

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 28 日 (28.11.2002)

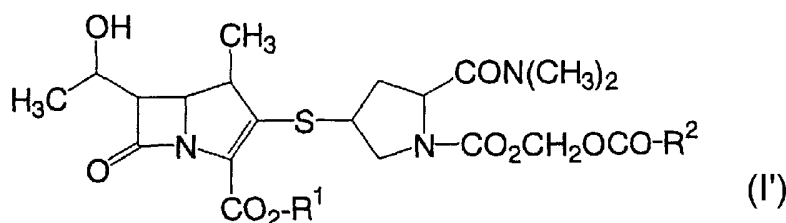
PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 02/094829 A1**

- (51) 国際特許分類: **C07D 477/20**, (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 1 4 号 藤村 大和生命ビル Osaka (JP).  
A61K 31/407, A61P 31/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/04767
- (22) 国際出願日: 2002 年 5 月 17 日 (17.05.2002)
- (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: (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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).  
特願2001-150874 2001 年 5 月 21 日 (21.05.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 京都薬品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒604-8444 京都府 京都市 中京区西ノ京月輪町 3 8 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松井 博 (MAT-SUI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒631-0074 奈良県 奈良市 三松 3 丁目 1 4 番 4 号 Nara (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CARBAPENEM COMPOUND

(54) 発明の名称: カルバペネム化合物



(57) Abstract: A carbapenem compound represented by the formula (I'): (I') (wherein the symbols have the same meanings as defined in the description); and an antibacterial containing the compound as the active ingredient. The carbapenem compound has excellent absorbability through the digestive tract after oral

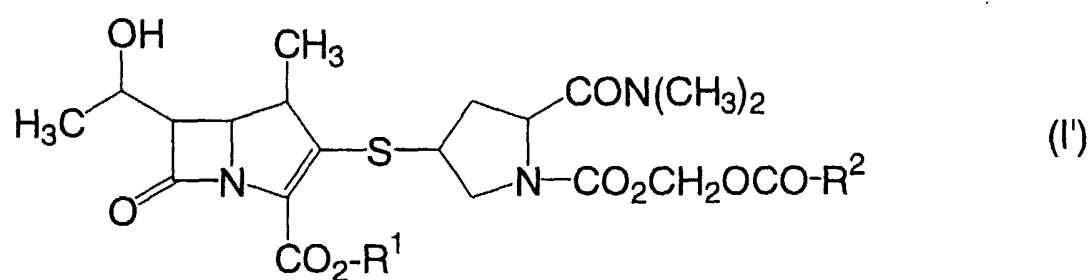
administration. It is extremely useful in the prevention of and remedy for infectious diseases (especially microbism).

[続葉有]



(57) 要約:

式 (I') :



〔式中、各記号は明細書中と同義である。〕

で表されるカルバペネム化合物、および当該化合物を有効成分として含有する抗菌剤を提供する。

本発明のカルバペネム化合物は、経口投与による消化管吸収性に優れており、感染症（特に、細菌感染症）の予防・治療に極めて有用である。

## 明細書

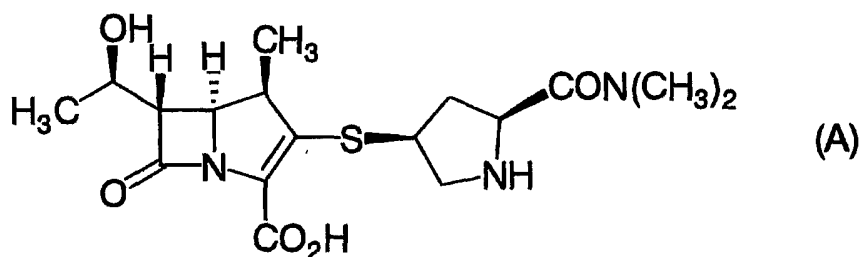
## カルバペネム化合物

## 技術分野

本発明は、細菌感染症の予防・治療剤等として有用な新規カルバペネム化合物  
5 に関する。詳細には、優れた経口吸収性を有し、かつ十分な抗菌性を示す化合物  
および当該化合物を有効成分として含有する抗菌剤に関する。

## 背景技術

これまでにカルバペネム骨格を有する多くの化合物が感染症治療薬として見出  
され、その中から優れた抗菌活性を有するいくつかのカルバペネム化合物が実用  
10 化され、あるいは実用化のために開発が進められている。例えば式 (A)



で示されるカルバペネム化合物（メロペネム）がすでに実用化され、臨床に供さ  
れている。メロペネムは、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有し、しか  
も従来のカルバペネム化合物の欠点とされていた腎デヒドロペプチダーゼに対す  
15 る不安定性を克服したものであり、安定化剤を併用することなく単独で投与する  
ことが可能であるという優れた特徴を有する。

しかしながら、メロペネムは消化管からの吸収性に乏しく、临床上注射剤とし  
て投与されているに過ぎない。経口剤は注射剤に比べ、投与が容易かつ簡便であ  
り、临床上その有用性は極めて高い。そのため強力な抗菌活性と幅広い抗菌スペ  
20 クトラムを有し、かつ優れた消化管吸収性を有する経口投与用カルバペネム化合  
物の開発が強く望まれている。

