

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年2月21日 (21.02.2002)

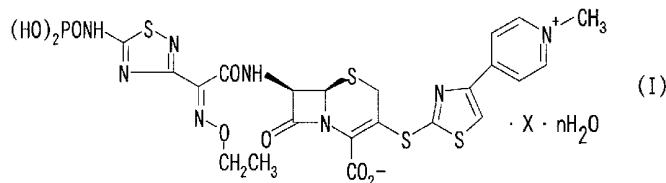
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/14333 A1

- (51) 国際特許分類: C07F 9/6561, (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).
A61K 31/675, A61P 31/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/06904
- (22) 国際出願日: 2001年8月10日 (10.08.2001)
- (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2000-247966 2000年8月10日 (10.08.2000) JP
特願2000-354959 2000年11月21日 (21.11.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒540-8645 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石川智康 (ISHIKAWA, Tomoyasu) [JP/JP]; 〒520-0052 滋賀県大津市朝日が丘2丁目4番18号 Shiga (JP). 橋口昌平 (HASHIGUCHI, Shohei) [JP/JP]; 〒561-0881 大阪府豊中市中桜塚1丁目10番17号 Osaka (JP). 飯澤祐史 (IIZAWA, Yuji) [JP/JP]; 〒617-0002 京都府向日市寺戸町殿長31-20 Kyoto (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHOSPHONOCEPHEM COMPOUND

(54) 発明の名称: ホスホノセフェム化合物



(57) Abstract: A cephem compound which is represented by the formula (1): (1) wherein X represents CH₃COOH, CH₃CH₂COOH or CH₃CN and n represents 0 to 5. The cephem compound (in particular, crystals thereof) is useful as an antibacterial agent (in particular, anti-MRSA agent), and is advantageous in that it exhibits improved solid stability, it can be stored stably for a long period of time, and the like.

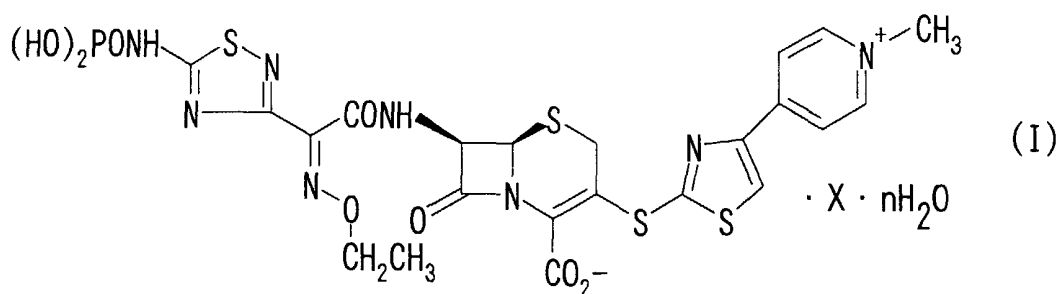
[続葉有]

WO 02/14333 A1



(57) 要約:

式 (I) [式中、X は CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN を、n は 0 ないし 5 を示す] で表されるセフェム化合物 (特にその結晶) は、抗菌剤 (特に抗MRSA剤) として有用であり、また、固体安定性が大であり、長期間安定に保存することができる等の優れた品質を有する。



明細書

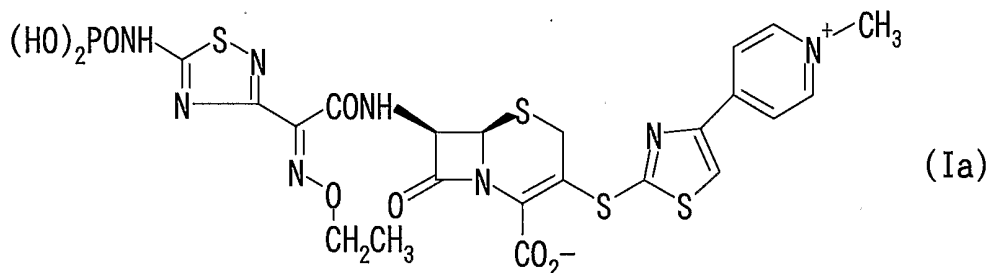
ホスホノセフェム化合物

技術分野

本発明は優れた抗菌活性を有するホスホノセフェム化合物の医薬として有用な化
5 合物（特にその結晶）およびその製造法に関する。

背景技術

特開平 11-255772 には優れた抗菌活性を有するホスホノセフェム化合物が記載さ
れており、その具体例の一つとして、式：



10

で表される 7β-[2(Z)-エトキシイミノ-2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セ
フェム-4-カルボキシレートが記載されている。

15 一般に医薬としては、吸収性、溶解性、純度、安定性、保存性、取り扱い易さ等の
品質に優れているものがよい。よって、本発明の課題は、医薬品として十分に満足で
きる品質を有する抗菌剤（特に抗MRSA剤）を提供することにある。

発明の開示

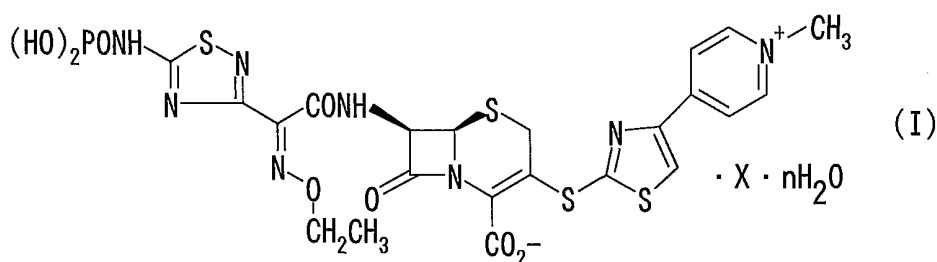
本発明者らは、上記課題に鑑み、鋭意種々研究を重ねた結果、上記式(Ia)で表され
20 る特定の化学構造を有するホスホノセフェム化合物を数多くあるホスホノセフェム
化合物の中から選出し、この化合物と水と特定の溶媒（CH₃COOH、CH₃CH₂COOH または C
H₃CN）とを混合、溶解すると、予想外にも医薬品として格別に品質の優れた抗菌活性
を有する化合物（特に晶出させることに成功して得られた結晶）を得ることができ、

当該化合物は医薬品として十二分に優れた品質（例えば固体安定性が大で、かつ高純度であるなど）を有していることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

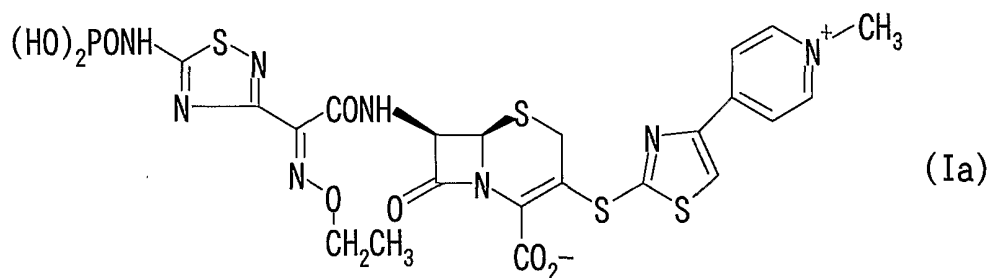
(1) 式：

5



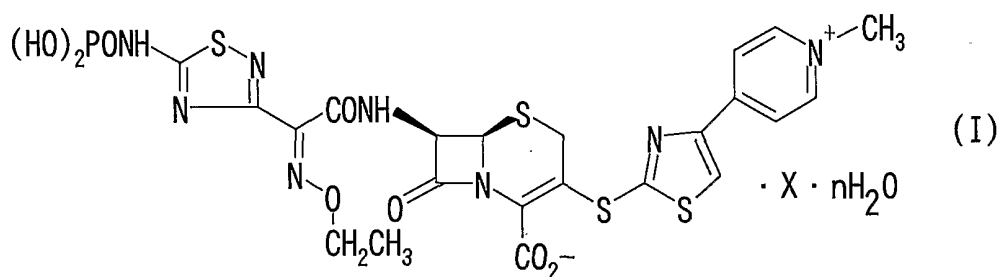
[式中、Xは CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN を、nは0ないし5を示す]で表される化合物。

- 10 (2) 結晶形態にある上記(1)記載の化合物。
 (3) nが1である上記(1)記載の化合物。
 (4) Xが CH_3COOH である上記(1)または(2)記載の化合物。
 (5) 粉末X線回折において回折角 16.32 、 19.06 、 19.90 、 20.98 、 23.24° 附近にピークを有する上記(4)記載の化合物。
- 15 (6) 粉末X線回折において回折角 11.82 、 17.16 、 17.80 、 19.32 、 20.00 、 21.20 、 21.78 、 22.94 、 24.10 、 27.02° 附近にピークを有する上記(4)記載の化合物。
 (7) Xが $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ である上記(1)または(2)記載の化合物。
 (8) 粉末X線回折において回折角 16.30 、 18.84 、 19.70 、 21.80 、 23.18° 附近にピークを有する上記(7)記載の化合物。
- 20 (9) 上記(1)または(2)記載の化合物を含んでなる医薬組成物。
 (10) 抗菌剤である上記(9)記載の医薬組成物。
 (11) ①式：



で表される化合物と② CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN と③水とを混合、溶解し、晶出させることを特徴とする式：

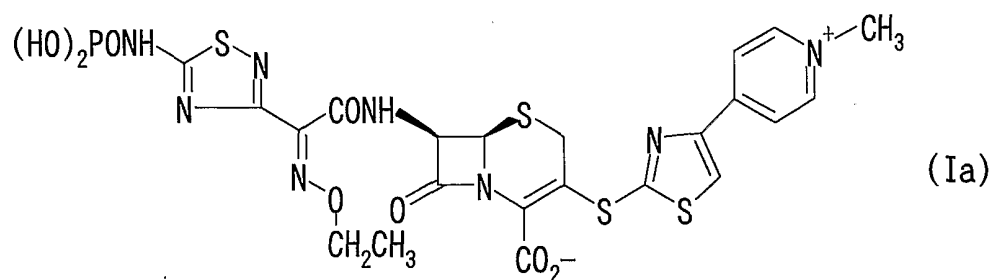
5



[式中、Xは CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN を、nは0ないし5を示す]で表される化合物の結晶の製造法。

10 (12) CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN と水との使用割合(容積比)が1:0.1ないし10である上記(11)記載の製造法。

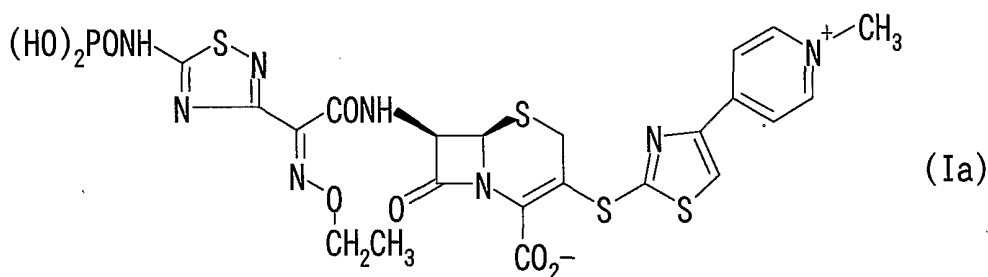
(13) ①式：



15

で表される化合物と② CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN と③水とを混合、溶解し、晶出させて得られる結晶。

(14) 式：



5

で表される化合物のジナトリウム塩。

(15) 結晶形態にある上記(14)記載のジナトリウム塩。

(16) 粉末X線回折において回折角 17.02° 、 18.94° 、 22.86° 、 23.36° 、 26.48° 附近にピークを有する上記(14)または(15)記載のジナトリウム塩。
10 等に関する。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1で得られた化合物の粉末X線回折スペクトル(Cu, 40 kV、50 mA)である。横軸は回折角(2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

15 図2は、実施例5で得られた化合物の粉末X線回折スペクトル(Cu, 40 kV、50 mA)である。横軸は回折角(2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

図3は、実施例6で得られた化合物の粉末X線回折スペクトル(Cu, 40 kV、50 mA)である。横軸は回折角(2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

20 図4は、実施例7で得られた化合物の粉末X線回折スペクトル(Cu, 40 kV、50 mA)である。横軸は回折角(2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

図5は、実施例24で得られた化合物の粉末X線回折スペクトル(Cu, 40 kV、50 mA)である。横軸は回折角(2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

発明の詳細な説明

化合物 (I) は、化合物 (Ia) 1 分子と、酢酸、プロピオン酸またはアセトニトリル 1 分子と、水 0 ないし 5 分子とからなる化合物である。化合物 (I) は、化合物 (Ia) と酢酸またはプロピオン酸とが塩を形成しているものであっても、化合物 (Ia) と酢酸、プロピオン酸またはアセトニトリルとが溶媒和物を形成しているものであってもよい。また、化合物 (I) は、水を含んでいてもよく、その場合、当該水は、結晶水として取り込まれていても、単なる付着水であってもよい。また化合物 (I) は、純度および固体安定性の点から結晶形態にあるのが好ましい。

化合物 (I) は、①化合物 (Ia) 、②酢酸、プロピオン酸またはアセトニトリルおよび③水から製造することができる。化合物 (Ia) としては、特開平 11-255772 に記載の凍結乾燥品を用いてもよく、化合物 (Ia) のジナトリウム塩、ジカリウム塩、ジアンモニウム塩を含む溶液に例えば塩酸、硫酸、硝酸などを加えて得られる化合物 (Ia) を用いてもよい。上記化合物 (Ia) のジナトリウム塩を含む溶液は、化合物 (Ia) のジナトリウム塩を合成する種々の反応の結果得られる化合物 (Ia) のジナトリウム塩を含む反応液であってもよいし、化合物 (Ia) のジナトリウム塩の結晶を溶解したものであってもよい。化合物 (I) は上記①、②および③を混合して溶液とし、この溶液から晶出等通常の単離手段を用いて単離することによって製造することができる。①、②および③の混合順序はいずれの順序であってもよい。例えば、まず①と②とを混合しこれを③と混合してもよく、①と③とを混合しこれを②と混合してもよく、あるいは②と③とを混合しこれを①と混合してもよい。混合した後に、溶液とするには、例えば超音波処理（超音波照射）、攪拌などを行うのがよい。溶液にすると同時に結晶が析出してくる場合もあるが、晶出しない場合には、例えば冷却する、超音波処理や攪拌等の刺激を与える、種結晶を加える等によって晶出させてもよい。また、析出する結晶の物理的性質を制御するために、混合液に糖類を添加した状態で結晶化

