

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4667542号

(P4667542)

(45) 発行日 平成23年4月13日(2011.4.13)

(24) 登録日 平成23年1月21日(2011.1.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 477/00 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 3 4

A 6 1 K 31/425 (2006.01)

A 6 1 K 31/425

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

請求項の数 1 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願平9-521917

(86) (22) 出願日 平成8年12月4日(1996.12.4)

(65) 公表番号 特表平11-504039

(43) 公表日 平成11年4月6日(1999.4.6)

(86) 国際出願番号 PCT/JP1996/003540

(87) 国際公開番号 W01997/021712

(87) 国際公開日 平成9年6月19日(1997.6.19)

審査請求日 平成15年10月27日(2003.10.27)

審査番号 不服2008-9850(P2008-9850/J1)

審査請求日 平成20年4月18日(2008.4.18)

(31) 優先権主張番号 7/345076

(32) 優先日 平成7年12月8日(1995.12.8)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000204343

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3丁目22番7号 新

宿文化クイントビル

(74) 代理人 100083301

弁理士 草間 攻

(72) 発明者 阿部 隆夫

埼玉県坂戸市仲町26番地17

(72) 発明者 熊谷 年夫

埼玉県川越市小仙波町3-15-27

合議体

審判長 川上 美秀

審判官 内藤 伸一

審判官 森井 隆信

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルバペネム-3-カルボン酸エステル誘導体

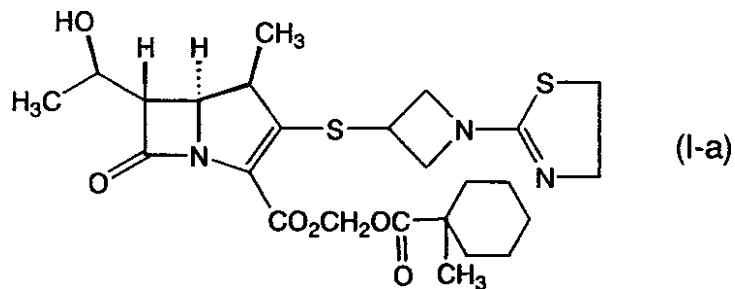
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

粉末X線回折図形において、下記の特徴的ピーク；

2 θ	d - 面間隔 (Å)	強度値	強度 (I / I ₀)
9.360	9.44080	3969	50
11.24	7.86561	440	6
11.840	7.46832	586	8
13.520	6.54385	3315	42
14.140	6.25828	527	7
15.220	5.81654	1812	23
15.980	5.54158	6132	77
16.880	5.24809	2179	28
17.340	5.10989	8066	100
18.100	4.89701	1666	21
19.200	4.61886	1097	14
19.980	4.44027	3777	47
21.120	4.20310	1201	15
22.100	4.01888	1550	20
22.620	3.92765	2611	33
23.640	3.76045	1137	15
24.100	3.68970	785	10
25.320	3.51462	1594	20
25.700	3.46350	1117	14
27.720	3.21553	931	12
28.060	3.17734	1446	18
30.680	2.91171	1234	16
31.180	2.86614	999	13

を有する式 (I-a) :



で示される (1-メチルシクロヘキサンカルボキシ) メチル (1R, 5S, 6R) - 2 - [(1 - (1, 3-チアゾリン-2-イル) アゼチジン-3-イル) チオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート の結晶。

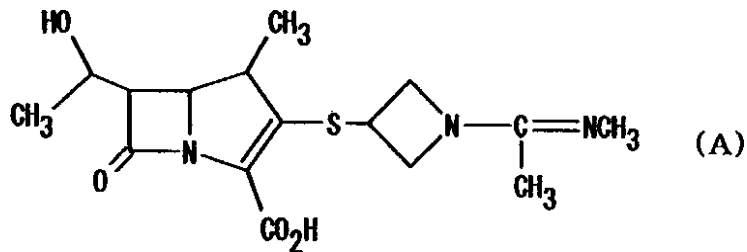
【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は経口投与可能なカルバペネム抗生物質に関し、更に詳細には、消化管を通して高度に吸収されうるカルバペネム-3-カルボン酸エステル誘導体に関する。

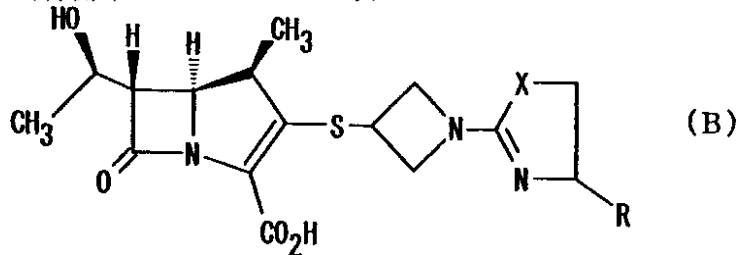
背景技術

これまでに、強力な抗菌活性を有する多くのカルバペネム化合物が提案されている。例えば、特開昭60-202886号は、2位に (N-メチルアセトイミドイル-アゼチジン-3-イル) チオ基を有する、下記式 (A) :



で示されるカルバペネム-3-カルボン酸誘導体を開示している。

本発明者らもまた、1位にβ-配置で導入されたメチル基を有し、そして2位側鎖に（1-ヘテロシクリル-アゼチジン-3-イル）チオ基を有する、下記式（B）で示されるカルバペネム誘導体であって、高度な抗菌活性と、強力なβ-ラクタマーゼ阻害作用ならびに腎デヒドロペプチダーゼに対する改善された耐性を示すカルバペネム誘導体を開示した（特開平8-53453号）：

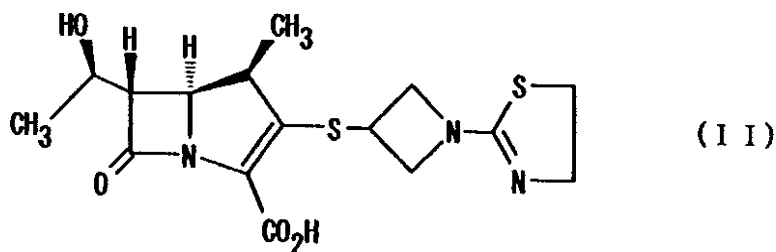


しかしながら、消化管からの乏しい吸収性ゆえに、上記式（A）及び（B）の化合物を含めて、これまでに提案されたカルバペネム化合物のほとんどは、临床上、注射剤としてのみ投与可能と考えられている。

しかしながら臨床の現場においては、治療目的や患者サイドの事情に鑑み、適した投与経路をケースバイケースで選択し得ることが望ましい。注射剤と比較するに、経口剤は容易かつ簡便に投与でき、在宅投与が可能であることから、特に好ましく临床上極めて有用である。したがって、幅広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌活性を有する経口投与可能なカルバペネム化合物の開発が強く望まれている。