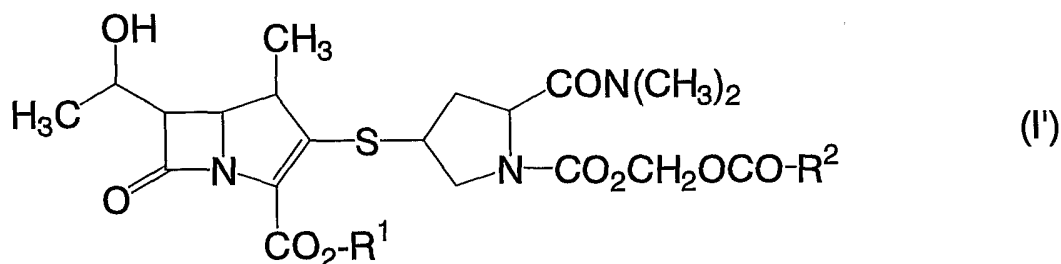
## 発明の開示

本発明の課題は、消化管からの優れた吸収性を有し、吸収後に加水分解されて  
強力な抗菌性を示す、有用な化合物を提供することである。

本発明者は、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねてきた結果、下記の式 (I') で表される特定のカルバペネム化合物（プロドラッグ）が、従来提案されている経口投与用カルバペネム化合物に比べて消化管からの吸収性に優れ、体内で脱エステル化されて抗菌性を有するカルバペネム化合物となって抗菌性を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

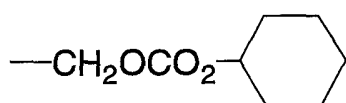
即ち、本発明は、以下に関する。

(1) 式 (I') :

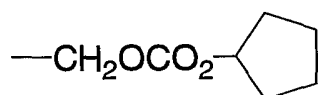


〔式中、 $R^1$ は、 $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

10  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、



または、



を示し、

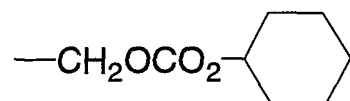
15  $R^2$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。

但し、(i)  $R^1$ が $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ のとき、 $R^2$ は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、

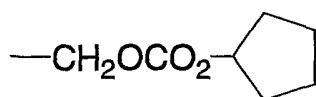
(ii)  $R^1$ が $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ のとき、 $R^2$ は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または

20  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、

(iii)  $R^1$ が



または、



のとき、R<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>または-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。]

で表されるカルバペネム化合物。

- 5      (2) ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [(3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、
- 1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2
- 10 - [(3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、
- 1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2
- 15 - [(3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、
- 1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2
- 20 - [(3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、
- 1- (1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル (1R, 5S, 6
- 25 S) - 2 - [(3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、

1- (1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル (1R, 5S, 6S) - 2- [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6- [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、

1- (1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル (1R, 5S, 6S) - 2- [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6- [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、

シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2- [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6- [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、

シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2- [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6- [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、

シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2- [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6- [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレートまたは、

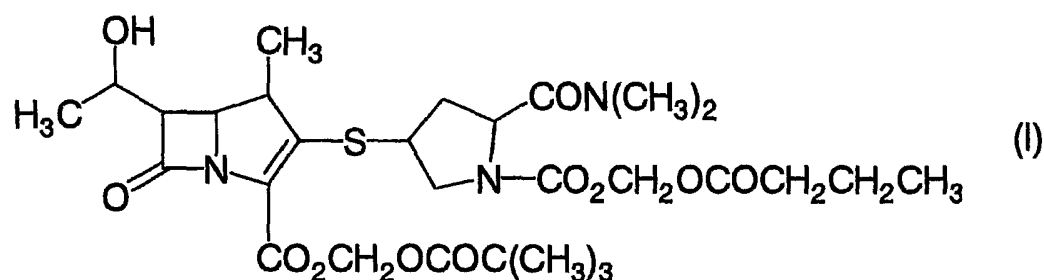
シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2- [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6- [ (1R) -

1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレートである上記(1)記載の化合物。

(3) 上記(1)または(2)に記載の化合物を有効成分として含有する抗菌剤。

5 (4) 経口投与用である上記(3)記載の抗菌剤。

(5) 式(I) :



で表されるカルバペネム化合物。

(6) ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-(5-N,N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレートである上記(5)記載の化合物。

10

(7) 上記(5)または(6)に記載の化合物を有効成分として含有する抗菌剤。

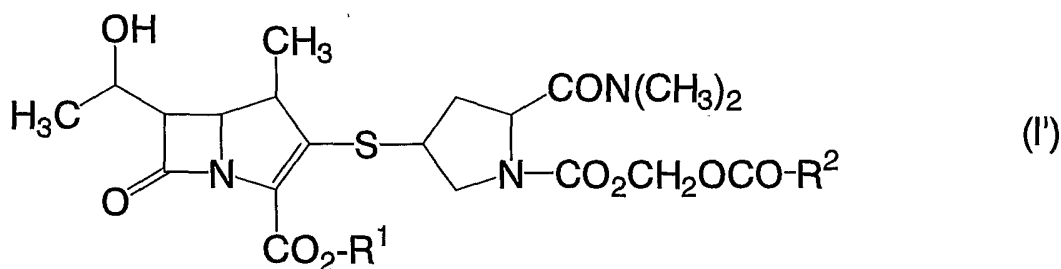
15

(8) 経口投与用である上記(7)記載の抗菌剤。

#### 発明の詳細な説明

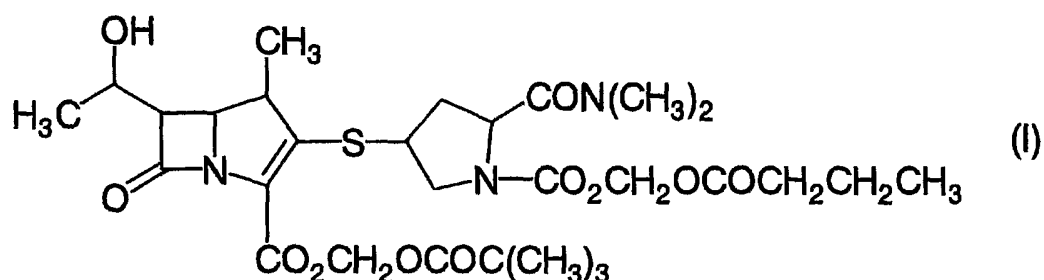
以下、本発明を詳細に説明する。

下記式(I') :



