(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4031538号
(P4031538)
(45)発行日　平成20年1月9日(2008.1.9)　(24)登録日　平成19年10月26日(2007.10.26)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 477/00 (2006.01)　C07D 487/04　134
A61K 31/407 (2006.01)　A61K 31/407
A61P 31/04 (2006.01)　A61P 31/04

請求項の数 16　(全 42 頁)

(21)出願番号　特願平7-201126
(22)出願日　平成7年8月7日(1995.8.7)
(65)公開番号　特開平8-59664
(43)公開日　平成8年3月5日(1996.3.5)
審査請求日　平成14年7月9日(2002.7.9)
(31)優先権主張番号　94401814:2
(32)優先日　平成6年8月5日(1994.8.5)
(33)優先権主張国　英国(GB)

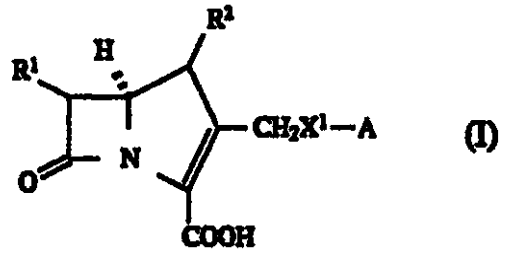
前置審査

(73)特許権者　501008820
シンジェンタ　リミテッド
イギリス国サリー　ジーユー２　７ワイエイチ，ギルドフォード，サリー・リサーチ・パーク，プリーストリー・ロード，シンジェンタ・ヨーロピアン・リージョナル・センター
(73)特許権者　595113532
アストラゼネカ・エスアエス
フランス国パリ　リュエーユ・マルメゾン　９２５００，プラス・ルノール　１
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100071124
弁理士　今井　圧亮

最終頁に続く

(54)【発明の名称】化合物

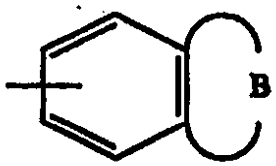
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（I）：
【化１】



(I)

［式中、
R^1はヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチルまたは１－フルオロエチルであり；
R^2は水素またはC_{1-4}アルキルであり；
X^1は酸素または硫黄であり；および
Aは次式：

【化２】



{式中、
Ｂは、式－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_{n1}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｘ^2－、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－または－ＣＨ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－（式中ｎは１または２であり、ｎ^{1}は２または３であり、およびＸ^{2}はＮＨ、ＯまたはＳである）であり；
Ａの１または２以上の環炭素原子が、随意に、リストａ）およびｂ）：
（ここで、リストａ）は、Ｃ$_{1-4}$アルカノイル；ヒドロキシＣ$_{1-2}$アルキル；シアノ；カルバモイル；Ｃ$_{1-4}$アルキルカルバモイル；ジ－Ｃ$_{1-4}$アルキルカルバモイル；Ｃ$_{1-4}$アルキルＳ（Ｏ）$_p$（式中、ｐは１または２である）；アミノスルホニル；Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノスルホニル；ジ－Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノスルホニル；アミノＣ$_{1-2}$アルキル；Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノＣ$_{1-2}$アルキル；ジ－Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノＣ$_{1-2}$アルキル；ヒドロキシイミノメチル；Ｃ$_{1-4}$アルコキシイミノメチル；Ｃ$_{1-4}$アルカンスルホンアミド；（Ｎ－Ｃ$_{1-4}$アルキル）－Ｃ$_{1-4}$アルカンスルホンアミド；Ｎ－イミダゾール（環炭素は随意にアミノにより置換されていてもよい）で置換された（イミダゾール環は環窒素を介して連結されている）Ｃ$_{1-2}$アルキル；Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ；ジ－Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ；Ｃ$_{1-4}$アルカノイルアミノ；およびチエニルＣ$_{1-2}$アルキレン；から成り；
リストｂ）は、Ｃ$_{1-4}$アルキルチオ；Ｃ$_{1-4}$アルキル；アミノ；ベンゾイル；ベンゾイルＣ$_{1-2}$アルキル；２－オキソＣ$_{3-4}$アルキル；フェニルアミノＣ$_{1-2}$アルキル；モルホリノ；ピリジルＣ$_{1-2}$アルキレン；ハロ；ニトロ；ヒドロキシ；Ｃ$_{1-4}$アルコキシ；Ｃ$_{1-4}$アルコキシカルボニル；カルボキシ；スルホン酸；およびトリフルオロメチルから成る）；
に掲げられた置換基から選択される、１または２以上の置換基で置換されていてもよく、
Ａの環Ｂが、環窒素原子上において、随意に、リストａ^1）およびｂ^1）：
｛ここで、リストａ^1）は、ブロモＣ$_{1-4}$アルキル；ヒドロキシＣ$_{1-4}$アルキル；シアノＣ$_{1-4}$アルキル；カルバモイルＣ$_{1-4}$アルキル；Ｒ^a－（ＣＨ$_2$）$_{n''}$（式中Ｒ^{a}はヘテロ原子として一つまたは二つの環窒素原子を持つ５－または６－員ヘテロアリール環であり、ｎ”は１－４である）；Ｒ^{b}Ｓ（ＣＨ$_2$）$_{n''}$（式中ｎ”は前に定義した通りであり、Ｒ^{b}はＣ$_{1-4}$アルキルまたはヘテロ原子として一つまたは二つの環窒素原子を持つ５－または６－員ヘテロアリール環である）から成り；
リストｂ^1）は、Ｃ$_{1-4}$アルキル；Ｃ$_{1-4}$アルケニル；Ｃ$_{1-4}$アルカノイル；ベンゾイル；およびピリドイルから成る；
（ここで、Ａの環窒素原子上の置換基内のフェニルまたはヘテロアリール基は、水酸基、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、ニトロ、アミノ、カルバモイル、シアノ、およびトリフルオロメチルから選択される基によって、随意に置換されていてもよい）｝；
から選択される置換基により置換されていてもよい｝である］；
の化合物、または薬剤学的に受容可能なその塩、もしくはインビボで加水分解可能なそのエステル、
（ただし、インビボで加水分解可能な式（Ｉ）の化合物のエステルは、前記化合物のカルボキシ基で形成される、Ｃ$_{1-6}$アルコキシメチルエステル、Ｃ$_{1-6}$アルカノイルオキシメチルエステル、フタリジルエステル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルコキシカルボニルオキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキルエステル、５－メチル－１，３－ジオキソレン－２－オニルメチルエステル、１，３－ジオキソレン－２－オニルメチルエステル、およびＣ$_{1-6}$アルコキシカルボニルオキシエチルエステルから選択されるエステル、または；

前記化合物のヒドロキシにおいて、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、C_{1-4}アルコキシカルボニル、およびフェニルアセチルから選択されるインビボ加水分解可能エステル形成基により形成されるエステルである）。

【請求項２】

R^1が１－ヒドロキシエチルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

R^2が水素またはメチルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

R^2がメチルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

Ａが、少なくとも一つの環炭素原子上で、リストａ）から選択される少なくとも一つの置換基で置換されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

Ａが、１または２以上の環炭素原子上で、リストａ）およびｂ）から選択される１または２個の置換基で置換されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

Ａが、１または２以上の環炭素原子上で、ヒドロキシメチル、カルバモイル、チエニルメチレン、ジメチルアミノメチル、またはジメチルアミノによって置換されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

Ａの環Ｂが置換されている、請求項１に記載の化合物。

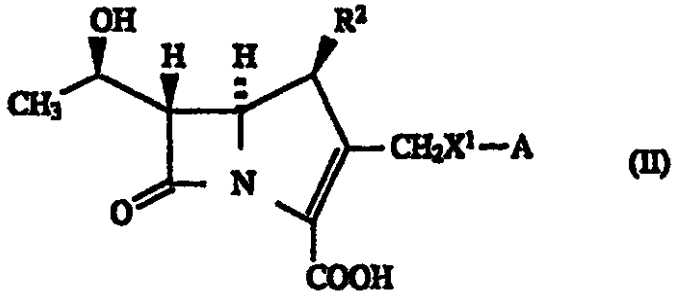
【請求項９】

Ｂが、式－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_2CH_2CH_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_2O－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2CH_2－、または－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_2S－である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

請求項１に記載の、式（II）：

【化３】



(II)

（式中、R^2、X^1およびＡは、請求項１に定義した通りである）；
の化合物。

【請求項１１】

以下に示す請求項１に記載の化合物：

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-7-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノン-5-イルチオメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、

(1S,5R,6S,8R)-2-(4-クロマノン-7-イルチオメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、

(1S,5R,6S,8R)-2-(クロモン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノン-5-イルオキシメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(2ーヒドロキシメチルー2ーメチルー4ークロマノン-6-イルオキシメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-7-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-6-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-6-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-2-(4-クロマノン-7-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-メチルインドリンー2ーオン-5-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(2ーオキソー1,2,3,4-テトラヒドロキノリンー6ーイルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-メチルー2ーオキソー1,2,3,4-テトラヒドロキノリンー6ーイルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(4ーチオクロマノンー7ーイルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-2-((2-ベンゾイルメチル)ー1ーインダノン-4-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1ーインダノンー6ーイルチオメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(2ー(2-チエニルメチレン)ー1ーインダノンー4ーイルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(2ー(2-チエニルメチレン)ー1ーテトラロンー5ーイルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(2ー(2-オキソブチル)ー1ーインダノンー4ーイルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(2ー(4-ピリジルメチレン)ー1ーテトラロンー5ーイルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-2-(2-(ジメチルアミノ)クロモン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(2ー(モルホリノ)クロモンー6ーイルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(3ー(フェニルアミノメチル)クロモンー6ーイルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-2-(2-(アセトアミド)ー1ーテトラロン-7-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、
(1S,5R,6S,8R)-2-(3-(ジメチルアミノメチル)クロモン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸、
または薬剤学的に受容可能なそれらの塩、もしくはインビボで加水分解可能なそれらのエステル。

【請求項１２】
Ａの環Ｂが、環窒素原子上において、リストａ[1]）およびｂ[1]）から選択される置換基により置換されている、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１３】

Ａの環Ｂが、環窒素原子上において、リストａ[1]）から選択される置換基により置換されている、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】

抗バクテリア活性の有効量の、請求項１に記載された化合物、および薬剤学的に受容可能な担体、を含む医薬組成物。

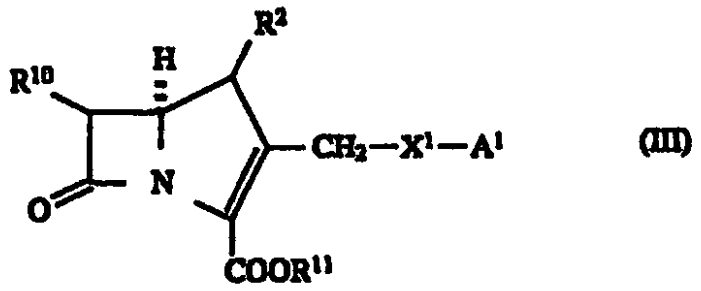
【請求項１５】

請求項１から１４の任意の１項に記載された化合物、および薬剤学的に受容可能な担体、を含む医薬組成物。

【請求項１６】

式（III）：

【化４】



［式中、

R^2は、水素またはC_{1-4}アルキルであり；

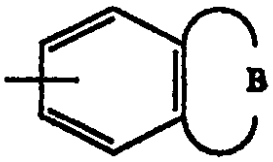
R^{10}は、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-フルオロエチル、保護された1-ヒドロキシエチル、または保護されたヒドロキシメチルであり；

$COOR^{11}$は、カルボキシまたは保護されたカルボキシであり；

X^1は、酸素または硫黄であり；および

A^1は、次式：

【化５】



{式中、Ｂは、式－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_{n1}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝ＣＨ－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_2CH_2X^2$－、－（CH_2）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－または－ＣＨ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－（式中ｎは１または２であり、n^1は２または３であり、およびX^2はＮＨ、ＯまたはＳである）であり；

A^1の１または２以上の環炭素原子が、随意に、リストａ）およびｂ）：

（ここで、リストａ）は、C_{1-4}アルカノイル；ヒドロキシC_{1-2}アルキル；シアノ；カルバモイル；C_{1-4}アルキルカルバモイル；ジ－C_{1-4}アルキルカルバモイル；C_{1-4}アルキルＳ（Ｏ）$_p$（式中、ｐは１または２である）；アミノスルホニル；C_{1-4}アルキルアミノスルホニル；ジ－C_{1-4}アルキルアミノスルホニル；アミノC_{1-2}アルキル；C_{1-4}アルキルアミノC_{1-2}アルキル；ジ－C_{1-4}アルキルアミノC_{1-2}アルキル；ヒドロキシイミノメチル；C_{1-4}アルコキシイミノメチル；C_{1-4}アルカンスルホンアミド；（Ｎ－C_{1-4}アルキル）－C_{1-4}アルカンスルホンアミド；Ｎ－イミダゾール（環炭素は随意にアミノにより置換されていてもよい）で置換された（イミダゾール環は環窒素を介して連結されている）C_{1-2}アルキル；C_{1-4}アルキルアミノ；ジ－C_{1-4}アルキルアミノ；C_{1-4}アルカノイルアミノ；およびチエニルC_{1-2}アルキレンから成り；

リストｂ）は、C_{1-4}アルキルチオ；C_{1-4}アルキル；アミノ；ベンゾイル；ベンゾイルC_{1-2}アルキル；２－オキソC_{3-4}アルキル；フェニルアミノC_{1-2}アルキル；モルホリノ；ピリジルC_{1-2}アルキレン；ハロ；ニトロ；ヒドロキシ；C_{1-4}アルコキシ；C_{1-4}アルコキシカルボニル；カルボキシ；スルホン酸；およびトリフルオロメチルから成る）；
に掲げられた置換基から選択される、１または２以上の置換基で置換されていてもよい}である］；
の化合物：
（ここで、R^{10}、R^{11}、またはA^1の置換基には、少なくとも一つの保護基が存在する）。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は抗生物質化合物および特に二環式ケトンを含むカルバペネム抗生物質に関する。本発明はさらにその製造のための方法、その製造に有用な中間体、治療薬としてのその使用およびそれらを含む医薬組成物にも関する。

【０００２】

【従来の技術】

国際微生物コミュニティは、抗生物質耐性の進化が現在利用可能な抗細菌剤が有効でなくなるであろう株を生み出すことについて重大な関心を払っていることを表明している。一般に、細菌病原体はグラム陽性またはグラム陰性病原体に分類できるであろう。グラム陽性またはグラム陰性病原体の両方に有効な活性を持つ抗生物質化合物は一般に広い活性のスペクトルを持っていると考えられている。本発明の化合物はグラム陽性病原体に対して特に良好な活性を持つため主としてグラム陽性病原体に有効であると考えられる。

【０００３】

グラム陽性病原体（例えば、ブドウ球菌、腸球菌および連鎖球菌）は耐性株が発生すると、処置が困難でありおよび一度広がったら病院環境から根絶するのが困難であるため特に重要である。そのような株の例はメチシリン耐性ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）、メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（ＭＲＣＮＳ）、ペニシリン耐性肺炎球菌および複耐性エンテロコッカス・フェシウムである。

【０００４】

そのような耐性ブドウ球菌病原体の処置のための主な臨床的に有効な抗生物質はバンコマイシンである。バンコマイシンは糖ペプチドであり、腎臓毒性および聴器毒性が付随する。さらに、最も重要なことはバンコマイシンおよび他の糖ペプチドに対する抗細菌耐性も出現している。この耐性は一定の速度で増加しており、グラム陽性病原菌の処置においてこれらの薬剤をだんだん無力にしている。

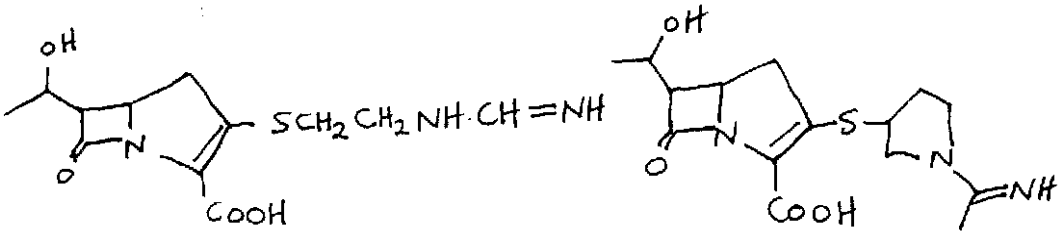
【０００５】

本発明者は、ＭＲＳＡおよびＭＲＣＮＳを含むグラム陽性病原菌および特に、バンコマイシンに耐性を示す種々の株およびアミノグリコシドおよび臨床的に使用されるβ－ラクタムの両方に耐性のＥ．フェシウムに対して有用な活性を持つ二環式ケトンを含む限られた組のカルバペネムを発見した。