結晶化させる場合の溶媒②と水③との混合割合は、②と③との容量比が通常 1 : 0.1 ないし 10、好ましくは 1 : 0.5 ないし 5、特に好ましくはおよそ 1 : 1 である。

結晶化させる場合の①に対する②および③の使用量は、結晶化する範囲内であれば特に限定されないが、通常、① 1 重量部に対し②および③の総量が 2 ないし 1 0 0 重量部であり、好ましくは 3 ないし 5 0 重量部、さらに好ましくは 5 ないし 3 0 重量部である。結晶化は、上記の溶液を冷却したり、減圧により②および③の量を減らしたり、
5 また種結晶を添加するなどの結晶化手段をとることにより行うことができる。混合液に添加する糖類は、③に溶解する最大量まで添加することができるが、①に対して通常 0. 0 5 ないし 1 0 重量部添加し、0. 1 ないし 0. 5 重量部添加するのが好ましい。通常は糖類を③に溶解して用いるのが好ましい。該糖類としては、グルコース、マンニトール、スクロース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、マルトースなどが挙げられ、特にグルコース、マンニトールが好ましい。
10

このようにして得られた化合物 (I) は、通常の分離手段 (例えば濾過、遠心分離など) により溶液から分離し、通常の精製手段 (例えば溶媒などによる洗浄) により精製することができる。

このようにして得られる化合物 (I) (特にその結晶) は例えば高純度であり、また固体安定性等に優れているため、医薬製剤に用いることができる。
15

化合物 (I) の結晶は、乾燥の程度により、水の含有量を変えることができる。水を含まないものも本発明の範囲に含まれる。

化合物 (Ia) はジナトリウム塩、ジカリウム塩、ジアンモニウム塩などのジアルカリ塩にすることができる。化合物 (Ia) のジアルカリ塩は、例えば化合物 (Ia) を含む溶液 [例、製造直後の化合物 (Ia) を含む反応液 (親水性溶媒を含まない場合にはこれを加えたもの)、化合物 (Ia) を親水性溶媒に溶かした溶液等] に例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、炭酸水素カリウム、アンモニア水、炭酸アンモニウム、酢酸アンモニウムなどを加えてアルカリ性にするにより製造することができる。
20
25 該親水性溶媒としては、例えば酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸などの有機酸類、例えばアセトニトリルなどのニトリル類、例えばアセトンなどのケトン類、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン

などのエーテル類など、およびこれらの混合溶媒などの親水性有機溶媒、ならびにこれらと水との混合溶媒が挙げられる。中でも、酢酸、プロピオン酸、アセトニトリル、メタノール、エタノール、乳酸およびこれらと水との混合溶媒が好ましく、特にアセトニトリル、メタノール、エタノール、酢酸、プロピオン酸、およびこれらと水との混合溶媒が好ましい。

化合物 (Ia) のジナトリウム塩の結晶は、例えば上述したような親水性溶媒から化合物 (Ia) のジナトリウム塩を結晶化させることにより製造することができる。

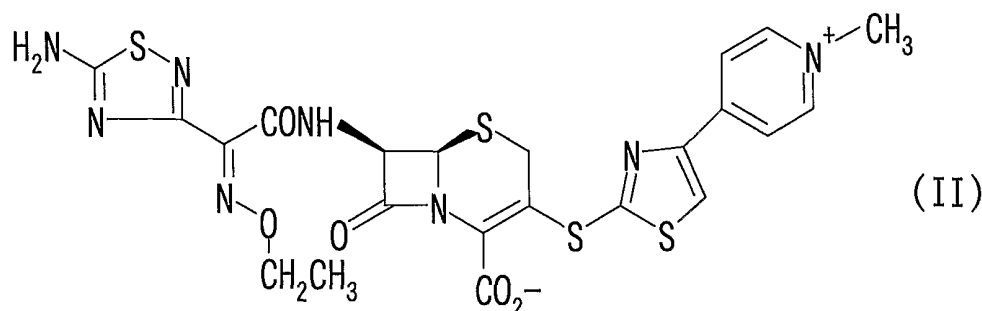
結晶化させる場合、化合物 (Ia) のジナトリウム塩と溶媒との使用割合は、結晶化する範囲であれば特に限定されないが、通常、該ジナトリウム塩 1 重量部に対し溶媒が 2 ないし 100 重量部であり、好ましくは 3 ないし 50 重量部、さらに好ましくは 5 ないし 30 重量部である。結晶化は、上記の溶液を冷却する、減圧により溶媒および水の量を減らす、または種結晶を添加するなどの結晶化手段をとることにより行うことができる。

このようにして結晶化した結晶は、通常の方法（例えば濾過、遠心分離など）により溶液から分離し、通常の方法（例えば溶媒などによる洗浄）により精製することができる。

このようにして得られる化合物 (Ia) のジナトリウム塩の結晶は高純度であるため化合物 (Ia) の生成などに用いることができる。例えば化合物 (Ia) を生成する際に一旦化合物 (Ia) をそのジナトリウム塩として晶出させて結晶を分離し、これを前記親水性溶媒に溶かし、これに塩酸、硫酸、硝酸などを加えて化合物 (Ia) に変換することにより化合物 (Ia) を高純度かつ高収率で得ることができる。

化合物 (I) は、優れた抗菌力を有しており、また、スペクトルの広い抗菌活性を有し、毒性が低いので人をはじめ各種哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚等）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、尿路感染の予防ならびに治療のため安全に使用され得る。抗菌剤として化合物 (I) を使用する場合に対象となる菌は、化合物 (I) が抗菌活性を示す菌であれば特に限定されず、広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌がその対象となるが、特に、ブド

ウ球菌およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に優れた抗菌作用を示す。
化合物 (I) は生体内において式：



5

で表される化合物 [以下、単に化合物 (II) という] に変換し、抗菌活性を示すと考えられる。

また化合物 (I) (特にその結晶) は、優れた安定性を有し、公知のペニシリン剤、セファロスポリン剤と同様に注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤として非経口または
10 経口的に投与でき、特に注射剤として投与するのが好ましい。注射剤として投与する場合、その投与量は、例えば前記したような病原性細菌に感染した人および動物の体重 1 kg あたり化合物 (I) として通常 0.5 ~ 80 mg/日、より好ましくは 2 ~ 40 mg/日であり、通常 1 日 2 ~ 3 回に分割して投与される。

注射剤として用いる場合、通常、化合物 (I) の結晶と溶解液 (例えば、蒸留水、
15 生理食塩水、5%ブドウ糖液など) とを別個に包装して注射剤として提供し、用時に化合物 (I) の結晶を溶解液に溶解して投与する。また、化合物 (I) は補液等の医療用点滴剤と共に混合して投与することも可能である。注射剤としては、通常、pH調節剤 (例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素
20 カリウム、炭酸カルシウムなどの炭酸塩、リン酸三ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウムなどのリン酸塩、酢酸ナトリウム、

酢酸カリウム、酢酸カルシウムなどの酢酸塩、クエン酸二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸カルシウムなどのクエン酸塩)、また塩基性アミノ酸類(例えばL-アルギニン、L-リジンなど)、N-メチルグルカミンなどが挙げられ、中でも、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩および塩基性アミノ酸類)を含有しているものが好ましく、特にL-アルギニンが好ましい。

これらのpH調節剤は用時における注射溶液のpHが4から10になるような量、好ましくは4.5から8.5になるような量、より好ましくは5.0から8.0になるような量、さらに好ましくは5.0から7.5になるような量で用いられる。L-アルギニンを用いる場合、主薬に対し、通常0.1当量~5.0当量、好ましくは2.0~3.5当量、より好ましくは2.5~3.2当量用いられる。これらのpH調節剤は、通常、溶解液に溶かした状態で包装されるが、化合物(I)の結晶と混合して包装しておいてもよく、また化合物(I)の結晶および溶解液とは別に包装して提供し、用時三者を混合して用いてもよい。さらに、上記注射剤は、還元性を有する溶解補助剤を添加することにより、用時における注射剤溶液の安定性を高めることができる。還元性を有する溶解補助剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、ヒドロサルファイトナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、L-システインなどが挙げられる。これらの還元剤は主薬に対し、通常0.001当量~2.0当量、好ましくは0.01~0.5当量、より好ましくは0.05~0.2当量用いられる。これらの還元性を有する溶解補助剤は、通常、溶解液に溶かした状態で包装されるが、化合物(I)の結晶と混合して包装しておいてもよく、pH調節剤と混合して包装しておいてもよく、また化合物(I)の結晶、pH調節剤および溶解液とは別に包装して提供し、用時これらを混合して用いてもよい。

注射剤1製剤における、化合物(I)の結晶の含量は、化合物(Ia)に換算して、100から2000mg、好ましくは200から1000mgである。

注射剤における、溶解液の割合は、重量比で化合物(I)の結晶1に対し、10~500、好ましくは20~300である。またpH調節剤の割合は化合物(I)の結晶を化合物(Ia)に換算し、これ1当量に対しpH調節剤は通常1.0~3.0当量

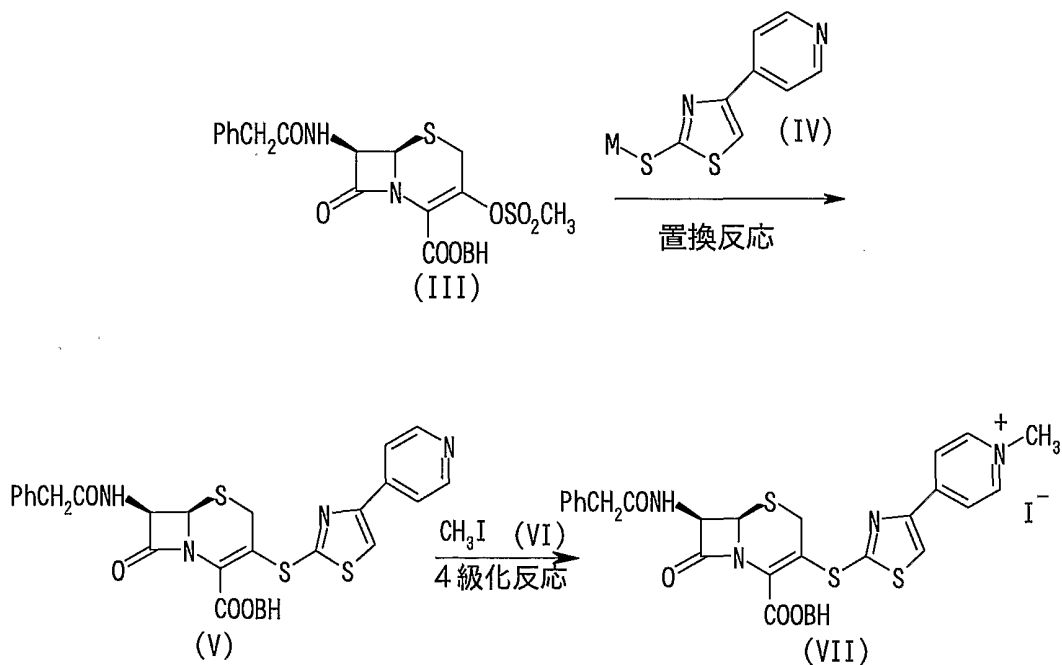
である。

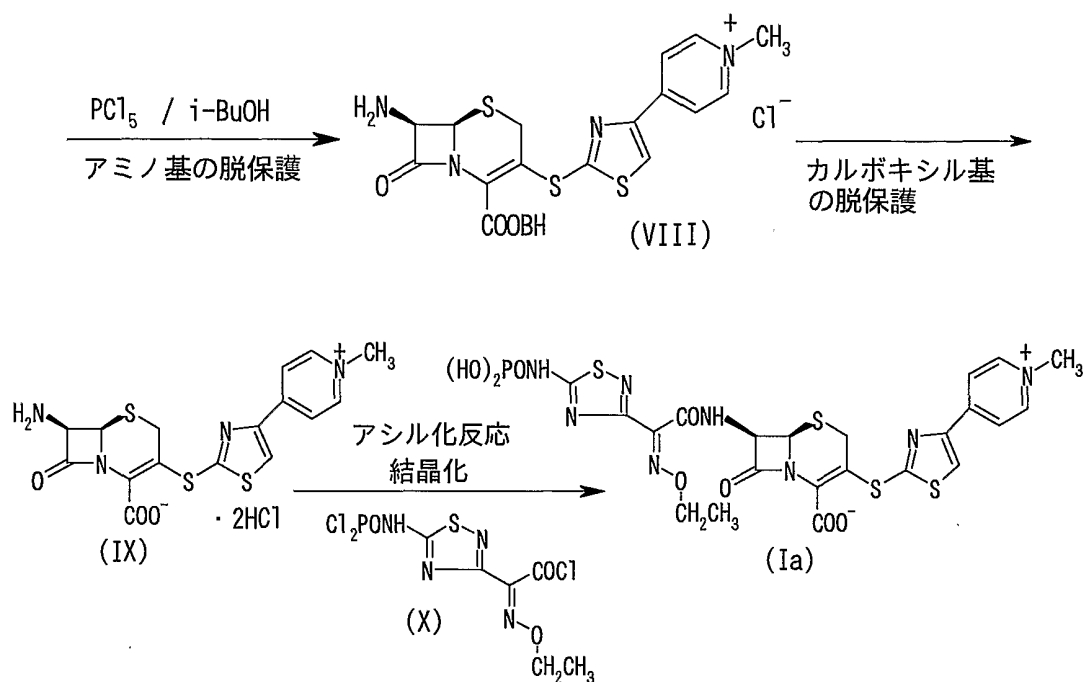
なお、本発明の医薬組成物は、化合物 (I) 単独であってもよく、通常薬剤に用いられる担体（例えば注射剤の場合は、溶解液および上記 pH 調節剤）などが含まれていてもよい。

- 5 化合物 (I) のうち、X が CH_3COOH または $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ である化合物およびその結晶が好ましい。X が CH_3COOH の場合、粉末 X 線回折において、回折角 $16.32, 19.06, 19.90, 20.98, 23.24^\circ$ 附近にピークを有する化合物、ならびに回折角 $11.82, 17.16, 17.80, 19.32, 20.00, 21.20, 21.78, 22.94, 24.10, 27.02^\circ$ 附近にピークを有する化合物が特に好ましい。X が $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ である場合、
- 10 粉末 X 線回折において回折角 $16.30, 18.84, 19.70, 21.80, 23.18^\circ$ 附近にピークを有する化合物が特に好ましい。上記回折角における「付近」とは、 $\pm 0.2^\circ$ を意味する。