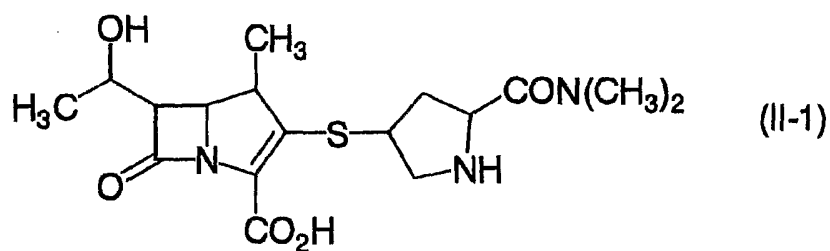
20

〔式中、各記号は上記と同義である。〕、  
例えば、式（I）：

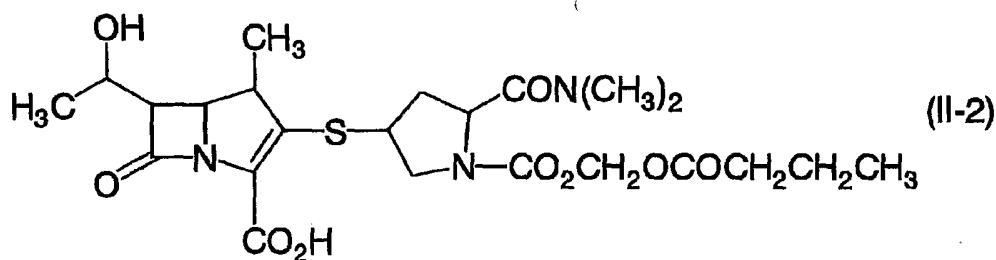


5 で表される本発明のカルバペネム化合物は、従来の経口投与用カルバペネム化合物に比べて、消化管からの吸収性に優れている。本発明の抗菌剤は、化合物（I'）を有効成分として含有する。

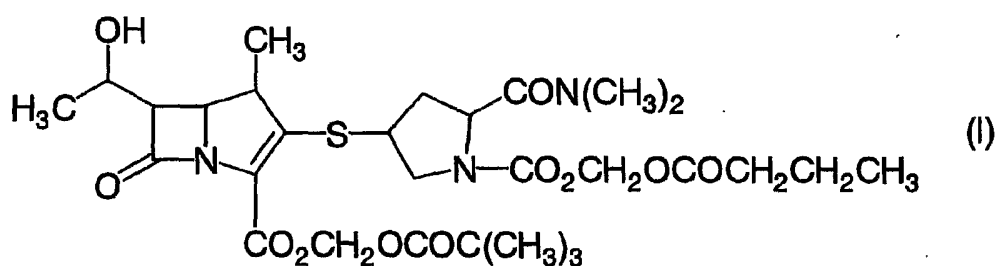
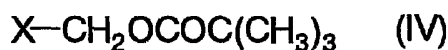
化合物（I'）、例えば化合物（I）は、以下の製法またはこれに準じた方法により製造することができる。化合物（I'）に含まれる他の化合物についても、以下の化合物（I）の製法に準じた方法により製造することができる。



工程1



工程2



- 〔式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシおよびブタンスルホニルオキシ等のアルカンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシおよびトリルスルホニルオキシ等のアリールスルホニルオキシ基等の脱離基を表し、Yは塩素原子、イミダゾール-1-イル、p-ニトロフェニルオキシおよび2-フェニルアセトニトリル-2-イル-イミノオキシ基等の脱離基を表す。〕

工程 1

化合物（I I - 2）は、反応を阻害しない溶媒（例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、酢酸エチル、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等、またはこれらの混合物）中にて、化合物

- 5 （I I - 1）またはその塩を、化合物（I I I）と反応させることにより得られる。化合物（I I I）の使用量は、化合物（I I - 1）1モルに対して、通常約1～5モル、好ましくは約1～2モルである。尚、化合物（I I - 1）は、例えば、特公昭63-55514号公報等に記載の方法により得られる。

- 10 化合物（I I - 1）の塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ピリジン塩等が挙げられる。

- 15 工程1の反応は、塩基の存在下においても行うことができる。使用される塩基としては特に限定はないが、好ましくは炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

工程1の反応温度は特に限定はされないが、副反応を抑えるために比較的低温で行うのが望ましく、通常は-30～40℃、好ましくは-10～10℃で行われる。反応時間は主に反応温度、反応試薬の種類等によって異なるが、通常30分～10数時間である。

## 20 工程2

- 25 化合物（I）は、反応を阻害しない溶媒（例えば、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、ベンゼン、酢酸エチル、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等、またはこれらの混合物）中にて、化合物（I I - 2）またはその塩を、好ましくは塩基の存在下、化合物（I V）と反応させることにより得られる。化合物（I V）の使用量は、化合物（I I - 2）1モルに対して、通常約1～5モル、好ましくは約1～2モルである。