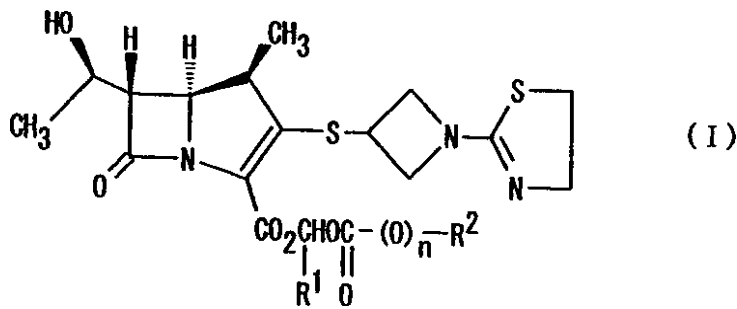
発明の開示

広範な研究により、本発明者らは、式（B）で示される化合物のひとつで、Rが水素原子でありXが硫黄原子である下記式（I I）：



で示される化合物の3位のカルボキシル基をエステル化することによって製造されるエステル誘導体が消化管を通して高度に吸収されうること、また当該エステル誘導体は体内で速やかに加水分解されることにより再び上記式（I I）の化合物に変換されることを見出した。その結果、本発明者らは、当該エステル誘導体が式（I I）の化合物のプロドラッグとして、経口的に投与しうる临床上優れた抗生物質となり得ることを見出した。

したがって、本発明は下記式（I）：



式中、 R^1 は、水素原子又は低級アルキル基であり；

R^2 は、更に低級アルキル基で置換されていてもよい4個ないし7個の炭素原子を有するシクロアルキル基で置換されていてもよいアルキル基であり、または、低級アルキル基で置換されていてもよい4個ないし7個の炭素原子を有するシクロアルキル基であり；

n は0又は1である、

で示される(1R, 5S, 6S)-2-[(1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸エステル誘導体を提供するものである。

より具体的には、本発明は式(I)の化合物であって、式中、

R^1 が水素原子である；

R^1 が低級アルキル基である；

R^2 がアルキル基である；

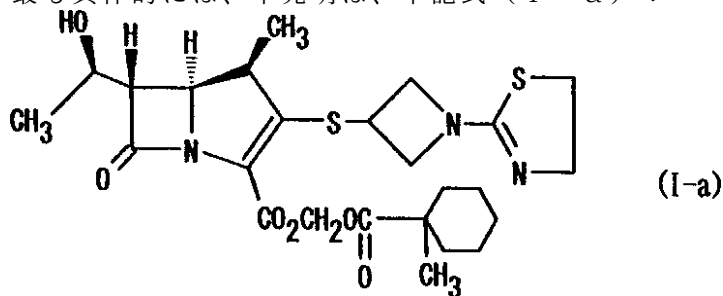
R^2 が更に低級アルキル基で置換されていてもよい4個ないし7個の炭素原子を有するシクロアルキル基で置換されているアルキル基である；

R^2 が低級アルキル基で置換されていてもよい4個ないし7個の炭素原子を有するシクロアルキル基である；

n が0である； または、

n が1である、各化合物を提供する。

最も具体的には、本発明は、下記式(I-a)：



で示される(1-メチルシクロヘキサンカルボキシ)メチル(1R, 5S, 6s)-2-[(1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレートを提供する。

式(I-a)の化合物は物理的安定性および化学的安定性に優れ、経口投与した際の消化管からの吸収性が高い。本化合物は体内で速やかに加水分解されて式(II)の活性化化合物に変換された結果、強力な抗菌活性を示す。したがってその有用性はこれまでに提案されてきた他のカルバペネム抗生物質に対し優れている。

以下に本発明を更に詳細に説明する。

本明細書および請求の範囲において、基または化合物を修飾すべく用いられる「低級」なる語は、この語が付された基または化合物が1個ないし7個の、好ましくは1個ないし4個の炭素原子を有することを意味する。

「アルキル基」なる語は、1個ないし20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、 n -ヘキシル

10

20

30

40

50

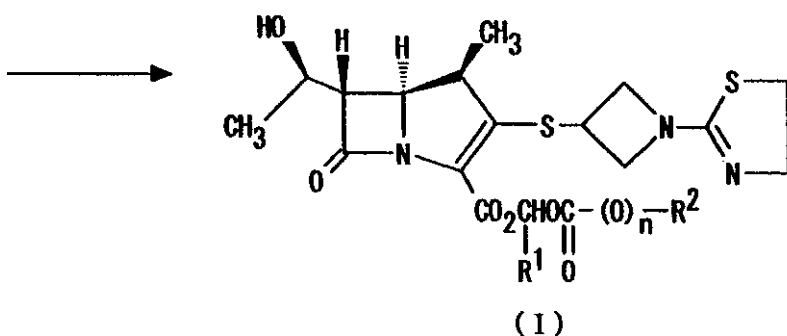
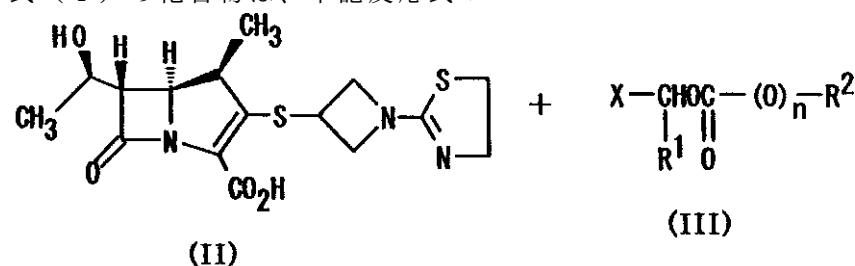
、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノナニル、デカニル、ペンタデカニル、エイコサニル等を意味する。

「低級アルキル基」なる語は、1個ないし7個の、好ましくは1個ないし4個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルが含まれる。

「4個ないし7個の炭素原子を有するシクロアルキル基」なる語は、4個ないし7個の環炭素原子を有する飽和単環式炭化水素基を意味する。その例には、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが含まれ、その中でもシクロペンチルとシクロヘキシルが好ましい。これらのシクロアルキル基は、上述した低級アルキル基、例えばメチル、エチル等によって置換されていてもよい。

本発明の化合物がその3位側鎖に不斉炭素原子を有する場合には、光学的に活性な原料を用いることにより異性体を立体選択的に得ることができ、また、その立体異性体混合物から各異性体を通常的手段により単離することができる。したがって、これらの立体異性体混合物のみならず、各異性体それ自体もまた本発明の化合物に包含されるべきものである。

