世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 **C07D 205/08**	**A1**	(11) 国際公開番号	**WO 94/18163**
		(43) 国際公開日	1994年8月18日(18.08.94)

(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00195
(22) 国際出願日 1994年2月10日(10. 02. 94)

(30) 優先権データ
特願平5/47552 1993年2月12日(12. 02. 93) JP

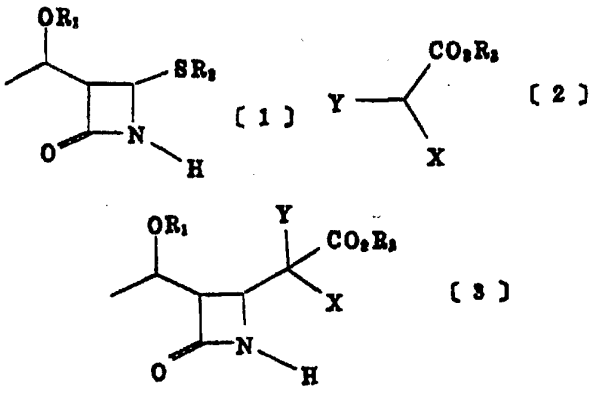
(81) 指定国
JP, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類 国際調査報告書

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)〔JP/JP〕
〒530 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40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)
石黒正路(ISHIGURO, Masaji)〔JP/JP〕
〒665 兵庫県宝塚市福井町16-1 Hyogo, (JP)
中塚 隆(NAKATSUKA, Takashi)〔JP/JP〕
〒618 大阪府三島郡島本町若山台1丁目5-9-405 Osaka, (JP)
田中里枝(TANAKA, Rie)〔JP/JP〕
〒567 大阪府茨木市総持寺1丁目1-37 Osaka, (JP)
島本哲男(SHIMAMOTO, Tetsuo)〔JP/JP〕
〒565 大阪府吹田市高野台3丁目4-6 Osaka, (JP)
吉田卓朗(YOSHIDA, Takuro)〔JP/JP〕
〒374 群馬県館林市北成島町1830-1 Gunma, (JP)
(74) 代理人
弁理士 竹内 卓(TAKEUCHI, Takashi)
〒541 大阪府大阪市中央区北浜3丁目1番12号 万成ビル
竹内特許事務所 Osaka, (JP)

(54) Title: PROCESS FOR SYNTHESIZING 4-SUBSTITUTED AZETIDINONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 4位置換アゼチジノン誘導体の合成法

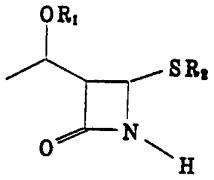


(57) Abstract

The invention relates to a process for synthesizing a 4-substituted azetidinone derivative represented by the general formula (3) (wherein OR_1 represents a protected hydroxyl group; CO_2R_3 represents an esterified carboxyl group; and X and Y represent each independently alkyl, alkenyl, aralkyl, aryl, alkylthio, alkoxy, heterocycle, acyl, amino, hydrogen or halogen, or alternatively X and Y are combined together to represent cycloalkan-2-on-2-yl) by the reaction of an azetidinone derivative represented by general formula (1) (wherein OR_1 is as defined above; and R_2 represents alkyl, alkenyl or aryl) with an ester compound represented by general formula (2): (wherein CO_2R_3, X and Y are each as defined above) in the presence of zinc and copper compounds. The invention relates also to a compound represented by general formula (3) and further to a compound prepared by decarboxylating the compound (3), both being useful as an intermediate for synthesizing antibacterial carbapenem compounds.

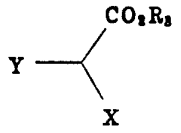
(57) 要約

本発明は、一般式〔１〕



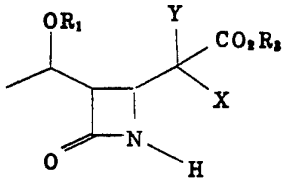
〔１〕

（式中、OR_1は保護された水酸基を示し、R_2はアルキル基、アルケニル基または芳香族基を示す）で表されるアゼチジノン誘導体と、一般式〔２〕



〔２〕

（式中、CO_2R_3はエステル化されたカルボキシル基を示し、XおよびYは、同一または異なって、　アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アルキルチオ基、アルコキシ基、複素環基、アシル基、アミノ基、水素原子またはハロゲン原子を示すか、または、一緒になって　シクロアルカン－２－オン－１－イル基を示す）で表されるエステル化合物を、亜鉛および銅化合物の存在下反応させて、一般式〔３〕



〔３〕

（式中、OR_1，CO_2R_3，XおよびYは前記と同一意義を示す）で表される４位置換アゼチジノン誘導体を合成する方法及び一般式〔３〕の化合物である。また、本発明には一般式〔３〕の化合物から脱炭酸により得られる化合物も含まれ、これらの化合物はカルバペネム系抗菌化合物の合成中間体として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェッコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
BJ ベナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GE グルジア	MD モルドバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD チャード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴー	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	TT トリニダード トバゴ
CI コート・ジボアール	IT イタリー	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェッコスロヴァキア	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ヴィェトナム

明細書

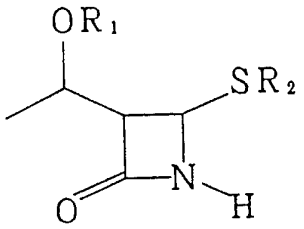
4位置換アゼチジノン誘導体の合成法

【技術分野】

本発明は、カルバペネム系抗菌化合物の合成中間体等として重要な、4位置換アゼチジノン誘導体の製法に関する。

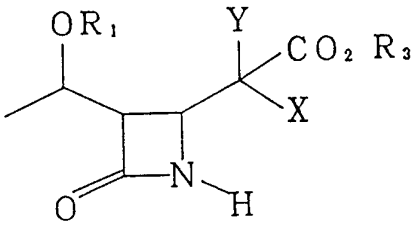
【背景技術】

一般式〔1〕



〔1〕

（式中、OR_1は保護された水酸基を示し、R_2は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基または置換もしくは無置換の芳香族基を示す）で表されるアゼチジノン誘導体の製造は、既に幾つかの有用な方法（例えば特開昭６１－２０７３７３）が報告されている。この一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体より、一般式〔3〕



〔3〕

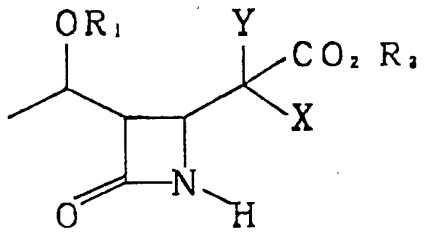
（式中、OR_1は前記と同一意義を示し、CO_2R_3はエステル化されたカルボキシル基を示し、XおよびYは、同一または異なって、それぞれ置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラ

差替え用紙（規則26）

ルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換のアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のシリルオキシ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換の複素環オキシ基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のエステル基、置換もしくは無置換のチオエステル基、置換もしくは無置換のアミド基、置換もしくは無置換のアミノ基、水素原子またはハロゲン原子を示すか、または、一緒になって置換もしくは無置換のシクロアルカン－２－オン－１－イル基を示す）で表される４位置換アゼチジノン誘導体を製造しようとする場合、一般式〔１〕で表されるアゼチジノン誘導体のスルフィド基を酸化し、脱離性の良いスルフォン基に変換するか、あるいはアシルオキシ基に置換する必要があった。

一般式〔１〕で表されるアゼチジノン誘導体のスルフォン体への変換は、過酸を使用する方法（Yoshida et al., Chem. Pharm. Bull., 29, 2899(1981)）が、またアシルオキシ体への変換は、水銀化合物を使用する方法（Yoshida et al., Chem. Pharm. Bull., 29, 2899(1981)）が知られているが、安全性、毒性等の点で実用生産への適応は困難である。

アシルオキシ体への変換に関しては、最近銅化合物を使用する有用な方法（特開平３－１６３０５７）が報告され、実用面での大幅な改善がなされている。しかしながら、この方法も反応に際して加熱を必要とする等、更に改善の余地を残すものである。また、カルバペネム系抗菌化合物の化学的および生体内においての安定性向上のためその１位メチレン基に置換基を導入することを目的として、一般式〔１〕で表されるアゼチジノン誘導体より、直接一般式〔３〕



〔３〕

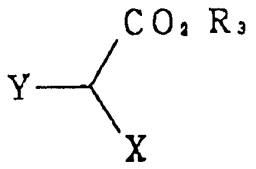
（式中、OR_1、CO_2R_3、XおよびYは前記と同意義を示す）で表されるア

ゼチジノン誘導体に変換する方法（特開平３－１５７３６５）、アシルオキシアゼチジノン誘導体より一般式〔３〕で表されるアゼチジノン誘導体に変換する方法(Ito et al.,Tetrahedron,47,2801(1991))などが報告されている。しかしながらこの方法は、エステル化合物を直接置換試薬として用いることはできず、一旦、前者ではジアゾニウム試薬に、後者ではオキサゾリドン試薬に変換した後に反応させる必要がある。

一般式〔１〕で表されるアゼチジノン誘導体より、直接一般式〔３〕で表されるアゼチジノン誘導体に変換する方法は、一旦スルフォン体あるいはアシルオキシ体へ変換した後合成する方法に較べ、一工程短く、簡便な操作で収率よく行えるならば、有用な手段となる。またこの際低温で反応を行うことができ、さらに入手可能な試薬を他の試薬に変換することなく直接１位メチレン基の置換基導入に用いることができるならば、実用面での大幅な改善がなされる。そこで発明者らは、一般式〔１〕で表されるアゼチジノン誘導体より、直接一般式〔３〕で表されるアゼチジノン誘導体に、緩和な条件下変換する方法の検討を行い、本発明に至った。

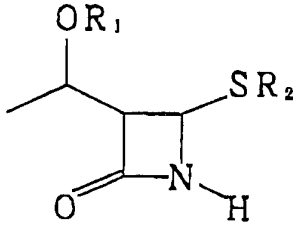
【発明の開示】

本発明者らは一般式〔２〕



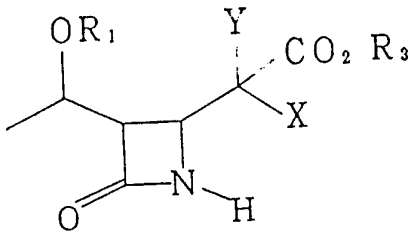
〔２〕

（式中、CO_2R_3、XおよびYは前記と同一意義を示す）で表されるエステル化合物を、金属塩基で処理して金属エノラートとした後、銅化合物の存在下、一般式〔１〕



〔１〕

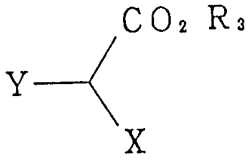
（式中、OR_1 およびR_2 は前記と同一意義を示す）で表されるアゼチジノン誘導体と反応させ、一般式〔3〕



〔3〕

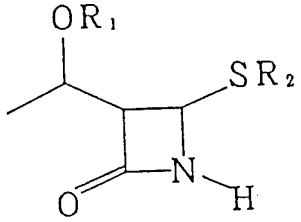
（式中、OR_1 、CO_2R_3 、XおよびYは前記と同一意義を示す）で表される4位置換アゼチジノン誘導体を製造できることを見い出した。