【０００６】

過去２０年間に渡って、多くの研究がカルバペネム抗生物質に対してなされてきており、現在二つのカルバペネム、イミペネムおよびパニペネムが市販されている：

【化７】



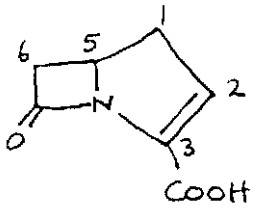
イミペネム　　パニペネム

これらのカルバネペム化合物は両方とも広いスペクトルの薬剤と考えられている。

【０００７】

ここで注目されるカルバペネム誘導体は一般的に受け入れられている半系統的命名法に従って名付けられている：

【化８】



ＥＰ－Ａ－１８４８４４および１８６０５７は式－R^4－Ｘ－R^5（式中、R^4はC_{2-4}アルキルを含む種々の連結基であり、Ｘは－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－Ｏ－または－ＮＨ－であり、およびR^5はヘテロ環式およびヘテロアリールイウム置換基を含むことができる非置換または置換脂肪族基である）の２－位置換基を持つ広範囲なカルバペネムを開示している。R^5は置換フェニルおよび一または二環式ヘテロ環式基を含むようにより特別に定義されている。これらの化合物は広いスペクトルの抗菌剤として記載されている。

【０００８】

式－ＣＨＸＹ（式中、Ｘはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードまたは水素であり、Ｙは種々の－Ｃ（＝Ｏ）Ｒまたは－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ基またはSR^{17}、SOR^{17}、SO_2R^{17}、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードの内の一つであり得る）の２－位置換基を持つΔ^2－エンド、Δ^1－エンドおよびエキソカルバペネム化合物がＵＳ５，０６８，２３２に開示されている。この特許において、R^{17}は随意に置換されたフェニル環または融合フェニル環（随意にフェニル環は５－または６－員のヘテロアリール環に融合される）であり得る。この化合物は抗生物質およびβ－ラクタマーゼ阻害剤として一般的に開示されている。

【０００９】

【発明が解決しようとする課題】

ＥＰ－Ａ－１８４，８４４、ＥＰ－Ａ－１８６，０５７またはＵＳ５，０６８，２３２の化合物が上記のような耐性グラム陽性病原体に対して特に有益な活性を持っているとの示唆はどこにも無い。

【００１０】

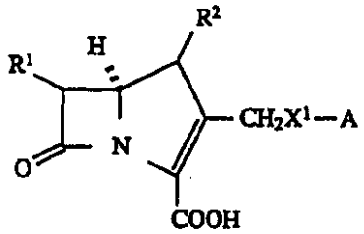
【課題を解決するための手段】

当該技術分野で示唆されていない限られた組の化合物が発見され、それは最も広く使用されている抗生物質に耐性であることが知られている微生物を含む広範囲のグラム陽性病原体に対して良好な活性を持っている。

【００１１】

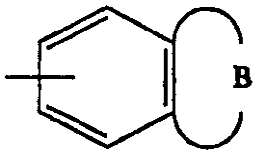
従って、本化合物は式（Ｉ）：

【化９】



(I)

［式中、
R^1はヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチルまたは１－フルオロエチルであり；
R^2は水素またはC_{1-4}アルキルであり；
X^1は酸素または硫黄であり；および
Ａは次式：
【化１０】



{式中、
Ｂは、式－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_{n1}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ＝ＣＨ－X^2－、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_2CH_2X^2$－、－（CH_2）$_n$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－または－ＣＨ＝ＣＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－（式中ｎは１または２であり、n^1は２または３であり、およびX^2はＮＨ、ＯまたはＳであり）であり；
Ａの１または２以上の環炭素原子が、随意に、リストａ）およびｂ）：
（ここで、リストａ）は、C_{1-4}アルカノイル；ヒドロキシC_{1-2}アルキル；シアノ；カルバモイル；C_{1-4}アルキルカルバモイル；ジーC_{1-4}アルキルカルバモイル；C_{1-4}アルキルＳ（Ｏ）$_p$（式中、ｐは１または２である）；アミノスルホニル；C_{1-4}アルキルアミノスルホニル；ジーC_{1-4}アルキルアミノスルホニル；アミノC_{1-2}アルキル；C_{1-4}アルキルアミノC_{1-2}アルキル；ジーC_{1-4}アルキルアミノC_{1-2}アルキル；ヒドロキシイミノメチル；C_{1-4}アルコキシイミノメチル；C_{1-4}アルカンスルホンアミド；（Ｎ－C_{1-4}アルキル）－C_{1-4}アルカンスルホンアミド；Ｎ－イミダゾール（環炭素は随意にアミノにより置換されている）で置換された（イミダゾール環は環窒素を介して連結されている）C_{1-2}アルキル；C_{1-4}アルキルアミノ；ジーC_{1-4}アルキルアミノ；C_{1-4}アルカノイルアミノ；およびチエニルC_{1-2}アルキレン；から成り；
リストｂ）は、C_{1-4}アルキルチオ；C_{1-4}アルキル；アミノ；ベンゾイル；ベンゾイルC_{1-2}アルキル；２－オキソC_{3-4}アルキル；フェニルアミノC_{1-2}アルキル；モルホリノ；ピリジルC_{1-2}アルキレン；ハロ；ニトロ；ヒドロキシ；C_{1-4}アルコキシ；C_{1-4}アルコキシカルボニル；カルボキシ；スルホン酸；およびトリフルオロメチルから成る）；
に掲げられた置換基から選択される、１または２以上の置換基で置換されている｝である］；
の化合物、または薬剤学的に受容可能なその塩、もしくはインビボで加水分解可能なそのエステルを提供する。
【００１２】
【発明の実施の形態】
好適にはR^1は１－ヒドロキシエチルである。
【００１３】
好適にはR^2は水素またはメチルである。
【００１４】

より好適にはR^2はメチルである。

【００１５】

好適には、Ｂは式－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_2CH_2CH_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ＝ＣＨ－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_2O－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）CH_2CH_2－または－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_2S－である。

【００１６】

好適には、Ａは０、１または２の置換基により置換されている。

【００１７】

Ａの環炭素原子に適した随意の置換基にはリストａ）およびｂ）に掲げたような置換基が含まれる：

ａ）例えばアセチルまたはプロピオニルのようなC_{1-4}アルカノイル；

例えばヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルのようなヒドロキシC_{1-2}アルキル；

シアノ；

カルバモイル；

例えばメチルカルバモイルまたはエチルカルバモイルのようなC_{1-4}アルキルカルバモイル；

例えばジメチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイルのようなジ－C_{1-4}アルキルカルバモイル；

例えば、メチルスルホニルまたはメチルスルフィニルのようなC_{1-4}アルキルＳ（Ｏ）$_p$（式中、ｐは１または２である）；

アミノスルホニル；

例えばメチルアミノスルホニルのようなC_{1-4}アルキルアミノスルホニル；

例えばジメチルアミノスルホニルのようなジ－C_{1-4}アルキルアミノスルホニル；

例えばアミノメチルまたはアミノエチルのようなアミノC_{1-2}アルキル；

例えばメチルアミノメチルのようなC_{1-4}アルキルアミノC_{1-2}アルキル；

例えばジメチルアミノメチルまたはジメチルアミノエチルのようなジ－C_{1-4}アルキルアミノC_{1-2}アルキル；

ヒドロキシイミノメチル；

例えばメトキシイミノメチルのようなC_{1-4}アルコキシイミノメチル；

例えばメタンスルホンアミドのようなC_{1-4}アルカンスルホンアミド；

例えば(Ｎ－メチル)メタンスルホンアミドのような（Ｎ－C_{1-4}アルキル）C_{1-4}アルカンスルホンアミド；または

例えばピリジニウムメチル、Ｎ－メチルイミダゾリウムメチルおよびイミダゾールメチルのように、トリ－C_{1-4}アルキルアンモニウム、Ｎ－C_{1-4}アルキルイミダゾリウム、Ｎ－イミダゾールまたはＮ－ピリジニウム（環炭素は随意にアミノにより置換されている）（ピリジニウム、イミダゾリウムおよびイミダゾール環は環窒素により連結されている）の一つで置換されたC_{1-2}アルキル；

例えばメチルアミノおよびエチルアミノのようなC_{1-4}アルキルアミノ；

例えばジメチルアミノおよびジエチルアミノのようなジ－C_{1-4}アルキルアミノ；

例えばアセトアミドのようなC_{1-4}アルカノイルアミノ；

例えばチエニルメチレンのようなチエニルC_{1-2}アルキレン；

ｂ）例えばメチルチオのようなC_{1-4}アルキルチオ；

例えばメチルおよびエチルのようなC_{1-4}アルキル；

アミノ；

ベンゾイル；

例えばベンゾイルメチルのようなベンゾイルC_{1-2}アルキル；

例えば２－オキソ－ブチルのような２－オキソC_{3-4}アルキル；

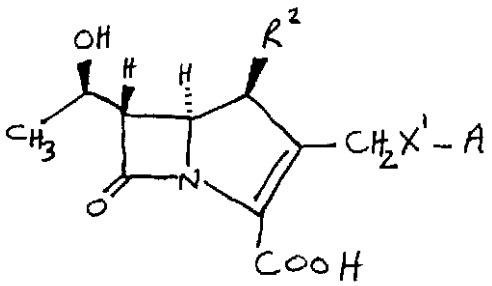
例えばフェニルアミノメチルのようなフェニルアミノC_{1-2}アルキル；

モルホリノ；

例えばピリジルメチレンのようなピリジルC_{1-2}アルキレン；

例えばブロモ、クロロおよびフルオロのようなハロ；
ニトロ；
ヒドロキシ；
例えばメトキシおよびエトキシのようなC_{1-4}アルコキシ；
スルホン酸；および
トリフルオロメチル。
【００１８】
好適にはＡは上記リストａ）から選択される一つにより置換され（環炭素原子上）、さらに上記リストｂ）から選択される置換基により随意に置換されている。好適にはリストｂ）からの置換基はメチルである。
【００１９】
特別の態様において、Ａは上記リストａ）から選択された一つの置換基で環炭素原子が置換された一置換体である。
【００２０】
別の態様において、Ａは上記リストｂ）から選択された一つの置換基で環炭素原子が置換された一置換体である。
【００２１】
特に好適な置換基はヒドロキシメチル、カルバモイル、Ｎ－C_{1-4}アルキルイミダゾリウムメチル、チエニルメチレン、ジメチルアミノメチルおよびジメチルアミノである。
【００２２】
特には、Ａは環炭素原子がヒドロキシメチルまたはカルバモイルで置換されている。
【００２３】
別の態様ではＡの環炭素原子は置換されていない。Ａの環窒素原子に適した随意の置換基にはリストａ[1]）およびｂ[1]）に掲げたような置換基が含まれる：
ａ[1]）例えばブロモメチルおよびブロモエチルのようなブロモC_{1-4}アルキル；
例えばヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチルのようなヒドロキシC_{1-4}アルキル；
例えばシアノメチルおよびシアノエチルのようなシアノC_{1-4}アルキル；
例えばカルバモイルメチルおよびカルバモイルエチルのようなカルバモイルC_{1-4}アルキル；
例えばピリジニウムメチル、メチルイミダゾリウムメチル、ピリジルメチルおよびイミダゾリルメチルのようなR^a－（CH_2）ｎ”、式中R^aはヘテロ原子として一つまたは二つの窒素原子を持つ５－または６－員ヘテロアリール環であり、一つの環窒素は随意に四級化されており、ｎ”は１－４である；
例えばメチルチオメチル、エチルチオメチル、ピリジルチオメチルおよびイミダゾリルチオメチルのようなR^bＳ（CH_2）ｎ”、式中ｎ”は上に定義した通りであり、R^bはC_{1-4}アルキルまたは一つまたは二つの窒素原子を持つ５－または６－員ヘテロアリール環である；および
ｂ[1]）例えばメチル、エチルおよびプロピルのようなC_{1-4}アルキル；
アリルおよび３－ブテニルのようなC_{1-4}アルケニル；
アセチルおよびプロピオニルのようなC_{1-4}アルカノイル；
ベンゾイル；および
ピリドイル；
ここでＡの環窒素原子上の置換基内のフェニルまたはヘテロアリール基は随意に置換されている。そのような基として適した置換基の例としてはヒドロキシ、ハロ、C_{1-4}アルキル、ニトロ、アミノ、カルバモイル、シアノおよびトリフルオロメチルが含まれる。
【００２４】
好適には、Ａ中の環窒素は無置換であるかまたはリストａ[1]）からの置換基により置換されている。
【００２５】
別の態様では、Ａ中の環窒素は無置換であるかまたはメチルにより置換されている。

【００２６】
Ａ上の随意の置換基はどちらの環に位置していてもよい。従って、Ａのベンゼン部分またはＡの不飽和部分またはこれらの環の両方が同時に置換されているであろう。
【００２７】
好適にはＡはＢ上で置換されている。
【００２８】
術語’アルキル’は直鎖および分岐鎖の両方を含んでおり、例えばC_{1-4}アルキルはエチル、ｎ－プロピルおよびイソプロピルを含んでいる。この規定は他の基にも適用される。
【００２９】
本発明は式（Ｉ）の化合物（５－位での絶対的立体化学が式（Ｉ）に示されている）のすべてのエピマー、ジアステレオ異性体および互変異性体形を含んでいる。式（Ｉ）の化合物は多くの他の立体中心を持っている、すなわち：基R^2内（R^2が１－フルオロエチルまたは１－ヒドロキシエチルの場合）；およびR^1がC_{1-4}アルキルの場合の６－位，１－位。
【００３０】
好適な化合物はベーターラクタム環プロトンがお互いに関してトランスコンフィギュレーションにある化合物である。R^2が１－フルオロエチルまたは１－ヒドロキシエチルの場合はコンフィギュレーションがＲであるのが好適であり、R^1がC_{1-4}アルキルの場合は１Ｓコンフィギュレーションの形の化合物が好適である。
【００３１】
従って、化合物の好適な組は式（II）：
【化１１】



(II)

（式中R^2、X^1およびＡは前に定義した通りであり、Ａは随意に置換されている）の化合物および薬剤学的に受容可能なその塩およびそのインビボで加水分解可能なそのエステルである。
【００３２】
適した薬剤学的に受容可能な塩には塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩およびリン酸および硫酸と形成される塩のような酸付加塩が含まれる。別の態様においては、適した塩は例えばナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ土類金属塩、例えばトリエチルアミン、モルホリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチルアミンのような有機アミン塩または例えばリジンのようなアミノ酸のような塩基塩である。
【００３３】
好適な薬剤学的に受容可能な塩はナトリウムおよびリジン塩であり、最も好適であるのはナトリウム塩である。しかしながら、製造工程での塩の単離を容易にするためには薬剤学的に受容可能であるかないかにかかわらず、選択された溶媒により溶解性が低い塩が好適であろう。
【００３４】
インビボで加水分解可能なエステルはヒトの体内で加水分解されて親化合物を産生するような薬剤学的に受容可能なエステルである。そのようなエステルは試験する化合物を試験動物に投与し（例えば静脈内）、続いて試験動物の体液を検査することにより同定できる

。カルボキシに適したインビボ加水分解可能エステルには、例えばメトキシメチルのようなC_{1-6}アルコキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステルのようなC_{1-6}アルカノイルオキシメチルエステル、例えば１－シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルのようなC_{3-8}シクロアルコキシカルボニルオキシ－C_{1-6}アルキルエステル；例えば５－メチル－１，３－ジオキソレン－２－オニルメチルのような１，３－ジオキソレン－２－オニルメチルエステル；および例えば１－メトキシカルボニルオキシエチルのようなC_{1-6}アルコキシカルボニルオキシエチルが含まれ、本発明の化合物のカルボキシ基で形成されるであろう。ヒドロキシに対して適したインビボ加水分解可能エステル形成基にはアセチル、プロピオニル、ピバロイル、例えばエトキシカルボニルのようなC_{1-4}アルコキシカルボニルおよびフェニルアセチルが含まれる。

【００３５】

式（Ｉ）の化合物または薬剤学的に受容可能な塩またはそのインビボ加水分解可能エステルをヒトを含む哺乳類の治療的処置、特に感染の処置に使用するためには、標準薬学的作業に従って医薬組成物として通常処方される。