式(I)の化合物は、下記反応式：



式中、Xはハロゲン原子であり、 R^1 、 R^2 及びnは前記定義のとおりである、によって製造することができる。

「ハロゲン原子」としては、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素原子等を挙げることができ、中でも塩素、ヨウ素、臭素原子が好ましい。

式(I)の化合物と式(II)の化合物との反応は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類；ジクロルメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；N,N-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等から選択される不活性な溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド中で、適当な塩基及び第四級アンモニウム塩の存在下に実施することができる。

上記反応に用いられる塩基の例として、水素化リチウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン等が挙げられる。第四

級アンモニウム塩の例としては、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド等が挙げられる。

上記反応において使用されるべき式 (I I I) の化合物の量は特に限定されるものではない。一般には、該化合物は式 (I I) の化合物 1 モルに対して約 1 ないし約 3 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルの割合で使用する事ができる。塩基および第四級アンモニウム塩の量も特に限定されず、使用する塩基および第四級アンモニウム塩の種類によって適宜変更することができる。一般には、それらは式 (I I) の化合物 1 モルに対してそれぞれ約 1 ないし約 3 モルの割合で使用する事ができる。反応温度は厳密に制限されるものでなく、広い範囲で変動させることができる。一般には約 -20℃ないし約 75℃の範囲とすることができる。反応は約 10 分間ないし数時間で終了させることができる。

上記の反応により式 (I) の化合物が提供される。必要に応じ反応混合物を、ろ過、デカンテーション、抽出、洗浄、溶媒留去、カラム又は薄層クロマトグラフィー、再結晶、蒸留、昇華といった通常の手段に付すことにより当該化合物を単離精製することができる。また、式 (I) の化合物は、有機酸又は無機酸を用いて薬剤学的に許容しうる酸付加塩とすることもできる。有機酸の例には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等の低級脂肪酸；コハク酸、クエン酸、酒石酸等の多塩基酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸；安息香酸、p-ニトロ安息香酸等の置換又は未置換の安息香酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の (ハロ) 低級アルキルスルホン酸；ベンゼンスルホン酸、p-ニトロベンゼンスルホン酸、p-ブロモベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸等の置換又は未置換のアリールスルホン酸；ジフェニルリン酸等の有機リン酸が含まれる。無機酸の例には、塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、ホウフッ化水素酸、過塩素酸、硝酸、リン酸が含まれる。

前記反応において出発原料として用いられる式 (I I) の化合物は新規化合物であり、後記製造例 6 に記載される方法に従って製造することができる。式 (I I I) の化合物については、それ自体既知の化合物を使用することができ、あるいは、後記製造例 1 ないし 5 に記載した方法に従い、既知の化合物から容易に製造することができる。

前述のように、本発明の提供する式 (I) のカルバペネム-3-カルボン酸エステル誘導体は、消化管からの吸収性が高いため経口投与が可能である。しかも、式 (I) の化合物が体内において速やかに式 (I I) の活性化合物に変換されることにより、その化合物が有する強力な抗菌活性を発揮することができる (後記抗菌試験結果参照)。したがって、式 (I) の化合物は、式 (I I) の化合物の経口投与を可能にするためのプロドラッグとして、臨床上極めて有用であることが期待される。

式 (I) の化合物は、その抗菌的有効量を含有する経口投与用組成物の形態で、人間またはその他の哺乳類に投与することができる。その投与量は患者の年齢、体重、症状、医師の診断等に応じて広い範囲にわたり変動することができる。成人に対する一般的な投与量範囲は、1 日当たり約 100 ないし約 3, 000 mg とすることができ、これを 1 日 1 回または数回に分けて投与することができる。

本発明の化合物を含有する経口投与用組成物は、医薬製剤、特に抗生物質製剤において慣用されている有機もしくは無機の担体又は希釈剤、例えば、でんぷん、乳糖、白糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等の賦形剤；アカシア、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等の結合剤；ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、水添植物油等の滑沢剤；加工でんぷん、カルシウムカルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤等の溶解補助剤等を用いて調製することができる。その組成物の製剤例としては、錠剤、コーティング剤、カプセル剤、トローチ剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ剤等の固体製剤、あるいはシロップ剤等の液体製剤が挙げられる。

本発明のカルバペネム化合物の製造につき、下記実施例によって更に詳細に説明する。し

10

20

30

40

50

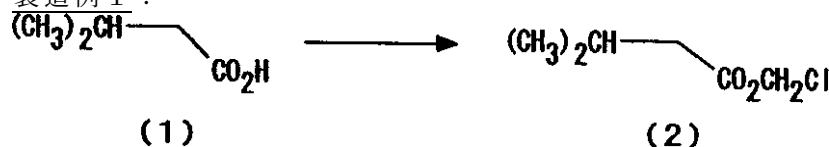
かしながら本発明は下記実施例に限定されるものではない。

実施例の記載において、以下の略号はそれぞれ個別の意味を有するべく使用される。

A c : アセチル基

P N B : p-ニトロベンジル基

製造例 1 :



イソ吉草酸 (1) 1.532 g、NaHCO₃ 5.04 g 及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム 0.518 g を水 50 ml 及びジクロロメタン 50 ml の混合溶液に溶解し、この混合物を氷冷した。そしてこの混合物にクロロメチルクロロスルホネート 3.025 g を加え、反応混合物を同温度にて 0.5 時間、そして室温にて 3 時間攪拌した。反応後、有機層を分液して飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：クロロホルム＝3：1）により精製して、イソバレリルオキシメチルクロライド [化合物 (2)] 1.38 g (60%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.989 (d, 6H, J = 6.59 Hz)、2.09 – 2.14 (m, 1H)、2.235 (d, 2H, J = 6.60 Hz)、5.692 (s, 2H)

製造例 2 :

製造例 1 と実質的に同様の方法により、以下の化合物を得た。

2-エチルブチリルオキシメチルクロライド [化合物 (3)]

収率 : 36%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.916 (t, 6H, J = 7.59 Hz)、1.51 – 1.73 (m, 4H)、2.23 – 2.33 (m, 1H)、5.730 (s, 2H)

n-オクタノイルオキシメチルクロライド [化合物 (4)]

収率 : 87%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.79 – 0.83 (m, 3H)、1.21 – 1.23 (m, 8H)、1.53 – 1.61 (m, 2H)、2.29 – 2.34 (m, 2H)、5.636 (s, 2H)

n-デカノイルオキシメチルクロライド [化合物 (5)]

収率 : 91%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.83 – 0.88 (m, 3H)、1.14 – 1.40 (m, 12H)、1.58 – 1.68 (m, 2H)、2.363 (t, 2H, J = 7.59 Hz)、5.681 (s, 2H)

シクロヘキシルアセトキシメチルクロライド [化合物 (6)]

収率 : 83%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.84 – 1.00 (m, 2H)、1.06 – 1.28 (m, 3H)、1.55 – 1.79 (m, 6H)、2.194 (d, 2H, J = 6.92 Hz)、5.632 (s, 2H)

