO) δ : 1.39 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.20, 3.66 (2H, AB-q, $J=18.9$ Hz), 4.69, 4.97 (2H, AB-q, $J=14.1$ Hz), 5.36 (1H

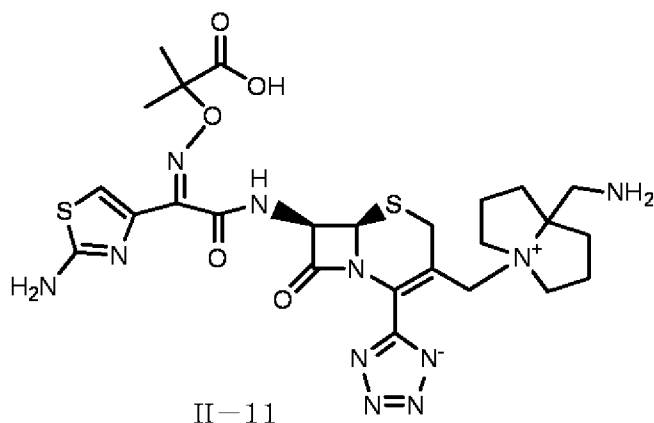
, d, J=5.1 Hz), 5.83 (1H, dd, J=5.4, 7.2 Hz), 6.74 (1H, s), 6.75–6.79 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.27 (2H, bs), 8.41 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.86 (1H, bs).

MS(ESI): 643.4⁺(M+H)⁺

[0383] (実施例 1 3 3)

化合物 II-11

[化232]



¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, br s), 6.73 (1H, s), 5.84 (1H, dd, J = 8.1, 5.2 Hz), 5.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.18 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.96–3.90 (2H, br m), 2.31–1.17 (18H, m), 0.40–0.34 (1H, m).

元素分析: C₂₅H₃₃N₁₁O₅S₂(H₂O)_{6.1}(HCl)_{0.6}

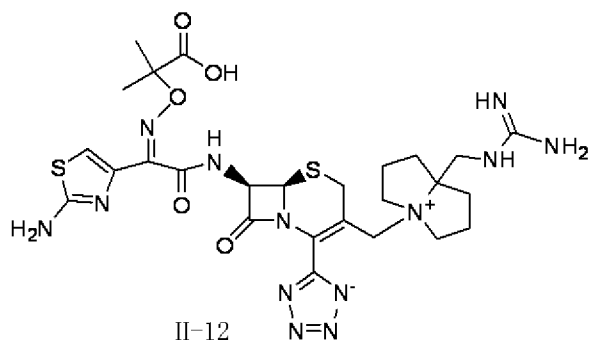
計算値: C, 39.33; H, 6.05; Cl, 2.79; N, 20.18; S, 8.40 (%)

実験値: C, 39.61; H, 5.88; Cl, 2.68; N, 19.73; S, 8.25 (%)

[0384] (実施例 1 3 4)

化合物 II-12

[化233]



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9.44 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.32 (1H, br s), 7.52 (4H, br s), 7.29 (2H, br s), 6.73 (1H, s), 5.86 (1H, dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.11–3.94 (2H, m), 2.17–1.90 (8H, m), 1.78–1.65 (2H, m), 1.52–1.28 (9H, m), 0.54–0.46 (1H, m).

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_{13}\text{O}_5\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_6(\text{HCl})_{1.2}$

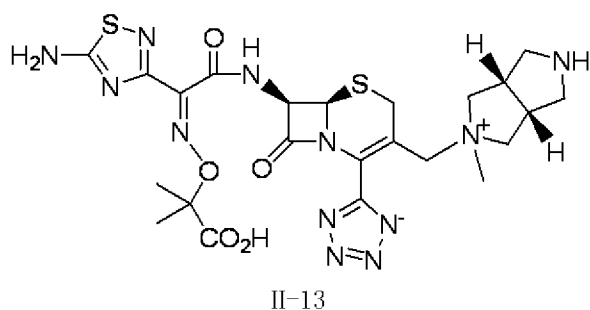
計算値: C, 37.82; H, 5.88; Cl, 5.15; N, 22.05; S, 7.77 (%)

実験値: C, 37.74; H, 5.68; Cl, 5.24; N, 22.02; S, 7.86(%)

[0385] (実施例 1 3 5)

化合物 I I - 1 3

[化234]



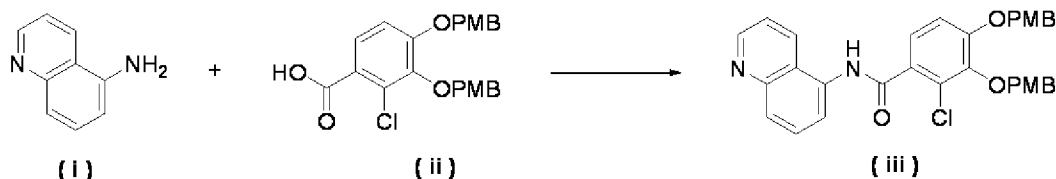
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.06–10.03 (1H, m), 8.21–8.17 (2H, m), 5.89–5.85 (1H, m), 5.60–5.42 (1H, m), 5.12–5.08 (1H, m), 3.79–2.98 (18H, m), 1.48 (3H, s), 1.42 (3H, s).

MS ($m+1$) = 619.32

[0386] (参考例 1)

中間体 (iii) の合成

[化235]



[0387] 化合物 (iii) の合成

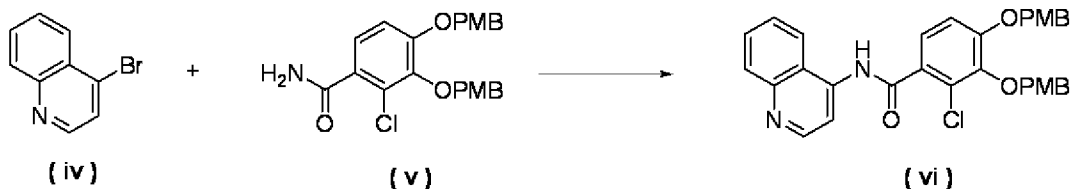
化合物 (ii) (0.86 g、5 mmol) のジクロロメタン (25 ml) 溶液に 1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロピル-1-エン-1-アミン (0.728 ml、5.5 mmol) を 0 °C で加え、室温で 35 分間攪拌した。反応液に化合物 (i) (0.86 g、6 mmol) を 0 °C で加え、室温で終夜静置させた。反応液に飽和重曹水を加えて、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濃縮して固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾過して化合物 (iii) (2.24 g、80% 収率) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.96 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.50 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.09–8.01 (2H, m), 7.79–7.69 (2H, m), 7.49–7.34 (6H, m), 7.07–7.02 (1H, m), 6.97–6.92 (2H, br m), 6.86–6.83 (2H, br m), 5.14 (2H, s), 5.02 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.81 (3H, s).

[0388] (参考例 2)

中間体 (vi) の合成

[化236]



[0389] 化合物 (vi) の合成

化合物 (v) (1.34 g、3.15 mmol) の 1,4-ジオキササン (45 ml) 溶液に炭酸セシウム (2.44 g、7.50 mmol)、(R)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (112 mg、0.18 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)

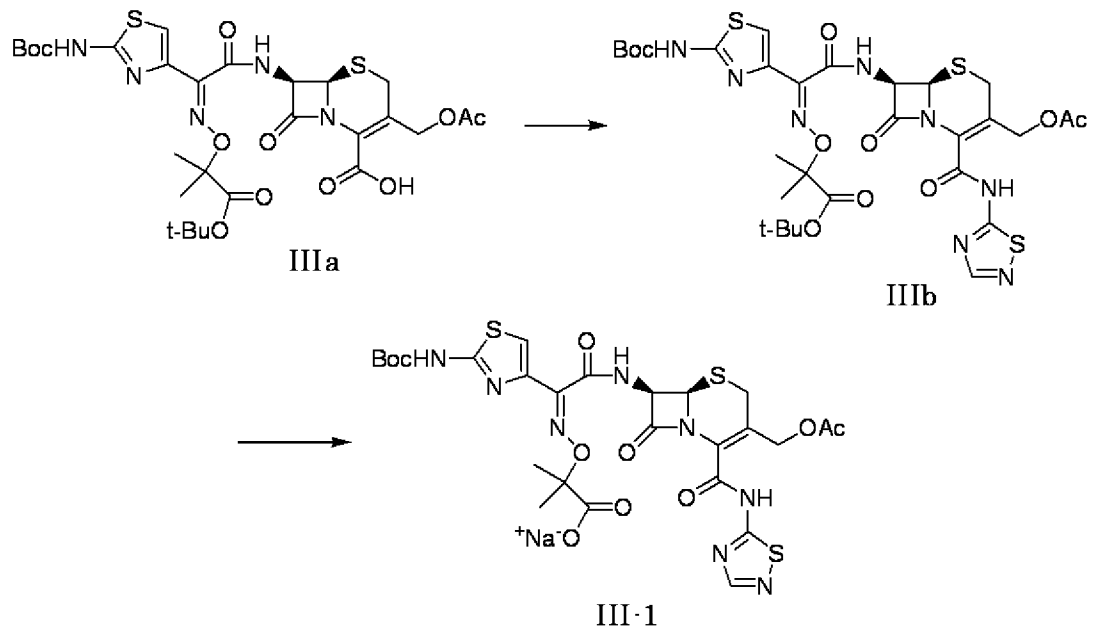
ビスパラジウム (82 mg, 0.09 mmol) を加え 10 分間超音波処理を行い、化合物 (iv) を加えて終夜加熱還流した。反応液を室温に昇温させ濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して化合物 (vi) (453 mg, 27% 収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.05 (1H, br s), 8.91 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.63-7.57 (1H, m), 7.40-7.34 (5H, m), 7.07 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.97-6.92 (2H, m), 6.88-6.84 (2H, m), 5.16 (3H, s), 5.03 (3H, s), 3.84 (4H, s), 3.81 (4H, s).

[0390] (実施例 136)

化合物 III-1 の合成

[化237]



[0391] 工程 (1) : 化合物 IIIa \rightarrow 化合物 IIIb

窒素雰囲気下化合物 IIIa (1.02 g, 1.50 mmol) をジクロロメタン (10.0 mL) に溶解させ、0°C に冷却し、1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン (0.200 g, 1.5 mmol) を加え 40 分間攪拌した。

この溶液を -30°C に冷却し、1,2,4-チアジアゾール-5-アミン (

0.303 g、3.0 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応終了後、反応液に1 mol/L 塩酸を加え抽出した。得られた有機層を精製水、飽和重曹水次いで飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し化合物 III b (0.525 g、収率45.6%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.88–5.83 (m, 1H), 5.22–5.18 (m, 2H), 5.07 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.59–1.50 (m, 15H), 1.38 (s, 9H).

[0392] 工程(2) : 化合物 III b \rightarrow 化合物 III-1

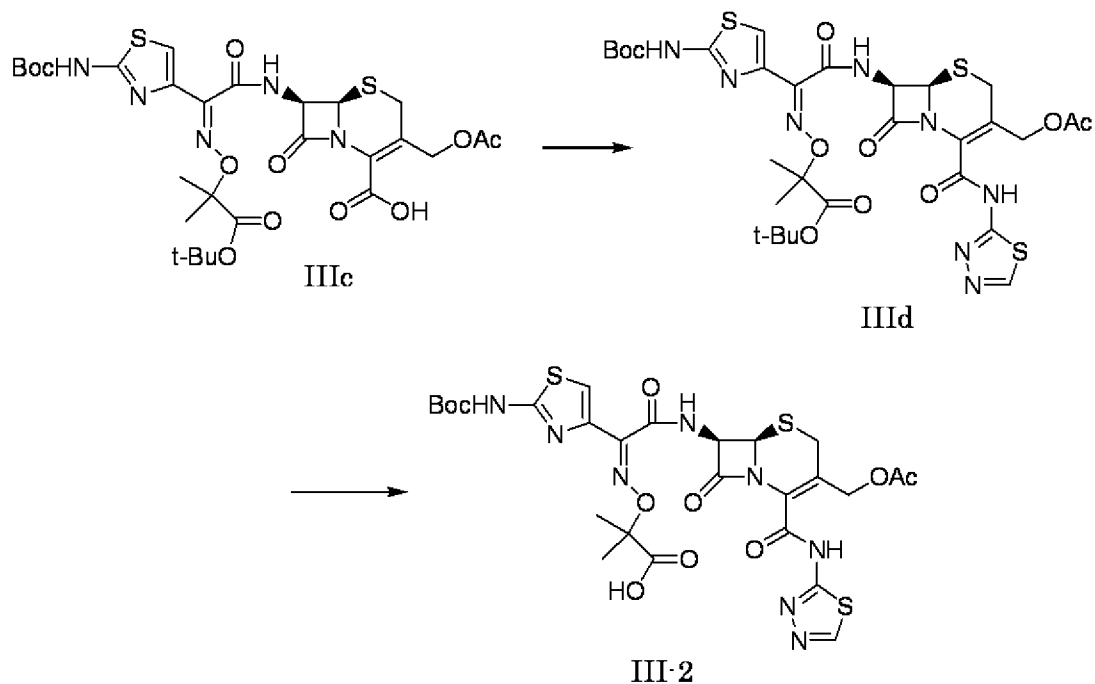
窒素雰囲気下、化合物 III b (525 mg、0.685 mmol) をジクロロメタン (5.00 mL) に溶解させ、 -20°C に冷却し、アニソール (0.748 mL、6.85 mmol) と2.00 mol/L 塩化アルミニウム-ニトロメタン溶液 (3.42 mL、6.85 mmol) を加え -20°C で1時間攪拌した。反応液に0.2 mol/L 塩酸とジイソプロピルエーテルを加えた。混合液にアセトニトリルと0.2 mol/L 塩酸水を加え残渣を溶解させた。有機層から水層を抽出しHP20SSを加え溶液を減圧濃縮した。得られた懸濁液をODSクロマトグラフィーに付した。目的物を含む分画を濃縮し、凍結乾燥し、化合物 III-1 (117 mg、収率27.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8.43 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.94 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.86–4.82 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

[0393] (実施例137)

化合物 III-2 の合成

[化238]



[0394] 工程 (1) : 化合物 IIIc → 化合物 IIIId

窒素雰囲気下化合物 IIIc (1.03 g、1.50 mmol) をジクロロメタン (10.0 mL) に溶解させ、0°C に冷却し、1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン (0.238 g、1.2 mmol) を加え 40 分間攪拌した。

この溶液を -40°C に冷却し、1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (0.219 g、2.1 mmol) を加え、2 時間攪拌、0°C で 2 時間攪拌した後、4°C で終夜静置した。反応終了後、反応液に 1 mol/L 塩酸を加え抽出した。得られた有機層を精製水、飽和重曹水次いで飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し IIIId (0.505 g、収率 43.9%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.94 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.05 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.60 (s

, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

[0395] 工程 (2) : III d → 化合物 III - 2

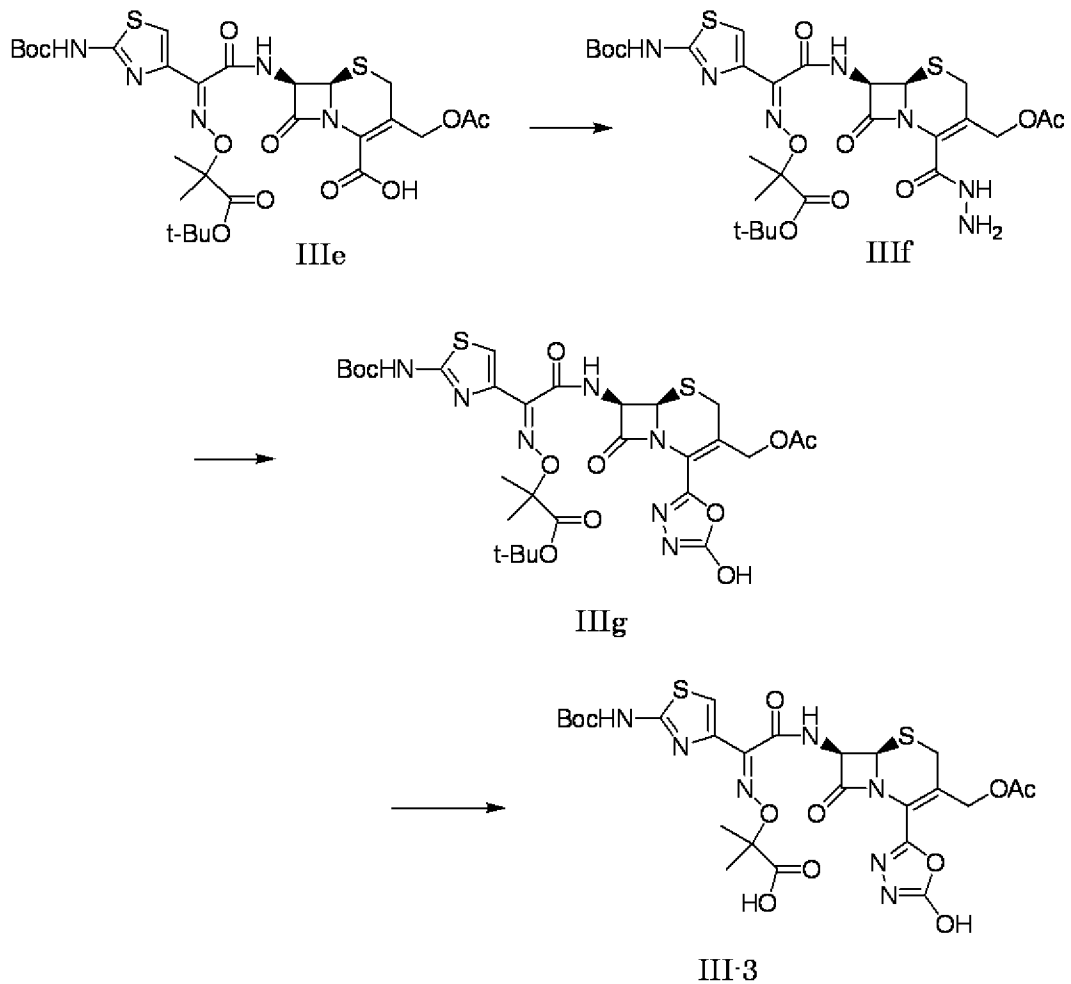
窒素雰囲気下、III d (474 mg、0.618 mmol) をジクロロメタン (5.00 mL) に溶解させ、 -20°C に冷却し、アニソール (0.675 mL、6.18 mmol) と 2.00 mol/L 塩化アルミニウム - ニトロメタン溶液 (3.09 mL、6.18 mmol) を加え -20°C で 1 時間攪拌した。反応液に 0.2 mol/L 塩酸とジイソプロピルエーテルを加えた。混合液にアセトニトリルと 0.2 mol/L 塩酸水を加え残渣を溶解させた。有機層から水層を抽出し HP20SS を加え溶液を減圧濃縮した。得られた懸濁液を ODS クロマトグラフィーに付した。目的物を含む分画を濃縮し、凍結乾燥し、化合物 III - 2 (296 mg、収率 78.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.78 (dd, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

[0396] (実施例 138)

化合物 III - 3 の合成

[化239]



[0397] 工程（１）：化合物IIIe→化合物III-3

窒素雰囲気下化合物IIIe（3.42g、5.00mmol）をジクロロメタン（35.0mL）に溶解させ、0℃に冷却し、1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン（0.702g、0.425mmol）を加え40分間撹拌した。

別途、ヒドラジン水和物（0.375g、7.50mmol）をジクロロメタン（35.0mL）に溶解させ、ピリジン（0.415g、5.25mmol）を加え-40℃に冷却した。この溶液に上記反応液を滴下し、-40℃で撹拌した。反応終了後、反応液に精製水を加え水層から酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧留去し、得

られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し化合物 III f (0.630 g、収率 18.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11.82 (br s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35–7.10 (m, 3H), 5.70 (dd, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.49–1.42 (m, 15H), 1.38 (s, 9H).

[0398] 工程 (2) : 化合物 III f \rightarrow 化合物 III g

窒素雰囲気下、化合物 III f (0.600 g、0.860 mmol) を DMF (6.00 mL) を溶解させ、CDI (カルボニルジイミダゾール) (0.153 g、0.946 mmol) を加え 0°C で 30 分間攪拌した。反応液に精製水を加え、水層から酢酸エチルで目的物を抽出した。得られた有機層を精製水、次いで飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過により除去し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し化合物 III g (0.400 g、収率 64.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.84 (br s, 1H), 11.84 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.95 (dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.50–1.44 (m, 15H), 1.39 (s, 9H).

[0399] 工程 (3) : 化合物 III g \rightarrow 化合物 III - 3

窒素雰囲気下、化合物 III g (361 mg、0.499 mmol) をジクロロメタン (4.00 mL) に溶解させ、 -30°C に冷却し、アニソール (0.327 mL、2.99 mmol) と 2.00 mol/L 塩化アルミニウム - ニトロメタン溶液 (1.50 mL、2.99 mmol) を加え -30°C で 20 分間攪拌した。反応液に生成水とジイソプロピルエーテルを加えた。混合液にアセトニトリルと 2 mol/L 塩酸水を加え残渣を溶解させ

た。有機層から水層を抽出しHP20SSを加え溶液を減圧濃縮した。得られたけん濁液をODSクロマトグラフィーに付した。目的物を含む分画を濃縮し、凍結乾燥し、化合物111-3 (174 mg、収率61.5%)を得た。

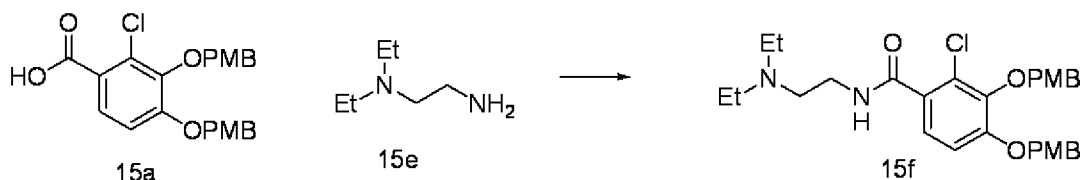
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.87 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.96 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.51-1.40 (m, 6H).

[0400] (実施例139)

化合物1-139の合成

化合物15fの調製

[化240]



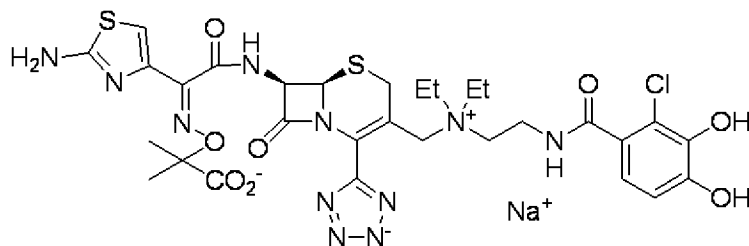
化合物15a (4.29 g, 10 mmol)をジクロロメタン(40 ml)に懸濁させ、氷冷下、化合物15e (1.69 ml, 12 mmol), HOBt (1.62 g, 12 mmol), EDC (2.30 g, 12 mmol)を順に加え、室温で一晩攪拌した。

反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ過した後、減圧下濃縮し、析出した固体を濾取することにより、化合物15f (4.55 g, 86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35-7.34 (4H, m), 7.03 (1H, br s), 6.94-6.92 (3H, m), 6.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.08 (2H, s), 4.95 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.50 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.55 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.01 (6H, t, $J = 7.1$ Hz).

[0401] 化合物 I - 139

[化241]



I-139

化合物 15f を用い、上記と同様の方法で化合物 I - 139 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 6.96–6.88 (3H, m), 5.92–5.91 (1H, m), 5.58–5.57 (1H, m), 4.15–4.06 (2H, m), 3.79–3.75 (1H, m), 3.60–3.54 (2H, m), 3.33–3.10 (6H, m), 1.50–1.48 (6H, m), 1.11–1.07 (6H, m).

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_{11}\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_{5.5}$

計算値: C, 40.07; H, 5.16; N, 17.13; Cl, 3.94; S, 7.13; Na, 2.56 (%)

実験値: C, 40.03; H, 5.07; N, 17.26; Cl, 4.06; S, 7.03; Na, 2.44 (%)

[0402] (試験例 1)

本発明化合物 (I) の *In Vitro* 抗菌活性を確認した。

(試験方法)

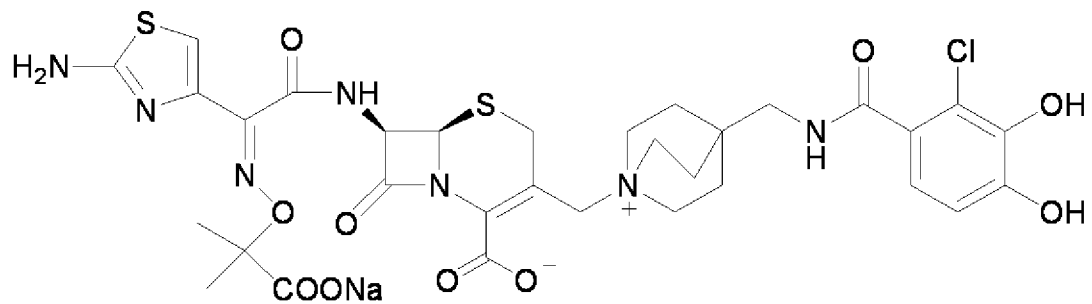
最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) の測定は CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 法に準じ、試験菌量は $5 \times 10^5 \text{ cfu}/\text{mL}$ 、試験培地はヒト Apoptoferrin を添加したカチオン調整ミューラーヒントン液体培地を用いて、微量液体希釈法により実施した。使用した菌株は以下の表のとおりである。

[表1]

No.	菌種	株名	産生酵素	株種
1	<i>P. aeruginosa</i>	SR24	なし	セフトジジム感性株
2	<i>P. aeruginosa</i>	SR27060	IMP-1	MBL産生株(カルバペネム耐性株)
3	<i>P. aeruginosa</i>	SR24837	PER-1	ESBL産生株
4	<i>A. baumannii</i>	SR27323	OXA-23, OXA-58	OXA型カルバペネマーゼ産生株(カルバペネム耐性株)
5	<i>K. pneumoniae</i>	ATCCBAA-1705	KPC-2	KPC型カルバペネマーゼ産生株(カルバペネム耐性株)
6	<i>E. coli</i>	ATCCBAA-199	SHV-3	ESBL産生株
7	<i>E. coli</i>	ATCCBAA-200	SHV-4	ESBL産生株

比較化合物として、次式で示される比較化合物1（特許文献21：国際公開第2010/050468号に記載の化合物1-37のナトリウム塩）を用いた。

[化242]



比較化合物1

[0403] (結果)

試験結果を表2～4に示す。表中、阻害活性の数値の単位は $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

[表2]

化合物	P. aeruginosa			A. baumannii	K. pneumoniae	E. coli	
	SR24	SR27060	SR24837	SR27323	ATCCBAA-1705	ATCC BAA-199	ATCC BAA-200
比較化合物1	0.5	4.	>32	1	0.125	2	4
化合物 I-1	0.5	0.5	0.5	0.5	≦0.031	0.063	0.125
化合物 I-2	0.25	1	0.25	1	≦0.031	0.5	1
化合物 I-3	0.5	1	2	0.25	≦0.031	≦0.031	0.063
化合物 I-4	0.5	0.5	4	0.5	≦0.031	0.125	0.5
化合物 I-5	0.25	0.5	2	0.125	0.063	0.5	1
化合物 I-6	0.25	0.5	1	2	≦0.031	0.25	0.5
化合物 I-7	2	4	1	16	0.063	0.25	0.5
化合物 I-9	0.25	4	2	1	0.063	0.25	0.5
化合物 I-10	0.25	2	2	0.5	≦0.031	0.5	1
化合物 I-11	0.25	1	0.063	0.25	≦0.031	0.125	0.5
化合物 I-13	0.125	0.5	2	2	≦0.031	0.5	1
化合物 I-14	0.5	1	8	0.125	≦0.031	0.25	1
化合物 I-15	0.125	0.5	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.063	0.25

[表3]

化合物	P.aeruginosa			A.baumannii	K.pneumoniae	E.coli	
	SR24	SR27060	SR24837	SR27323	ATCC BAA-1705	ATCC BAA-199	ATCC BAA-200
化合物 I-16	0.125	0.25	1	1	≤ 0.031	0.25	0.25
化合物 I-18	0.5	2	1	0.125	≤ 0.031	0.125	0.25
化合物 I-22	≤ 0.031	0.25	0.25	0.125	≤ 0.031	0.063	0.125
化合物 I-45	0.125	0.5	0.5	0.25	≤ 0.031	0.125	0.25
化合物 I-46	0.25	0.5	1	0.5	≤ 0.031	0.125	0.5
化合物 I-47	0.125	1	0.5	0.25	0.063	0.5	1
化合物 I-48	≤ 0.031	0.25	0.125	0.5	≤ 0.031	0.25	0.25
化合物 I-49	0.063	1	0.25	1	≤ 0.031	0.25	0.5
化合物 I-50	0.25	1	2	1	≤ 0.031	0.25	0.5
化合物 I-52	0.25	1	2	1	≤ 0.031	0.125	0.5
化合物 I-53	0.25	0.5	0.063	1	≤ 0.031	0.063	0.125
化合物 I-54	≤ 0.031	0.25	0.25	1	≤ 0.031	0.25	0.5
化合物 I-55	0.25	1	0.5	2	≤ 0.031	0.25	1
化合物 I-56	≤ 0.031	0.5	0.25	0.5	≤ 0.031	0.125	0.25