次に、本発明の原料として用いられる化合物 (Ia) の製法について記載する。

15





- 5 [式(III)、(V)および(VII)中、Phはフェニル基を、BHはベンズヒドリル基を示し、式(VIII)中、BHはベンズヒドリル基を示し、式(IV)中、Mは例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子または例えば、マグネシウム、カルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属原子を示す。また *i*-BuOHはイソブタノールを示す。]
- 10 まず、化合物(III)と式(IV)で表される化合物[以下単に化合物(IV)という]とを反応させることにより式(V)[以下単に化合物(V)という]で表される化合物を製造する。化合物(III)は公知化合物であり、例えばザジャーナルオブザオーガニックケミストリー[J. Org. Chem. 1989, 54, 4962-4966]に記載されている。この反応は通常、溶媒の存在下に行われ、例えばトルエン等の炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、アセトン等のケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の不活性溶媒中で行うのが好ましく、こ

これらの溶媒の2ないし3種類の混合物を溶媒として用いることもでき、上記溶媒と水との混合物も溶媒として利用できる。中でも、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール等が好ましく、特にテトラヒドロフラン、メタノールまたは両者の混合物が望ましい。化合物(IV)の使用量は、化合物(III) 1モルに対して、通常1ないし3
5 モルであり、好ましくは1ないし2モルである。反応温度は、 -40°C から 80°C であり、好ましくは -20°C から 50°C である。反応時間は、5分から12時間であり、好ましくは30分から8時間である。また、必要に応じ本反応は塩基や塩類を添加することができる。この添加により反応を加速させることができる。そのような塩基および塩類としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸
10 カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、*t*-ブトキシカリウム、*t*-ブトキシナトリウム等のアルコキシド、ならびに、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のトリアルキルアミンのような有機アミンが挙げられる。中でも、水酸化ナトリウムおよびナトリウムメトキシドが好ましい。また、塩類としては、テトラブチルアンモニウム塩といった第4級アンモニウム塩等が用いら
15 れる。

化合物(V)と式(VI)で表されるヨードメタン〔以下単に化合物(VI)という〕などの第4級アンモニウム化試薬とを反応させることにより化合物(VII)を製造することができる。この反応は通常、溶媒の存在下に行われ、該溶媒としては、通常、トルエン等の炭化水素類、アセトン等のケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン等
20 のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類などの不活性溶媒が挙げられる。これらの溶媒の2ないし3種類の混合物を溶媒として用いることもでき、上記溶媒と水と
25 の混合物も溶媒として利用できる。中でも、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドが好ましく、特にテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドが望ましい。第4級アンモニウム化試薬の使用量は、化合物(V)

1 モルに対して、通常 1 ないし 20 モルであり、好ましくは 1 ないし 10 モルである。反応温度は、 -5°C から 80°C であり、好ましくは 0°C から 50°C である。反応時間は、30 分から 48 時間であり、好ましくは 2 時間から 20 時間である。

次いで、化合物 (VII) をアミノ基の脱保護反応に付すことにより式 (VIII) で表
5 される化合物 [以下単に化合物 (VIII) という] を製造することができる。この反応は、化合物 (VII) に対して、五塩化リン 1 ないし 10 モル好ましくは 1 ないし 5 モルと、第 3 級アミン (例、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、ピコリン、ルチジンなど) 1 ないし 10 モル好ましくは 1 ないし 5 モルとを用い、これらの化合物を不活性溶媒中反応させ、引き続きアルコール類 (例、メタノール、エタノール、イソブタ
10 ノール、イソプロピルアルコールなど) 2 ないし 200 モル好ましくは 3 ないし 125 モルと反応させることにより反応を完結させる。好ましい第 3 級アミンとしては、ピリジン、N, N-ジメチルアニリンが挙げられ、特にピリジンが好ましい。好ましいアルコールとしては、メタノール、エタノール、イソブタノールが挙げられ、特に、メタノール、イソブタノールが好ましい。不活性溶媒としては、通常、トルエン等の炭
15 化水素類、酢酸エチル等のエステル類、アセトン等のケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類が挙げられ、これらの溶媒の 2 ないし 3 種類の混合物を溶媒として用いることもできる。
20 中でも、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類が好ましく、特にジクロロメタンが好ましい。反応温度は、 -40°C から 80°C であり、好ましくは -20°C から 50°C である。反応時間は、30 分から 48 時間であり、好ましくは 2 時間から 24 時間である。

次いで、化合物 (VIII) をカルボキシル基の脱保護反応に付すことにより式 (IX)
25 で表される化合物 [以下単に化合物 (IX) という] を製造する。この反応は、通常、溶媒中酸を用いて行われる。該溶媒としては、通常、トルエン等の炭化水素類、アセトン等のケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエ

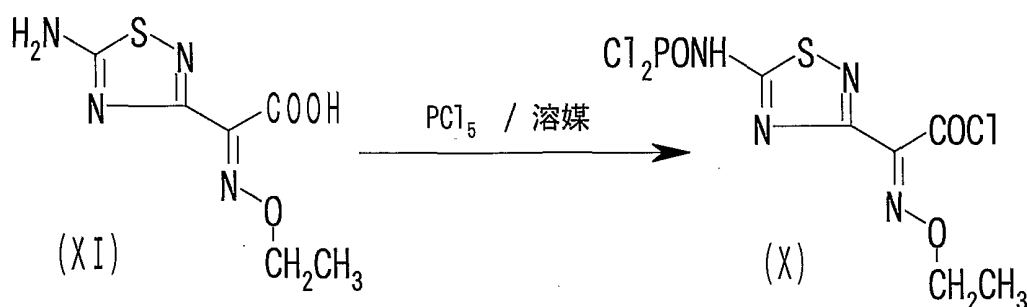
チルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類などの不活性溶媒が挙げられ、これらの溶媒の2ないし3種類の混合物を溶媒として用いることもできる。中でも、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、酢酸エチル等のエステル類が望ましく、特にアセトニトリル、酢酸エチル、および両者の混合物が好ましい。酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸が好ましく、特に塩酸が好ましい。酸の使用量は化合物(VIII)に対して、2ないし200モル好ましくは3ないし50モルである。この場合、反応を加速するために陽イオン捕捉剤(cation scavenger)としてアニソール、フェノールなどを添加するのがよい。反応温度は、 -40°C から 80°C であり、好ましくは -20°C から 50°C である。反応時間は、30分から48時間であり、好ましくは2時間から24時間である。

本製造法により得られる化合物(IX)は、通常1ないし2酸付加塩として得られ、有機溶媒、水または両者の混合物から、1ないし2酸付加塩の結晶として取り出すことができる。1ないし2酸付加塩の酸としては、鉱酸、有機酸が挙げられるが、中でも塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸が好ましく、特に塩酸が好ましい。使用する有機溶媒としては、先に述べた不活性溶媒が挙げられるが、中でもアセトニトリル、酢酸エチル、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランが好ましく、特にアセトニトリル、酢酸エチル、エタノールが好ましい。

次いで、化合物(IX)と式(X)で表される化合物[以下、単に化合物(X)という]とを反応させることにより化合物(Ia)を製造することができる。

化合物(IX)としては酸付加塩の結晶を用いるのがよい。この反応は、通常、化合物(IX)1モルに対し化合物(X)1ないし5モル好ましくは1ないし2モルを、反応において発生する酸を捕捉する酸捕捉剤存在下、反応を阻害しない溶媒中、反応させる。該溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン、アセトンまたはこれら溶媒と水との混合物が好ましく、特にアセトニトリル、テトラ

ヒドロフランまたはアセトニトリルと水、テトラヒドロフランと水との混合物が好ましい。酸捕捉剤としては、通常用いられるような、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸ナトリウムなどの塩類、例えばトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、ルチジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン、例えばプロピレンオキシド、エピクロルヒドリンなどのアルキレンオキシド類などが挙げられ、これらの中から2ないし3種を混合して用いてもよい。中でも、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミンまたは酢酸ナトリウムとトリエチルアミンとの組み合わせが好ましく、特に炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミンまたは酢酸ナトリウムとトリエチルアミンとの組み合わせが好ましい。この反応においては、ジクロロホスホリル基も順次加水分解されて、ホスホノ基に変換される。反応温度は、 -40°C から 80°C であり、好ましくは -20°C から 50°C である。反応時間は、20分から48時間であり、好ましくは30分から24時間である。化合物(X)は、特開平11-255772記載の方法で対応する式(XI)で表される化合物〔以下単に化合物(XI)という〕と五塩化リンから合成することができる。



20

この反応は、通常、溶媒中、化合物(XI) 1モルに対し五塩化リンを1ないし5モル好ましくは1ないし3モル反応させる。該溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、酢酸エチル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、トルエンまたはこれらの混合

物が好ましく、特に、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、イソプロピルエーテルまたはこれらの混合物が好ましい。反応温度は、 -40°C から 60°C であり、好ましくは -10°C から 25°C である。反応時間は、10分から8時間であり、好ましくは20分から4時間である。反応後の単離操作は、水を用いた抽出による通常の方法、なら

5 びに反応液に貧溶媒または貧溶媒と水とを直接添加し析出する固体を得る方法のいずれも利用できる。添加する貧溶媒としては、トルエン、イソプロピルエーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサンおよびこれらの混合物が好ましく、特にトルエン、イソプロピルエーテル、*n*-ヘキサン、およびこれらの混合物が好ましい。

実施例

10 本発明を下記の参考例、実施例および実験例でさらに詳しく説明するが、これらは単なる例示であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例および実験例において、室温とは $10\sim 25^{\circ}\text{C}$ を意味する。

融点はヤナコ MP-J3 を用いて測定した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルはテトラメチルシラン(C 15 DCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$)または3-(トリメチルシリル)プロピオン酸ナトリウム- $2, 2, 3, 3-d_4$ (D_2O)を内部標準とし、バリアン社 Gemini-200(200MHz)を用いて測定し、全 δ 値を ppm で示した。

超音波処理はSHARP UT-204(水浴型)、TAITEC VP-60(ホーン型)を用いた。

20 カラム用シリカゲルはメルク(Merck)社製のキーゼルゲル60(70~230メッシュ)を用いた。HPLC用カラム充填剤ODSはYMC株式会社製、ダイアイオンHP-20SSおよびSP-207は三菱化学株式会社製である。

カラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)またはHPLCによる観察下に行なわれた。TLC観察に

25 においては、TLCプレートとしてメルク社製の60F254を、展開溶媒として、目的化合物がR_f値0.1ないし0.8の範囲内で展開される溶媒またはこれに類似した溶媒を、検出法としてUV検出法を採用した。混合溶媒において()内に示した

数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。また参考例および実施例中の記号は次のような意味である。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- 5 t : トリプレット (triplet)
- q : クワルテット (quartet)
- ABq : AB型クワルテット (AB type quartet)
- dd : ダブル ダブルレット (double doublet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- 10 J : カップリング定数 (coupling constant)

実施例 1

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

- 15 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 100mg (0.151mmol) を注射用蒸留水 (0.5ml) と酢酸 (0.5ml) の混合液に懸濁し、超音波処理を行い溶解した。本溶液を室温で一夜静置した。析出した結晶をスパーテルで粉碎し、濾取した。注射用蒸留水 1.2ml で洗浄した。
- 20 ラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥し、種結晶を得た。収量 79mg (73%)

融点 : 221~223°C (分解)

- 25 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 350mg (0.51mmol) を注射用蒸留水 (2.38ml) と酢酸 (2.38ml) の混合液に懸濁し、超音波処理を行い溶解した。種結晶を加え、室温で4時間攪拌下結晶を晶出させ、さらに冷蔵庫内で一夜静置した。注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液

0.8ml を加え、析出した結晶をスパーテルで粉碎し、濾取し、注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 0.8ml で3回洗浄し、注射用蒸留水 1.0ml で5回洗浄した。モレキュラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量 260mg (68%)

5 融点 : 221~223°C (分解)

Anal Calcd for $C_{24}H_{25}N_8O_{10}S_4P \cdot 1.0H_2O$: C 37.79, H 3.57, N 14.69, P 4.06. Found: C 37.97, H 3.30, N 14.37, P 3.88.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.24 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.91 (3H, s), 3.58, 3.95 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.34 (3H, s), 5.32 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.92 (1H, dd, $J=5$ &8 Hz), 8.51 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.99 (3H, m), 9.30 (1H, m), 9.70 (1H, d, $J=8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3202, 1755, 1668, 1645, 1537, 1392, 1273, 1039.

図1に、本実施例で得られた化合物の粉末X線回折スペクトル (Cu, 40 kV、50 mA) を示す。横軸は回折角 (2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

実施例2

15 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 60g (87.6mmol) を注射用蒸留水 (408ml) と酢酸 (408ml) の混合液に懸濁し、超音波処理を行い溶解した。実施例1で得た種結晶を加え、室温で5時間攪拌下結晶を晶出させ、さらに冷蔵庫内で一夜静置した。析出結晶を濾取し、注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 68ml で2回、注射用蒸留水 85ml で5回洗浄した。モレキュラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量 44.5g (68%)

融点 : 221~223°C (分解)

Anal Calcd for $C_{24}H_{25}N_8O_{10}S_4P \cdot 1.0H_2O$: C 37.79, H 3.57, N 14.69, P 4.06. Found:

C 37.97, H 3.30, N 14.37, P 3.88.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.91 (3H, s), 3.58, 3.95 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.34 (3H, s), 5.32 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.92 (1H, dd, $J=5\&8\text{Hz}$), 8.51 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.99 (3H, m), 9.30 (1H, m), 9.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 3202, 1755, 1668, 1645, 1537, 1392, 1273, 1039.

実施例 3

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

10 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 58g (84.7mmol) を注射用蒸留水 (208ml) と酢酸 (208ml) の混合液に懸濁し、超音波処理を行い溶解した。実施例 1 で得た種結晶を加え、室温で超音波処理 (ホーン型超音波装置) を 30 分間行った。注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 108ml を追加し、結晶を粉砕後、室温で 1 時間攪拌した。さらに注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 108ml を追加し、結晶を粉砕後、室温でさらに 1 時間攪拌した。上記操作をさらに繰り返し、冷蔵庫内で一夜静置した。析出結晶を濾取し、注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 120ml で 2 回、注射用蒸留水 120ml で 5 回洗浄した。五酸化二リンを乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量 42.6g

20 (68%)

融点 : 221~223°C (分解)

Anal Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_4\text{P}\cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C 37.79, H 3.57, N 14.69, P 4.06. Found: C 37.97, H 3.30, N 14.37, P 3.88.