工程2の反応は、化合物（I I - 2）が塩の形態ではない場合、塩基の存在下で行う。使用される塩基としては特に限定はないが、好ましくは炭酸水素ナトリ

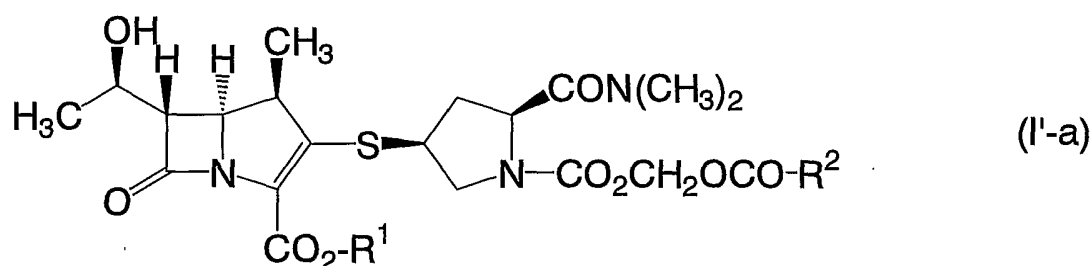
ウム、炭酸カリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物（I I - 2）1モルに対して、通常約1～5モル、好ましくは約1～2モルである。

5 工程2の反応温度は特に限定はされないが、副反応を抑えるために比較的低温で行うのが望ましく、通常は-30～40℃、好ましくは-10～10℃で行われる。反応時間は主に反応温度、反応試薬の種類等によって異なるが、通常30分～10数時間である。

10 化合物（I I - 2）の塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ピリジン塩等が挙げられる。

化合物（I' ）、例えば（I）は、必要に応じて常法、例えば、再結晶法、分取用薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー等によって精製することができる。

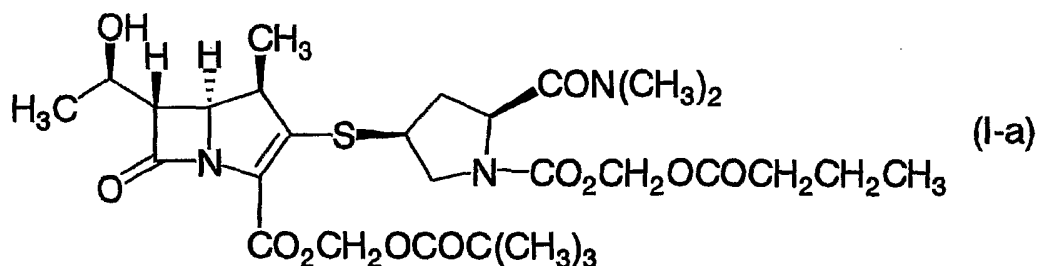
好ましい立体配置を有する化合物（I' ）は、以下の式（I' - a）：



〔式中、各記号は上記と同義である。〕

で表される化合物である。

好ましい立体配置を有する化合物（I）は、以下の式（I - a）：



で表される化合物、即ち、ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [(3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレートである。

化合物(I')は、経口投与することによって速やかに血中へ吸収されて、その代謝物として上記の式(II-1)で表されるカルバペネム化合物となり、高い血中濃度を示す。即ち、化合物(I')は消化管からの吸収性に優れ、カルバペネム化合物(特にメロペネム)のプロドラッグとして有用である。

従って、化合物(I')を含有する感染症予防・治療剤は、経口投与によって上述の通り優れた作用を有するものであり、通常は経口剤として投与される。

当該感染症予防・治療剤は、自体公知の手段に従って医薬用賦形剤で希釈することにより製造することができる。賦形剤としては、例えば、デンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等が使用される。

当該感染症予防・治療剤には、所望によりさらに他の添加剤を配合してもよく、例えば結合剤(例えばデンプン、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、結晶セルロース等)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等)、崩壊剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク等)等が好ましい添加剤として挙げられる。諸成分を混合した後、混合物を自体公知の手段に従い、例えば、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ等経口投与に適した剤型に製剤化することによって、経口投与用の感染症予防・治療剤が製造される。

本発明の化合物(I')は、哺乳動物(ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスターなど)における感染症(特に、細菌感染症)の予防および/または治療に有用である。感染症としては、化膿性疾患、呼吸器感染症、胆道感染症、尿路感染症などが挙げられる。

化合物(I')特に(I)の投与量は、投与対象、症状、その他によって異なるが、例えば成人の化膿性疾患に対して投与する場合は、例えば1回量約1~4

0 mg/kg 体重程度（好ましくは 1 回量約 1～10 mg/kg 体重程度）を 1 日 1～4 回程度経口投与する。

本発明の化合物（I'）は、従来提案されている経口投与用カルバペネム化合物よりも少ない投与量で、優れた抗菌作用を体内で発揮することができる。

- 5      また、化合物（I'）は、他の抗菌活性物質、例えば抗菌剤（ペニシリン類、アミノグリコシド類、セファロスポリン類等）または細菌感染による全身的な症状の治療薬（解熱剤、鎮痛剤、消炎剤等）と併用してもよい。

### 実施例

次に実施例を挙げて本発明化合物の物性および製造法を具体的に説明するが、

- 10    本発明はこれらによって限定されるものではない。

#### 実施例 1

- 15    ピバロイルオキシメチル（1R, 5S, 6S）-2-[（3S, 5S）-（5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル）ピロリジン-3-イルチオ]-6-[（1R）-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