[表4]

化合物	P.aeruginosa			A.baumannii	K.pneumoniae	E.coli	
	SR24	SR27060	SR24837	SR27323	ATCC BAA-1705	ATCC BAA-199	ATCC BAA-200
化合物 I-58	0.125	0.5	0.5	1	≤0.031	0.25	0.5
化合物 I-71	0.063	0.25	1	1	≤0.031	0.25	0.5
化合物 I-73	0.125	0.25	0.25	0.25	≤0.031	0.063	0.125
化合物 I-74	0.125	0.25	0.5	0.5	≤0.031	0.063	0.125
化合物 I-75	0.063	0.25	0.063	1	0.063	0.125	0.5
化合物 I-76	0.125	0.5	0.125	0.5	≤0.031	0.25	0.5
化合物 I-77	≤0.031	0.25	≤0.031	0.125	≤0.031	≤0.031	0.063
化合物 I-78	0.125	0.25	0.125	0.25	≤0.031	0.25	0.5
化合物 I-79	≤0.031	0.25	0.063	0.125	≤0.031	0.5	1
化合物 I-80	≤0.031	0.25	0.125	2	≤0.031	0.5	1
化合物 I-86	0.063	0.25	≤0.031	2	0.063	0.5	0.5
化合物 I-88	0.063	0.5	≤0.031	0.5	0.063	0.063	0.125
化合物 I-91	0.063	0.125	0.063	0.5	≤0.031	0.125	0.25
化合物 I-92	0.25	2	0.25	0.5	≤0.031	0.063	0.125

[0404] (試験例2)

本発明化合物 (I) の *In Vitro* 抗菌活性を確認した。

(試験方法)

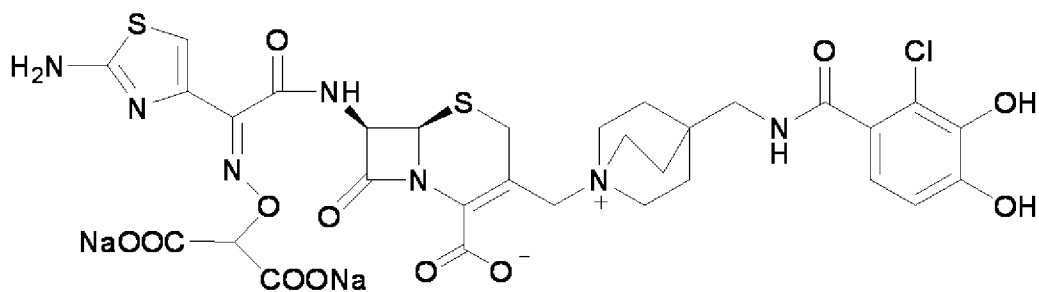
最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) の測定は CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 法に準じ、試験菌量は $5 \times 10^5 \text{cfu}/\text{mL}$ 、試験培地はヒト Apoptransferrin を添加したカチオン調整アイソーセンシテスト液体培地を用いて、微量液体希釈法により実施した。

[表5]

No.	菌種	株名	産生酵素	株種
1	E. coli	ATCCBAA-196	TEM-10	ESBL産生株
2	E. coli	ATCCBAA-200	SHV-4	ESBL産生株
3	E. coli	SR01337	TEM-1	ESBL産生株
4	E. cloacae	NCTC13464	CTX-M group 9	ESBL産生株
5	K. pneumoniae	ATCC700603	SHV18	ESBL産生株
6	A. baumannii	SR01331	PER-1, OXA-23.51	ESBL及びOXA型カルバヘネマーゼ産生株 (カルバヘネム耐性株)
7	P. aeruginosa	SR01332	VIM-11	MBL産生株(カルバヘネム耐性株)
8	P. aeruginosa	SR01335	VIM-1 like	MBL産生株(カルバヘネム耐性株)

比較化合物として、次式で示される比較化合物2（特許文献23：国際公開第2011/125967号に記載の化合物11-58）を用いた。

[化243]



比較化合物2

[0405] (結果)

試験結果を表6～8に示す。表中、阻害活性の数値の単位は $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

[表6]

化合物	E.coli			E.cloacae	K.pneumoniae	A.baumannii	P.aeruginosa	
	ATCC BAA-196	ATCC BAA-200	SR01337	NCTC 13464	ATCC 700603	SR01331	SR01332	SR01335
比較化合物 2	0.5	1	>32	0.5	0.5	>32	32	4
化合物 I-28	0.125	0.5	≤ 0.031	0.5	0.125	0.5	1	1
化合物 I-29	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	0.063	0.125	0.5	4	2
化合物 I-30	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	0.063	0.125	1	2	2
化合物 I-31	0.063	0.25	≤ 0.031	0.125	0.125	0.5	1	1
化合物 I-32	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	0.25	4	1
化合物 I-33	0.063	0.25	0.063	0.25	0.25	0.5	2	4
化合物 I-34	0.063	0.25	≤ 0.031	0.5	0.5	1	4	2
化合物 I-36	≤ 0.031	0.25	≤ 0.031	0.125	0.5	0.5	0.5	4
化合物 I-37	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	≤ 0.031	0.063	0.25	0.25	0.5
化合物 I-38	0.063	0.25	≤ 0.031	0.125	0.125	0.5	0.5	1
化合物 I-57	0.063	0.25	0.063	0.25	0.125	0.5	8	1
化合物 I-60	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	0.5	4	1
化合物 I-61	0.063	0.25	0.063	0.125	0.125	1	4	4
化合物 I-62	0.063	0.25	0.063	0.25	0.063	0.25	8	4
化合物 I-63	0.063	0.25	0.063	0.25	0.25	1	2	2
化合物 I-64	≤ 0.031	0.063	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	0.25	0.5	4

[表7]

化合物	E.coli			E.cloacae	K.pneumoniae	A.baumannii	P.aeruginosa	
	ATCC BAA-196	ATCC BAA-200	SR01337	NCTC 13464	ATCC 700603	SR01331	SR01332	SR01335
化合物 I-65	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.125	0.25	0.5
化合物 I-67	≦0.031	0.063	≦0.031	0.063	≦0.031	0.25	2	2
化合物 I-69	0.125	0.125	≦0.031	0.063	0.125	0.5	2	2
化合物 I-70	≦0.031	0.125	≦0.031	0.063	≦0.031	0.5	0.5	2
化合物 I-82	0.125	0.25	≦0.031	0.125	0.125	0.5	4	1
化合物 I-86	0.125	1	≦0.031	0.5	0.25	0.5	8	4
化合物 I-94	0.063	0.5	0.063	0.5	0.5	0.5	2	1
化合物 I-96	0.25	1	0.125	0.5	1	0.25	4	2
化合物 I-97	0.125	0.5	0.25	0.5	0.5	0.25	4	1
化合物 I-98	0.25	0.5	≦0.031	0.125	0.25	1	8	2
化合物 I-99	≦0.031	0.063	≦0.031	0.125	0.063	0.5	4	2
化合物 I-100	≦0.031	0.063	≦0.031	0.25	0.125	0.25	2	2
化合物 I-101	≦0.031	0.063	≦0.031	0.063	0.125	0.25	2	1
化合物 I-102	≦0.031	0.063	≦0.031	0.063	≦0.031	0.25	4	1
化合物 I-103	≦0.031	0.125	≦0.031	0.125	0.5	0.25	2	1
化合物 I-104	≦0.031	0.063	≦0.031	0.125	0.125	0.5	4	2
化合物 I-105	0.063	0.25	≦0.031	0.25	0.25	2	4	2
化合物 I-106	≦0.031	0.063	≦0.031	0.063	≦0.031	0.5	4	1

[表8]

化合物	E.coli			E.cloacae	K.pneumoniae	A.baumannii	P.aeruginosa	
	ATCC BAA-196	ATCC BAA-200	SR01337	NCTC 13464	ATCC 700603	SR01331	SR01332	SR01335
化合物 I-107	0.25	0.5	0.063	0.063	0.125	0.5	2	2
化合物 I-108	0.25	0.25	≦0.031	0.125	0.25	1	2	2
化合物 I-109	0.5	1	≦0.031	0.125	0.25	0.5	0.5	1
化合物 I-110	0.5		0.063	0.25	0.25	1	8	0.5
化合物 I-111	1		0.125	0.25	0.5	1	2	2
化合物 I-112	0.5		0.063	0.25	0.5	1	4	2
化合物 I-113	0.125	0.25	≦0.031	≦0.031	0.125	0.125	0.5	0.25
化合物 I-114	0.5	1	≦0.031	0.25	1	0.5	1	1
化合物 I-115	1	1	≦0.031	1	0.5	0.5	2	1
化合物 I-116	0.5	1	≦0.031	≦0.031	0.25	0.25	2	1
化合物 I-117	1	1	0.063	0.5	0.25	0.5	4	2
化合物 I-118	0.25	0.25	≦0.031	0.25	0.063	0.25	8	1
化合物 I-119	0.5	0.5	≦0.031	0.125	0.25	0.5	4	2
化合物 I-121	≦0.031	≦0.031	≦0.031	0.063	≦0.031	0.125	1	0.5
化合物 I-122	0.125	0.25	≦0.031	0.063	0.125	0.25	4	1

[0406] 以上の結果から、本発明化合物（I）が広範な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対して強力な抗菌スペクトルを示し、および／または多剤耐性菌に対しても有効であり、 β -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対しても高い安定性を有していることが示される。

[0407] （製剤例1）

本発明化合物を粉末充填することにより注射剤を調製する。

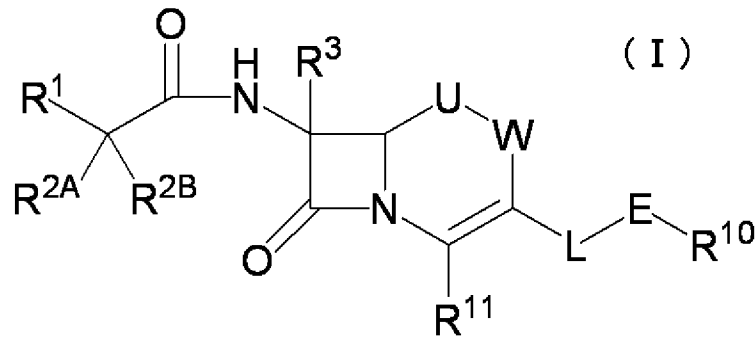
産業上の利用可能性

[0408] 本発明に係る化合物は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対する広範な抗菌スペクトルを有し、 β -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌に対して高い安定性を有している抗菌薬として有効である。また、体内動態もよく、水溶性も高いため、特に注射薬として有効である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



(式中、

Wは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{O}-$ であり、a) Wが $-\text{CH}_2-$ のときは、Uは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ もしくは $-\text{O}-$ であり、またはb) Wが $-\text{S}-$ もしくは $-\text{O}-$ のときは、Uは $-\text{CH}_2-$ であり、Lは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ であり、R¹は置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり、R^{2A}およびR^{2B}については、a) R^{2A}が水素原子、置換もしくは非置換のアミノ基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換もしくは非置換の低級アルキルオキシカルボニル基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、ヒドロキシル基、もしくは置換基を有しているカルボニルオキシ基であり、および、R^{2B}が水素原子であるか、または、b) R^{2A}およびR^{2B}が一緒になって、置換もしくは非置換のメチリデン基、または置換もしくは非置換のヒドロキシイミノ基を形成し、R³は水素原子、 $-\text{OCH}_3$ または $-\text{NH}-\text{CH}(=\text{O})$ であり、

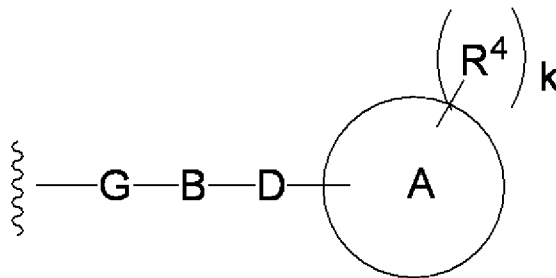
R^{11} はカルボキシリオン ($-COO^-$) のバイオイソスターであり、

、

Eは置換若しくは非置換の1以上の4級アンモニウムイオンを含む2価の基であり、

R^{10} は、 R^{12} または以下の式：

[化2]



で示される基であって、

ここで、

環Aはベンゼン環、または窒素原子を1～3個有する6員の芳香族複素環であり、

kは2～5の整数であり、

R^4 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-OR^5$ または $-OR^5$ であり、

R^5 は低級アルキル基またはハロ低級アルキル基であり、

Gは単結合、置換もしくは非置換の低級アルキレン基、置換もしくは非置換の低級アルケニレン基または置換もしくは非置換の低級アルキニレン基であり、

Bは単結合または少なくとも窒素原子を1～3個含有する5員もしくは6員の複素環式基であり、

Dは単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-NR^6-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^6-$ 、 $-NR^6-C(=O)-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、

—S(=O)₂—NR⁶—、—NR⁶—S(=O)₂—、—NR⁶—CH₂—、
—CH₂—NR⁶—または—S(=O)₂—であり、

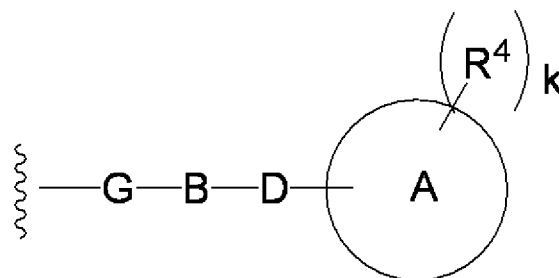
R⁶はそれぞれ独立して、水素または置換もしくは非置換の低級アルキル基であり、

R¹²は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、—SO₃H、置換もしくは非置換のアミノ基、置換もしくは非置換のカルボキシル基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、置換もしくは非置換のアシル基、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である)

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

[請求項2] R¹⁰が式：

[化3]



で示される基である、請求項1記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項3] R¹⁰がR¹²（R¹²は請求項1と同意義である）で示される基である、請求項1記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項4]

