PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

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 [3] C07D205/08, 403/12, 403/14 C07D409/14, 417/12, 417/14	A1	(11) 国際公開番号 (43) 国際公開日	WO 83/01063 1983年3月31日 (31. 03. 83)

(21) 国際出願番号 PCT/JP81/00252
(22) 国際出願日 1981年9月24日 (24. 09. 81)

(71) 出願人
武田薬品工業株式会社
(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP]
〒541 大阪府大阪市東区道修町2丁目27番地
Osaka,(JP)

(72) 発明者
岸本彰二 (KISHIMOTO, Shoji) [JP/JP]
〒665 兵庫県宝塚市中山桜台5丁目1番12号
Hyogo,(JP)
松尾泰介 (MATSUO, Taisuke) [JP/JP]
〒567 大阪府茨木市南安威2丁目2番 Osaka,(JP)
落合道彦 (OCHIAI, Michihiko) [JP/JP]
〒565 大阪府吹田市千里山東1丁目23－13
Osaka,(JP)

(74) 代理人
弁理士 松居祥二 (MATSUI, Shoji)
〒532 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号
武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka,(JP)

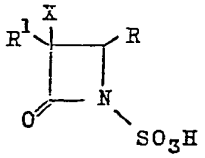
(81) 指定国 MC.
添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: 1-SULFO-2-OXOAZETIDINE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

(54) 発明の名称 1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体およびその製造法

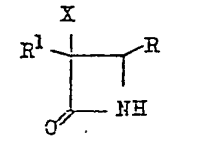
(57) Abstract

1-Sulfo-2-oxoazetidine derivatives represented by the following general formula:



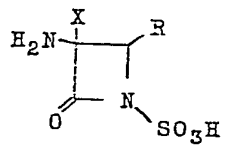
(I)

wherein R represents an organic residue bound through its carbon atom, R^1 represents an optionally acylated or protected amino group, X represents a hydrogen atom or a methoxy group, and a process for their preparation shown by the following scheme:



sulfonation

(I) or



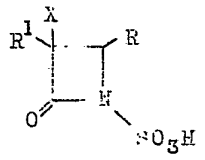
acylation

(I)

wherein symbols are the same as defined above. These compounds (I) possess excellent antibacterial and β-lactamase-inhibiting effects, thus being utilized as medicines for men and domestic animals

(57)要約

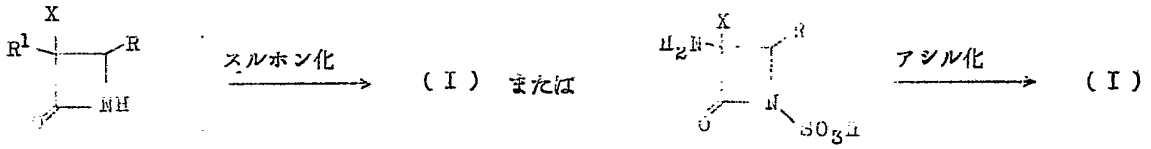
式



（Ⅰ）

〔式中、Rは炭素原子において結合する有機残基を、R^1はアシル化されまたは保護されていてもよいアミノ基を、Xは水素原子またはメトキシ基を示す。〕で表わされる1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体、

および



〔式中の記号は前記と同意義。〕で表わされる製造法。この化合物(I)は、優れた抗菌作用およびβ－ラクタマーゼ阻害作用を有し人間および家畜の医薬として利用される。

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I頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	KP	朝鮮民主主義人民共和国
AU	オーストラリア	LI	リヒテンシュタイン
BE	ベルギー	LK	スリランカ
BR	ブラジル	LU	ルクセンブルグ
CF	中央アフリカ共和国	MC	モナコ
CG	コンゴー	MG	マダガスカル
CH	スイス	MW	マラウィ
CM	カメルーン	NL	オランダ
DE	西ドイツ	NO	ノルウエー
DK	デンマーク	RO	ルーマニア
FI	フインランド	SE	スウエーデン
FR	フランス	SN	セネガル
GA	ガボン	SU	ソビエト連邦
GB	イギリス	TD	チャード
HU	ハンガリー	TG	トーゴ
JP	日本	US	米国

BAD ORIGINAL

明　細　書

1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体およびその製造法

技　術　分　野

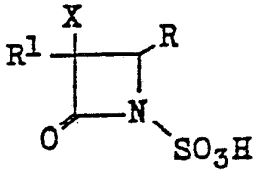
本発明は、優れた抗菌作用およびβ－ラクタマーゼ阻害作用を有する新規な1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体およびその製造法に関するものである。

背　景　技　術

従来より、2－オキソアゼチジン誘導体としては種々のものが合成され報告されている（テトラヘドロン〔Tetrahedron〕、第34巻(1978)，1731～1767頁、ケミカルレビユーズ〔Chemical Reviews〕，第76巻（1976），113～346頁、シンセシス〔Synthesis〕，1973年，327～346頁等）が、1位にスルホ基を有し、かつ4位に置換基を有する2－オキソアゼチジン誘導体は未だ知られていない。

発　明　の　開　示

本発明は、1位にスルホ基を有する新規な式

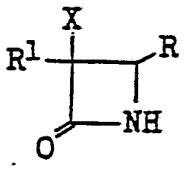


（I）

〔式中、Rは炭素原子において結合する有機残基を、R^1 はアシル化されまたは保護されていてもよいアミノ基を、Xは水素原子またはメトキシ基を示す。〕で表わされる1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体およびその製造法に関するものである。

本発明者等は、式

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL



（Ⅰ）

〔式中の記号は前記と同意義〕で表わされる化合物をスルホン化すると1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体（Ⅰ）が得られること、得られた化合物（Ⅰ）が優れた抗菌活性およびβ－ラクタマーゼ阻害作用を有していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。即ち、本発明は、

(1)1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体（Ⅰ）、(2)化合物（Ⅰ）をスルホン化することを特徴とする1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体の製造法に関する。

前記式（Ⅰ）、（Ⅰ）中Rで示される炭素原子において結合する有機残基は、同基の炭素原子において2－オキソアゼチジンの4位と結合する。このような有機残基としては、たとえばアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、アリール、複素環基等が用いられ、これらは1～数個の置換基を有していてもよい。以後、本願明細書においては、「置換基を有していてもよい」基の場合には基の右肩に＊を付して表わす。たとえば、「置換基を有していてもよいアルキル」を「アルキル*」として表わす。この場合、置換基の数は1個に限定されず、置換される基によつては2～数個の同一または相異なる置換基を有していてもよい。アルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6の低級アルキルがよく、たとえばメチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、n－ペンチル、イソペンチル、n－ヘキシル、イソヘキシルなどが用いられる。シクロアルキルとしては、炭素数3～8のものが好ましく、た

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

とえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルなどが用いられる。アルケニルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数2ないし6の低級アルケニルがよく、たとえばビニル、アリル、イソプロペニル、2－メタリル、2－ブテニル、3－ブテニルなどが用いられる。アルキニルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数2ないし6の低級アルキニルがよく、たとえばエチニル、1－プロピニル、2－プロピニルなどが用いられる。シクロアルケニルとしては、たとえば1－シクロプロペニル、1－シクロブテニル、1－シクロペンテニル、2－シクロペンテニル、3－シクロペンテニル、1－シクロヘキセニル、2－シクロヘキセニル、3－シクロヘキセニル、1－シクロヘプテニル、1，4－シクロヘキサジエニル等の炭素数3～8のものが用いられ、とりわけ炭素数4～6のものが好ましい。アリールとしては、たとえばフエニル、α－ナフチル、β－ナフチル、ビフエニル、アントリルなどが用いられるが、とりわけフエニル、ナフチルなどが繁用される。複素環基としては、たとえば窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～数個含む5～8員環またはその縮合環などで炭素原子に結合手を有するものが用いられ、たとえば2－または3－ピロリル、2－または3－フリル、2－または3－チエニル、2－または3－ピロリジニル、2－、3－または4－ピリジル、N－オキシド－2－、3－または4－ピリジル、2－、3－または4－ピペリジニル、2－、3－または4－ピラニル、2－、3－または4－チオピラニル、ピラジニル、2－、4－または5－チアゾリル、2－、4－または5－オキサゾリル、3－、4－または5－イソチアゾリル、3－、4－または5－イソオキサゾリル、2－、4－または5－イミダゾリル、3－、4－または5－ピラゾリル、3－ま

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

たは4－ピリダジニル、N－オキシド－3－または4－ピリダジニル、2－、4－または5－ピリミジニル、N－オキシド－2－、4－または5－ピリミジニル、ピペラジニル、4－または5－（1，2，3－チアジアゾリル）、3－または5－（1，2，4－チアジアゾリル）、1，3，4－チアジアゾリル、1，2，5－チアジアゾリル、4－または5－（1，2，3－オキサジアゾリル）、3－または5－（1，2，4－オキサジアゾリル）、1，3，4－オキサジアゾリル、1，2，5－オキサジアゾリル、1，2，3－または1，2，4－トリアゾリル、1Hまたは2H－テトラゾリル、ピリド〔2，3－d〕ピリミジル、ベンゾピラニル、1，8－，1，5－，1，6－，1，7－，2，7－または2，6－ナフチリジル、キノリル、チエノ〔2，3－b〕ピリジルなどが繁用される。

これらのうちアルキル、アルケニル，アルキニルは、たとえばシクロアルキル*、シクロアルケニル*、アリール*、複素環基*、アルコキシカルボニル、アシル、オキソ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール*オキシ、アシルオキシ、カルバモイルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリール*スルホニルオキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、メルカプト、アルキルチオ、アミノアルキルチオ、アシルアミノアルキルチオ、アラルキル*チオ、アリール*チオ、複素環*チオ、第四級アンモニウム*などにより1～3個置換されていてもよい。置換されたアルキル基は、たとえば式

$$-\overset{R^3}{\underset{}{\overset{|}{C}}}-(CH_2)n-R^4$$
$$\qquad\quad R^2$$

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

〔式中、nは0ないし3の整数を、R^2、R^3は同一または異なつて水素原子、アルキル、シクロアルキル*、アラルキル*、アリール*、複素環基*、アルコキシカルボニル、アシルまたはR^2とR^3が一緒になつてオキソを、R^4は水素原子、アルキル、シクロアルキル*、アリール*、複素環基*、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール*オキシ、アシルオキシ、カルバモイルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリール*スルホニルオキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アミノアルキルチオ、アシルアミノアルキルチオ、アラルキル*チオ、アリール*チオ、複素環*チオ、第四級アンモニウム*を示す。〕で表わされるものも用いられる。ここにおいて、アルコキシとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6の低級アルコキシが好ましく、たとえばメトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソプロポキシ、n－ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、tert－ブトキシ、n－ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、n－ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシなどが用いられる。アラルキルとしては、たとえばベンジル、フエネチル、フエニルプロピル、ナフチルメチルなどが用いられる。ハロゲンとしては、フツ素、塩素、臭素、ヨウ素が用いられる。第4級アンモニウム基としては、たとえばピリジニウム、キノリニウムなどが用いられる。アシル基としては、たとえばホルミル、アルキルカルボニル、アリール*カルボニル、アラルキル*カルボニル、複素環基*アセチルなどのほか、下記のR^1におけるアシル基などが用いられる。とりわけ、たとえばアセチル、プロピオニル、n－ブチリル、イソブチリル、n－ペンタノイル、n－ヘキサノイル、ベンゾイル、4－ヒドロキシベンゾイル、4－メトキシベンゾイル、フエニルアセチル、

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

4－ヒドロキシフエニルアセチル、4－メトキシフエニルアセチル、2－チエニルカルボニル、2－フリルカルボニル、2－，4－または5－チアゾリルアセチル、2－または3－チエニルアセチル、2－または3－フリルアセチル、2－アミノ－4または5－チアゾリルアセチルなどが用いられる。

また、シクロアルキル、シクロアルケニル、アラルキル、アリール、複素環基、第4級アンモニウムの置換基としては、たとえばアルキル、アルコキシ、アルケニル、アリール、アラルキル、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、トリハロゲノアルキル、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモイル、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、ハロゲノアルキル、モノまたはジアルキルアミノアルキルなどが用いられる（ここにおけるアルキル、アルコキシ、アルケニル、アリール、アラルキル、アシルは前記のごときものである）。

前記Rで示される炭素原子において結合する有機残基中にアミノ基がある場合には、そのアミノ基は置換または保護されていてもよく、カルボキシル基、ヒドロキシル基がある場合にはこれらも保護されていてもよい。アミノ基の置換基としては、後記R^1 における アシル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル*、アリール*、複素環基*、スルホン酸基、アルキルスルホニル、アラルキル*スルホニル、アリール*スルホニル、アルコキシカルボニル、アラルキル*オキシカルボニル、アリール*オキシカルボニルなどが用いられる（ここにおいてアルキル、アルコキシ、アラルキル*、アリール*、複素環基*は前記のごときものが用いられる）。さら

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

にこのような置換基と共に、たとえばピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノなどの環状アミノ基を形成していてもよい。アミノ基の保護基としては、たとえば後記R^1における「アミノ基の保護基」などが用いられる。カルボキシル基の保護基としては、β－ラクタムおよび有機化学の分野で通常カルボキシル基の保護基として使用し得るものはすべて利用でき、たとえばメチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、tert－ブチル、tert－アミル、ベンジル、p－ニトロベンジル、p－メトキシベンジル、ベンツヒドリール、フエナシル、フエニル、p－ニトロフエニル、メトキシメチル、エトキシメチル、ベンジルオキシメチル、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、β－メチルスルホニルエチル、β－トリメチルシリルエチル、メチルチオメチル、トリチル、β、β、β－トリクロロエチル、β－ヨードエチル、トリメチルシリル、ジメチルシリル、アセチルメチル、p－ニトロベンゾイルメチル、p－メシルベンゾイルメチル、フタルイミドメチル、プロピオニルオキシメチル、1、1－ジメチルプロピル、3－メチル－3－ブテニル、サクシンイミドメチル、3、5－ジ tert－ブチル－4－ヒドロキシベンジル、メシルメチル、ベンゼンスルホニルメチル、フエニルチオメチル、ジメチルアミノエチル、ピリジン－1－オキサイド－2－メチル、メチルスルフイニルメチル、ビス（p－メトキシフエニル）メチル、2－シアノ－1、1－ジメチルエチル等のエステル残基、シリル基などが用いられる。ヒドロキシル基の保護基としては、β－ラクタムおよび有機化学の分野で通常ヒドロキシル基の保護基として使用し得るものはすべて利用でき、たとえばアセチル、クロロアセチルなどのエステル残基、β、β、β－トリクロロエトキシカルボニル、β－トリメチルシリルエトキシカルボニルなどのエステル化されたカルボキシル基、tert－ブチル、

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ベンジル、p－ニトロベンジル、トリチル、メチルチオメチル、β－メトキシエトキシメチルなどのエーテル残基、トリメチルシリル、tert－ブチルジメチルシリルなどのシリルエーテル残基、2－テトラヒドロピラニル、4－メトキシ－4－テトラヒドロピラニルなどのアセタール残基などが用いられる。前記保護基の選択は、本発明においてはアミノ基、カルボキシル基の保護基と同様、特に限定されるものではない。

前記式（Ⅰ）、（Ⅱ）中R^1はアシル化されまたは保護されていてもよいアミノ基を示し、アシル化されているアミノ基におけるアシル基としては、従来知られているペニシリン誘導体の6位アミノ基に置換しているアシル基、セファロスポリン誘導体の7位アミノ基に置換しているアシル基等が用いられる。アシル基の例としては、たとえば式

$$R^5-CO-$$

〔式中、R^5は低級アルキルまたは複素環基*を表わす。〕で表わされる基、式

$$R^6-NH-\underset{\displaystyle R^7}{\underset{|}{CH}}-CO-$$

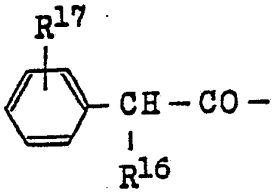
〔式中、R^6は水素、アミノ酸残基、アミノ基の保護基または式$R^8-(CH_2)_{n_1}-CO-$〔式中、R^8は複素環基*を、n_1は0～2の整数を、それぞれ表わす。〕で表わされる基を、R^7は低級アルキル、フエニル*、複素環*－カルボニルアミノまたは複素環基*を、それぞれ表わす。〕で表わされる基、式

$$R^9-R^{10}-CO-$$

〔式中、R^9は式$R^{11}-\underset{\displaystyle \overset{\displaystyle N}{\displaystyle \overset{\displaystyle \|}{\displaystyle O-R^{12}}}}{C}-$〔式中、$R^{11}$はアルキル*、複素環基*またはフエニル*を、$R^{12}$は水素、低級アルキルまたは式$-R^{13}-R^{14}$（式中、

BUREAU OMPI WIPO

R^{13}は低級アルキレンまたは低級アルケニレンを、R^{14}はフエニル*、カルボキシルまたはそのエステルまたはモノまたはジ低級アルキルアミノを、それぞれ表わす。）で表わされる基を、それぞれ表わす。〕で表わされる基を、R^{10}は単なる結合手または式$-CO-NH-\underset{R^{15}}{CH}-$（式中、$R^{15}$は低級アルキル、フエニル*またはチアゾリル*基を表わす。）で表わされる基を、それぞれ表わす。〕で表わされる基、式



〔式中、R^{16}はヒドロキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、カルボキシ、ウレイド*、スルファモイル*、スルホまたはフエノキシカルボニル*、ホルミルオキシを、R^{17}は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシを、それぞれ表わす。〕で表わされる基、式

$$R^{18}-R^{19}-CH_2-CO-$$

〔式中、R^{18}はシアノ、フエニル*、フエノキシ*、低級アルキル*、アルケニレン*、または複素環基*を、R^{19}は単なる結合手または－S－を、それぞれ表わす。〕で表わされる基などが用いられる。

記号R^5～R^{19}において、アルキル、複素環基、アルコキシ、ハロゲンとしては前記Rで述べたごときものが用いられる。アミノ酸残基としては、たとえばグリシル、アラニル、バリル、ロイシル、イソロイシル、セリル、スレオニル、システイル、シスチル、メチオニル、α－またはβ－アスパラギル、α－またはγ－グルタミル、リジル、アルギニル、フエニルアラニル、フエニルグリシル、チロシル、ヒスチジル、トリプトファニル、プロリルなどが用いられる。アミノ基の保護基としては、後述のアミノ基の保護基と同様のものが用いられる。アルキレンとして

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

は炭素数1～3のものが好ましく、その例としては、たとえばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレンなどが用いられる。アルケニレンとしては、直鎖状または分枝状の炭素数2～4の低級アルケニレンが好ましく、たとえばビニレン、プロペニレンなどが用いられる。カルボキシル基におけるエステルとしては、たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステルなどの炭素数1～6の低級アルキルエステルなどが用いられる。複素環基*、フエニル*、チアゾリル*、フエノキシカルボニル*、フエノキシ*の置換基としては、前記Rで述べた複素環基*、アリール*の置換基のごときものが用いられる。さらに、チアゾリル*の置換基として、たとえばアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノなどで置換された炭素数2～4のアシルアミノを用いてもよい。複素環基*の置換基として、たとえばアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノなどで置換されたフエニルを用いてもよい。ウレイド*における置換基としては、たとえば、ナトリウム、カリウムなどと適宜塩を形成したスルホ、カルバモイル、スルファモイル、アミジノ、炭素数1～3のアルキルなどが用いられる。スルファモイル*における置換基としては、例えば、炭素数1～3の低級アルキル、アミジノなどが用いられる。低級アルキル*の置換基としては、たとえばハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチルなどが用いられる。アルケニレン*の置換基としては、たとえば、カルボキシ、シアノなどが用いられる。

また、R^9 における式 $R^{11}-C(=N-O-R^{12})-$ は、式 $R^{11}-C(=N-O-R^{12})-$ で表わされるシン異性体と式 $R^{11}-C(=N-R^{12}-O)-$ で表わされるアンチ異性体またはそれらの混合物

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

を表わす。

上記のアシル基において、式R^5-CO-で表わされるアシル基の具体例として、たとえば3－（2，6－ジクロロフエニル）－5－メチルイソキサゾール－4－イルーカルボニル、4－エチル－2、3－ジオキソ－1－ピペラジノカルボニルなどが用いられる。

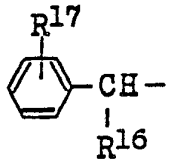
式 $R^6-NH-\underset{R^7}{CH}-CO-$ で表わされるアシル基の具体例として、たとえばD－アラニル、ベンジルN^{α}－カルボベンゾキシ－γ－D－グルタミル－D－アラニル、D－フエニルグリシル－D－アラニル、N－カルボベンゾキシ－D－アラニル、N－カルボベンゾキシ－D－フエニルグリシル、D－アラニル－D－フエニルグリシル、γ－D－グルタミル－D－アラニル、2－（4－エチル－2，3－ジオキソ－1－ピペラジノカルボキサミド）－2－フエニルアセチル、2－（4－エチル－2、3－ジオキソ－1－ピペラジノカルボキサミド）－2－（4－スルホキシフエニル）アセチル、N－（4－エチル－2、3－ジオキソ－1－ピペラジノカルボニル）－D－アラニル、N－（4－エチル－2、3－ジチオオキソ－1－ピペラジノカルボニル）－D－フエニルグリシル、2、2－ビス－（4－エチル－2、3－ジオキソ－1－ピペラジノカルボキサミド）アセチル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（4－エチル－2、3－ジオキソ－1－ピペラジノカルボキサミド）アセチル、2－（4－ヒドロキシ－6－メチルニコチンアミド）－2－フエニルアセチル、2－（4－ヒドロキシ－6－メチルニコチンアミド）－2－（4－ヒドロキシフエニル）アセチル、2－｛5，8－ジヒドロ－2－（4－ホルミル－1－ピペラジニル）－5－オキソピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－カルボキサミド｝－2－フエニルアセチル、2－（3，5－ジオキソ－1，2，4－トリアジン－6－カルボキサミド）－2