【００３６】

それ故、本発明の別の態様では式（Ｉ）の化合物または薬剤学的に受容可能な塩またはそのインビボ加水分解可能エステルおよび薬剤学的に受容可能な担体を含む医薬組成物が提供される。

【００３７】

本発明の医薬組成物は処置が所望されている疾患状態のための標準法により投与されるであろう（例えば、経口、直腸または非経口投与）。これらの目的のため、本発明の化合物は既知の手段により、例えば錠剤、カプセル、水性または油性溶液または懸濁液、乳剤、分散可能散剤、座剤および無菌の注射可能水性または油性溶液または懸濁液の形に処方される。

【００３８】

本発明の化合物は乾燥粉末充填バイアル（本発明の化合物を単独で含む）または乾燥配合化混合物として処方されるであろう。例えば、本発明の酸性化合物はアルカリ金属炭酸塩または重炭酸塩と乾燥配合されるであろう。本発明の化合物の凍結乾燥処方が可能である（単独でまたは標準賦形剤と）。標準賦形剤にはマンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、塩化ナトリウム、デキストラン、スクロース、マルトース、ゼラチン、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、グリシン、マンノース、リボース、ポリビニルピロリジン（ＰＶＰ）、セルロース誘導体、グルタミン、イノシトール、グルタミン酸カリウム、エリスリトール、セリンおよび他のアミノ酸および例えばリン酸水素二ナトリウムおよびクエン酸カリウムなどの緩衝化剤のような構造形成剤、低温保護剤およびｐＨ調節剤が含まれる。

【００３９】

本発明の化合物に加えて本発明の医薬組成物は他の臨床的に有用な抗菌剤（例えば、他のベーターラクタムまたはアミノグリコシド）、ベーターラクタマーゼ阻害剤（例えばクラブラン酸）、尿細管遮断薬（例えばプロベネシド）および代謝系酵素の阻害剤（例えばデヒドロペプチダーゼの阻害剤、例えばシラスタチンのようなＺ－２－アシリアミノ－３－置換プロペオエート）および腎臓への有害反応を軽くするＮ－アシル化アミノ酸（例えばＥＰ－Ａ－１７８９１１参照）から選択される一つまたはそれ以上の薬剤を含んでもまたは同時に投与してもよい。

【００４０】

本発明の適した医薬組成物は、例えば本発明の化合物を１００ｍｇから１ｇ含んでいる錠剤またはカプセルのように単一剤形の経口投与に適したものである。

【００４１】

本発明の好適な医薬組成物は静脈内、皮下または筋肉内注射に適したものであり、例えば本発明の化合物を１から５０％ｗ／ｗ含む無菌で注射可能なものである。

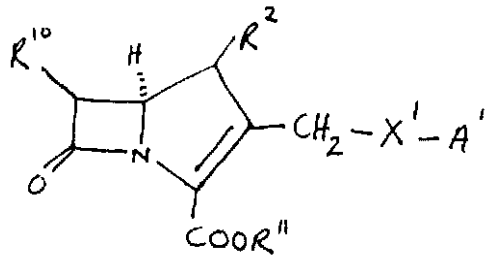
【００４２】

本発明の医薬組成物は細菌により起こされる感染を攻撃するため、イミペネムに対して用いられる方法と同一の一般的方法で通常ヒトに投与されるであろう（イミペネムの臨床使用と比較して本発明の化合物の効力および作用持続のための用量が相当すると酌量される）。従って、各々の患者は毎日０．０５から５ｇ（好適には０．１から２．５ｇ）の本発明の化合物を静脈内、皮下または筋肉内投与で受けるであろうし、組成物は１日１から４回で投与される。静脈内、皮下または筋肉内投与は大量注射で与えてもよい。もしくは、静脈内投与はある時間にわたる連続的注入により与えてもよい。もしくは、各々の患者は非経口日用量とほとんど等しい経口日用量を受け取ってもよい。従って、適した経口日用量は０．０５から５ｇの本発明の化合物であり、組成物は１日１から４回で投与される。

【００４３】

本発明の別の態様では式（Ｉ）の化合物または薬剤学的に受容可能な塩またはそのインビボ加水分解可能エステルの製造方法が提供され、それには式（III）：

【化１２】



(III)

（式中、R^2およびX^1は前に定義した通りであり、R^{10}は基R^1、保護１－ヒドロキシエチルまたは保護ヒドロキシメチルであり、ＣＯＯR^{11}はカルボキシまたは保護カルボキシであり、およびA^1は置換基が適当なら随意に保護されているＡであり；および式中少なくとも一つの保護基が存在している）の化合物の脱保護が含まれており；その後必要に応じ：

ｉ）薬剤学的に受容可能な塩を形成する；

ｉｉ）インビボ加水分解可能エステルを形成する。

【００４４】

保護基は一般的に問題とする基の保護に適当であると文献に記載されているまたは熟達した化学者には既知である基が選択され、常法により導入されるであろう。

【００４５】

保護基は一般的に問題とする保護基の除去に適当であると文献に記載されているまたは熟達した化学者には既知である常法により除去されるであろうし、その方法は分子の別の場所の基に最小の侵害しか与えずに保護基の除去が達成されるように選択される。

【００４６】

式（III）の化合物は新規であり、本発明の別の態様を形成する。

【００４７】

便宜のため以下に保護基の特別の例が与えられており、そこで”低級”とは、それが適用された基が１－４の炭素原子を持っている事を意味している。これらの例は全部を網羅してはいないことを理解されたい。保護基の除去法の特別な例が以下に与えられた場合、これらも全部を網羅してはいないことを理解されたい。特別には記載されていない保護基の使用および脱保護の方法ももちろん本発明の範囲に含まれている。

【００４８】

カルボキシ保護基は、エステル形成性脂肪族またはアラリファティックアルコールまたはエステル形成性シラノールの残基であろう（該アルコールまたはシラノールは好適には１－２０の炭素原子を含んでいる）。

【００４９】

カルボキシ保護基の例としては、直鎖または分岐鎖（１－１２Ｃ）アルキル基（例えばイソプロピル、ｔ－ブチル）；低級アロコキシ低級アルキル基（例えば、メトキシメチル、

エトキシメチル、イソブトキシメチル）；低級脂肪族アシロキシ低級アルキル基（例えばアセトキシメチル、プロピニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル）；低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基（例えば１－メトキシカルボニルオキシエチル、１－エトキシカルボニルオキシエチル）；アリール低級アルキル基（例えばｐ－メトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ベンズヒドリルおよびフタリジル）；トリ（低級アルキル）シリル基（例えば、トリメチルシリルおよびｔ－ブチルジメチルシリル）；トリ（低級アルキル）シリル低級アルキル基（例えばトリメチルシリルエチル）；および（２－６Ｃ）アルケニル基（例えばアリルおよびビニルエチル）が含まれる。

【００５０】

カルボキシ保護基の除去に特に適した方法には例えば酸－、金属－または酵素触媒加水分解が含まれる。

【００５１】

ヒドロキシ保護基の例としては低級アルケニル基（例えばアリル）；低級アルカノイル基（例えばアセチル）；低級アルコキシカルボニル基（例えばｔ－ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル基（例えばアリルオキシカルボニル）；アリール低級アルコキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｏ－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）；トリ低級アルキル／アリールシリル基（例えばトリメチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル）；アリール低級アルキル基（ベンジル）；およびトリアリール低級アルキル基（例えばトリフェニルメチル）が挙げられる。

【００５２】

アミノ保護基の例としてはホルミル、アラルキル基（例えばベンジルおよび置換ベンジル、例えばｐ－メトキシベンジル、ニトロベンジルおよび２，４－ジメトキシベンジル、およびトリフェニルメチル）；ジ－ｐ－アニシルメチルおよびフリルメチル基；低級アルコキシカルボニル基（例えばｔ－ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル基（例えばアリルオキシカルボニル）；アリール低級アルコキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｏ－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）；トリアルキルシリル（例えばトリメチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル）；アルキリデン（例えばメチリデン）；ベンジリデンおよび置換ベンジリデン基が挙げられる。

【００５３】

ヒドロキシおよびアミノ保護基の除去に特に適した方法には、例えばｐ－ニトロベンジルオキシカルボニルのような基に対しては酸－、金属－または酵素触媒加水分解が含まれ、シリル基、フルオリドのような基に対しては光分解的に行われる。

【００５４】

式（III）の化合物のカルボキシに好適な保護基はアリル、ｐ－メトキシベンジルおよびｏ－ニトロベンジル基である。アリル基の除去に好適な方法は、ジクロロメタン／酢酸エチルのような極性非プロトン供与性溶媒混合物でのテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムを用いるパラジウム触媒による方法である。ナトリウム塩の沈澱による生成物の単離を容易にするために２－エチルヘキサン酸ナトリウムのようなナトリウム塩が存在するであろう。

【００５５】

ｐ－ニトロベンジル基の除去に好適な方法は、酸性媒質中でパラジウム触媒または亜鉛を用いる水素添加である。

【００５６】

ｐ－メトキシベンジル基の除去に好適な方法は、ジクロロメタン／アニソール混合物中での塩化アルミニウム（$AlCl_3$）による方法である。

【００５７】

ヒドロキシの好適な保護基はアリルオキシカルボニル、４－ニトロベンジルオキシカルボ

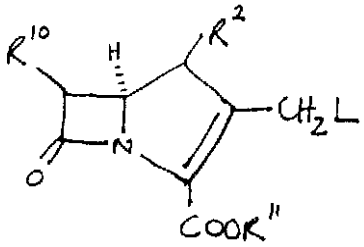
ニルおよびｔ－ブチルジメチルシリルのようなシリル保護基である。

【００５８】

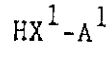
本発明の別の態様では

ａ）式（IV）および式（V）の化合物を反応させ：

【化１３】



(IV)



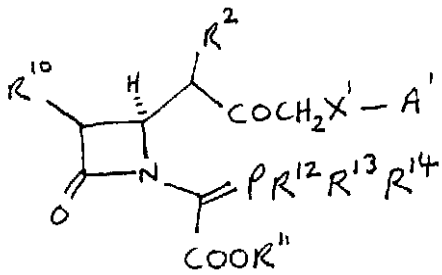
(V)

（式中R^2、R^{10}、R^{11}、X^1およびA^1は前に定義した通りであり、Ｌは脱離基である）

または

ｂ）式（VI）の化合物を環化して：

【化１４】



(VI)

（式中R^2、R^{10}、R^{11}、X^1およびA^1は前に定義した通りであり、R^{12}－R^{14}はC_{1-6}アルコキシ、アリールオキシ、ジ－C_{1-6}アルキルアミノおよびジアリールアミノから独立して選択されるかまたはR^{12}－R^{14}の任意の二つがｏ－フェニレンジオキシを表し；またはR^{12}－R^{14}の一つがC_{1-4}アルキル、アリル、ベンジルまたはフェニルであり、他の二つの基はC_{1-4}アルキル、トリフルオロメチルまたはフェニルから独立して選択され、ここで任意のフェニル基は随意にC_{1-3}アルキルまたはC_{1-3}アルコキシで置換されており：および官能基は随意に保護されており、およびその後必要に応じ：

（ｉ）すべての保護基を除去し；

（ｉｉ）薬剤学的に受容可能な塩を形成し；

（ｉｉｉ）エステル化してインビボで加水分解可能なエステルを形成する）

式（I）および（III）の化合物が製造されるであろう。

【００５９】

適当であるのは式（IV）の化合物において、Ｌはヒドロキシ基またはスルホネート（例えばC_{1-6}アルカンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシまたはトルエンスルホニルオキシ）のようなヒドロキシル基の反応性エステルである。さらに、X^1が硫黄である場合、Ｌはハロ（例えばヨウ素）である。望ましくは、Ｌはヒドロキシである。

【００６０】

式（IV）の化合物およびその製造はカルバペネムの文献に知られており、例えば実施例またはＥＰ－Ａ－２９２１９１に記載されている方法と同様の方法で製造されるであろう。

【００６１】

式（IV）および（V）の化合物の反応は典型的には例えばMitsunobu反応（Mitsumobu,O.Synthesis,1981,1）の使用のために記載されているような緩和な中性条件下で実施される。

【００６２】

Mitsunobu反応は、ジクロロメタン、トルエンまたはＴＨＦのような無水溶媒中、ジ（C_{1-4}アルキル）アゾジカルボキシレート（例えばジイソプロピルアゾジカルボキシレートお

よびジエチルアゾジカルボキシレート）およびトリフェニルホスフィンまたは１’１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン（ＡＤＤＰ）およびトリブチルホスフィン存在下、室温で実施するのが適している（Tet.Lett.,34,1993,1639-1642）。X^1が硫黄の場合、ＡＤＤＰおよびトリブチルホスフィンを使用するのが好適である。

【００６３】

式（V）の化合物は商業的に入手可能であるか、または、以下の実施例の方法またはそれらと類似のまたは同様の方法のような熟練した化学者には既知の標準法により製造される。チオール化合物の製造のより詳細な情報は’The Chemistry of the thiol group'パート１および２、Saul Patai編（John Wiley & Sons）に示されている。例えば、ブロモ基はＮ－メチルピロリドン中でＮａＳＨと反応させて、またはブチルリチウム続いてジメチルスルフィドと反応させ、メタンチオレートで脱メチルすることによりチオール基に変換できる（Testaferri et al.,Tetrahedron Letters(1980),21,3099およびSynthesis(1983),751）。より一般的には、クロロおよびブロム化合物のようなハロ化合物はパラジウム存在下カリウム　トリ（イソプロピル）シリルスルフィドと反応させ続いてフッ化カリウムで処理する事によりチオールに変換できる（Tetrahedron Letters(1994),35,3224）。更に別法として、ヒドロキシ基はジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、炭酸カリウムのような弱塩基存在下Ｎ，Ｎ－ジメチルチオカルバモイルと反応させてジメチルチオカルバミン酸Ｏ－エステルを形成させ、加熱してジメチルチオカルバミン酸Ｓ－エステルに異性化し、メタノールのようなプロトン供与性溶媒中で水酸化ナトリウムのような強塩基を用いてチオールへ変換できる（Newman et al.,J.O.C.(1966) 31,3980およびMayer et al.,Tetrahedron Letters(1994),35,2161）。

【００６４】

式（VI）の化合物において、R^{12}－R^{14}は独立してメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｎ－プロポキシまたはｎ－ブトキシのようなC_{1-6}アルコキシ；随意に置換されたフェノキシのようなアリールオキシ；フェニルのようなアリール；ジメチルアミノまたはジエチルアミノのようなジ－C_{1-6}アルキルアミノ；ジフェニルアミノのようなジアリールアミノから選択され、またはR^{12}－R^{14}の二つがｏ－フェニレンジオキシを表すのものが適している。R^{12}－R^{14}の各々が同一の基を持ち、フェニルであるものが好適である。

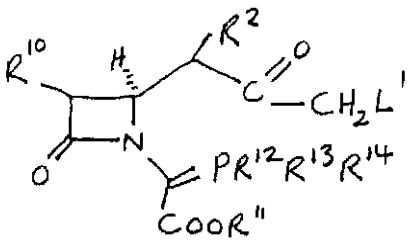
【００６５】

式（VI）の化合物は本分野では既知の普通の条件下で環化し、式（II）の化合物を形成する。典型的条件は、トルエン、キシレンまたは酢酸エチルのような実質的に不活性有機溶媒中、６０－１５０℃の範囲の温度での加熱である。典型的には反応は窒素雰囲気下で実施される。

【００６６】

式（VI）の化合物は式（V）および（VII）

【化１５】



(VII)

（式中R^2およびR^{10}－R^{14}は前に定義した通りであり、L^1は脱離基である）

の化合物を一緒に反応させる事により好都合に製造される。

【００６７】

化合物（VII）において、L^1が式（IV）のＬで定義したようなヒドロキシ基の反応性エステルのヒドロキシ基であるものが適している。好適にはL^1はメシレートである。

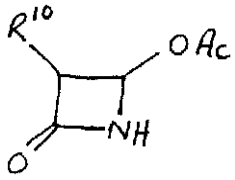
【００６８】

式（V）および（VII）の化合物の反応はジクロロメタンまたはＤＭＦの様な有機溶媒中、Ｎ－エチルジイソプロピルのような塩基存在下、－７０℃から－４０℃の温度範囲で都合よく実施される。

【００６９】

L^1がヒドロキシである式（VII）の化合物は本分野で既知である。それらは典型的には例えば、ＥＰ－Ａ－に記載されている方法と同様の方法を用いて式（VIII）の化合物から製造される：

【化１６】



(VIII)