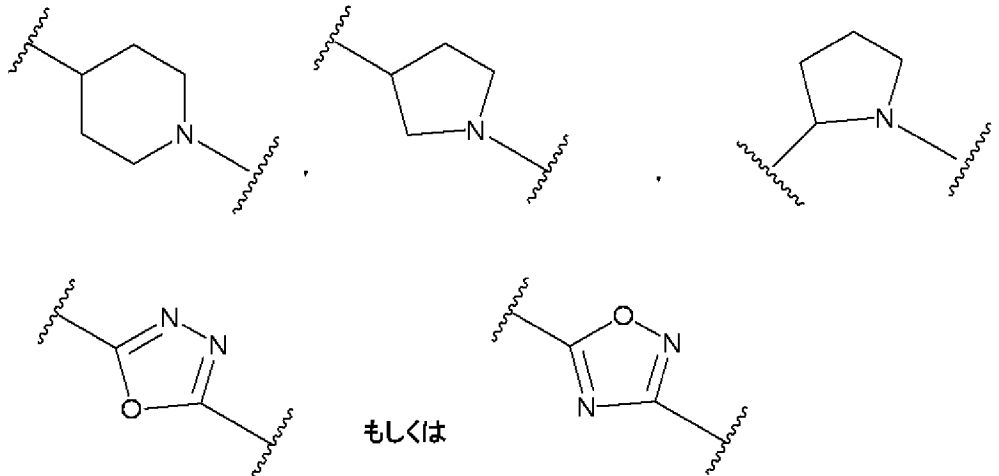
Gが単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{iPr})-$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Ph})-$ （式中、iPrはイソプロピル基、Phはフェニル基を表わす）

である、請求項1または2記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項5]

Bが単結合または式：

[化4]



（ここで、左側の結合手はGとの結合を示し、右側の結合手はDとの結合を示す）

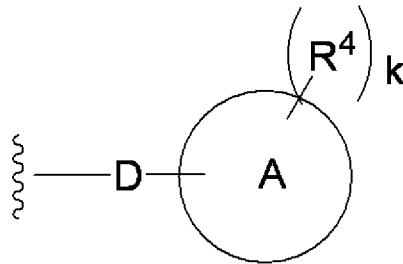
である請求項1、2または4記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項6]

Dが単結合、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6-$ （式中、 R^6 は請求項1と同義である。）である請求項1、2、4または5記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

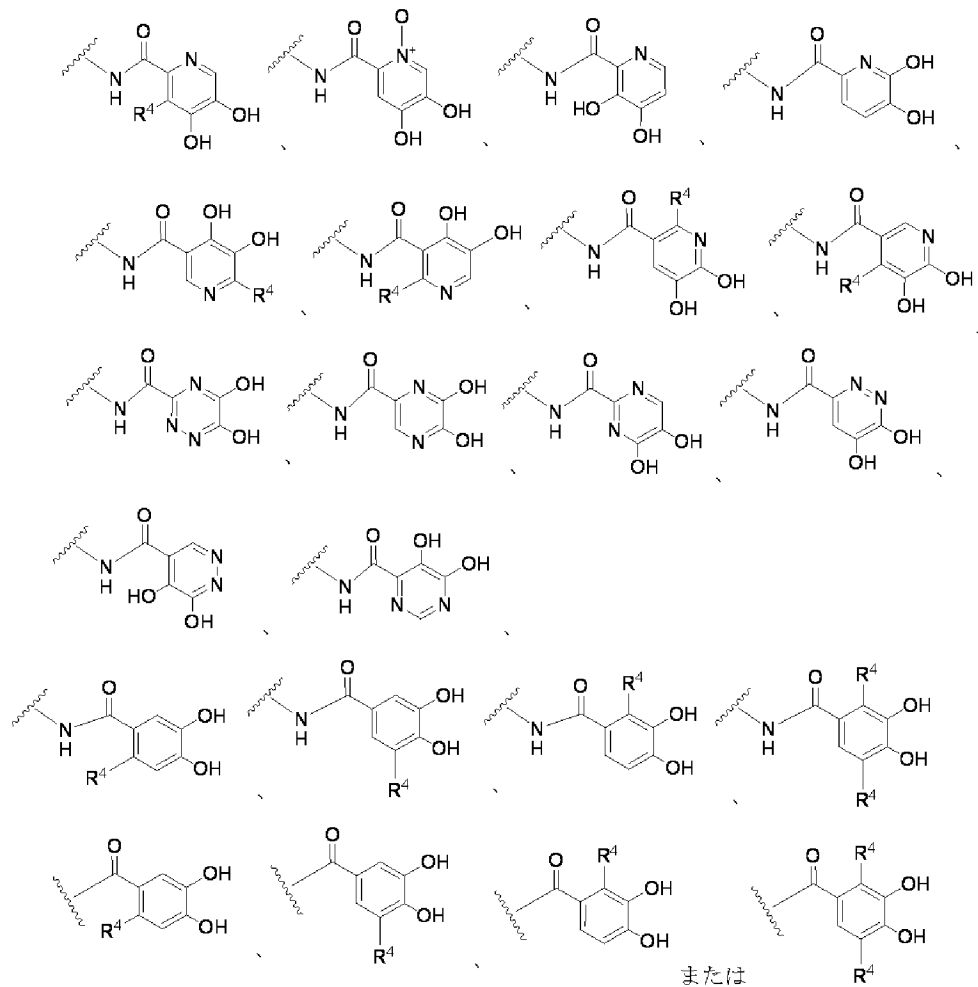
[請求項7] 式：

[化5]



が、式：

[化6]



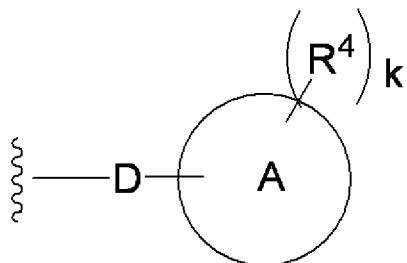
(式中、R⁴はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、-CN、-C(=O)-R⁵、-C(=O)-OH、-C(=O)-OR⁵または-OR⁵であり、R⁵は請求項1と同意義である)

である、請求項 1、2、4 または 5 記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項8]

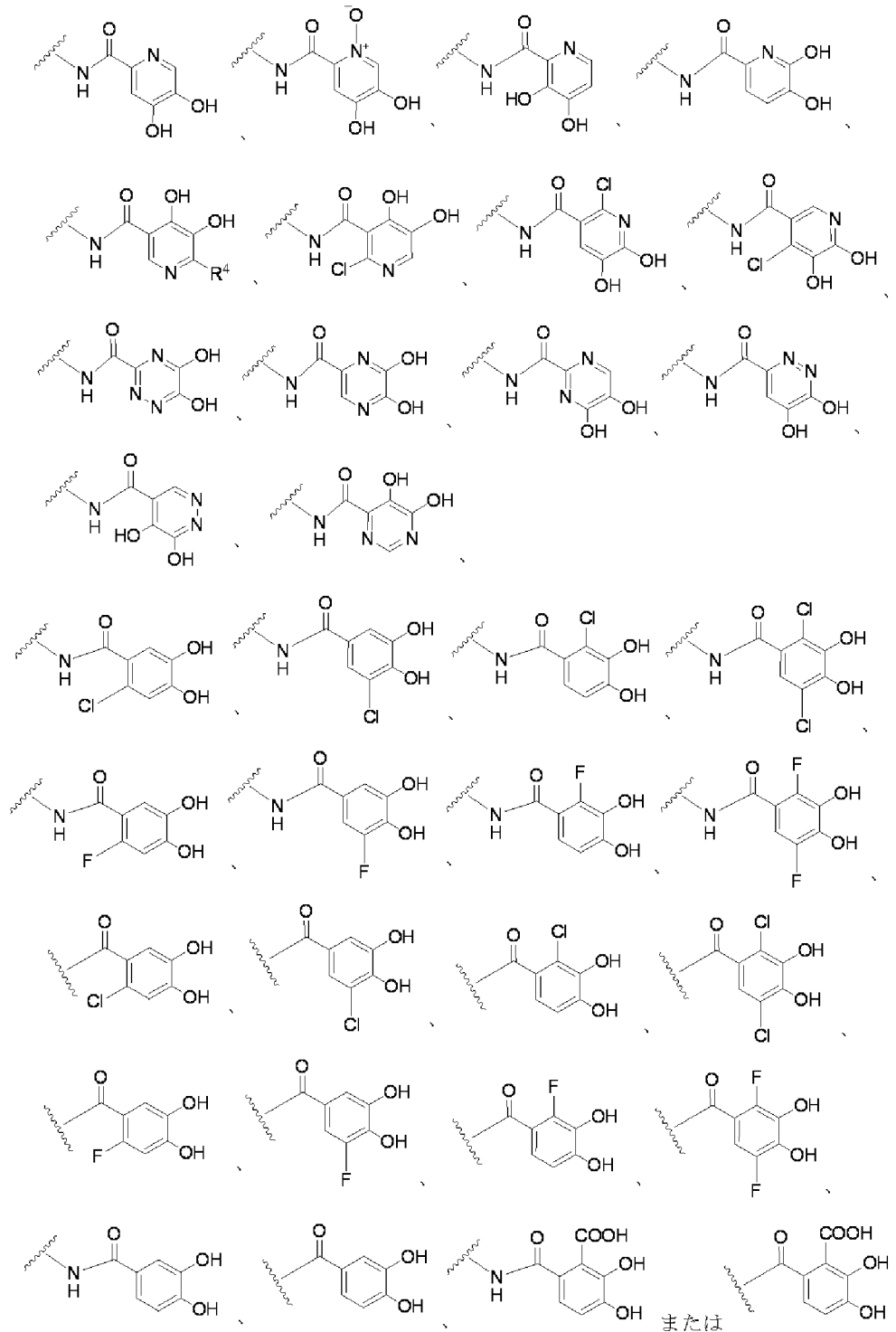
式：

[化7]



が、式：

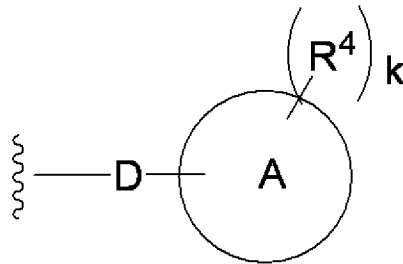
[化8]



である、請求項7記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

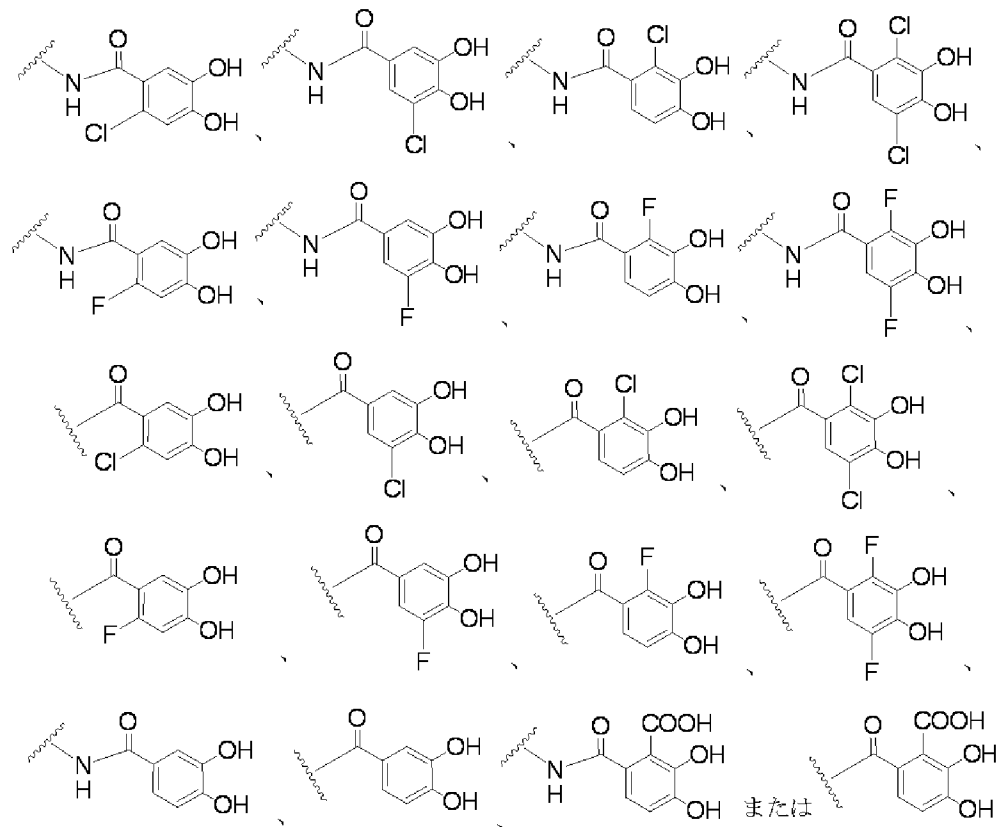
[請求項9] 式：

[化9]



が、式：

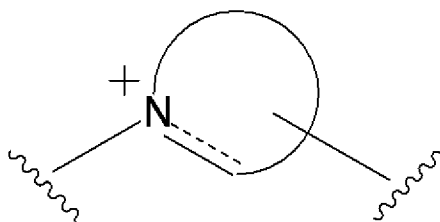
[化10]



である、請求項7記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項10] Eが式：

[化11]