- 20    （1R, 5S, 6S）-2-[（3S, 5S）-5-N, N-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イルチオ]-6-[（1R）-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム 21.1 g を N, N-ジメチルホルムアミド 80 ml に懸濁し、5℃にて、ブチリルオキシメチル p-ニトロフェニルカーボネート 16.3 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

再度、反応液を 5℃に冷却し、ピバロイルオキシメチルヨウダイド 21.4 g を加え、室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチル 400 ml を加え、5%食塩水 400 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

- 25    減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固形物を酢酸エチル 40 ml に溶解した。さらにイソプロピルエーテル 60 ml を加え、1 時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、表題化合物 19.7 g を得た。

IR (Nujol, cm<sup>-1</sup>): 3395, 1794, 1753, 1728, 1636

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.94 (3H, t), 1.22 (9H, s), 1.26 (3H, d), 1.33 (3H, d), 1.65 (2H, m), 2.34 (2H, t), 1.7~2.8 (3H, m), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.71 (1H, m), 5.6~5.8 (2H, m), 5.89 (2H, ABq).

## 5 実施例 2

1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) -  
2-[(3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-イソブ  
チリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] -6-  
[(1R) -1-ヒドロキシエチル] -1-メチルカルバペン-2-エム-3-  
カルボキシレート

(1R, 5S, 6S) -2-[(3S, 5S) -5-N, N-ジメチルアミノ  
カルボニルピロリジン-3-イルチオ] -6-[(1R) -1-ヒドロキシエチ  
ル] -1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム 1.06 g を  
N, N-ジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、5°Cにて、イソブチリルオキシ  
メチル p-ニトロフェニルカーボネート 813 mg を加え、室温にて1時間攪拌し  
た。

再度、反応液を 5°C に冷却し、1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメ  
チルヨウダイド 1.42 g を加え、室温にて1時間攪拌後、酢酸エチル 50 ml を加  
え、5%食塩水 50 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて  
精製し、得られた固形物を酢酸エチル 2.5 ml に溶解した。さらにイソプロピル  
エーテル 5.5 ml を加え、1時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、表題化合物  
1.22 g を得た。

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 1759, 1724, 1651

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.91 (6H, t), 1.17 (6H, d), 1.25 (3H, d), 1.33 (3H, d), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.5~4.8 (2H, m), 5.6~6.0 (4H, m).

## 実施例 3

1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) -  
 2-[(3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリ  
 ルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] -6-[(1  
 R) -1-ヒドロキシエチル] -1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボ  
 5 キシレート

(1R, 5S, 6S) -2-[(3S, 5S) -5-N, N-ジメチルアミノ  
 カルボニルピロリジン-3-イルチオ] -6-[(1R) -1-ヒドロキシエチ  
 ル] -1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム 1.06 g を  
 N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に懸濁し、5°Cにて、ブチリルオキシメチ  
 10 ル p-ニトロフェニルカーボネート 813 mg を加え、室温にて1時間攪拌した。

再度、反応液を 5°C に冷却し、1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメ  
 チルヨウダイド 1.47 g を加え、室温にて1時間攪拌後、酢酸エチル 100 ml を  
 加え、5%食塩水 50 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて  
 15 精製し、得られた固形物を酢酸エチル 5 ml に溶解した。さらにイソプロピルエ  
 ーテル 20 ml を加え、1時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、表題化合物 1.02  
 g を得た。

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1761, 1722, 1651

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.92 (6H, t), 0.94 (3H, t), 1.26 (3H, d), 1.33  
 20 (3H, d), 1.63 (4H, qui), 2.34 (2H, t), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H,  
 m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.5~4.8 (2H, m), 5.6~6.0 (4H, m).

#### 実施例 4

1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) -  
 2-[(3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-プロピ  
 25 オニルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] -6-  
 [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -1-メチルカルバペン-2-エム-3-  
 カルボキシレート

(1R, 5S, 6S) -2-[(3S, 5S) -5-N, N-ジメチルアミノ  
 カルボニルピロリジン-3-イルチオ] -6-[(1R) -1-ヒドロキシエチ

ル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム 1.06 g を N, N - ジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、5°C にて、プロピオニルオキシメチル p - ニトロフェニルカーボネート 773 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

- 5 再度、反応液を 5°C に冷却し、1 - エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチルヨウダイド 1.42 g を加え、室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチル 100 ml を加え、5% 食塩水 100 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固形物を酢酸エチル 4 ml に溶解した。さらにイソプロピルエ

- 10 ーテル 20 ml を加え、析出した結晶をろ取し、表題化合物 1.13 g を得た。

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 1761, 1717, 1653

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.92 (6H, t), 1.14 (3H, t), 1.26 (3H, d), 1.33 (3H, d), 1.64 (4H, qui), 2.39 (2H, q), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.6~4.8 (2H, m), 5.6~6.0 (4H, m).