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

－（４－ヒドロキシフエニル）アセチル、２－（３－フルフリデンアミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－カルボキサミド）－２－フエニルアセチル、２－（クマリン－３－カルボキサミド）－２－フエニルアセチル、２－（４－ヒドロキシ－７－メチル－１、８－ナフチリジン－３－カルボキサミド）－２－フエニルアセチル、２－（４－ヒドロキシ－７－トリフルオロメチルキノリン－３－カルボキサミド）－２－フエニルアセチル、Ｎ－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）アセチル〕－Ｄ－フエニルグリシル、２－（６－ブロモ－１－エチル－１、４－ジヒドロ－４－オキソチエノ〔２，３－ｂ〕ピリジン－３－カルボキサミド）－２－フエニルアセチル、２－（４－エチル－２、３－ジオキソ－１－ピペラジノカルボキサミド）－２－チエニルアセチル、２－（４－ｎ－ペンチル－２、３－ジオキソ－１－ピペラジノカルボキサミド）－２－チエニルアセチル、２－（４－ｎ－オクチル－２、３－ジオキソ－１－ピペラジノカルボキサミド）－２－チエニルアセチル、２－（４－シクロヘキシル－２、３－ジオキソ－１－ピペラジノカルボキサミド）－２－チエニルアセチル、２－〔４－（２－フエニルエチル）－２、３－ジオキソ－１－ピペラジノカルボキサミド〕－２－チエニルアセチル、２－（３－メチルスルホニル－２－オキソイミダゾリジン－１－カルボキサミド）－２－フエニルアセチル、２－（３－フルフリデンアミノ－２－オキソイミダゾリジン－１－カルボキサミド）－２－（４－ヒドロキシフエニル）アセチル、２－（４－エチル－２、３－ジオキソ－１－ピペラジノカルボキサミド）－２－（４－ベンジルオキシフエニル）アセチル、２－（４－エチル－２、３－ジオキソ－１－ピペラジノカルボキサミド）－２－（４－メトキシフエニル）アセチル、２－（８－ヒドロキシ－１、５－ナフチリジン－７－カルボキサミド）－２－フエニル

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

－オキシイミノアセチル、2－〔4－（3－アミノ－3－カルボキシプロポキシ）フエニル〕－2－オキシイミノアセチルなどが用いられる。

式  で表わされるアシル基の具体例として、たとえば、α－スルホフエニルアセチル、α－ハイドロキシフエニルアセチル、α－ウレイドフエニルアセチル、α－スルホウレイドフエニルアセチル、α－スルファモイルフエニルアセチル、α－フエノキシカルボニルフエニルアセチル、α－（p－トリルオキシカルボニル）フエニルアセチル、α－ホルミルオキシフエニルアセチルなどが用いられる。

式 $R^{18}-R^{19}-CH_2-CO-$ で表わされるアシル基の具体例としては、たとえば、シアノアセチル、フエニルアセチル、フエノキシアセチル、トリフルオロメチルチオアセチル、シアノメチルチオアセチル、1H－テトラゾリル－1－アセチル、チエニルアセチル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）アセチル、4－ピリジルチオアセチル、2－チエニルチオアセチル、3、5－ジクロロ－1、4－ジヒドロ－4－オキソピリジン－1－アセチル、β－カルボキシビニルチオアセチル、2－（2－アミノメチルフエニル）アセチルなどが用いられる。

上記のアシル基中のアミノ基および／またはカルボキシル基および／またはヒドロキシル基は、保護基を有している場合も含む。

該アミノ基の保護基としては、後述する「アミノ基の保護基」と同様のものが用いられる。また、カルボキシル基およびヒドロキシル基の保護基としては、前記Rで述べたものなどが用いられる。

R^1 で示される保護されていてもよいアミノ基の保護基としては、β－ラクタムおよびペプチド合成の分野でこの目的に用いられるものが便宜に採用される。たとえばフタロイル、p－ニトロベンゾイル、p－

BUREAU OMPI

アセチルなどが用いられる。

式 $R^9-R^{10}-CO-$ で表わされるアシル基の具体例として、たとえば、N－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセチル〕－D－アラニル、N－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセチル〕－D－フエニルグリシル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕アセチル、2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセチル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセチル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－エトキシイミノアセチル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－プロポキシイミノアセチル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－ブトキシイミノアセチル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－ベンジルオキシイミノアセチル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－アリルオキシイミノアセチル、2－（2－アミノ－5－クロロ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセチル、2－（2－アミノ－5－ブロモ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセチル、2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－オキシイミノアセチル、2－チエニル－2－メトキシイミノアセチル、2－フリル－2－メトキシイミノアセチル、2－（1，2，4－チアジアゾール－3－イル）－2－メトキシイミノアセチル、2－（1，2，4－チアジアゾール－5－イル）－2－メトキシイミノアセチル、2－（1，3，4－チアジアゾリル）－2－メトキシイミノアセチル、2－（4－ハイドロキシフエニル）－2－メトキシイミノアセチル、2－フエニル－2－メトキシイミノアセチル、2－フエニル－2－オキシイミノアセチル、2－〔4－（γ－D－グルタミルオキシ）フエニル〕－2

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

tert－ブチルベンゾイル、p－tert－ブチルベンゼンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル等の芳香族アシル基、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロアセチル、マレイル、サクシニル等の脂肪族アシル基、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t－ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、2－シアノエトキシカルボニル、β、β、β－トリクロロエトキシカルボニル、β－トリメチルシリルエトキシカルボニル、β－メチルスルホニルエトキシカルボニル、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、p－メトキシベンジルオキシカルボニル、ジフエニルメチルオキシカルボニル、メトキシメチルオキシカルボニル、アセチルメチルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、フエニルオキシカルボニル等のエステル化されたカルボキシル基、さらに、例えば、トリチル、2－ニトロフエニルチオ、ベンジリデン、4－ニトロベンジリデン、もしくはトリアルキルシリル、ベンジル、p－ニトロベンジル等のアシル基以外のアミノ基の保護基が挙げられる。該保護基の選択は本発明においては、特に限定されるものではない。

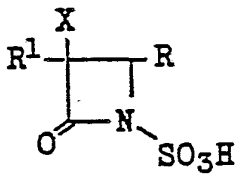
本願目的物（Ⅰ）は、1位のスルホ基、R、R^1 に含まれているカルボキシル基を遊離のままで用いてもよいが、たとえばナトリウム、カリウム等の無毒性カチオン、アルギニン、オルニチン、リジン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸、N－メチルグルカミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタンなどのポリヒドロキシアルキルアミン等との塩を形成させて用いてもよい。また、R、R^1 に塩基性基が含まれている場合には、たとえば酢酸、酒石酸、

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

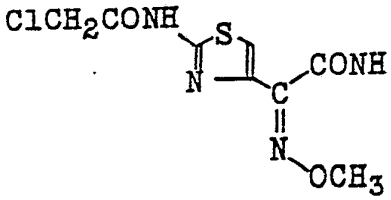
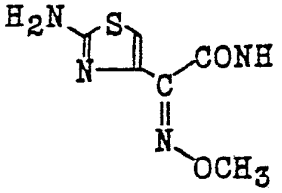
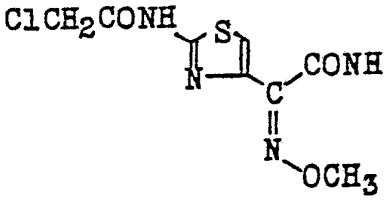
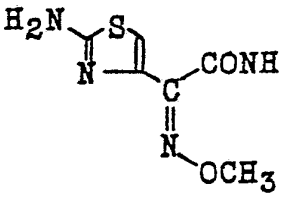
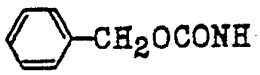
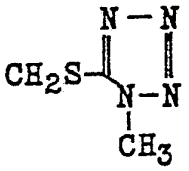
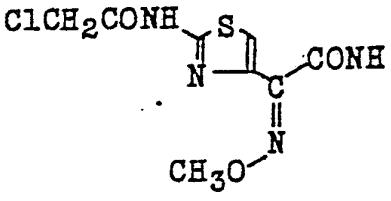
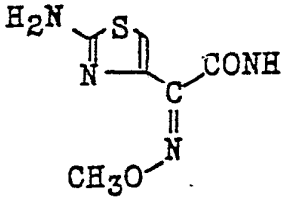
メタンスルホン酸などの有機酸との塩、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など無機酸との塩、たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩などを形成させて用いてもよい。さらに、R、R^1 がカルボキシル基を含む場合には、たとえば血中濃度を増加させ、有効時間を延長させる効果のある生物学的に活性なエステル誘導体に変換して用いることもできる。その場合に有効なエステル基としては、たとえばメトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、α－メトキシエチル、α－エトキシエチル等のアルコキシメチル、α－アルコキシエチル等のα－アルコキシ－α－置換メチル基、メチルチオメチル、エチルチオメチル、イソプロピルチオメチル等のアルキルチオメチル基、またピバロイルオキシメチル、α－アセトキシプチル等のアシルオキシメチル基またはα－アシルオキシ－α－置換メチル基、エトキシカルボニルオキシメチル、α－エトキシカルボニルオキシエチル等のα－アルコキシ炭酸－α－置換メチル基等が用いられる。

本発明の化合物（Ⅰ）は、原料化合物（Ⅰ）と同様に種々の立体異性体（例、シス体、トランス体、シン体、アンチ体、光学活性体）が存在し、それらの各異性体およびそれらの混合物も本発明に含まれる。これら異性体は単独で、あるいは混合物のいずれの状態でも医薬として使用することができる。

本願目的物（Ⅰ）の具体例として、たとえば次式で表わされる化合物などがある。

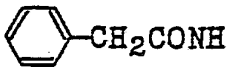
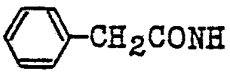
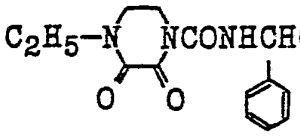
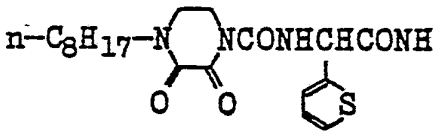
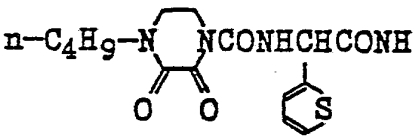
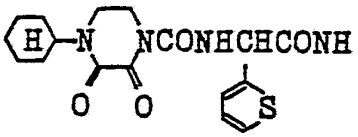
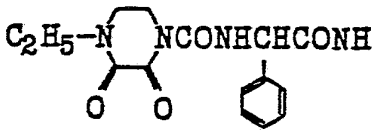
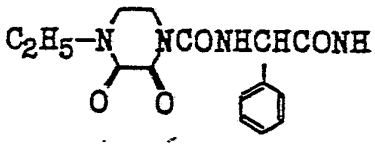
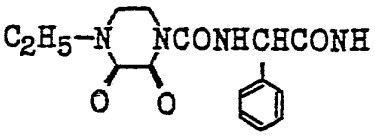
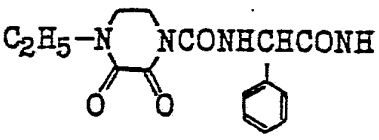


BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

化合物	R^1	X	R
1		H	CO_2CH_3
2		H	CO_2CH_3
3		H	CH_2OCOCH_3
4		H	CH_2OCOCH_3
5		H	
6		H	CO_2CH_3
7		H	CO_2CH_3

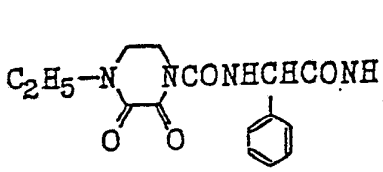
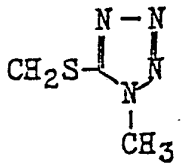
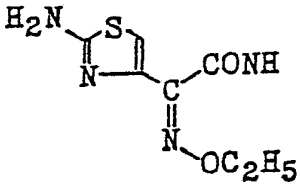
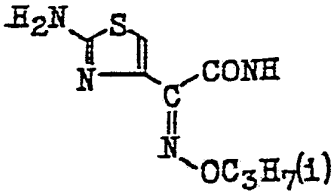
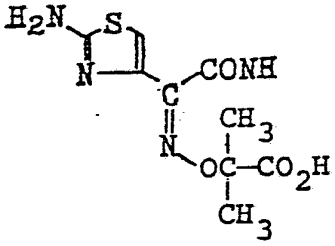
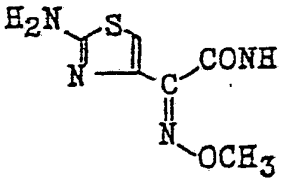
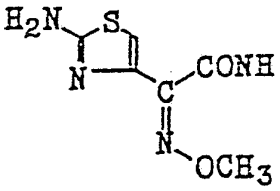
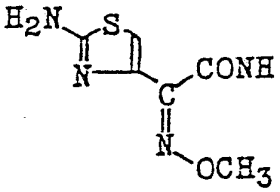
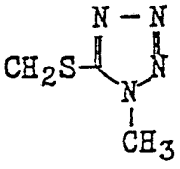
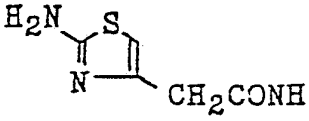
差換え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

化合物	R^1	X	R
8		H	CO_2CH_3
9		H	$CH_2NHCOCH_3$
10		H	CO_2CH_3
11		H	CO_2CH_3
12		H	CO_2CH_3
13		H	CO_2CH_3
14		OCH_3	CO_2CH_3
15		H	$CO_2C_2H_5$
16		H	$CO_2C_4H_9(n)$
17		H	CO_2H

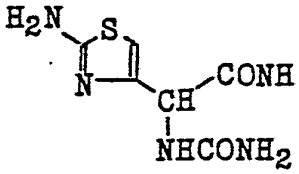
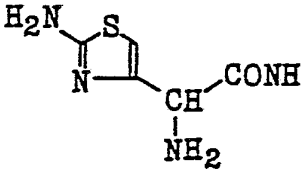
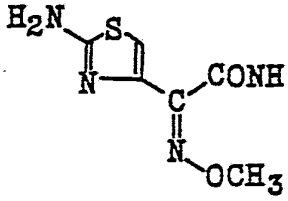
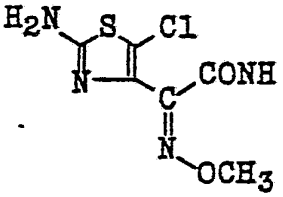
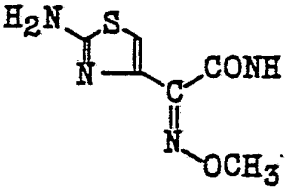
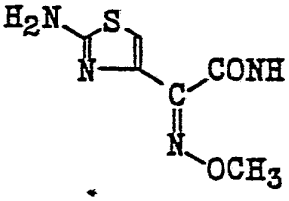
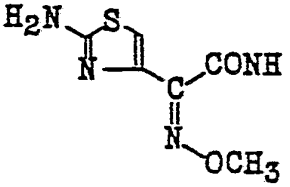
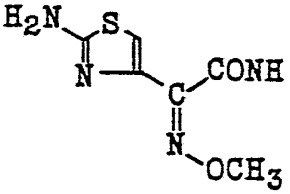
差換え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

化合物	R^1	X	R
18		H	
19		H	CO_2CH_3
20		H	CO_2CH_3
21		H	CO_2CH_3
22		H	$CO_2C_2H_5$
23		H	$CO_2C_4H_9(n)$
24		H	
25		H	CO_2CH_3

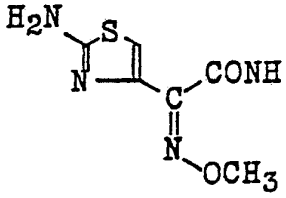
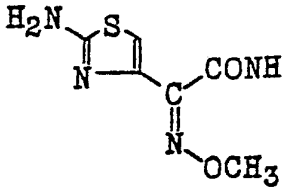
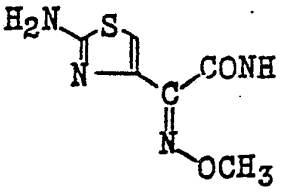
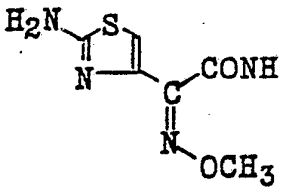
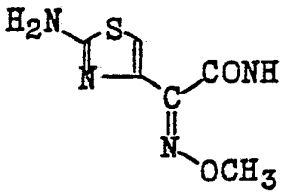
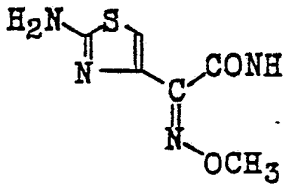
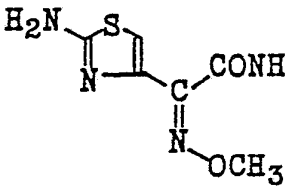
差換え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

化合物	R^1	X	R
26		H	CO_2CH_3
27		H	CO_2CH_3
28		H	
29		H	CO_2CH_3
30		H	
31		H	CH_3
32		H	
33		H	

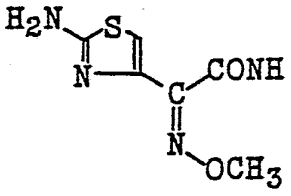
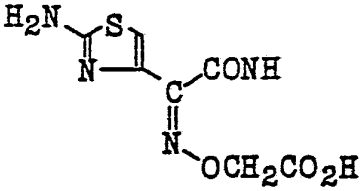
差換え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

化合物	R^1	X	R
34		H	CH_2CH_2-
35		H	$COCH_3$
36		H	$CH_2CO_2CH_3$
37	NH_2	H	CO_2CH_3
38		H	COOH
39		H	CH_2NH_2
40		H	CH_2OH
41		H	CH_2OCH_3

差換え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

化合物	R^1	X	R
42		H	$CONH_2$
43		H	CO_2CH_3

目的物（Ｉ）またはその塩あるいはエステルは、種々のグラム－陽性及びグラム－陰性細菌に対して活性な価値ある抗生物質であり、人及び家畜の医薬として利用され、グラム－陽性またはグラム－陰性細菌によつて引起される感染を処理する抗菌剤として安全に使用される。本発明の抗菌剤は、更に、例えば飼料を防腐するために殺菌剤として動物供給飼料に添加される。例えば、医科及び歯科装置上の有害な細菌の生長を破かい及び阻止するために及び工業用例えば水を基にしたペイント及びペーパーミルの白水中における有害な細菌の生長を阻止する殺菌剤として、溶液１ミリオン部当り抗生物質０．１～１００部の範囲の濃度で水性組成物に使用することができる。

本発明の目的物（Ｉ）、その塩またはエステルは、種々な医薬製剤の何れかの製剤において単独でまたは他の活性成分と組合せて使用することができ、たとえば、カプセル、錠剤、粉末または溶液、懸濁液またはエリキシルとして使用し得る。これらは、経口的に、静脈内にまたは筋肉内に投与することができる。

経口投与に用いる錠剤は、普通の賦形剤例えば結合剤例えばシロップ、アラビヤゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガントゴムまたはポリビ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ニルピロリドン、充填剤例えばラクトース、糖類、とうもろこし澱粉、燐酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン、潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、崩かい剤例えば馬鈴薯澱粉またはナトリウムラウリルサルフエートのような利用し得る湿潤剤を含有し得る。錠剤は、当該技術によく知られている方法によつて被覆することができる。経口液状製剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態になし得るまたは使用前に水または他の適当な溶媒に溶解する乾燥製品であつてもよい。このような液状製剤は、懸濁剤例えばソルビトールシロップ、メチルセルローズ、グルコース／糖類シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素添加可食油例えばアーモンド油、分溜ヤシ油、油状エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコール、防腐剤例えばメチルまたはプロピルｐ－ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸を含有させることもできる。坐剤は、普通の坐剤基質例えばココア・バターまたは他のグリセライドを用いることができる。

注射用組成物は、アンプルまたは防腐剤を添加した容器の単位使用形態で提供し得る。該組成物は、油性または水性溶媒中の懸濁液、溶液または乳濁液のような形態であつてもよく、懸濁剤、安定剤及び（または）分散剤のような補助剤を適宜含有していてもよい。また、活性成分は、使用前に適当な溶媒例えば殺菌した発熱性物質を含有していない水で再構成する粉末形態になし得る。

また、鼻及びのどの粘膜または気管支組織によつて吸収される適当な形態、たとえば粉末、液状スプレー又は吸入剤、ロゼイン、のどペイントなどの形態に製剤化することもできる。目または耳の医薬投与に対し

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ては、液状または半固体形態のカプセルとしてまたは滴下剤として使用し得る。さらに、軟膏、クリーム、ローション、ペイント、粉末などのような疎水性または親水性基剤を使用して外用剤としてもよい。

また、担体以外に、安定剤、結合剤、酸化防止剤、防腐剤、潤滑剤、懸濁剤、粘稠剤または風味剤などのような他の成分を含有し得る。更に、組成物に他の活性成分を含有せしめてより広いスペクトルの抗菌活性を与えることもできる。

家畜に対しては、長く作用するまたは速やかに放出する基質中の乳腺内製剤として処方し得る。

本発明の化合物（Ⅰ）は、細菌感染治療剤として、たとえば哺乳動物の呼吸器感染症、尿路感染症、化膿性疾患、胆道感染症、腸内感染症、産婦人科感染症、外科感染症などの治療に用いることができる。その1日投与量は、処理される患者の状態及び宿主の体重、投与の方法及び頻度、一般的感染に対して好適な非経口的方法及び腸感染に対する経口的方法によつてきまつてくる。一般に、1日当りの経口的使用量は、1日当り1回またはそれ以上の適用において、患者の体重1kg当り活性成分約15～600㎎からなる。大人の人間に対する好適な1日当りの使用量は、体重1kg当り活性成分として約10～約200㎎であり、毎日2～4回に分けて1回約2．5～約100㎎／kgとなる量を非経口的に投与するのが適当である。

化合物（Ⅰ）を含む組成物は、例えば固体または液体の経口的に摂取できるような幾つかの単位使用形態で投与し得る。液体または固体の単位使用当りの組成物は活性物質0．5～99％を含有する。好適な範囲は、約10～60％である。組成物は、一般に、活性成分約15～1500㎎を含有している。しかしながら、一般に、約250～1000㎎

BUREAU OMPI

の範囲の使用量を使用することが好適である。

本発明の化合物（Ⅰ）、その塩またはエステルは、上記のごとき用途のほかにもβ－ラクタマーゼ阻害作用を有しているのでβ－ラクタム抗生物質と併用してもよい。このようなβ－ラクタム系抗生物質の例としては、たとえばベンジルペニシリン、フエノキシメチルペニシリン、カルベニシリン、アンピシリン、アモキシシリン、スルベニシリンなどのペニシリン系抗生物質が、またたとえばセファロリジン、セファロチン、セファゾリン、セファレキシン、セホキシチン、セファセトリル、セファマンドール、セフメノキシム、セフスロジン、セフオチアム、セフオタキシム、セファピリン、セフチゾキシム、セフラジン、セファログリシンなどのセファロスポリン系抗生物質などを用いることができる。

本願目的物の1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体（Ⅰ）は、たとえば化合物（Ⅱ）をスルホン化することにより製造できる。

化合物（Ⅰ）は、種々の酸または塩基との塩、エステル、シリル誘導体等の形で本反応の原料として使用できる。また、化合物（Ⅱ）は、3位と4位に置換基を有するので、シス－トランス異性体が存在し、さらに3位と4位の炭素が不斉炭素であるため理論上少くとも合計4種類の立体異性体が存在するが、これら立体異性体を単独であるいは混合物のいずれの状態でも使用することができる。RおよびR^{1}で示される基に不斉炭素を有する場合も同様であり、その結果生ずる立体異性体は単独であるいは混合物のいずれの状態でも使用することができる。