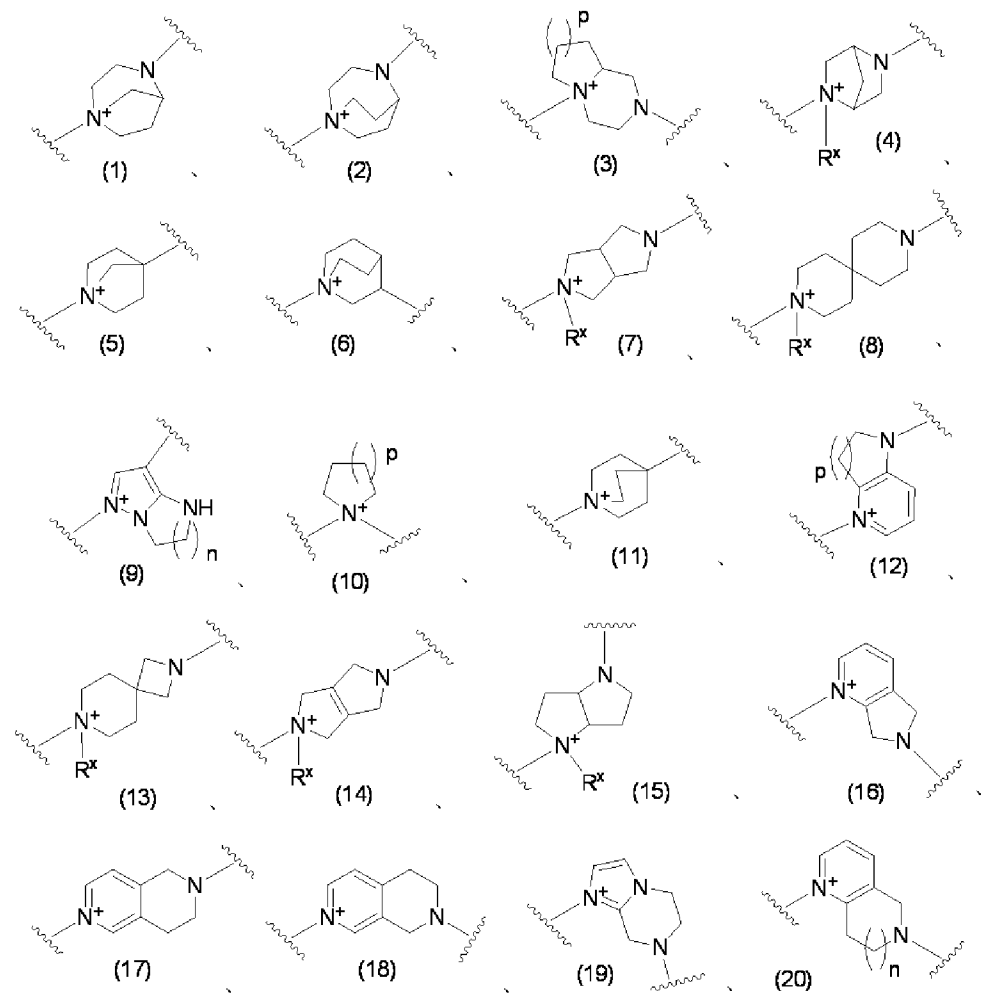
(式中、破線は、環内の結合を示し、カチオン性窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、もう一方の結合手はR¹⁰との結合を示す。ただし、R¹⁰がカチオン性窒素原子と結合している場合、破線は存在せず、R¹⁰がカチオン性窒素原子と結合していない場合、破線はカチオン性窒素原子と隣接原子との間の単結合を示すか、またはカチオン性窒素原子と隣接原子以外の環構成原子との間の低級アルキレン基を示す。)

で示される、少なくとも窒素原子を1個有する置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和の単環式または縮合環式の4級アンモニウム基である、請求項1～9のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

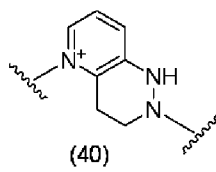
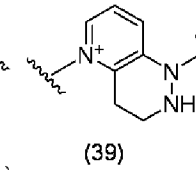
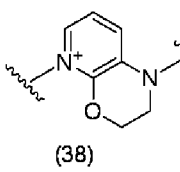
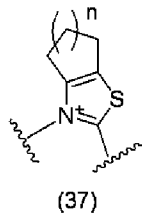
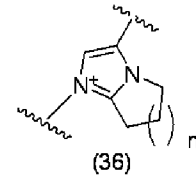
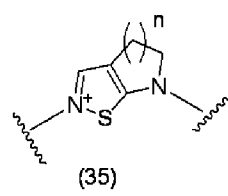
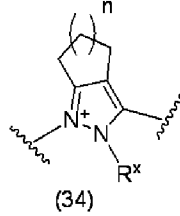
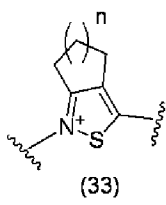
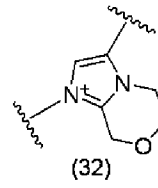
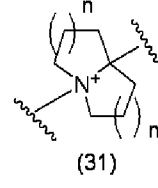
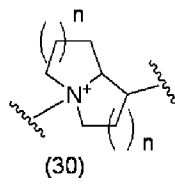
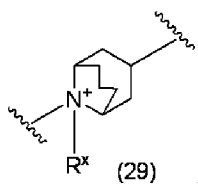
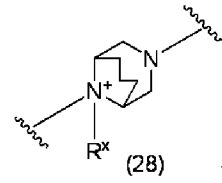
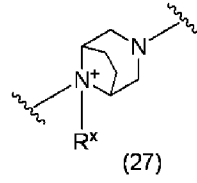
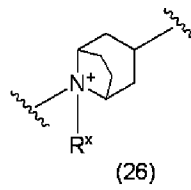
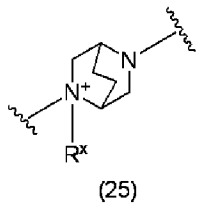
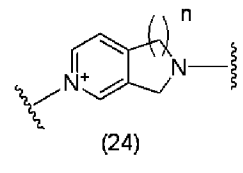
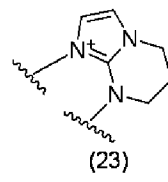
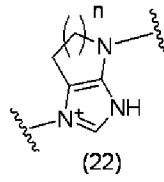
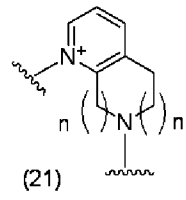
[請求項11]

Eが式：

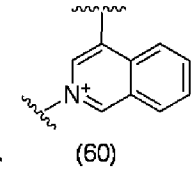
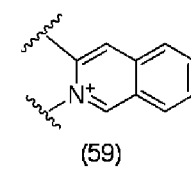
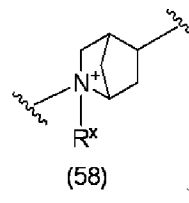
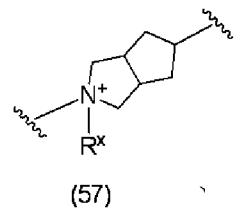
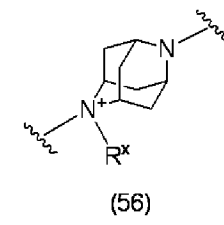
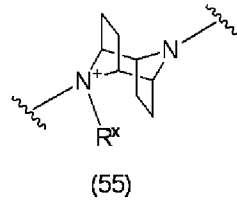
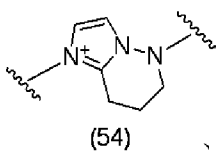
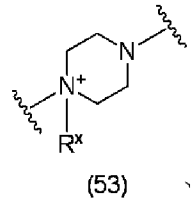
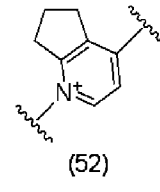
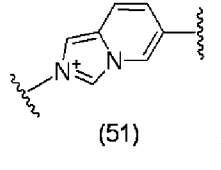
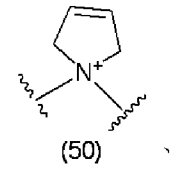
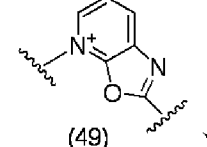
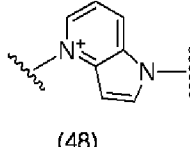
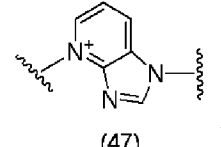
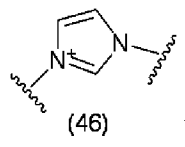
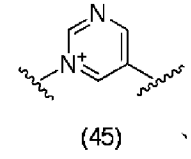
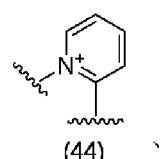
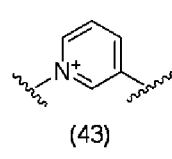
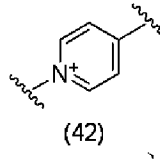
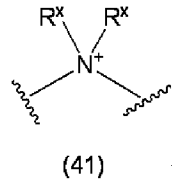
[化12]



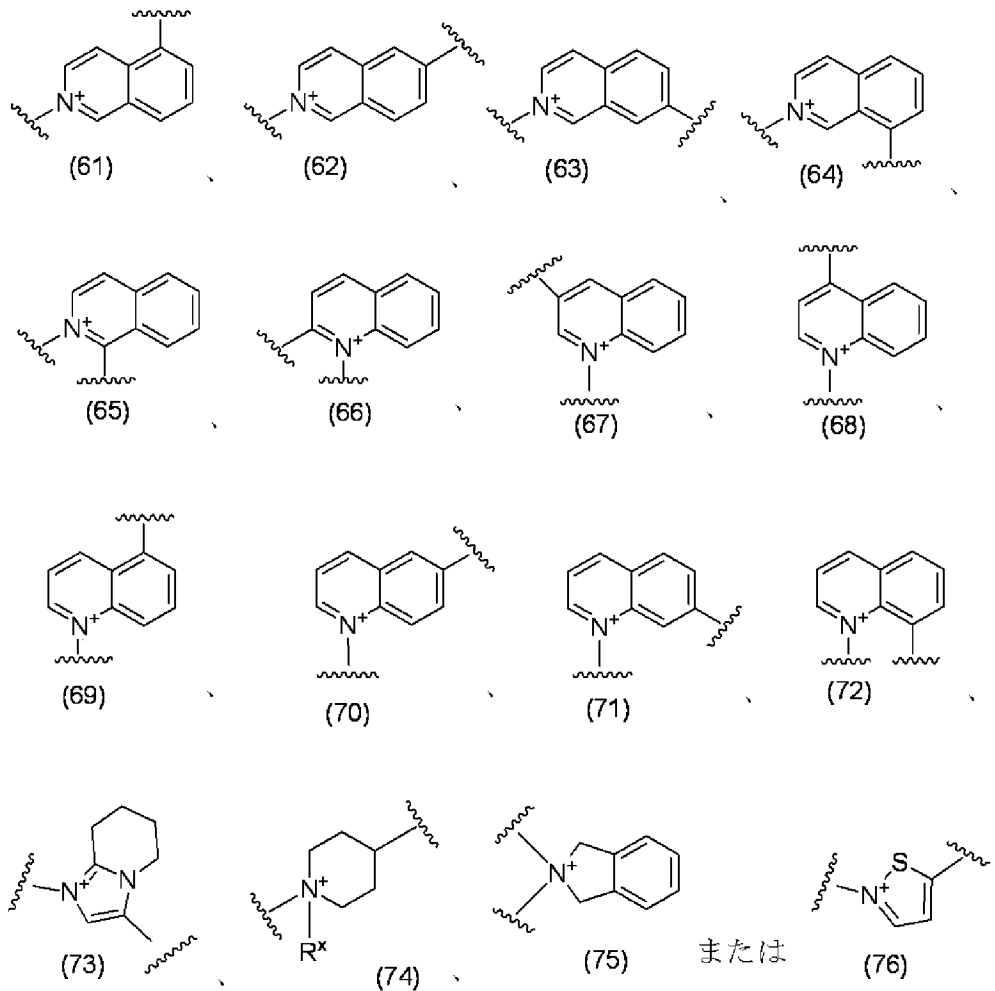
[化13]



[化14]



[化15]



(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、もう一方の結合手は R^{10} との結合を示す。また、 p は1~3の整数であり、 n は1または2の整数であり、 R^x はそれぞれ独立して置換もしくは非置換の低級アルキル基である)

から選択される、さらに環上に置換基を有していてもよい基である、請求項1~9のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項12]

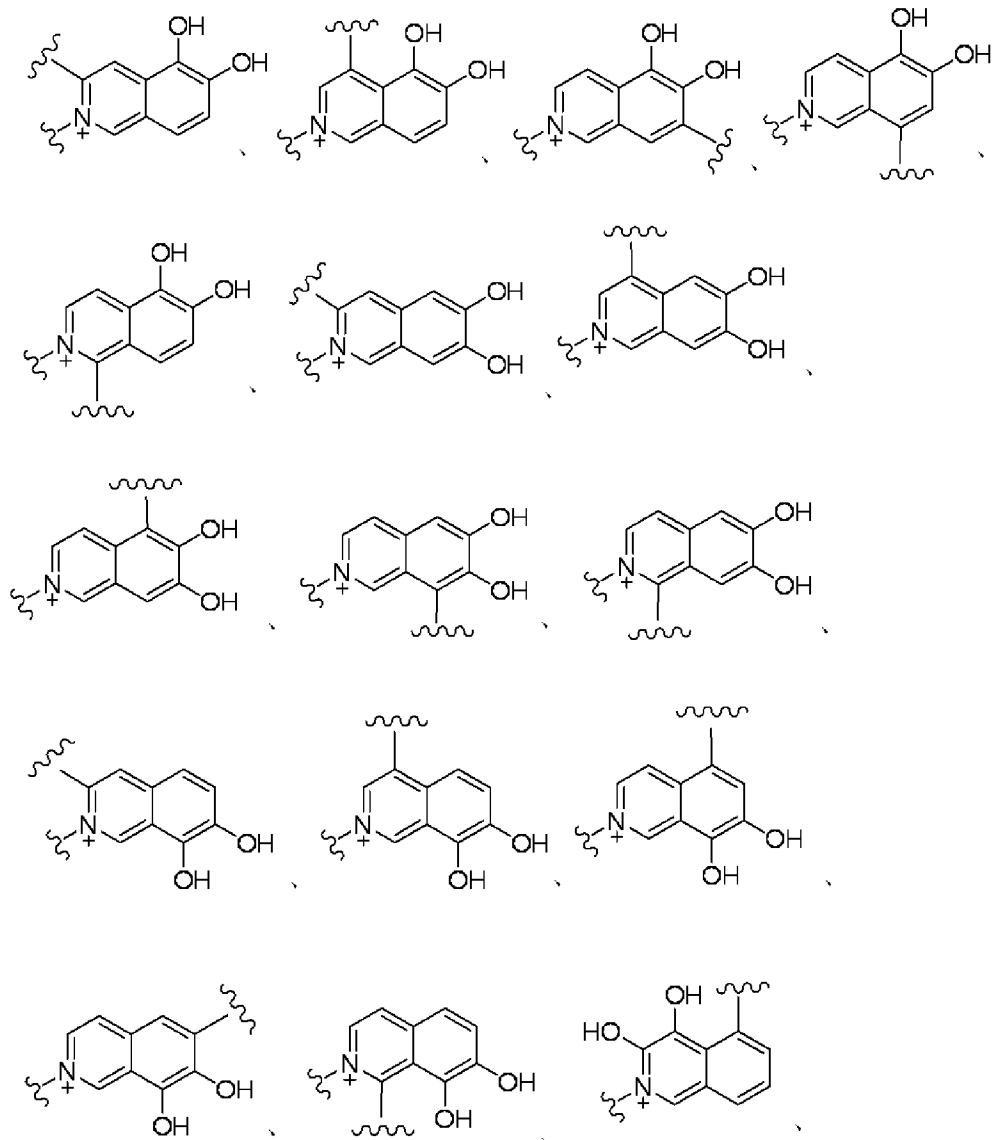
Eが式(1)~(7)、(10)~(12)、(14)、(25)~(29)、(31)、(41)~(44)、(47)、(50)、(52)、(53)、(64)および(73)からなる群から選択され