また、一般式〔2〕



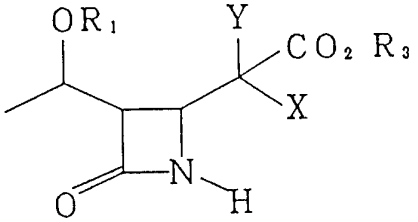
〔2〕

（式中、CO_2R_3 、XおよびYは前記と同一意義を示す）で表されるエステル化合物を、亜鉛および銅化合物の存在下、一般式〔1〕



〔1〕

（式中、OR_1 およびR_2 は前記と同一意義を示す）で表されるアゼチジノン誘導体と反応させ、一般式〔3〕



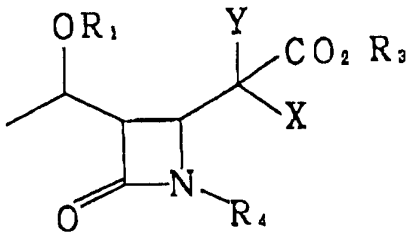
〔3〕

（式中、OR_1 、CO_2R_3 、XおよびYは前記と同一意義を示す）で表される

差替え用紙（規則26）

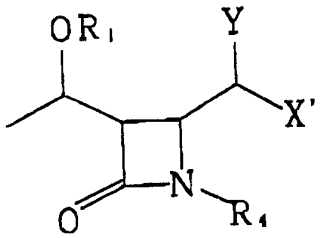
4位置換アゼチジノン誘導体を製造できることも見い出した。

一般式〔4〕



〔4〕

（式中、OR_1、CO_2R_3、XおよびYは前記と同一意義を示し、R_4は水素原子またはアミノ基の保護基もしくは置換基を示す）で表される4位置換アゼチジノン誘導体からの脱炭酸反応に関しては、R_4の置換基を選ぶことによってXおよびYの立体配置を制御する方法（特開平5－155850）が報告されており、工業的利用価値の高い1－β－置換誘導体を優先的に得ることができる。したがって、本発明による反応によって合成される一般式〔3〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体、あるいはそれを通常の方法により誘導可能なR_4がアミノ基の保護基または置換基である場合の一般式〔4〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体、およびこれらをカルボン酸化合物とした後、脱炭酸処理して得られる一般式〔5〕



〔5〕

（式中、OR_1、R_4およびYは前記と同一意義を示し、X'はXと同一意義またはメルカプト基、水酸基、ホルミル基、カルボキシル基もしくはチオカルボキシル基を示す）で表される4位置換アゼチジノン誘導体は、感染症治療薬として有用なカルバペネム系化合物の原料として用いることができる。

そこで、一般式〔3〕および〔4〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体を、例えば、加水分解、またはエステルの種類に応じた選択的方法の条件により、カルボン酸化合物とした後、脱炭酸処理により、一般式〔5〕で表される、カル

バペネム系化合物の原料として有用な4位置換アゼチジノン誘導体を製造できることも見い出した。

本発明はこれらの新知見に基づくもので、（A）前記の一般式〔1〕で表わされるアゼチジノン誘導体と一般式〔2〕で表わされるエステル化合物を亜鉛および銅化合物の存在下反応させることを特徴とする前記の一般式〔3〕で表わされる4位置換アゼチジノン誘導体の合成法、（B）前記の一般式〔2〕で表わされるエステル化合物を金属塩基で処理して金属エノラートとした後、前記の一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体と、銅化合物の存在下反応させることを特徴とする前記の一般式〔3〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体の合成法、（C）前記の一般式〔3〕および〔4〕で表されるエステル化合物をカルボン酸化合物とした後、脱炭酸処理することを特徴とする前記の一般式〔5〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体の合成法、および（D）これらの方法における前記の一般式〔3〕、〔4〕および〔5〕で表される化合物中の新規な4位置換アゼチジノン誘導体に関する。

一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体の4位置換反応は、通常、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、アセトン、メチルビニルケトン等のケトン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒の、単一もしくは混合溶媒中で行われる。

一般式〔2〕で表わされるエステル化合物を、一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体に対して1～3当量使用するのが好ましい。エステル化合物は好ましくは等量の金属塩基と作用させて金属エノラートを形成させ、次いで一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体と銅化合物を加えて反応させる。また、一般式〔2〕で表されるエステル化合物を、一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体に金属エノラートを形成させることなく反応させる場合には、反応は上記溶媒中で行われ、一般式〔2〕で表されるエステル化合物を、一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体に対して好ましくは1～3当量使用し、亜鉛および銅化合物の存在下に反応させることにより実施することができる。

銅化合物としては、例えば、酸化銅、ハロゲン化銅、有機カルボン酸の銅塩、

鉱酸の銅塩、それらの錯体物等が挙げられる。それらの好ましい例としては、酸化第一銅、酸化第二銅、塩化第一銅、塩化第二銅、臭化第一銅、フッ化第二銅、ヨウ化第一銅、過塩素酸第二銅、硝酸第二銅、硫酸第二銅、硫化第一銅、硫化第二銅、トリフルオロメタンスルホン酸第二銅、シアン化銅、酢酸第一銅、酢酸第二銅、トリフルオロ酢酸第二銅、プロピオン酸銅、酪酸銅のような脂肪族カルボン酸の銅塩、安息香酸銅のような芳香族カルボン酸の銅塩等が挙げられ、通常ハロゲン化第一銅およびその錯体が使用され、特に好適には臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体が挙げられる。銅化合物および亜鉛の使用量は一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体に対してそれぞれ1～4当量が好適である。また、金属塩基としては、たとえば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属化合物が好ましい。 反応温度は、使用する一般式〔2〕で表されるエステル化合物の種類、一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体の種類等により異なるが、通常0℃～50℃の範囲で、好適には0℃～室温である。

また、上記反応によって合成された一般式〔3〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体を、R_4がアミノ基の保護基または置換基である一般式〔4〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体への変換は、通常の方法により行うことができる。

反応終了後の処理は、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、この混合物を有機溶媒で抽出し、有機層は水洗し乾燥後濃縮することにより、目的物を取得することができる。この粗成績体は、精製することなく次の脱炭酸反応に使用できるが、必要により再結晶またはカラムクロマトグラフィーで精製することができる。

また、一般式〔3〕および〔4〕のエステル化合物をカルボン酸化合物に変換する反応は、通常、ピリジン、ルチジン、コリジン等のピリジン系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、アセトン、メチルビニルケトン等のケトン系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒の、単一もしくは混合溶媒中、好適にはピリジン、コリジンまたはテトラヒドロフラン中で、化合物〔3〕および〔4〕に塩基の存在下、例えば、水酸化金属化合物水溶液を加える加水分解、またはエステルの種類に応じた選択的

方法の条件にて行われる。

エステルの種類に応じた選択的反応の条件としてはアリルエステルのパラジウムなどの金属を用いた反応やベンジルエステルの接触水素添加方法、トリクロロエチルエステルの亜鉛を用いた方法などが例示され、これらはすでに公知であり、種々の文献等の記載を応用して行うことができる。

水酸化金属化合物はエステル化合物に対して、好ましくは、1～2当量使用し、通常0℃～50℃の範囲で、好適には0℃～室温で行われる。水酸化金属化合物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属化合物、水酸化バリウム等の水酸化アルカリ土類金属化合物が例示される。

カルボン酸化合物を脱炭酸処理して一般式〔5〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体を生成させる反応は、前記の加水分解等を終えた反応混合物に、例えば、カルボン酸化合物を得るために加水分解を行った場合には、それに用いた水酸化金属化合物と当量の酸を加えて中和し、通常50℃～200℃、好適には100℃～150℃に加熱して行うことができる。酸としては、塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸またはその水溶液の他、酢酸、プロピオン酸、ショウノウスルホン酸等の有機酸、イオン交換樹脂等が例示される。

反応終了後の処理は、反応液を濃縮後有機溶媒で抽出し、有機層は水洗し乾燥後濃縮することにより、目的物を取得することができる。この粗成績体は、精製することなく次反応に使用できるが、必要により再結晶またはカラムクロマトグラフィーで精製することができる。

一般式〔5〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体のR_4のアミノ基の保護基の除去は、保護基の種類によって異なり、適当な反応を適宜選択して行うことができ、例えば、保護基がトリ置換シリル基の場合には、希塩酸のような弱酸を反応させればよい。また、保護基が置換されていてもよいベンジル基、フェネチル基、ベンズヒドリル基等の場合には、バーチの還元により液体アンモニア中で金属ナトリウムと反応させればよい。

また、本発明によって得られた一般式〔5〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体は、そのまま、またはR_4のアミノ基の保護基を除去してもしくは置換し

て、カルバペネム系化合物の原料として用いることができる。

カルバペネム系化合物への変換は、4位の置換基の種類によって異なり、適当な反応を適宜選択して行うことができ、例えば、Diechmann反応による環化反応（Hatanaka, M. et al., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 3883）、フォスファイトを用いた還元的環化反応（Shibata, T. et al., J. Antibiotics, 1989, 42, 374）、Wittig反応を用いた環化反応（Guthikonda, R. N. et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 871）、遷移金属を用いた環化反応（Ratcliffe, R. W. et al., Tetrahedron Lett., 1980, 21, 1193）等の記載を応用して行うことができる。

OR'で示される保護された水酸基としては、特に限定されず、通常使用される水酸基の保護基で保護された水酸基が包含され、例えば、トリ置換シリルオキシ基、具体的には、トリアルキルシリルオキシ基、アリール（アルキル）アルコキシシリルオキシ基、アルコキシジアリールシリルオキシ基、トリアリールシリルオキシ基、アルキルジアリールシリルオキシ基、アリールジアルキルシリルオキシ基、トリアラルキルシリルオキシ基などが挙げられ、例えば、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、ジメチルヘキシルシリルオキシ基、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、メチルジイソプロピルシリルオキシ基、イソプロピルジメチルシリルオキシ基、tert-ブチルメトキシフェニルシリルオキシ基、tert-ブトキシジフェニルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基、ジメチルクミルシリルオキシ基、トリベンジルシリルオキシ基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシ基、例えば、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシメトキシ基、トリフェニルメトキシ基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルカノイルオキシ基、例えば、アセトキシ基、クロロアセトキシ基、メトキシアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、2-エチルブチリルオキシ基

、3，3－ジメチルブチリルオキシ基、ペンタノイルオキシ基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ基、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ基、2－ヨードエトキシカルボニルオキシ基、2，2－ジクロロエトキシカルボニルオキシ基、2，2，2－トリクロロエトキシカルボニルオキシ基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニルオキシ基、例えば、ビニルオキシカルボニルオキシ基、アリルオキシカルボニルオキシ基、2－クロロアリルオキシカルボニルオキシ基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールカルボニルオキシ基、例えば、ベンゾイルオキシ基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルオキシカルボニルオキシ基、例えば、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ基、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニルオキシ基、フェネチルオキシカルボニルオキシ基、トリチルオキシカルボニルオキシ基、ベンズヒドリルオキシカルボニルオキシ基、ビス（メトキシフェニル）メチルオキシカルボニルオキシ基、3，4－ジメトキシベンジルオキシカルボニルオキシ基、4－ヒドロキシ－3，5－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルベンジルオキシカルボニルオキシ基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ基、例えば、フェニルオキシカルボニルオキシ基、4－クロロフェニルオキシカルボニルオキシ基、トリルオキシカルボニルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルフェニルオキシカルボニルオキシ基、キシリルオキシカルボニルオキシ基、メシチルオキシカルボニルオキシ基、クメニルオキシカルボニルオキシ基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルオキシ基、例えば、ベンジルオキシ基、ｐ－ニトロベンジルオキシ基、ｐ－メトキシベンジルオキシ基、ｐ－ｔｅｒｔ－ブチルベンジルオキシ基、3，4－ジメチルベンジルオキシ基、2，4－ジメトキシベンジルオキシ基、ベンズヒドリルオキシ基、トリチルオキシ基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい複素環オキシ基、例えば、テトラヒドロピラニルオキシ基等；等が例示される。ここで、低級とは、特に言及がない限り、以下同一意義を示し、好ましくは、炭

素数１～６、特に好ましくは、炭素数１～４を意味する。

R_2で示される基は、特に限定されないが、入手が容易でかつ安価に製造し得る例として、アルキル基としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基等、アルケニル基としては、ビニル基、アリル基、１－プロペニル基、２－ブテニル基、２－メチル－２－プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基等、芳香族基としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基のような炭素数６～１０のアリール基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基のような芳香族複素環基等が例示され、これらアルキル基、アルケニル基および芳香族基は、それらのそれぞれの基が１またはそれ以上の、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子；メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基のような直鎖または分岐鎖の低級アルコキシ基；カルボキシル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；水酸基；上記したハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基等で置換されていてもよい、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基のような炭素数６～１０のアリール基；上記したハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基等で置換されていてもよい、ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数７～２４のアラルキル基等で置換されていてもよい。