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.91 (3H, s), 3.58, 3.95 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.34 (3H, s), 5.32 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.92 (1H, dd, $J=5\&8\text{Hz}$), 8.51 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.99 (3H, m), 9.30 (1H, m), 9.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3202, 1755, 1668, 1645, 1537, 1392, 1273, 1039.

実施例 4

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

- 5 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 2.0g (2.92mmol) を注射用蒸留水 (7.5ml) と酢酸 (7.5ml) の混合液に懸濁し、超音波処理を行い溶解した。室温で 16 時間静置し、結晶を晶出させた。結晶を濾取し、注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 5ml で 2 回、注射用蒸留水 5ml
- 10 1 で 5 回洗浄した。モレキュラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量 1.41g (65%)

融点 : 221~223°C (分解)

Anal Calcd for $C_{24}H_{25}N_8O_{10}S_4P \cdot 1.0H_2O$: C 37.79, H 3.57, N 14.69, P 4.06. Found: C 37.97, H 3.30, N 14.37, P 3.88.

- 15 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.24 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.91 (3H, s), 3.58, 3.95 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.34 (3H, s), 5.32 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.92 (1H, dd, $J=5$ &8Hz), 8.51 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.99 (3H, m), 9.30 (1H, m), 9.70 (1H, d, $J=8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3202, 1755, 1668, 1645, 1537, 1392, 1273, 1039.

実施例 5

- 20 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートとプロピオン酸との結晶

- 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 100mg (0.15mmol) を注射用蒸留水 (0.5ml) とプロピオン酸 (0.5ml) の混合液に懸濁し、超音波処理を行い溶解した。室温で 2.5 時間攪拌下結晶を晶出させた。析出した結晶を濾取し、注射用蒸留水 0.5ml で洗浄した。五酸化二リン

を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量 97mg (88%)

融点：227～230°C (分解)

Anal Calcd for $C_{25}H_{27}N_8O_{10}S_4P \cdot 1.0H_2O$: C 38.66, H 3.76, N 14.16. Found: C 38.51, H 3.76, N 14.16.

- 5 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.21 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.59, 3.95 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.33 (3H, s), 5.31 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.91 (1H, dd, $J=5&8$ Hz), 8.52, 8.98 (each 2H, d, $J=6$ Hz), 9.00 (1H, s), 9.24 (1H, m), 9.68 (1H, d, $J=8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3088, 1757, 1668, 1537, 1392, 1234, 1190, 1043.

- 10 図2に、本実施例で得られた化合物の粉末X線回折スペクトル (Cu, 40kV、50mA) を示す。横軸は回折角 (2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

実施例6

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カル

- 15 ボキシレートとアセトニトリルとの結晶

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 100mg (0.15mmol) を注射用蒸留水 (1.2ml) とアセトニトリル (1.2

- 20 1ml) の混合液に懸濁し、超音波処理および50°Cに加温して溶解した。本溶液を室温で一夜静置した。析出した結晶を濾取し、水/アセトニトリル (4:1) で洗浄し、恒量になるまで風乾した。収量 63mg (59%)

融点：210～215°C (分解)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.23 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.07 (3H, s), 3.58, 3.95 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.33 (3H, s), 5.32 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.91 (1H, dd, $J=5&8$ Hz), 8.51 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.99 (3H, m), 9.34 (1H, m), 9.71 (1H, d, $J=8$ Hz).

- 25 図3に、本実施例で得られた化合物の粉末X線回折スペクトル (Cu, 40kV、50mA) を示す。横軸は回折角 (2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

実施例 7

ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホネートアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

- 5 7β-アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 400mg (0.834mmol) を蒸留水 24ml に攪拌して溶解した。氷冷攪拌下、2M 酢酸ナトリウム水溶液 4.18ml を加えた。2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセチルクロリド 294mg (0.836mmol) をアセトニトリル 2ml に溶解し、上記反応液に氷冷攪拌下一度に加えた。室温で
- 10 1時間15分攪拌した。反応液に酢酸エチル 20ml を加えて、分液した。水層を分取し、メンブランフィルター(0.45 μm) で濾過した。濾液を減圧下でほぼ乾固した。残留固形物を蒸留水 4ml で溶かした。エタノール 4ml を加え、攪拌した。徐々に結晶が析出した。エタノール 4ml を徐々に追加し、結晶成長を促進した。氷冷下で30分間静置し、析出した結晶を濾取した。結晶を蒸留水/エタノール(1:2) 4ml および
- 15 エタノール 4ml で順次洗浄した後、ロート上で風乾した。収量 554mg (91%)

融点: 217~222°C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆ : D₂O = 8 : 2) δ: 1.27 (3H, t, J=7Hz), 3.40, 3.89 (2H, ABq, J=17Hz), 4.24 (2H, q, J=7Hz), 4.30 (3H, s), 5.23 (1H, d, J=5Hz), 5.79 (1H, d, J=5Hz), 8.37, 8.77 (each 2H, d, J=7Hz), 8.66 (1H, s).

- 20 IR (KBr) cm⁻¹: 3184, 1761, 1643, 1614, 1537, 1390, 1346, 1190, 1041.

図4に、本実施例で得られた化合物の粉末X線回折スペクトル(Cu, 40kV, 50mA)を示す。横軸は回折角(2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

実施例 8

ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホネートアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

7β-アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カ

ルボキシレート 60g (125mmol) を蒸留水 3.6L に攪拌して溶解した。氷冷攪拌下、2 M 酢酸ナトリウム水溶液 700ml を加えた。2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセチルクロリド 52.8g (150mmol) をアセトニトリル 300ml に溶解し、上記反応液に氷冷攪拌下一度に加えた。本溶液を室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 3L を加えて、分液した。水層を分取し、メンブランフィルター(0.45 μ m) で濾過した。濾液を減圧下で 600ml まで濃縮した。エタノール 600ml を加えた。徐々に結晶が析出した。エタノール 600ml を徐々に追加し、氷冷下で 30 分間静置した。析出した結晶を濾取し、蒸留水/エタノール (1 : 2) 450ml およびエタノール 600ml で順次洗浄した。洗浄後、ロート上で風乾した。収量 128.7g (定量的)

融点 : 217~222°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : D₂O = 8 : 2) δ : 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.40, 3.89 (2H, ABq, $J=7\text{Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.30 (3H, s), 5.23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.79 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.37, 8.77 (each 2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.66 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3184, 1761, 1643, 1614, 1537, 1390, 1346, 1190, 1041.

実施例 9

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 4.0 g (5.84 mmol) を注射用蒸留水 (12 ml) に懸濁し、2M 酢酸ナトリウム水溶液 (5.84 ml) を加えて溶解した。酢酸 (24 ml)、続いて 1M 硫酸 (5.78 ml) を加えた後、種結晶を加え、室温で 24 時間静置した。析出結晶を粉碎し、濾取した。濾取した結晶を注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 4 ml で 3 回洗浄し、注射用蒸留水 4 ml で 5 回洗浄した。モレキュラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量 1.48 g (38%)

融点：221～223°C (分解)

Anal Calcd for $C_{24}H_{25}N_8O_{10}S_4P \cdot 1.0H_2O$: C 37.79, H 3.57, N 14.69, P 4.06. Found: C 37.97, H 3.30, N 14.37, P 3.88.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.24 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.91 (3H, s), 3.58, 3.95 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.34 (3H, s), 5.32 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.92 (1H, dd, $J=5$ &8 Hz), 8.51 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.99 (3H, m), 9.30 (1H, m), 9.70 (1H, d, $J=8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3202, 1755, 1668, 1645, 1537, 1392, 1273, 1039.

実施例 10

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

注射用蒸留水を5%ブドウ糖注射液に変更した以外は、実施例9と同様に操作を行い、標記化合物を得た。収量 1.34 g (35%)

実施例 11

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

注射用蒸留水を20% D-マンニトール注射液に変更した以外は、実施例9と同様に操作を行い、標記化合物を得た。収量 1.88 g (48%)

20 実施例 12

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 4.0 g (5.84 mmol) を5%ブドウ糖注射液 (12 ml) に懸濁し、2M 酢酸ナトリウム水溶液 (5.84 ml) を加えて溶解した。酢酸 (24 ml)、続いて1M 硫酸

(5.78 ml) を加えた後、種結晶を加え、室温で24時間攪拌した。析出結晶を濾取した。濾取した結晶を注射用蒸留水/酢酸(1:1)混合液4mlで3回洗浄し、注射用蒸留水4mlで5回洗浄した。モレキュラーシーブズ3A(1/16)を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量2.01g(52%)

5 物理化学的データは実施例1と同様であった。

実施例13

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

10 2M酢酸ナトリウム水を2M酢酸アンモニウム水に変更した以外は、実施例12と同様に操作を行い、標記化合物を得た。収量1.44g(37%)

実施例14

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カル

15 ボキシレートと酢酸との結晶

注射用蒸留水を20%D-マンニトール注射液に変更した以外は、実施例12と同様に操作を行い、標記化合物を得た。収量2.33g(60%)

実施例15

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カル

20 ボキシレートと酢酸との結晶

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート10g(14.6mmol)を5%ブドウ糖注射液(30ml)に懸濁し、2M酢酸ナトリウム水溶液(14.6ml)を加えて溶解した。酢酸(60ml)、続いて1M硫酸(14.46ml)を加えた後、種結晶を加え、室温で2時間攪拌後、22時間静置した。析出結晶を粉砕し、濾取した。濾取した結晶を注射用蒸留水/酢酸(1:1)混合液10

ml で3回洗浄し、注射用蒸留水 10 ml で5回洗浄した。モレキュラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量 6.90 g (71%)

物理化学的データは実施例1と同様であった。

5 実施例 16

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 10 g (14.6 mmol) を注射用蒸留水 (30 ml) に懸濁し、2M 酢酸ナトリウム水溶液 (14.6 ml) を加えて溶解した。酢酸 (60 ml)、続いて1M 硫酸 (14.4 ml) を加えた後、種結晶を加え、室温で5時間攪拌後、1時間静置した。析出結晶を濾取した。濾取した結晶を注射用蒸留水/酢酸 (1:1) 混合液 10 ml で3回洗浄し、注射用蒸留水 10 ml で5回洗浄した。モレキュラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量 5.55 g (57%)

物理化学的データは実施例1と同様であった。

実施例 17

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

注射用蒸留水を5%ブドウ糖注射液に変更した以外は、実施例16と同様に操作を行い、標記化合物を得た。収量 5.70 g (59%)

実施例 18

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

注射用蒸留水を20% D-マンニトール注射液に変更した以外は、実施例16と同様に操作を行い、標記化合物を得た。収量 6.21 g (64%)

実施例19

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

20% D-マンニトール注射液 (160 ml) と 2M 酢酸ナトリウム水溶液 (116.8 ml) の混合液中に 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 80 g (116.8 mmol) を徐々に加えて溶解した。酢酸 (400 ml)、続いて 1M 硫酸 (115.7 ml) を加えた後、種結晶を加え、室温で3時間攪拌した。析出結晶を濾取した。濾取した結晶を注射用蒸留水/酢酸 (1:1) 混合液 80 ml で3回洗浄し、注射用蒸留水 160 ml で5回洗浄した。モレキュラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、減圧下で恒量になるまで乾燥した。収量 50 g (64%)

15 物理化学的データは実施例1と同様であった。

実施例20

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

20 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 1600g (2.34mol) を酢酸ナトリウム 428.2g (5.14mol)、D-マンニトール 425.7g (2.34mol) と注射用蒸留水 (6.1L) の溶液に溶解し、酢酸 (8L) と 2M 硫酸 1864ml (3.73mol) を加えた。室温で30分攪拌後、種結晶 16g を添加し、更に2時間攪拌した。得られた結晶を濾取し、注射用蒸留水/酢酸 (1:1) 混合液 (20L) で洗浄した。恒量になるまで通気乾燥を行った。収量 1390g (74%)

実施例21

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 94.8g (138mmol) を 25% アンモニア水 10.4g (153mmol) と注射用蒸留水 (406ml) に溶解し、酢酸 (500ml) と 10% 硫酸 88.3g (90mmol) を加えた。種結晶 80mg を添加し、室温で 2.5 時間攪拌した。その後 30 分に 1 回の割合で攪拌を計 5 時間行い、一晚静置した。注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 (500ml) を加えた後結晶を濾取し、注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 (200ml) で 3 回洗浄した。恒量になるまで通気乾燥を行った。収量 75.5g (71.5%)

物理化学的データは実施例 1 と同様であった。

実施例 2 2

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 10g (14.6mol) を 25% アンモニア水 2.18g (32.1mmol)、D-マンニトール 2.66g (14.6mol) と注射用蒸留水 (38ml) の溶液に溶解し、酢酸 (50ml) と 2M 硫酸 12ml (24.0mol) を加えた。室温で 30 分攪拌後、種結晶 0.1g を添加し更に 1.5 時間攪拌した。得られた結晶を濾取し、注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 (50ml) で 2 回、注射用蒸留水/酢酸 (1 : 4) 混合液 (50ml) で 2 回、エタノール/酢酸 (1 : 1) 混合液 (50ml) で 1 回洗浄した。恒量になるまで通気乾燥を行った。収量 6.53g (60%)

物理化学的データは実施例 1 と同様であった。

実施例 2 3

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶

参考例 25 の方法に準じて実施したカラムクロマトグラフィーにて得られたジナ
 トリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホネー
 トアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セ
 フェム-4-カルボキシレート水溶液を減圧濃縮し、52.2 g (含量 19.2%, 13.7 mmol) に
 調製した。この液に酢酸 (52.2ml) と 1M 硫酸 27.4ml (27.4mmol) を加えた。種結晶
 を加え、室温で 5 時間攪拌後 1 時間静置した。結晶を濾取し、注射用蒸留水/酢酸
 (1 : 1) 混合液 (100ml)、注射用蒸留水 (200ml) で洗浄した。恒量になるまで真空
 乾燥を行った。収量 7.02g (68.8%)