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

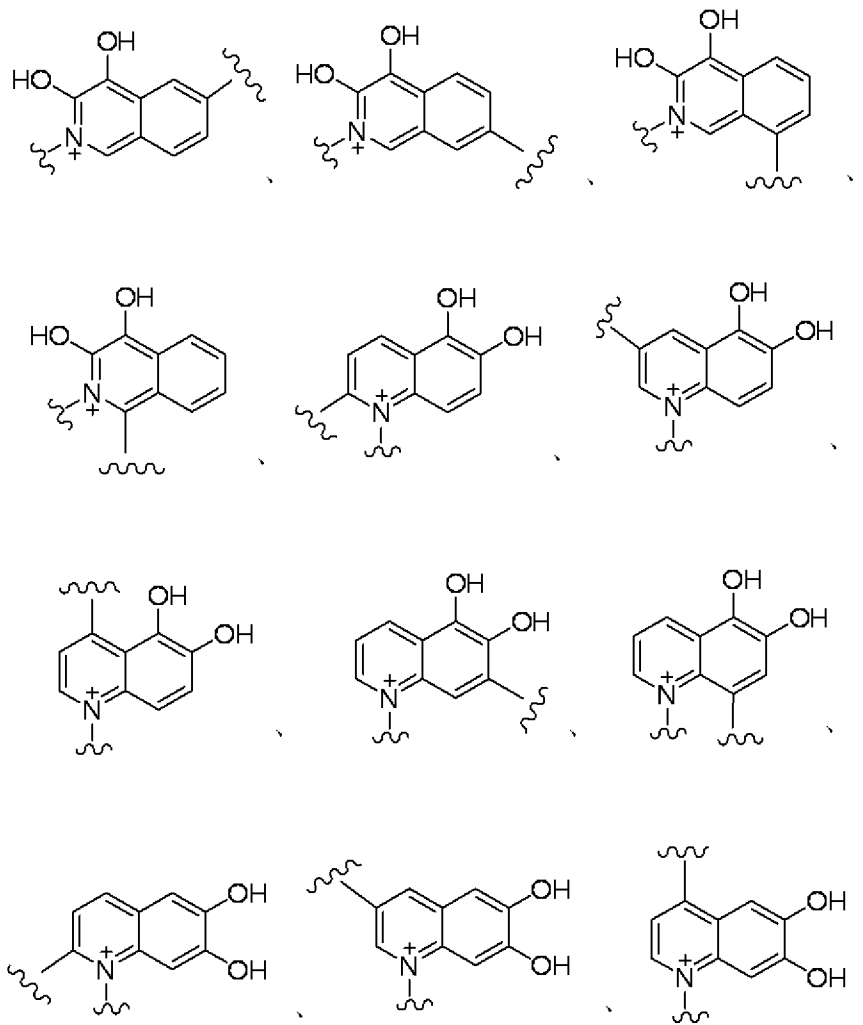
[請求項13] Eが式(3)、(10)～(12)、(26)～(28)、(31)、(41)、(42)、(53)、(64)および(73)からなる群から選択される、請求項 1 1 記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項14] Eが式：

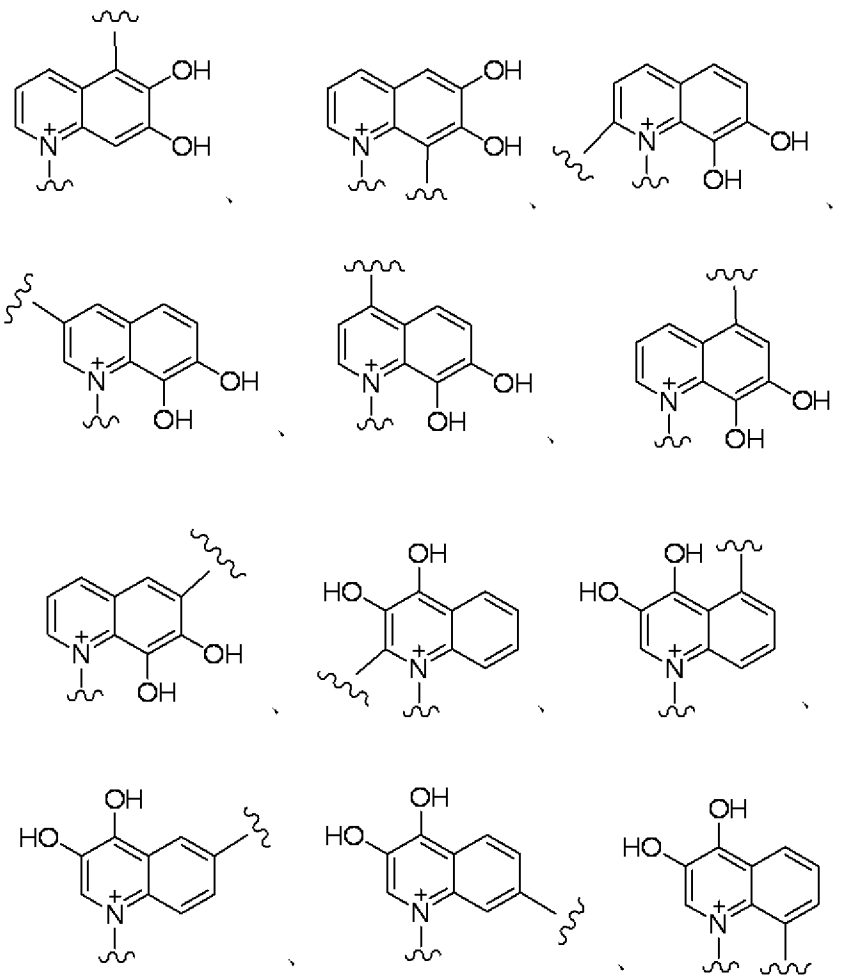
[化16]



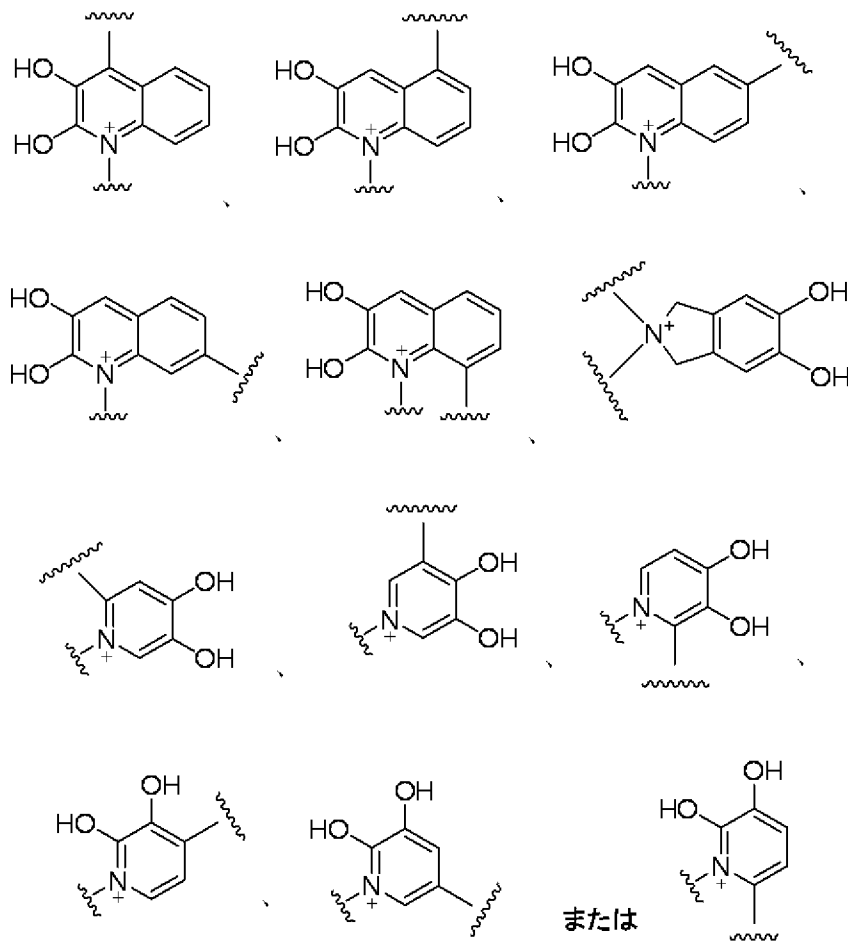
[化17]



[化18]



[化19]



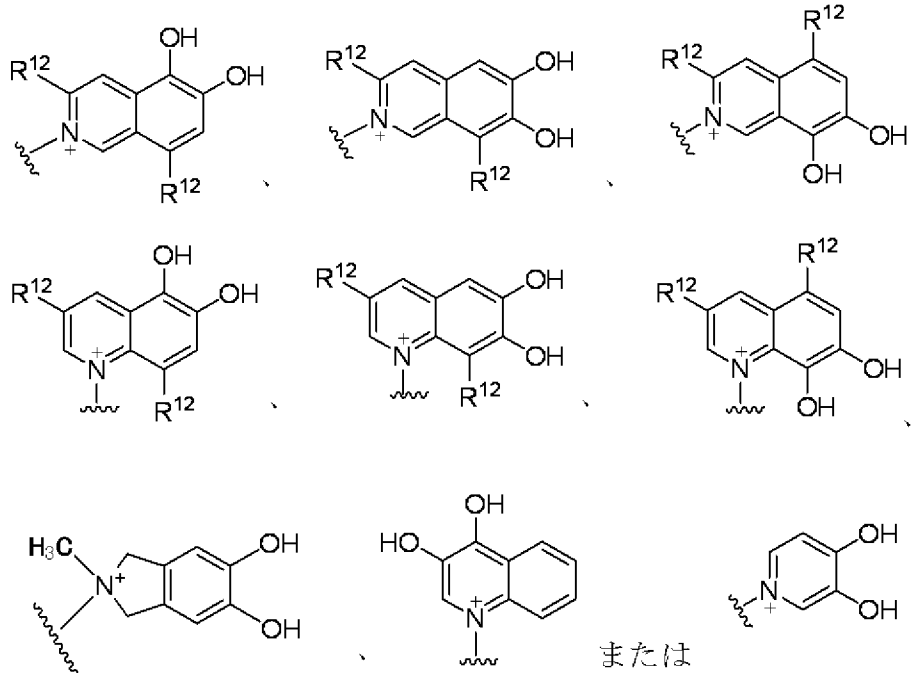
(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、もう一方の結合手はR¹⁰との結合を示す)

から選択される、さらに環上に置換基を有していてもよい基である、請求項1～9のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項15]

E - R¹⁰が

[化20]

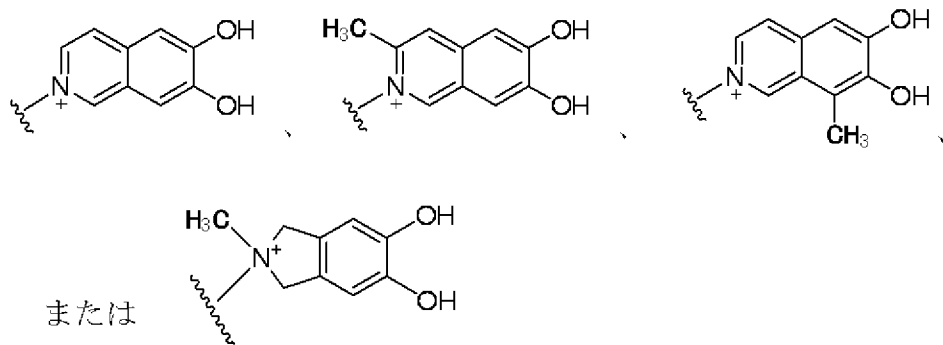


(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示し、R¹²は請求項1と同意義である) からなる群から選択される、さらに環上に置換基を有していてもよい基である、請求項1記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項16]

E - R¹⁰が

[化21]



(式中、4級窒素原子からの結合手はLとの結合を示す) である、請求項1記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬

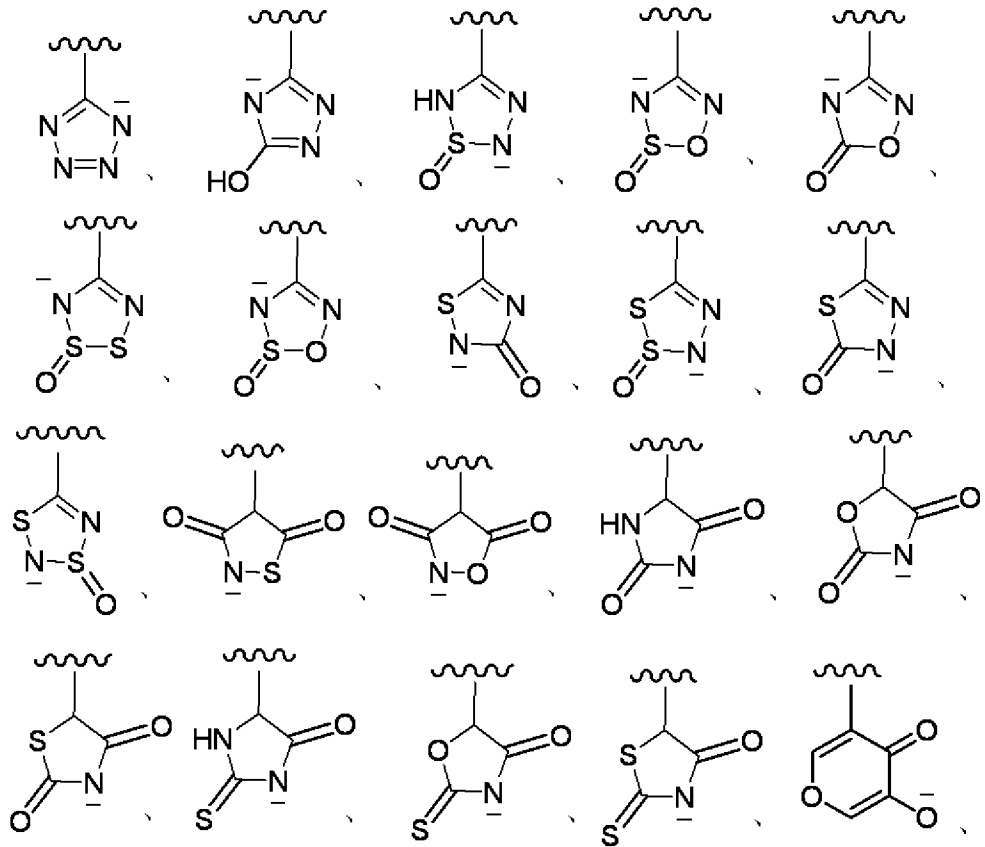
上許容される塩。

[請求項17]