(1-メチルシクロヘキサンカルボキシ)メチルクロライド [化合物 (7)]

収率 : 定量的

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14 – 1.67 (m, 8H)、1.198 (s, 3H)、2.02 – 2.08 (m, 2H)、5.736 (s, 2H)

4-メチルシクロヘキサンカルボキシメチルクロライド [化合物 (8)]

収率 : 定量的

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.895 (d, 0.9H, J = 6.60 Hz)、0.905 (d, 2.1H, J = 6.60 Hz)、1.42 – 1.80 (m, 7H)、1.96 – 2.05 (m, 2H)、2.22 – 2.37 (m, 0.3H)、2.53 – 2.67 (

m, 0.7 H)、5.701 (s, 0.6 H)、5.730 (s, 1.4 H)

製造例 3:

1-シクロヘキサンカルボキシエチルクロライド [化合物 (9)]

J. Antibiotics 39, 1329-1342 (1986) (吉村ら)の方法に従って化合物 (9)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19–1.75 (m, 8 H)、1.782 (d, 3 H, $J=5.94\text{ Hz}$)、1.79–1.96 (m, 2 H)、2.28–2.39 (m, 1 H)、6.547 (q, 1 H, $J=5.94\text{ Hz}$)

製造例 4:



10

(10)

(11)

n-ヘキサノール [化合物 (10)] 3.130 g 及びピリジン 2.42 g を無水ジクロロメタン 30 ml に溶解した混合溶液を -78°C に冷却した。この混合溶液に1-クロロエチルクロホルメート 4.289 g の無水ジクロロメタン 15 ml 溶液を1時間で滴下した。そして反応混合物を氷冷下で1.5時間、更に室温で15時間攪拌した。反応後、反応混合物に酢酸エチルを添加した。有機層を1 N 塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水の各々で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:クロロホルム=3:1) により精製して、1-(n-ヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルクロライド [化合物 (11)] 5.697 g (91%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.823 (t, 3 H, $J=6.60\text{ Hz}$)、1.16–1.49 (m, 6 H)、1.59–1.67 (m, 2 H)、1.763 (d, 3 H, $J=5.61\text{ Hz}$)、4.11–4.16 (m, 2 H)、6.362 (q, 1 H, $J=5.61\text{ Hz}$)

製造例 5:

製造例 4 と実質的に同様の方法により、以下の化合物を得た。

1-(n-オクチルオキシカルボニルオキシ)エチルクロライド [化合物 (12)]

収率: 94%

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.811 (t, 3 H, $J=6.60\text{ Hz}$)、1.21–1.33 (m, 10 H)、1.57–1.67 (m, 2 H)、1.763 (d, 3 H, $J=5.61\text{ Hz}$)、4.11–4.16 (m, 2 H)、6.362 (q, 1 H, $J=5.61\text{ Hz}$)

1-(n-デシルオキシカルボニルオキシ)エチルクロライド [化合物 (13)]

収率: 92%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.811 (t, 3 H, $J=6.93\text{ Hz}$)、1.06–1.25 (m, 14 H)、1.57–1.67 (m, 2 H)、1.763 (d, 3 H, $J=5.94\text{ Hz}$)、4.119 (q, 2 H, $J=6.60\text{ Hz}$)、6.362 (q, 1 H, $J=5.94\text{ Hz}$)

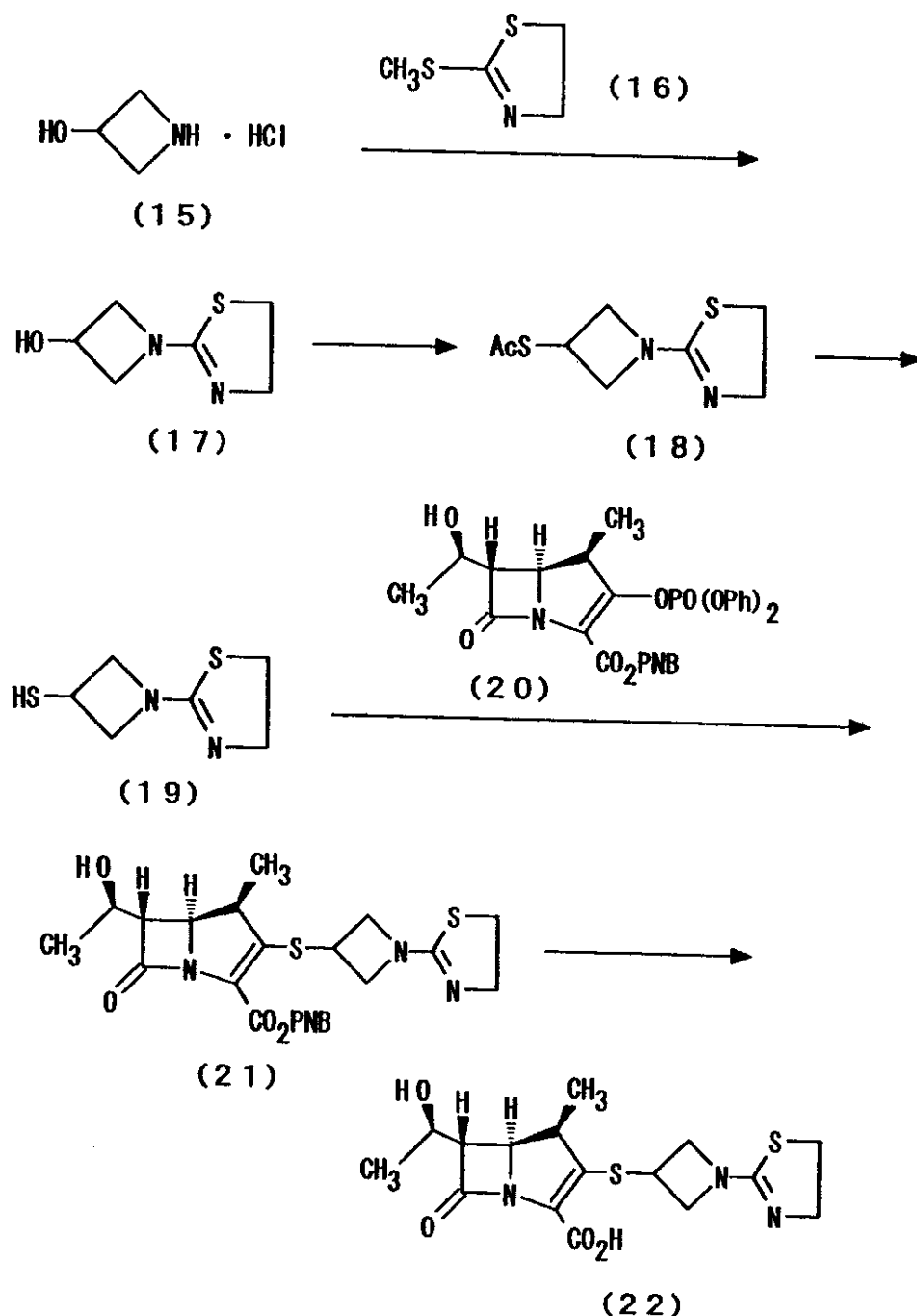
40

1-(n-ドデシルオキシカルボニルオキシ)エチルクロライド [化合物 (14)]