実施例 24

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物

酢酸ナトリウム 1001 g (12.2mol) の注射用蒸留水 15 L 溶液に、3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 3740 g (5.46 mol) を加えて溶解した。0.2 μm のメンブランフィルターで濾過し、注射用蒸留水 9 L で洗浄した。濾液と洗浄液の混合溶液に酢酸 28 L、続いて 2M 硫酸 4.35 L を加えた後、種結晶 3.74 g を加え 30°C で 5 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、注射用蒸留水/酢酸 (1 : 1) 混合液 75 L、注射用蒸留水/酢酸 (1 : 4) 混合液 19 L、エタノール/酢酸 (1 : 1) 混合液 19 L でそれぞれ攪拌洗浄した。露点 -5°C の空気を通し、結晶を乾燥した。収量 2011 g (49%)

図 5 に、本実施例で得られた化合物の粉末 X 線回折スペクトル (Cu, 40 kV、50 mA) を示す。横軸は回折角 (2θ)、縦軸はピーク強度を示す。

参考例 1

ベンズヒドリル 7β-アミノ-3-[4-(4-ピリジル)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート

ベンズヒドリル 7β-フェニルアセチルアミノ-3-[4-(4-ピリジル)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 4.15g (6.0mmol) をジクロロメタン 60ml に
5 溶解し、氷冷下ピリジン 0.726ml (9.0mmol)、五塩化リン 1.87g (9.0mmol) を順次加え、氷冷下で 1 時間攪拌した。反応液にイソブタノール 8.0ml を一度に加え、室温で 1 時間攪拌した。イソプロピルエーテル 300ml を滴下した後、10 分間攪拌した。溶媒をデカンテーションによって除いた。残留オイルを酢酸エチル 600ml に懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200ml を滴下後、15 分間攪拌した。有機層を分取し、硫酸マグ
10 ネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にイソプロピルエーテル 60ml を加えて、析出した粉末を濾取し、イソプロピルエーテル 20ml で洗浄後、減圧下で乾燥した。収量 3.18g (95%)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.51, 3.77 (2H, ABq, *J*=18Hz), 4.82 (1H, d, *J*=5Hz), 5.02 (1H, d, *J*=5Hz), 7.01 (1H, s), 7.2-7.5 (10H, m), 7.71 (1H, s), 7.73, 8.68 (each 2H, d, *J*=6Hz).
15

参考例 2

ベンズヒドリル 7β-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(4-ピリジル)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート

ベンズヒドリル 7β-アミノ-3-[4-(4-ピリジル)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム
20 -4-カルボキシレート 3.0g (5.37mmol) をテトラヒドロフラン 40ml に懸濁し、二炭酸ジブチル 2.34g (10.7mmol) を加えた。室温で 18 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル 30ml に溶解し、シリカゲルカラム (30g) に付した。酢酸エチルで溶出される標記化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧下で留去した。残渣にイソプロピルエーテル 50ml を加え、析出する粉末を濾取し、イソプロピルエーテル 10ml で洗浄後、
25 減圧下で乾燥した。収量 1.4g (40%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.51, 3.74 (2H, ABq, *J*=18Hz), 5.04 (1H, d, *J*=5Hz), 5.40 (1H, d, *J*=10Hz), 5.69 (1H, dd, *J*=5&10Hz), 7.00 (1H, s), 7.1-7.5 (10H, m),

7.70-7.74 (3H, m), 8.67 (2H, d, $J=6\text{Hz}$).

参考例 3

ベンズヒドリル 7 β -*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート・ヨードライド

- 5 ベンズヒドリル 7 β -*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(4-ピリジル)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 1.3g (1.97mmol) をジメチルホルムアミド 2.6ml に溶解し、ヨードメタン 1.23ml (19.7mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にジエチルエーテル 100ml を加え、10 分間攪拌した。析出した粉末を濾取し、ジエチルエーテル 20ml で洗浄後、減圧下で乾燥した。

- 10 収量 1.57g (99%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.41 (9H, s), 3.68, 3.97 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.34 (3H, s), 5.29 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.67 (1H, dd, $J=5\&8.6\text{Hz}$), 6.96 (1H, s), 7.1-7.5 (10H, m), 8.16 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.53, 9.00 (each 2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 9.02 (1H, s).

参考例 4

- 15 7 β -アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート・二塩酸塩

ベンズヒドリル 7 β -*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート・ヨードライド 1.3g (1.62mmol) をアセトニトリル 3ml に溶解し、濃塩酸 3ml を加えて 35~40°C で 2 時間攪拌した。

- 20 反応液を減圧下で濃縮し、残渣にエタノール 30ml を加えた。析出した粉末を濾取し、エタノール 10ml で洗浄後、減圧下で乾燥した。収量 239mg (31%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.82, 3.96 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.35 (3H, s), 5.27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.40 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.61, 9.06 (each 2H, d, $J=6\text{Hz}$), 9.16 (1H, s).

参考例 5

- 25 4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-チオール ナトリウム塩

8N 水酸化ナトリウム水溶液 1.25L (10mol) 中に、4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-チオール 194g (1.0mol) を粉末にて添加し、30 分間攪拌した。析出した結晶を濾取

し 8N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.4L) で洗浄して得られた湿結晶をイソプロピルアルコール (200ml) から再結晶することにより標記化合物 166g (0.77mol) を、黄色結晶として得た。収率 77%。

融点 272°C (分解)。

- 5 *Anal* Calcd for $C_8H_5N_2S_2Na \cdot 0.75H_2O$: C 41.82, H 2.85, N 12.19. Found: C 41.78, H 2.98, N 12.11.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.35 (1H, s), 7.71 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 8.48 (2H, d, $J=6.2$ Hz).

参考例 6

4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-チオール ナトリウム塩

- 10 4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-チオール 194g (1.0mol) をメタノール (1L) に懸濁し、25°C でナトリウムメチラート 71.5g (1.2mol) の粉末を添加した。30 分間攪拌し、反応液を 50~60ml まで減圧濃縮し、一夜冷蔵庫にて保存した。析出した結晶を濾取し、五酸化リン存在下 40°C で減圧乾燥することにより標記化合物 160g (0.74mol) を得た。収率 74%。

- 15 参考例 7

ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]-3-セフェム-4-カルボキシレート

- 20 ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボキシレート 500g (1mol) をアセトニトリル (2L) に溶解し、攪拌下、-40°C にてエチルジイソプロピルアミン 183ml (1.05mol) を 10 分間で滴下した。次いでメタンサルホニルクロリド 86ml (1.1mol) を 10 分間かけて滴下し、-40°C で 40 分間攪拌した。反応液を 8L の氷水に注ぎ、沈殿物を濾取した。沈殿を水 (2L)、及び酢酸エチル (300ml) で洗浄し、減圧下乾燥して標記化合物 544g (0.94mol) を淡黄色結晶として得た。収率 94%。

- 25 融点 157°C。

Anal Calcd for $C_{29}H_{26}N_2O_7S_2$: C 60.19, H 4.53, N 4.84, S 11.08. Found: C 59.86, H 4.72, N 4.73, S 10.77.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.79 (3H, s), 3.48-3.75 (4H, m), 5.02 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 5.90 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 8.8Hz), 6.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.24-7.41 (15H, m)

参考例 8

ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]
5 -3-セフェム-4-カルボキシレート

ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボキシレート 500g(1mol)をアセトン(2L)に溶解し、攪拌下、 -20°C にてメタンスルホニルクロリド 86ml(1.1mol)を10分間かけて滴下した。次いでエチルジイソプロピルアミン 183ml(1.05mol)を30分間かけて滴下し、 -20°C で40分間攪拌した。反応液を8Lの氷水に注ぎ、沈殿物を濾取した。次いで水(2L)、酢酸エチル(300ml)で洗浄し、減圧下乾燥して標記化合物 523g(0.90mol)を得た。収率 90%。

参考例 9

ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[4-ピリジル-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート

15 参考例 5 の方法にて調製した 4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-チオールナトリウム塩 194g(1mol)をテトラヒドロフラン(1.5L)に懸濁し、氷冷下、ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 196g(0.91mol)をテトラヒドロフラン(3.0L)に溶解したものを、30分間かけて滴下した。 0°C で2時間攪拌し、飽和食塩水(7L)を添加し、酢酸エチル(5
20 L)で抽出した。有機層を飽和食塩水(5L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮することにより標記化合物の結晶を得た。結晶を酢酸エチル(0.5L)に懸濁してガラスフィルター上で濾取し、メタノール(1L \times 2)で洗浄した。減圧乾燥して標記化合物 412g(0.71mol)を得た。収率 78%。

融点 134°C 。

25 *Anal* Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C 63.05, H 4.11, N 8.17, S 14.02. Found: C 63.16, H 4.15, N 8.27, S 13.98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.41-3.73 (4H, m), 5.02 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.84 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$,

8.8Hz), 6.23 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.27-7.72 (17H, m), 7.73 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J=6.2$ Hz).

参考例 10

ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[4-ピリジル-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート

4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-チオール 225g(1.16mol)をテトラヒドロフラン(1.5L)に懸濁し、25°Cで28% ナトリウムメチラート-メタノール溶液 235g(1.22mol)を10分間かけて滴下し、1時間攪拌した。反応液を氷冷し、ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 479g(0.83mol)をテトラヒドロフラン(3.5L)に溶解したものを30分間かけて滴下した。0°Cで1時間攪拌し、酢酸(50mL)とメタノール(5L)と水(7L)の混合液を30分間かけて滴下した。0°Cで2時間攪拌し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶をメタノール(1L \times 2)で洗浄し減圧乾燥することにより標記化合物を438g(0.63mol)得た。収率76%。

15 参考例 11

ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート・ヨードライド

ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[4-ピリジル-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 300g(0.43mol)をテトラヒドロフラン(0.6L)に溶解し、25°Cでヨウ化メチル 324g(2.17mol)を添加した。8時間攪拌したのち反応液を酢酸エチル(6L)に注ぎ、析出物を濾取した。濾取した析出物を酢酸エチル(0.5L)、ジエチルエーテル(1L)で洗浄し、減圧乾燥して標記化合物 351g(0.42mol)を黄色粉末として得た。収率97%。

1 H-NMR(CDC $_3$) δ : 3.58 (2H, dd, $J=4.8$ Hz, 6.6Hz), 3.74 (2H, brs), 4.35 (3H, s), 5.11 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 5.89 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.18-7.42 (15H, m), 8.30 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.75 (2H, d, $J=6.6$ Hz).

参考例 12

ベンズヒドリル 7β-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート・ヨーダイド

- ベンズヒドリル 7β-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 300g (0.43mol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.6L) に溶解し、25℃ でヨウ化メチル 648g (4.34mol) を添加した。16 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチル (6L) に注ぎ、析出物を濾取した。酢酸エチル (0.5L)、ジエチルエーテル (1L) で洗浄し、減圧乾燥して標記化合物 317g (0.39mol) を黄色粉末として得た。収率 89%。

参考例 1 3

- 10 ベンズヒドリル 7β-アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート・クロライド 一塩酸塩

- 五塩化リン 312g (1.44mol) をジクロロメタン (2.8L) に懸濁し、氷冷下ピリジン 115g (1.44mol) を 10 分間かけて滴下し、30 分間攪拌した。次いでベンズヒドリル 7β-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート・ヨーダイドの粉末 400g (0.48mol) を 10 分間かけて添加し、1 時間攪拌した。反応液を -10℃ に冷却しイソブチルアルコール (5.6L) を加え、25℃ にて 3 時間攪拌した。次いで酢酸エチル (6L) を加えさらに 3 時間攪拌した。沈殿物をガラスフィルター上に濾取し、酢酸エチル (0.5L)、ジエチルエーテル (1L) で洗浄し、減圧乾燥することにより標記化合物 270g (0.42mol) を淡黄色粉末として得た。
- 20 収率 87%。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.94 (2H, brs), 4.35 (3H, s), 5.32 (1H, d, J=5.0Hz), 5.45 (1H, d, J=5.0Hz), 6.99 (1H, s), 7.25-7.40 (10H, m), 8.59 (2H, d, J=7.0Hz), 9.07 (2H, d, J=7.0Hz), 9.19 (1H, s).

参考例 1 4

- 25 7β-アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 二塩酸塩

ベンズヒドリル 7β-アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]

-3-セフェム-4-カルボキシレート・クロライド 一塩酸塩 430g (0.66mol) をアセトニトリル (3.5L) に懸濁し、濃塩酸 (3.5L) を加え 10 分間攪拌した。次いで反応液に酢酸エチル (7L) を添加し、5 時間攪拌した。析出物を濾取し、アセトニトリル (1L×2) で洗浄した。減圧乾燥して標記化合物 236g (0.49mol) を淡黄色結晶として得た。収率 74%。

5 融点 202°C (分解)。

Anal Calcd for $C_{16}H_{14}N_4O_3S_3 \cdot 2HCl$: C 40.08, H 3.36, N 11.69, S 20.07. Found: C 39.83, H 3.43, N 11.78, S 20.03.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.90 (2H, dd, $J=17.2$ Hz, 17.6Hz), 4.35 (3H, s), 5.26 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 5.42 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.61 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 9.05 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 9.17

10 (1H, s).

参考例 1 5

7 β -アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 二塩酸塩

五塩化リン 31.2g (144mmol) をジクロロメタン (250ml) に懸濁し、氷冷下ピリジン 11.5g (144mmol) を 10 分間かけて滴下し、30 分間攪拌した。次いでベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート・ヨウダイドの粉末 41.7g (48mmol) を 10 分間かけて添加し、1 時間攪拌した。反応液を -10°C に冷却しイソブチルアルコール (250ml) を加え、25°C で 3 時間攪拌した。反応液を 100ml 程度まで濃縮し、アセトニトリル (250ml)、次いで濃塩酸 (250ml) を加え、40°C で 2 時間攪拌した。析出物を濾取し、アセトニトリル (100ml×2) で洗浄した。減圧乾燥して標記化合物 14.5g (0.30mol) を得た。収率 63%。

参考例 1 6

7 β -アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 一塩酸塩

7 β -アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート凍結乾燥品 5.8g (14.3mmol) を水 290ml に溶解し、氷冷下 1N 塩酸を

加えて pH 1.3 に調整した。溶液を約 30ml まで減圧下で濃縮後、氷冷下エタノール 70ml を徐々に加えて振り混ぜ、氷冷下で 2 時間静置した。析出した結晶を濾取し、エタノール/水 (5 : 1) 30ml で洗浄後、減圧下で乾燥した。収量 4.1g (65%)

融点: 120~140°C (分解)

- 5 *Anal* Calcd for $C_{16}H_{15}N_4O_3S_3Cl \cdot 3.0H_2O$: C 38.67, H 4.26, N 11.27, Cl 8.00. Found: C 38.58, H 3.92, N 11.26, Cl 8.18.