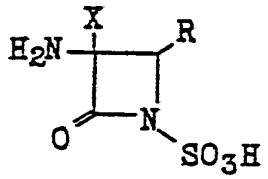
本反応のスルホン化とは、化合物（Ⅱ）の1位にスルホ基を導入することをいい、化合物（Ⅱ）とたとえば無水硫酸、あるいは無水硫酸の反応性誘導体などとを反応させることにより行なう。無水硫酸の反応性誘導体としては、たとえば無水硫酸－ピリジン、無水硫酸－N、N－ジメ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

チルホルムアミド、無水硫酸－ジオキサン、無水硫酸－トリメチルアミン、無水硫酸－クロロスルホン酸などの付加体などが用いられる。

上記反応は、化合物（Ⅱ）1モルに対し、無水硫酸またはその反応性誘導体を約1～10モル、好ましくは約1～5モル使用する。反応温度は、約0～約80℃、好ましくは約10～約60℃である。上記反応にあたつては、溶媒を使用してもよく、該溶媒としては、水、またはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、酢酸エチル、ギ酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロルメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、n－ヘキサンなどの炭化水素類、N、N－ジメチルホルムアミド、N、N－ジメチルアセトアミドなどのアミド類など通常の有機溶媒が単独または混合して用いられる。用いられる原料（Ⅱ）、スルホン化剤、反応温度、溶媒の種類により異なるが、通常数十分から数十時間で反応は終了するが、ときに数十日間を要することもある。反応終了後、反応混合物を溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィー等それ自体公知の精製分離手段に付すことにより、化合物（Ⅰ）を任意純度のものとして得ることができる。

また、本願目的物（Ⅰ）は、式



（Ⅲ）

〔式中の記号は前記と同意義〕で表わされる化合物をアシル化することにより製造することもできる。

本方法におけるアシル化は、化合物（Ⅲ）（種々の塩、エステル、シリル誘導体を含む）1モルに対してアシル化剤を1モル以上好ましくは1．2～4モル反応させることにより行なわれる。この反応において使

BUREAU OMPI WIPO

用されるアシル化剤は、R^1 で表わされるアシル基を含む有機カルボン酸、もしくはこれらの酸の反応性誘導体であつてもよい。

こゝで、上記有機酸の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、活性アミド、活性エステル等があげられ、このような有機酸の反応性誘導体を具体的に述べると次のとおりである。

1）酸無水物：

ここで酸無水物としては、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸、臭化水素酸等）混合酸無水物、モノアルキル炭酸混合酸無水物、脂肪族カルボン酸（例えば、酢酸、ピバル酸、吉草酸、イソ吉草酸、トリクロル酢酸等）混合酸無水物、芳香族カルボン酸（例えば、安息香酸等）混合酸無水物、対称型酸無水物等があげられる。

2）活性アミド：

ここで活性アミドとしては例えば、ピラゾール、イミダゾール、4－置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、ベンゾトリアゾール等とのアミドがあげられる。

3）活性エステル：

ここで活性エステルとしては例えば、メチルエステル、エチルエステル、メトキシメチルエステル、プロパルギルエステル、4－ニトロフエニルエステル、2，4－ジニトロフエニルエステル、トリクロロフエニルエステル、ペンタクロロフエニルエステル、メシルフエニルエステル等のエステルの他、1－ヒドロキシ－1H－2－ピリドン、N－ヒドロキシサクシンイミド、N－ヒドロキシフタルイミド等と前記カルボン酸等の酸とのエステル等があげられる。

このような有機酸の反応性誘導体は使用する酸の種類によつて適宜選択され、さらにアシル化剤として遊離の酸を使用する場合には縮合剤の

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

存在下に反応を行なうのが好ましく、そのような縮合剤としては例えば、N，N′－ジシクロヘキシルカルボジイミド、N－シクロヘキシル－N′－モルホリノエチルカルボジイミド、N－シクロヘキシル－N′－（4－ジエチルアミノシクロヘキシル）カルボジイミド、N－エチル－N′－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等があげられる。

該アシル化反応は、通常溶媒中で行なわれる。溶媒としては水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ピリジンまたはその他の反応に関与しない一般有機溶媒があげられ、これらのうち親水性の溶媒は水と混合して使用することもできる。

またアシル化反応は炭酸アルカリ金属、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプチルアミン、N－メチルモルホリン、N－メチルピペリジン等のトリアルキルアミン、N，N－ジアルキルアニリン、N，N－ジアルキルベンジルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、1，5－ジアザビシクロ〔4，3，0〕ノン－5－エン、1，4－ジアザビシクロ〔2，2，2〕オクタン、1，8－ジアザビシクロ〔5，4，4〕ウンデセン－7等の塩基の存在下に行なうことができ、塩基もしくは前述の縮合剤のうち液体のものは溶媒を兼ねて使用することができる。反応温度は特に限定されないが、通常冷却下ないしは室温で行なわれることが多い。数分～数十時間で反応は完了する。得られる目的物（Ⅰ）は、自体公知の手段たとえば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、分留、クロマトグラフイなどにより単離精製することができる。

このアシル化反応において、原料化合物（Ⅲ）もしくはそれらの塩類およびアシル化剤はそれらの化合物中に不斉炭素を有する場合には、立

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1 体異性体を単独であるいは混合物のいずれの状態でも使用することができる。また、この反応でこれらの異性体が混在して生成する場合には必要に応じて夫々をカラムクロマトグラフイ、再結晶等の常法により単離することができる。

5 また、本願目的物（Ⅰ）におけるRは、1位にスルホ基を有した状態で基の変換を行うこともでき、その結果別の目的物に導くこともできる。たとえばRがアセトキシメチル、メタンスルホニルオキシメチル、ヨードメチル等の場合、適当な求核性試薬を反応させることによりRを所望の基に変換することが可能である。このような求核性試薬としては、たとえばアルキル*チオール、アリール*チオール、複素環*チオール、ピリジン*類などが用いられ、その結果Rが置換チオメチル、第4級アンモニウム*メチルなどで示される目的物（Ⅰ）を得ることができる。アルキル*、アリール*、複素環基*、第4級アンモニウム*は、さきに定義されたものと同様である。反応は好ましくは水溶液中、あるいはたとえばアセトン、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミドのような水混和性溶媒、またはそれらと水との混合物中で行われる。その際炭酸アルカリ、リン酸アルカリなどの塩基の添加が好ましい場合もある。反応は通常20～100℃の範囲で行われる。得られる目的物（Ⅰ）はスルホン化、アシル化などにより得られた場合と同様に、自体公知の手段で単離、精製することができる。

かくして得られる目的物（Ⅰ）が保護基を有する場合には、必要に応じてその保護基を除去することができる。該保護基を除去する方法としては、その保護基の種類に応じて、酸による方法、塩基による方法、ヒドラジンによる方法、還元による方法、イミノハロゲン化剤、ついでイミノエーテル化剤を作用させた後必要に応じて加水分解する方法等の常

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

用の方法を適宜選択して行うことができる。ここで酸による方法の場合には、保護基の種類その他の条件によつて異なるが、酸として例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等の有機酸の他、酸性イオン交換樹脂等が使用される。塩基による方法の場合には、保護基の種類その他の条件によつて異なるが、塩基として例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属もしくはカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩等の無機塩基、金属アルコキサイド類、有機アミン類、第四級アンモニウム塩等の有機塩基の他、塩基性イオン交換樹脂等が使用される。

上記酸または塩基による方法の場合において溶媒を使用する場合には親水性有機溶媒、水または混合溶媒が使用されることが多い。

還元による方法による場合には、保護基の種類その他の条件により異なるが、例えばすず、亜鉛等の金属あるいは2塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、酢酸、プロピオン酸、塩酸等の有機および無機酸等の酸を使用する方法、接触還元用金属触媒の存在下に還元する方法等が挙げられ、ここで接触還元による方法で使用される触媒としては、例えば白金線、白金海綿、白金黒、酸化白金、コロイド白金等の白金触媒、パラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム炭酸バリウム、パラジウム炭素、パラジウムシリカゲル、コロイドパラジウム等のパラジウム触媒、還元ニツケル、酸化ニツケル、ラネーニツケル、漆原ニツケル等が挙げられる。

また金属と酸による還元方法の場合においては鉄、クロム等の金属化合物と塩酸等の無機酸およびギ酸、酢酸、プロピオン酸等の有機酸が使用される。還元による方法は通常溶媒中で行われ、例えば接触還元によ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

る方法においてはメタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、酢酸エチル等が繁用される。また金属と酸による方法においては水、アセトン等が繁用されるが酸が液体のときは酸自身を溶媒として使用することもできる。

酸による方法、塩基による方法、還元による方法における反応温度は、通常冷却下ないし加温程度で行われる。

また、イミノハロゲン化剤、ついでイミノエーテル化剤を作用させた後必要に応じて加水分解することにより保護基を脱離する方法の場合において使用されるイミノハロゲン化剤としては例えば3塩化燐、5塩化燐、3臭化燐、オキシ塩化燐、塩化チオニル、ホスゲン等が用いられる。この反応温度は特に限定されないが、通常室温ないし冷却下で行なわれることが多い。このようにして得られる反応生成物に作用させるイミノエーテル化剤としては、アルコール類もしくは金属アルコキサイド類が用いられ、アルコールとしてメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n－ブタノール、tert－ブタノール等のアルカノール類またはこれらのアルキル部分がメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のアルコキシ基等で置換された化合物が用いられ、金属アルコキサイド類としては、上記の様なアルコールから誘導されるナトリウムアルコキサイド、カリウムアルコキサイド等のアルカリ金属アルコキサイドおよびカルシウムアルコキサイド、バリウムアルコキサイド等のアルカリ土類金属アルコキサイドなどが用いられる。

また、例えば、保護基が有機カルボン酸の残基でありそのカルボニル基に隣接した炭素に遊離のアミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、スルホン酸基等の置換基がある場合にはこれらの基の隣接基効果をさらに高める処理を行つてカルボニル基の反応性を高めて

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

保護基を脱離すると好ましい結果が得られ、有利である。そのような場合の例として、例えば上記のカルボニル基に隣接した炭素上の置換基が遊離のアミノ基である場合について例示すると、その遊離のアミノ基をチオウレイド基に変換した後脱アシル化する方法等ペプタイド結合の分解方法に用いられている公知の方法を適用して保護基を脱離する方法が挙げられる。この反応の温度は特に限定されず、保護基の種類、脱離方法等の種類に応じて適宜選択されるが、冷却下ないし加温程度の緩和な条件で行うのが好ましい。

この反応において、R、R^1 がカルボキシル基を有する基の化合物の場合でそのカルボキシル基における誘導体がカルボキシル基に転じる場合があるが、もちろんこの場合もこの発明の範囲に包含される。

このようにして得られる保護基の脱離された化合物（Ⅰ）は常法により所望の塩に導くこともできる。

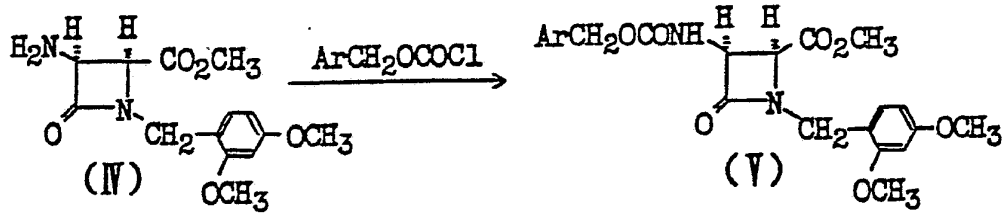
化合物（Ⅰ）は、スルホ基を有するので、一般に、塩基と作用して塩を形成し得る。したがつて、化合物（Ⅰ）は、塩として採取されることもあり、塩として得られたものを遊離形にしてもよくまた他の塩としてもよい。さらに、遊離形で得られた化合物（Ⅰ）を塩としてもよい。塩として得られた化合物（Ⅰ）を遊離形にする方法としては、たとえば、酸を用いる方法等が用いられる。使用される酸は、保護基の種類、その他の条件によつて異なるが、酸として例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、p－トルエンスルホン酸等の有機酸が繁用される。その他、酸性イオン交換樹脂等が使用される。また、溶媒としては例えばアセトン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジオキサン等の親水性有機溶媒、水または混合溶媒が使用されることが多い。本方法は、通常室温で行なわれるが、冷却下ないし加温下に行なつてもよ

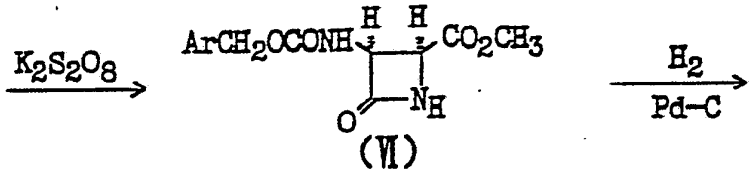
BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

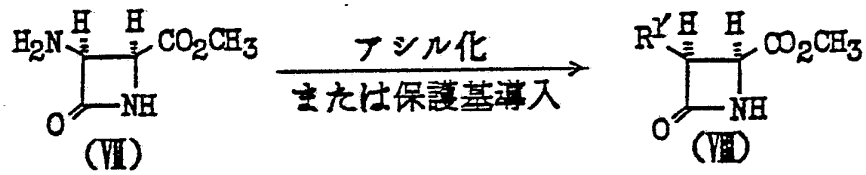
い。反応時間は、酸および溶媒の種類、温度によつて異なるが、一般に単時間で終わるのが好ましい。得られる遊離形の化合物（Ⅰ）は、前記のごとき公知の手段により単離することができる。

なお、本願における化合物（Ⅰ）は、たとえば下記のごとき方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

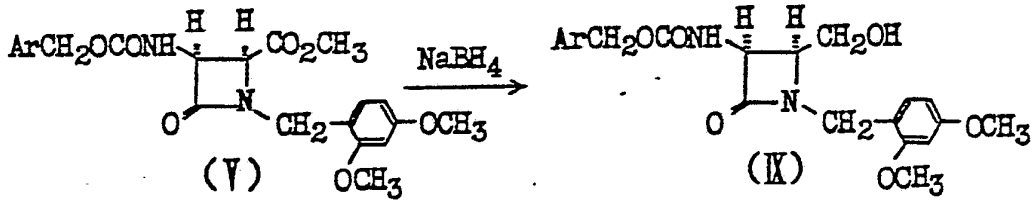
方法1）

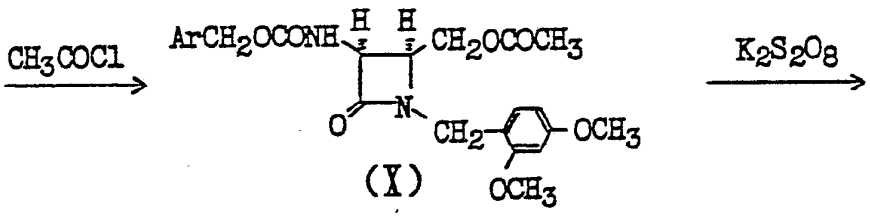






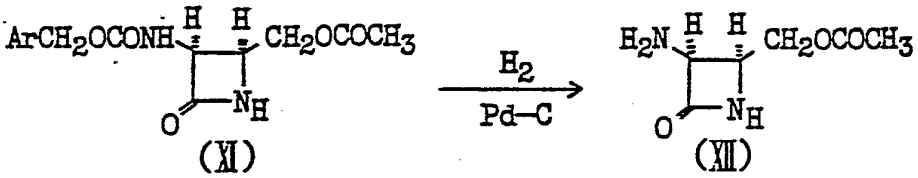
方法2）



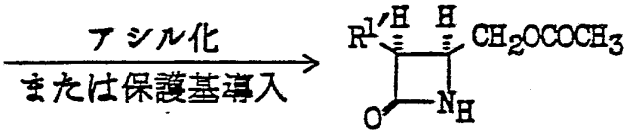


差換え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

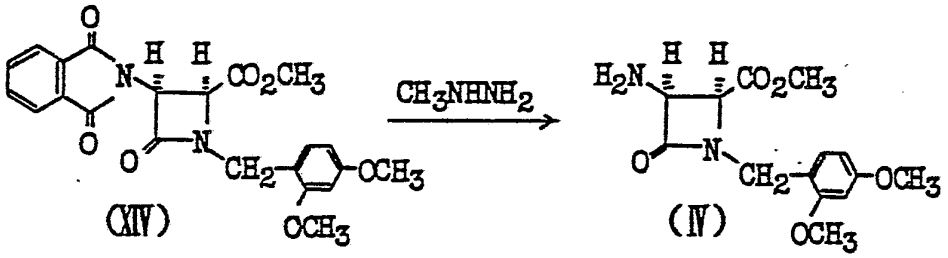


(XI) (XII)

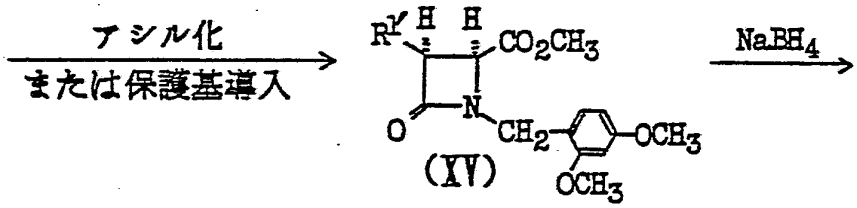


(XIII)

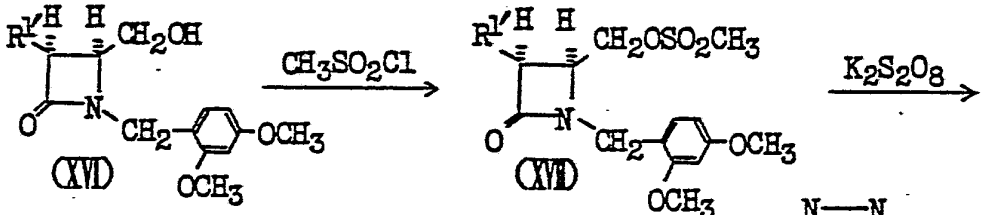
方法 3)



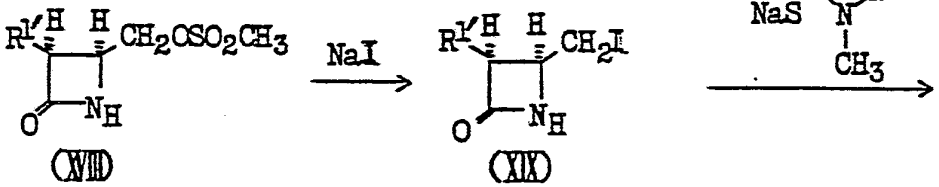
(XIV) (IV)



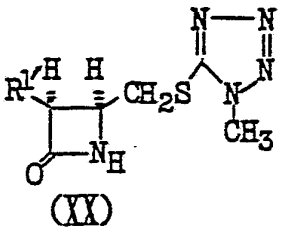
(XV)



(XVI) (XVII)



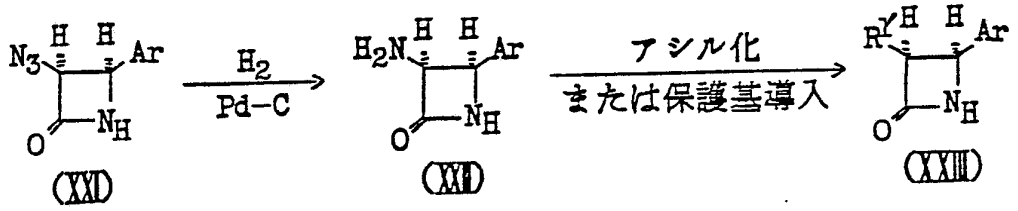
(XVIII) (XIX)



(XX)

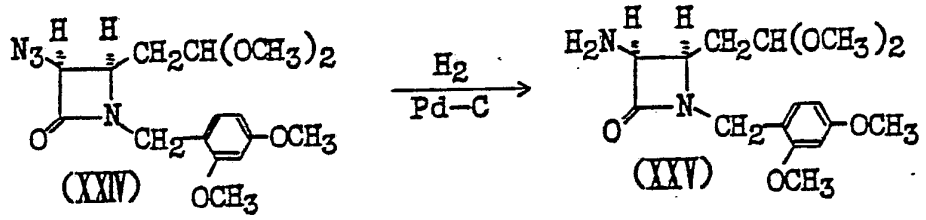
BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

方法4)

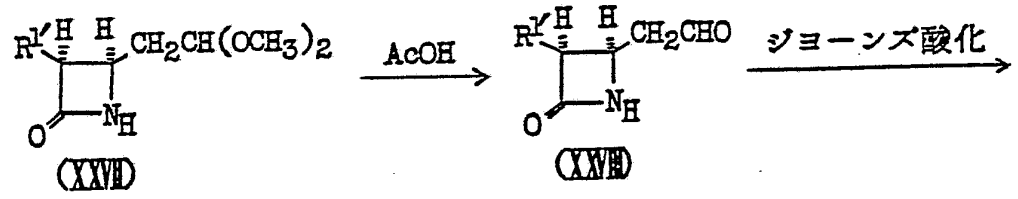


(XXII) (XXIII) (XXIV)

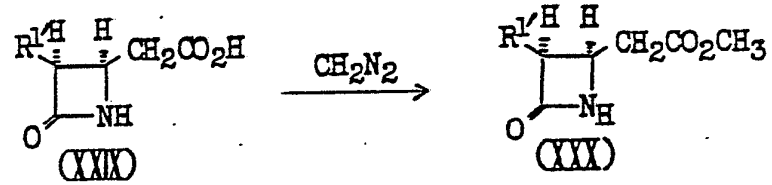
方法5)



(XXV) (XXVI)

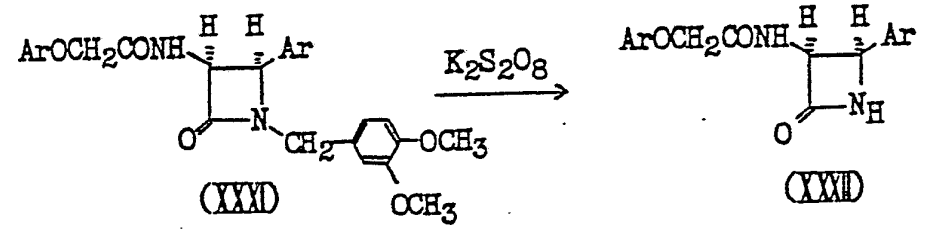


(XXVII) (XXVIII)



(XXIX) (XXX)

方法6)

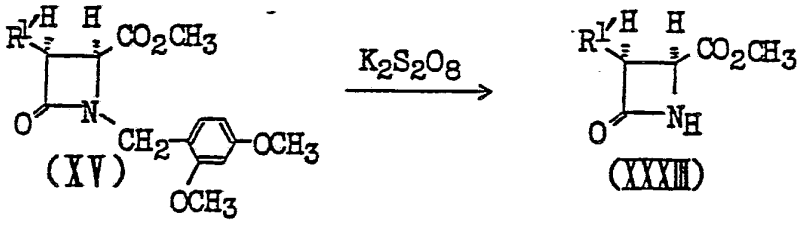


(XXXI) (XXXII)