R_3で示される基は、例えば、加水分解またはエステルの種類に応じた選択的方法の条件によりCO_2R_3で示されるエステル化されたカルボキシル基から離脱するものであれば特に限定されないが、その好ましい例としては、次のエステルを形成するものが挙げられる。

すなわち、トリ置換シリルエステル、例えば、トリアルキルシリルエステル、アリール（アルキル）アルコキシシリルエステル、アルコキシジアリールシリルエステル、トリアリールシリルエステル、アルキルジアリールシリルエステル、アリールジアルキルシリルエステル、トリアラルキルシリルエステル（例えば、トリメチルシリルエステル、トリエチルシリルエステル、トリイソプロピルシリルエステル、ジメチルヘキシルシリルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルエステル、メチルジイソプロピルシリルエステル、イソプロピルジメチルシリルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルメトキシフェニルシリルエステル、ｔｅｒｔ－ブトキシジフェニルシリルエステル、トリフェニルシリルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリルエステル、ジメチルクミルシリルエステル、トリベンジルシリルエステル等）；トリ置換シリル低級アルキルエステル、例えば、トリアルキルシリル低級アルキルエステル、アリール（アルキル）アルコキシシリル低級アルキルエステル、アルコキシジアリールシリル低級アルキルエステル、トリアリールシリル低級アルキルエステル、アルキルジアリールシリル低級アルキルエステル、アリールジアルキルシリル低級アルキルエステル、トリアラルキルシリル低級アルキルエステル〔例えば、上記に例示したトリ置換シリル基が低級アルキル（例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基等）に置換したもの等〕；芳香族複素環エステル（ピリジルエステル、ピリミジニルエステル、ピラジニルエステル、ピリダジニルエステル等）；低級アルキルエステル（例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど）、適当な置換基を少なくとも１つ有していてもよい低級アルキルエステル、例えば、低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル〔例えば、アセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、１－（または２－）アセトキシエチルエステル、１－（または２－または３－）アセトキシプロピルエステル、１－（または２－または３－または４

ー）アセトキシブチルエステル、1ー（または2ー）プロピオニルオキシエチルエステル、1ー（または2ーまたは3ー）プロピオニルオキシプロピルエステル、1ー（または2ー）ブチリルオキシエチルエステル、1ー（または2ー）イソブチリルオキシエチルエステル、1ー（または2ー）ピバロイルオキシエチルエステル、1ー（または2ー）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2ーエチルブチリルオキシメチルエステル、3，3ージメチルブチリルオキシメチルエステル、1ー（または2ー）ペンタノイルオキシエチルエステルなど〕、低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル（例えば、2ーメシルエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル（例えば、2ーヨードエチルエステル、2，2ージクロロエチルエステル、2，2，2ートリクロロエチルエステルなど）、低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル〔例えば、メトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、ｔｅｒｔーブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1ー（または2ー）メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1ー（または2ー）エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1ー（または2ー）イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど〕、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、または（5ー低級アルキルー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル）（低級）アルキルエステル〔例えば、（5ーメチルー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル）メチルエステル、（5ーエチルー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル）メチルエステル、（5ープロピルー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル）エチルエステルなど〕；低級アルケニルエステル（例えば、ビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（例えば、エチニルエステル、プロピニルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアル（低級）アルキルエステル〔例えば、ベンジルエステル、4ーメトキシベンジルエステル、4ーニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3，4ージメトキシベンジルエステル、4ーヒドロキシー3，5ージーｔｅｒｔーブチルベンジルエステルなど〕；適

当な置換基を少なくとも１つ有していてもよいアリールエステル（例えば、フェニルエステル、４－クロロフェニルエステル、トリルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；ベンジルエステルなどをあげることができる。

また、これらは、それらのそれぞれの基が１またはそれ以上の、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子；メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基のような直鎖または分岐鎖の低級アルコキシ基；カルボキシル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；水酸基；上記したハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基等で置換されていてもよい、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基のような炭素数６～１０のアリール基；上記したハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基等で置換されていてもよい、ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数７～２４のアラルキル基、下記する複素環基、アシル基、エステル基等で置換されていてもよい。

ＸおよびＹで示される基の好ましい例としては、カルバペネム系抗菌化合物の合成中間体等として採用されうるもの等が挙げられ、具体的には、水素原子または次のものが例示される。

すなわち、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基およびアリールオキシ基のアルキル基としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基等、アルケニル基としては、ビニル基、アリル基、１－プロペニル基、２－ブテニル基、２－メチル－２－プロ

ペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基等、アラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数７～２４のアラルキル基等、アリール基としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基のような炭素数６～１０のアリール基等が挙げられる。

また、シリルオキシ基としては、トリ置換シリルオキシ基が挙げられ、具体的には、トリアルキルシリルオキシ基、アリール（アルキル）アルコキシシリルオキシ基、アルコキシジアリールシリルオキシ基、トリアリールシリルオキシ基、アルキルジアリールシリルオキシ基、アリールジアルキルシリルオキシ基、トリアラルキルシリルオキシ基などが挙げられ、例えば、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、ジメチルヘキシルシリルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ基、メチルジイソプロピルシリルオキシ基、イソプロピルジメチルシリルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルメトキシフェニルシリルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシジフェニルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ基、ジメチルクミルシリルオキシ基、トリベンジルシリルオキシ基等が挙げられる。

これらアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基およびシリルオキシ基は、それらのそれぞれの基が１またはそれ以上の、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子；カルボキシル基；ホルミル基；ニトロ基；シアノ基；水酸基；アミノ基；メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基；ビニル基、アリル基、２－クロロアリル基、１－プロペニル基、２－ブテニル基、２－メチル－２－プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基のような炭素数６～１０

のアリール基；ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数７～２４のアラルキル基；それぞれ、上記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基およびアリール基に対応するアルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基およびアリールオキシ基；上記したアルキル基に対応するアルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基；上記したアラルキル基に対応するアラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基；上記したアリール基に対応するアリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基；カルバモイル基；カルバモイルオキシ基；イミノ低級アルキル基；イミノ低級アルキルアミノ基；下記するアシル基に対応するアシルオキシ基；上記したシリルオキシ基；下記する複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基；等で置換されていてもよい。

さらに、上記の置換基は、それらのそれぞれの基が１またはそれ以上の、例えば、上記の置換基によって置換されていてもよい。例えば、アルキル基（アルキルチオ基およびアルキルオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アルケニル基（アルケニルチオ基およびアルケニルオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニ

ル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アラルキル基（アラルキルチオ基およびアラルキルオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アリール基（アリールチオ基およびアリールオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基およびアミド基の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリー

ルオキシ基、アルキルスルスィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等が挙げられる。

また、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基の複素環基とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味し、その好ましい例としては、窒素原子1～4個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基、例えば、ピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、およびそのN－オキシド、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基（例えば、4H－1，2，4－トリアゾリル基、1H－1，2，3－トリアゾリル基、2H－1，2，3－トリアゾリル基など）、テトラゾリル基（例えば、1H－テトラゾリル基、2H－テトラゾリル基など）、ジヒドロトリアジニル基（例えば、4，5－ジヒドロ－1，2，4－トリアジニル基、2，5－ジヒドロ－1，2，4－トリアジニル基など）など；窒素原子1～4個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の飽和単環式複素環基、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペラジニル基など；窒素原子1～5個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基、例えば、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、テトラゾロピリジル基、テトラゾロピリダジニル基（例えば、テトラゾロ〔1，5－b〕ピリダジニル基など）、ジヒドロトリアゾロピリダジニル基など；酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基、例えば、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基（例えば、1，2，4－オキサジアゾリル基、1，3，4－オキサジアゾリル基、1，2，5－オキサジアゾリル基など）など；酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有す

る３～８員、特に好ましくは、５または６員の飽和単環式複素環基、例えば、モルホリニル基など；酸素原子１または２個および窒素原子１～３個を有する７～１２員の不飽和多環式複素環基、例えば、ベンゾキサゾリル基、ベンゾキサジアゾリル基など；硫黄原子１または２個および窒素原子１～３個を有する３～８員、特に好ましくは、５または６員の不飽和単環式複素環基、例えば、１，３－チアゾリル基、１，２－チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基（例えば、１，２，４－チアジアゾリル基、１，３，４－チアジアゾリル基、１，２，５－チアジアゾリル基、１，２，３－チアジアゾリル基など）など；硫黄原子１または２個および窒素原子１～３個を有する３～８員の飽和単環式複素環基、例えば、チアゾリジニル基など；硫黄原子１または２個および窒素原子１～３個を有する７～１２員の不飽和多環式複素環基、例えば、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基など；酸素原子１または２個を有する３～８員、特に好ましくは、５または６員の不飽和単環式複素環基、例えば、フラニル基、ピラニル基など；酸素原子１または２個を有する３～８員、特に好ましくは、５または６員の飽和単環式複素環基、例えば、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基など；硫黄原子１個を有する３～８員、特に好ましくは、５または６員の不飽和単環式複素環基、例えば、チエニル基、およびＳ－オキシドなど；硫黄原子１個を有する３～８員、特に好ましくは、５または６員の飽和単環式複素環基、例えば、テトラヒドロチエニル基、およびＳ－オキシドなどが挙げられる。

これら複素環基は、それらのそれぞれの基が１またはそれ以上の、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子；カルボキシル基；ホルミル基；ニトロ基；シアノ基；水酸基；アミノ基；メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基；ビニル基、アリル基、２－クロロアリル基、１－プロペニル基、２－ブテニル基、２－メチル－２－プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基のような炭素数６～１０のアリール基；ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒド

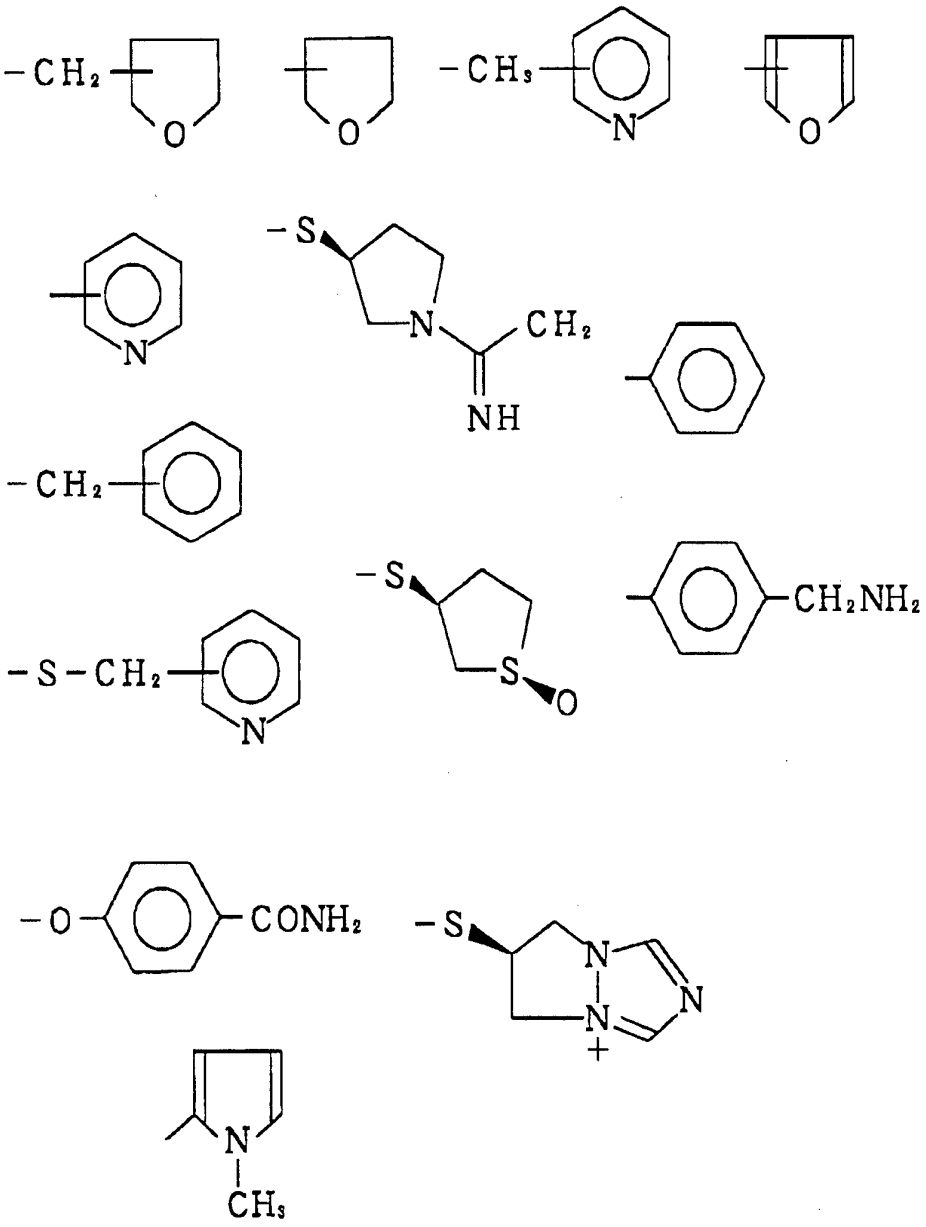
リル基のような炭素数７～２４のアラルキル基；それぞれ、上記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基およびアリール基に対応するアルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基およびアリールオキシ基；上記したアルキル基に対応するアルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基；上記したアラルキル基に対応するアラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基；上記したアリール基に対応するアリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基；カルバモイル基；カルバモイルオキシ基；イミノ低級アルキル基；イミノ低級アルキルアミノ基；下記するアシル基に対応するアシルオキシ基；上記したシリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基；下記するアシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基；等で置換されていてもよい。

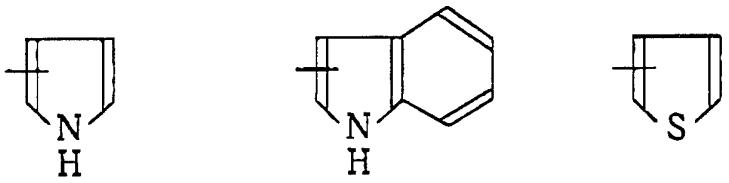
さらに、上記の置換基は、それらのそれぞれの基が１またはそれ以上の例えば上記の置換基によって置換されていてもよい。例えば、アルキル基（アルキルチオ基およびアルキルオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アルケニル基（アルケニルチオ基およびアルケニルオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、

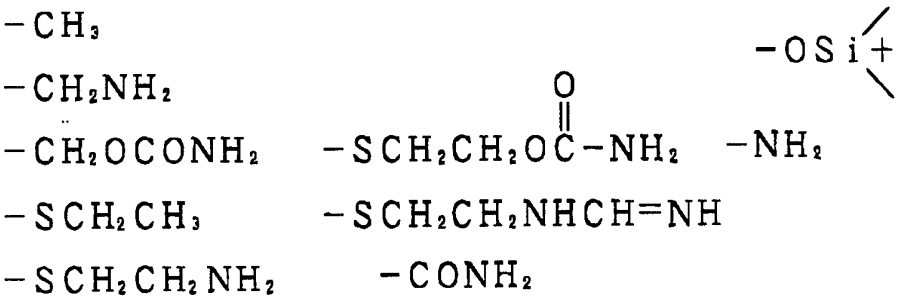
カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アラルキル基（アラルキルチオ基およびアラルキルオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アリール基（アリールチオ基およびアリールオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールチオ基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基およびアミド基の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルスィニル基、アルキルスルホニル基、ア

ラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等が挙げられる。

さらに具体的な例を挙げれば、







およびこれらを含む（結合手にカルボニル基が結合した）アシル基等が挙げられる。

アシル基としては、それぞれ、上記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基および複素環オキシ基並びに下記するエステル基、チオエステル基およびアミド基に対応するアルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルチオカルボニル基、アルケニルチオカルボニル基、アラルキルチオカルボニル基、アリールチオカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シリルオキシカルボニル基、複素環カルボニル基、複素環チオカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、エステルカルボニル基、チオエステルカルボニル基およびアミドカルボニル基が挙げられる。

さらに、エステル基およびチオエステル基としては、それぞれ、上記したアルキル基、アルキルチオ基、アルキルオキシ基、アルケニル基、アルケニルチオ基、アルケニルオキシ基、アラルキル基、アラルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アリール基、アリールチオ基、アリールオキシ基、シリル基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基もしくはアシル基、または下記するアミド基およびア

ミノ基でエステル化されたカルボキシル基およびチオカルボキシル基が挙げられ、また、アミド基およびアミノ基としては、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の、例えば、上記したアミド基およびアミノ基の置換基等で置換されていてもよいアミド基およびアミノ基が挙げられる。ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

また、XおよびYが一緒になって示されるシクロアルカン－2－オン－1－イル基としては、シクロアンカンとして、シクロペンタン、シクロヘキサンのような単環のものが挙げられ、これらは、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の、例えば、上記したアルキル基の置換基等で置換されていてもよい。

X'で示される基としては、上記したXで示される基並びにメルカプト基、水酸基、ホルミル基、カルボキシル基およびチオカルボキシル基が挙げられる。

R_4で示される基は、カルバペネム系抗菌化合物の合成中間体等として採用されうるものであれば特に限定されないが、水素原子または次に例示されるアミノ基の保護基もしくは置換基が挙げられる。

すなわち、アミノ基の保護基または置換基の好ましい例としては、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アシル基、アミド基、シリル基、ハロゲン原子等が挙げられ、アルキル基としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基等、アルケニル基としては、ビニル基、アリル基、1－プロペニル基、2－ブテニル基、2－メチル－2－プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基等、アラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数7～24のアラルキル基等、アリール基としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基のような炭素数6～10のアリール基等が挙げられる。

また、シリル基としては、トリ置換シリル基が挙げられ、具体的には、トリアルキルシリル基、アリール（アルキル）アルコキシシリル基、アルコキシジアリールシリル基、トリアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、アリール

ジアルキルシリル基、トリアラルキルシリル基などが挙げられ、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルヘキシルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、メチルジイソプロピルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルメトキシフェニルシリル基、ｔｅｒｔ－ブトキシジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基、ジメチルクミルシリル基、トリベンジルシリル基等が挙げられる。

これらアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基およびシリル基は、それらのそれぞれの基が１またはそれ以上の、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子；カルボキシル基；ホルミル基；ニトロ基；シアノ基；水酸基；アミノ基；メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基；ビニル基、アリル基、２－クロロアリル基、１－プロペニル基、２－ブテニル基、２－メチル－２－プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基のような炭素数６～１０のアリール基；ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数７～２４のアラルキル基；それぞれ、上記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基およびアリール基に対応するアルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基およびアリールオキシ基；上記したアルキル基に対応するアルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基；上記したアラルキル基に対応するアラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基；上記したアリール基に対応するアリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基；カルバモイル基；カルバモイルオキシ基；イミノ低級アルキル基；イミノ低級アルキルアミノ基；下記するアシル基に対応するアシルオキシ基；上記したシリルオキシ基；上記した複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基；等で置換されていてもよい。

さらに、上記の置換基は、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の、例えば、上記の置換基によって置換されていてもよい。例えば、アルキル基（アルキルチオ基およびアルキルオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アルケニル基（アルケニルチオ基およびアルケニルオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アラルキル基（アラルキルチオ基およびアラルキルオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルア

ミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アリール基（アリールチオ基およびアリールオキシ基も同じ）の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等；アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基およびアミド基の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルスィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル基、チオエステル基、アミド基等が挙げられる。

アシル基としては、それぞれ、上記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、エステル基、チオエステル基並びに下記するアミド基に対応するアルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アリールカルボ

ニル基、アルキルチオカルボニル基、アルケニルチオカルボニル基、アラルキルチオカルボニル基、アリールチオカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シリルオキシカルボニル基、複素環カルボニル基、複素環チオカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、エステルカルボニル基、チオエステルカルボニル基およびアミドカルボニル基が挙げられる。

さらに、アミド基としては、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の、例えば、上記したアミド基の置換基等で置換されていてもよいアミド基が挙げられ、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、特に限定されず、通常使用されるものを適宜選択して用いればよいが、好ましい例としては、上記したシリル基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシ低級アルキル基、例えば、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルオキシカルボニル低級アルキル基、例えば、ベンジルオキシカルボニルメチル基、p－ニトロベンジルオキシカルボニルメチル基、p－メトキシベンジルオキシカルボニルメチル基、フェネチルオキシカルボニルメチル基、トリチルオキシカルボニルメチル基、ベンズヒドリルオキシカルボニルメチル基、ビス（メトキシフェニル）メチルオキシカルボニルメチル基、3，4－ジメトキシベンジルオキシカルボニルメチル基、4－ヒドロキシ－3，5－ジ－tert－ブチルベンジルオキシカルボニルメチル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキル基、例えば、ベンジル基、p－メトキシベンジル基、p－ニトロベンジル基、p－tert－ブチルベンジル基、3，4－ジメチルベンジル基、フェネチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、ビス（メトキシフェニル）メチル基、2，4－ジメトキシベンジル基、3，4－ジメトキシベンジル基、4－ヒドロキシ－3，5－ジ－tert－ブチルベンジル基、2－ナフチルメチル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルカルボニル基、例えば、ベンジルカルボニル基、p－メトキシベンジルカルボニル基、p－ニトロベンジルカルボニル基、p－tert－ブチルベンジルカルボニル基、3，4－ジメチルベンジルカルボニル基、フェネチルカルボニル

基、ベンズヒドリルカルボニル基、トリチルカルボニル基、ビス（メトキシフェニル）メチルカルボニル基、2，4－ジメトキシベンジルカルボニル基、3，4－ジメトキシベンジルカルボニル基、4－ヒドロキシー3，5－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルベンジルカルボニル基、2－ナフチルメチルカルボニル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい複素環基、例えば、テトラヒドロピラニル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールカルボニル基、例えば、ベンゾイル基、クロロベンゾイル基、ｐ－メトキシベンゾイル基、ｐ－ニトロベンゾイル基、ｐ－ｔｅｒｔ－ブチルベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールカルボニル低級アルキル基、例えば、ベンゾイルメチル基、クロロベンゾイルメチル基、ｐ－メトキシベンゾイルメチル基、ｐ－ニトロベンゾイルメチル基、ｐ－ｔｅｒｔ－ブチルベンゾイルメチル基、トルオイルメチル基、ナフトイルメチル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールオキシ低級アルキルカルボニル基、例えば、フェノキシアセチル基、4－クロロフェノキシアセチル基、トリルオキシアセチル基、ｔｅｒｔ－ブチルフェノキシアセチル基、キシリルオキシアセチル基、メシチルオキシアセチル基、クメニルオキシアセチル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールスルホニル基、例えば、ベンゼンスルホニル基、ｐ－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアルキルスルホニル基、例えば、メシル基等；ホルミル基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい脂肪族カルボン酸アシル基、例えば、アセチル基、クロロアセチル基、ブロモアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、メトキシアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、2－エチルブチリル基、3，3－ジメチルブチリル基、ペンタノイル基、カプリリル基、デカノイル基、アクリロイル基等；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、2－ヨードエトキシカルボニル基、2，2－ジクロロエトキシカルボニル基、2，2，2－