1H -NMR (D_2O) δ : 3.64, 3.99 (2H, ABq, $J=18Hz$), 4.37 (3H, s), 5.23 (1H, d, $J=5Hz$), 5.44 (1H, d, $J=5Hz$), 8.31, 8.76 (each 2H, d, $J=7Hz$), 8.51 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1800, 1770, 1640, 1530, 1405, 1330, 1190, 1020.

10 参考例 1 7

2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセチルクロリド

五塩化リン 1.46g (7.0mmol) を酢酸エチル 4.17ml に懸濁し、氷冷下で 5 分間攪拌した。氷冷攪拌下、2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノ酢酸 600mg (2.77mmol) を一度に加え、溶解した。氷冷下で 30 分間攪拌した。氷冷下で反応液をトルエン 16.8ml で希釈して溶解した。この溶液に $-5^{\circ}C$ 以下に冷却した飽和食塩水 11.1ml を加え、氷冷下で 5 分間攪拌した。反応液を分液ロートに移し、振り混ぜずに有機層を分取した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、母液を減圧下で留去した。氷冷下で 30 分間静置した (残留オイルから結晶析出)。

- 20 ジイソプロピルエーテル/n-ヘキサン (1 : 1) 5.67ml を加えてスパーテルで結晶を粉碎した。氷冷下で 15 分間静置した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル/n-ヘキサン (1 : 1) 5.67ml で洗浄後、減圧下で乾燥した。収量 631mg (64%)

融点: 116~119°C

- 25 *Anal* Calcd for $C_6H_6N_4O_3SCl_3P$: C 20.50, H 1.72, N 15.94, P 8.81. Found: C 20.52, H 1.77, N 15.99, P 8.90.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (3H, t, $J=7Hz$), 4.45 (2H, q, $J=7Hz$), 8.81 (1H, br s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3063, 2984, 1784, 1593, 1223, 1057.

参考例 18

2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセチルクロリド

- 5 五塩化リン 78g (375mmol) を酢酸エチル 225ml に懸濁し、氷冷攪拌下、2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノ酢酸 32.4g (150mmol) を加えた。氷冷下で 30 分間攪拌した。氷冷下で反応液をトルエン 900ml で希釈して溶解した。この溶液に -5°C 以下に冷却した飽和食塩水 600ml を加え、氷冷下で 10 分間攪拌した。反応液を分液ロートに移し、有機層を分取した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、母液を減圧下で留去した(結晶析出)。ジイソプロピルエーテル 300ml を加えてスパーテルで結晶を粉砕した。氷冷下で 30 分間攪拌後、30 分間静置した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル 20ml で洗浄後、減圧下で乾燥した。収量 23.5g (45%)

融点: $116\sim 119^{\circ}\text{C}$

- 15 *Anal* Calcd for $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{SCl}_3\text{P}$: C 20.50, H 1.72, N 15.94, P 8.81. Found: C 20.52, H 1.77, N 15.99, P 8.90.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 8.81 (1H, br s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3063, 2984, 1784, 1593, 1223, 1057.

参考例 19

- 20 2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセチルクロリド

- 2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノ酢酸 1.0kg (4.6mol) を酢酸エチル 2.4L、ジイソプロピルエーテル 1.6L に懸濁し、窒素ガス置換しながら -1°C 以下に冷却した。五塩化リン 2.0kg (9.6mol) を 5°C 以下で加え 30 分間攪拌した。ジイソプロピルエーテル 2.0L、水 120ml、*n*-ヘキサン 12L を 2°C 以下で加え、同温度で 1 時間攪拌した。析出した結晶を窒素気流下濾取し、ジイソプロピルエーテル/*n*-ヘキサン (1 : 2) 2.0L、*n*-ヘキサン 2.0L で洗浄し、窒素気流下通

気乾燥した。収量 876.0g (49.7%)

参考例 20

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホネートアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 1.43g (1.96mmol) を 1%(v/v) 酢酸水 14ml に室温で徐々に溶解した。溶液を SP-207 カラム (60ml) に充填した。2%(w/v) 食塩水 180ml、3%(v/v) エタノール水 60ml で順次溶出後、10%(v/v) エタノール水で溶出される標記化合物を含む画分 1500ml を集めて減圧下で約 20ml まで濃縮した。氷冷下、振り混ぜながら 6N 塩酸 (約 1.5ml) を徐々に加えて、pH 0.5 に調整すると白色粉末が析出した。氷冷下で 30 分間静置した後、析出粉末を濾取し、蒸留水 2ml で 3 回洗浄した。モレキュラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、恒量になるまで減圧下で乾燥した。収量 800mg (59%)

Anal Calcd for $C_{22}H_{21}N_8O_8S_4P \cdot 2.0H_2O$: C 36.66, H 3.50, N 15.55, P 4.30. Found: C 36.94, H 3.46, N 15.57, P 3.95.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.23 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.58, 3.94 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.33 (3H, s), 5.32 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J=5$ &8Hz), 8.51 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.99 (3H, m), 9.30 (1H, m), 9.70 (1H, d, $J=8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3055, 1778, 1682, 1643, 1520, 1385, 1190, 1038.

参考例 21

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホネートアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミ

ド]-3-セフェム-4-カルボキシレート 128g (1.96mmol) を 1%(v/v) 酢酸水 1.28L に室温で徐々に溶かした。溶液を SP-207 カラム (2.5L) に充填した。1%(v/v) 酢酸水 9L で溶出後、0.1M 酢酸ナトリウム : 0.1M 酢酸 : エタノール (960:30:110) で溶出される標記化合物を含む画分 32L を集めて減圧下で約 700ml まで濃縮した。氷冷下、振り混ぜながら 6N 塩酸 (480ml) を徐々に加えて、pH 0.5 に調整すると、白色粉末が析出した。氷冷下で 30 分間静置した後、析出粉末を濾取し、蒸留水 300ml で洗浄した。モレキュラーシーブズ 3A (1/16) を乾燥剤として用いて、恒量になるまで減圧下で乾燥した。収量 60.9g (68%)

Anal Calcd for $C_{22}H_{21}N_8O_8S_4P \cdot 2.0H_2O$: C 36.66, H 3.50, N 15.55, P 4.30. Found:
10 C 36.94, H 3.46, N 15.57, P 3.95.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.23 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.58, 3.94 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.33 (3H, s), 5.32 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J=5&8$ Hz), 8.51 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.99 (3H, m), 9.30 (1H, m), 9.70 (1H, d, $J=8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3055, 1778, 1682, 1643, 1520, 1385, 1190, 1038.

15. 参考例 2 2

ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホネートアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

7 β -アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 1.30 kg (2.71 mol) を水 7.80 L に懸濁し、氷冷下、3M 酢酸ナトリウム 1.81 L (5.42 mol)、トリエチルアミン 2.0 L (14.4 mol) を順次加えた。2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセチルクロリド 1143.7 g (3.25 mol) をテトラヒドロフラン 3.1L に溶解後、-20°C 以下に冷却し、上記反応液に加えた。15-25°C まで昇温し、3M 酢酸ナトリウム 5.78 L (17.4mol)、酢酸エチル 6.50 L を順次加え、分液した。水層にエタノール 30 L を滴下し、氷冷後、析出した粉末を濾取し、水/エタノール(1 : 2) 6.5 L、エタノール 13L で順次洗浄した。通気乾燥後、希食塩水 19.5 L に溶解し、カラムクロマトグラフ

イー用の原液とした。収量 23.3kg (含量 6.61%、収率 78%)

参考例 2 3

ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホス
ホネートアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミ
5 ド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

7β-アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カ
ルボキシレート 5.0 g (10.41 mmol) を水/テトラヒドロフラン (5:1) 30 mL に懸濁
し、3M 酢酸ナトリウム 6.9 mL (20.8 mmol) を滴下した。氷冷下、トリエチルアミン 7.
2 mL (52.0 mmol) を加えた。2-(5-ジクロロホスホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾー
10 ル-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセチルクロリド 5.87g (16.7mmol) をテトラヒド
ロフラン 12 mL に溶解し、上記反応液に滴下した。15~30℃まで昇温し、3M 酢酸ナト
リウム 28.4 mL (85.3 mmol)、酢酸エチル 25 mL を順に加え、分液した。水層にエタ
ノール 120 mL を滴下し、氷冷後、析出した粉末を濾取し、水/エタノール(1:2)、
エタノールで順次洗浄し、通気乾燥した。収量 7.78g (含量 66.2%、収率 70%)

15 参考例 2 4

ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホス
ホネートアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミ
ド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

7β-アミノ-3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-3-セフェム-4-カ
20 ルボキシレート 5.00 g (10.4 mmol) を水/アセトニトリル(10:1) 33 mL に懸濁し、
氷冷下、トリエチルアミン 19.1 mL (70.7 mmol) の一部を加えた。2-(5-ジクロロホ
スホリルアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセチルクロ
リド 5.87 g (16.6 mmol) をアセトニトリル 12mL に溶解し、トリエチルアミンの残量を
滴下しながら、上記反応液に滴下した。25℃まで昇温し、3M 酢酸ナトリウム 19.1 mL
25 (57.2 mmol)、酢酸エチル 25 mL を順に加え、分液した。水層にエタノール 120 mL
を滴下し、氷冷後、析出した粉末を濾取した。粉末を水/エタノール(1:2) 25 mL、
エタノール 50 mL で順次洗浄し、通気乾燥した。収量 6.78g (含量 73.1%、収率 68%)

参考例 2 5

ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホネートアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

- 5 ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホネートアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート水溶液 7.33 kg (含量 4.98%, 0.516 mol) を SP-207 カラムクロマトグラフィー (18 L) に付して希食塩水、エタノール水で順次溶出し、得られた主流液をエバポレーターにて濃縮した。回収量 2.16 kg (含量 14.4%、収率
- 10 83%)

参考例 2 6

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

- 15 ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホネートアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート水溶液 1.89 kg (含量 16.1%, 0.419 mol) に活性炭 (15.3 g) を加え、攪拌した。活性炭を濾去後、水で洗浄し、濾液に水を加えて 3.96 kg とした。酢酸 95.0 mL (1.68 mol) を添加し、エタノール 4 L を添加した。6N 塩酸
- 20 154 mL (0.922 mol) を添加後、氷冷し、析出粉末を濾取した。粉末を水/エタノール (1.0 : 1.1) 0.71L、エタノール 2.1L で順次洗浄し、通気乾燥した。収量 249.7 g (含量 90.8%、収率 80%)

参考例 2 7

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート

- 25 ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホ

スホネートアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミ
ド]-3-セフェム-4-カルボキシレート水溶液 57.3 g(含量 8.73%, 6.86 mmol)に水を加
えて 65 g とした。室温で、酢酸 1.57mL(26.2mmol)、エタノール 65 mL を添加後、10%
硫酸 8.7 mL(8.88 mmol)を滴下した。氷冷下、攪拌後、析出粉末を濾取した。粉末を
5 水/エタノール(1 : 1) 10mL、エタノール 30mL で順次洗浄し、減圧乾燥した。収量
3.8g(81%)

参考例 28

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,
4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カル
10 ボキシレート

ジナトリウム 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホ
スホネートアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミ
ド]-3-セフェム-4-カルボキシレート水溶液 664 g(含量 12.1%, 0.114 mol)に水を加
えて 1044 g とした。10°C以下で、6N 塩酸 56.9 mL(0.341 mol)を滴下し、攪拌後、析
15 出粉末を濾取した。粉末を水 563 mL で洗浄し、減圧乾燥した。収量 81.4 g(含量 81.
6%、収率 81%)

参考例 29

4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-チオール

4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-チオール・臭化水素酸塩 89.3g (0.32mol)を窒
20 素気流下、水 627 ml に懸濁し、25% 水酸化ナトリウム水溶液 110.5 g (0.69mol)を
加え溶解した。不溶物を濾過し、水 100 ml で洗浄した。濾液に 35% 塩酸 31 ml を加
え pH 6.8 とした。析出した結晶を濾取し、水 20ml、メタノール 20 ml で洗浄した。
得られた結晶をメタノール 627ml に懸濁し、2 時間攪拌後濾過し、乾燥した。収量 4
7.6 g (75.6 %)

25 参考例 30

ベンズヒドリル 7 β -[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[4-(4-ピリジル)-2-チアゾリ
ルチオ]-3-セフェム-4-カルボキシレート

ベンズヒドリル 7β-[(フェニルアセチル)アミノ]-3-[(メチルスルホニル)オキシ]-3-セフェム-4-カルボキシレート 900 g (1.56mol) をテトラヒドロフラン 3.6 L に溶解し、-3°C に冷却した。同温度を保ちながら、参考例 29 と同様にして得られた 4-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-チオール 362.5 g (1.87mol) の 28% ナトリウムメチラート-メタノール溶液 360 g (1.87mol)、テトラヒドロフラン 720 ml 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。酢酸 18.7 g を加え 30 分攪拌した後、メタノール 9 L、水 5.4 L を加え、2 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、メタノール 16 L で洗浄し減圧乾燥した。収量 884 g (84%)

実験例 1

10 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートと酢酸との結晶 102.4mg (0.131mmol) と、炭酸水素ナトリウム 27.6mg (0.328mmol) とをバイアルに充填し、生理食塩水 0.918ml を徐々に加えた。これらの化合物は炭酸ガスを発生しながら溶解し、澄明な溶液を得た。この溶液を生理食塩水で薄め 2.0ml として、50mg/ml 濃度の投薬液を調製した。

実験例 2

20 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレートとプロピオン酸との結晶 101.9mg (0.129mmol) と、炭酸水素ナトリウム 27.1mg (0.322mmol) とをバイアルに充填し、生理食塩水 0.902ml を徐々に加えた。これらの化合物は炭酸ガスを発生しながら溶解し、澄明な溶液を得た。この溶液を生理食塩水で薄め 2.0ml として、50mg/ml 濃度の投薬液を調製した。

実験例 3

25 3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 250 mg (0.336 mmol)、炭酸ナトリウム 42.7 mg (0.403 mmol) およびヒドロサルファイトナトリウム 29.2 mg (0.168 mmol) をバイア