差換え

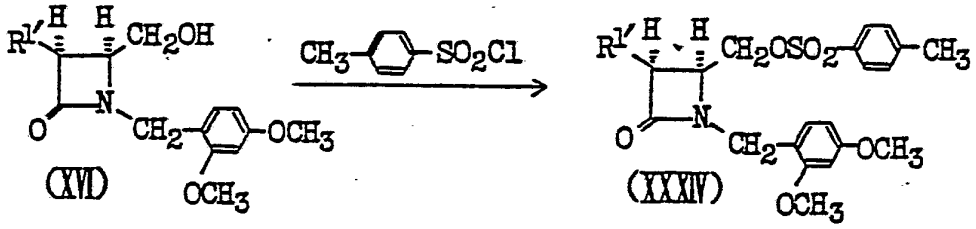
BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

方法7)

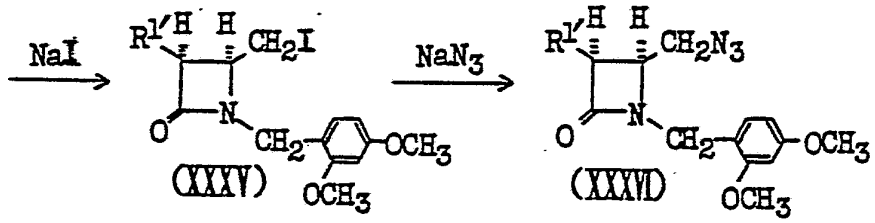


(XV) (XXXIII)

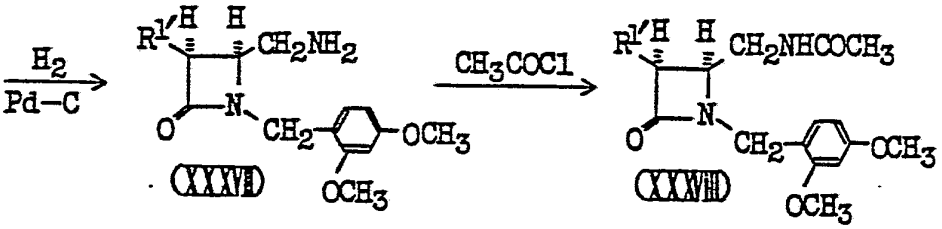
方法8)



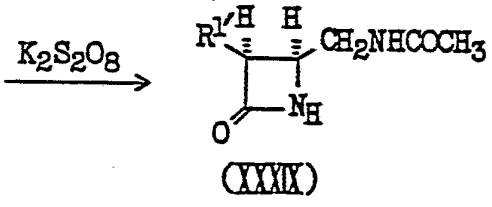
(XVI) (XXXIV)



(XXXV) (XXXVI)



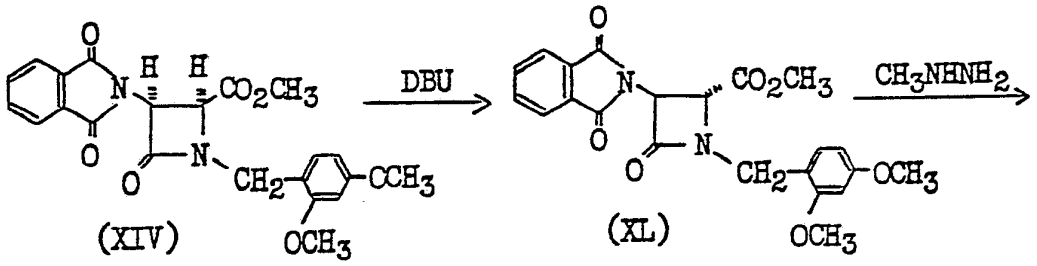
(XXXVII) (XXXVIII)



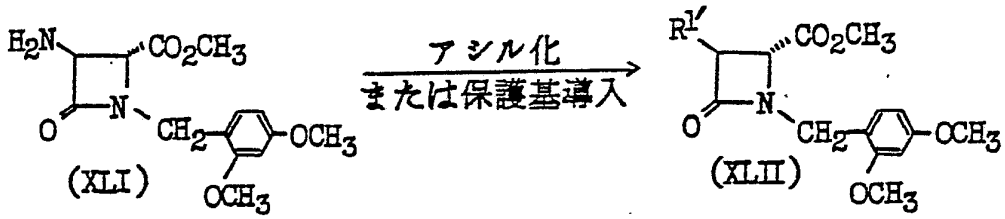
(XXXIX)

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

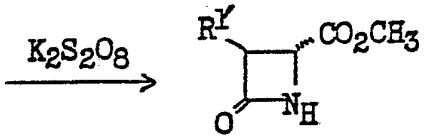
方法 9)



(XIV) 3，4－シス体 (XL) 3，4－トランス体

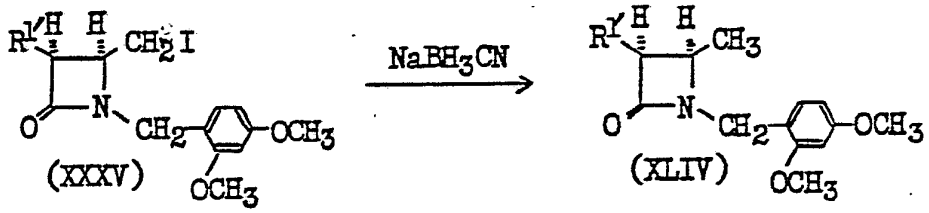


(XLI) 3，4－トランス体 (XLII) 3，4－トランス体

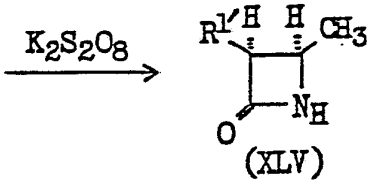


(XLIII) 3，4－トランス体

方法 10)



(XXXV) (XLIV)

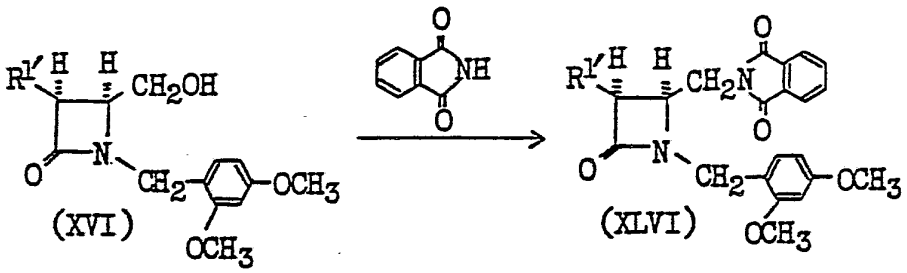


(XLV)

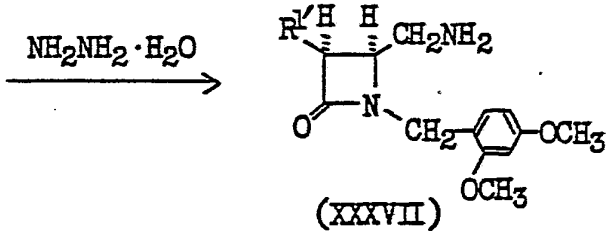
差換え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

方法11)



(XVI) (XLVI)



(XXXVII)

〔式中、Arはアリール基を、$R^{1'}$はアシル化されまたは保護されたアミノ基を、ＤＢＵは１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセンを示す。〕

上記の方法1)～11)における出発原料としては、たとえばジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエテイー(Journal of the American Chemical Society)９９巻、２３５２頁(１９７７)に記載されているシス－３－アミノ－１－(２，４－ジメトキシベンジル)－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル(Ⅳ)、特開昭５１－１３６６９４に記載されているシス－１－(２，４－ジメトキシベンジル)－３－フタルイミド－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル(XⅣ)，ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)３４巻、１４７７頁(１９６９)に記載されているシス－３－アジド－４－フエニル－２－オキソアゼチジン(XⅫ)，ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエテイー(Journal of the American Chemical

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

Society) １０１巻、４７３０頁（１９７９）に記載されているシス－３－アジド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－（２，２－ジメトキシエチル）－２－オキソアゼチジン（XXIV），シンセシス（Synthesis）１９７９年５４３頁に記載されているシス－１－（３，４－ジメトキシベンジル）－３－フエノキシアセタミド－４－フエニル－２－オキソアゼチジン（XXXI）などが用いられるが、これらの例は出発原料を限定するものではなく、本願の目的に合う化合物ならば、いかなるものでも使用することができる。その具体的な例については、後に参考例として示される。

発明を実施するための最良の形態

参考例１

シス－３－アミノ－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル２．９４ｇの塩化メチレン１２㎖溶液に、氷冷下かきまぜながら、プロピレンオキサイド６．７㎖、ついでカルボベンゾキシクロライド３．２４ｇを加える。反応液を室温にもどし、３０分かきまぜる。減圧下に溶媒を留去し、残留物にエーテルを加えて、析出する結晶を汎取するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステルが得られる。融点１１５－１１６℃。

元素分析値：$C_{22}H_{24}N_2O_7$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	61.67	5.65	6.54
実測値	61.64	5.67	6.49

参考例２

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル2．7gのアセトニトリル150ml溶液を窒素気流中、かきまぜながら90～95℃に加熱する。これに、過硫酸カリウム2．73gとリン酸二カリウム1．65gの水溶液55mlを滴加する。滴加終了後3時間かきまぜながら同温度で加熱を続ける。冷後、リン酸二カリウムでpH6～7に調整した後、減圧下にアセトニトリルおよび水を留去する。残留物をクロロホルムに溶かし、水、続いて食塩水で洗浄する。クロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで脱水したのち、減圧下に溶媒を留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。酢酸エチルで溶出するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが得られる。融点127－128℃。

元素分析値：$C_{13}H_{14}N_2O_5$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	56.11	5.07	10.07
実測値	56.03	5.01	9.99

参考例3.

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル0．8gのエタノール20ml懸濁液に、5%パラジウム炭素0．8gを加え常圧で、かきまぜながら接触還元を行なう。水素の吸収が終了後、沪過して触媒を除く。沪液を減圧下に濃縮し、残留油状物を冷却下放置すると結晶となり、シス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル0．38g（92%）が得られる。融点59－61℃。

元素分析値：$C_5H_8N_2O_3$ として

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	41.66	5.59	19.44
実測値	41.54	5.59	19.67

参考例4

2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノ酢酸クロライド(シン異性体)1.18gのテトラヒドロフラン10ml懸濁液に、氷冷下かきまぜながら、シス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル288mgと炭酸水素ナトリウム561mgの水溶液6mlを加える。室温で2時間かきまぜた後、減圧下に溶媒を留去すると残留物は固化する。水を加えて沪過し、沪取した結晶を水、ついでエタノールで洗浄するとシス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル(シン異性体)が得られる。融点270－275℃(分解)。

元素分析値：$C_{13}H_{14}ClN_5O_6S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	38.66	3.49	17.35
実測値	38.50	3.78	17.25

参考例5

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－(2,4－ジメトキシベンジル)－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル12gのテトラヒドロフラン500ml溶液に、氷冷下かきまぜながら、水素化ホウ素ナトリウム2.65gの水溶液250mlを加える。反応液は室温に戻して5時間かきまぜる。減圧下にテトラヒドロフランを留去し、水を加えて析出する結晶を沪取し、乾燥するとシス－3－ベンジル

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

オキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－ヒドロキシメチル－２－オキソアゼチジン９．８ｇ（８７％）が得られる。融点１２９－１３１℃。

元素分析値：$C_{21}H_{24}N_2O_6$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	62.99	6.04	7.00
実測値	62.78	5.91	7.05

参考例６

シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－ヒドロキシメチル－２－オキソアゼチジン５．１ｇの塩化メチレン５０㎖溶液に、０℃でかきまぜながら、ピリジン３．８㎖を加え、次にアセチルクロライド２．０４㎖を滴加する。反応液は３０分間かきまぜたのち、減圧下に溶媒を留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出するとシス－４－アセトキシメチル－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソアゼチジン５．４５ｇ（９６％）が得られる。融点１１０－１１１℃。

元素分析値：$C_{23}H_{26}N_2O_7$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	62.43	5.92	6.33
実測値	62.26	5.68	6.07

参考例７

シス－４－アセトキシメチル－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソアゼチジン４．８６２ｇのアセトニトリル２７５㎖溶液を窒素気流中、かきまぜながら８０

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

～８３℃に加熱する。これに、過硫酸カリウム４．１０２ｇとリン酸二カリウム２．８７１ｇの水溶液１１０㎖を滴加する。滴加終了後２．５時間かきまぜながら９０℃に加熱する。冷後リン酸二カリウムでpH６～７に調整した後、減圧下にアセトニトリルおよび水を留去する。残留物にクロロホルムを加え、不溶物を沪取して水、クロロホルムで洗浄する。乾燥するとシス－４－アセトキシメチル－３－ベンジルオキシカルボキサミド－２－オキソアゼチジンが得られる。融点１３７－１３８℃。

元素分析値：$C_{14}H_{16}N_2O_5$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	57.53	5.52	9.59
実測値	57.38	5.43	9.58

参考例８

シス－４－アセトキシメチル－３－ベンジルオキシカルボキサミド－２－オキソアゼチジン１．４６ｇのエタノール５０㎖懸濁液に、５％パラジウム炭素１．５ｇを加え常圧で、かきまぜながら接触還元を行なう。反応は３０分で終了する。沪過して触媒を除き、沪液を減圧下に濃縮するとシス－４－アセトキシメチル－３－アミノ－２－オキソアゼチジンが無色油状物として７５０㎎（９５％）得られる。

IR $\nu_{max}^{neat}cm^{-1}$；３３００，１７７０－１７１０．

NMR($CDCl_3$, ppm)；1.83(br. s, $-NH_2$), 2.1(s, $-CH_3$), 3.6－4.1(m, $-CH_2-$), 4.1－4.8(m, C_3-H と C_4-H), 6.0－6.3(br. s, NH)。

参考例９

２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノ酢酸クロライド（シン異性体）２．３６ｇのテトラヒドロフラン２０

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1 ml懸濁液に、氷冷下かきまぜながら、シス－4－アセトキシメチル－3－アミノ－2－オキソアゼチジン632mgと炭酸水素ナトリウム1．122gの水溶液12mlを加える。室温で2時間かきまぜた後、減圧下に溶媒を留去すると残留物は固化する。水を加えて沪過し、沪取した結晶を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、エーテルで洗浄して乾燥するとシス－4－アセトキシメチル－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン（シン異性体）が得られる。融点180－190℃（分解）

元素分析値：$C_{14}H_{16}ClN_5O_6S$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	40．24	3．86	16．76
実測値	39．89	3．67	16．60

参考例10

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－4－ヒドロキシメチル－2－オキソアゼチジン4．5gのピリジン30ml溶液に、氷冷下かきまぜながらメタンスルホニルクロライド1．94gを加える。室温に戻して30分間かきまぜたのち、反応液に酢酸エチル100mlと水50mlを加える。希塩酸で酸性にし、析出する結晶は沪取する。沪液は分液し、有機層を減圧下に濃縮する。残留物に水を加えて生成する結晶を沪取する。先に得た結晶と合わせて、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、エーテルで洗浄し乾燥するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－4－メタンスルホニルオキシメチル－2－オキソアゼチジン5．0g（93%）が得られる。融点140－141℃。

元素分析値：$C_{22}H_{26}N_2O_8S$ として

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	55.22	5.48	5.85
実測値	55.16	5.40	5.61

参考例11

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－(2,4－ジメトキシベンジル)－4－メタンスルホニルオキシメチル－2－オキソアゼチジン3.83gのアセトニトリル200ml溶液を窒素気流中、かきまぜながら80～83℃に加熱する。これに、過硫酸カリウム3.46gとリン酸二カリウム2.09gの水溶液80mlを滴加する。滴加終了後3時間かきまぜながら85～90℃に加熱する。減圧下に溶媒を留去し、残留物に水200mlを加えて析出する結晶を沪取する。水、エーテルで洗浄後乾燥するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－メタンスルホニルオキシメチル－2－オキソアゼチジンが得られる。融点132－133℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}; 3325, 1770, 1690.

参考例12

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－メタンスルホニルオキシメチル－2－オキソアゼチジン1.4gとヨウ化ナトリウム4.2gをメチルエチルケトン55mlに加えて、かきまぜながら90℃に2時間加熱する。さらに60℃で12時間加熱した後、減圧下に溶媒を留去する。残留物に水100mlとクロロホルム50mlを加え、よく振りまぜてから不溶物を沪取する。水、クロロホルムで洗浄後乾燥するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－ヨードメチル－2－オキソアゼチジンが得られる。融点160－162℃。

元素分析値：$C_{12}H_{13}IN_2O_3$ として

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	40.02	3.64	7.78
実測値	40.26	3.64	7.93

参考例／3.

ナトリウム103.5㎎をメタノール9㎖に溶かし、1－メチル－5－テトラゾリルメルカプタン522㎎を加えて室温で15分間かきまぜる。減圧下にメタノールを留去し、残留物にN，N－ジメチルホルムアミド12㎖を加えて溶かす。この溶液にシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－ヨードメチル－2－オキソアゼチジン900㎎を加えて室温で19時間かきまぜる。反応液に水100㎖を加え、析出する結晶を沪取して水、エーテルで洗浄する。この結晶を酢酸エチルに溶かし少量のシリカゲルカラムを通す。溶出液を集めて減圧下に溶媒を留去すると、シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－(1－メチル－5－テトラゾリルチオメチル)－2－オキソアゼチジンが無色結晶として780㎎(90%)得られる。融点151－152℃。

元素分析値：$C_{14}H_{16}N_6O_3S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	48.26	4.63	24.13
実測値	48.38	4.65	23.89

参考例／4.

2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノ酢酸クロライド(アンチ異性体)1.18gのテトラヒドロフラン10㎖懸濁液に、氷冷下かきまぜながら、シス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル288㎎と炭酸水素ナトリウム561㎎の水溶液6㎖を加える。室温で2時間かきまぜた後、減圧

BUREAU OMPI WIPO

下に溶媒を留去すると残留物は固化する。水を加えて沪過し、沪液は炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧下に溶媒を留去するとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（アンチ異性体）が得られる。融点119－129℃。

元素分析値：$C_{13}H_{14}ClN_5O_6S$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	38.66	3.49	17.34
実測値	38.56	3.60	17.05

参考例ノ5.

シス－3－アミノ－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル2．94gの塩化メチレン40㎖溶液に、氷冷下かきまぜながらトリエチルアミン2．10㎖を加え、ついでフエニルアセチルクロライド2．31gの塩化メチレン15㎖溶液を1時間で滴加する。氷冷下1時間かきまぜたのち、反応液を希塩酸、5%重曹水、食塩水で順次洗浄する。塩化メチレン層は硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧下に溶媒を留去する。残留物にエーテルを加えて、析出する結晶を沪取するとシス－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－3－フエニルアセタミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが得られる。融点124－126℃。

元素分析値：$C_{22}H_{24}N_2O_6$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	64.07	5.86	6.79
実測値	63.98	5.98	6.70

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例／6.

シス－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－3－フエニルアセタミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル412㎎と過硫酸カリウム810㎎とリン酸二カリウム261㎎とアセトニトリル20㎖と水20㎖の混合物を1時間加熱還流する。反応液は減圧下に濃縮する。残留物を酢酸エチルに溶かし、5％重曹水、続いて食塩水で洗浄する。酢酸エチル層は硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧下に溶媒を留去する。残留物に酢酸エチルを加えて、析出する結晶を沪取するとシス－3－フエニルアセタミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが得られる。融点176－180℃。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$; 1790，1740，1655

NMR (d_6-DMSO, ppm); 3.47（s，CH_2COとOCH_3），4.20（d，J＝6Hz，C_4-H），5.35（d，d，J＝6，8Hz，C_3-H），7.32（s，C_6H_5），8.44（s，NH），8.62（d，J＝8Hz，CONH ）.

参考例／7.

シス－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－3－フエニルアセタミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル2．06gのテトラヒドロフラン24㎖溶液に、氷冷下かきまぜながら、水素化ホウ素ナトリウム570㎎の水溶液12㎖を加える。反応液は氷冷下で30分間、ついで室温で1．5時間かきまぜる。減圧下にテトラヒドロフランを留去し、残留物に食塩水と酢酸エチルを加える。酢酸エチル層を分取し、重曹水、続いて食塩水で洗浄する。酢酸エチル層は硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧下に溶媒を留去する。残留物にエーテルを加えて、析出する結晶を沪取するとシス－1－（2，4－ジメトキシベ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ンジル）－4－ヒドロキシメチル－3－フエニルアセタアミド－2－オキソアゼチジン1．75g（91％）が得られる。融点152－154℃。

元素分析値：$C_{21}H_{24}N_2O_5$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	65．61	6．29	7．29
実測値	65．37	6．47	7．55

参考例／8.

p－トルエンスルホニルクロライド1．12gのピリジン6㎖溶液に、0℃でかきまぜながら、シス－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－4－ヒドロキシメチル－3－フエニルアセタミド－2－オキソアゼチジン1．73gを加える。反応液は2時間かきまぜたのち、冷蔵庫にて一夜放置する。反応液に乳酸0．68㎖を加えて1時間かきまぜる。反応液を酢酸エチル45㎖とテトラヒドロフラン15㎖で希釈し、ついで希塩酸、食塩水、重曹水、食塩水で順次洗浄する。有機層は硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧下に溶媒を留去する。残留液にエーテルと酢酸エチル（5：1）の混合溶媒を加えて、析出する結晶を沪取するとシス－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－3－フエニルアセタミド－4－（p－トルエンスルホニルオキシメチル）－2－オキソアゼチジン2．21g（91％）が得られる。融点109－110℃。

元素分析値：$C_{28}H_{30}N_2O_7S$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	62．43	5．63	5．20
実測値	62．18	5．72	5．07

参考例／9.