式（VI）の化合物は新規であり、本発明の別の態様を構成している。

【００７０】

以下の生物学的試験法および実施例は本発明を例示するためのものである。

【００７１】

抗菌活性

本発明の薬剤学的に受容可能なカルバペネム化合物は、病原性細菌に対する活性をスクリーニングするのに使用される標準グラム陽性微生物に対し、インビトロで良好な活性のスペクトルを持つ有用な抗菌剤である。注目すべきは、本発明の薬剤学的に受容可能なカルバペネム化合物は腸球菌、肺炎球菌および黄色ブドウ球菌およびコアギュラーゼ陰性ブドウ球菌のメチシリン耐性株に対して活性を示した。特定の化合物の抗菌スペクトルおよび効力は標準試験系で決定されるであろう。

【００７２】

本発明の化合物の抗菌性はまたインビボでの通常の試験でも示されるであろう。

【００７３】

カルバペネム化合物は一般的に温血動物に比較的無毒であることが観察されており、この通則は本発明の化合物に対しても守られていた。

【００７４】

ＭＣＩ（最小阻害濃度）データは代表的な化合物に対してミューラーヒントン（ＭＨ）寒天を用いる標準インビトロ試験系で観察された。

【００７５】

ブドウ球菌は、ＭＨ寒天上で、10^5ｃｆｕ／スポットの接種物および３０℃の温度で４８時間インキュベーションという条件、即ちメチシリン耐性株の発現の標準試験条件で試験された。

【００７６】

連鎖球菌および腸球菌は５％脱繊維ウマ血を補給したＭＨ寒天上で、10^4ｃｆｕ／スポットの接種物および５％炭酸ガス雰囲気下３７℃で４８時間インキュベーションという条件で試験された。（いくつかの試験微生物の増殖に血液が必要とされる。）

本発明は以下の実施例により例示されるが、そこで：

ａ）ｎｍｒスペクトルは特に示さない限り４００ＭＨｚで記録されており、データはδ（ｐｐｍ）で与えられている；

ｂ）ＤＭＦはジメチルホルムアミドである；

ｃ）ＴＨＦはテトラヒドロフランである；

ｄ）CH_3CNはアセトニトリルである；

ｅ）ＴＦＡはトリフルオロ酢酸である；

ｆ）ＤＥＡＤはジエチル　アゾジカルボキシレートである；

ｇ）ＡＤＤＰは１’，１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジンである；

ｈ）ＤＩＡＤはジイソプロピル　ジアゾジカルボキシレートである。
【００７７】
【実施例】
実施例１
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩
アリル（1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレート（１１１ｍｇ；０．２６ミリモル）のCH_2Cl_2（３ｍｌ）およびＡｃＯＥｔ（３ｍｌ）混合溶液に、アルゴン雰囲気下トリフェニルホスフィン（２０ｍｌ；０．０７８ミリモル）、２－エチルヘキサン酸ナトリウム（０．２２モルＡｃＯＥｔ溶液を１．２４ｍｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３０ｍｇ；０．０２６ミリモル）を加えた。２０分後、溶媒を除去し、残渣をエーテルと摩砕した。得られた固形物を水に再溶解し、水中のアセトニトリル濃度勾配（１０－１５）を用いて逆相シリカ（Nucleosil 120 C18 10μM）で精製すると、凍結乾燥後に表題化合物を泡状物として得られた（５８ｍｇ，５４％）。
【００７８】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6－ＡｃＯＤ）δ：1.12-1.16(m,6H);2.05(t,2H);2.55-2.61(m,2H);2.9(t,2H);3.2-3.3(m,2H);3.91-3.98(m,1H);4.08(dd,1H);4.8(d,1H);5.48(d,1H);7.2(d,1H);7.25-7.31(m,1H);7.49(d,1H)。
【００７９】
ＭＳ（＋ｖｅ）ＦＡＢ：４０８（MNa^+）。
【００８０】
出発原料は以下のようにして製造される：
アリル（1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレート［(3S,4R,1'R,1"R)-1-(アリルオキシカルボニルトリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1'-ヒドロキシエチル)-4-(1"-(ヒドロキシメチルカルボニル)エチル)アゼチジン-2-オン（４０１ｍｇ、０．７８９ミリモル）のトルエン（１５ｍｌ）溶液を１１０℃で１時間加熱することにより製造された］に室温でトリフェニルホスフィン（２０７ｍｇ、０．７８９ミリモル）を加えた。5-ヒドロキシ-1-テトラロン（１１６ｍｇ；０．７１７ミリモル）およびＤＩＡＤ（１５５μｌ；０．７８９ミリモル）をトルエン（１ｍｌ）に希釈した。得られた溶液は室温で１５分間撹拌し、リン酸緩衝液（０．５Ｍ；ｐＨ７，５ｍｌ）および酢酸エチル（１０ｍｌ）に分配した。有機相を蒸発させ、残渣を酢酸エチル／石油エーテル（６０／４０）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製するとアリル（1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートを油状物として得た（１１３ｍｇ、３７％）。
【００８１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.28(d,3H);1.36(d,3H);2.13(t,2H);2.62-2.66(m,2H);2.90(t,2H);3.31(dd,1H);3.45-3.5(m,1H);4.11-4.13(m,1H);4.25(dd,1H);4.74-4.84(m,2H);4.81(d,1H);5.28-5.31(m,1H);5.43-5.48(m,1H);5.50(d,1H);5.93-6.03(m,1H);7.02-7.04(m,1H);7.23-7.28(m,1H);7.67-7.69(m,1H)。
【００８２】
実施例２
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-7-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩
表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル（1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-7-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率：４５．７％）。
【００８３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6＋ＡｃＯＤ）δ：1.05-1.19(m,6H);1.98-2.08(m,2H);2.59

(t,2H);2.87(t,2H);3.17-3.29(m,2H);3.91-4.0(m,1H);4.08(dd,1H);4.77(d,1H);5.42(d,1H);7.17(dd,1H);7.28(d,1H);7.36(d,1H)。

【００８４】

ＭＳ（ＥＳＩ）：４３０（MNa^+）。

【００８５】

出発原料は以下のように製造された：

7-メトキシ-1-テトラロン（５ｇ、２８ミリモル）、酢酸（５０ｍｌ）および４８％臭化水素酸（２５ｍｌ）の混合物を８時間環流し、氷上に注いでメチレンクロリドで抽出すると、溶媒蒸発後に7-ヒドロキシ-1-テトラロンを固形物として得た（４．４ｇ、９５％）。

【００８６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6）δ：1.92-2.04(m,2H);2.48-2.58(m,2H);2.77-2.86(m,2H);6.95(dd,1H);7.16(d,1H);7.22(d,1H);9.56(s,幅広,1H)。

【００８７】

アリル（1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラノン-7-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例１に記載した方法と同様の方法を用いて製造され、ただしトルエンの代わりにＴＨＦが使用された（収率：３８％）。

【００８８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.20-1.38(m,6H);2.06-2.18(m,2H);2.64(t,2H);2.90(t,2H);3.30(dd,1H);3.40-3.50(m,1H);4.17-4.28(m,2H);4.69-4.90(m,3H);5.24-5.52(m,3H);5.92-6.05(m,1H);7.05(dd,1H);7.18(d,1H);7.54(d,1H)。

【００８９】

ＭＳ（ＥＳＩ）：４４８　MNa^+。

【００９０】

実施例３

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノン-5-イルチオメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された（収率：２８％）。

【００９１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6－ＡｃＯＤ）δ：1.08(d,3H);1.12(d,3H);2.59-2.62(m,2H);3.02-3.06(m,2H);3.16-3.20(m,2H);3.75(d,1H);3.90-3.93(m,1H);3.96(dd,1H);4.95(d,1H);7.33(d,1H);7.50(s,1H);7.51(d,1H)。

【００９２】

ＭＳ（＋ｖｅ）ＦＡＢ：４１０（MNa^+）。

【００９３】

出発原料は以下のように製造された：

(3S,4R,1'R,1"R)-1-(アリルオキシカルボニルトリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1'-ヒドロキシエチル)-4-(1"-(ヒドロキシメチルカルボニル)エチル)アゼチジン-2-オン（４５０ｍｇ、０．８０ミリモル）の塩化メチレン（２３ｍｌ）溶液に、アルゴン雰囲気下、－６５℃にてＮ－エチルジイソプロピルアミン（２８０ｍｌ；０．８０ミリモル）およびメタンスルホニルクロリド（１４０μｌ；０．８０ミリモル）を加えた。４５分後、混合物を酢酸エチルで抽出し、CH_3CN／CH_2Cl_2の濃度勾配（３０－１００％）を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると（3S,4R,1'R,1"R)-1-(アリルオキシカルボニルトリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1'-ヒドロキシエチル)-4-(1"-(1-インダノン-5-イルチオメチルカルボニル)エチル)アゼチジン-2-オン（４４７ｍｇ、７８％）。

【００９４】

上記化合物はトルエン（２０ｍｌ）中、アルゴン雰囲気下１００℃で４５分間加熱することにより結晶化した。溶媒留去後残渣をCH_2Cl_2/CH_3CN（８０／２０および６０／

４０）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製すると（1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノン-5-イルチオメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレート（１３９ｍｇ；５１％）を得た。

【００９５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.18(d,3H);1.32(d,3H);2.65-2.7(m,2H);3.05-3.1(m,2H);3.25(dd,1H);3.38-3.41(m,1H);3.51(d,1H);4.12(dd,1H);4.65-4.81(m,2H);5.0(d,1H);5.25-3.30(m,1H);5.41-5.45(m,1H);5.9-6(m,1H);7.25-7.3(m,1H);7.36(s,幅広,1H);7.42-7.7(m,1H)。

【００９６】

実施例４

(1S,5R,6S,8R)-2-(4-クロマノン-7-イルチオメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された（収率：５８％）。

【００９７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.07(d,3H);1.12(d,3H);2.7(t,2H);3.14-3.17(m,2H);3.73(d,1H);4.90-4.93(m,1H);4.97(dd,1H);4.51(t,2H);4.95(d,1H);6.93-6.98(m,2H);7.62(d,1H)。

【００９８】

ＭＳ（＋ｖｅ）ＦＡＢ：４２６（ＭＮａ$^+$）。

【００９９】

出発原料は以下のように製造された：

アリル（1S,5R,6S,8R)-2-(1-クロマノン-7-イルチオメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートはアリル（1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノン-7-イルチオメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートの合成のために実施例３に記載した方法と同様の方法を用いて製造された。

【０１００】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.18(d,3H);1.32(d,3H);2.77(t,2H);3.25(dd,1H);3.36-3.40(m,1H);3.47(d,1H);4.13(dd,1H);4.2-4.25(m,1H);4.51(t,2H);4.7-4.85(m,2H);4.97(d,1H);5.27-5.30(m,1H);5.42-5.47(m,1H);5.94-5.99(m,1H);6.84-6.90(m,2H);7.75(d,1H)。

【０１０１】

実施例５

(1S,5R,6S,8R)-2-(クロマノン-6-イルチオメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された（収率：５１．４％）。

【０１０２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.10-1.18(m,6H);3.26-3.35(m,2H);3.92-4.01(m,1H);4.12(dd,1H);4.88(d,1H);5.45(d,1H);6.32(d,1H);7.38-7.47(m,2H);7.62(d,1H);8.24(d,1H)。

【０１０３】

ＭＳ（ＥＳＩ）：４０７（ＭＨ$^+$）。

【０１０４】

出発物質は以下のようにして製造される：

アリル（1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレート［(3S,4R,1'R,1"R)-1-(アリルオキシカルボニルトリフェニルホスホラニリデンメチル)-3-(1'-ヒドロキシエチル)-4-(1"-(ヒドロキシメチルカルボニル)エチル)アゼチジン-2-オン（５００ｍｇ、０．７４ミリモル）のトルエン（４ｍｌ）溶液を１時間加熱還流し、溶媒を蒸発させることにより製造された］のトルエン（６ｍｌ）溶

液に室温でトリフェニルホスフィン（２５３ｍｇ、０．９６ミリモル）、6-ヒドロキシクロマン［J.Med.Chem.1991,34,248］（１３２ｍｇ；０．８１ミリモル）およびＤＥＡＤ（１５２μｌ；０．９６ミリモル）を滴加した。室温で１５分間撹拌し、混合物を蒸発させ、酢酸エチル／石油エーテル（３０／７０）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製するとアリル（1S,5R,6S,8R)-6-(1-tertーブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-(クロモン-6-イルオキシメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートをゴム状物として得た（２５４ｍｇ、６３．５％）。

【０１０５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：0.08(s,3H);1.22(d,3H);1.25(d,3H);3.27(dd,1H);3.38-3.48(m,1H);4.18-4.27(m,2H);4.70-4.88(m,3H);5.23-5.54(m,3H);5.90-6.04(m,1H);6.32(d,1H);7.30(dd,1H);7.42(d,1H);7.64(d,1H);7.84(d,1H)。

【０１０６】

上記化合物（２５０ｍｇ、０．４６ミリモル）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液に、４℃にて酢酸（０．２６５ｍｌ、４．６ミリモル）およびテトラブチルアンモニウムフルオリドのＴＨＦ溶液（１．１Ｍ；２．１ｍｌ；２．３ミリモル）を加えた。混合物は４℃で一夜、および室温で４時間撹拌した。水を加え、ＮａＨＣＯ$_3$で中和した（ｐＨ７）後、混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル／石油エーテル（７０／３０）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製するとアリル（1S,5R,6S,8R)-2-(クロモン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートをゴム状物として得た（収率；７７．３％）。

【０１０７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.25(d,3H);1.35(d,3H);3.20(dd,1H);3.40-3.52(m,1H);4.20-4.30(m,2H);4.70-4.91(m,3H);5.23-5.56(m,3H);5.92-6.06(m,1H);6.32(d,1H);7.27(dd,1H);7.42(d,1H);7.63(d,1H);7.84(d,1H)。

【０１０８】

ＭＳ（ＥＳＩ）：４４８（ＭＮａ$^+$）

実施例６

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノン-5-イルオキシメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された。

【０１０９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.1-1.15(m,6H);2.52-2.6(m,2H);3-3.06(m,2H);3.19-3.23(m,2H);3.91-3.98(m,1H);4.07(dd,1H);4.85(d,1H);5.5(d,1H);6.96-7.97(m,1H);7.11(s,1H);7.56(d,1H)。

【０１１０】

出発物質は以下のようにして製造される：

5-メトキシ-1-インダノン（２ｇ、１２．３ミリモル）のベンゼン（５０ｍｌ）溶液にＡｌＣｌ$_3$（４ｇ、３１ミリモル）を加えた。混合物は５時間加熱還流し、酢酸エチルで抽出した。有機相を蒸発させ、CH_2Cl_2/CH_3CN（９０／１０）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製すると5ーヒドロキシー1ーインダノンが黄色固形物として得られた（１．６５ｇ；９０％）。

【０１１１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：2.58-2.67(m,2H);2.94-3.01(m,2H);6.79(dd,1H);6.84(s,1H);7.47(d,1H)。

【０１１２】

アリル（1S,5R,6S,8R)-6-(1-tertーブチルジメチルシリルオキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレート［(3S,4R,1'R,1"R)-1-(アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル)-3-(1'-tertーブチルジメチルシリルオキシエチル)-4-(1"-(ヒドロキシメチルカルボニル)エチル)アゼチジン-2-オン（５５２ｍ

ｇ、０．８２ミリモル）のトルエン（２０ｍｌ）溶液を１時間１１０℃に加熱することにより製造された］に室温でトリブチルホスフィン（５１０μｌ、２ミリモル）、5-ヒドロキシーインダノン（１３３ｍｇ；０．９１ミリモル）およびＡＤＤＰ（３１０ｍｇ；１．２ミリモル）を加えた。室温で３時間撹拌した。ヘキサンを添加後、固形物を濾過し、残渣をCH_2Cl_2／CH_3CN（９５／５）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製するとアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-(tertーブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-2-(1ーインダノン-6-イルオキシメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートをあわ状物として得た（３４７ｍｇ、８０％）。

【０１１３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：0.01(s,6H);0.8(m,9H);1.14-1.17(m,6H);2.58-2.61(m,2H);2.99-3.02(m,2H);3.19(dd,1H);3.30-3.38(m,1H);4.12-4.18(m,2H);4.62-4.76(m,3H);5.18-5.21(m,1H);5.35-5.40(m,1H);5.48(d,1H);5.83-5.93(m,1H);6.81-6.85(m,2H);7.61(d,1H)。

【０１１４】

アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノンー5ーイルオキシメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートは実施例５に記載した脱保護法と同様の方法を用いて製造された（収率　８０％）。