トリクロロエトキシカルボニル基等；適当な置換基を少なくとも１つ有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル基、例えば、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、２－クロロアリルオキシカルボニル基等；適当な置換基を少なくとも１つ有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、トリチルオキシカルボニル基等；適当な置換基を少なくとも１つ有していてもよいアリールオキシカルボニル基、例えば、フェノキシカルボニル基、４－クロロフェノキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブチルフェノキシカルボニル基等；適当な置換基を少なくとも１つ有していてもよいカルバモイル基およびこれに対応するチオカルバモイル基、例えば、メチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基等；等が例示される。

【実施例】

以下に実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

実施例１

（３Ｓ，４Ｓ）－３－［（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－ジ（メトキシカルボニル）メチル－２－アゼチジノン）の合成

窒素気流中、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）に懸濁した水素化ナトリウム（９０ｍｇ，２．２　ｍｍｏｌ）に、氷冷撹拌下テトラヒドロフラン（５ｍｌ）に溶解したマロン酸ジメチル（２９１ｍｇ，２．２　ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌した。次いで臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体（４５２ｍｇ，２．２　ｍｍｏｌ）を加え１５分間撹拌し、次いでテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）に溶解した（３Ｓ，４Ｒ）－３－［（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－フェニルチオ－２－アゼチジノン（３３８ｍｇ，１　ｍｍｏｌ）を加えて１５分間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて不溶物を濾去後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水にて３回洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（溶媒はｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７：１）にて精製し、標記化合物を無色固体として２６７ｍｇ（７４．４％）得た。

ＩＲ（ＫＢｒ）cm^{-1}：３１５８，３１０３，２９５８，１７７０，１７７４，１４４０，１２０２，８３６．ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ０．０７（６Ｈ，ｓ，$-Si(C\underline{H}_3)_2$），０．８８（９Ｈ，ｓ，$-SiC(C\underline{H}_3)_3$），１．１１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，$C\underline{H}_3CH-OSi$），３．０４（１Ｈ，ｍ，Ｃ３－Ｈ），３．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，$C\underline{H}(CO_2CH_3)_2$），３．７７ ａｎｄ ３．７８（ｅａｃｈ ３Ｈ，ｓ，$CO_2C\underline{H}_3$），４．１８－４．２８（１Ｈ，ｍ，$CH_3C\underline{H}-OSi$），６．０６（１Ｈ，ｂｒｓ，$-N\underline{H}$）．

実施例２

（３Ｓ，４Ｓ）－３－［（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－［１，１－ジ（エトキシカルボニル）エチル］－２－アゼチジノンの合成

窒素気流中、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）に懸濁した水素化ナトリウム（４４ｍｇ，１．１ ｍｍｏｌ）に、氷冷撹拌下テトラヒドロフラン（２．５ｍｌ）に溶解した２－メチルマロン酸ジエチル（１９２ｍｇ，１．１ ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌した。次いで臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体（２２７ｍｇ，１．１ ｍｍｏｌ）を加え１５分間撹拌し、次いでテトラヒドロフラン（５ｍｌ）に溶解した（３Ｓ，４Ｒ）－３－［（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－フェニルチオ－２－アゼチジノン（１６９ｍｇ，０．５ ｍｍｏｌ）を加えて１５分間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて不溶物を濾去後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水にて３回洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒はｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝７：１）にて精製し、標記化合物を無色固体として１０６ｍｇ（５２．８％）得た。

ＩＲ（ＫＢｒ）cm^{-1}：３１７８，２８５６，１７６９，１７５６，１７３６，１２５６，１１１４，８３７．ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ０．０７（６Ｈ，ｓ，$-Si(C\underline{H}_3)_2$），０．８８（９Ｈ，ｓ，$-SiC(C\underline{H}_3)_3$），１．

14（3H, d, J=5.9Hz, CH_3 CH−OSi）, 1.23−1.31（6H, m, （CO_2 CH_2 CH_3）$_2$）, 1.46（3H, s, CCH_3（CO_2 CH_2 CH_3）$_2$）, 3.01（1H, d, J=1.92Hz, C4−H）, 4.12−4.28（6H, m, CH_3 CH−OSi, C3−H and （CO_2 CH_2 CH_3）$_2$）, 5.97（1H, brs, −NH）.

実施例3

（3S, 4S）−3−［（R）−1−（tert−ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］−4−ジ（エトキシカルボニル）フルオロメチル−2−アゼチジノンの合成

窒素気流中、テトラヒドロフラン（5ml）に懸濁した水素化ナトリウム（44mg, 1.1 mmol）に、氷冷撹拌下テトラヒドロフラン（2.5ml）に溶解した2−フロロマロン酸ジエチル（196mg, 1.1 mmol）を加え、10分間撹拌した。次いで臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体（227mg, 1.1 mmol）を加え15分間撹拌し、次いでテトラヒドロフラン（5ml）に溶解した（3S, 4R）−3−［（R）−1−（tert−ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］−4−フェニルチオ−2−アゼチジノン（169mg, 0.5 mmol）を加えて15分間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて不溶物を濾去後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水にて3回洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒はn−ヘキサン：酢酸エチル＝7：1）にて精製し、標記化合物を無色固体として166mg（82%）得た。

IR（KBr）cm^{-1}：3169, 3104, 2854, 1744, 1473, 1289, 1251, 836. NMR（$CDCl_3$）：δ0.07（6H, s, −Si（CH_3）$_2$）, 0.88（9H, s, −SiC（CH_3）$_3$）, 1.08（3H, d, J=5.9Hz, CH_3 CH−OSi）, 1.30−1.36（6H, m, （CO_2 CH_2 CH_3）$_2$）, 3.30（1H, s, C4−H）, 4.24−4.45（6H, m, CH_3 CH−OSi, C3−H and （CO_2 CH_2 CH_3）$_2$）, 5.94（1H, brs, −NH）.

実施例4

(3S, 4S)－3－[(R)－1－(tert－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]－4－(ヒドロキシカルボニル)フルオロメチル－2－アゼチジノンの合成

(3S, 4S)－3－[(R)－1－(tert－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]－4－ジ(エトキシカルボニル)フルオロメチル－2－アゼチジノン(405mg, 1.0 mmol)をピリジン1mlに溶かし、4N水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えて室温で1.5時間撹拌した。反応溶液に5N塩酸0.4mlと2, 4, 6－コリジン2.0mlを加えて150℃に加温して1時間撹拌した。反応溶液を放冷後溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶かして飽和硫酸水素カリウム水溶液で2回洗浄し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液後水層をクロロホルムで1回洗浄した。水層に硫酸水素カリウムと塩化ナトリウムを加えて酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水にて2回洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮して酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し、存在比約2：1のジアステレオマー混合物の標記化合物を無色固体として254mg(83%)得た。

IR(KBr) cm^{-1}：3406, 2929, 1748, 1473, 1376, 1254, 1168, 1143, 1112, 1072, 1041, 962, 839, 780. NMR(DMSO－d_6)主生成物：δ0.02 and 0.05(each 3H, s, $-Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.84(9H, s, $-SiC(C\underline{H}_3)_3$), 1.05(3H, d, J=5.9Hz, $C\underline{H}_3CH-OSi$), 3.08(1H, m, C3－H), 3.88(1H, m, J=21Hz, C4－H), 4.13(1H, m, $CH_3C\underline{H}-OSi$), 5.20(1H, dd, J=49Hz, 2.6Hz, $F-C\underline{H}-COOH$), 8.11(1H, brs, $-N\underline{H}$), 13.62(1H, brs, $-COO\underline{H}$). 副生成物：δ0.03 and 0.05(each 3H, s, $-Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.84(9H, s, $-SiC(C\underline{H}_3)_3$), 1.11(3H, d, J=6.6Hz, $C\underline{H}_3CH-OSi$), 3.08(1H, m, C3－H), 3.88(1H, m, J=21Hz, C4－H), 4.13(1H, m, $CH_3C\underline{H}-OSi$), 5.08(1H, dd, J=48Hz, 4.6Hz, $F-C\underline{H}-COOH$), 8.

29（1H, brs, −NH），13.62（1H, brs, −COOH）. MS（FAB）m／z＝306（$C_{13}H_{24}NO_4FSi+H$）$^+$

実施例5

（3S, 4S）−3−［（R）−1−（tert−ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］−4−（1−アセチル−1−エトキシカルボニルエチル）−2−アゼチジノンの合成

窒素気流中、テトラヒドロフラン（5ml）に懸濁した水素化ナトリウム（240mg, 6.0 mmol）に2−メチルアセト酢酸エチル（0.87ml, 6.03 mmol）を加え、室温で10分間撹拌した。次いで臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体（1.23g, 5.98 mmol）を加え1時間撹拌し、次いで（3S, 4R）−3−［（R）−1−（tert−ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］−4−フェニルチオ−2−アゼチジノン（1.01g, 2.99 mmol）を加えて3時間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて不溶物を濾去後酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水にて3回洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒はn−ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、存在比約5：4のジアステレオマー混合物の標記化合物を無色固体として876mg（78.9%）得た。

IR（KBr）cm^{-1}：3178, 2957, 2929, 2856, 1767, 1744, 1716, 1646, 1472, 1377, 1362, 1340, 1250, 1159, 1105, 1063, 967, 837, 777. NMR（$CDCl_3$）：主生成物：δ0.06（6H, s, −Si（CH_3）$_2$），0.88（9H, s, −SiC（CH_3）$_3$），1.19（3H, d, J＝5.9Hz, CH_3CH−OSi），1.27（3H, t, J＝7.2Hz, $CO_2CH_2CH_3$），1.42（3H, s, CCH_3（$CO_2CH_2CH_3$）（$COCH_3$））, 2.21（3H, s. CCH_3（$CO_2CH_2CH_3$）（$COCH_3$））, 2.91（1H, m, C3−H），4.03（1H, d, J＝2.0Hz, C4−H），4.16−4.26（3H, m, CH_3CH−OSi and $CO_2CH_2CH_3$），5.89（1H, brs, −NH）. 副生成物：δ0.0

7（6H, s, -Si（CH_3）$_2$）, 0. 88（9H, s, -SiC（CH_3）$_3$）, 1. 06（3H, d, J=6. 6Hz, CH_3 CH-OSi）, 1. 31（3H, t, J=7. 2Hz, CO_2 CH_2 CH_3）, 1. 39（3H, s, CCH_3（CO_2 CH_2 CH_3）（$COCH_3$））, 2. 18（3H, s, CCH_3（CO_2 CH_2 CH_3）（$COCH_3$））, 2. 93（1H, m, C3-H）, 4. 16-4. 26（4H, m, CH_3 CH-OSi, C4-H and CO_2 CH_2 CH_3）, 5. 89（1H, brs, -NH）.