収率: 95%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.79–0.84 (m, 3 H)、1.19–1.48 (m, 18 H)、1.57–1.67 (m, 2 H)、1.764 (d, 3 H, $J=5.61\text{ Hz}$)、4.09–4.16 (m, 2 H)、6.33–6.40 (m, 1 H)

製造例 6:



(a) 3-ヒドロシアゼチジン・塩酸塩 [化合物 (15)] 109 mg のエタノール 5 ml 溶液に 2-メチルチオチアゾリン [化合物 (16)] 133 mg とナトリウムメトキシド (0.9 モル当量) との混合物を加え、その反応混合物を 8 時間還流した。溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をクロロホルムに溶解し飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄して、3-ヒドロキシー-1-(チアゾリン-2-イル)アゼチジン [化合物 (17)] を結晶として 119 mg (81.5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.356 (t, 2H, $J=7.26\text{ Hz}$)、3.70–4.00 (m, 4H)、4.211 (t, 2H, $J=8.21\text{ Hz}$)、4.622–4.705 (m, 1H)、4.971 (s, 1H)

(b) トリフェニルホスフィン (2 モル当量) とジエチルアゾジカルボキシレート (2 モル当量) との混合物のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、工程 (a) で得られた化合物 (17) 119 mg とチオ酢酸 (2 モル当量) との混合物を氷冷下添加し、反応混合物を同温度にて 1 時間、更に室温にて 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: エタノール = 19:1)

10

20

30

40

50

により精製して、3-アセチルチオ-1-(チアゾリン-2-イル)アゼチジン〔化合物(18)〕を107mg(65%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.333 (s, 3H)、3.352 (t, 2H, $J=7.26\text{ Hz}$)、3.885 (dd, 2H, $J=8.25\text{ Hz}$, 5.28 Hz)、4.012 (t, 2H, $J=7.26\text{ Hz}$)、4.250-4.374 (m, 1H)、4.426 (t, 2H, $J=8.25\text{ Hz}$)

(c) 工程(b)で得られた化合物(18) 862mgの無水メタノール20ml溶液に、窒素気流中氷冷下にて、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液770mgを加えた。そしてその反応混合物を同条件下で10分間攪拌した。反応後、反応混合物に2規定塩酸4mlを加え溶媒を減圧下留去して、粗製の3-メルカプト-1-(チアゾリン-2-イル)アゼチジン〔化合物(19)〕を得た。そして、その粗製の化合物(19)を無水アセトニトリル及びクロロホルムの混合溶液15mlに溶解し、これにp-ニトロベンジル (1R, 5R, 6S)-2-(ジフェニルフォスフォルオキシ)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート〔化合物(20)〕2430mgと、ジイソプロピルエチルアミン2.8mlを窒素気流中氷冷下にて加えた。反応混合物を同条件下にて2時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、分離した有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=1:2)により精製して、p-ニトロベンジル (1R, 5S, 6S)-2-[(1-(チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート〔化合物(21)〕を1339mg(化合物(18)からの収率65%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.235 (d, 3H, $J=7.26\text{ Hz}$)、1.349 (d, 3H, $J=6.27\text{ Hz}$)、3.160 (quintet, 1H, $J=7.26\text{ Hz}$)、3.265 (dd, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$, 6.26 Hz)、3.367 (t, 2H, $J=7.26\text{ Hz}$)、3.898-4.038 (m, 4H)、4.071-4.147 (m, 1H)、4.212-4.278 (m, 2H)、4.372 (2H, $J=7.92\text{ Hz}$)、5.255及び5.517 (ABd, 2H, $J=13.85\text{ Hz}$)、7.665 (d, 2H, $J=8.58\text{ Hz}$)、8.226 (d, 2H, $J=8.58\text{ Hz}$)

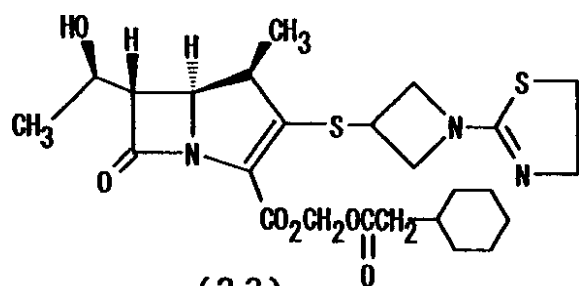
(d) 工程(c)で得られた化合物(21) 1339mgのテトラヒドロフラン20ml溶液に、0.38Mリン酸緩衝液(pH6.0) 60ml及び亜鉛末11.2gを加え、反応混合物を2時間激しく攪拌した。反応後、セライト(商品名)により不溶物を除去し、濾液を酢酸エチルで洗浄した。濾液のpHを5.5に調整した後濃縮し、得られた残渣をDiaion HP-40(三菱化成工業株式会社製)によるカラムクロマトグラフィー(5%イソプロピルアルコール-水)により精製して、(1R, 5S, 6S)-2-[(1-(チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸〔化合物(22)〕を630mg(収率:64%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.093 (d, 3H, $J=6.93\text{ Hz}$)、1.207 (d, 3H, $J=6.27\text{ Hz}$)、3.05-3.20 (m, 1H)、3.357 (dd, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$, 5.94 Hz)、3.558 (t, 2H, $J=7.26\text{ Hz}$)、3.920 (t, 2H, $J=7.26\text{ Hz}$)、4.00-4.20 (m, 5H)、4.20-4.30 (m, 1H)、4.60-4.70 (m, 1H)

IR (KBr): 1740, 1640, 1590 cm^{-1}

実施例1:

シクロヘキシルアセトキシメチル (1R, 5S, 6S)-2-[(1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート〔化合物(23)〕



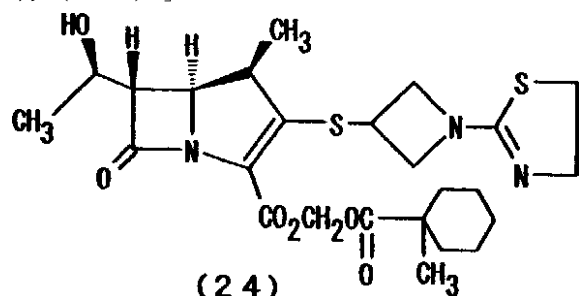
(23)