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

シス－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－フエニルアセタミド－４－（ｐ－トルエンスルホニルオキシメチル）－２－オキソアゼチジン２．２７ｇとヨウ化ナトリウム４．９５ｇをアセトン７０㎖に加えて、かきまぜながら６時間加熱還流する。反応液を減圧下に濃縮する。残留物に塩化メチレンと水を加えて溶かす。塩化メチレン層を分取し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、続いて食塩水で洗浄する。塩化メチレン層は硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧下に溶媒を留去する。残留物に酢酸エチルを加えて析出する結晶を沪取するとシス－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－ヨードメチル－３－フエニルアセタミド－２－オキソアゼチジンが得られる。融点１８１－１８２℃。

元素分析値：$C_{21}H_{23}IN_2O_4$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	51.03	4.69	5.67
実測値	51.14	4.64	5.81

参考例２０

シス－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－ヨードメチル－３－フエニルアセタミド－２－オキソアゼチジン７４０㎎とアジ化ナトリウム１４６㎎をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド６㎖に加えて、室温で４日間かきまぜる。減圧下に溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルと水を加える。酢酸エチル層を分取し、食塩水で洗浄する。酢酸エチル層は硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧下に溶媒を留去する。残留物にエーテルを加えて析出する結晶を沪取するとシス－４－アジドメチル－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－フエニルアセタミド－２－オキソアゼチジンが得られる。融点１１０℃－１１１℃。

ＩＲ ν_{max}^{KBr} cm^{-1}；３２７０，２２１０，１７５５，１６５０

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

NMR ($CDCl_3$, ppm); 3.32 (m, $-CH_2N_3$), 3.63 (s, CH_2CO), 3.83 (s, $OCH_3 \times 2$), 4.36 (d, d, J＝14Hz, CH_2Ar), 5.28 (q, J＝5Hz, C_3-H), 6.40－6.80 (m, ArH と CONH), 7.16 (m, ArH), 7.15 (s, C_6H_5)。

参考例21

シス－4－アジドメチル－1－(2, 4－ジメトキシベンジル)－3－フエニルアセタミド－2－オキソアゼチジン449㎎のエタノール80㎖溶液に10%パラジウム炭素200㎎を加え、常温常圧で1．5時間水素添加をする。反応液を沪過して触媒を除く。沪液を減圧下に濃縮乾固する。残留物を塩化メチレン30㎖に溶かす。塩化メチレン溶液に0℃で、かきまぜながらトリエチルアミン0．20㎖を加え、ついでアセチルクロライド0．-10㎖の塩化メチレン溶液を10分間で滴加する。反応液は40分間かきまぜたのち、希塩酸，水，重曹水，食塩水で順次洗浄する。塩化メチレン層は硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧下に溶媒を留去する。残留物に酢酸エチルを加えて析出する結晶を沪取するとシス－4－アセタミドメチル－1－(2，4－ジメトキシベンジル)－3－フエニルアセタミド－2－オキソアゼチジンが得られる。

融点205－207℃。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$; 3270, 1750, 1640

参考例22

シス－4－アセタミドメチル－1－(2，4－ジメトキシベンジル)－3－フエニルアセタミド－2－オキソアゼチジン298㎎と過硫酸カリウム576㎎とリン酸二カリウム183㎎と水15㎖とアセトニトリル15㎖の混合物を1．5時間加熱還流する。反応液は減圧下に濃縮する。残留物を酢酸エチルに溶かし、重曹水、続いて食塩水で洗浄する。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

酢酸エチル層は硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧下に溶媒を留去する。残留物に酢酸エチルを加えて析出する結晶を沪取するとシス－4－アセタミドメチル－3－フエニルアセタミド－2－オキソアゼチジンが得られる。融点２００－２０２℃。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$; 3250, 1750, 1640, 1520

NMR (d_6-DMSO, ppm); 1.77 (s, $COCH_3$), 3.11 (m, CH_2N), 3.69 (d, t, J=5, 6Hz, C_4-H), 5.00 (d, d, J=5, 8Hz), 7.26 (s, C_6H_5), 7.59 (m, NH), 8.20 (br,), 8.75 (d, CONH, J=8Hz)。

参考例23.

シス－1－（２，４－ジメトキシベンジル）－3－フタルイミド－2－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル８．５ｇと１，８－ジアザビシクロ〔５，４，０〕－７－ウンデセン３．１ｇをベンゼン２００mlに加え、７２時間加熱還流する。冷後酢酸エチル１００mlを加え、１Ｎ－塩酸１００mlおよび５０ml、水１００mlで順次洗浄する。クロロホルム１００mlを加えて無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物に酢酸エチル５０mlを加えて不溶物を沪取して酢酸エチル３０mlで洗浄すると６．４ｇの粗製物を得る。これを酢酸エチル２２０mlから再結晶するとトランス－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－フタルイミド－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステルが得られる。融点１８６－１８８℃。

元素分析値：$C_{22}H_{20}N_2O_7$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	62.26	4.75	6.60
実測値	62.13	4.64	6.43

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例24.

2，4－ジメトキシベンジルアミン8．3gと無水硫酸マグネシウム6．0gを塩化メチレン83mlに加え、次にグリオキシル酸n－ブチルエステル6．5gの塩化メチレン65ml溶液を氷水冷却下かき混ぜながら滴下する。滴下後2時間かき混ぜ反応液を沪過する。沪液にトリエチルアミン5gを加え、続いてフタルイミド酢酸クロリド11gの塩化メチレン110ml溶液を滴下する。一夜かき混ぜた後希塩酸、食塩水、重曹水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。沪過し沪液を濃縮する。残留物にエーテルを加え、不溶物を沪去した後沪液を減圧下に濃縮するとシス－1－（2，4－ジメトキシベンジル－3－フタルイミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステルが橙色油状物として20．1g（86%）得られる。一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると無色泡状物となつたが、以下の反応には精製しない粗製物を使用した。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：1770，1720。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：4.26（1H，d，J＝5Hz，C_4－H），5.63（1H，d，J＝5Hz，C_3－H）。

参考例25.

シス－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－3－フタルイミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステル19gの塩化メチレン190ml溶液にメチルヒドラジン3．7gを加え、室温で一夜かき混ぜる。反応液を沪過し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物に酢酸エチルを加え不溶物を沪去した後、沪液を1N－塩酸各100mlで2回抽出する。抽出液は炭酸水素ナトリウムで中和した後酢酸エチルで抽出する。食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に溶媒

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

を留去すると、シス－3－アミノ－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステルが油状物として12g（87.5％）得られる。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}: 3400，1750。

NMR（$CDCl_3$，ppm）: 3.83，3.93（2×3H，2×s，2×OCH_3）。

同様にして下記の化合物を合成した。

トランス－3－アミノ－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル

油状物。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}: 3400，3330，1760。

NMR（$CDCl_3$，ppm）: 3.70（1H，d，J＝2Hz，C_3－H），3.79，3.80，3.81（3×3H，3×s，3×CH_3），4.21（1H，d，J＝2Hz，C_4－H），4.45（2H，q，J＝14Hz，CH_2）。

参考例26

シス－3－アミノ－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステル10gの塩化メチレン40ml溶液に、氷冷下かき混ぜながら、プロピレンオキサイド1．8g、ついでカルボベンゾキシクロライド5．5gを加える。反応液を室温にもどし、1時間かき混ぜる。減圧下に溶媒を留去し、残留物にイソプロピルエーテルを加えて、析出する結晶を沪取するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステル11．7g（83．5％）の無色結晶が得られる。融点97－98℃。

元素分析値：$C_{25}H_{30}N_2O_7$ として

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	63.81	6.42	5.95
実測値	63.51	6.26	6.09

同様にして下記の化合物を合成した。

トランス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－(2,4－ジメトキシベンジル)－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル

本化合物は上記と同様に処理しても結晶化しなかつたため、カラムクロマトグラフイー(シリカゲル,溶出液:ヘキサン－酢酸エチル,1:1)により精製して無色油状物として得た。収率89%。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}: 3340, 1770, 1740－1720。

NMR ($CDCl_3$, ppm): 3.93(1H, d, J=3Hz, C_4－H), 5.07(2H, s, $\underline{CH_2}Ph$)。

参考例27

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－(2,4－ジメトキシベンジル)－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステル2.35g、過硫酸カリウム4.05gおよびリン酸二カリウム1.74gをアセトニトリル60mlと水60mlとの混液に加え、アルゴン雰囲気下1時間加熱還流する。減圧下にアセトニトリルを留去し、酢酸エチルおよび水を加えて振り混ぜる。酢酸エチル層を分取し、重曹水、食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフイーに付す。酢酸エチルとヘキサンの混液(1:1)で溶出するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステルが結晶として得られる。融点112－113℃。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

元素分析値：$C_{16}H_{20}N_2O_5$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	59.98	6.29	8.74
実測値	60.25	6.33	8.53

同様にして下記の化合物を合成した。

トランス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル

融点　139－140℃。

参考例28.

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステル640㎎のエタノール23㎖懸濁液に、10%パラジウム炭素640㎎を加え、常圧でかき混ぜながら接触還元を行なう。水素の吸収が終了後沪過して触媒を除く。沪液を減圧下に濃縮すると残留物は結晶化して、シス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステルが330㎎（87.1%）得られる。1部を酢酸エチル－ヘキサンの混液から再結晶すると橙色鱗片晶が得られる。融点87－89℃。

元素分析値：$C_8H_{14}N_2O_3$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	51.60	7.57	15.04
実測値	51.35	7.58	14.80

同様にして下記の化合物を合成した。

トランス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル

融点　135－136℃。

差換

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例29.

2－ヒドロキシイミノアセト酢酸メチルエステル13.6gのアセトン70ml溶液に、氷冷下炭酸カリウム20.8gを加える。ついでヨウ化n－プロピル17.0gを30分で滴下し、滴下終了後室温で2時間かき混ぜる。減圧下にアセトンを留去し、残留物に水250mlを加えて塩化メチレンで抽出する。抽出液は水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧下に留去すると2－(n－プロポキシイミノ)アセト酢酸メチルエステルが淡黄色油状物として得られる。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：2975，1750，1695，1600.

NMR ($CDCl_3$, ppm)：0.95(3H, t, J=7Hz, $CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.75(2H, sextet, J=7Hz, $CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 2.38(3H, s, CH_3CO), 3.86(3H, s, $COOCH_3$)。

同様にして下記の化合物を合成した。

2－(n－ブトキシイミノ)アセト酢酸メチルエステル

淡黄色油状物，収率　80%。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：2975，1755，1700，1600。

NMR ($CDCl_3$, ppm)：0.94(3H, t, J=6Hz, $CH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.2－2.0(4H, m, $CH_2\underline{CH_2CH_2}CH_3$), 2.36(3H, s, CH_3CO), 3.85(3H, s, $COOCH_3$), 4.29(2H, t, J=6Hz, $\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$)。

2－ベンジルオキシイミノアセト酢酸メチルエステル

淡黄色油状物，収率　98%。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：　1750，1690。

NMR ($CDCl_3$, ppm)：　2.36(3H, s, CH_3CO), 3.83(3H, s, $COOCH_3$), 5.28(2H, s, CH_2), 7.27(5H, s, －Ph)。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例30.

2－（n－プロポキシイミノ）アセト酢酸メチルエステル7．4gの酢酸7．4ml溶液に、スルフリルクロライド5．5gを加えて40℃で10分間、ついで室温で6時間かき混ぜる。反応液を氷水100mlに加え、クロロホルムで2回抽出する。抽出液は食塩水、重曹水、水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去すると、4－クロロ－2－（n－プロポキシイミノ）アセト酢酸メチルエステルが淡黄色油状物として8．2g（94％）得られる。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：2980，1750，1720，1595。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：0.97（3H，t，J＝7Hz，$CH_2CH_2\underline{CH_3}$），1.77（2H，sextet，J＝7Hz，$CH_2\underline{CH_2}CH_3$），3.89（3H，s，$COOCH_3$），4.30（2H，t，J＝7Hz，$\underline{CH_2}CH_2CH_3$），4.56（2H，s，$ClCH_2$）。

同様にして下記の化合物を合成した。

4－クロロ－2－（n－ブトキシイミノ）アセト酢酸メチルエステル

淡黄色油状物，収率　92％。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：2975，1750，1720，1595。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：0.97（3H，t，J＝6Hz，$CH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$），1.2－2.0（4H，m，$CH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2}CH_3$），3.88（3H，s，$COOCH_3$），4.33（2H，t，J＝6Hz，$\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$），4.56（2H，s，$ClCH_2$）。

4－クロロ－2－ベンジルオキシイミノアセト酢酸メチルエステル

淡黄色油状物，収率　97％。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：1755，1720。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：3.87（3H，s，$COOCH_3$），4.50（2H，

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

s, $ClCH_2$), 5.29 (2H, s, $\underline{CH_2}$-Ph), 7.28 (5H, s, -Ph)。

参考例31

4-クロロ-2-(n-プロポキシイミノ)アセト酢酸メチルエステル7.0g、チオ尿素2.4gおよび酢酸ナトリウム(3水和物)4.3gを水20mlとエタノール25mlとの混液に加え、40℃で1時間かき混ぜる。冷却下反応液を炭酸カリウム飽和水溶液でpH6.5に調整した後30分間かき混ぜる。析出結晶を沪取して水およびイソプロピルエーテルで洗浄した後乾燥すると2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-(Z)-2-(n-プロポキシイミノ)酢酸メチルエステルが結晶として得られる。融点115-116℃。

元素分析値: $C_9H_{13}N_3O_3S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	44.43	5.39	17.27
実測値	44.20	5.38	17.11

同様にして下記の化合物を合成した。

2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-(Z)-2-(n-ブトキシイミノ)酢酸メチルエステル

融点 118℃。

2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-(Z)-2-ベンジルオキシイミノ酢酸メチルエステル

融点 148-149℃。

参考例32

2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-(Z)-2-(n-プロポキシイミノ)酢酸メチルエステル5.0gのN,N-ジメチルアセトアミ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ド35㎖溶液に、氷冷下かき混ぜながらクロロアセチルクロライド3．25gを10分間で滴下する。室温で1時間かき混ぜた後反応液を氷水200㎖に加えると油状物が析出し、放置すると結晶化する。沪取し、水洗後乾燥すると2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2－（n－プロポキシイミノ）酢酸メチルエステルが6．35g（96．7％）得られる。融点　100℃。

元素分析値：$C_{11}H_{14}ClN_3O_4S$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	41．31	4．41	13．14
実測値	41．35	4．34	13．14

同様にして下記の化合物を合成した。

2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2－（n－ブトキシイミノ）酢酸メチルエステル

融点　86－87℃，収率　85％。

2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2－ベンジルオキシイミノ酢酸メチルエステル

融点　110－115℃，収率　96％。

参考例33.

2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2－（n－プロポキシイミノ）酢酸メチルエステル3．2gのエタノール50㎖溶液に、氷冷下かき混ぜながら水酸化カリウム（85％）2．23gの20㎖水溶液を加える。室温で5時間撹拌後減圧下に濃縮する。水30㎖に溶かし、酢酸エチル30㎖で2回洗浄する。活性炭処理後、1N－塩酸でpH2とし、析出する結晶を沪取して水、ヘキサン、エーテルで洗浄すると2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1 －（ｎ－プロポキシイミノ）酢酸が得られる。

融点　１７０－１７１℃（分解）。

元素分析値：$C_{10}H_{12}ClN_3O_4S$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	39.28	3.96	13.74
実測値	39.34	3.84	13.41

同様にして下記の化合物を合成した。

２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－（Ｚ）－２－（ｎ－ブトキシイミノ）酢酸

融点　１６７－１６８℃（分解）。

２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－（Ｚ）－２－ベンジルオキシイミノ酢酸

融点　１６０－１６１℃（分解）。

参考例３４

２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－（Ｚ）－２－エトキシイミノ酢酸５８３㎎の塩化メチレン５㎖懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン２４３㎎を加える。次いで五塩化リン４１６．５㎎を加えて室温で３０分間かき混ぜる。減圧下に塩化メチレンを留去し、残留物にヘキサンを加えて3回洗浄する。不溶物をテトラヒドロフラン７㎖に懸濁し、氷冷下かき混ぜながらシス－３－アミノ－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル２１６㎎と炭酸水素ナトリウム３０８㎎とを水４．２㎖に溶かして滴加する。室温で２時間かき混ぜた後溶媒を留去する。残留物に水２０㎖を加え、炭酸水素ナトリウムで弱アルカリ性にした後不溶物を沪取する。重曹水、水、ヘキサン、エーテルで順次洗浄した後乾燥するとシス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

チアゾリル）－2－エトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）が得られる。

融点　270－280℃（分解）。

元素分析値：$C_{14}H_{16}ClN_5O_6S$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	40.24	3.86	16.76
実測値	39.98	3.80	16.91

同様にして下記の化合物を合成した。

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－（n－プロポキシイミノ）アセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）

融点　260－270℃（分解）。

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－イソプロポキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）

融点　215－225℃（分解）。

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－（n－ブトキシイミノ）アセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）

融点　275－280℃（分解）。

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－ベンジルオキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）

融点　275－285℃（分解）。

シス－3－〔2－（5－クロロ－2－クロロアセタミド－4－チアゾ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

リル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）

融点　215－220℃（分解）。

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸n－ブチルエステル（シン異性体）

融点　235－239℃（分解）。

トランス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）

融点　137－139℃。

元素分析値：$C_{13}H_{14}ClN_5O_6S \cdot CH_3OH$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	38.57	4.16	16.07
実測値	38.93	4.15	16.04

参考例 35

2－アミノ－4－チアゾリル酢酸エチルエステル9．3gのN，N－ジメチルアセトアミド50㎖溶液に、氷冷下かき混ぜながらクロロアセチルクロライド7．91gを加える。室温で1時間かき混ぜた後反応液に水300㎖を加え生じた結晶を沪取する。水、エーテルで洗浄した後五酸化リン上で乾燥すると2－クロロアセタミド－4－チアゾリル酢酸エチルエステルが12．1g（92%）得られる。

融点　145－146℃。

元素分析値：$C_9H_{11}ClN_2O_3S$ として

	C（%）	H（%）	N（%）

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

計算値	41．14	4．22	10．66
実測値	41．16	4．14	10．86

参考例36.

水酸化カリウム2．5gを水10mlとエタノール100mlとの混液に溶かした溶液に、2－クロロアセタミド－4－チアゾリル酢酸エチルエステル3．0gを加え室温で1時間かき混ぜる。減圧下に溶媒を留去し残留物に水10mlを加える。得られた水溶液を酢酸エチルで洗浄した後、10％塩酸でpH2に調整すると結晶が析出する。沪取して水洗後乾燥すると2－クロロアセタミド－4－チアゾリル酢酸が2．2g（84％）得られる。

融点　193－195℃。

元素分析値：$C_7H_7ClN_2O_3S$ として

	C(％)	H(％)	N(％)
計算値	35．83	3．01	11．94
実測値	36．00	3．15	12．24

参考例37.

2－クロロアセタミド－4－チアゾリル酢酸1．41gの塩化メチレン30ml懸濁液に氷冷下かき混ぜながら五塩化リン1．5gを加える。室温で40分間かき混ぜた後沪過すると相当する酸クロリドの塩酸塩が融点123－125℃（分解）の無色結晶として1．7g（98％）得られる。

IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1780，1712。

次にシス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルを水4mlとテトラヒドロフラン4mlとの混液に溶かした溶液に、氷冷下かき混ぜながら炭酸水素ナトリウム840mg，続いて上記の

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

酸クロリド塩酸塩８６４㎎を加える。室温で２時間かき混ぜた後反応液を減圧下に濃縮乾固する。残渣に水５㎖を加え不溶物を沪取し、重曹水、水、ヘキサン、エーテルで洗浄した後乾燥するとシス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）アセタミド〕－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステルが得られる。

融点　１２０－１２２℃。

元素分析値：$C_{12}H_{13}ClN_4O_5S \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	38.97	3.82	15.15
実測値	39.01	4.23	15.40

参考例３８.

１－（ｎ－ブチル）－２，３－ジオキソピペラジン１ｇの乾燥塩化メチレン１０㎖溶液にトリメチルクロロシラン０．７６６ｇを加える。次に窒素気流下室温にてトリエチルアミン０．７１２ｇを加えて１時間かき混ぜる。反応溶液を－３０℃に冷却しトリクロロメチルクロロホルメート０．３９㎖を滴下する。徐々に昇温して室温で３０分間かき混ぜた後減圧下に濃縮乾固する。

一方Ｄ－（２－チエニル）グリシン０．９２４ｇの乾燥塩化メチレン２０㎖懸濁液にトリメチルクロロシラン１．２８ｇを加え、続いて室温にてトリエチルアミン１．１９ｇを加えて１時間かき混ぜる。反応液を０℃に冷却し、さきに濃縮乾固して得た固体を加える。室温で２時間かき混ぜた後反応混合物を酢酸エチルに溶かし、水、食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に濃縮するとＤ－２－〔４－（ｎ－ブチル）－２，３－ジオキソ－１－ピペラジンカルボキサミド〕－２－（２－チエニル）酢酸が固体として定量的に得られる。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1715，1510，1180。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：5.72（1H，d，J＝6Hz，CHCOOH），9.70（1H，d，NH）。

同様にして下記の化合物を合成した。

D－2－〔4－（n－オクチル）－2，3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－（2－チエニル）酢酸

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：3250，1720。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：5.72（1H，d，J＝6Hz，CHCOOH），9.75（1H，d，J＝6Hz，NH）。

D－2－〔4－（n－ブチル）－2，3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－フエニル酢酸

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1715。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：5.40（1H，d，J＝7Hz，CHCOOH），7.22（5H，s，－Ph），9.73（1H，d，NH）。

参考例39.

D－2－〔4－（n－ブチル）－2，3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－フエニル酢酸362㎎とシス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル150㎎を乾燥N，N－ジメチルホルムアミド3㎖に溶かした溶液に、氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド236㎎を加える。窒素気流下室温で5時間かき混ぜる。反応液にテトラヒドロフランを加えて不溶物を沪過して除く。沪液を減圧下濃縮して残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル200g、溶出液：酢酸エチル－クロロホルム，1：1→酢酸エチル－クロロホルム－メタノール，15：15：1）で精製する。目的物のシス－3－｛D－2－〔4－（n－ブチル）－2，3－ジオキソ－1－ピ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ペラジンカルボキサミド〕－2－フエニルアセタミド}－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルはジアステレオマーの混合物として得られ、上記のカラムクロマトグラフイーにより先に溶出する方をβ型、あとで溶出する方をα型と仮称する。

β 型

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3280, 1780, 1715, 1680。

NMR ($CDCl_3$, ppm): 3.12 (3H, s, $COOCH_3$), 7.24 (5H, br. s, −Ph)。

α 型

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3295, 1780, 1720, 1680。

NMR ($CDCl_3$, ppm): 3.44 (3H, br. s, $COOCH_3$), 7.27 (5H, br. s, −Ph)。

同様にして下記の化合物を合成した。

シス－3－{D－2－〔4－(n－ブチル)－2, 3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－(2－チエニル)アセタミド}－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル

β 型

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3300, 1775, 1710, 1675。

NMR ($CDCl_3$, ppm): 3.30 (3H, s, $COOCH_3$)。

α 型

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3300, 1780, 1720, 1680。

シス－3－{D－2－〔4－(n－オクチル)－2, 3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－(2－チエニル)アセタミド}－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル

β 型

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

NMR ($CDCl_3$, ppm)： 3.31（3H, s, $COOCH_3$）, 4.42（1H, d, J＝5Hz, C_4－H）。

α 型

NMR ($CDCl_3$, ppm)： 3.45（3H, s, $COOCH_3$）, 4.40（1H, d, J＝5Hz, C_4－H）。

トランス－3－{D－2－〔4－（n－オクチル）－2, 3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－（2－チエニル）アセタミド}－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル

β 型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}： 3280, 2920, 1780, 1710, 1670。

NMR ($CDCl_3$, ppm)： 3.68（3H, s, $COOCH_3$）, 4.15（1H, d, J＝2Hz, C_4－H）。

α 型

IR, NMRはβ型と同様である。

参考例40.