実施例6

（3S, 4S）-3-[（R）-1-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）エチル]-4-（1-アセチル-1-アリルオキシカルボニルエチル）-2-アゼチジノンの合成

窒素気流中、テトラヒドロフラン（10ml）に懸濁した水素化ナトリウム（160mg, 4. 0 mmol）に、2-メチルアセト酢酸アリル（624mg, 4. 00 mmol）を加え、室温で10分間撹拌した。次いで臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体（822mg, 5. 98 mmol）を加え1時間撹拌し、次いで（3S, 4R）-3-[（R）-1-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）エチル]-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン（677mg, 2. 00 mmol）を加えて3時間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて不溶物を濾去後酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水にて3回洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒はn-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）にて精製し、存在比約1：1のジアステレオマー混合物（A, B）の標記化合物を無色固体として495mg（64. 5%）得た。

IR（KBr）cm^{-1}：3178, 2956, 2929, 2857, 1769, 1715, 1250, 1158, 1104, 1063, 966, 838, 778. NMR（$CDCl_3$）：生成物A：δ0. 06（6H, s, -Si（CH_3）$_2$）, 0. 88（9H, s, -SiC（CH_3）$_3$）, 1. 19（3H, d, J=6. 6Hz, CH_3 CH-OSi）, 1. 44（3H, s, CCH_3（CO_2）（$COCH_3$））, 2. 21（3H, s, CCH_3（CO_2）（$COCH_3$

)), 2.92(1H, m, C3-H), 4.15-4.24(1H, m, CH$_3$ C<u>H</u>-OSi), 4.25(1H, d, J=2.0Hz, C4-H), 4.62-4.69(2H, m, OC<u>H</u>$_2$ CHC<u>H</u>$_2$), 5.28-5.40(2H, m, OC<u>H</u>$_2$ CHC<u>H</u>$_2$), 5.83-5.93(2H, m, -N<u>H</u> and OCH$_2$ C<u>H</u>CH$_2$). 生成物B:δ0.06(6H, s, -Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.88(9H, s, -SiC(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1.06(3H, d, J=5.9Hz, C<u>H</u>$_3$ CH-OSi), 1.40(3H, s, CC<u>H</u>$_3$(CO$_2$)(COCH$_3$)), 2.18(3H, s, CCH$_3$(CO$_2$)(COC<u>H</u>$_3$)), 2.94(1H, m, C3-H), 4.05(1H, d, J=2.6Hz, C4-H), 4.15-4.24(1H, m, CH$_3$ C<u>H</u>-OSi), 4.62-4.69(2H, m, OC<u>H</u>$_2$ CHC<u>H</u>$_2$), 5.28-5.40(2H, m, OC<u>H</u>$_2$ CHCH$_2$), 5.83-5.93(2H, m, -N<u>H</u> and OCH$_2$ C<u>H</u>CH$_2$).

実施例7

<u>(3S, 4S)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-(1-アセチル-1-ベンジルオキシカルボニルエチル)-2-アゼチジノンの合成</u>

窒素気流中、テトラヒドロフラン(10ml)に懸濁した水素化ナトリウム(160mg, 4.0 mmol)に、2-メチルアセト酢酸ベンジル(825mg, 4.00 mmol)を加え、室温で10分間撹拌した。次いで臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体(822mg, 5.98 mmol)を加え1時間撹拌し、次いで(3S, 4R)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン(677mg, 2.00 mmol)を加えて3時間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて不要物を濾去後酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水にて3回洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒はn-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、存在比約1:1のジアステレオマー混合物(A, B)の標記化合物を無色油状物として673mg(77.6%)を得た。

IR (neat) cm^{-1}: 3259, 2955, 2930, 2856, 1770, 1713, 1498, 1462, 1455, 1373, 1360, 1253, 1142, 1104, 1067, 960, 837, 778, 695. NMR ($CDCl_3$): 生成物A: δ0.05 (6H, s, $-Si(CH_3)_2$), 0.87 (9H, s, $-SiC(CH_3)_3$), 1.03 (3H, d, J=6.6Hz, $CH_3CH-OSi$), 1.39 (3H, s, $CCH_3(CO_2)(COCH_3)$), 2.04 (3H, s, $CCH_3(CO_2)(COCH_3)$), 2.92 (1H, m, C3-H), 4.11-4.22 (1H, m, $CH_3CH-OSi$), 4.27 (1H, d, J=2.0Hz, C4-H), 5.10-5.28 (2H, m, $OCH_2C_6H_5$), 5.83 (1H, brs, -NH), 7.30-7.38 (5H, m, C_6H_5). 生成物B: δ0.05 and 0.07 (each 3H, s, $-Si(CH_3)_2$), 0.88 (9H, s, $-SiC(CH_3)_3$), 1.17 (3H, d, J=6.6Hz, $CH_3CH-OSi$), 1.43 (3H, s, $CCH_3(CO_2)(COCH_3)$), 2.12 (3H, s, $CCH_3(CO_2)(COCH_3)$), 2.93 (1H, m, C3-H), 4.06 (1H, d, J=2.0Hz, C4-H), 4.11-4.22 (1H, m, $CH_3CH-OSi$), 5.10-5.28 (2H, m, $OCH_2C_6H_5$), 5.83 (1H, brs, -NH), 7.30-7.38 (5H, m, C_6H_5).

実施例8

(3S, 4S)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)]-4-(1-アセチルエチル)-2-アゼチジノンの合成

窒素気流中、(3S, 4S)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)]-4-(1-アセチル-1-アリルオキシカルボニルエチル)-2-アゼチジノン(192mg, 0.50 mmol)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、ジメドン(70mg, 0.50 mmol)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(58mg, 0.05 mmol)を加えて加熱還流下3時間撹拌した。反応溶液から溶媒を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒はn-ヘキサン:酢酸エチ

ル＝1：1）にて精製し、存在比約5：1のジアステレオマー混合物の標記化合物を無色固体として108mg（72.0%）を得た。

IR (KBr) cm^{-1}：3314, 2954, 1717, 1713, 1654, 1617, 1437, 1308, 1276, 1170, 840. NMR (CDCl$_3$)：主生成物：δ0.07 and 0.08 (each 3H, s, -Si(C$\underline{H}_3$)$_2$), 0.88 (9H, s, -SiC(C$\underline{H}_3$)$_3$), 1.23 (3H, d, J=7.3Hz, CHC$\underline{H}_3$ (COCH$_3$)), 1.25 (3H, d, J=6.0Hz, C$\underline{H}_3$ CH-OSi), 2.20 (3H, s, CHCH$_3$ (COC$\underline{H}_3$)), 2.58 (1H, dq, J=9.9Hz and 7.6Hz, C$\underline{H}$CH$_3$ (COCH$_3$)), 2.72 (1H, dd, J=1.3Hz and 5.9Hz, C3-H), 3.67 (1H, dd, J=2.0Hz and 9.9Hz, C4-H), 4.16 (1H, m, CH$_3$ C$\underline{H}$-OSi), 5.98 (1H, brs, -N$\underline{H}$).

副生成物B：δ0.07 (6H, s, -Si(C$\underline{H}_3$)$_2$), 0.88 (9H, s, -SiC(C$\underline{H}_3$)$_3$), 1.18 (3H, d, J=7.2Hz, CHC$\underline{H}_3$ (COCH$_3$)), 1.20 (3H, d, J=6.6Hz, C$\underline{H}_3$ CH-OSi), 2.22 (3H, s, CHCH$_3$ (COC$\underline{H}_3$)), 2.81 (1H, m, C$\underline{H}$CH$_3$ (COCH$_3$)), 2.87 (1H, dd, J=2.0Hz and 5.3Hz, C3-H), 3.89 (1H, dd, J=2.0Hz and 4.6Hz, C4-H), 4.16 (1H, m, CH$_3$ C$\underline{H}$-OSi), 5.92 (1H, brs, -N$\underline{H}$). MS (FAB) m/z=300 ($C_{15}H_{29}NO_3Si+H)^+$.

実施例9

(3S, 4S)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-エトキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンの合成

(3S, 4R)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン（338mg, 1 mmol）、亜鉛（260mg, 4mg atom）、臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体（411mg, 2 mmol）、ブロモ酢酸エチル（0.23ml, 2 m

mol）およびテトラヒドロフラン（4．5ml）の混合物を、室温で31時間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水にて3回洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒はn－ヘキサン：酢酸エチル＝7：1）にて精製し、標記化合物を無色固体として90mg（29%）得た。

IR（KBr）cm^{-1}：3186，2954，1761，1729，1472，1248，1140．NMR（$CDCl_3$）：δ0．08（6H，s，－Si（$C\underline{H}_3$）$_2$），0．88（9H，s，－SiC（$C\underline{H}_3$）$_3$），1．21（3H，d，J＝6．6Hz，$C\underline{H}_3$ CH－OSi），2．56（1H，dd，J＝9．9Hz and 16．5Hz，－$C\underline{H}_2$ CO_2－），2．73（1H，dd，J＝4．0Hz and 16．5Hz，－$C\underline{H}_2$ CO_2－），2．82（1H，dd，J＝2．0Hz and 4．6Hz，C3－H），3．97（1H，m，C4－H），4．13－4．24（3H，m，CH_3 $C\underline{H}$－OSi），6．15（1H，brs，－N$\underline{H}$）．

実施例10

（3S，4S）－3－［（R）－1－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－4－［1，1－ジ（アリルオキシカルボニル）エチル］－2－アゼチジノン

アルゴン気流下、テトラヒドロフラン（5ml）に懸濁した水素化ナトリウム（80mg，2mmol）に、0℃で2－メチルマロン酸ジアリル（396mg，2mmol）のテトラヒドロフラン（2ml）溶液を滴下し、5分間撹拌した。ついで同温で臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体（411mg，2mmol）を加え30分間撹拌し、（3R，4S）－3－［（R）－1－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－4－フェニルチオ－2－アゼチジノン（338mg，1mmol）のテトラヒドロフラン（3ml）溶液を加えて1時間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル10g，ヘキサン／酢酸エチル＝8／1）にて精製し、標記化合物を

無色結晶として３９２ｍｇ（９２％）得た。

NMR（$CDCl_3$）：δ０．０７（６Ｈ，ｓ，Ｓｉ（$C\underline{H}_3$）$_2$），０．８８（９Ｈ，ｓ，ＳｉＣ（$C\underline{H}_3$）$_3$），１．１３（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，$C\underline{H}_3$ ＣＨＯＳｉ），１．５０（３Ｈ，ｓ，$C\underline{H}_3$），３．０１－３．０４（１Ｈ，ｍ，Ｃ３－Ｈ），４．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，Ｃ４－Ｈ），４．１７－４．２５（１Ｈ，ｍ，Ｃ$\underline{H}$ＯＳｉ），４．６０－４．６８（４Ｈ，ｍ，Ｃ$\underline{H}_2$ ＣＨ＝CH_2），５．２３－５．３８（４Ｈ，ｍ，CH_2 ＣＨ＝Ｃ$\underline{H}_2$），５．７７－５．９５（２Ｈ，ｍ，CH_2 Ｃ$\underline{H}$＝CH_2），５．９５（１Ｈ，ｂｒｓ，ＮＨ）

実施例１１

（３Ｓ，４Ｓ）－３－［（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－［（ＲＳ）－１－アリルオキシカルボニル－シクロヘキサン－２－オン－１－イル］－２－アゼチジノン

アルゴン気流下、テトラヒドロフラン（３０ｍｌ）に懸濁した水素化ナトリウム（２６７ｍｇ，６．９８ｍｍｏｌ）に、０℃で２－アリルオキシカルボニルシクロヘキサノン（１．２７ｇ，６．９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８ｍｌ）溶液を滴下し、１０分間撹拌した。ついで同温で臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体（１．４４ｇ，６．９８ｍｍｏｌ）を加え１５分間撹拌し、（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－４－フェニルチオ－２－アゼチジノン（１．１８ｇ，３．４９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８ｍｌ）溶液を加えて４０分間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）にて精製し、シクロヘキサノン環の立体配置がＲ体を無色結晶として３４０ｍｇ（２４％）、Ｓ体を無色油状物質として９２０ｍｇ（６４％）得た。

Ｒ体　ＩＲ（ＫＢｒ）cm^{-1}：１７１８，１７６７．NMR（$CDCl_3$）：δ０．０６ ａｎｄ ０．０７（ｔｏｔａｌ ６Ｈ，ｅａｃｈ ｓ，Ｓｉ（$C\underline{H}_3$）$_2$），０．８７（９Ｈ，ｓ，ＳｉＣ（$C\underline{H}_3$）$_3$），１．００（３Ｈ，ｄ，

差替え用紙（規則26）

J=5.9Hz, C<u>H</u>$_3$ CHOSi), 1.51-1.90 (4H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.36-2.54 (3H, m), 2.95-3.00 (1H, m, C3-<u>H</u>), 4.17-4.28 (1H, m, C<u>H</u>OSi), 4.37 (1H, d, J=2.0Hz, C4-<u>H</u>), 4.57-4.70 (2H, m, C<u>H</u>$_2$ CH=CH$_2$), 5.26-5.42 (2H, m, CH$_2$ CH=C<u>H</u>$_2$), 5.67 (1H, brs, NH), 5.82-5.98 (1H, m, CH$_2$ C<u>H</u>=CH$_2$)