製造例 6 の工程 (d) で得られた化合物 (22) 1.917 g、トリエチルベンジルアンモニウム クロリド 2.278 g 及び製造例 2 で得られたシクロヘキシルアセトキシメチルクロリド [化合物 (6)] 1.90 g の混合溶液にジメチルホルムアミド 4.8 ml 及びトリエチルアミン 1.4 ml を加え、反応混合物を 45℃ で 4 時間攪拌した。反応後、反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和重曹水及び水で洗浄した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-アセトン) により精製して、化合物 (23) 2.044 g (収率: 76%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.81–1.00 (m, 2H)、1.00–1.26 (m, 3H)、1.150 (d, 3H, J=7.25 Hz)、1.249 (d, 3H, J=6.27 Hz)、1.55–1.80 (m, 6H)、2.185 (d, 2H, J=6.93 Hz)、3.099 (quint., 1H, J=7.25 Hz)、3.149 (dd, 1H, J=2.31 Hz, 6.93 Hz)、3.76 (brs, 1H)、3.305 (t, 2H, J=7.59 Hz)、3.87–3.91 (m, 2H)、3.936 (t, 2H, J=7.59 Hz)、4.04–4.16 (m, 3H)、4.30–4.37 (m, 2H)、5.793 (d, 1H, J=5.61 Hz)、5.848 (d, 1H, J=5.61 Hz)

実施例 2:

(1-メチルシクロヘキサンカルボキシ) メチル (1R, 5S, 6S) -2- [(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル) アゼチジン-3-イル) チオ] -6- [(R) -1-ヒドロキシエチル] -1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物 (24)]



(24)

製造例 6 の工程 (d) で得られた化合物 (22) · 4H₂O 4.45 g、トリエチルベンジルアンモニウム クロリド 4.56 g 及び製造例 2 で得られた (1-メチル-シクロヘキサンカルボキシ) メチルクロリド [化合物 (7)] 3.80 g をジメチルホルムアミド 9.4 ml に溶解した混合溶液にジイソプロピルエチルアミン 4.4 ml を加え、反応混合物を 45℃ で 4 時間攪拌した。反応後、反応混合物に氷冷下酢酸エチルを加え、そして 1 モルのクエン酸溶液を加えて pH を 4 に調整した。水層に酢酸エチルを加え、そして KHC₃O₃ を加えて pH を 7.6 に調整した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-アセトン) により精製して、化合物 (24) 9.47 g (収率: 88%) をアモルファスとして得た。

結晶化合物 (24):

上記方法により得られたアモルファス状の化合物 (24) 1.0 g にアセトニトリル 5 ml を加え、得られた混合物を 1 時間攪拌した。攪拌するうち該混合物は均一になり、結晶

が析出した。その結晶を収集して少量のアセトニトリルで洗浄し、そして室温にて真空乾燥することにより、結晶化合物(24) 0.56 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13–1.54 (m, 8H)、1.186 (s, 3H)、1.221 (d, 3H, $J=7.26\text{ Hz}$)、1.333 (d, 3H, $J=6.27\text{ Hz}$)、2.02–2.11 (m, 2H)、2.405 (br s, 1H)、3.13–3.25 (m, 2H)、3.392 (t, 2H, $J=7.59\text{ Hz}$)、3.97–4.05 (m, 4H)、4.11–4.26 (m, 3H)、4.42–4.49 (m, 2H)、5.869 (d, 1H, $J=5.61\text{ Hz}$)、5.966 (d, 1H, $J=5.61\text{ Hz}$)
この結晶化合物(24)は偏光顕微鏡による観察で結晶であることが判明し、粉末X線回析図形において、表1に示すような特徴的ピークを示した。

表 1

<u>2θ</u>	<u>d-面間隔 (Å)</u>	<u>強度値</u>	<u>強度 (I/I₀)</u>	
9.360	9.44080	3969	50	
11.240	7.86561	440	6	
11.840	7.46832	586	8	
13.520	6.54385	3315	42	10
14.140	6.25828	527	7	
15.220	5.81654	1812	23	
15.980	5.54158	6132	77	
16.880	5.24809	2179	28	
17.340	5.10989	8066	100	
18.100	4.89701	1666	21	20
19.200	4.61886	1097	14	
19.980	4.44027	3777	47	
21.120	4.20310	1201	15	
22.100	4.01888	1550	20	
22.620	3.92765	2611	33	30
23.640	3.76045	1137	15	
24.100	3.68970	785	10	
25.320	3.51462	1594	20	
25.700	3.46350	1117	14	
27.720	3.21553	931	12	
28.060	3.17734	1446	18	40
30.680	2.91171	1234	16	
31.180	2.86614	999	13	

実施例 3：安定性試験：

(1-メチルシクロヘキサンカルボキシ)メチル (1R, 5S, 6S)-2-[(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルーカルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物(24)] の保存安定性につき、該化合物のアモルファス形態のもの及びヨーロッパ特許公開第632, 039A1号公報に開示されている(シクロヘキサンカルボキシ)メチル (1R, 5S, 6S)-2-[(1-(1, 3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン

－3－イル）チオ］－6－〔（R）－1－ヒドロキシエチル］－1－メチルーカルバペン
－2－エム－3－カルボキシレート〔化合物（C）〕と比較し試験を行った。

各化合物20mgずつをガラス容器に入れ、40℃、ならびに40℃／湿度75％の恒温
室内に3か月間保存した。各化合物の活性をHPLCを用いて1か月後及び3か月後にそ
れぞれ測定した。当初（初日）の活性を100％として、その減少を表2に残存率で示す
。

表2

化合物	条件	残存率（％）		
		初日	1か月後	3か月後
化合物（24）	40℃	100	99.4	99.2
（結晶）	40℃/75%	100	98.9	-
化合物（24）	40℃	100	67.5	36.8
（アモルファス）	40℃/75%	100	-	-
化合物（C）	40℃	100	98.9	94.2
（結晶）	40℃/75%	100	73.7	-

-：試験せず

上記の結果から、アモルファス形態の化合物が急速に効力を喪失するのに対し、結晶形態
の化合物（24）は長期間効力を保持することが明らかである。

実施例4：

製造例1ないし5で得られた化合物を用いて実施例1に記載の方法と実質的に同様の方法
により、以下の化合物を製造した。

イソバレリルオキシメチル（1R, 5S, 6S）－2－〔（1－（1, 3－チアゾリン
－2－イル）アゼチジン－3－イル）チオ］－6－〔（R）－1－ヒドロキシエチル］－
1－メチルーカルバペン－2－エム－3－カルボキシレート〔化合物（25）〕