## 15 実施例 5

1 - (1 - エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - (5 - N, N - ジメチルアミノカルボニル - 1 - イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

- 20 (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - 5 - N, N - ジメチルアミノカルボニルピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム 1.06 g を N, N - ジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、5°C にて、イソブチリルオキシメチル p - ニトロフェニルカーボネート 813 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

再度、反応液を 5°C に冷却し、1 - (1 - エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチルヨウダイド 1.49 g を加え、室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチル 100 ml を加え、5% 食塩水 50 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固形物を酢酸エチル 5 ml に溶解した。さらにイソプロピルエーテル 20 ml を加え、析出した粉末をろ取し、表題化合物 810 mg を得た。

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 1755, 1728, 1651

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.91 (6H, t), 1.18 (6H, d), 1.26 (3H, d), 1.33 (3H, d), 1.5~1.7 (4H, m), 1.58, 1.59 (3H, d), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.5~4.8 (2H, m), 5.6~5.8 (2H, m), 6.86 (1H, q).

#### 実施例 6

- 10 1 - (1 - エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - (5 - N, N - ジメチルアミノカルボニル - 1 - ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート
- 15 (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - 5 - N, N - ジメチルアミノカルボニルピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム 1.06 g を N, N - ジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、5°C にて、ブチリルオキシメチル p - ニトロフェニルカーボネート 813 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。
- 20 再度、反応液を 5°C に冷却し、1 - (1 - エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチルヨウダイド 1.49 g を加え、室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチル 100 ml を加え、5% 食塩水 50 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固形物を酢酸エチル 5 ml に溶解した。さらにイソプロピルエー

- 25 ーテル 20 ml を加え、析出した粉末をろ取し、表題化合物 650 mg を得た。
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.91, 0.92 (6H, t), 0.94 (3H, t), 1.25 (3H, d), 1.33 (3H, d), 1.58 (3H, d), 2.34 (2H, t), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.5~4.8 (2H, m), 5.6~5.8 (2H, m), 6.86 (1H, q).

## 実施例 7

1- (1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル (1R, 5S, 6S) - 2- [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] -  
 5 6- [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6S) - 2- [ (3S, 5S) - 5-N, N-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イルチオ] - 6- [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム 1.06 g を  
 10 N, N-ジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、5℃にて、プロピオニルオキシメチル p-ニトロフェニルカーボネート 773 mg を加え、室温にて1時間攪拌した。

再度、反応液を 5℃に冷却し、1- (1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチルヨウダイド 1.49 g を加え、室温にて1時間攪拌後、酢酸エチル  
 15 100 ml を加え、5%食塩水 50 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固形物を酢酸エチル 5 ml に溶解した。さらにイソプロピルエーテル 20 ml を加え、析出した粉末をろ取し、表題化合物 790 mg を得た。

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 1759, 1728, 1651

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.91 (6H, t), 1.14 (3H, d), 1.26 (3H, d), 1.33 (3H, d), 1.59, 1.60 (3H, d), 2.39 (2H, q), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.5~4.8 (2H, m), 5.6~5.8 (2H, m), 6.86(1H, q).

## 実施例 8

25 シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2- [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6- [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート

(1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - 5 - N, N - ジメチルアミノカルボニルピロリジン - 3 - イルチオ ] - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム 1.06 g を N, N - ジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、5°C にて、イソブチリルオキシメチル p - ニトロフェニルカーボネート 813 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

再度、反応液を 5°C に冷却し、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル ヨーダイド 1.48 g を加え、室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチル 100 ml を加え、5% 食塩水 50 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

10 減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固形物を酢酸エチル 5 ml に溶解した。さらにイソプロピルエーテル 20 ml を加え、析出した粉末をろ取し、表題化合物 1.19 g を得た。

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 1796, 1751, 1728, 1638

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.18 (6H, d), 1.0~2.1 (11H, m), 1.26 (3H, d),  
15 1.33 (3H, d), 2.4~2.9 (2H, m), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.6~4.8 (2H, m), 5.6~6.0 (4H, m).

#### 実施例 9

シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - (5 - N, N - ジメチルアミノカルボニル - 1 - ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イルチオ ] - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

(1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - 5 - N, N - ジメチルアミノカルボニルピロリジン - 3 - イルチオ ] - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム 1.06 g を N, N - ジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、5°C にて、ブチリルオキシメチル p - ニトロフェニルカーボネート 813 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

再度、反応液を 5°C に冷却し、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル  
 ヨーダイド 1.64 g を加え、室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチル 100 ml を加え、  
 5%食塩水 50 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて  
 5 精製し、得られた固形物を酢酸エチル 5 ml に溶解した。さらにイソプロピルエ  
 ーテル 20 ml を加え、析出した粉末をろ取し、表題化合物 1.10 g を得た。

IR (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1760, 1715, 1653

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.95 (3H, t), 1.1~2.2 (13H, m), 1.30 (3H, d),  
 1.34 (3H, d), 2.34 (2H, t), 2.5~2.9 (1H, m), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9  
 10 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.5~4.9 (2H, m), 5.6~5.9 (2H, m), 5.84,  
 5.92 (2H, ABq).