ルに充填し、生理食塩水 5 ml を加え、澄明な溶液を得た。

実験例 4

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 250 mg (0.336 mmol)、炭酸ナトリウム 42.7 mg (0.403 mmol) および亜硫酸ナトリウム 21.2 mg (0.168 mmol) をバイアルに充填し、生理食塩水 5 ml を加え、澄明な溶液を得た。

実験例 5

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 250 mg (0.336 mmol)、炭酸ナトリウム 42.7 mg (0.403 mmol) および亜硫酸ナトリウム 0.42 mg (0.003 mmol) をバイアルに充填し、生理食塩水 5 ml を加え、澄明な溶液を得た。

実験例 6

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 250 mg (0.336 mmol)、炭酸ナトリウム 42.8 mg (0.403 mmol) をバイアルに充填し、亜硫酸ナトリウム 1.25 mg を含む 5%ブドウ糖液 5 ml を加え、澄明な溶液を得た。

20 実験例 7

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 250 mg (0.336 mmol)、炭酸ナトリウム 42.8 mg (0.403 mmol) をバイアルに充填し、亜硫酸水素ナトリウム 1.25 mg を含む 5%ブドウ糖液 5 ml を加え、澄明な溶液を得た。

実験例 8

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,

2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 250 mg (0.336 mmol)、炭酸ナトリウム 42.8 mg (0.403 mmol)をバイアルに充填し、ピロ亜硫酸ナトリウム 1.25 mg を含む5%ブドウ糖液 5 ml を加え、澄明な溶液を得た。

5 実験例 9

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 250 mg (0.336 mmol)、炭酸ナトリウム 42.8 mg (0.403 mmol)をバイアルに充填し、L-システイン 1.25 mg を含む5%ブドウ糖液 5 ml を

10 加え、澄明な溶液を得た。

実験例 10

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 567 mg (0.76 mmol)、L-アルギニン 381.6 mg (2.1

15 9 mmol)および亜硫酸ナトリウム 4.6 mg (0.036 mmol)をバイアルに充填し、生理食塩水 50 ml を加え、澄明な溶液を得た。

実験例 11

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 567 mg (0.76 mmol)、L-アルギニン 381.6 mg (2.1

20 9 mmol)および亜硫酸ナトリウム 18.4 mg (0.15 mmol)をバイアルに充填し、生理食塩水 50 ml を加え、澄明な溶液を得た。

実験例 12

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7 β -[2-(5-ホスホノアミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 113.4mg にL-アルギニン 81.4mg (3.2 当量)と

25 亜硫酸ナトリウム 1.8mg (0.1 当量)を添加し、13Pバイアルに充填して空間部を

低湿エアで置換した製剤を調製した。

得られた製剤を生理食塩水 2mL で溶解すると 24 時間まで澄明であった。

また、得られた製剤につき安定性試験を実施したところ、表 1 の結果に示すように安定であった。

5

表 1

保存条件	残存率	溶状*
60°C×2週	97.7%	澄明
60°C×4週	96.4%	澄明
40°C/75%RH×1箇月	99.6%	澄明
40°C/75%RH×2箇月	95.8%	澄明
25°C×1箇月	100.4%	澄明
25°C×2箇月	98.0%	澄明

RH：相対湿度

*：生理食塩水 2 mL で溶解後 24 時間までの溶状

実験例 13

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 1.135g に L-アルギニン 763.3mg (3.0 当量) と亜硫酸ナトリウム 18.4mg (0.1 当量) を添加し、35 K バイアルに充填して空間部を低湿エアで置換した製剤を調製した。

得られた製剤を生理食塩水 10mL で溶解すると 24 時間まで澄明であった。

15 実験例 14

3-[4-(1-メチル-4-ピリジニオ)-2-チアゾリルチオ]-7β-[2-(5-ホスホノアミノ-1, 2,4-チアジアゾール-3-イル)-2(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-セフェム-4-カルボキシレート・一酢酸溶媒和物 1.135g を 35 K バイアルに充填し、空間部を低湿エアで置換し、ゴム栓で封栓した製剤を調製した。

20 専用溶解液として、L-アルギニン 763.3mg (3.0 当量) と亜硫酸ナトリウム 18.

4mg (0.1 当量) を 10mL の蒸留水に溶解し、アンプル 10P に充填し、空間部を窒素で置換し熔閉した。

専用溶解液を使用して、上記製剤を溶解すると溶解 24 時間まで澄明であり、実施例 14 と同等の注射剤の品質を示した。

- 5 また、専用溶解液を 121°C × 20 分でオートクレイブした後の L-アルギニン含量および亜硫酸ナトリウム含量を、それぞれ電位差計およびイオンクロマトグラフィーで測定した。表 2 に示すように専用溶解液はオートクレイブ後も品質の低下はなかった。

表 2

オートクレイブ処理	L-アルギニン	亜硫酸ナトリウム含量	溶状
なし	100.2%	99.8%	澄明
あり	99.0%	99.0%	澄明

10

産業上の利用可能性

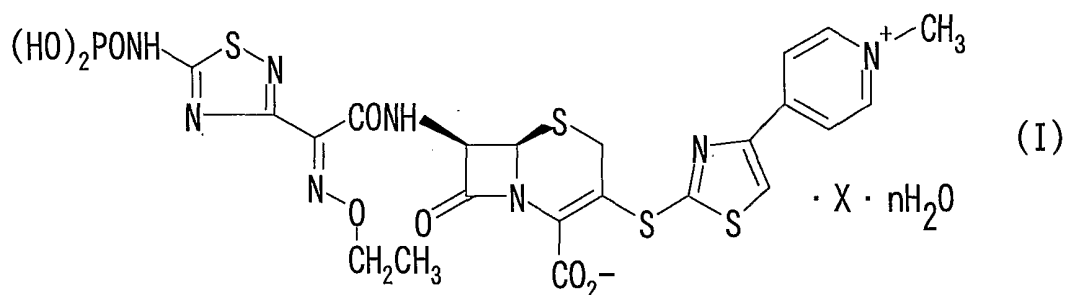
本発明の化合物（特に結晶）は固体安定性が大であり、長期間安定に保存することができる等の優れた品質を有する抗菌剤（特に抗MRSA剤）として用いることができる。

15

本出願は、日本で出願された特願 2000-247966 および特願 2000-354959 を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 式:



5

[式中、Xは CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN を、nは0ないし5を示す]で表される化合物。

2. 結晶形態にある請求項1記載の化合物。

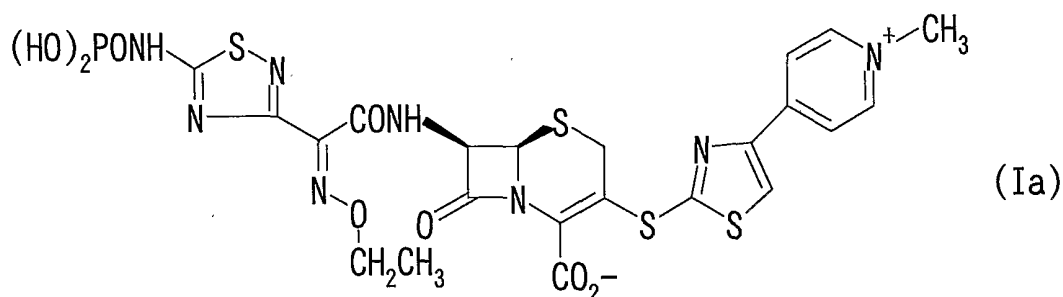
3. nが1である請求項1記載の化合物。

10 4. Xが CH_3COOH である請求項1または2記載の化合物。5. 粉末X線回折において回折角 16.32 、 19.06 、 19.90 、 20.98 、 23.24° 附近にピークを有する請求項4記載の化合物。6. 粉末X線回折において回折角 11.82 、 17.16 、 17.80 、 19.32 、 20.00 、 21.20 、 21.78 、 22.94 、 24.10 、 27.02° 附近にピークを有する請求項4記載の化合物。15 7. Xが $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ である請求項1または2記載の化合物。8. 粉末X線回折において回折角 16.30 、 18.84 、 19.70 、 21.80 、 23.18° 附近にピークを有する請求項7記載の化合物。

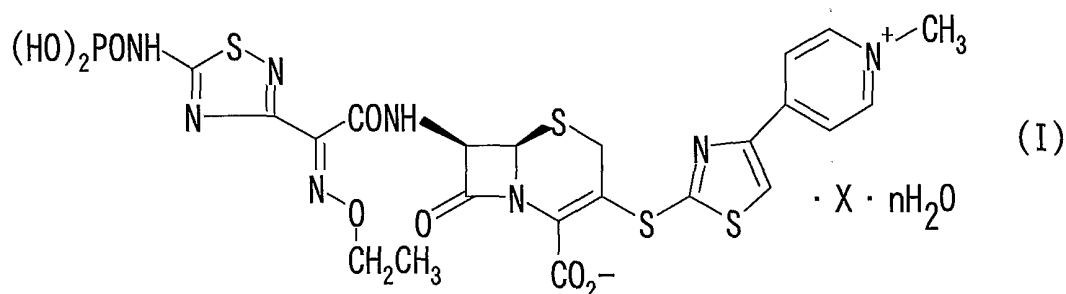
9. 請求項1または2記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

10. 抗菌剤である請求項9記載の医薬組成物。

1 1. ①式:



で表される化合物と② CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN と③水とを混合、溶解し、晶出させることを特徴とする式:

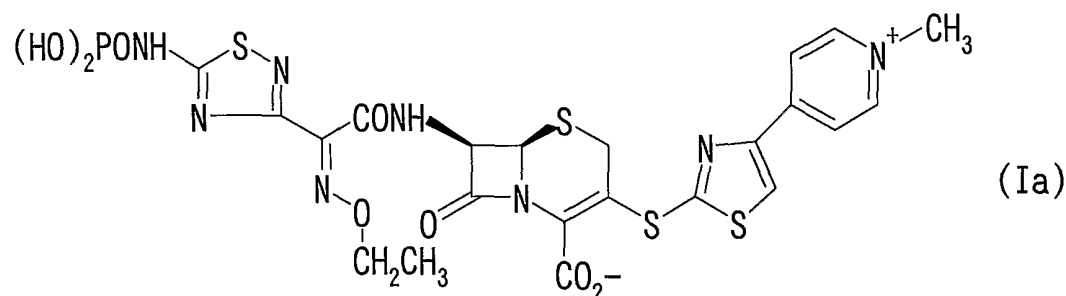


5

[式中、Xは CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN を、nは0ないし5を示す]で表される化合物の結晶の製造法。

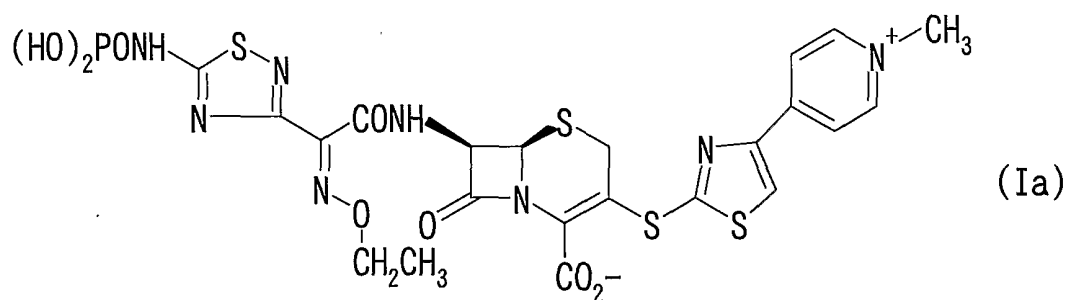
1 2. CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN と水との使用割合(容積比)が1:0.1ないし10である請求項11記載の製造法。

10 1 3. ①式:



で表される化合物と② CH_3COOH 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ または CH_3CN と③水とを混合、溶解し、晶出させて得られる結晶。

14. 式:



で表される化合物のジナトリウム塩。

15. 結晶形態にある請求項14記載のジナトリウム塩。

- 5 16. 粉末X線回折において回折角 17.02, 18.94, 22.86, 23.36, 26.48° 附近にピークを有する請求項14または15記載のジナトリウム塩。