反応温度：65℃／反応時間：2時間

収率：72％

¹H-NMR（CDCl₃）δ：0.931（d, 6H, J=6.60Hz）、1.190
（d, 3H, J=7.26Hz）、1.287（d, 3H, J=6.27Hz）、2.0
1－2.15（m, 1H）、2.231（d, 2H, J=6.60Hz）、3.09－3
.17（m, 1H）、3.192（dd, 1H, J=2.31Hz、6.93Hz）、3
.348（t, 2H, J=7.59Hz）、3.91－3.96（m, 2H）、3.97
7（t, 2H, J=7.59Hz）、4.08－4.21（m, 3H）、4.387（t
, 2H, J=7.59Hz）、5.831（d, 1H, J=5.61Hz）、5.898
（d, 1H, J=5.61Hz）

2-エチルブチリルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [(1 - (1, 3-チアゾリン-2-イル) アゼチジン-3-イル) チオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物 (26)]

反応温度: 65 °C / 反応時間: 2 時間

収率: 75 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.855 (t, 6H, $J=7.59\text{ Hz}$)、1.175 (d, 3H, $J=7.26\text{ Hz}$)、1.275 (d, 3H, $J=6.27\text{ Hz}$)、1.42-1.70 (m, 4H)、2.18-2.29 (m, 1H)、3.07-3.13 (m, 1H)、3.176 (dd, 1H, $J=2.30\text{ Hz}$ 、6.59 Hz)、3.331 (t, 2H, $J=7.59\text{ Hz}$)、3.89-3.99 (m, 4H)、4.09-4.19 (m, 3H)、4.33-4.40 (m, 2H)、5.843 (d, 1H, $J=5.61\text{ Hz}$)、5.895 (d, 1H, $J=5.61\text{ Hz}$)

n-オクタノイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [(1 - (1, 3-チアゾリン-2-イル) アゼチジン-3-イル) チオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物 (27)]

反応温度: 65 °C / 反応時間: 2 時間

収率: 75 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78-0.83 (m, 3H)、1.152 (d, 3H, $J=7.25\text{ Hz}$)、1.17-1.23 (m, 8H)、1.246 (d, 3H, $J=6.27\text{ Hz}$)、1.51-1.59 (m, 2H)、2.27-2.33 (m, 2H)、3.05-3.13 (m, 1H)、3.149 (dd, 1H, $J=2.31\text{ Hz}$ 、6.60 Hz)、3.305 (t, 2H, $J=7.59\text{ Hz}$)、3.532 (brs, 1H)、3.87-3.96 (m, 4H)、4.04-4.17 (m, 3H)、4.31-4.37 (m, 2H)、5.787 (d, 1H, $J=5.60\text{ Hz}$)、5.859 (d, 1H, $J=5.60\text{ Hz}$)

n-デカノイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [(1 - (1, 3-チアゾリン-2-イル) アゼチジン-3-イル) チオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物 (28)]

反応温度: 65 °C / 反応時間: 2 時間

収率: 80 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78-0.83 (m, 3H)、1.150 (d, 3H, $J=7.25\text{ Hz}$)、1.16-1.24 (m, 12H)、1.249 (d, 3H, $J=6.27\text{ Hz}$)、1.51-1.59 (m, 2H)、2.300 (t, 2H, $J=7.59\text{ Hz}$)、3.07-3.14 (m, 1H)、3.149 (dd, 1H, $J=2.31\text{ Hz}$ 、6.60 Hz)、3.303 (t, 2H, $J=7.59\text{ Hz}$)、3.588 (brs, 1H)、3.87-3.96 (m, 4H)、4.04-4.17 (m, 3H)、4.22-4.37 (m, 2H)、5.785 (d, 1H, $J=5.60\text{ Hz}$)、5.860 (d, 1H, $J=5.60\text{ Hz}$)

4-メチルシクロヘキサンカルボキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [(1 - (1, 3-チアゾリン-2-イル) アゼチジン-3-イル) チオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物 (29)]

反応温度: 45 °C / 反応時間: 4 時間

収率: 80 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.878 (d, 0.9H, $J=6.60\text{ Hz}$)、0.894 (d, 2.1H, $J=6.60\text{ Hz}$)、1.221 (d, 3H, $J=7.26\text{ Hz}$)、1.335 (d, 3H, $J=6.27\text{ Hz}$)、1.34-1.80 (m, 7H)、1.96-2.05 (m, 2H)、2.23-2.28 (m, 0.3H)、2.450 (brs, 1H)、2.57-2.59 (m, 0.7H)、3.15-3.21 (m, 1H)、3.232 (dd, 1H, $J=2.31\text{ Hz}$ 、6.60 Hz)、3.399 (t, 2H,

$J = 7.59 \text{ Hz}$)、 $4.00 - 4.05$ (m, 4H)、 $4.15 - 4.27$ (m, 3H)、 $4.43 - 4.51$ (m, 2H)、 5.861 (d, 0.3H, $J = 5.61 \text{ Hz}$)、 5.874 (d, 0.7H, $J = 5.61 \text{ Hz}$)、 5.940 (d, 0.3H, $J = 5.61 \text{ Hz}$)、 5.953 (d, 0.7H, $J = 5.61 \text{ Hz}$)

1-シクロヘキサノールカルボキシエチル (1R, 5S, 6S) - 2-[(1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ] - 6-[(R)-1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物(30)]

反応温度: 45°C / 反応時間: 4時間

収率: 74%

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $1.20 - 1.73$ (m, 17H)、 $1.89 - 1.93$ (m, 2H)、 $2.26 - 2.63$ (m, 2H)、 $3.13 - 3.25$ (m, 2H)、 $3.39 - 3.46$ (m, 2H)、 $4.02 - 4.11$ (m, 4H)、 $4.12 - 4.27$ (m, 3H)、 $4.49 - 4.59$ (m, 2H)、 $6.94 - 7.00$ (m, 1H)

1-(n-ヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル (1R, 5S, 6S) - 2-[(1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ] - 6-[(R)-1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物(31)]

反応温度: 65°C / 反応時間: 2時間

収率: 82%

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $0.79 - 0.84$ (m, 3H)、 1.148 (d, 3H, $J = 7.25 \text{ Hz}$)、 $1.16 - 1.26$ (m, 9H)、 $1.51 - 1.62$ (m, 5H)、 $3.04 - 3.16$ (m, 2H)、 3.300 (t, 2H, $J = 7.59 \text{ Hz}$)、 $3.85 - 3.96$ (m, 4H)、 $4.05 - 4.14$ (m, 5H)、 $4.30 - 4.37$ (m, 2H)、 $6.77 - 6.84$ (m, 1H)

1-(n-オクチルオキシカルボニルオキシ)エチル (1R, 5S, 6S) - 2-[(1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ] - 6-[(R)-1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物(32)]