S体 IR (neat) cm^{-1}: 1711, 1766. NMR (CDCl$_3$) : δ0.06 and 0.07 (total 6H, each s, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.87 (9H, s, SiC(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1.20 (3H, d, J=6.6Hz, C<u>H</u>$_3$ CHOSi), 1.39-1.70 (3H, m), 1.75-1.88 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.42-2.52 (3H, m), 3.12-3.17 (1H, m, C3-<u>H</u>), 3.88 (1H, d, J=2.0Hz, C4-<u>H</u>), 4.10-4.22 (1H, m, C<u>H</u>OSi), 4.63-4.68 (2H, m, C<u>H</u>$_2$ CH=CH$_2$), 5.25-5.37 (2H, m, CH$_2$ CH=C<u>H</u>$_2$), 5.78-5.92 (1H, m, CH$_2$ C<u>H</u>=CH$_2$), 5.93 (1H, brs, NH)

実施例12

<u>(3S, 4S)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(RS)-1-(ヒドロキシカルボニル)エチル]-2-アゼチジノン</u>

アルゴン気流下、実施例10で得られる化合物(61mg, 0.143mmol)の1, 4-ジオキサン(1.5ml)溶液に、トリエチルアミン(60μl, 0.430mmol)、ギ酸(15μl, 0.401mmol)、トリフェニルホスフィン(3.8mg, 0.014mmol)、酢酸パラジウム(1.6mg, 0.007mmol)を順次加え、100℃で1時間半撹拌した。冷後ジエチルエーテル(7ml)、0.5N水酸化ナトリウム水溶液(7ml)を加え撹拌し水層を分離し、水層を1N塩酸でpH=3に合わせエーテル(30ml)で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し標記化合物の混合物をα(R体)

／β（S体）＝3／1の比で36mg（83%）得た。

NMR（$CDCl_3$）：δ0.07 and 0.09（total 6H, s, Si（$C\underline{H}_3$）$_2$），0.88（9H, s, SiC（$C\underline{H}_3$）$_3$），1.15－1.31（6H, m, $C\underline{H}_2$CHOSi and $C\underline{H}_2$CHCO$_2$H），2.55（0.75H, dd, J＝7.3 and 9.9Hz, $C\underline{H}$CO$_2$H），2.70－2.85（1H, m, $C\underline{H}$CO$_2$H and C3－H），3.02－3.06（0.25H, m, C3－$\underline{H}$），3.69（0.75H, dd, J＝2.0 and 9.9Hz, C4－$\underline{H}$），3.95（0.25H, dd, J＝2.0 and 4.5Hz, C4－$\underline{H}$），4.12－4.25（1H, m, CHOSi），6.45（0.25H, brs, NH），6.79（0.75H, brs, NH）

実施例13

（3S, 4S）－3－［（R）－1－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－4－［（RS）－シクロヘキサン－2－オン－1－イル］－2－アゼチジノン

アルゴン気流下、トリフェニルホスフィン（6.6mg, 0.025mmol），酢酸パラジウム（2.8mg, 0.0125mmol）のテトラヒドロフラン（1.5ml）溶液に、トリエチルアミン（87μl, 0.625mmol），ギ酸（19μl, 0.50mmol）のテトラヒドロフラン（1ml）溶液を滴下し、さらに実施例11で得られる化合物S体（102mg, 0.25mmol）のテトラヒドロフラン（0.8ml）溶液を滴下し、室温で1時間撹拌した。次に飽和塩化アンモニウム水溶液（5ml）を加え、酢酸エチル（30ml）で抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し標記化合物の混合物をα（R体）／β（S体）＝2.5／1の比で得た。さらにカラムクロマトグラフィー（シリカゲル5g, ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて精製し、標記化合物の混合物を73mg（90%）得た。

α体　IR（KBr）cm^{-1}：1710, 1760. NMR（$CDCl_3$）：δ0.06 and 0.07（total 6H, each s, Si（$C\underline{H}_3$）$_2$），0.88（9H, s, SiC（$C\underline{H}_3$）$_3$），1.22（3H, d,

J=5.9Hz, C<u>H</u>$_3$ CHOSi), 1.32-1.48 (1H, m), 1.61-1.76 (2H, m), 1.86-2.00 (1H, m), 2.06-2.21 (2H, m), 2.23-2.48 (3H, m), 2.70 (1H, dd, J=2.0 and 5.9Hz, C3-<u>H</u>), 3.61 (1H, dd, J=2.0 and 9.9Hz, C4-<u>H</u>), 4.07-4.22 (1H, m, C<u>H</u>OSi), 6.09 (1H, brs, NH)

β体 IR (KBr) cm^{-1}: 1706, 1755. NMR (CDCl$_3$): δ0.06 and 0.07 (total 6H, each s, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.87 (9H, s, SiC(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1.23 (3H, d, J=5.9Hz, C<u>H</u>$_3$ CHOSi), 1.54-1.81 (3H, m), 1.92-2.20 (3H, m), 2.26-2.48 (2H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J=2.0 and 4.7Hz, C3-<u>H</u>), 4.06-4.12 (1H, m, C4-<u>H</u>), 4.12-4.24 (1H, m, C<u>H</u>OSi), 5.72 (1H, brs, NH)

実施例14

<u>(3S, 4S)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1, 1-ジ(アリルオキシカルボニル)エチル]-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)メチル-2-アゼチジノン</u>

アルゴン気流下、実施例10で得られる化合物(220mg, 0.517mmol), 1-ヨード酢酸p-ニトロベンジルエステル(0.592mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、炭酸カリウム(323mg, 1.61mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。さらに50℃で2時間撹拌し、冷後水(10ml)を加え、ジエチルエーテル(45ml)で抽出した。エーテル層は飽和食塩水(15ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, ヘキサン/酢酸エチル=20/1)にて精製し、標記化合物を148mg(46%)得た。また原料を120mg(54%)回収した。

NMR (CDCl$_3$): δ0.02 and 0.06 (total 6H, each s, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.86 (9H, s, SiC(C<u>H</u>$_3$)$_3$

), 1.20 (3H, d, J=6.0Hz, CH_3 CHOSi), 1.54 (3H, s, CH_3), 3.05 (1H, dd, J=2.0 and 5.9Hz, C3-H), 3.90 (1H, d, J=17.8Hz, C(H) HCO_2 PNB), 4.08-4.19 (1H, m, CHOSi), 4.29 (1H, d, J=17.8Hz, C(H) HCO_2 PNB), 4.34 (1H, d, J=2.0Hz, C4-H), 4.53-4.64 (4H, m, CO_2 CH_2 $CH=CH_2$), 5.20-5.36 (6H, m, CH_2 Ar and CH_2 $CH=CH_2$), 5.75-5.96 (2H, m, CH_2 CH=CH_2), 7.55 (2H, d, J=9.2Hz, Ar), 8.22 (2H, d, J=9.2Hz, Ar)

実施例15

(3S, 4S)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(R)-1-アリルオキシカルボニル-シクロヘキサン-2-オン-1-イル]-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)メチル-2-アゼチジノン

アルゴン気流下、実施例11で得られる化合物(R体)(100mg, 0.244mmol), 1-ヨード酢酸p-ニトロベンジルエステル(0.293mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、炭酸カリウム(101mg, 0.733mmol)を加え、室温で12時間撹拌した。さらに50℃で2時間撹拌し、冷後水(6ml)を加え、ジエチルエーテル(30ml)で抽出した。エーテル層は飽和食塩水(10ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, ジクロロメタン/酢酸エチル=20/1)にて精製し、標記化合物を39mg(27%)得た。また原料を48mg(48%)回収した。

NMR ($CDCl_3$): δ0.06 and 0.07 (total 6H, each s, Si(CH_3)$_2$), 0.87 (9H, s, SiC(CH_3)$_3$), 0.99 (3H, d, J=6.5Hz, CH_3 CHOSi), 1.52-1.71 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 3.08-3.10 (1H, m, C3-H), 4.09 (1H, d, J=8.7Hz, C(H) HCO_2 PNB

), 4.18 (1H, d, J=8.7Hz, C(H)HCO$_2$PNB), 4.18-4.25 (1H, m, CHOSi), 4.52 (1H, d, J=2.0Hz, C4-H), 4.63 (2H, ddd, J=4.5, 8.8 and 13.5Hz, CO$_2$CH$_2$CH=CH$_2$), 5.13 (1H, d, J=9.0Hz, C(H)Ar), 5.28 (1H, d, J=9.0Hz, C(H)Ar), 5.29-5.38 (2H, m, CH$_2$CH=CH$_2$), 5.83-5.95 (1H, m, CH$_2$CH=CH$_2$), 7.54 (2H, d, J=9.2Hz, Ar), 8.22 (2H, d, J=9.2Hz, Ar)

実施例16

(3S, 4S)-3-[(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(RS)-1-(ヒドロキシカルボニル)エチル]-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)メチル-2-アゼチジノン

アルゴン気流下、実施例14で得られる化合物(48mg, 0.0775mmol)の1,4-ジオキサン(1.5ml)溶液に、トリエチルアミン(32μl, 0.233mmol)、ギ酸(7.3μl, 0.194mmol)、トリフェニルホスフィン(2.0mg, 0.0077mmol)、酢酸パラジウム(1.6mg, 0.0038mmol)を順次加え、100℃で1時間撹拌した。冷後硫酸水素カリウム(5ml)を加え、酢酸エチル(25ml)抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し標記化合物の混合物をα(R体)/β(S体)=1/1.7の比で45mg(quant.)得た。

NMR(CDCl$_3$):δ0.02-0.08 (6H, m, Si(CH$_3$)$_2$), 0.85 and 0.86 (total 9H, each s, SiC(CH$_3$)$_3$), 1.19-1.28 (6H, m, CH$_3$CHOSi and CH$_3$CHCO$_2$H), 2.71 (0.37H, dd, J=7.1 and 7.4Hz, CHCO$_2$H), 2.83-2.92 (1H, m, CHCO$_2$H and C3-H), 3.05 (0.63H, dd, J=2.0 and 6.0Hz, C3-H), 3.90-4.32 (4H, m, CHOSi, CH$_2$CO$_2$ and C4-H), 5.08-5.33 (2H, m, CO$_2$CH$_2$), 7.4

5－7．70（4H，m，Ar）

実施例17

（3S，4S）－3－［（R）－1－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル］－4－［（RS）－シクロヘキサン－2－オン－1－イル］－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）メチル－2－アゼチジノン

アルゴン気流下、実施例15で得られる化合物（20mg，0．0331mmol）のテトラヒドロフラン（1ml）溶液に、トリエチルアミン（13．6μl，0．0972mmol）、ギ酸（2．9μl，0．078mmol）、トリフェニルホスフィン（1．0mg，0．0038mmol）、酢酸パラジウム（0．4mg，0．0019mmol）を順次加え、室温で1時間半撹拌した。次に飽和食塩水を加え、酢酸エチル抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し標記化合物の混合物をα（R体）／β（S体）＝1／1．3の比で得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル5g，ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて精製し、α体を4mg（23%）、β体を7mg（41%）得た。

α体（R体） NMR（$CDCl_3$）：δ0．03 and 0．06（total 6H，each s，Si（$C\underline{H}_3$）$_2$），0．86（9H，s，SiC（$C\underline{H}_3$）$_3$），1．22（3H，d，J＝5．9Hz，$C\underline{H}_3$ CHOSi）1．23－1．44（1H，m），1．55－1．76（2H，m），1．80－1．97（1H，m），2．04－2．18（2H，m），2．18－2．31（2H，m），2．61－2．75（1H，m，C4C$\underline{H}$C＝O），2．80（1H，dd，J＝2．0 and 5．3Hz，C3－$\underline{H}$），3．88（1H，dd，J＝2．0 and 9．9Hz，C4－$\underline{H}$），4．09（1H，d，J＝17．8Hz，C$\underline{H}$（H）CO_2 PNB），4．10－4．20（1H，m，C$\underline{H}$OSi），4．23（1H，d，J＝17．8Hz，C$\underline{H}$（H）CO_2 PNB），5．18（2H，q，J＝13．2Hz，$C\underline{H}_2$ Ar），7．50（2H，d，J＝9．2Hz，Ar），8．22（2H，d，J＝9．2Hz，Ar）