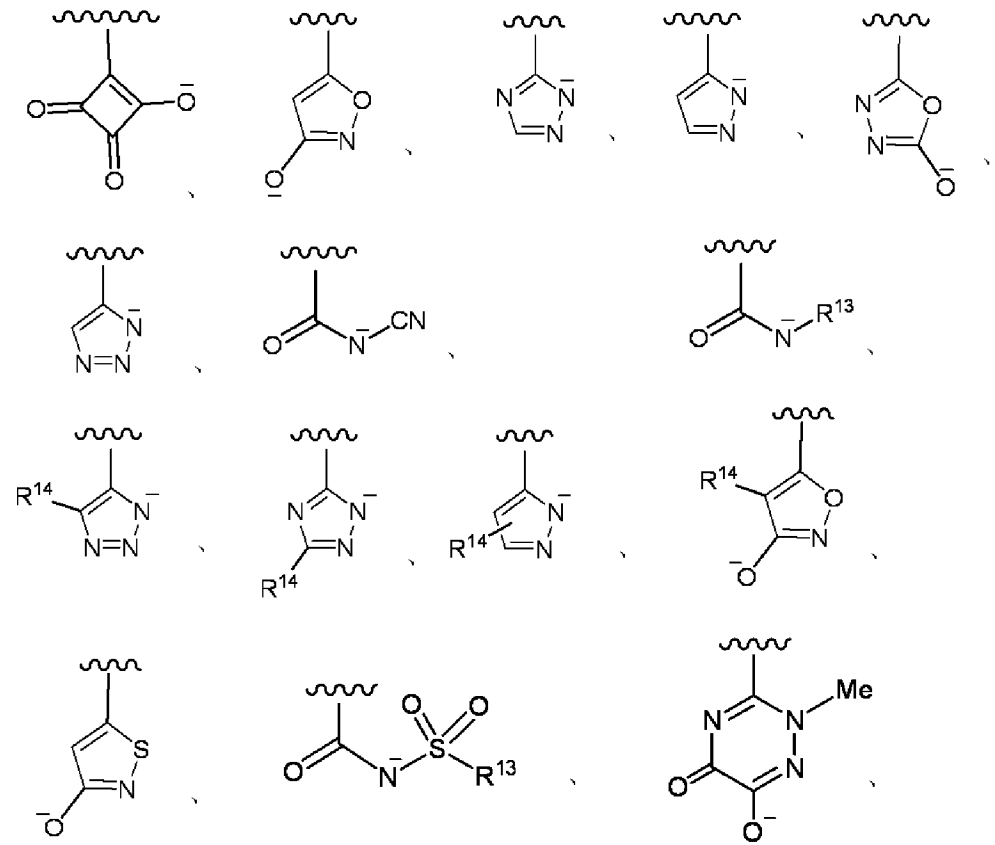
カルボキシルイオン (-COO⁻) のバイオアイソスターが、

-SO₃⁻、 -S(=O)₂-N⁻-R¹³、 -PO⁻-(OR¹³)、 -PO₂⁻-
 -(OR¹³)、 -N⁻-C(=O)-R¹³、 -C(=O)-N⁻-OR¹³
 、 -C(=O)-NH-N⁻-S(=O)₂-R¹³、 -C(=O)-N⁻-
 S(=O)₂-R¹³、 -C(=O)-CH=C(O⁻)-R¹³、 -N⁻-
 S(=O)₂-R¹³、 -C(=O)-N⁻-S(=O)₂-R¹³、 -N⁻-
 S(=O)₂-R¹³、 -C(=O)-N⁻-C(=O)-R¹³、 -C(=O)-N⁻-S(=O)₂-R¹³、 -N⁻-C(=O)-R¹³、

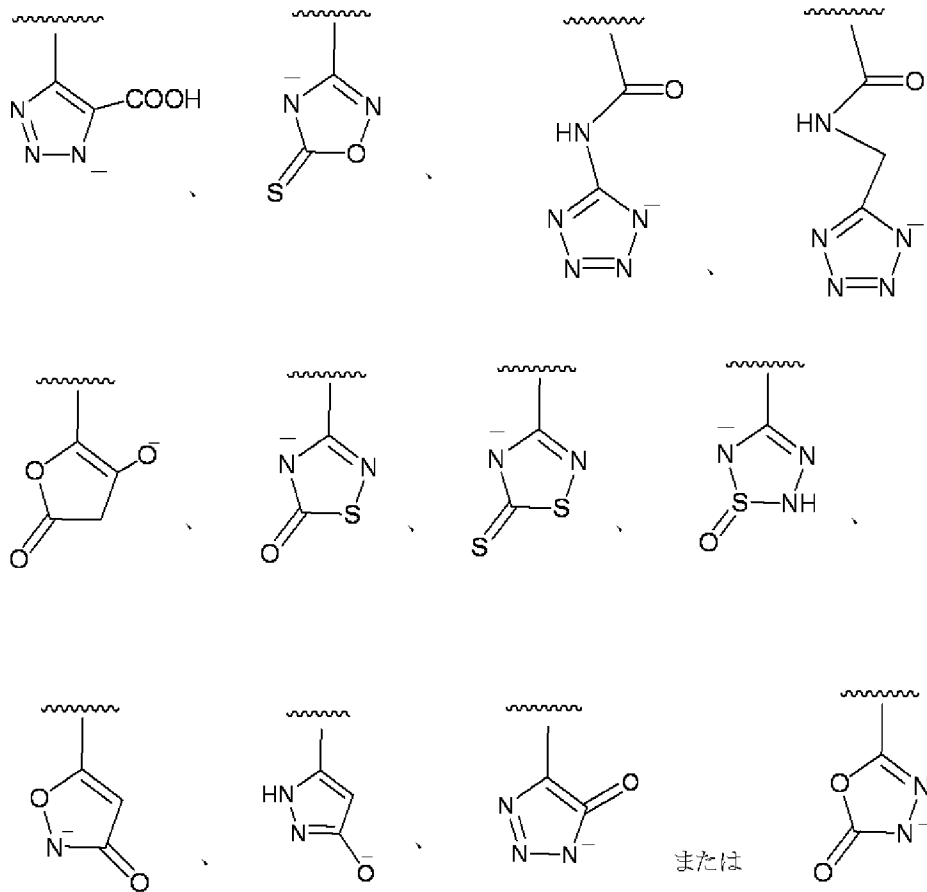
[化22]



[化23]



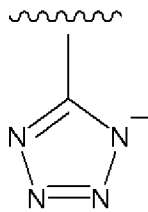
[化24]



(ここで、R¹³は水素、ヒドロキシル基、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の低級アルケニル基、置換もしくは非置換の低級アルキニル基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ基、置換もしくは非置換のアミノ基、低級アルケニルオキシ基、置換もしくは非置換のアリールオキシ基、シアノ、ニトロ、イミノ、メルカプト、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環式基および-CO₂R¹⁷からなる群から選択され、ここでR¹⁷は水素、低級アルキル基または低級アルケニル基であり、R¹⁴は電子吸引力を有する基である) から選択される、請求項1～16のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項18] カルボキシリオン (-COO⁻) のバイオアイソスターが、式：

[化25]



で示される基である、請求項 17 に記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項19] Uが-S-である、請求項 1～18のいずれかに記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

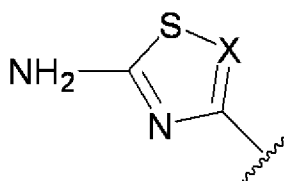
[請求項20] Wが-CH₂-である、請求項 1～19のいずれかに記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項21] R³が水素原子または-OCH₃である、請求項 1～20のいずれかに記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項22] R¹が置換もしくは非置換のフェニル基である、請求項 1～21のいずれかに記載の化合物、もしくはその 7 位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項23] R¹が、式：

[化26]



(式中、XはN、C(-H)またはC(-Cl)である)

で示される、請求項 1～21のいずれかに記載の化合物、もしくは上

記式中のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。
。

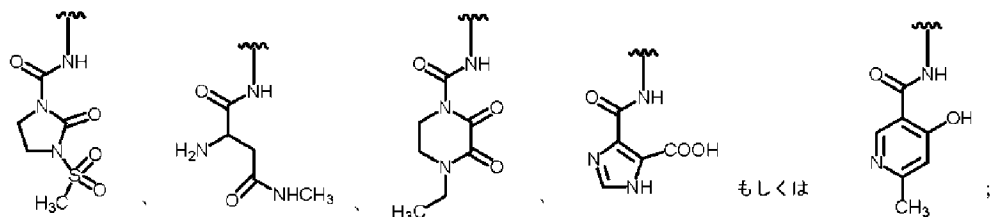
[請求項24] XがNである、請求項23記載の化合物、もしくは上記式中のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項25] XがC(-H)またはC(-Cl)である、請求項23記載の化合物、もしくは上記式中のアミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項26] R^{2A}が水素原子、置換もしくは非置換のアミノ基、-SO₃H、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基、カルボキシル基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、ヒドロキシル基、または置換基を有しているカルボニルオキシ基であり、および、
R^{2B}が水素原子である、請求項1～25のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

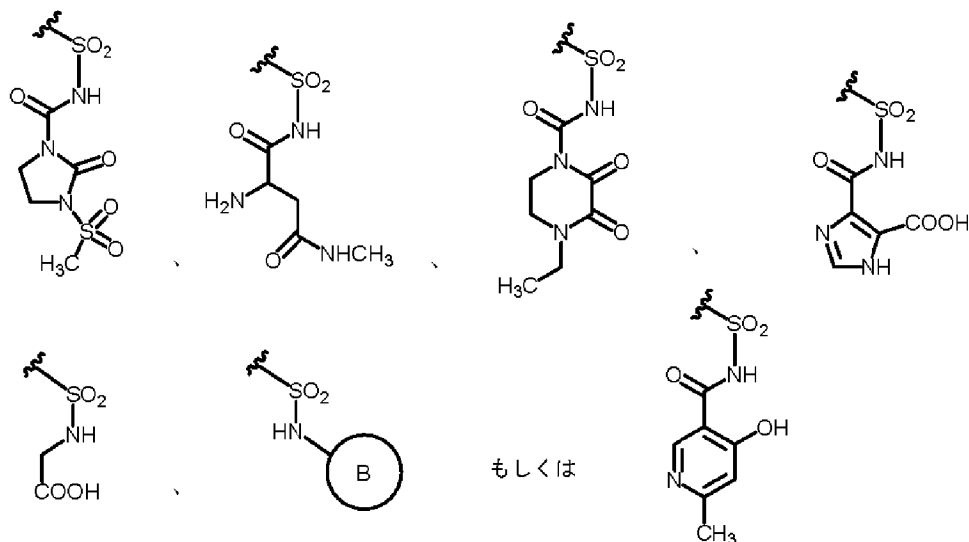
[請求項27] R^{2A}が以下に示す、置換アミノ基

[化27]



以下に示す、置換アミノスルホニル基

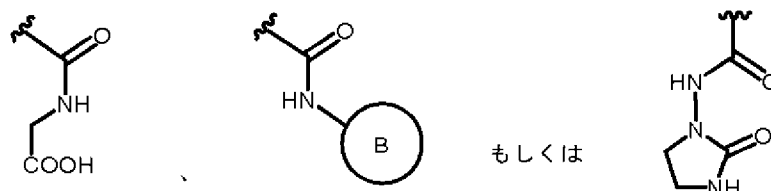
[化28]



(式中、環Bは置換もしくは非置換の複素環式基を表す)；

以下に示す、置換カルバモイル基

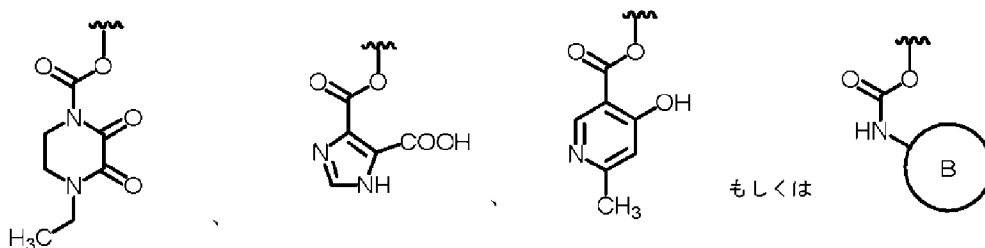
[化29]



(式中、環Bは置換もしくは非置換の複素環式基を表す)；または

以下に示す、置換カルボニルオキシ基

[化30]

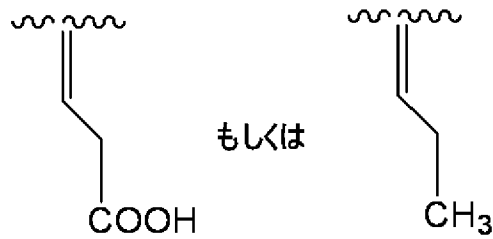


(式中、環Bは置換もしくは非置換の複素環式基を表す)；

である、請求項1～26のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

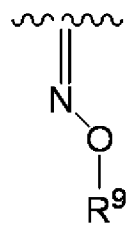
[請求項28] R^{2A} および R^{2B} が一緒になって以下に示す、置換メチリデン基

[化31]



; または、以下に示す、置換ヒドロキシイミノ基

[化32]

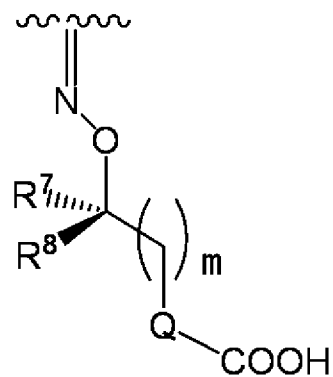


(式中、 R^9 は置換もしくは非置換の低級アルキル基である)

である、請求項1～25のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項29] R^{2A} および R^{2B} が一緒になって以下に示す、置換ヒドロキシイミノ基

[化33]



(式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、カルボキシル基、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換の炭素環式基、もしくは置換もしくは非置換の

複素環式基であり、または

R⁷およびR⁸は隣接原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環
もしくは置換もしくは非置換の複素環を形成していてもよく、

Qは単結合、置換基を有していてもよい炭素環、または置換基を有し
ていてもよい複素環であり、

mは0～3の整数を表す)

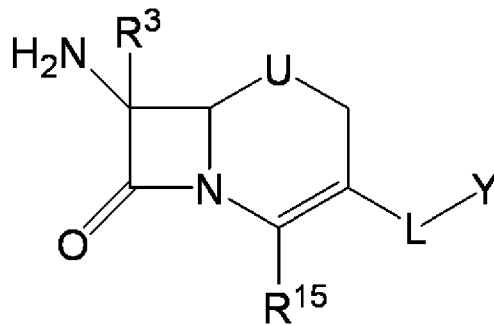
である、請求項1～25のいずれかに記載の化合物、もしくはその7
位側鎖の環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体
またはそれらの製薬上許容される塩。