反応温度: 65°C / 反応時間: 2時間

収率: 83%

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $0.81 - 0.86$ (m, 3H)、 1.179 (d, 3H, $J = 7.26 \text{ Hz}$)、 $1.19 - 1.29$ (m, 13H)、 1.554 (d, 1.5H, $J = 4.95 \text{ Hz}$)、 1.573 (d, 1.5H, $J = 4.95 \text{ Hz}$)、 $1.58 - 1.63$ (m, 2H)、 $3.07 - 3.19$ (m, 2H)、 3.431 (t, 2H, $J = 7.59 \text{ Hz}$)、 $3.88 - 3.99$ (m, 4H)、 $4.04 - 4.17$ (m, 5H)、 $4.33 - 4.40$ (m, 2H)、 $6.80 - 6.87$ (m, 1H)

1-(n-デシルオキシカルボニルオキシ)エチル (1R, 5S, 6S) - 2-[(1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ] - 6-[(R)-1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート [化合物(33)]

反応温度: 65°C / 反応時間: 2時間

収率: 80%

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.846 (t, 3H, $J = 6.93 \text{ Hz}$)、 1.185 (d, 3H, $J = 7.26 \text{ Hz}$)、 $1.20 - 1.30$ (m, 17H)、 $1.55 - 1.64$ (m, 5H)、 $3.11 - 3.20$ (m, 2H)、 $3.31 - 3.36$ (m, 2H)、 $3.89 - 4.00$ (m, 4H)、 $4.06 - 4.18$ (m, 5H)、 $4.33 - 4.41$ (m, 2H)、 $6.81 - 6.88$ (m, 1H)

1-(n-ドデシルオキシカルボニルオキシ)エチル (1R, 5S, 6S) - 2-[(1-(1,3-チアゾリン-2-イル)アゼチジン-3-イル)チオ] - 6-[(R)-

50

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 [化合物 (34)]

反応温度: 65 °C / 反応時間: 2 時間

収率: 81 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.849 (t, 3H, $J = 6.93 \text{ Hz}$), 1.17–1.31 (m, 24H), 1.55–1.63 (m, 5H), 3.08–3.20 (m, 2H), 3.31–3.36 (m, 2H), 3.89–4.00 (m, 4H), 4.06–4.18 (m, 5H), 4.34–4.41 (m, 2H), 6.81–6.88 (m, 1H)

本発明の式 (I) の化合物の特性を実証すべく、以下に述べるような抗菌試験、薬理試験および毒性試験を行った。

10

I. 抗菌試験

試験方法

日本化学療法学会標準法 [Chemotherapy, vol. 29, 76–79 (1981)] に準じた寒天平板希釈法により抗菌活性を試験した。

被検菌をMueller-Hinton (MH) 寒天液体培地上 37 °C にて一夜培養した後、培養液を被検菌約 10^6 cells/ml を含有するようBuffered saline gelatin (BSG) 溶液で希釈した。そして、希釈液約 5 μl ずつをマイクロプランターを用いて試験化合物含有MH寒天培地に接種した。37 °C で18時間培養後、被検菌の発育が認められない試験化合物の最小濃度をもって最小阻止濃度 (MIC) とした。

20

本試験においては、被検菌株はすべて標準菌株を使用した。ここでの試験化合物としては、製造例6で得られた化合物 (22)、すなわち式 (I) の化合物の活性代謝物である式 (II) の化合物を用いた。

結果

結果を表3に示す。この結果は、本発明の式 (I) の化合物の活性代謝物である式 (II) の化合物は、特にStaphylococcus属、Streptococcus属、Klebsiella属およびProteus属の菌に対して強力な抗菌活性を有することを示している。

表 3

最小阻止濃度 (M I C)

被検菌	MIC (μ g/ml)	
	試験化合物 (2 2)	
<i>S. aureus</i> FDA209P JC-1	0.013	10
<i>S. aureus</i> Terajima	≤ 0.006	
<i>S. aureus</i> MS353	≤ 0.006	
<i>S. pyogenes</i> Cook	≤ 0.006	
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.025	
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.2	20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.013	
<i>E. coli</i> K-12 C600	0.1	
<i>E. cloacae</i> 963	0.05	
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.1	
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.013	30
<i>S. typhimurium</i> 11D971	0.025	
<i>S. typhi</i> 901	≤ 0.006	
<i>S. paratyphi</i> 1015	0.05	
<i>S. schottmuelleri</i> 8006	0.025	
<i>S. enteritidis</i> G14	0.39	40
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.05	
<i>M. morganii</i> IFO 3848	0.39	
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.39	
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.1	
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.1	50
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.39	

II. 薬理試験

試験方法

一夜絶食後の d d Y 系 5 週齢雄性マウスを使用した。1 % 生理食塩水に溶解した試験化合

物 100 mg / kg をマウスに経口投与し、投与後 15、30、60 および 120 分において各マウスの頸静脈から 0.4 ml 採血した。試験化合物の血中濃度を測定し、血中濃度曲線下面積 (AUC) を算出した。

ここでの試験化合物としては、上記実施例で得られた化合物 (23) ないし (34) を用いた。

結果

最高血中濃度 (Cmax) および AUC を表 4 に示す。マウスの血液中からは試験化合物は一切検出されず、これらの活性代謝物である式 (I I) の化合物のみが検出されたため、表中に示されたデータは式 (I I) の化合物のデータである。

試験結果は、本発明の化合物が消化管からの吸収が良好であることを示している。

10

表 4

薬理試験 (経口投与)

試験化合物	試験項目	
	Cmax	AUC
	($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) (0 - ∞)
(23)	12.3	9.7
(24)	11.5	8.9
(25)	5.7	3.7
(26)	9.9	6.8
(27)	2.9	2.3
(28)	1.1	0.6
(29)	9.5	6.9
(30)	11.9	7.5
(31)	8.8	7.0
(32)	4.4	5.4
(33)	7.6	5.5
(34)	4.7	4.0

20

30

40

III. 毒性試験

ウィスター系の 7 週齢雄性ラットを使用して毒性試験を行った。化合物 (23) ないし (34) を 3 匹 / 群に経口投与し、ラットを 1 週間観察した。その結果、1 g / kg の投与を受けたラットはすべて、何ら異常所見なく生存した。

以上のとおり、本発明の式 (I) のカルバペネム化合物は、消化管から良好に吸収されて、強力な抗菌活性を発揮すべく直ちに体内で式 (I I) の化合物に変換される。したがって、式 (I) の化合物は式 (I I) の化合物のプロドラッグとして使用することができる。

よって、本発明は、種々の病原菌による感染症の治療または予防において非常に有用な、

50

経口投与可能なカルバペネム抗生物質を提供する。

フロントページの続き

(56)参考文献 欧州特許出願公開0632039第(E P, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D477/00

A61K31/425

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)