#### 実施例 10

シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 -  
 [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル - 1-イソブチリ  
 15 ルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3-イルチオ] - 6 - [ (1  
 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン - 2-エム - 3-カルボ  
 キシレート

(1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - 5-N, N-ジメチルアミノ  
 カルボニルピロリジン - 3-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチ  
 20 ル] - 1-メチルカルバペン - 2-エム - 3-カルボン酸ナトリウム 1.06 g を  
 N, N-ジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、5°C にて、イソブチリルオキシ  
 メチル p-ニトロフェニルカーボネート 813 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌し  
 た。

再度、反応液を 5°C に冷却し、シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル  
 25 ヨーダイド 1.45 g を加え、室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチル 100 ml を加え、  
 5%食塩水 50 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。

減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて  
 精製し、得られた固形物を酢酸エチル 5 ml に溶解した。さらにイソプロピルエ  
 ーテル 20 ml を加え、析出した粉末をろ取し、表題化合物 1.01 g を得た。

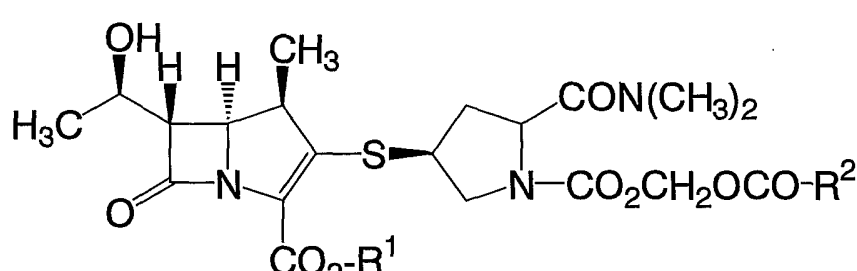
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.18 (6H, d), 1.0~2.1 (9H, m), 1.26 (3H, d), 1.33 (3H, d), 2.4~2.9 (2H, m), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.6~4.8 (2H, m), 5.6~6.0 (4H, m).

#### 実施例 1 1

- 5 シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - (5 - N, N - ジメチルアミノカルボニル - 1 - ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート
  - 10 (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - 5 - N, N - ジメチルアミノカルボニルピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウム 1.06 g を N, N - ジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、5°C にて、ブチリルオキシメチル p - ニトロフェニルカーボネート 813 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。
  - 15 再度、反応液を 5°C に冷却し、シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチルヨウダイド 1.45 g を加え、室温にて 1 時間攪拌後、酢酸エチル 100 ml を加え、5% 食塩水 50 ml にて洗浄し、無水芒硝にて乾燥した。
- 減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固形物を酢酸エチル 5 ml に溶解した。さらにイソプロピルエーテル 20 ml を加え、析出した粉末をろ取し、表題化合物 0.95 g を得た。
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.95 (3H, t), 1.1~2.2 (11H, m), 1.30 (3H, d), 1.34 (3H, d), 2.34 (2H, t), 2.5~2.9 (1H, m), 2.9~3.2 (6H), 3.1~3.9 (4H, m), 3.9~4.4 (3H, m), 4.5~4.9 (2H, m), 5.6~6.0 (4H, m).

実施例 1 ~ 1 1 で得られた化合物の化学構造式を表 1 に示す。

[表 1]

|  |                                                                                                     |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 実施例<br>NO                                                                          | R <sub>1</sub>                                                                                      | R <sub>2</sub>                       |
| 1                                                                                  | $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$                                                            | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 2                                                                                  | $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$                                         | $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$          |
| 3                                                                                  | $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$                                         | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 4                                                                                  | $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$                                         | $-\text{CH}_2\text{CH}_3$            |
| 5                                                                                  | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHOCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ | $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$          |
| 6                                                                                  | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHOCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 7                                                                                  | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CHOCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ | $-\text{CH}_2\text{CH}_3$            |
| 8                                                                                  | $-\text{CH}_2\text{OCO}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$                                                  | $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$          |
| 9                                                                                  | $-\text{CH}_2\text{OCO}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$                                                  | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 10                                                                                 | $-\text{CH}_2\text{OCO}_2-\text{C}_5\text{H}_9$                                                     | $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$          |
| 11                                                                                 | $-\text{CH}_2\text{OCO}_2-\text{C}_5\text{H}_9$                                                     | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |

## 実験例

次に本発明化合物の優れた性質を明らかにするために、以下のようにして経口

## 5 吸収実験を行った。

## 実験例 1

酵素阻害剤（シラスタチン）50 mg/kg を前投与したラット（一群3匹）に、本発明化合物（実施例1の化合物）20 mg/kg を経口投与した。加水分解により生成されたメロペネムの、0.125、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0 および 3.0 時間後における各血漿中濃度を、HPLC法で測定し、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）を求めた。結果を表2に示す。

[表2]

| 試験<br>化合物 | 平均血漿中濃度 (μg/ml) |         |        |        |        |        |        | AUC <sub>0-3hr</sub><br>(μg·hr/ml) |
|-----------|-----------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------------------------|
|           | 0.125 hr        | 0.25 hr | 0.5 hr | 1.0 hr | 1.5 hr | 2.0 hr | 3.0 hr |                                    |
| 実施例<br>1  | 0.62            | 1.31    | 2.31   | 2.59   | 2.27   | 1.56   | 0.55   | 5.06                               |

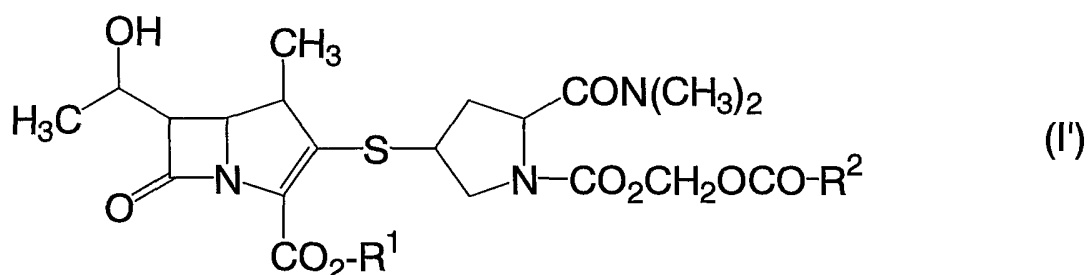
#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物（I'）は、従来提案されている経口投与用カルバペネム化合物に比べて経口投与による消化管吸収性に優れ、かつ生体内で生成する活性体が幅広い菌種に対して十分な抗菌性を示すものであり、感染症（特に、細菌感染症）の予防・治療に極めて有用である。