β体（S体） NMR（$CDCl_3$）：δ0．01 and 0．05（total 6H，each s，Si（$C\underline{H}_3$）$_2$），0．84（9H，s，Si

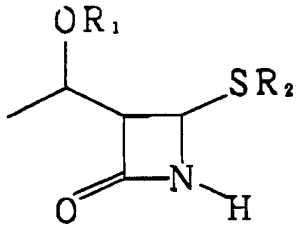
C(C$\underline{H}_3$)$_8$), 1.24(3H, d, J=5.9Hz, C$\underline{H}_8$ CHOSi), 1.56-1.89(3H, m), 1.95-2.21(3H, m), 2.23-2.39(2H, m), 2.56-2.66(1H, m, C4C$\underline{H}$C=O), 2.95(1H, dd, J=2.6 and 7.2Hz, C3-$\underline{H}$), 3.90(1H, d, J=17.8Hz, C($\underline{H}$)HCO$_2$PNB), 4.18(1H, d, J=17.8Hz, C($\underline{H}$)HCO$_2$PNB), 4.09-4.21(1H, m, C$\underline{H}$OSi), 4.28-4.31(1H, m, C4-$\underline{H}$), 5.26(2H, d, J=9.2Hz, C$\underline{H}_2$Ar), 7.55(2H, d, J=9.2Hz, Ar), 8.23(2H, d, J=9.2Hz, Ar)

【産業上の利用可能性】

以上のように、本発明によれば、一般式〔1〕のアゼチジノン誘導体の4位置換基を一工程で変換して一般式〔3〕の誘導体が得られ、一般式〔3〕および〔4〕の誘導体は脱炭酸反応により、一般式〔5〕のアゼチジノン誘導体を生成する。したがって、従来の方法よりも短い工程で容易に一般式〔5〕のアゼチジノン誘導体を合成することができる。

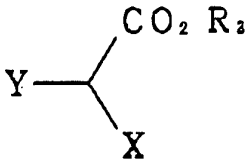
【請求の範囲】

【請求項１】 一般式〔１〕



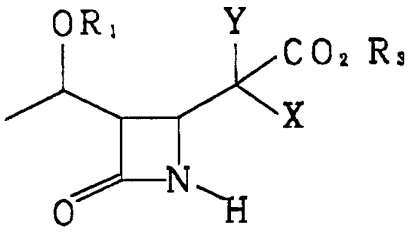
〔１〕

（式中、OR_1 は保護された水酸基を示し、R_2 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基または置換もしくは無置換の芳香族基を示す）で表されるアゼチジノン誘導体と、一般式〔２〕



〔２〕

（式中、CO_2R_3 はエステル化されたカルボキシル基を示し、XおよびYは、同一または異なって、それぞれ置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換のアルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のシリルオキシ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換の複素環オキシ基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のエステル基、置換もしくは無置換のチオエステル基、置換もしくは無置換のアミド基、置換もしくは無置換のアミノ基、水素原子またはハロゲン原子を示すか、または、一緒になって置換もしくは無置換のシクロアルカン－２－オン－１－イル基を示す）で表されるエステル化合物を、亜鉛および銅化合物の存在下反応させることを特徴とする一般式〔３〕

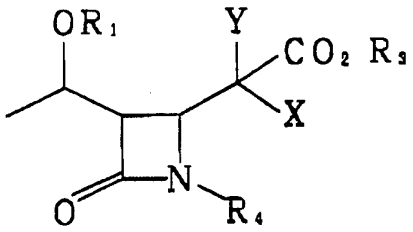


〔3〕

（式中、OR_1、CO_2R_3、XおよびYは前記と同一意義を示す）で表される4位置換アゼチジノン誘導体の合成法。

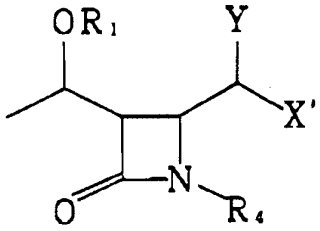
【請求項2】 一般式〔2〕で表されるエステル化合物を、金属塩基で処理して金属エノラートとした後、一般式〔1〕で表されるアゼチジノン誘導体と、銅化合物の存在下反応させることを特徴とする一般式〔3〕で表される4位置換アゼチジノン誘導体の合成法。

【請求項3】 一般式〔4〕



〔4〕

（式中、OR_1、CO_2R_3、XおよびYは前記と同一意義を示し、R_4は水素原子またはアミノ基の保護基もしくは置換基を示す）で表される4位置換アゼチジノン誘導体を、カルボン酸化合物とした後、脱炭酸処理することを特徴とする一般式〔5〕



〔5〕

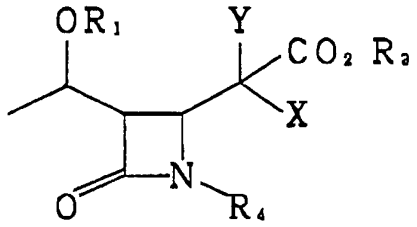
（式中、OR_1、R_4およびYは前記と同一意義を示し、X'はXと同一意義またはメルカプト基、水酸基、ホルミル基、カルボキシル基もしくはチオカルボキシル基を示す）で表される4位置換アゼチジノン誘導体の合成法。

【請求項４】　一般式〔２〕で表されるエステル化合物が、ハロゲン化酢酸エステル、マロン酸エステル、２－アルキルマロン酸エステル、２－ハロゲン化マロン酸エステル、２－アルキル－アシル酢酸エステルまたはシクロアルカン－２－オン－１－カルボン酸エステルである請求項１または２記載の合成法。

【請求項５】　一般式〔２〕で表されるエステル化合物が、ブロモ酢酸エステル、マロン酸エステル、２－メチルマロン酸エステル、２－フルオロマロン酸エステル、２－メチルアセト酢酸エステルまたはシクロヘキサン－２－オン－１－カルボン酸エステルである請求項１または２記載の合成法。

【請求項６】　銅化合物が臭化第一銅ジメチルスルフィド錯体である請求項１または２記載の合成法。

【請求項７】　一般式〔４〕

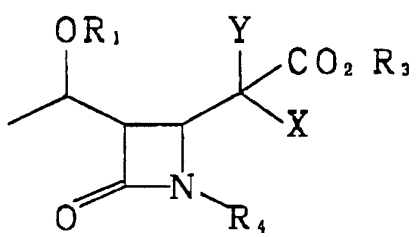


〔４〕

（式中、OR_1、CO_2R_3、R_4、XおよびYは前記と同一意義を示す）で表される４位置換アゼチジノン誘導体において、４位置換基がエステル化カルボキシメチル基、ジ（エステル化カルボキシ）メチル基、１－アシル－１－エステル化カルボキシアルキル基または１－エステル化カルボキシシクロアルカン－２－オン－１－イル基である４位置換アゼチジノン誘導体。

【請求項８】　R_4が水素原子またはｐ－ニトロベンジルオキシカルボニルメチル基である請求項７記載の４位置換アゼチジノン誘導体。

【請求項９】　一般式〔４〕

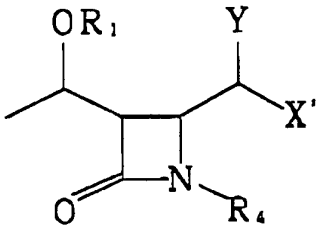


〔４〕

（式中、OR_1、CO_2R_3、R_4、XおよびYは前記と同一意義を示す）で表される4位置換アゼチジノン誘導体において、4位置換基がアルコキシカルボニルメチル基、ジ（アルコキシカルボニル）メチル基、1－アセチル－1－アルコキシカルボニルエチル基、1－アセチル－1－アルケニルオキシカルボニルエチル基、1－アセチル－1－アラルキルオキシカルボニルエチル基または1－アルケニルオキシカルボニルシクロヘキサン－2－オン－1－イル基である4位置換アゼチジノン誘導体。

【請求項10】 R_4が水素原子またはp－ニトロベンジルオキシカルボニルメチル基である請求項9記載の4位置換アゼチジノン誘導体。

【請求項11】 一般式〔5〕

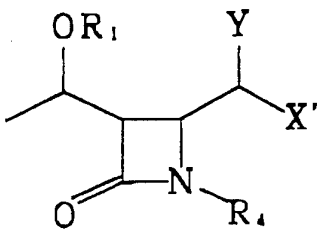


〔5〕

（式中、OR_1、R_4、X'およびYは前記と同一意義を示す）で表される4位置換アゼチジノン誘導体において、4位置換基がエステル化カルボキシメチル基、1－アシルアルキル基またはシクロアルカン－2－オン－1－イル基である4位置換アゼチジノン誘導体。

【請求項12】 R_4が水素原子またはp－ニトロベンジルオキシカルボニルメチル基である請求項11記載の4位置換アゼチジノン誘導体。

【請求項13】 一般式〔5〕



〔5〕

（式中、OR_1、R_4、X'およびYは前記と同一意義を示す）で表される4位置換アゼチジノン誘導体において、4位置換基がアルコキシカルボニルメチル基

、１－アセチルエチル基またはシクロヘキサン－２－オン－１－イル基である４位置換アゼチジノン誘導体。

【請求項１４】 R_4が水素原子またはｐ－ニトロベンジルオキシカルボニルメチル基である請求項１３記載の４位置換アゼチジノン誘導体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/00195

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^5 C07D205/08

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^5 C07D205/08

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 56-150058 (Merck & Co., Inc.), November 20, 1981 (20. 11. 81) & EP, A, 32400 & US, A, 4287123	7-14
X	JP, A, 56-154458 (Merck & Co., Inc.), November 30, 1981 (30. 11. 81) & EP, A, 37081 & US, A, 4309348	7-14
X	JP, A, 59-46265 (Sankyo Co., Ltd.), March 15, 1984 (15. 03. 84) & EP, A, 102239	7-14
X	JP, A, 61-165365 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), July 26, 1986 (26. 07. 86) & EP, A, 180189 & US, A, 507543	7-14
X	JP, A, 62-246550 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), October 27, 1987 (27. 10. 87) & EP, A, 239853 & US, A, 5075437	7-14

☐ 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	Date of mailing of the international search report
April 25, 1994 (25. 04. 94)	May 17, 1994 (17. 05. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94/00195

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[5] C07D205/08

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[5] C07D205/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

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
X	JP, A, 56-150058 (メルク・エンド・カムパニー・インコーポレーテッド), 20. 11月. 1981 (20. 11. 81) &EP, A, 32400&US, A, 4287123	7-14
X	JP, A, 56-154458 (メルク・エンド・カムパニー・インコーポレーテッド), 30. 11月. 1981 (30. 11. 81) &EP, A, 37081&US, A, 4309348	7-14

☑ 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」先行文献ではあるが、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
25. 04. 94

国際調査報告の発送日
17.05.94

名称及びあて先
日本国特許庁（ISA/JP）
郵便番号100
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）
佐野整博 印
4C 7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	JP, A, 59-46265（三共株式会社）, 15. 3月. 1984（15. 03. 84）&EP, A, 102239	7-14
X	JP, A, 61-165365（住友製薬株式会社）, 26. 7月. 1986（26. 07. 86）&EP, A, 180189&US, A, 5075435	7-14
X	JP, A, 62-246550（藤沢薬品工業株式会社）, 27. 10月. 1987（27. 10. 87）&EP, A, 239853&US, A, 5075437	7-14