【０１１５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.24-1.27(d,3H);1.33-1.35(d,3H);2.66-2.69(m,2H);3.07-3.10(m,2H);3.31(dd,1H);3.43-3.48(m,1H);4.23-4.28(m,2H);4.71-4.88(m,2H);4.82(d,1H);5.28-5.31(m,1H);5.44-5.49(m,1H);5.56(d,1H);5.93-6.02(m,1H);6.90-6.92(m,2H);7.69(d,1H)。

【０１１６】

実施例７

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(2-ヒドロキメチルー2ーメチルー4ークロマノンー6ーイルオキシメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された（収率　５１．４％）。

【０１１７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6－ＡｃＯＤ）δ：1.1-1.17(m,6H);1.25(s,3H);2.58(dd,1H);2.94(dd,1H);3.20-3.31(m,2H);3.46(d,1H);3.54(d,1H);3.90-4.0(m,1H);4.07-4.13(m,1H);4.73(d,1H);5.33(d,1H);6.93(d,1H);7.15-7.21(m,2H)。

【０１１８】

ＭＳ（ＥＳＩ）：４５４（MH^+）

出発物質は以下のようにして製造される：

2,4ージヒドロキシアセトフェノン（１５０ｍｇ；１ミリモル）、tertーブチルジメチルシリルオキシアセトン（２０６ｍｇ；１．１ミリモル）およびピロリジン（１．３３μｌ；１．６ｍｌ）のトルエン（６ｍｌ）溶液を、モレキュラーシーブ（４Ａ）存在下で６０℃に６時間加熱した。１ＮＨＣｌで酸性にした後、混合物をCH_2Cl_2で抽出し、酢酸エチル／石油エーテル（２０／８０）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製すると2ー(tertーブチルジメチルシリルオキシメチル)ー6ーヒドロキシー2ーメチルー4ークロマノンを油状物として得た（１８２ｍｇ；７０％）。

【０１１９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：0.0(s,3H);0.03(s,3H);0.84(s,9H);1.33(s,3H);2.58(d,1H);2.94(d,1H);3.58(d,1H);3.74(d,1H);6.81(d,1H);7.01(dd,1H);7.25(d,1H)。

【０１２０】

アリル(1S,5R,6S,8R)-2-(2-(tertーブチルジメチルシリルオキシメチル)-2-メチルー4ークロマノン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートは実施例５に記載したものと同様の方法を用いて、ただし6ーナフトールの代わりに前の工程からの化合物を用いて製造された。

【０１２１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：-0.03(s,3H);0.00(s,3H);0.8(s,9H);1.2-1.35(m,9H);2.56(d,1H);2.92(d,1H);3.26(dd,1H);3.4-3.48(m,1H);3.56(d,1H);3.72(d,1H);4.18-4.28(m,2H);4.62-4.83(m,3H);5.23-5.45(m,3H);5.9-6.0(m,1H);6.81(d,1H);7.02(dd,1H);7.27(d,1H)。
【０１２２】
アリル(1S,5R,6S,8R)-2-(1-ヒドロキシメチルー2ーメチルー4ークロマノン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートは実施例５に記載した脱保護法と同様の方法を用いて製造された（収率９０％）。
【０１２３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.23(d,3H);1.33(s+d,6H);2.51(d,1H);3.12(d,1H);3.3(dd,1H);3.4-3.5(m,1H);3.58-3.8(m,2H);4.2-4.3(m,2H);4.7-4.9(m,3H);5.27-5.50(m,3H);5.9-6.02(m,1H);6.88(d,1H);7.10(dd,1H);7.35(d,1H)。
【０１２４】
ＭＳ（ＥＳＩ）：４９４（ＭＮａ$^+$）
実施例８
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(1-テトラロン-7-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩
表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された（収率：１６．７％）。
【０１２５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.08(d,3H);1.13(d,3H);1.92-2.08(m,2H);2.60(t,2H);2.92(t,2H);3.20(dd,1H);3.23-3.33(m,1H);3.63(d,1H);3.88-3.95(m,1H);4.00(dd,1H);4.72(d,1H);7.30(d,1H);7.53(dd,1H);7.80(d,1H)。
【０１２６】
ＭＳ（ＥＳＩ）：４４６（ＭＮａ$^+$）。
【０１２７】
ＤＭＦ（４５ｍｌ）中、7ーヒドロキシー1ーテトラロン（４ｇ、２４．６ミリモル）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（３．４ｇ、２４．６ミリモル）の混合物を８０℃に１時間加熱した。N,N-ジメチルチオカルボナモイルクロリド（３．６５ｇ；２９．５ミリモル）を室温で加えた。１．５時間撹拌後、溶液を氷上に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$/ＣＨ$_3$ＣＮ（９５／５）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製するとジメチルカルバミン酸0-(1ーテトラロンー7ーイル)エステルが得られた。
【０１２８】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：2.03-2.13(m,2H);2.62(t,2H);2.96(t,2H);3.32-3.40(m,6H);7.26(dd,1H);7.39(d,1H);7.47(d,1H)。
【０１２９】
上記化合物（３．８ｇ；１５．６ミリモル）を２４０℃で３０分間加熱した。残渣をＡｃＯＥｔ／石油エーテル（４０／６０）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製するとジメチルチオカルバミン酸S-(1ーテトラロンー7ーイル)エステルが油状物として得られた（５４０ｍｇ；１４％）。
【０１３０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：2.02-2.1(m,2H);2.65(t,2H);2.94(t,2H);2.95-3.10(m,6H);7.28(d,1H);7.59(dd,1H);8.13(d,1H)。
【０１３１】
メタノール（２ｍｌ）中、ジメチルチオカルバミン酸S-(1ーテトラロンー7ーイル)エステル（４００ｍｇ；１．６ミリモル）およびＮａＯＨ（１２８ｍｇ；３．２ミリモル）の混合物を３０分間加熱還流した。蒸発乾固させた後、残渣をｐＨ２の酸性にしてＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出すると、溶媒留去後1ーテトラロンー7ーチオールがゴム状物質として得られ、それはさらに精製することなく次の工程に使用された（２８０ｍｇ；１００％）。

【０１３２】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：2.09-2.19(m,2H);2.64(t,2H);2.85-2.95(m,2H);7.21(d,1H);7.62(dd,1H);8.10(d,1H)。
【０１３３】
アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-7-イル)チオメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例７に記載した方法と同様の方法を用いて製造された（収率３０％）。
【０１３４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.25(d,3H);1.30(d,3H);2.10-2.17(m,2H);2.60-2.66(m,2H);2.90-2.99(m,2H);3.22(dd,1H);3.25-3.40(m,2H);4.10(dd,1H);4.15-4.20(m,1H);4.65-4.9(m,3H);5.25-5.45(m,2H);5.87-6.02(m,1H);7.25-7.3(m,1H);7.4-7.44(m,1H);7.82(d,1H)。
【０１３５】
実施例９
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(1-テトラロン-6-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩
表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された。
【０１３６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.05-1.15(m,6H);1.97-2.06(m,2H);2.52-2.60(m,2H);2.85-2.93(m,2H);3.18-3.25(m,2H);3.77(d,1H);3.88-3.97(m,1H);4.02(dd,1H);4.80(d,1H);7.21-7.25(m,2H);7.77(d,1H)。
【０１３７】
ＭＳ（ＥＳＩ）：４２４（MH^+）。
【０１３８】
出発物質は以下のように製造された：
トリ-n-ブチルホスフィン（９６０μｌ；３．７８ミリモル）、1ーテトラロンー6ーチオール（Chem.Pharm.Bull.1984,32,130）（３３１ｍｇ；１．８２ミリモル）およびＡＤＤＰ（５４０ｍｇ；２．１ミリモル）をアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレート（８００ｍｇ，１．４ミリモルの(3S,4R,1'R,1"R)-1-(アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル)-3-(1'-ヒドロキシエチル)-4-(1"-(ヒドロキシメチルカルボニル)エチル)アゼチジン-2-オンから実施例１に記載した方法を用いて製造される）のトルエン（５０ｍｌ）溶液に加えた。
【０１３９】
混合物は一夜室温で放置した後、ヘキサンを加え、沈澱を濾去して濾液を真空下蒸発させた。生成物を酢酸エチル／石油エーテル（７０／３０）で溶出するクロマトグラフィーで精製するとアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1ーテトラロンー6ーイルチオメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートをゴム状物として得た（７７ｍｇ；１２．４％）。
【０１４０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.18(d,3H);1.34(d,3H);2.07-2.15(m,2H);2.60-2.68(m,2H);2.85-2.93(m,2H);3.25(dd,1H);3.32-3.45(m,1H);3.47(d,1H);4.10-4.25(m,2H);4.65-4.83(m,2H);5.0(d,1H);5.25-5.43(m,2H);5.87-5.98(m,1H);7.10-7.25(m,2H);7.90(d,1H)。
【０１４１】
実施例１０
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(1-テトラロン-6-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩
表記化合物は実施例１に記載した脱保護法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製

造された。
【０１４２】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.10-1.17(m,6H);1.95-2.05(m,2H);2.87-2.93(m,3H);3.23-3.30(m,3H);3.90-4.02(m,1H);4.13(dd,1H);5.85(d,1H);5.37(d,1H);6.87-6.90(m,2H);7.82(d,1H)。
【０１４３】
ＭＳ（＋ｖｅ）ＦＡＢ：３８６（MH^+）。
【０１４４】
出発物質は以下のように製造された：
6ーメトキシー1ーテトラロン（５ｇ；２８．４ミリモル）の酢酸（５０ｍｌ）溶液および４８％臭化水素酸（２５ｍｌ）の混合物を７時間加熱還流した。CH_2Cl_2抽出して溶媒を蒸発させた後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＡｃＯＥｔ／石油エーテル４５／５５）により精製すると6ーヒドロキシー1ーテトラロンを泡状物として得た（３．９ｇ；８４．７％）。
【０１４５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：1.95-2(m,2H);2.46-2.52(m,2H);2.83(t,2H);6.64(d,1H);6.70(dd,1H);7.73(d,1H)。
【０１４６】
アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(1-テトラロン-6-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例１に記載した方法と同様の方法を用いて製造された（収率１５．８％）。
【０１４７】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.24(d,3H);1.34(d,3H);2.08-2.15(m,2H);2.55-2.63(m,2H);2.85-2.94(m,2H);3.30(dd,1H);3.40-3.50(m,1H);4.20-4.28(m,2H);4.65-4.90(m,3H);5.25-5.53(m,3H);5.90-6.05(m,1H);6.72(d,1H);6.83(dd,1H);8.00(d,1H)。
【０１４８】
実施例１１
(1S,5R,6S,8R)-2-(4-クロマノン-7-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩
表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された。
【０１４９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.10(d,3H);1.13(d,3H);2.70(t,2H);3.10-3.23(m,2H);3.90-3.98(m,1H);4.06(dd,1H);4.50(t,1H);4.85(d,1H);5.48(d,1H);6.56(d,1H);6.67(dd,1H);7.70(d,1H)。
【０１５０】
アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-tert-ブチルメチルシリルオキシエチル)-2-(4-クロマノン-7-イルオキシメチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートは実施例５に記載した方法と同様の方法を用いて製造された（収率８０％）。
【０１５１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：0.06(s,6H);0.86(s,6H);1.20-1.27(m,6H);2.72(t,2H);3.24(dd,1H);3.31-3.40(m,1H);4.16-4.26(m,2H);4.5(t,2H);4.66-4.80(m,3H);5.21-5.48(m,3H);5.86-5.98(m,1H);6.41(d,1H);6.57(dd,1H);7.82(d,1H)。
【０１５２】
アリル(1S,5R,6S,8R)-2-(4-クロマノン-7-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルカルバペネム-3-カルボキシレートは実施例５に記載したようにシリル保護基の除去のための同様の方法を用いて製造された（収率６０％）。
【０１５３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.23(d,3H);1.32(d,3H);2.76(t,2H);3.30(dd,1H);3.38-3.48(m,1H);4.20-4.30(m,2H);4.51(t,2H);4.70-4.90(m,3H);5.30-5.55(m,3H);5.90-6.04(

m,1H);6.43(d,1H);6.59(dd,1H);7.84(d,1H)。

【０１５４】

ＭＳ（＋ｖｅ）ＦＡＢ：３８６（MH^+）。

【０１５５】

実施例１２

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(1-メチルインドリンー2ーオン-5-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された（収率２５％）。

【０１５６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6－ＡｃＯＤ）δ：1.05(d,3H);1.12(d,3H);3.10(s,3H);3.16(dd,1H);3.20-3.30(m,1H);3.47-3.52(m,2H);3.46(d,1H);3.88-3.95(m,1H);4.03(dd,1H);4.61(d,1H);6.90(d,1H);7.28-7.32(m,2H)。

【０１５７】

アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(1-メチルインドリンー2ーオン-5-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例９に記載した方法と同様の方法を用いて製造された（収率９０％）。

【０１５８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.15(d,3H);1.33(d,3H);3.20-3.28(m,4H);3.30(d,1H);3.40-3.50(m,3H);4.15-4.27(m,2H);4.45-4.62(m,2H);4.71(d,1H);5.20-5.35(m,2H);5.80-5.90(m,1H);6.71(d,1H);7.24-7.35(m,2H)。

【０１５９】

実施例１３

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された（収率３６％）。

【０１６０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6－ＡｃＯＤ）δ：1.04(d,3H);1.12(d,3H);2.43(t,2H);2.83(t,2H);3.16(dd,1H);3.20-3.30(m,1H);3.45(d,1H);3.90-3.97(m,1H);4.0(dd,1H);4.64(d,1H);6.77(d,1H);7.13-7.18(m,2H);10.11(s,1H)。

【０１６１】

ＭＳ（ＥＳＩ）：４４７（MNa^+）。

【０１６２】

アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例９に記載した方法と同様の方法を用いて製造された（収率９８％）。

【０１６３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.15(d,3H);1.33(d,3H);2.58-2.64(m,2H);2.85-2.95(m,2H);3.24(dd,1H);3.3(d,1H);3.35-3.45(m,1H);4.17(dd,1H);4.20-4.28(m,1H);4.52-4.68(m,2H);4.73(d,1H);5.22-5.40(m,2H);5.80-5.93(m,1H);6.62(d,1H);7.15-7.28(m,2H)。

【０１６４】

実施例１４

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(1ーメチルー2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された（収率３３％）。

【０１６５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6－ＡｃＯＤ）δ：1.05(d,3H);1.12(d,3H);2.48-2.53(m,2H);2.77-2.84(m,2H);3.16(dd,1H);3.22(s,3H);3.20-3.30(m,1H);3.5(d,1H);3.90-3.97(m,1

H);4.00(dd,1H);4.72(d,1H);7.00(d,1H);7.20-7.28(m,2H)。

【０１６６】

ＭＳ（＋ｖｅ）ＦＡＢ：４３９（MH^+）。

【０１６７】

アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(1ーメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンー2-オン-6-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例９に記載した方法と同様の方法を用いて製造された（収率９６％）。

【０１６８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.16(d,3H);1.33(d,3H);2.60-2.66(m,2H);2.8-2.93(m,2H);3.23(dd,1H);3.3-3.31(m,1H);3.32(s,3H);4.17(dd,1H);4.20-4.25(m,1H);4.5-4.65(m,2H);4.76(d,1H);5.20-5.37(m,2H);5.8-5.93(m,1H);6.86(d,1H);7.18(d,1H);7.24-7.28(m,2H)。

【０１６９】

ＭＳ（＋ｖｅ）ＦＡＢ：４５７（MH^+）。

【０１７０】

実施例１５

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(4-チオクロマノン-7-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル保護化合物から製造された（収率４９％）。

【０１７１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.08(d,3H);1.12(d,3H);2.84-2.87(m,2H);3.16-3.19(m,2H);3.28-3.31(m,2H);3.75(d,1H);3.9-3.94(m,1H);3.97(dd,1H);4.92(d,1H);7.13(dd,1H);7.25(m,2H);7.83(d,1H)。

【０１７２】

ＭＳ（＋ｖｅ）ＦＡＢ：４４２（MNa^+）。

【０１７３】

アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(4-チオクロマノン-7-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例３に記載した方法と同様の方法を用いて製造された（収率９６％）。

【０１７４】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.17(d,3H);1.32(d,3H);2.92-2.96(m,2H);3.20-3.26(m,3H);3.36-3.40(m,1H);3.45(d,1H);4.09-4.14(m,1H);4.20-4.24(m,1H);4.69-4.87(m,2H);5.0(d,1H);5.28-5.30(m,1H);5.43-5.48(m,1H);5.93-6.01(m,1H);7.03(dd,1H);7.15(d,1H);7.96(d,1H)。