シス－3－アミノ－1－（2, 4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル1.18gの塩化メチレン5ml溶液に、氷冷下かき混ぜながらプロピレンオキサイド2.7mlを加え、続いて2, 2, 2－トリクロロエチルクロロホルメート0.83mlの塩化メチレン1ml溶液を10分間で滴下する。反応液は室温で30分間かき混ぜる。減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化する。エーテルで洗浄した後乾燥するとシス－1－（2, 4－ジメトキシベンジル）－3－（2, 2, 2－トリクロロエトキシカルボキサミド）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが1.67g（89％

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

)得られる。

融点　135－136℃。

元素分析値：$C_{17}H_{19}Cl_3N_2O_7$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	43.51	4.34	6.34
実測値	43.64	4.42	6.16

参考例4ノ

シス－1－(2，4－ジメトキシベンジル)－3－(2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド)－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル939㎎のテトラヒドロフラン10㎖溶液に、氷冷下かき混ぜながら水素化ホウ素ナトリウム228㎎の10㎖水溶液を加え、氷冷下10分間続いて室温で4．5時間かき混ぜる。過剰の水素化ホウ素ナトリウムを氷冷下酢酸で分解した後減圧下に溶媒を留去する。残留物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を5％重曹水、飽和食塩水、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g，溶出液：酢酸エチル－クロロホルム，2：1)で精製する。溶媒を留去し、残留物にエーテルを加えて析出する結晶を沪取するとシス－1－(2，4－ジメトキシベンジル)－4－ヒドロキシメチル－3－(2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド)－2－オキソアゼチジンが得られる。

融点　112－114℃。

元素分析値：$C_{16}H_{19}Cl_3N_2O_6$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	43.51	4.34	6.34

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	実測値	43.64	4.42	6.16

参考例4.2

シス－1－(2，4－ジメトキシベンジル)－4－ヒドロキシメチル－3－(2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド)－2－オキソアゼチジン340㎎のピリジン3㎖溶液に、氷冷下かき混ぜながらメタンスルホニルクロライド132㎎を加える。室温で50分間かき混ぜた後反応液に水と酢酸エチルを加え、希塩酸でpH2に調整する。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化する。エーテルを加えて沪取するとシス－1－(2，4－ジメトキシベンジル)－4－メタンスルホニルオキシメチル－3－(2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド)－2－オキソアゼチジンが無色結晶として375㎎(94％)得られる。融点139－140℃。

元素分析値：$C_{17}H_{21}Cl_3N_2O_8S$ として

	C(％)	H(％)	N(％)
計算値	39.28	4.07	5.39
実測値	39.21	4.16	5.48

参考例4.3

シス－1－(2，4－ジメトキシベンジル)－4－メタンスルホニルオキシメチル－3－(2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド)－2－オキソアゼチジン8.32gのアセトニトリル450㎖溶液に、窒素気流下85～90℃でかき混ぜながら、過硫酸カリウム7.79gとリン酸二カリウム4.70gの水溶液180㎖を20分間で滴下する。さらに同温度で2.5時間かき混ぜる。冷後リン酸二カリウムでpH6～7に調整し、減圧下に濃縮する。残留物を酢酸エチルで抽出し、飽和食

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル２７０ｇ，溶出液：酢酸エチル－ヘキサン，２：１→酢酸エチル）で精製するとシス－４－メタンスルホニルオキシメチル－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジンが無色結晶として得られる。

融点　８５－８６℃。

元素分析値：$C_8H_{11}Cl_3N_2O_6S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	26.00	3.00	7.58
実測値	26.15	3.04	7.62

参考例４４

シス－４－メタンスルホニルオキシメチル－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジン３．７ｇとヨウ化ナトリウム８．８５ｇをメチルエチルケトン１３０mlに加え、窒素気流下３時間加熱還流する。減圧下に溶媒を留去し残留物に水と酢酸エチルを加えて振り混ぜる。酢酸エチル層を分取し亜硫酸ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化する。エーテルを加えて沪取するとシス－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－４－ヨードメチル－２－オキソアゼチジンが無色結晶として３．５６ｇ（８８．６％）得られる。

融点　１５２－１５４℃。

元素分析値：$C_7H_8Cl_3IN_2O_3$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	20.95	2.01	6.98

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

実測値　21.19　2.06　7.21

参考例44.

シス－3－（2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド）－4－ヨードメチル－2－オキソアゼチジン3．21gのN，N－ジメチルホルムアミド40㎖溶液にアジ化ナトリウム0．78gを加え、室温でかき混ぜる。43時間後にアジ化ナトリウム260㎎を追加し、35℃で12時間かき混ぜる。減圧下にN，N－ジメチルホルムアミドを留去し、残留物に水と酢酸エチルを加えて振り混ぜる。酢酸エチル層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル150g，溶出液：酢酸エチル－ヘキサン，1：1）で精製するとシス－4－アジドメチル－3－（2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド）－2－オキソアゼチジンが無色結晶として得られる。

融点　93－95℃。

参考例45.

シス－4－アジドメチル－3－（2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド）－2－オキソアゼチジン1．12gのエタノール35㎖溶液に、5％パラジウム炭素560㎎を加え常温常圧で水素雰囲気下2時間かき混ぜる。触媒を沪去し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレン10㎖とN，N－ジメチルアセトアミド10㎖の混液に溶かし、氷冷下かき混ぜながらプロピレンオキサイド2．45㎖、ついでアセチルクロライド0．50㎖を加える。室温で2時間かき混ぜた後減圧下に溶媒を留去する。残留物に飽和食塩水50㎖を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液（4：1）で抽出する。抽出液を希塩酸、飽和食塩水、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物にヘキサン４０mlを加えて一夜冷却放置する。析出する結晶を沪取しエーテルで洗浄するとシス－４－アセタミドメチル－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジンが得られる。

融点　１７８－１８０℃。

元素分析値：$C_9H_{12}Cl_3N_3O_4$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	32.50	3.64	12.63
実測値	32.83	3.60	12.79

参考例４７

シス－４－アセタミドメチル－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジン３７２mgのテトラヒドロフラン３０ml溶液に、活性化亜鉛３．０ｇを加え、ついで１モル濃度のリン酸－カリウム水溶液６mlを加えて室温で８時間かき混ぜる。反応液にテトラヒドロフラン３０mlを加え、亜鉛を沪去する。沪液を減圧下に濃縮し残留物に水１５mlと酢酸エチル２０mlを加えて振り混ぜる。水層を分取し減圧下に１１mlまで濃縮する。テトラヒドロフラン１１mlを加えて氷冷下かき混ぜながら炭酸水素ナトリウム２８２mg、ついで２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－（Ｚ）－２－メトキシイミノ酢酸クロリド５５９mgを加える。氷冷下１時間かき混ぜた後炭酸水素ナトリウム２ｇと飽和食塩水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液で抽出する。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化する。酢酸エチルとエーテルの混液を加えて沪取するとシス－４－アセタミドメチル－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1 ノアセタミド］－2－オキソアゼチジン（シン異性体）が無色結晶として得られる。明確な融点を示さず１４０－１６５℃の範囲で徐々に着色して分解する。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：３３８０，３２５０，１７６０，１６６０。

5 NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.73（３H，s，$COCH_3$），3.6－4.0（１H，m，C_4-H），3.90（３H，s，OCH_3），4.33（２H，s，$ClCH_2$），5.16（１H，q，J＝5，9Hz，C_3-H），7.46（１H，s，）。

参考例４８.

10 シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－ヒドロキシメチル－２－オキソアゼチジン１．０g、トリフエニルホスフイン７８７㎎およびフタルイミド４４１㎎をテトラヒドロフラン２０㎖に溶かし、アゾジカルボン酸ジエチルエステル０．４７１㎖を加えて室温で１時間かき混ぜる。減圧下に溶媒を留去すると15 残留物は固化する。酢酸エチル３０㎖を加えて不溶物を沪取し、酢酸エチルで洗浄するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－フタルイミドメチル－２－オキソアゼチジンが無色結晶として８８２㎎得られる。母液、洗液分を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製するとさらに２８０㎎の無20 色結晶が得られる。合計収量１．１６g（８７．８％）。

融点　１８２－１８４℃。

元素分析値：$C_{29}H_{27}N_3O_7$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	65.11	5.20	7.85
25 実測値	65.05	5.17	7.80

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例49.

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－4－フタルイミドメチル－2－オキソアゼチジン1．059gをエタノール80mlに懸濁し、抱水ヒドラジン0．39mlを加えて3．5時間加熱還流する。冷後析出結晶を沪去し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物に塩化メチレン30mlを加えて不溶物を沪去する。沪液は水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物を塩化メチレン10mlとN，N－ジメチルアセトアミド5mlの混液に溶かし、氷冷下プロピレンオキサイド1．4ml、続いてアセチルクロライド0．28mlを加える。室温で1時間かき混ぜた後反応液に塩化メチレン10mlと重曹水50mlを加えて振り混ぜ、塩化メチレン層を分取する。水、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100g，溶出液：クロロホルム－アセトニトリル，4：1→3：2）で精製する。減圧下に溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルとエーテルの混液（1：3）を加えて析出する結晶を沪取するとシス－4－アセタミドメチル－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジンが得られる。

融点　195－196℃。

元素分析値：$C_{23}H_{27}N_3O_6$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	62．57	6．16	9．52
実測値	62．20	6．08	9．41

同様にして下記の化合物を合成した。

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－ベンズアミドメチル

差換え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1 －1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン

融点　112－115℃。

参考例50.

シス－4－アセタミドメチル－3－ベンジルオキシカルボキサミド－

5 1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン1．104gをアセトニトリル65mlに懸濁し、窒素気流下加熱還流しながら、過硫酸カリウム1．081gとリン酸二カリウム653mgの水溶液25mlを15分間で滴下する。1．5時間加熱還流した後反応液を重曹水で中性にし減圧下に濃縮する。残留物を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液（1：1）で抽出し、抽出液を重曹水、続いて飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去して、残留物に酢酸エチルを加えて析出する結晶を沪取するとシス－4－アセタミドメチル－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジンが得られる。融点　226－228℃。

15 同様にして下記の化合物を合成した。

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－ベンズアミドメチル－2－オキソアゼチジン

融点　209－211℃。

参考例51.

20 シス－4－アセタミドメチル－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン364mgをエタノール80mlとメタノール20mlの混液に懸濁し、5％パラジウム炭素364mgを加え、常温、常圧でかき混ぜながら接触還元を行なう。触媒を沪去し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物をテトラヒドロフラン12mlと水12mlの混液に溶かし、氷冷下かき混ぜながら炭酸水素ナトリウム315mgを加え、続いて2－（

25

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2－メトキシイミノ酢酸クロリド塩酸塩624㎎を加える。氷冷下1時間かき混ぜた後反応液に重曹水と飽和食塩水と酢酸エチル－テトラヒドロフランの混液（2：1）を加え振り混ぜた後有機層を分取する。水層は酢酸エチル－テトラヒドロフランの混液（2：1）で4回抽出する。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化し、酢酸エチル－エーテルの混液（1：2）を加えて沪取するとシス－4－アセタミドメチル－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン（シン異性体）が無色結晶として得られる。明確な融点を示さず140－165℃の範囲で徐々に着色して分解する。参考例47で得られたものとIR，NMRスペクトル等は完全に一致する。

同様にして下記の化合物を合成した。

シス－4－ベンズアミドメチル－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン（シン異性体）

本品も明確な融点を示さず、130－150℃の範囲で徐々に着色して分解する。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3420，3260，1755，1660。

元素分析値：$C_{19}H_{19}ClN_6O_5S$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	47.65	4.00	17.55
実測値	47.48	3.86	17.26

参考例52

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル557㎎のテトラヒドロフラン2．6㎖溶液に、氷冷下かき混ぜながら水素化ホウ素ナトリウム189㎎の水溶液1．3㎖を加える。氷冷下80分間かき混ぜた後過剰の水素化ホウ素ナトリウムを酢酸で分解し、減圧下にテトラヒドロフランを留去する。残留物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出する。飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル30g，溶出液：酢酸エチル－アセトニトリル，4：1）で精製するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－ヒドロキシメチル－2－オキソアゼチジンが無色結晶として得られる。

融点　103－104℃。

元素分析値：$C_{12}H_{14}N_2O_4$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	57.59	5.64	11.19
実測値	57.32	5.41	11.12

参考例53

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－ヒドロキシメチル－2－オキソアゼチジン250㎎のエタノール5㎖溶液に、5%パラジウム炭素250㎎を加え、常温、常圧でかき混ぜながら接触還元を行なう。触媒を沪去し、沪液を減圧下に濃縮して冷却放置すると残留物は結晶化し、シス－3－アミノ－4－ヒドロキシメチル－2－オキソアゼチジンが108㎎（93%）得られる。

融点　105－107℃。

元素分析値：$C_4H_8N_2O_2$ として

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	41.37	6.94	24.12
実測値	41.40	6.84	23.85

参考例54

シス－3－アミノ－4－ヒドロキシメチル－2－オキソアゼチジン58㎎を塩化メチレン5㎖とN，N－ジメチルアセトアミド1㎖の混液に溶かし、氷冷下かき混ぜながらトリエチルアミン0.4㎖、続いて2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－(Z)－2－メトキシイミノ酢酸クロリド塩酸塩498㎎を加える。氷冷下1時間かき混ぜた後反応液に水20㎖を加え、炭酸水素ナトリウムでpH7～8に調整する。減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル－テトラヒドロフランの混液(2：1)で抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化し、酢酸エチルとエーテルの混液(1：2)を加えて沪取するとシス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－(Z)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－(Z)－2－メトキシイミノアセトキシメチル〕－2－オキソアゼチジンが黄色結晶として得られる。

融点　157－159℃。

元素分析値：$C_{20}H_{20}Cl_2N_8O_8S_2$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	37.80	3.17	17.63
実測値	37.85	3.27	17.22

参考例55

シス－1－(2，4－ジメトキシベンジル)－3－(2，2，2－ト

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

リクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステルのアセトニトリル２０㎖溶液に、過硫酸カリウム１．０８ｇと結晶リン酸二ナトリウム７１６㎎の水溶液２０㎖を加熱還流下１０分間で滴下する。さらに３０分間加熱還流を続け、冷後減圧下にアセトニトリルを留去する。残留物を酢酸エチルで抽出し、５％重曹水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル２０ｇ，溶出液：クロロホルム－酢酸エチル，１：２）で精製するとシス－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステルが無色結晶として得られる。

融点　１４０－１４１℃。

元素分析値：$C_8H_9Cl_3N_2O_5$ として

	C(％)	H(％)	N(％)
計算値	30.07	2.84	8.77
実測値	30.30	2.82	8.87

参考例５６

シス－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル１．４１ｇのテトラヒドロフラン４０㎖溶液に、氷冷下かき混ぜながら水素化ホウ素ナトリウム４１７㎎の２０㎖水溶液を加える。氷冷下３０分間、室温で１時間撹拌後減圧下にテトラヒドロフランを留去し、残留物を酢酸エチルに溶かして食塩水で２回洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮すると残留物は結晶化する。エーテルを加えて沪取するとシス－４－ヒドロキシメチル－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジンが得られる。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

融点　１６２－１６４℃。

IR　$\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：３４５０，３３００，１７２０，１７００。

参考例５７

２－チエニル酢酸４６８㎎を乾燥塩化メチレン７㎖に溶かし、塩化チオニル４２４㎎を加えて２時間加熱還流する。減圧下に濃縮し残留物を乾燥塩化メチレン５㎖に溶かす。一方シス－４－ヒドロキシメチル－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジンの乾燥塩化メチレン３０㎖溶液に、トリエチルアミン４１６㎎を加え、続いて氷冷下かき混ぜながら、さきに調製した２－チエニル酢酸クロリドの塩化メチレン溶液を滴下する。氷冷下２０分間、室温で一夜撹拌後、反応液に酢酸エチルを加え、３Ｎ－塩酸、重曹水、食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した後残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル６０ｇ，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，１：１→２：３）で精製するとシス－４－（２－チエニルアセトキシメチル）－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジンが得られる。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：３.９２（２Ｈ，ｓ，$OC(=O)CH_2$），４.７１（２Ｈ，ｓ，CCl_3CH_2），５.１４（１Ｈ，ｄ．ｄ，Ｊ＝５，９Ｈｚ，C_3－Ｈ），６.１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，$OC(=O)NH$）。

参考例５８

シス－４－（２－チエニルアセトキシメチル）－３－（２，２，２－トリクロロエトキシカルボキサミド）－２－オキソアゼチジン６００㎎をテトラヒドロフラン２５㎖と１Ｎ－酢酸アンモニウム水溶液５㎖の混液に溶かし、活性化亜鉛２．１６ｇを加えて室温で５時間かき混ぜる。セライトを通して沪過し、沪液に塩化メチレンを加えて無水硫酸マグネ

BUREAU CHPI WIPO INTERNATIONAL

シウムで脱水する。減圧下に濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン2 mlと水2 mlの混液に溶かして、氷冷下炭酸水素ナトリウム850 mgを加える。続いて2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－(Z)－2－メトキシイミノ酢酸クロリド塩酸塩720 mgを加えて15分間氷冷下で激しくかき混ぜる。さらに室温で1時間撹拌後減圧下に溶媒を留去し、残留物に水を加えて生じた結晶を沪取する。水、重曹水、エーテル、ヘキサンで順次洗浄するとシス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－(2－チエニルアセトキシメチル)－2－オキソアゼチジン(シン異性体)が得られる。

融点　201－204℃(分解)。

IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3280，1760，1660。

NMR (d_6-DMSO, ppm)：3.86(3H, s, OCH_3)，3.90(2H, s, $O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2$)，4.32(2H, s, $ClCH_2$)，7.48(1H, s, )。

参考例59

1－メチル－1H－テトラゾール－5－イルメルカプタン314 mgの乾燥N，N－ジメチルホルムアミド2 ml溶液に、氷冷下水素化ナトリウム65 mgを加える。氷冷下10分間、ついで室温で10分間かき混ぜた後、シス－3－(2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド)－4－ヨードメチル－2－オキソアゼチジン724 mgのN，N－ジメチルホルムアミド3 ml溶液を加えて室温で2日間かき混ぜる。反応液を酢酸エチルに溶かして5回水洗し、さらに食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフイー(60 g，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，1：2→1：4)で精製するとシス－4－(1－メチル－1H－テトラゾール－5－イルチオメチ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ル）－3－（2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド）－2－オキソアゼチジンが結晶として610㎎得られる（86．8％）。

融点　67－69℃。

IR　$\nu_{max}^{KBr}{}^{cm^{-1}}$：3300，1740。

参考例60.

メチルメルカプタンの4N－テトラヒドロフラン溶液1．49㎖をテトラヒドロフラン10㎖に加え、氷冷下n－ブチルリチウムの1，6N－ヘキサン溶液1．37㎖を滴下する。窒素雰囲気下10分間氷冷下に撹拌する。ついで－45℃に冷却し、シス－3－（2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド）－4－ヨードメチル－2－オキソアゼチジン800㎎のテトラヒドロフラン5㎖溶液を滴下する。徐々に昇温し、最終的に－20～－30℃の温度範囲で4時間かき混ぜる。反応液を酢酸エチルに溶かし、塩化アンモニウム飽和水溶液を加えてかき混ぜる。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル100g，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，2：1→1：1）で精製するとシス－4－メチルチオメチル－3－（2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド）－2－オキソアゼチジンが結晶として得られる。

融点　114－115℃。

IR　$\nu_{max}^{KBr}{}^{cm^{-1}}$：3350，1780，1715。

参考例61.

シス－4－（1－メチル－1H－テトラゾール－5－イルチオメチル）－3－（2，2，2－トリクロロエトキシカルボキサミド）－2－オキソアゼチジン674㎎をテトラヒドロフラン10㎖に溶かし、1N－酢酸アンモニウム水溶液2㎖を加える。つぎに活性化亜鉛1gを加えて

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

室温で3時間かき混ぜる。反応液を沪過し、沪液に塩化メチレンを加え、無水硫酸マグネシウムで脱水する。減圧下に濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン3mlと水3mlの混液に溶かし、氷冷下炭酸水素ナトリウム1.02gを加える。続いて2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-(Z)-2-メトキシイミノ酢酸クロリド塩酸塩863mgを加えて氷冷下で15分間、室温で1時間かき混ぜる。減圧下に溶媒を留去し、残留物に水を加えて析出する結晶を沪取する。水、重曹水、エーテル、ヘキサンで順次洗浄するとシス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-2-オキソアゼチジン(シン異性体)が結晶として得られる。

融点 195-198℃(分解)。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3270, 1760, 1660。

同様にして下記の化合物を合成した。

シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-メチルチオメチル-2-オキソアゼチジン(シン異性体)

融点 172-176℃(分解)。

参考例62

シス-3-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソアゼチジン1.0gのメチルエチルケトン50ml懸濁液に、ヨウ化ナトリウム1.88gを加えて90℃で6時間加熱撹拌する。減圧下に溶媒を留去し残留物に酢酸エチル150mlと水100mlを加えて振り混ぜる。酢酸エチル層を分取し水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に溶媒

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

を留去し、固化した残留物をヘキサンと酢酸エチルの混液（１：１）５０mlから再結晶するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－ヨードメチル－２－オキソアゼチジンが無色針状晶として８５０mg（８０％）得られる。

融点　１６５－１６６℃。

元素分析値：$C_{21}H_{23}IN_2O_5$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	49.43	4.54	5.49
実測値	49.55	4.56	5.67

参考例６３.

シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－ヨードメチル－２－オキソアゼチジン３．２９ｇのヘキサメチルホスホリックトリアミド１０ml溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム１．６２ｇを加えて、窒素雰囲気下９０～１００℃で５時間かき混ぜる。反応液をエーテル２５０mlに加え、２０mlの水で６回、食塩水で１回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に濃縮する。固化した残留物にエーテルとヘキサンを加えて沪過するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－メチル－２－オキソアゼチジンが２．１５ｇ（８６．７％）得られる。

融点　１３０－１３２℃。

元素分析値：$C_{21}H_{24}N_2O_5$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	65.61	6.29	7.29
実測値	65.23	6.49	7.53

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例６４

２，４－ジメトキシベンジルアミン塩酸塩５．１０ｇを炭酸カリウム水溶液に加え、生成する油分をベンゼン１２０㎖で抽出する。水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後ｐ－クロロベンズアルデヒド３．５０ｇを加え、水分分離器をつけて１時間加熱還流する。溶媒を留去すると残留物は結晶化する。塩化メチレン６８㎖に溶かし、－５～－１０℃でかき混ぜながら、トリエチルアミン３．８㎖の塩化メチレン２０㎖溶液を加え、続いてフタルイミド酢酸クロリド６．１５ｇの塩化メチレン２５㎖溶液を滴下する。２.０分後再びトリエチルアミン１．９㎖の塩化メチレン１０㎖溶液とフタルイミド酢酸クロリド３．１ｇの塩化メチレン１３㎖溶液を順次加えて、冷却下７時間かき混ぜる。反応液を一夜冷却放置した後、水、重曹水、５％塩酸、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル６０ｇ，溶出液：クロロホルム－メタノール，２０：１）で精製するとシス－４－（４－クロロフエニル）－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－フタルイミド－２－オキソアゼチジンが無色結晶として９．４ｇ（８４％）得られる。アセトン－ヘキサンから再結晶すると無色プリズム晶となる。融点　１７８－１８０℃。

元素分析値：$C_{26}H_{21}ClN_2O_5$ として

	C(％)	H(％)	N(％)
計算値	65.46	4.44	5.87
実測値	65.42	4.42	5.90

参考例６５

シス－４－（４－クロロフエニル）－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－３－フタルイミド－２－オキソアゼチジン４ｇの塩化メチレン

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

5.0 ml溶液に、メチルヒドラジン0．89 mlを加え、35～40℃で17時間かき混ぜる。沪過し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物に酢酸エチルを加え、不溶物を沪去して沪液（約100 ml）を水30 mlと10%塩酸10 mlの混液で抽出する。重曹水で中和し、塩化メチレンで2回抽出して飽和食塩水で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下に溶媒を留去する。残留物（2．6 g）を塩化メチレン30 mlに溶かし、氷冷下かき混ぜながらプロピレンオキサイド5．5 mlを加え、続いてカルボベンゾキシクロライド2．3 gを滴下する。室温で2時間かき混ぜた後減圧下に溶媒を留去し、残留物にヘキサンを加えて生成する結晶を沪取する。イソプロピルエーテルで洗浄するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－（4－クロロフエニル）－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジンが3．31 g（81%）得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3325，1759，1688。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：3.59，3.77（2×3H，2×s，2×OCH_3），4.70（1H，d，J＝5Hz，C_4－H），5.20（1H，d．d，J＝5，9Hz，C_3－H），5.82（1H，d，J＝9Hz，NH）。

参考例66

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－4－メチル－2－オキソアゼチジン2．15 gのアセトニトリル150 ml溶液を90～100℃に加温し、過硫酸カリウム2．42 gとリン酸二カリウム1．46 gの水溶液75 mlを滴下する。同温度で1．5時間加熱還流し、減圧下にアセトニトリルを留去して残留物に酢酸エチルと水を加えて振り混ぜる。酢酸エチル層を食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物をカ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ラムクロマトグラフイー（シリカゲル２００ｇ，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，１：２）で精製するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－メチル－２－オキソアゼチジンが結晶として得られる。

融点　１６８－１６９℃。

元素分析値：$C_{12}H_{14}N_2O_3$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	61.53	6.02	11.96
実測値	61.36	6.05	11.65

同様にして下記の化合物を合成した。

シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－（４－クロロフエニル）－２－オキソアゼチジン

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：３３１０，３２２５，１７７２，１７２２，１６８４。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：4.85（2H，s，CH_2），7.74（1H，d，J＝9Hz，O$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$NH），8.55（1H，br. s，$N_1$－H），6.90～7.50（9H，芳香族プロトン）。

参考例６７

シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－メチル－２－オキソアゼチジン２１０㎎のエタノール１０㎖懸濁液に、５％パラジウム炭素２１０㎎を加えて水素雰囲気下１時間かき混ぜる。沪過して沪液を濃縮すると残留物は結晶化する。（融点１１１－１１２℃）。水１㎖とテトラヒドロフラン１㎖を加え、氷冷下炭酸水素ナトリウム３８２㎎を加え、はげしくかき混ぜながら２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－（Ｚ）－２－メトキシイミノ酢酸クロリド４５３㎎を加える。氷冷下１５分間、室温で１時間撹拌後、減圧下に濃縮し残留物に水を加えて

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

不溶物を沪取する。水、重曹水、エーテル、ヘキサンで洗浄するとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メチル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）が結晶として276㎎（84％）得られる。

融点　212－215℃（分解）。

IR　$\nu_{max}^{KBr}{}^{cm^{-1}}$：3260，1745，1670。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.16（3H，d，J＝6Hz，C_4-CH_3），3.90（3H，s，OCH_3），4.36（2H，s，$ClCH_2$），5.15（1H，d．d，J＝5，9Hz，C_3-H），7.40（1H，s，）。

同様にして下記の化合物を合成した。

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－（4－クロロフエニル）－2－オキソアゼチジン（シン異性体）

IR　$\nu_{max}^{KBr}{}^{cm^{-1}}$：3250，1740，1652。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.66（3H，s，OCH_3），4.30（2H，s，$ClCH_2$），4.96（1H，d，J＝5Hz，C_4-H），5.39（1H，d．d，J＝5，9Hz），5.82（1H，s，），9.24（1H，d，J＝9Hz，C_3-NH）。

参考例68.

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル1．4gのメタノール14㎖溶液に、炭酸カリウム0．9gの水溶液9㎖を氷冷下滴下する。室温で1時間かき混ぜた後メタノールを留去し、残留水溶液を酢酸エチルで洗浄した後希塩酸で中和する。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化する。酢酸

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

エチルを加えて沪取するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸が1．1g（84．6％）得られる。アセトニトリルから再結晶すると融点156－157℃を示す。

元素分析値：$C_{12}H_{12}N_2O_5$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	54．54	4．57	10．60
実測値	54．55	4．45	10．77

参考例69.

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸1．32gの乾燥テトラヒドロフラン溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド4gを加え、10分後に40％ジメチルアミン水溶液0．5mlを加えて室温で2時間かき混ぜる。不溶物を沪去し、沪液を減圧下に濃縮して残留物に酢酸エチルと重曹水を加えて振り混ぜる。酢酸エチル層を分取し食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル）で精製するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－（N，N－ジメチルカルバモイル）－2－オキソアゼチジンが結晶として得られる。

IR $\nu_{max}^{Nujol}cm^{-1}$：3280，1785，1770，1730，1690，1640。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：2.77，2.80（2×3H，2×s，2×CH_3），4.53（1H，d，J＝5Hz，C_4－H），5.36（1H，d．d，J＝5，9Hz，C_3－H）。

参考例70.

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－（N，N－ジメチル

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

カルバモイル）－2－オキソアゼチジン291㎎のメタノール10㎖溶液に、5％パラジウム炭素291㎎を加え常温常圧で接触還元を行なう。2時間後沪過し、沪液を濃縮するとシス－3－アミノ－4－（N，N－ジメチルカルバモイル）－2－オキソアゼチジンが無色結晶として141㎎（90％）得られる。本品を参考例3Aと同様にして2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2－メトキシイミノ酢酸より調製したクロリドと反応させるとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－（N，N－ジメチルカルバモイル）－2－オキソアゼチジンが結晶として得られる。

融点　160－165℃。

IR　ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：3200，1760，1640。

参考例7

シス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル288㎎、テトラヒドロフラン10㎖および1N－炭酸水素ナトリウム5㎖の混液を氷冷下かきまぜておき、これに2－チエニル酢酸クロリド0．32㎖のテトラヒドロフラン10㎖溶液を滴下する。10分間かきまぜた後、酢酸エチル100㎖と飽和食塩水20㎖を加えてかきまぜついで有機層を分取する。水層を酢酸エチル30㎖で抽出し、有機層をあわせる。有機層を飽和食塩水（20㎖×3）で洗浄、乾燥後減圧下に濃縮する。残留物に酢酸エチル：ヘキサン＝1：2の溶液4㎖を加え、生成する結晶を沪取し乾燥するとシス－3－（2－チエニルアセタミド）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル430㎎（80％）が得られる。融点　133－136℃。

元素分析値：$C_{11}H_{12}N_2O_4S$ として

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	49.43	4.15	10.48
実測値	49.00	4.37	10.20

参考例72

シス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル288㎎、プロピレンオキサイド4㎖およびN，N－ジメチルアセトアミド3㎖の混液を氷冷下かきまぜておき、これに1H－テトラゾール－1－イル酢酸クロリド400㎎を滴下しついで30分間かきまぜる。エチルエーテル50㎖を加え－30℃に冷却下かきまぜた後、上層をデカントして取り除く。下層についてこの操作を2回繰り返す。下層にアセトン10㎖を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（40g，3×10㎝）でアセトン：塩化メチレン＝1：1で展開精製ついで乾燥すると、シス－3－（1H－テトラゾール－1－イルアセタミド）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル403㎎（84％）が得られる。

元素分析値：$C_8H_{10}N_6O_4 \cdot 2/3\,CH_3COCH_3$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	41.00	4.82	28.69
実測値	41.16	5.08	28.65

参考例73

ナリジキン酸696.7㎎と塩化メチレン10㎖を室温下にかきまぜておき、これに塩化チオニル2㎖を添加し1時間かきまぜる。反応液を減圧下に乾固し、残留物をN，N－ジメチルアセトアミド5㎖に溶解する。別にシス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル288㎎、プロピレンオキサイド6㎖およびN，N－ジメ

BUREAU OMPI WIPO

チルアセトアミド3mlの混合物を氷冷下にかきまぜておき、これに上で得たN，N－ジメチルアセトアミド溶液5mlを添加しついで室温下に2時間かきまぜる。不溶物を吸引沪過して除き、沪液を酢酸エチル100mlと水200mlと振りまぜる。有機層を飽和食塩水50ml×3で洗浄乾燥後減圧下に乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製すると、シス－3－（1－エチル－1，4－ジヒドロ－7－メチル－4－オキソ－1，8－ナフチリジン－3－イル－カルボニルアミノ）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが得られる。

融点　223－224℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，1780，1765，1745。

参考例74

シス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル288mgのN，N－ジメチルアセトアミド2ml溶液を氷冷下かきまぜておき、これにマンデル酸炭酸無水物534mgを添加ついで室温下に30分間かきまぜる。この反応液を氷冷下かきまぜておき、これにクロル酢酸クロリド1．05mlを滴下しついで室温下に3時間かきまぜる。反応液を酢酸エチル100mlおよび1N－塩酸20mlとふりまぜた後有機層を分取する。有機層を飽和食塩水30ml×3、1N－炭酸水素ナトリウム20mlついで飽和食塩水30ml×3で洗浄乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフイーで精製するとシス－3－（2－クロロアセチルオキシ－2－フエニルアセタミド）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3300，1760，1695，1530，1220，1160，740，700。

参考例75

BUREAU OMPI

シス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル288㎎、テトラヒドロフラン1㎖、水2㎖および1N－炭酸水素ナトリウム15㎖の混液を氷冷かきまぜておき、これにD－α－スルホフエニル酢酸クロリド469㎎を滴下し氷冷下に10分間かきまぜた後室温下に1時間かきまぜる。減圧下に濃縮し、残留分を水5㎖に溶解し、アンバーライトXAD－Ⅱついでセファデックス LH－20カラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－(D－2－スルホ－2－フエニルアセタミド)－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル・ナトリウム塩が得られる。

元素分析値：$C_{13}H_{13}N_2NaO_7S \cdot 3/2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	39.90	4.12	7.16
実測値	39.78	4.48	7.29

参考例76

フエニルマロン酸モノベンジルエステル2.7gとチオニルクロリド5㎖を室温下16時間かきまぜた後減圧下に濃縮し、残留物に塩化メチレンを加え全量10㎖の溶液にする。別にシス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル288㎎、トリエチルアミン0.42㎖および塩化メチレン10㎖の混液を氷冷下にかきまぜておき、これに上で得た塩化メチレン溶液の3㎖を滴下しついで3時間かきまぜる。減圧下に溶媒を留去し、残留物に酢酸エチル200㎖と水30㎖を加えふりまぜた後有機層を分取する。有機層を飽和食塩水30㎖×3、1N－塩酸20㎖ついで飽和食塩水20㎖×2で洗浄乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフイーにて酢酸エチル：塩化メチレン＝1：1で展開し精製するとシス－3－(

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

2－ベンジルオキシカルボニル－2－フエニルアセタミド）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3300，1780，1740，1690，1530，1270，1210，1160。

参考例77.

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル400㎎から、参考例3と同様にして調製した3－アミノ体をテトラヒドロフラン15㎖に溶かし、シアン酢酸120㎎を加えて氷冷下かき混ぜる。ついでジシクロヘキシルカルボジイミド290㎎を加えて室温で2時間かき混ぜる。反応液を沪過し沪液を濃縮する。残留物に酢酸エチル30㎖を加え再び沪過して沪液を濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル，20g，溶出液：酢酸エチル）で精製するとシス－3－（2－シアノアセタミド）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3300，2250，1758，1680。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.60（2H，s，CH_2），3.67（3H，s，CH_3），4.39（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），5.28（1H，d．d，J＝6，9Hz，C_3－H）。

参考例78.

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）808㎎のメタノール40㎖懸濁液に、炭酸カリウム552㎎の水溶液12㎖を氷冷下滴下する。室温で1時間かき混ぜた後、反応液に1N－塩酸6㎖を加え、ついでメタノールを留去する。残留水溶液を酢酸エチルで洗浄した後希塩酸でpH2にし、酢酸

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

エチルーテトラヒドロフランの混液（１：２）で抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去する。残留物を塩化メチレン４０mlとテトラヒドロフラン１０mlの混液に懸濁する。室温でかき混ぜながらピリジン１．０mlを加え、続いてｐ－ニトロベンジルクロロホルメート８６４mgの塩化メチレン溶液４mlを３０分間で滴下する。室温で３０分間かき混ぜた後、反応液を水、希塩酸、水、重曹水、食塩水で順次洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００ｇ，溶出液：酢酸エチル）で精製するとシス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸ｐ－ニトロベンジルエステル（シン異性体）が結晶として得られる。

融点　２３１－２３６℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３２５０，１７６０，１７５０，１６７０，１５５０，１５１０。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：３.８３（３H，s，$NOCH_3$），４.３３（２H，s，$ClCH_2$），４.５８（１H，d，J＝６Hz，C_4－H），５.２５（２H，s，OCH_2Ar），５.４８（１H，d．d，J＝６，９Hz，C_3－H），７.３１（１H，s，），７.６６（２H，d，J＝９Hz，ArH），８.１７（２H，d，J＝９Hz，ArH），８.７７（１H，br．s，N_1－H），９.５６（１H，d，J＝９Hz，C_3－NH），１２.８７（１H，br．s，$ClCH_2CONH$）。

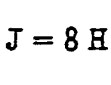
実施例ノ

シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

メチルエステル（シン異性体）２０１．９㎎のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３．５㎖溶液に、ピリジン－無水硫酸コンプレックス　１５９．２㎎を加えて室温で５日間かきまぜる。ピリジン－無水硫酸コンプレックス８０㎎を追加しさらに２日間かきまぜる。エーテル５０㎖を加えると不溶物は固化する。上澄みのエーテル層をすて新たにエーテルを加えて不溶物を洗浄する。再びエーテル層をすて、不溶の固形物は水５㎖に溶かす。沪過して沪液をダウエックス（Dowex）５０ＷＮａ型樹脂に通す。溶出液を凍結乾燥したものを少量の水に溶かし、アンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が得られる。

ＩＲ　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３４００，３２２５，１７８０，１７３５，１６７０，１０５５。

ＮＭＲ（d_6-DMSO，ppm）：　3.6（s，$-COOCH_3$），3.84（s，$=N-OCH_3$），4.29（s，$Cl-CH_2-$），4.45（d，J＝6Hz，C_4-H），5.38（d．d，J＝6，8Hz，C_3-H），7.23（s，），9.41（d，J＝8Hz，）。

実施例２

シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）８５㎎の水溶液２㎖に、氷冷下かきまぜながらモノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム２３．８５㎎を加える。室温で４０分間かきまぜた後モノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム７㎎を追加する。さらに３０分間かきまぜた後、

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

反応液を沪過し、沪液をエーテルで洗浄する。水層をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)が得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3350，1775，1055。

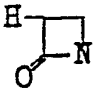
NMR (d_6-DMSO, ppm)：3.61(s, $-COOCH_3$)，3.81(s, $=N-OCH_3$)，4.45(d, J=6Hz, C_4-H)，5.35(d. d, J=6，8Hz, C_3-H)，6.56(s, )，7.1(br. s, $-NH_2$)，9.33(d, J=8Hz, )。

実施例3.

シス－4－アセトキシメチル－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン(シン異性体)418㎎のN，N－ジメチルホルムアミド3㎖溶液に、ピリジン－無水硫酸コンプレツクス318㎎を加えて室温で24時間かきまぜる。ピリジン－無水硫酸コンプレツクス159㎎を追加して48時間かきまぜ、さらに159㎎を追加して70時間かきまぜる。反応液にエーテルを加えると不溶物は固化する。エーテルを捨て、新たにエーテルを加えて不溶物を洗浄し沪過する。得られた結晶は水5㎖に溶かし、沪過して沪液をダウエツクス50WNa型樹脂に通す。溶出液を凍結乾燥したものを水5㎖に溶かし、アンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－4－アセトキシメチル－3－〔2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)が得られる。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

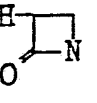
IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3400，3250，1760，1665，1045。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.95（s，$-OCOCH_3$），3.83（s，$=N-OCH_3$），3.8～4.4（m，C_4-Hと$-CH_2OCO$），4.3（s，$ClCH_2-$），5.15（d. d，J＝4.5，8Hz，C_3-H），7.3（s，），9.3（d，J＝8Hz，）。

実施例4.

シス－4－アセトキシメチル－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）150㎎の水溶液4㎖に、氷冷下かきまぜながらモノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム41㎎を加える。室温で30分間かきまぜた後、モノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム10㎎を追加する。さらに30分間かきまぜた後、反応液を沪過し、沪液をエーテルで洗浄する。水層をアンバーライトXAD－Ⅰカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－4－アセトキシメチル－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3425，3300，1760，1660，1050。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.94（s，$-OCOCH_3$），3.78（s，$=N-OCH_3$），3.9～4.4（m，C_4-Hと$-CH_2OCO$），5.15（d.d，J＝4.5，8Hz，C_3-H），6.66（s，），7.1（br. s，$-NH_2$），9.2（d，J＝8Hz，）。

実施例5.

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－（1－メチル－5－テトラゾリルチオメチル）－2－オキソアゼチジン150㎎のN，N－ジメチルホルムアミド2㎖溶液に、ピリジン－無水硫酸コンプレックス137㎎を加えて室温で24時間かきまぜる。ピリジン－無水硫酸コンプレックス70㎎を追加し、さらに2時間かきまぜる。反応液にエーテルを加えると不溶物は固化する。エーテルを捨て、新たにエーテルを加えて不溶物を洗浄し沪過する。得られた結晶は水15㎖に溶かし、沪過して沪液をダウエックス50WNa型樹脂に通す。溶出液を凍結乾燥したものを水5㎖に溶かし、アンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－（1－メチル－5－テトラゾリルチオメチル）－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3300，1775，1690，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.87（s，$-NCH_3$），3.8～4.3（m，C_4－Hと$-CH_2S-$），4.96（d．d，J＝5，10Hz，C_3－H），5.1（s，$-CH_2O-$），7.35（s，$-C_6H_5$），8.16（d，J＝10Hz，－NH）。

実施例6

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（アンチ異性体）202㎎のN，N－ジメチルホルムアミド3．5㎖溶液に、ピリジン－無水硫酸コンプレックス159㎎を加えて室温で4日間かきまぜる。ピリジン－無水硫酸コンプレックス80㎎を追加しさらに1日かきまぜる。エーテル50㎖を加えると不溶の飴状物が生じる。上澄みのエーテル層を捨て新たにエーテルを加えて不溶

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

物を洗浄する。再びエーテル層を捨て、不溶の飴状物を水6 mlに溶かす。沪過して沪液をダウエックス50WNa型樹脂に通す。溶出液を凍結乾燥したものを少量の水に溶かし、アンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(アンチ異性体)が得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：1760，1670，1040。

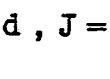
NMR (d_6-DMSO, ppm)： 3.69 (s, $-COOCH_3$), 3.98 (s, $NOCH_3$), 4.35 (s, $Cl-CH_2-$), 4.49 (d, J=6Hz, C_4-H), 5.41 (d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.99 (s, ), 9.14 (d, J=8Hz, )。

実施例7.

シス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(アンチ異性体)85 mgの水溶液2 mlに、氷冷下かきまぜながらモノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム21 mgを加える。室温で1時間かきまぜた後モノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム7 mgを追加する。さらに1時間かきまぜた後、反応液を沪過し、沪液をエーテルで洗浄する。水層をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(アンチ異性体)が得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：1760，1050。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.68 (s, $-COOCH_3$), 3.92 (s, $=NOCH_3$), 4.46 (d, J=6Hz, C_4-H), 5.36 (d. d, J=6, 8Hz, C_3-H), 7.03 (br. s, $-NH_2$), 7.38 (s, ), 9.04 (d, J=8Hz, ).

実施例8.

シス-3-フエニルアセタミド-2-オキソアゼチジン-4-カルボン酸メチルエステル112㎎のN, N-ジメチルホルムアミド3.5㎖溶液に、ピリジン-無水硫酸コンプレツクス159㎎を加えて室温で5日間かきまぜる。ピリジン-無水硫酸コンプレツクス80㎎を追加し、さらに1日かきまぜる。反応液にエーテル50㎖を加えるとアメ状物が析出する。デカンテーションによりエーテルを除き、新たにエーテルを加えてアメ状物を洗浄する。再びエーテルを捨て、アメ状物を水5㎖に溶かす。沪過して沪液をダウエツクス50WNa型樹脂に通す。溶出液を凍結乾燥したものを少量の水に溶かし、アンバーライトXAD-Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス-4-メトキシカルボニル-3-フエニルアセタミド-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR: $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 1770, 1740, 1650, 1255, 1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm); 3.46 (CH_2CO と OCH_3), 4.39 (d, J=6Hz), 5.25 (d. d, J=6, 8Hz), 7.24 (s, C_6H_5), 8.82 (d, CONH)。

実施例9.