本出願は、日本で出願された特願2001-150874を基礎をしており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

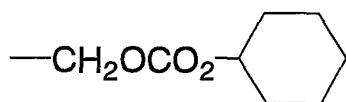
## 請求の範囲

1. 式 (I') :

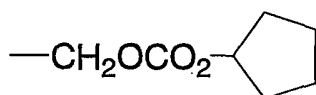


[式中、 $R^1$ は、 $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、

5  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、



または、



を示し、

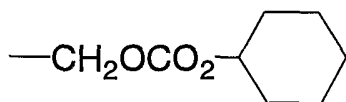
10  $R^2$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。

但し、(i)  $R^1$ が $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ のとき、 $R^2$ は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、

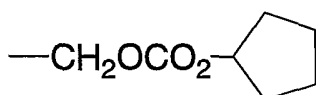
(ii)  $R^1$ が $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCO}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ のとき、 $R^2$ は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または

15  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、

(iii)  $R^1$ が



または、



20 のとき、 $R^2$ は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。]  
で表されるカルバペネム化合物。

2. ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、
- 5 1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、
- 10 1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、
- 15 1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、
- 20 1- (1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、
- 25 1- (1-エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート、

1 - (1 - エチルプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - (5 - N, N - ジメチルアミノカルボニル - 1 - プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート、

シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - (5 - N, N - ジメチルアミノカルボニル - 1 - イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート、

シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - (5 - N, N - ジメチルアミノカルボニル - 1 - ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート、

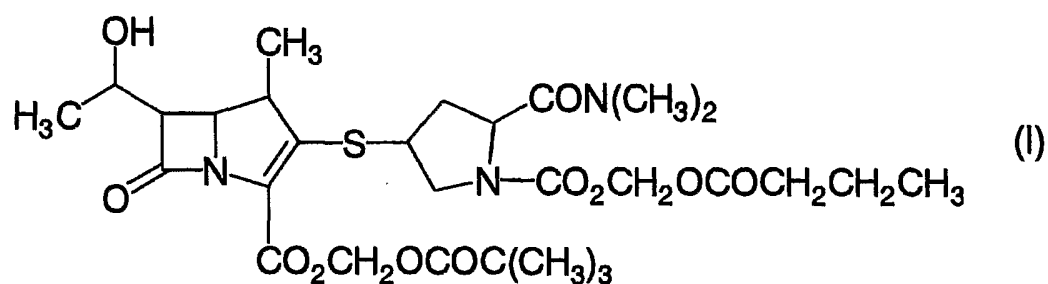
シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - (5 - N, N - ジメチルアミノカルボニル - 1 - イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレートまたは、

シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル (1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (3 S, 5 S) - (5 - N, N - ジメチルアミノカルボニル - 1 - ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イルチオ] - 6 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレートである請求項 1 記載の化合物。

3. 請求項 1 または 2 に記載の化合物を有効成分として含有する抗菌剤。

4. 経口投与用である請求項 3 記載の抗菌剤。

5. 式 (I) :



で表されるカルバペネム化合物。

6. ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (3S, 5S) - (5-N, N-ジメチルアミノカルボニル-1-ブチリルオキシメチルオキシカルボニル) ピロリジン-3-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシレートである請求項5記載の化合物。
7. 請求項5または6に記載の化合物を有効成分として含有する抗菌剤。
8. 経口投与用である請求項7記載の抗菌剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04767

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D477/20, A61K31/407, 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<sup>7</sup> C07D477/20, A61K31/407

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), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (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 2000-344774 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.),<br>12 December, 2000 (12.12.00),<br>Par. Nos. [0049], [0018], [0027]<br>(Family: none)                                                                                            | 1-8                   |
| X         | WO 99/57121 A1 (Kyoto Pharmaceutical Industries,<br>Ltd.),<br>11 November, 1999 (11.11.99),<br>Claims; examples<br>& JP 2000-344772 A2 & JP 2000-344773 A2<br>& CA 2330641 A & AU 9936272 A1<br>& BR 9910098 A & EP 1078927 A1 | 1-8                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 August, 2002 (01.08.02)

Date of mailing of the international search report  
20 August, 2002 (20.08.02)

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<sup>7</sup> C07D477/20, A61K31/407, 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<sup>7</sup> C07D477/20, A61K31/407

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), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| X               | JP 2000-344774 A (明治製菓株式会社) 2000.12.12, 【0049】, 【0018】, 【0027】 (ファミリーなし)                                                                               | 1-8              |
| X               | WO 99/57121 A1 (京都薬品工業株式会社) 1999.11.11, 請求の範囲, 実施例 & JP2000-344772 A2 & JP2000-344773 A2 & CA 2330641 A & AU 9936272 A1 & BR 9910098 A & EP 1078927 A1 | 1-8              |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.08.02

国際調査報告の発送日

20.08.02

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)

富永 保

4 P

3124

電話番号 03-3581-1101 内線 3492