[請求項30] 請求項1～29のいずれかに記載の化合物、もしくはその7位側鎖の
環上にアミノ基が存在する場合の該アミノ基における保護体またはそ
れらの製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項31] 抗菌作用を有する、請求項30記載の医薬組成物。

[請求項32] 式：

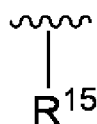
[化34]



(式中、Yは脱離基であり、U、R³およびLは請求項1と同意義で
あり、

式：

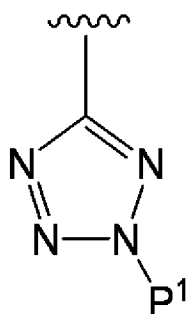
[化35]



で示される基が、

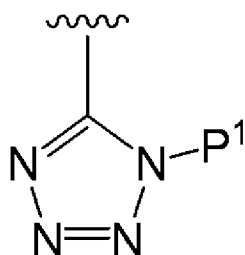
以下の式：

[化36]



で示される基、または、式：

[化37]



で示される基のいずれかであり、

P¹は保護基である)

で示される化合物またはその塩。

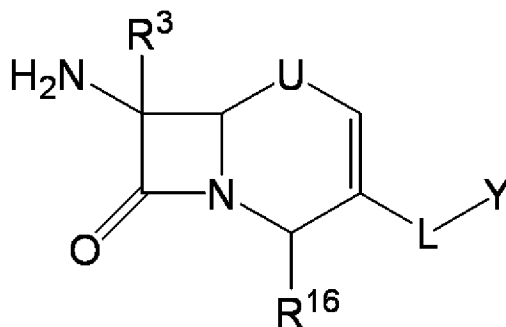
[請求項33]

P¹がベンズヒドリル基、パラメトキシベンジル基、トリチル基、2, 6-ジメトキシベンジル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基である、請求項32記載の化合物またはその塩。

[請求項34]

式：

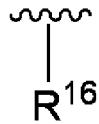
[化38]



(式中、Yは脱離基であり、U、R³およびLは請求項1と同意義であり、

式：

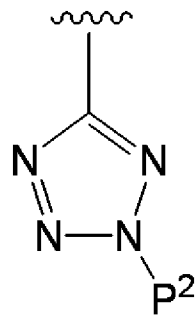
[化39]



で示される基が、

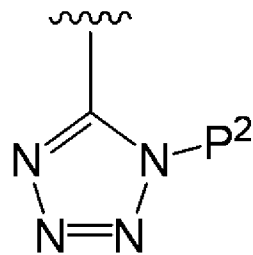
以下の式：

[化40]



で示される基、または、式：

[化41]



で示される基のいずれかであり、

P²は保護基である)

で示される化合物またはその塩。

[請求項35]

P²がベンズヒドリル基、パラメトキシベンジル基、トリチル基、2, 6-ジメトキシベンジル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基である、請求項34記載の化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D501/46(2006.01) i, A61K31/546(2006.01) i, A61P31/04(2006.01) i,
C07D501/18(2006.01) i, C07D519/06(2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D501/46, A61K31/546, A61P31/04, C07D501/18, C07D519/06

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

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 49-094697 A (Merck & Co., Inc.), 09 September 1974 (09.09.1974), entire text; particularly, page 2, upper right column, line 8 to lower left column; example 12	1, 3, 10-13, 17, 19-22, 26, 30, 31
Y	& DE 2364735 A1 & DE 2259389 A1 & US 4032521 A & GB 1448999 A & CH 565103 A5 & JP 49-086644 A & IT 997920 B & US 3921877 A & NL 7317046 A & GB 1449290 A & CH 606000 A5 & FR 2212138 A1 & US 4150223 A	1-35

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
27 July, 2012 (27.07.12)

Date of mailing of the international search report
07 August, 2012 (07.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061053

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/050468 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 May 2010 (06.05.2010), entire text; particularly, claim 1; examples; test example 1 & AU 2009310959 A1 & CA 2736953 A1 & EP 2341053 A1 & KR 2011090982 A & CN 102203100 A & CR 20110144 A & US 2011/0190254 A1 & MX 2011004636 A	1-35
Y	WO 2003/078440 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 25 September 2003 (25.09.2003), entire text; particularly, claim 1; example 52; test example 1 & CA 2479354 A1 & AU 2003221080 A1 & EP 1489084 A1 & BR 2003008492 A & CN 1653072 A & JP 4433383 B2 & MX 2004008320 A & US 20050153950 A1 & US 7384928 B2 & US 2009/0131655 A1 & US 7696354 B2	1-35
Y	JP 04-261185 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 17 September 1992 (17.09.1992), entire text; particularly, claim 1; example 11; table 1 & EP 472060 A2 & EP 472060 A3 & US 5095012 A & CA 2048832 A1 & US 5234920 A	1-35
Y	JP 05-059065 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 09 March 1993 (09.03.1993), entire text; particularly, claim 1; pages 16 to 19, tables 1, 5 & EP 474049 A1 & US 5126336 A & CA 2046442 A1	1-35
Y	JP 02-117678 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 May 1990 (02.05.1990), entire text; particularly, claim 1; page 7, upper right column, line 17 to lower right column, line 5 & GB 8817653 A	1-35
Y	JP 03-173893 A (Shionogi & Co., Ltd.), 29 July 1991 (29.07.1991), entire text; particularly, claim 1; page 7 to page 8, upper left column; experimental example 1 & DE 69014490 E & EP 416410 A & EP 416410 B1 & JP 02-969283 B2 & KR 158452 B1 & US 5143910 A	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061053

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 01-068379 A (Beecham Group PLC.), 14 March 1989 (14.03.1989), entire text; particularly, claim 1; page 8, upper right column; table 1 & AU 8821125 A & DK 8804687 A & EP 305111 A & PT 88308 A & US 5028427 A & ZA 8806160 A	1-35
Y	JP 61-018788 A (Pfizer Corp.), 27 January 1986 (27.01.1986), entire text; particularly, claims 1, 5; page 13, upper right column; example 50 & AU 8544250 A & CN 8505749 A & DD 240375 A & DK 8502904 A & EP 168177 A & ES 8703883 A & FI 8502506 A & HU 41036 T & NO 8502595 A & PT 80715 A & US 4684641 A & ZA 8504860 A	1-35
Y	JP 05-202064 A (Roussel Uclaf), 10 August 1993 (10.08.1993), entire text; particularly, claims 1, 2; examples 2, 9 & EP 520880 A1 & FR 2678273 A1 & FR 2678273 B1 & CA 2072031 A1 & US 5378697 A & US 5538963 A & US 5621095 A	1-35
Y	JP 02-015090 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 January 1990 (18.01.1990), entire text; particularly, claims; page 8, lower left column to lower right column; examples & GB 8813945 A	1-35
Y	JP 62-030788 A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 February 1987 (09.02.1987), entire text; particularly, claim 1; page 9, upper left column, line 14 to page 10, lower left column, line 8; examples & JP 94-008300 B2	1-35
Y	WO 2006/104141 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 05 October 2006 (05.10.2006), entire text; particularly, claim 1, definition of R ¹ -group; paragraph [0014] & JP 2007-119484 A & JP 03928086 B2 & TW 200637559 A	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061053

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 50-121293 A (Pfizer Inc.), 23 September 1975 (23.09.1975), entire text; particularly, page 9 & US 3966719 A & SE 7412602 A & SE 429342 B & NO 7403667 A & GB 1481808 A & GB 1481809 A & GB 1481810 A & GB 1481807 A & ZA 7406544 A & DK 7405421 A & DD 114266 A5 & ES 431069 A1 & CA 1064019 A1 & NL 7413643 A & FR 2257298 A1 & JP 58-131988 A	1-35
Y	JP 51-070790 A (Pfizer Inc.), 18 June 1976 (18.06.1976), entire text & DE 2546503 A1 & CA 1050010 A1 & BE 835299 A1 & DK 7504969 A & NL 7512960 A & ES 442360 A1 & FR 2290445 A1 & ES 451958 A1 & CA 1050011 A2	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061053

[Subject to be covered by this search]

The inventions of claims 1-18 and 20-31 of this international application include compounds represented by formula (I) wherein the U group is -CH₂-, -S-, -S(=O)- or -O- when the W group is -CH₂- or the U group is -CH₂- when the W group is -S- or -O-. However, only compounds represented by formula (I) wherein the W group is -CH₂- and the U group is -S- or -S(=O)-, said compounds being set forth in the description, are disclosed within the meaning of PCT Article 5. Consequently, the inventions of claims 1-18 and 20-31 of this international application are not fully supported within the meaning of PCT Article 6.

This international search report therefore covers the compounds wherein the W group is -CH₂- and the U group is -S- or -S(=O)- among the compounds represented by formula (I) in claim 1 of this international application.

Similarly, this international search report covers the compounds wherein the U group is -S- or -S(=O)- among the compounds set forth in claims 32-35 of this international application.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D501/46(2006.01)i, A61K31/546(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, C07D501/18(2006.01)i, C07D519/06(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D501/46, A61K31/546, A61P31/04, C07D501/18, C07D519/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 49-094697 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 1974.09.09, 文献全体、特に、第2頁右上欄第8行-左下欄及び実施例1 2等参照 & DE 2364735 A1 & DE 2259389 A1 & US 4032521 A & GB 1448999 A & CH 565103 A5 & JP 49-086644 A & IT 997920 B & US 3921877 A & NL 7317046 A & GB 1449290 A & CH 606000 A5 & FR 2212138 A1 & US 4150223 A	1, 3, 10-13, 17, 19-22, 26, 30, 31
Y		1 - 3 5

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願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 27.07.2012	国際調査報告の発送日 07.08.2012
--------------------------	--------------------------

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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2010/050468 A1 (塩野義製薬株式会社) 2010.05.06, 文献全体、特に、請求項1、実施例及び試験例1等参照 & AU 2009310959 A1 & CA 2736953 A1 & EP 2341053 A1 & KR 2011090982 A & CN 102203100 A & CR 20110144 A & US 2011/0190254 A1 & MX 2011004636 A	1-35
Y	WO 2003/078440 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003.09.25, 文献全体、特に、請求項1、実施例52等及び試験例1等参照 & CA 2479354 A1 & AU 2003221080 A1 & EP 1489084 A1 & BR 2003008492 A & CN 1653072 A & JP 4433383 B2 & MX 2004008320 A & US 20050153950 A1 & US 7384928 B2 & US 2009/0131655 A1 & US 7696354 B2	1-35
Y	JP 04-261185 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー) 1992.09.17, 文献全体、特に、請求項1、実施例11及び表1等参照 & EP 472060 A2 & EP 472060 A3 & US 5095012 A & CA 2048832 A1 & US 5234920 A	1-35
Y	JP 05-059065 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー) 1993.03.09, 文献全体、特に、請求項1、第16-19頁の表1及び【表5】等参照 & EP 474049 A1 & US 5126336 A & CA 2046442 A1	1-35
Y	JP 02-117678 A (藤沢薬品工業株式会社) 1990.05.02, 文献全体、特に、請求項1及び第7頁右上欄第17行-右下欄第5行等参照 & GB 8817653 A	1-35
Y	JP 03-173893 A (塩野義製薬株式会社) 1991.07.29, 文献全体、特に、請求項1、第7頁-第8頁左上欄等及び実験例1等参照 & DE 69014490 E & EP 416410 A & EP 416410 B1 & JP 02-969283 B2 & KR 158452 B1 & US 5143910 A	1-35
Y	JP 01-068379 A (ビーチャム・グループ・ピーエルシー) 1989.03.14, 文献全体、特に、請求項1、第8頁右上欄及び表1等参照 & AU 8821125 A & DK 8804687 A & EP 305111 A & PT 88308 A & US 5028427 A & ZA 8806160 A	1-35
Y	JP 61-018788 A (ファイザー・コーポレーション) 1986.01.27, 文献全体、特に、請求項1及び5、第13頁右上欄、並びに実施例50等参照 & AU 8544250 A & CN 8505749 A & DD 240375 A & DK 8502904 A & EP 168177 A & ES 8703883 A & FI 8502506 A & HU 41036 T & NO 8502595 A & PT 80715 A & US	1-35

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	4684641 A & ZA 8504860 A	
Y	JP 05-202064 A (ルセルーユクラフ) 1993.08.10, 文献全体、特に、請求項1及び2、並びに実施例2及び9等参照 & EP 520880 A1 & FR 2678273 A1 & FR 2678273 B1 & CA 2072031 A1 & US 5378697 A & US 5538963 A & US 5621095 A	1-35
Y	JP 02-015090 A (藤沢薬品工業株式会社) 1990.01.18, 文献全体、特に、特許請求の範囲、第8頁左下欄—右下欄及び実施例等参照 & GB 8813945 A	1-35
Y	JP 62-030788 A (萬有製薬株式会社) 1987.02.09, 文献全体、特に、請求項1、第9頁左上欄第14行—第10頁左下欄第8行及び実施例等参照 & JP 94-008300 B2	1-35
Y	WO 2006/104141 A1 (塩野義製薬株式会社) 2006.10.05, 文献全体、特に、請求項1のR ¹ 基の定義及び【0014】等参照 & JP 2007-119484 A & JP 03928086 B2 & TW 200637559 A	1-35
Y	JP 50-121293 A (ファイザー・インコーポレーテッド) 1975.09.23, 文献全体、特に、第9頁等参照 & US 3966719 A & SE 7412602 A & SE 429342 B & NO 7403667 A & GB 1481808 A & GB 1481809 A & GB 1481810 A & GB 1481807 A & ZA 7406544 A & DK 7405421 A & DD 114266 A5 & ES 431069 A1 & CA 1064019 A1 & NL 7413643 A & FR 2257298 A1 & JP 58-131988 A	1-35
Y	JP 51-070790 A (ファイザー・インコーポレーテッド) 1976.06.18, 文献全体参照 & DE 2546503 A1 & CA 1050010 A1 & BE 835299 A1 & DK 7504969 A & NL 7512960 A & ES 442360 A1 & FR 2290445 A1 & ES 451958 A1 & CA 1050011 A2	1-35

<調査対象について>

本願の請求項1-18及び20-31に係る発明は、式(I)において、W基が「-CH₂-」のときは、U基は「-CH₂-」、「-S-」、「-S(=O)-」又は「-O-」であり、又は、W基が「-S-」又は「-O-」のときは、U基は「-CH₂-」である場合の化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、明細書に記載された、式(I)において、W基が「-CH₂-」であり、かつ、U基が「-S-」又は「-S(=O)-」である場合の化合物のみであり、本願の請求項1-18及び20-31に係る発明は、PCT第6条の意味での裏付けを欠いている。

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

同様に、本国際調査報告書では、本願の請求項32-35記載の化合物のうち、U基が「-S-」又は「-S(=O)-」である場合の化合物に関して調査を行った。