【０１７５】

実施例１６

(1S,5R,6S,8R)-2-((2-ベンゾイルメチル)ー1ーインダノン-4-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-2-((2-ベンゾイルメチル)ー1ーインダノン-4-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率：４８％）。

【０１７６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.1(m,6H);2.7(dd,1H);3.05(m,1H);3.25(m,2H);3.3(m,1H);3.5-3.7(m,2H);3.95(m,1H);4.1(m,1H);4.9(d,1H);5.5(d,1H);7.25(m,2H);7.4(t,1H);7.55(t,2H);7.65(t,1H);8.0(d,2H)。

【０１７７】

出発物質は以下のように製造された：

4ーヒドロキシー1ーインダノン（１ｇ；６．７ミリモル）のＴＨＦ溶液に、アルゴン雰囲気下室温にて、粉末化1,3,5-トリオキサン（１．２ｇ；１３．４ミリモル）およびN-メチ

ル-N-フェニルアンモニウム　トリフルオロアセテート（２．９ｇ；１３．４ミリモル）を加えた。懸濁液は４時間還流した。エーテルを混合物に加え、生じる沈澱は濾過して除いた。有機相を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過後蒸発させた。得られた残渣を石油エーテル／酢酸エチル（８／２）で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、4ーヒドロキシー2ーメチレンー1ーインダノンがベージュ色の固形物として得られた（０．７６ｇ；７０％）。

【０１７８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6）δ：2.5(s,2H);3.6(s,1H);5.75(s,1H);6.15(s,1H);7.1(d,1H);7.2(d,1H);7.3(t,1H)。

【０１７９】

上記化合物（０．２ｇ；１．２４ミリモル）のエタノール溶液にアルゴン雰囲気下室温にて、ベンズアルデヒド（０．１５ｍｌ；１．４９ミリモル）、トリエチルアミン（５２μｌ；０．３７ミリモル）および触媒としてヨウ化3,4-ジメチル-5-（2-ヒドロキシエチル）チアゾリウム（３５ｍｇ；０．１２ミリモル）を加えた。混合物は１５時間加熱還流した。溶液を蒸発させ、残渣にCH_2Cl_2を加え１Ｎ　ＨＣｌ、続いて飽和$NaHCO_3$溶液、最後に飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機相を$MgSO_4$で乾燥後、濾過して蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（９／１）で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2ーベンゾイルメチルー4ーヒドロキシー1ーインダノンが白色の固形物として得られた（０．２６ｇ；７８％）。

【０１８０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6）δ：2.65(dd,1H);3.05(m,1H);3.25(dd,1H);3.45(dd,1H);3.65(dd,1H);7.05(d,1H);7.1(d,1H);7.25(t,1H);7.55(t,2H);7.65(t,1H);7.95(d,2H);9.9(s,1H)。

【０１８１】

アリル(1S,5R,6S,8R)-2-((2-ベンゾイルメチル)ー1ーインダノン-4-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボキシレートは実施例５に記載した方法と同様の方法を用いて製造されたが、アリル(1S,5R,6S,8R)-2-((2-ベンゾイルメチル)ー1ーインダノン-4-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボキシレートを生成するために6ーヒドロキシクロモンの代わりに2ーベンゾイルメチルー4ーヒドロキシー1ーインダノンが用いられた（収率：５７％）。

【０１８２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.25(d,3H);1.35(d,3H);2.7(dd,1H);3.2-3.3(m,3H);3.5(m,2H);4.25(m,2H);4.7-4.9(m,3H);5.3(dd,1H);5.45(dd,1H);5.55(dd,1H);5.95(m,1H);7.05-7.6(m,6H);8.0(d,2H)。

【０１８３】

実施例１７

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノン-6-イルチオメチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノン-6-イルチオメチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率４２％）。

【０１８４】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6－ＡｃＯＤ）δ：1.05(d,3H);1.15(d,3H);2.65(t,2H);3.05(t,2H);3.15(dd,1H);3.25(m,1H);3.65(d,1H);3.9(m,1H);3.95(dd,1H);4.75(d,1H);7.45-7.65(m,3H)。

【０１８５】

出発物質は以下のように製造された：

6ーヒドロキシー1ーインダノン（２ｇ；１３．５ミリモル）およびピリジン（１．６ｍｌ；２０．２ミリモル）のCH_2Cl_2溶液に、アルゴン雰囲気下６０℃にて、トリフリックアンヒドリド（２．７ｍｌ；１６．１ミリモル）を滴加した。１５分後、溶液を０℃で１

時間撹拌した。さらにCH_2Cl_2を加え、その溶液を飽和$NaHCO_3$水溶液続いて飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機相を$MgSO_4$で乾燥後、濾過して蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（８／２）で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6ートリフルオロメタンスルホニルー1ーインダノンが白色固形物として得られた（３．３ｇ；８９％）。

【０１８６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：2.8(t,2H);3.2(t,2H);7.5(dd,1H);7.6(d,1H);7.65(d,1H)。

【０１８７】

上記化合物（１．５ｇ；５．３５ミリモル）およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（０．３５ｇ；０．３２ミリモル）のベンゼン溶液にトリイソプロピルスルフィドシラン　ナトリウム（１．２ｇ；５．８ミリモル）のＴＨＦ溶液を加えた。暗褐色に変化した溶液を９０℃で４時間加熱した。得られた残渣をエーテルに溶解し水および飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機相を$MgSO_4$で乾燥後、濾過して蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（９／２）で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6ー(トリ(イソピル)シリルチオ)ー1ーインダノンが得られた（１．１ｇ；６４％）。

【０１８８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.1(d,18H);1.25(m,1H);2.7(t,2H);3.1(t,2H);7.3-7.85(m,3H)。

【０１８９】

最少量のＴＨＦに溶解した上記化合物（０．５ｇ；１．５６ミリモル）に、アルゴン雰囲気下０℃にてテトラブチルアンモニウムフルオリドのＴＨＦ溶液（１．１Ｍ；１．４ｍｌ；１．５６ミリモル）を加えた。溶液を酢酸エチルと混合し、水で洗浄した。０℃で水相を２Ｎ　ＨＣｌでｐＨ４．５の酸性とした。生じた沈澱を水で洗浄し、濾過すると1ーインダノンー6ーチオールが白色固形物として得られた（９５ｍｇ；４０％）。

【０１９０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：2.7(t,2H);3.1(t,2H);3.55(s,1H);7.35(d,1H);7.45(dd,1H);7.65(d,1H)。

【０１９１】

アリル(1S,5R,6S,8R)-2-(1-インダノン-6-イルチオメチル)ー1ーメチル-6-(1-(tertーブチルジメチルシリルオキシ)エチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは(3S,4R,1'R,1"R)-1-(アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル)-3-(1'-ヒドロキシエチル)-4-(1"-(ヒドロキシメチルカルボニル)エチル)アゼチジン-2-オンの代わりに(3S,4R,1'R,1"R)-1-(アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル)-4-(1"-(ヒドロキシメチルカルボニル)エチル)-3-(1'-(tertーブチルジメチルシリルオキシ)エチル)アゼチジン-2-オンを用い、および1ーインダノンー5ーチオールの代わりに1ーインダノンー6ーチオールにトリブチルホスフィン／水およびＤＭＦを加えたものを用い、実施例３に記載された方法と同様の方法により製造された（収率：７５％）。

【０１９２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：0(s,6H);0.85(s,9H);1.1(d,3H);1.25(d,3H);2.7(t,2H);3.1(t,2H);3.2(dd,1H);3.35(m,1H);3.4(d,1H);4.05(dd,1H);4.15(m,1H);4.55-4.75(m,2H);4.85(d,1H);5.25(d,1H);5.4(d,1H);5.9(m,1H);7.35(d,1H);7.55(dd,1H);7.75(s,1H)。

【０１９３】

最少量のＴＨＦに溶解した上記化合物（３１２ｍｇ；０．５７ミリモル）に、０℃にて酢酸（０．１９ｍｌ；３．４６ミリモル）およびテトラブチルアンモニウムフルオリドのＴＨＦ溶液（１．１Ｍ；１．６ｍｌ；１．７３ミリモル）を加えた。混合物は４℃で２日間撹拌した。リン酸緩衝液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、石油エーテル／酢酸エチル（５０／５０）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-インダノン-6-イルチオメチル)ー1ーメチル

カルバペネム-3-カルボキシレートが得られた（収率；６３％）。
【０１９４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.15(d,3H);1.3(d,3H);2.7(t,2H);3.1(m,2H);3.25(dd,1H);3.35(d+m,2H);4.1-4.25(m,2H);4.65(m,2H);4.9(d,1H);5.25(dd,1H);5.4(dd,1H);5.9(m,1H);7.35(d,1H);7.55(dd,1H);7.8(d,1H)。
【０１９５】
実施例１８
(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーチエニルメチレン)ー1-インダノン-4-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーチエニルメチレン)ー1-インダノン-4-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率５２％）。
【０１９６】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.0(d,3H);1.05(d,3H);3.1(dd,1H);3.15(m,1H);3.75(s,2H);3.85(m,1H);3.95(dd,1H);4.85(d,1H);5.5(d,1H);7.15-7.4(m,4H);7.6(d,1H);7.7(s,1H);7.85(d,1H)。
【０１９７】
出発物質は以下のように製造された：
4ーメトキシー1ーインダノン（０．１ｇ；０．６２ミリモル）にチオフェンー2ーカルボキシアルデヒド（８７．５μｌ；０．９３ミリモル）、ピペリジン（１８．５μｌ；０．１８ミリモル）および酢酸（１０．７μｌ；０．１８ミリモル）を加えた。１３０℃で９０分間加熱した後混合物をCH_2Cl_2に溶解し、水で洗浄して石油エーテル／酢酸エチル（９５／５）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、4ーメトキシー2ー(2ーチエニルメチレン)ー1ーインダノンが得られた（１４０ｍｇ；９０％）。
【０１９８】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：3.85(s,2H);3.95(s,3H);7.05(d,1H);7.15(t,1H);7.4(t,1H);7.45(d,1H);7.6(d,1H);7.7(d,1H);7.85(s,1H)。
【０１９９】
上記化合物（４１０ｍｇ；１．６１ミリモル）のCH_2Cl_2（１０ｍｌ）溶液に、－６５℃で三臭化ホウ素（０．７ｍｌ；８ミリモル）を加えた。３０分後、溶液を０℃で１時間撹拌し、続いて抽出して石油エーテル／酢酸エチル（６０／４０）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、4ーヒドロキシー2ー(2ーチエニルメチレン)ー1ーインダノンが得られた（２６０ｍｇ；６７％）。
【０２００】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：3.8(s,2H);7.0-7.4(m,4H);7.7-8.0(m,3H)
アリル(1S,5R,6S,8R)ー1ーメチル-6-(1-tert-ブチルメチルシリルオキシエチル)-2-(2ー(2ーチエニルメチレン)ー1-インダノン-4-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例５に記載した方法と同様の方法、ただし6ーヒドロキシクロモンの代わりに4ーヒドロキシー2ー(2ーチエニルメチレン)ー1ーインダノンを用いて製造される（収率：６２％）。
【０２０１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.35(d,3H);1.4(d,3H);1.7(d,1H);3.35(dd,1H);3.5(m,1H);3.85(s,2H);4.25(m,2H);4.65-4.9(m,2H);4.95(d,1H);5.3(d,1H);5.45(d,1H);5.6(d,1H);5.95(m,1H);7.05(d,1H);7.15(t,1H);7.35(t,1H);7.45(d,1H);7.55(d,1H);7.6(d,1H);7.9(s,1H)。
【０２０２】
上記化合物を用い、実施例５に記載した方法と同様の方法によりアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーチエニルメチレン)ー1-インダノン-4-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが製造された（収率：６９％）。
【０２０３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：0(s,6H);0.8(s,9H);1.15(d,3H);1.25(d,3H);3.2(dd,1H);3.35(m,1H);4.15(m,2H);4.6-4.8(m,2H);4.85(d,1H);5.15(dd,1H);5.35(dd,1H);5.45(d,1H);5.85(m,1H);7.0(d,1H);7.1(t,1H);7.3(t,1H);7.35(d,1H);7.4(d,1H);7.45(d,1H);7.8(s,1H)。

【０２０４】

実施例１９

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーチエニルメチレン)ー1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーチエニルメチレン)ー1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率：３６．５％）。

【０２０５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.15(m,6H);3.0(t,2H);3.15(t,2H);3.25(m,1H);3.35(m,1H);3.95(m,1H);4.15(dd,1H);4.85(d,1H);5.45(d,1H);7.25(t,2H);7.35(t,1H);7.55-7.65(m,2H);7.9(d,1H);7.92(s,1H)。

【０２０６】

出発物質は以下のように製造された：

5ーメトキシー1ーテトラロン（１ｇ；５．６７ミリモル）、チオフェンー2ーカルボキシアルデヒド（８００μｌ；８．５１ミリモル）、ピペリジン（１６８μｌ；１．７ミリモル）および酢酸（９７μｌ；１．７ミリモル）の混合物を１３０℃で２時間加熱した。混合物をCH_2Cl_2に溶解し、水および飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機相は$MgSO_4$で乾燥した後、濾過して蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（９５／５）で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、5ーメトキシー2ー(2ーチエニルメチレン)ー1ーテトラロンが得られた（１．２ｇ；８０％）。

【０２０７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：3.0(t,2H);3.2(t,2H);3.9(s,3H);7.8(m,7H)。

【０２０８】

上記化合物（１ｇ；３．７ミリモル）のCH_2Cl_2溶液に、アルゴン雰囲気下－６５℃で三臭化ホウ素（１．７ｍｌ；１８．５ミリモル）を加えた。３０分後、０℃で反応が終結していた。０℃で水を加え、水相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で中和した。CH_2Cl_2を用いて生成物を抽出した。有機相を飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥して、濾過後蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（８５／１５）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、5ーヒドロキシー2ー(2ーチエニルメチレン)ー1ーテトラロンが得られた（０．４ｇ；４２％）。

【０２０９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：2.9(t,2H);3.1(t,2H);7.05(d,1H);7.15-7.25(m,2H);7.45(d,1H);7.6(d,1H);7.85(d,2H);9.85(s,1H)。

【０２１０】

アリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーチエニルメチレン)ー1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例１に記載した方法と同様の方法、ただし5ーヒドロキシー1ーテトラロンの代わりに5ーヒドロキシー2ー(2ーチエニルメチレン)ー1ーテトラロンを用いて製造される（収率：３０％）。

【０２１１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.25(m,6H);3.05(t,2H);3.2(t,2H);3.3(m,1H);3.5(m,1H);4.25(m,2H);4.7-4.9(m,3H);5.3(d,1H);5.4-5.55(m,2H);5.95(m,1H);7.05(d,1H);7.15(t,1H);7.2-7.35(m,1H);7.4(d,1H);7.5(d,1H);7.75(d,1H);8.0(s,1H)。

【０２１２】

実施例２０

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーオキソーブチル)ー1-インダノン-4-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーオキソーブチル)ー1-インダノン-4-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率：３２％）。

【０２１３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.15(d,6H);2.5(q,2H);2.8-3.3(m,5H);3.95(m,1H);4.1(m,1H);4.9(dd,1H);5.55(d,1H);7.25(m,2H);7.4(m,1H)。

【０２１４】

出発物質は以下のように製造された：

6-ヒドロキシー2ーメチレンー1ーインダノンは実施例１６に記載した方法と同様の方法により、ただし4ーヒドロキシー1ーインダノンの代わりに6ーヒドロキシー1ーインダノンを用いて製造された。上記化合物（０．３ｇ；１．８７ミリモル）のエタノール懸濁液にアルゴン雰囲気下室温でプロピオンアルデヒド（０．２７ｍｌ；３．７５ミリモル）、トリエチルアミン（８０μｌ；０．５６ミリモル）およびヨウ化3,4-ジメチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウム（５０．６ｍｇ；０．１８ミリモル）混合物は８０℃で１７時間加熱した。溶液にCH_2Cl_2を加え、水および飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄した。有機相は$MgSO_4$で乾燥して、濾過後蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（７／３）で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2ー(2ーオキソブチル)ー4ーヒドロキシー1ーインダノンが得られた（０．２８ｇ；７０％）。

【０２１５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：0.9(t,3H);2.45-3.0(m,6H);3.15(m,1H);7.05(d,1H);7.1(m,1H);7.25(d,1H);9.8(s,1H)。