図 1

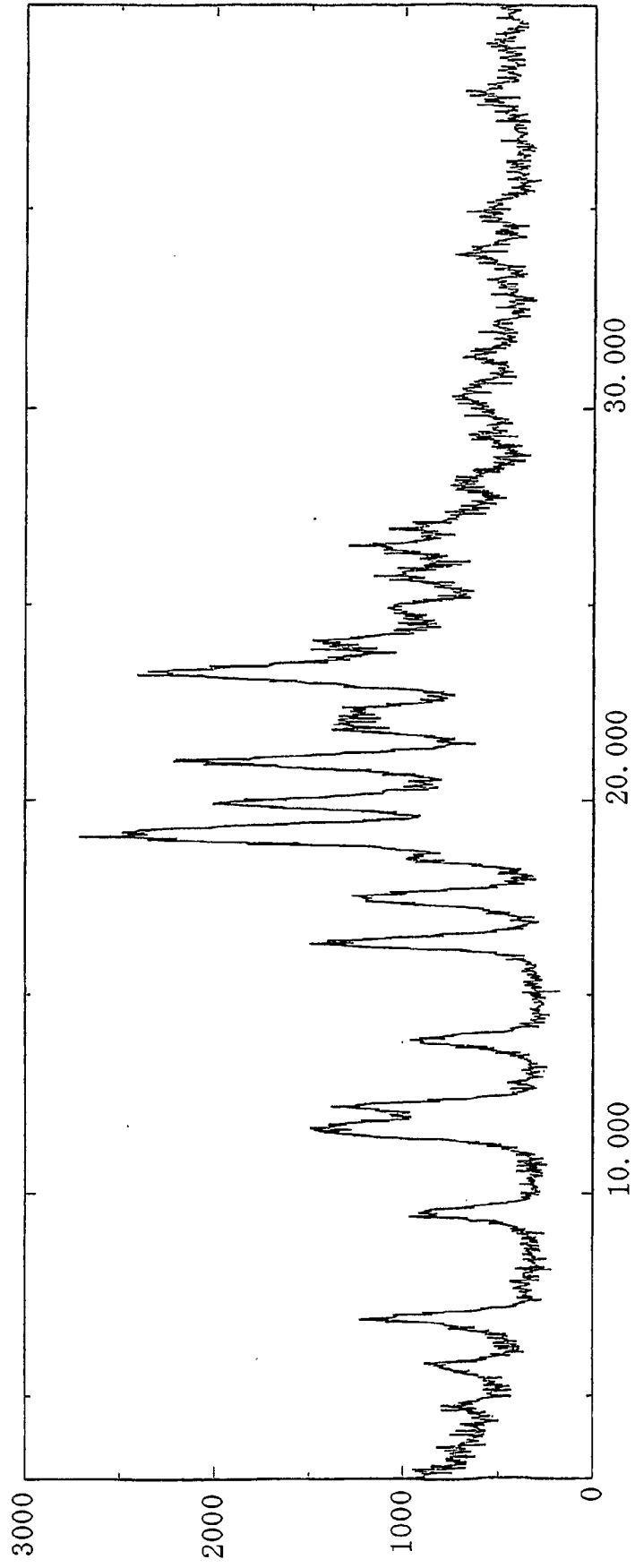


図 2

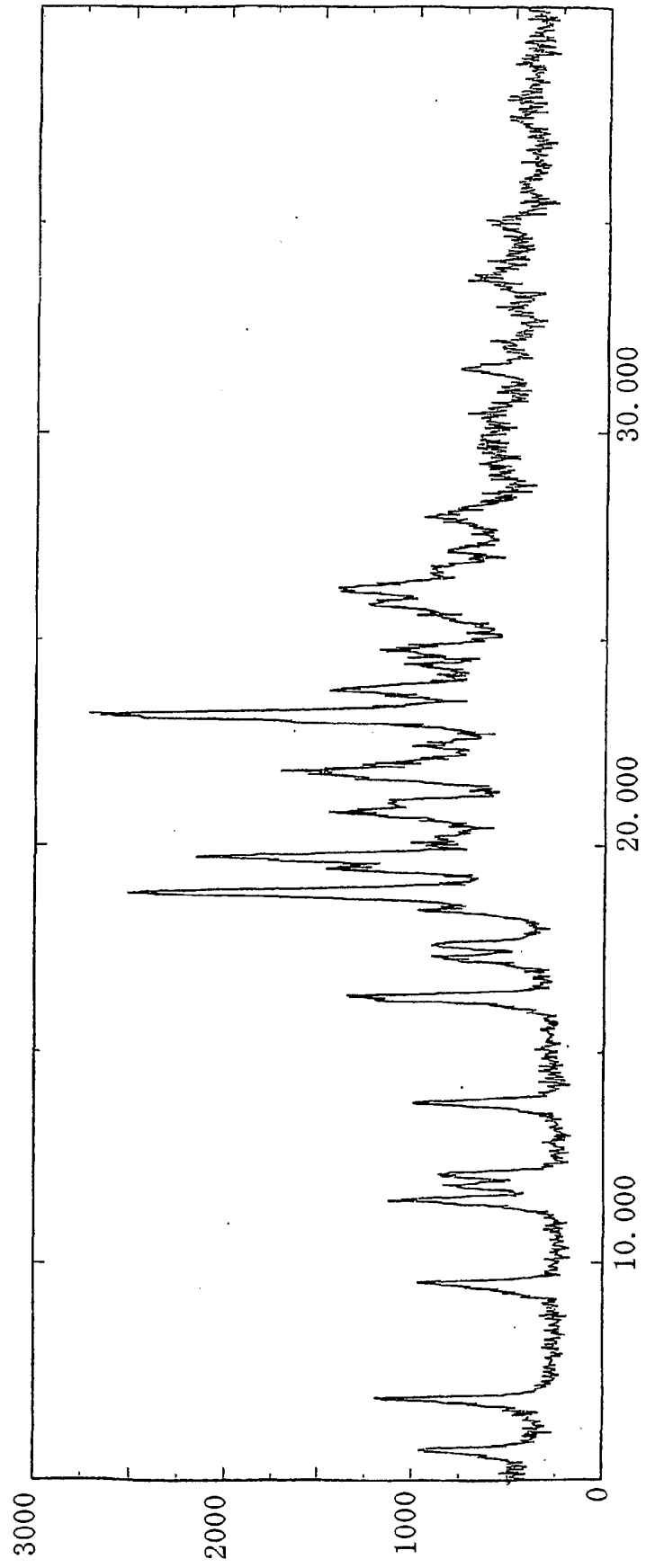


図 3

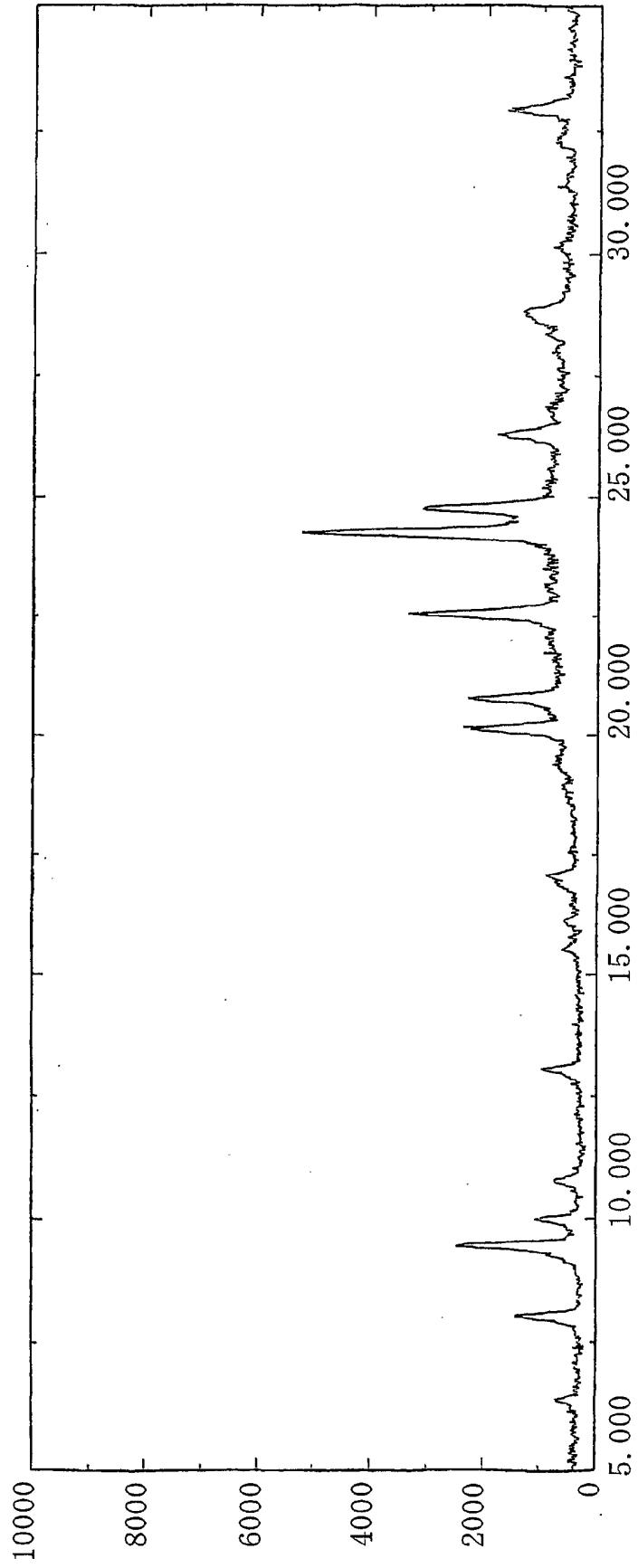


図 4

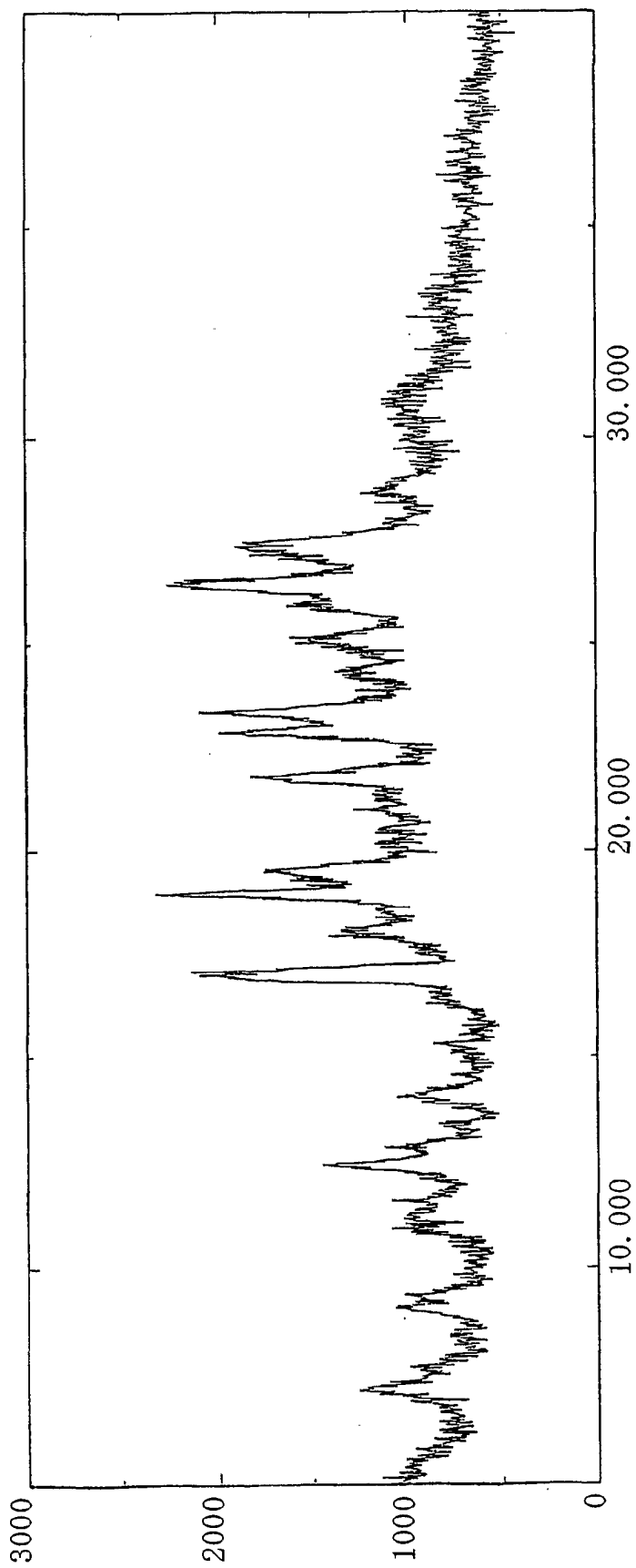
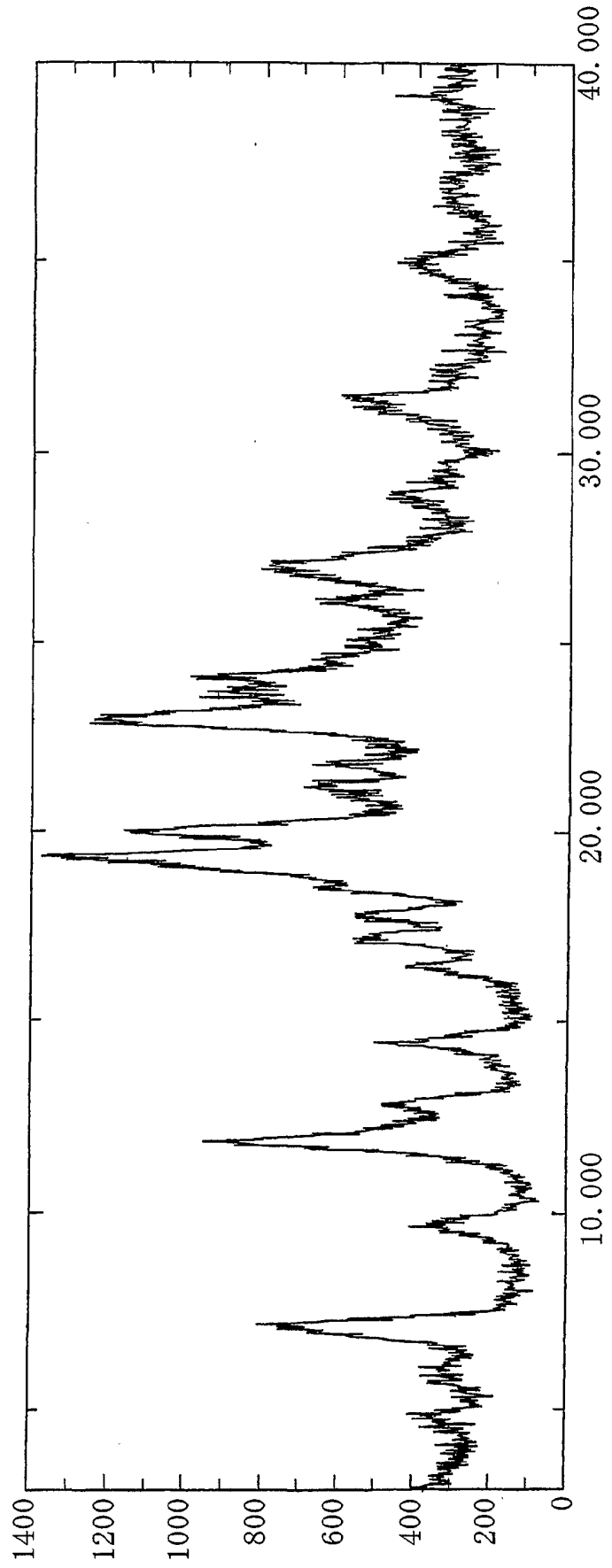


図 5




INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07F9/6561, A61K31/675, A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07F9/6561, A61K31/675, A61P31/04		
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.
A	WO 99/32497 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99), & EP 1043327 A1 & JP 11-255772 A & JP 2001-48893 A	1~16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:	"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	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"&" document member of the same patent family	
"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		
Date of the actual completion of the international search 07 December, 2001 (07.12.01)	Date of mailing of the international search report 18 December, 2001 (18.12.01)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07F9/6561, A61K31/675, A61P31/04		
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 ⁷ C07F9/6561, A61K31/675, A61P31/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/32497 A1 (武田薬品工業株式会社) 1.7月.1999(01.07.99) &EP 1043327 A1 &JP 11-255772 A &JP 2001-48893 A	1~16
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	07.12.01	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司
		4H 9049 
		電話番号 03-3581-1101 内線 3443