【０２１６】

アリル(1S,5R,6S,8R)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーオキソーブチル)ー1-インダノン-4-イルオキシメチル)-6-(1-(tert-ブチルメチルシリルオキシ)エチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例５に記載した方法と同様の方法により、ただし6ーヒドロキシクロモンの代わりに上記化合物を用いて製造された（収率：５０％）。

【０２１７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：0(s,6H);0.9(s,9H);1.1(m,3H);1.25(m,6H);2.5(m,2H);2.6(dd,1H);2.7(m,2H);3.0(m,1H);3.15(dd,1H);3.3(m,1H);3.45(m,1H);4.25(m,2H);4.7-4.9(m,3H);5.3(d,1H);5.45(d,1H);5.55(d,1H);5.95(m,1H);7.05-7.4(m,3H)。

【０２１８】

上記化合物を用い、実施例５に記載した方法と同様の方法によりアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(2ーオキソーブチル)ー1-インダノン-4-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが製造された（収率：６７％）。

【０２１９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：1.1(t,3H);1.25(d,3H);1.35(d,3H);2.5(q,2H);2.6(dd,1H);2.7(s,2H);3.05(m,1H);3.15(dd,1H);3.35(m,1H);3.45(m,1H);4.3(m,2H);4.7-4.9(m,3H);5.3(d,1H);5.45(d,1H);5.55(d,1H);6.0(m,1H);7.0-7.4(m,3H)。

【０２２０】

実施例２１

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(4ーピリジルメチレン)ー1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(4ーピリジルメチレン)ー1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率：５２％）。

【０２２１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.15(m,6H);2.95(t,2H);3.1(t,2H);3.15-3.25(m,2H);3.95(m,1H);4.05(dd,1H);4.8(d,1H);5.5(d,1H);7.3(d,1H);7.35(t,1H);7.5(d,2H);7.6(m,2H);8.7(s,2H)。

【０２２２】

出発物質は以下のように製造された：
5ーメトキシー1ーテトラロン（０．１ｇ；０．５６ミリモル）、ピリジンー4ーカルボキシアルデヒド（９１μｌ；０．８５ミリモル）、ピペリジン（１６．８μｌ；０．１７ミリモル）および酢酸（９．７μｌ；０．１７ミリモル）の混合物を１３０℃で１時間加熱した。混合物をCH_2Cl_2に溶解し、水および飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機相は$MgSO_4$で乾燥し、濾過して蒸発させた。残渣をCH_2Cl_2／CH_3CN（７／３）で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、5ーメトキシー2ー(4ーピリジルメチレン)ー1ーテトラロンが得られた（７４ｍｇ；５２％）。

【０２２３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：2.95(t,2H);3.05(t,2H);3.9(s,3H);7.05(d,1H);7.25-7.4(m,2H);7.7(d,1H);7.75(d,1H);8.65(d,2H)。

【０２２４】

上記化合物（５６０ｍｇ；２．１３ミリモル）のCH_2Cl_2溶液に、アルゴン雰囲気下－６５℃で三臭化ホウ素（１．０５ｍｌ；１１．１５ミリモル）を加えた。３０分後、混合物を０℃まだ暖め、その後放置して室温に戻した。２．５時間後、混合物にメタノールを加え濃縮して乾固させ、CH_2Cl_2および水を加えた。水相は希$NaHCO_3$溶液でｐＨ７へ中和し、化合物はCH_2Cl_2を用いて抽出した。有機相を$MgSO_4$で乾燥して、濾過後蒸発させると、5ーヒドロキシー2ー(4ーピリジルメチレン)ー1ーテトラロンが得られた（２００ｍｇ；４０％）。

【０２２５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6）δ：2.8(t,2H);3.05(t,2H);7.1(d,1H);7.25(t,1H);7.45(m,2H);7.55(s,1H);8.65(d,2H);9.9(s,1H)。

【０２２６】

アリル(1S,5R,6S,8R)ー1ーメチル-2-(2ー(4ーピリジルメチレン)ー1-テトラロン-5-イルオキシメチル)-6-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)カルバペネム-3-カルボキシレートは実施例５に記載した方法と同様の方法により、ただし6ーヒドロキシクロモンの代わりに5ーヒドロキシー2ー(4ーピリジルメチレン)ー1ーテトラロンを用いて製造された（収率：６５％）。

【０２２７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：0(s,6H);1.0(s,9H);1.35(d,3H);1.4(d,3H);3.05(t,2H);3.15(t,2H);3.35(m,1H);3.5(m,1H);4.35(m,2H);4.8-4.95(m,3H);5.35(d,1H);5.5-5.65(m,2H);6.05(m,1H);7.2(d,1H);7.35-7.45(m,3H);7.8(s,1H);7.9(d,1H);8.75(d,2H)。

【０２２８】

上記化合物を用い、実施例５に記載した方法と同様の方法によりアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(4ーピリジルメチレン)ー1-テトラロン-5-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが製造された（収率：７１％）。

【０２２９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.25(m,6H);1.65(d,1H);2.95(t,2H);3.05(m,2H);3.3(m,1H);3.45(m,1H);4.25(m,2H);4.7-4.9(m,3H);5.3(d,1H);5.45(d,1H);5.5(d,1H);5.95(m,1H);7.05(d,1H);7.25-7.35(m,3H);7.7(s,1H);7.8(d,1H);8.7(d,2H)。

【０２３０】

実施例２２

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(3ーピリジル)ー1-テトラロン-6-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(3ーピリジル)ー1-テトラロン-6-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率：４２％）。

【０２３１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6－ＡｃＯＤ）δ：1.14(d,6H);2.21-2.31(m,1H);2.4-2.48(m,1H);2.95-3.02(m,1H);3.11-3.2(m,1H);3.25-3.32(m,2H);3.91-4.02(m,2H);4.12(dd,1H)

;4.87(d,1H);5.62(d,1H);6.9-7.9(m,2H);7.32-7.41(m,1H);7.6-7.67(m,1H);7.91(d,1H);8.4-8.51(m,2H)。

【０２３２】

出発物質は以下のように製造された：

6ーメトキシー2ー(3ーピリジル)ー1ーテトラロン（２８８ｍｇ；１．１ミリモル）のCH_2Cl_2（１０ｍｌ）懸濁液に、アルゴン雰囲気下０℃で三臭化ホウ素（２１５μｌ；２．２ミリモル）を加えた。１０分放置後、水、酢酸エチルおよび２ＮＮａＨＣＯ$_3$を加え、混合物のｐＨを９．５にした。混合物は続いて２Ｎ　ＨＣｌでｐＨ７－８に調整し、３回酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和ＮａＣｌ溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥して、濾過後蒸発させた。残渣を石油エーテル／酢酸エチル（１／９）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、6ーヒドロキシー2ー(3ーピリジル)ー1ーテトラロンが黄色固形物として得られた（２０８ｍｇ；７９％）。

【０２３３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：2.15-2.27(m,1H);2.3-2.41(m,1H);2.85-2.93(m,1H);3.02-3.14(m,1H);3.87-3.95(dd,1H);6.7(d,1H);6.75(dd,1H);7.32-7.35(m,1H);7.58-7.61(m,1H);7.78(d,1H);8.42(d,1H);8.45(dd,1H);10.42(s,1H)。

【０２３４】

6ーヒドロキシクロモンの代わりに上記化合物を用いて、アリル(1S,5R,6S,8R)ー1ーメチル-2-(2ー(3ーピリジル)ー1-テトラロン-6-イルオキシメチル)-6-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが実施例５に記載した方法と同様の方法により製造された。

【０２３５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：0.08(s,6H);0.88(s,9H);1.22-1.26(m,6H);2.38-2.42(m,2H);2.99-3.03(m,1H);3.10-3.15(m,1H);3.26(dd,1H);3.4-3.43(m,1H);3.73-3.79(m,1H);4.2-4.24(m,1H);4.7-4.83(m,3H);5.25-5.3(m,1H);5.41-5.5(m,1H);5.51-5.58(m,1H);5.9-6.0(m,1H);6.8(d,1H);6.89(dd,1H);7.4-7.7(m,2H);8.04(d,1H);8.46(d,1H);8.5(dd,1H)。

【０２３６】

上記化合物を用い、実施例５に記載した方法と同様の方法によりアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(3ーピリジル)ー1-テトラロン-6-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが製造された（収率：５４％）。

【０２３７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.22-1.29(m,3H);1.34(d,3H);2.36(m,2H);2.98-3.03(m,1H);3.07-3.18(m,1H);3.3(dd,1H);3.4-3.5(m,1H);3.74-3.81(m,1H);4.21-4.3(m,2H);4.7-4.89(m,3H);5.3(dd,1H);5.47(dd,1H);5.55(d,1H);5.91-6.05(m,1H);6.75(d,1H);6.88(dd,1H);7.26-7.3(m,1H);7.61-7.7(m,1H);8.05(d,1H);8.5(d,1H);8.51-8.55(m,1H)。

【０２３８】

実施例２３

(1S,5R,6S,8R)-2-(2-(ジメチルアミノ)クロモン-7-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-2-(2-(ジメチルアミノ)クロモン-7-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率５４．３％）。

【０２３９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6－ＡｃＯＤ）δ：1.05-1.2(m,6H);3.08(s,6H);3.17-3.3(m,2H);3.9-4.0(m,1H);4.08(dd,1H);4.82(d,1H);5.32(s,1H);5.48(d,1H);7.25(dd,1H);7.38(d,1H);7.46(d,1H)。

【０２４０】

出発物質は以下のように製造された：

2ーヒドロキシー5ーメトキシフェニルメチルケトン（１０ｇ；６０ミリモル）のエーテル（１２０ｍｌ）溶液に三フッ化ホウ素エーテル溶液（７．４ｍｌ；６０ミリモル）を滴加

した。室温で１時間後、沈澱を濾取し、エーテルで洗浄して減圧下乾燥させると(2ーアセチルー4ーメトキシフェノラート)ジフルオロホウ素（１＋）フルオリドを得た（１０ｇ；７１．４％）。

【０２４１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：2.85(s,3H);3.85(s,3H);6.96(d,1H);7.1(d,1H);7.48(dd,1H)。

【０２４２】

上記化合物（５ｇ；２１．５ミリモル）のジクロロメタン（１００ｍｌ）懸濁液およびN,N,-ジメチルジクロロメチレニミニウムクロリド（３．５ｇ；２１．５ミリモル）を８０℃で３時間加熱した。室温まで冷却後、固形物を濾過し、冷ジクロロメタンおよび冷エーテルで洗浄して減圧下乾燥させた。固形物をＣＨ$_3$ＣＮ（７５ｍｌ）および水（７．８ｍｌ）に溶解し、混合物を５０℃で３０分間加熱した。溶媒留去後、生成物にＮａＨＣＯ$_3$を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥後、蒸発させると2ー(ジメチルアミノ)ー6ーメトキシクロモンをベージュ色の固形物として得た（２．７ｇ；５７．４％）。

【０２４３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：3.1(s,6H);3.89(s,3H);5.42(s,1H);7.11(dd,1H);7.23(d,1H);7.6(d,1H)。

【０２４４】

上記化合物（１．５ｇ；６．８ミリモル）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍｌ）溶液に、－７０℃で三臭化ホウ素（３．２ｍｌ；３４ミリモル）を徐々に加えた。混合物は－７０℃に４０分間、続いて０℃で３０分間、最後に室温に１時間と３０分間保った。溶媒留去後残渣を氷に注ぎ、混合物は希ＮａＯＨ溶液でｐＨ９．２に調整し、生じる沈澱を濾過し、水で洗浄後減圧下で乾燥させると2ー(ジメチルアミノ)ー6ーヒドロキシクロモンを得た（１．２ｇ；８５％）。

【０２４５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：3.05(s,6H);5.24(s,1H);7.03(dd,1H);7.22(d,1H);7.33(d,1H);9.7(s,1H)。

【０２４６】

6ーヒドロキシクロモンの代わりに上記化合物を用いて、アリル(1S,5R,6S,8R)-2-(2ー(ジメチルアミノ)クロモン-6-イルオキシメチル)ー1ーメチル-6-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが実施例５に記載した方法と同様の方法により製造された（収率：６５％）。

【０２４７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：0.1(s,6H);0.9(s,9H);1.23(d,3H);1.28(d,3H);3.12(s,6H);3.28(dd,1H);3.4-3.5(m,1H);4.17-4.27(m,2H);4.7-4.86(m,3H);5.23-5.5(m,3H);5.42(s,1H);5.9-6.02(m,1H);7.15(dd,1H);7.41-7.56(m,2H)。

【０２４８】

上記化合物を用い、実施例５に記載した方法と同様の方法によりアリル(1S,5R,6S,8R)-2-(2-(ジメチルアミノ)クロモン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボキシレートが製造された。

【０２４９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.25(d,3H);1.35(d,3H);3.12(s,6H);3.31(dd,1H);3.42-3.52(m,1H);4.2-4.28(m,2H);4.68-4.88(m,3H);5.25-5.51(m,3H);5.42(s,1H);5.91-6.05(m,1H);7.12(dd,1H);7.4-7.58(m,2H)。

【０２５０】

実施例２４

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(モルホリノ)クロモン-6-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-

ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2ー(モルホリノ)クロモン-6-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートから製造された（収率：３７．２％）。

【０２５１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.07-1.20(m,6H);3.2-3.3(m,2H);3.43-3.57(m,4H);3.65-3.8(m,4H);3.91-4.0(m,1H);4.1(dd,1H);4.83(d,1H);5.45(d,1H);5.53(s,2H);7.28(dd,1H);7.4(d,1H);7.48(d,1H)。

【０２５２】

出発物質は以下のように製造された：

(2ーアセチルー4ーメトキシフェノラート)ジフルオロホウ素（１＋）フルオリド（５ｇ；２１．５ミリモル）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍｌ）懸濁液および4ー(ジクロロメチレン)モルホリニウムクロリド（４．４ｇ；２１．５ミリモル）を８０℃で３時間加熱した。室温まで冷却後、固形物を濾取して冷ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$および冷エーテルで洗浄し、減圧下乾燥させた。固形物をＣＨ$_3$ＣＮ（７５ｍｌ）および水（８ｍｌ）に溶解し、混合物を５０℃で３０分間加熱した。溶媒留去後、生成物にＮａＨＣＯ$_3$溶液を注いだ。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出し後、有機相を飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥後、蒸発させると6ーメトキシー2ー(モルホリノ)クロモンを固形物として得た（２．５ｇ；４５％）。

【０２５３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：3.5(t,4H);3.83(t,4H);3.88(s,2H);5.5(s,1H);7.13(dd,1H);7.23(d,1H);7.57(d,1H)。

【０２５４】

上記化合物（１．５ｇ；５．７ミリモル）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（７０ｍｌ）溶液に、－７０℃で三臭化ホウ素（２．７ｍｌ；２８．５ミリモル）を徐々に加えた。混合物は－７０℃に３０分間、続いて０℃で４０分間、最後に室温に２時間保った。溶媒留去後残渣を氷に注ぎ、混合物は希ＮａＯＨ溶液でｐＨ７．８に調整し、続いてｐＨ７．０まで中和し、沈澱を濾過し、水で洗浄後減圧下で乾燥させると6ーヒドロキシー2ー(モルホリノ)クロモンを得た（１ｇ；７１．５％）。

【０２５５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：3.43-3.52(m,4H);3.67-3.75(m,4H);5.45(s,1H);7.05(dd,1H);7.22(d,1H);7.35(d,1H);9.73(s,1H)。

【０２５６】

6ーヒドロキシクロモンの代わりに上記化合物を用いて、アリル(1S,5R,6S,8R)ー1ーメチル-2-(2ー(モルホリノ)クロモン-6-イルオキシメチル)-6-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが実施例５に記載した方法と同様の方法により製造された。

【０２５７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：0.1(s,6H);0.92(s,9H);1.2-1.23(m,6H);3.38(dd,1H);3.4-3.56(m,1H);3.52(t,4H);3.85(t,4H);4.2-4.3(m,2H);4.7-4.88(m,3H);5.25-5.5(m,4H);5.92-6.05(m,1H);7.17(dd,1H);7.3(d,1H);7.7(d,1H)。

【０２５８】

上記化合物を用い、実施例５に記載した方法と同様の方法によりアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(2-(モルホリノ)クロモン-6-イルオキシメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが製造された。

【０２５９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.25(d,3H);1.35(d,3H);3.31(dd,1H);3.42-3.55(m,5H);3.8-3.87(m,4H);4.2-4.27(m,2H);4.7-4.9(m,3H);5.25-5.52(m,4H);5.92-6.05(m,1H);7.15(dd,1H);7.35(d,1H);7.65(d,1H)。

【０２６０】

実施例２５

(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(3ー(フェニルアミノメチル)クロモン-6-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(3ー(フェニルアミノメチル)クロモン-6-イルチオメチル)カルバペネムー3ーカルボキシレートから製造された（収率：１７％）。

【０２６１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.03-1.17(m,6H);3.2(dd,1H);3.25-3.35(m,1H);3.72(d,1H);3.89-3.99(m,1H);4.04(dd,1H);4.10(s,2H);4.76(d,1H);6.58(t,1H);6.64(d,2H);7.07(t,2H);7.6(d,1H);7.76(dd,1H);8.02(d,1H);8.25(s,1H)。

【０２６２】

出発物質は以下のように製造された：

6-ブロモー3ーホルミルクロモン（１５０ｍｇ；０．５９ミリモル）のトルエン（１０ｍｌ）懸濁液を溶質が完全に溶解するまで５０－５５℃で加熱した。アニリン（５５μｌ；０．５９ミリモル）を加え、その温度を１５分間保った。冷却すると黄色沈澱が生じるのでそれを濾取し、減圧下乾燥させると6-ブロモー3ー(フェニルイミノメチル)クロモンが得られた（１９０ｍｇ；９８％）。

【０２６３】

上記化合物（１．９ｇ；５．８ミリモル）をCH_3CN（５０ｍｌ）およびメタノール（６０ｍｌ）と混合し、すべてが溶解するまで４０℃に加熱した。混合物を２５－３０℃まで冷却し、酢酸（１．６５ｍｌ；２９ミリモル）続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４３６ｍｇ；７ミリモル）を添加した。混合物は室温で１５分間撹拌し、１２Ｎ　ＨＣｌ（０．９６６ｍｌ；１１．６ミリモル）を加えて更に室温で１５分間撹拌した後に蒸発させる。残渣を水に溶解し、希$NaHCO_3$水溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。洗浄後、$MgSO_4$で乾燥して蒸発させ、酢酸エチル／石油エーテル（２５／７５）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより生成物を精製すると、6ーブロモー3ー(フェニルアミノメチル)クロモンが黄色結晶として得られた（９２０ｍｇ；５０％）。

【０２６４】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：4.23-4.34(m,3H);6.65(d,2H);6.75(t,1H);7.18(t,2H);7.34(d,1H);7.74(dd,1H);7.9(s,1H);8.35(d,1H)。

【０２６５】

上記化合物（５００ｍｇ；１．５ミリモル）のベンゼン（２０ｍｌ）溶液に、アルゴン雰囲気下テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（５０ｍｇ；０．０４ミリモル）を加えた。混合物は８５－９０℃に１０分間加熱した後５０℃に冷却し、トリイソプロピルスルフィドシラン　ナトリウム（３２１ｍｇ；１．５ミリモル）の無水ＴＨＦ（３．５ｍｌ）溶液を加えた。混合物は９０分間還流し、氷に注いで酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥して蒸発させ、酢酸エチル／石油エーテル（２５／７５）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより生成物を精製すると、3ー(フェニルアミノメチル)ー6ー(トリイソプロピルシリルチオ)クロモンが黄色結晶として得られた（５９３ｍｇ；９０％）。

【０２６６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.05-1.15(m,18H);1.2-1.32(m,3H);4.28(s,2H);4.34(br,1H);6.65(d,2H);6.73(t,1H);7.17(t,2H);7.28(d,1H);7.72(dd,1H);7.86(s,1H);8.32(d,1H)。

【０２６７】

上記化合物（２７０ｍｇ；０．６ミリモル）のＴＨＦ（１５ｍｌ）溶液に、アルゴン雰囲気下０℃でテトラブチルアンモニウム　フルオリドのＴＨＦ溶液（１．１Ｍ；０．５６ｍｌ；０．６ミリモル）を加えた。室温で１時間後に水を加えた。混合物は１Ｎ　ＨＣｌを用いてｐＨ４．８の酸性に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥して蒸発させると、3ー(フェニルアミノメチル)クロモンー6ーイルチオールがゴム状物として得られ（１７０ｍｇ；１００％精製されていない）、それは直ちに使用された。

【０２６８】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：3.63(s,1H);4.25-4.33(m,1H);4.28(s,2H);6.65(d,2H);6.73(t,1H);7.1-7.2(m,2H);7.32(d,1H);7.53(dd,1H);7.9(s,1H);8.13(d,1H)。

【０２６９】

1ーインダノンー6ーチオールの代わりに上記化合物を用いて、アリル(1S,5R,6S,8R)ー1ーメチル-2-(3ー(フェニルアミノエチル)クロモン-6-イルチオメチル)-6-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが実施例１７に記載した方法と同様の方法により製造された（収率：３３％）。

【０２７０】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：0.07(s,6H);0.88(s,9H);1.15(d,3H);1.25(d,2H);3.2(dd,1H);3.3-3.4(m,1H);3.47(d,1H);4.08(dd,1H);4.14-4.22(m,1H);4.26-4.36(m,3H);4.58-4.74(m,2H);4.9(d,1H);5.18-5.42(m,2H);5.82-5.93(m,1H);6.65(d,2H);6.73(t,1H);7.18(t,2H);7.33(d,1H);7.63(dd,1H);7.88(s,1H);8.18(d,1H)。

【０２７１】

上記化合物を用い、実施例１７に記載した方法と同様の方法によりアリル(1S,5R,6S,8R)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチル-2-(3-(フェニルアミノメチル)クロモン-6-イルチオメチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが製造され、さらに精製することなく続いての工程に使用された。

【０２７２】

実施例２６

(1S,5R,6S,8R)-2-(2ー(アセトアミド)ー1ーテトラロン-7-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-2-(2ー(アセトアミド)ー1ーテトラロン-7-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネムー3ーカルボキシレートから製造された（収率：１７％）。

【０２７３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.09-1.2(m,6H);1.94(s,3H);1.95-2.22(m,2H);2.88-2.97(m,1H);3.04-3.16(m,1H);3.18-3.28(m,2H);3.92-4.0(m,1H);4.03-4.11(m,1H);4.55-4.65(m,1H);4.8(d,1H);5.4-5.48(m,1H);7.21(dd,1H);7.31(d,1H);7.38(d,1H);8.2(d,1H)。

【０２７４】

出発物質は以下のように製造された：

7ーメトキシー1ーテトラロン（１０ｇ；５６．８ミリモル）のピリジン（２８ｍｌ）溶液およびヒドロキシルアミン塩酸塩（９ｇ；１３０．６ミリモル）を１２時間還流した。混合物を氷に注ぎＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。有機相を１Ｎ　ＨＣｌおよび０．５Ｎ　ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥して蒸発させると、7ーメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン　オキシムを褐色固形物として得た（１０ｇ；９２．５％）。

【０２７５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.8-1.92(m,2H);2.7(t,2H);2.8(t,2H);3.83(s,3H);6.87(dd,1H);7.08(d,1H);7.45(d,1H);7.72(s,1H)。

【０２７６】

上記化合物（１１ｇ；５７．６ミリモル）のピリジン（２０ｍｌ）溶液に、０℃でｐ－トルエンスルホニルクロリド（１１ｇ；５７．７ミリモル）のピリジン（２０ｍｌ）溶液を滴加した。混合物は室温で１５分間放置した後氷に注いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。有機相を２Ｎ　ＨＣｌおよび０．５Ｎ　ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥して蒸発させると、7ーメトキシー1ートシルオキシイミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを褐色固形物として得た（１６ｇ；１００％）。

【０２７７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：1.75-1.87(m,2H);2.67(t,2H);2.8(t,2H);3.8(s,3H);6.91(dd,1H);7.07(d,1H);7.3-7.38(m,3H);7.95(d,2H)。

【０２７８】

上記化合物（１８．６ｇ；６５．４ミリモル）のトルエン（３００ｍｌ）懸濁液に、窒素雰囲気下０℃でナトリウムメトキシド（３．６４ｇ；６７．５ミリモル）のメタノール（４０ｍｌ）を加えた。室温で２４時間後、沈澱を濾過して除き、濾液は５Ｎ　ＨＣｌ（４００ｍｌ）へ注いだ。水相をデカントし、蒸発させると褐色ゴム状物が得られた。これを熱エタノール（１００ｍｌ）に溶解し、エーテル（１５０ｍｌ）を加えると、2ーアミノー7ーメトキシー1ーテトラロン塩酸塩が沈澱物として得られるので濾過して乾燥した（２．６５ｇ：１８％）。

【０２７９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（D_2O）δ：2.2-2.35(m,1H);2.52-2.64(m,1H);3.08-3.28(m,2H);3.9(s,3H);4.43(dd,1H);7.3(dd,1H);7.38(d,1H);7.53(d,1H)。

【０２８０】

上記化合物（１．５ｇ；６．６ミリモル）のCH_2Cl_2懸濁液に塩化アセチル（０．５ｍｌ；６．６ミリモル）およびトリエチルアミン（４．６ｍｌ；３６ミリモル）を加えた。室温で２０時間後、混合物を蒸発させて残渣を水と混合し、酢酸エチルで抽出した。有機相を１Ｎ　ＨＣｌ、水および飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄した。乾燥して蒸発させると2ーアセトアミドー7ーメトキシー1ーテトラロンが褐色固形物として得られた（１ｇ；６６．６％）。

【０２８１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6）δ：1.92(s,3H);1.96-2.03(m,1H);2.14-2.25(m,1H);2.88-2.97(m,1H);3.03-3.17(m,1H);3.8(s,3H);4.53-4.63(m,1H);7.18(dd,1H);7.3(d,1H);7.35(d,1H);8.2(d,1H)。

【０２８２】

上記化合物（１ｇ；４．３ミリモル）のCH_2Cl_2（７０ｍｌ）溶液に、－７０℃で三臭化ホウ素（２．８ｍｌ；３０．１ミリモル）を徐々に加えた。－７０℃に２０分間、続いて０℃で４０分間および室温に３時間保った後、混合物を蒸発させた。ｐＨ７．８になるまで残渣に飽和$NaHCO_3$水溶液を加えた。１時間後ｐＨ７．０まで中和し、沈澱を濾過し、水で洗浄して乾燥させると2ーアセトアミドー7ーヒドロキシー1ーテトラロンが得られた（２６０ｍｇ；２７．６％）。

【０２８３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－d_6）δ：1.96-2.03(m,1H);1.91(s,3H);2.12-2.21(m,1H);2.81-2.91(m,1H);2.98-3.11(m,1H);4.5-4.6(m,1H);7.00(dd,1H);7.18(d,1H);7.25(d,1H);8.15(d,1H);9.63(s,1H)。

【０２８４】

5ーヒドロキシー1ーテトラロンの代わりに上記化合物を用いて、アリル(1S,5R,6S,8R)-2-(2ー(アセトアミド)ー1ーテトラロン-7-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネムー3ーカルボキシレートが実施例１に記載した方法と同様の方法により製造された（収率：８３％）。

【０２８５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（$CDCl_3$）δ：1.23(d,3H);1.35(d,3H);1.8-1.83(m,1H);2.20-2.09(m,1H);2.11(s,3H);2.9-3.02(m,1H);3.12-3.27(m,1H);3.3(dd,1H);3.4-3.5(m,1H);4.18-4.3(m,2H);4.55-4.92(m,4H);5.25-5.55(m,3H);5.95-6.06(m,1H);6.62(d,1H);7.05-7.13(m,2H);7.2(d,1H)。

【０２８６】

実施例２７

(1S,5R,6S,8R)-2-(3ー(ジメチルアミノエチル)クロモン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩

表記化合物は実施例１に記載した方法と同様の方法を用いてアリル(1S,5R,6S,8R)-2-(3ー(ジメチルアミノエチル)クロモン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネムー3ーカルボキシレートから製造された（収率：２５％）。

【０２８７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－ＡｃＯＤ）δ：1.12-1.14(m,6H);2.7(s,6H);3.23-3.31(m,2H);3.92-4.03(m,3H);4.1(dd,1H);4.95(d,1H);5.5(d,1H);7.48-7.57(m,2H);7.72(d,1H);8.55(d,1H)。

【０２８８】

出発物質は以下のように製造された：

6ーヒドロキシクロモン（４．５ｇ；２７．７ミリモル）、CH_2Cl_2（１５０ｍｌ）、水（１５０ｍｌ）、ジメチルスルフェート（４ｍｌ；４１．５ミリモル）、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド（２ｇ；５．５ミリモル）および$NaHCO_3$（１．６７ｇ；４１．５ミリモル）の混合物を室温で２４時間撹拌した。有機相をデカントし、水、希水酸化アンモニウム溶液および１Ｎ　ＨＣｌで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥して蒸発させた。酢酸エチル／石油エーテル（５０／５０）で溶出するクロマトグラフィーにより精製すると、6ーメトキシクロモンが褐色固形物として得られた（４ｇ；８３％）。

【０２８９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：3.9(s,3H);6.33(d,1H);7.28(dd,1H);7.4(d,1H);7.58(d,1H);7.85(d,1H)。

【０２９０】

上記化合物（１．７５ｇ；９．９ミリモル）、エタノール（１０ｍｌ）、パラホルムアルデヒド（６００ｍｇ）、３Ａ活性化シーブおよびジメチルアミン塩酸塩（８９２ｍｇ；１０．９ミリモル）の混合物を１５時間還流した。過剰のパラホルムアルデヒド（３００ｍｇ）およびジメチルアミン塩酸塩（２２５ｍｇ；２．７ミリモル）を加え、混合物をさらに４時間加熱還流した。沈澱は濾過しエタノールで洗浄した。濾液を蒸発させて水を加え２Ｎ　ＮａＯＨを用いてｐＨ９に調整し酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させた後、メタノール／CH_2Cl_2（２０／８０）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると3ージメチルアミノメチルー6ーメトキシクロモンを油状物として得た（７６３ｍｇ；３３％）。

【０２９１】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：2.3(s,6H);3.4(s,2H);3.9(s,3H);7.2(dd,1H);7.4(d,1H);7.6(d,1H);7.95(s,1H)。

【０２９２】

上記化合物（７５０ｍｇ；３．４２ミリモル）のCH_2Cl_2（８０ｍｌ）溶液に、－７０℃で三臭化ホウ素（１．６ｍｌ；１７．１ミリモル）を徐々に加えた。混合物は－７０℃に３０分間、続いて０℃で４時間および室温に一夜保った。減圧下混合物を濃縮した後、残渣に水を加え２Ｎ　ＮａＯＨでｐＨ９に調整し酢酸エチルで抽出した。水相を水／CH_3CNで溶出する（０－５０％の濃度勾配で）クロマトグラフィー（ＨＰ２０ＳＳ）を行った。必要な分画を濃縮すると、3ージメチルアミノメチルー6ーヒドロキシクロモンが褐色固形物として回収された（４７５ｍｇ；６３．５％）。

【０２９３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：2.17(s,6H);3.75(s,2H);7.23(dd,1H);7.33(d,1H);7.5(d,1H);8.2(s,1H)。

【０２９４】

上記化合物を用いて、アリル(1S,5R,6S,8R)-2-(3ー(ジメチルアミノメチル)クロモン-6-イルオキシメチル)ー1ーメチル-6-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)カルバペネム-3-カルボキシレートが実施例１７に記載した方法と同様の方法により製造された（収率：２３％）。

【０２９５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_3$）δ：0.098(s,6H);0.9(s,9H);1.18-1.3(m,6H);2.28-2.4(m,2H);3.05-3.14(m,1H);3.28(dd,1H);4.16-4.28(m,2H);4.68-4.87(m,3H);5.23-5.54(m,3H);5.9-6.05(m,1H);7.23-8.03(m,4H)。

【０２９６】

上記化合物を用い、実施例１７に記載した方法と同様の方法によりアリル(1S,5R,6S,8R)-

2-(2-(3-(ジメチルアミノメチル)クロモン-6-イルオキシメチル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ー1ーメチルカルバペネム-3-カルボキシレートが製造された。

フロントページの続き

(74)代理人 100076691
弁理士 増井 忠弐
(74)代理人 100075236
弁理士 栗田 忠彦
(74)代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
(72)発明者 ジャン－クロード・アルノルド
フランス共和国９５０２２ セルジ・セデックス，ベペ １２７，リュ・デ・ショフール １，“ル・ガリアン”，ゼネカ－ファルマ・ソシエテ・アノニム内

審査官 關 政立

(56)参考文献 特開昭６１－１５１１９２（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－２３４８８４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 477/00
A61K 31/407