シス-4-アセタミドメチル-3-フエニルアセタミド-2-オキソアゼチジン30㎎のN, N-ジメチルアセタミド0.7㎖溶液に、ピリ

BUREAU OMPI WIPO

ジン－無水硫酸コンプレックス５２㎎を加えて室温で６９時間かきまぜる。反応液にエーテル３５㎖を加えると、アメ状物が析出する。デカンテーションによりエーテルを除き、新たにエーテルを加えアメ状物を洗浄する。再びエーテルを捨てアメ状物を水１㎖に溶かす。沪過して沪液をダウエックス５０ＷＮａ型樹脂に通す。溶出液を凍結乾燥したものを少量の水に溶かし、アンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－４－アセタミドメチル－３－フエニルアセタミド－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウムが得られる。

ＩＲ $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：３４００(br)，１７６０，１６４０，１５１５，１２５５，１０５０。

ＮＭＲ(D_2O,ppm)：1.91(s，$COCH_3$)，3.52(d，J＝6Hz，CH_2N)，3.68(s，CH_2CO)，4.37(d．d，J＝5.5，6Hz，C_4－H)，5.19(d，J＝5.5Hz，C_3－H)，7.38(m，C_6H_5)。

実施例１０

シス－３－〔２－(２－クロロアセタミド－４－チアゾリル)－２－エトキシイミノアセタミド〕－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル(シン異性体)２５０㎎のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２㎖溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス１９０．４㎎を加えて室温で２４時間かき混ぜる。無水硫酸－ピリジンコンプレックス９５㎎を追加しさらに２４時間かき混ぜる。エーテル２０㎖を加えると不溶物は固化する。上澄みのエーテル層を捨て新たにエーテル２０㎖を加えて不溶物を洗浄する。同様の操作をもう一度繰り返したのちエーテル層を捨て、不溶の固形物は水２０㎖に懸濁する。ダウエックス５０ＷＮａ型樹脂１２㎖を加えて室温で２時間かき混ぜる。樹脂を沪去して沪液を

BUREAU OMPI WIPO

凍結乾燥し、得られた粉末を水20mlに溶かしてアンバーライトXAD-Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-エトキシイミノアセタミド〕-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3600-3200, 1790-1750, 1700-1670, 1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 1.23 (3H, t, J=6Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 3.62 (3H, s, $COOCH_3$), 4.12 (2H, q, J=6Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), 4.34 (2H, s, $ClCH_2$), 4.49 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.43 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.29 (1H, s, ), 9.40 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH), 12.92 (1H, br. s, $ClCH_2\underline{CONH}$)。

元素分析値: $C_{14}H_{15}ClN_5NaO_9S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	30.25	3.45	12.60
実測値	30.01	3.46	12.46

実施例ノ.

シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-エトキシイミノアセタミド〕-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)110mgの水溶液8mlに、氷冷下かき混ぜながらモノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム30mgを加える。室温で1時間かき混ぜた後モノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム10mgを追加する。さらに1時間かき混ぜた後反応液を沪過し、沪液をエーテルで洗浄する。水層をアンバーライトXAD-

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－エトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)が得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3500－3300，1790－1750，1680，1625，1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm)： 1.21(3H, t, J=7Hz, $CH_2\underline{CH_3}$)，3.61(3H, s, $COOCH_3$)，4.07(2H, q, J=7Hz, $\underline{CH_2}CH_3$)，4.47(1H, d, J=6Hz, C_4－H)，5.39(1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3－H)，6.56(1H, s, )，7.15(2H, br. s, NH_2)，9.30(1H, d, J=9Hz, C_3－NH)。

元素分析値：$C_{12}H_{14}N_5NaO_8S_2\cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	30.06	3.78	14.61
実測値	30.33	3.53	14.76

実施例ノ2

実施例ノ0と同様にして、シス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－(n－プロポキシイミノ)アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3250，2970，1780，1750，1680，1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm)： 0.89(3H, t, J=7Hz, $CH_2CH_2\underline{CH_3}$)，1.65(2H, sextet, J=7Hz, $CH_2\underline{CH_2}CH_3$)，3.60(3H, s, $COOCH_3$)，4.01(2H, t, J=7Hz, $\underline{CH_2}CH_2CH_3$)

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

, 4.32 (2H, s, $ClCH_2$), 4.48 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.43 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.25 (1H, s, ), 9.4 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH), 12.9 (1H, br. s, $ClCH_2CONH$).

元素分析値：$C_{15}H_{17}ClN_5NaO_9S_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	33.18	3.34	12.90
実測値	33.19	3.51	12.93

実施例ノ3.

実施例ノノと同様にして、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－(n－プロポキシイミノ)アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3425, 1780, 1750, 1680, 1620, 1055.

NMR (d_6-DMSO, ppm): 0.88 (3H, t, J=7Hz, $CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.62 (2H, sextet, J=7Hz, $CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 3.61 (3H, s, $COOCH_3$), 3.98 (2H, t, J=7Hz, $\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 4.48 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.4 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.52 (1H, s, ), 7.14 (2H, br. s, NH_2), 9.31 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH).

元素分析値：$C_{13}H_{16}N_5NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	31.64	4.09	14.19
実測値	31.70	3.81	14.43

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

実施例／4

実施例／0と同様にして、シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－イソプロポキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3600－3300，1780－1750，1700－1670，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.23〔6H，d，J＝6Hz，$CH(\underline{CH_3})_2$〕，3.62（3H，s，$COOCH_3$），4.31〔1H，m，$\underline{CH}(CH_3)_2$〕，4.33（2H，s，$ClCH_2$），4.50（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），5.45（1H，d．d，J＝6，9Hz，C_3－H），7.24（1H，s，$S\diagup\!\!\!\diagdown^{H}$），9.32（1H，d，J＝9Hz，$C_3$－NH），12.90（1H，br．s，$ClCH_2\underline{CONH}$）。

元素分析値：$C_{15}H_{17}ClN_5NaO_9S_2\cdot 2H_2O$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	31．61	3．71	12．29
実測値	31．58	3．65	12．28

実施例／5

実施例／1と同様にして、シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－イソプロポキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3600－3200，1780－1750，1680，1620，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.20〔6H，d，J＝6Hz，$CH(\underline{CH_3})_2$

BUREAU OMPI WIPO

〕, 3.62 (3H, s, $COOCH_3$), 4.27〔1H, septet, CH $(CH_3)_2$〕, 4.47 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.41 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.53 (1H, s, ), 7.12 (2H, br. s, NH_2), 9.18 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{13}H_{16}N_5NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	31.64	4.09	14.19
実測値	31.92	3.85	14.37

実施例／6

実施例／0と同様にして、シス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－(n－ブトキシイミノ)アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 2960, 1780, 1750, 1680, 1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 0.89 (3H, t, J=6Hz, $CH_2CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1.1－1.8 (4H, m, $CH_2\underline{CH_2CH_2}CH_3$), 3.60 (3H, s, $COOCH_3$), 4.04 (2H, t, J=6Hz, $\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$), 4.30 (2H, s, $ClCH_2$), 4.49 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.42 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.20 (1H, s, ), 9.37 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{16}H_{19}ClN_5NaO_9S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	32.91	3.97	11.99
実測値	32.58	3.80	11.83

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

実施例17.

実施例11と同様にして、シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（n－ブトキシイミノ）アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3450－3350，1790－1750，1680，1620，1050。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：0.89（3H，t，J＝6Hz，$CH_2CH_2CH_2CH_3$），1.1－1.8（4H，m，$CH_2CH_2CH_2CH_3$），3.61（3H，s，$COOCH_3$），4.01（2H，t，J＝6Hz，$CH_2CH_2CH_2CH_3$），4.47（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），5.39（1H，d．d，J＝6，9Hz，C_3－H），6.54（1H，s，），7.13（2H，br．s，NH_2），9.3（1H，d，J＝9Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{14}H_{18}N_5NaO_8S_2\cdot 2H_2O$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	33.13	4.37	13.80
実測値	33.01	4.10	13.85

実施例18.

実施例10と同様にして、シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－ベンジルオキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3550－3250，1780，1750，1680，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.52（3H，s，$COOCH_3$），4.33

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

(2H, s, $ClCH_2$), 4.51 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.16 (2H, s, $PhCH_2$), 5.49 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.27 (1H, s, ), 7.38 (5H, s, Ph-), 9.59 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH), 12.9 (1H, br. s, $ClCH_2CONH$)。

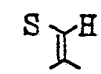
元素分析値：$C_{19}H_{17}ClN_5NaO_9S_2 \cdot H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	38.03	3.19	11.67
実測値	38.07	3.27	11.72

実施例ノ9.

実施例ノノと同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-ベンジルオキシイミノアセタミド〕-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3450-3325, 1780, 1750, 1675, 1620, 1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.54 (3H, s, $COOCH_3$), 4.49 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.12 (2H, s, $PhCH_2$), 5.42 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.57 (1H, s, ), 7.16 (2H, br. s, NH_2), 7.37 (5H, s, Ph-), 9.48 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{17}H_{16}N_5NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	37.70	3.72	12.93
実測値	37.26	3.37	12.93

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

実施例20.

実施例19と同様にして、シス-3-〔2-(5-クロロ-2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 1790, 1740, 1680, 1550, 1060。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.63 (3H, s, $COOCH_3$), 3.89 (3H, s, $NOCH_3$), 4.37 (2H, s, $ClCH_2$), 4.46 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.40 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 9.48 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH), 13.1 (1H, br. s, $ClCH_2CONH$)。

元素分析値: $C_{13}H_{12}Cl_2N_5O_9S_2Na \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	27.09	2.80	12.15
実測値	27.42	2.80	12.39

実施例21.

実施例19と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-5-クロロ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3400, 1780, 1750, 1680, 1620, 1540, 1060。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.64 (3H, s, $COOCH_3$), 3.83 (3H, s, $NOCH_3$), 4.44 (1H, d, J=6Hz, C_4-H),

BUREAU PCT OMPI INTERNATIONAL

5.36(1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.30(2H, s, NH_2), 9.32(1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{11}H_{11}ClN_5NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	26.43	3.02	14.01
実測値	26.11	3.15	14.13

実施例22

実施例10と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(n-ブトキシカルボニル)-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3250, 1780, 1740, 1680, 1060。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 0.73-1.73(7H, m, $CH_2\underline{CH_2}\underline{CH_2CH_3}$), 3.86(3H, s, $NOCH_3$), 4.43(2H, s, $ClCH_2$), 4.46(1H, d, J=5Hz, C_4-H), 5.40(1H, d. d, J=5, 9Hz, C_3-H), 7.30(1H, s, ), 9.41(1H, d, J=9Hz, C_3-NH), 11.93(1H, br. s, $ClCH_2CO\underline{NH}$)。

元素分析値：$C_{16}H_{19}ClN_5NaO_9S_2 \cdot H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	33.95	3.74	12.37
実測値	33.79	3.79	12.39

実施例23

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(n-ブトキシ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ボニル）－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3450，3320，1790，1750，1670，1050。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：0.7－1.76（7H，m，$CH_2\underline{CH_2CH_2CH_3}$），3.80（3H，s，$NOCH_3$），4.00（2H，t，$\underline{CH_2}CH_2CH_2CH_3$），4.43（1H，d，J＝5Hz，$C_4$－H），5.33（1H，d．d，J＝5，9Hz，$C_3$－H），6.56（1H，s，$^{S}\!\!\rangle\!\!\!

チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が得られる。

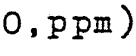
IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：1780，1670，1550。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.7（3H，s，$COOCH_3$），3.9（3H，s，$NOCH_3$），4.1（1H，d，J＝2Hz，C_4－H），4.35（2H，s，$ClCH_2$），4.8（1H，d．d，J＝2，9Hz，C_3－H），7.4（1H，s，），9.6（1H，d，J＝9Hz，C_3－NH）。

実施例25.

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）アセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル320㎎のN，N－ジメチルホルムアミド2㎖溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス282．3㎎を加えて室温で48時間かき混ぜる。無水硫酸－ピリジンコンプレックス141㎎を追加しさらに24時間かき混ぜる。エーテル30㎖を加え、デカントでエーテル層を除く。この操作を2回繰り返し、エーテルに不溶の飴状物を水10㎖に溶かし不溶物を沪去した後、沪液をダウエックス50WNa型樹脂に通す。溶出液を減圧下に10㎖まで濃縮し、アンバーライトXAD－Ⅰカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3600－3200，1790－1760，1680，1060。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.26（2H，s，），3.56（3H，s，$COOCH_3$），4.32（2H，s，$ClCH_2$），4.43（1H，d，

差換え

BUREAU OMPI WIPO

J=6Hz, C_4-H), 5.29(1H, d: d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.92(1H, s,), 8.70(1H, d, J=9Hz, C_3-NH), 12.56(1H, br. s, $ClCH_2CO\underline{NH}$)。

元素分析値：$C_{12}H_{12}ClN_4NaO_8S_2 \cdot H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	29.97	2.93	11.65
実測値	30.13	3.29	12.02

実施例26.

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)アセタミド〕-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウムを得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3330, 1790-1750, 1680, 1625, 1060。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.32(2H, s, CH_2), 3.59(3H, s, $COOCH_3$), 4.42(1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.29(1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.28(1H, s, ), 7.20(2H, br. s, NH_2), 8.59(1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{10}H_{11}N_4NaO_7S_2 \cdot H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	29.70	3.24	13.85
実測値	29.98	3.49	13.53

実施例27.

シス-3-{D-2-〔4-(n-ブチル)-2, 3-ジオキソ-1-ピペラジンカルボキサミド〕-2-フエニルアセタミド}-2-オキ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルのβ型（参考例39）169㎎のN，N－ジメチルホルムアミド1㎖溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス114㎎を加えて室温でかき混ぜる。10日後に無水硫酸－ピリジンコンプレックス57㎎を、さらに1日後に同量のコンプレックスを追加して合計12日間かき混ぜる。エーテル20㎖を加え、デカントでエーテル層を除く。この操作を2回繰り返し、エーテルに不溶の固形物は水25㎖に懸濁する。ダウエックス50WNa型樹脂を加えて室温で1．5時間かき混ぜる。樹脂を沪去した沪液を凍結乾燥し、得られた粉末を少量の水に溶かしてアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－{D－2－〔4－（n－ブチル）－2，3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－フエニルアセタミド}－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（β型）が得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3410，1775，1720，1685，1290，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.09（3H，s，$COOCH_3$），4.37（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），5.20（1H，d．d，J＝6，9Hz，C_3－H），5.54（1H，d，J＝7.5Hz，PhCH）。

元素分析値：$C_{22}H_{26}N_5NaO_{10}S\cdot 2H_2O$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	43．21	4．94	11．45
実測値	43．10	5．08	11．41

$[\alpha]_D^{22°}$＝－12．9°（c＝0．155，H_2O）。

同様にして相当するα型を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3450，1780，1720，1680，

差換え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1270，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.60（3H，s，$COOCH_3$），4.47（1H，d，J=6Hz，C_4-H），5.13（1H，d．d，J=6，9Hz，C_3-H），5.48（1H，d，J=7.5Hz，PhCH）。

元素分析値：$C_{22}H_{26}N_5NaO_{10}S\cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	43.21	4.94	11.45
実測値	43.66	4.85	11.54

$[\alpha]_D^{22°}=-43.7°$（c=0.135，H_2O）。

実施例28.

実施例27と同様にして、シス-3-{D-2-〔4-（n-ブチル）-2，3-ジオキソ-1-ピペラジンカルボキサミド〕-2-（2-チエニル）アセタミド}-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウムのβ型およびα型を得た。

β 型

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3300，1775，1710，1675，1520，1370，1185。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.26（3H，s，$COOCH_3$），4.40（1H，d，J=6Hz，C_4-H），5.31（1H，d．d，J=6，9Hz，C_3-H），5.82（1H，d，J=7.5Hz，）。

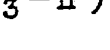
元素分析値：$C_{20}H_{24}N_5NaO_{10}S_2\cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	38.89	4.56	11.34
実測値	38.50	4.56	11.30

α 型

BUREAU CMH WIPO INTERNATIONAL

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3300，1780，1720，1680，1520，1370，1185。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.61（3H，s，$COOCH_3$），4.46（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），5.17（1H，d．d，J＝6，9Hz，C_3－H），5.73（1H，d，J＝7.5Hz，）。

元素分析値：$C_{20}H_{24}N_5NaO_{10}S_2 \cdot H_2O$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	40.06	4.37	11.68
実測値	39.64	4.53	11.54

実施例29.

シス－3－｛D－2－〔4－（n－オクチル）－2，3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－（2－チエニル）アセタミド｝－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルのβ型（参考例39）261mgのN，N－ジメチルホルムアミド2ml溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス155mgを加えて室温で5日間かき混ぜる。エーテル20mlを加え、デカントでエーテル層を除く。この操作を3回繰り返し、エーテルに不溶の固形物は水50mlに懸濁する。ダウエックス50WNa型樹脂を加えて室温で2時間かき混ぜる。樹脂を沪去した沪液を凍結乾燥し、得られた粉末を少量の水に溶かしてアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－｛D－2－〔4－（n－オクチル）－2，3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－（2－チエニル）アセタミド－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（β型）が得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3400，1760，1670。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.62 (3H, s, $COOCH_3$), 4.48 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.77 (1H, d, )。

元素分析値：$C_{24}H_{32}N_5NaO_{10}S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	42.79	5.39	10.40
実測値	42.98	5.64	1.0.64

同様にして相当するα型を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3400, 1765, 1675。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.22 (3H, s, $COOCH_3$), 4.42 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.35 (1H, d. d, J=6, 9 Hz, C_3-H), 5.88 (1H, s, )。

元素分析値：$C_{24}H_{32}N_5NaO_{10}S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	42.79	5.39	10.40
実測値	42.64	5.51	10.62

実施例30.

トランス－3－{D－2－〔4－(n－オクチル)－2,3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－(2－チエニル)アセタミド}－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルのβ型(参考例39) 330㎎のN,N－ジメチルホルムアミド2㎖溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス196㎎を加えて室温でかき混ぜる。3日目および4日目にそれぞれ98㎎の無水硫酸－ピリジンコンプレックスを追加して合計4日間かき混ぜる。反応液にエーテル20㎖を加え、デカントでエーテル層を除く。この操作を2回繰り返し、エーテルに不溶のガム状物質に水15㎖とダウエックス50WNa型樹脂15㎖を加

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

えて室温で1．5時間かき混ぜる。樹脂を沪去した沪液を凍結乾燥し、得られた粉末を少量の水に溶かしてアンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、トランス－3－{D－2－〔4－(n－オクチル)－2，3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド〕－2－(2－チエニル)アセタミド}－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(β型)が得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$： 3420，2930，1780，1720，1680，1515，1255，1050。

NMR (d_6-DMSO，ppm)： 3.68(3H，s，$COOCH_3$)，3.98(1H，d，J＝3Hz，C_4－H)，4.70(1H，d．d，J＝3，9Hz，C_3－H)，5.69(1H，d，J＝8Hz，)。

同様にして相当するα型を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3450，2925，1780，1710，1680，1510，1470，1365，1260，1050。

NMR (d_6-DMSO，ppm)： 3.66(3H，s，$COOCH_3$)，4.02(1H，d，J＝3Hz，C_4－H)，4.72(1H，d．d，J＝3，9Hz，C_3－H)，5.71(1H，d，J＝7Hz，)。

実施例3ノ

シス－4－アセタミドメチル－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン(シン異性体)625㎎のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド6㎖溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス477㎎を加えて27－28℃で28時間かき混ぜる。反応液にエーテル90㎖を加えて、デカントでエーテル層を除く。同様の操作を2回繰り返す。エーテルに不溶の飴

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1 状物を水90mlに溶かし、ダウエックス50WNa型樹脂70mlを加えて室温で3時間かき混ぜる。樹脂を沪去し、沪液を減圧下に濃縮して残留物をアンバーライトXAD-Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス-4-アセタミドメチル-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)が得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3340, 1770, 1660, 1650, 1275, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 1.84 (3H, s, $COCH_3$), 3.1-3.4 (2H, m, CH_2NH), 3.84 (3H, s, $NOCH_3$), 3.9-4.2 (1H, m, C_4-H), 4.40 (2H, s, $ClCH_2$), 5.19 (1H, d. d, J=5, 9Hz, C_3-H), 7.51 (1H, s,), 9.40 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH), 12.65 (1H, br. s, $ClCH_2CONH$)。

元素分析値: $C_{14}H_{16}ClN_6NaO_8S_2 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	29.82	3.75	14.90
実測値	29.83	3.69	15.01

実施例32

実施例11と同様にして、シス-4-アセタミドメチル-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3400, 1765, 1660, 1540, 1280, 1250, 1050。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

NMR (d_6-DMSO, ppm): 1.77 (3H, s, $COCH_3$), 3.20-3.60 (2H, m, $\underline{CH_2}NH$), 3.86 (3H, s, $NOCH_3$), 3.8-4.1 (1H, m, C_4-H), 5.12 (1H, d. d, J=5, 9Hz, C_3-H), 6.81 (1H, s,), 7.15 (2H, br. s, NH_2), 9.33 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{12}H_{15}N_6NaO_7S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	30.13	4.00	17.56
実測値	30.43	4.12	17.34

実施例33.

実施例31と同様にして、シス-4-ベンズアミドメチル-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 1770, 1645, 1550, 1280, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.3-3.6 (2H, m, $\underline{CH_2}NH$), 3.92 (3H, s, $NOCH_3$), 4.0-4.3 (1H, m, C_4-H), 4.45 (2H, s, $ClCH_2$), 5.28 (1H, d. d, J=5, 9Hz, C_3-H), 7.54 (1H, s, ), 7.4-7.9 (5H, m, Ph-), 9.49 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{19}H_{18}ClN_6NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	36.99	3.59	13.62
実測値	36.94	3.49	13.29

BUREAU OMPI

実施例34

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-ベンズアミドメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 1765, 1645, 1280, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.3-3.7 (2H, m, $\underline{CH_2}NH$), 3.86 (3H, s, $NOCH_3$), 3.9-4.3 (1H, m, C_4-H), 5.23 (1H, d. d, J=5, 9Hz, C_3-H), 6.82 (1H, s, ), 7.17 (2H, br. s, NH_2), 7.4-7.9 (5H, m, Ph-), 9.36 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値: $C_{17}H_{17}N_6NaO_7S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	37.78	3.92	15.55
実測値	37.51	3.73	15.67

実施例35

実施例31と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-(Z)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-(Z)-2-メトキシイミノアセトキシメチル〕-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウムを得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 1770, 1765, 1670, 1560, 1275, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.83, 3.89 (2×3H, 2×s, 2×$NOCH_3$), 4.31 (4H, s, 2×$ClCH_2$), 4.1-4.4 (2H, m,

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

$CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}$), 4.80－5.10(1H, m, C_4－H), 5.31(1H, d.d, J＝5, 9Hz, C_3－H), 7.19, 7.53(2×1H, 2×s, 2×$S\diagdown\!\!\diagup\!\!\!

C_4-H), 5.25 (1H, d. d, J=5, 9Hz, C_3-H), 6.63, 6.94 (2×1H, 2×s, 2×), 7.10 (2H, br. s, NH_2), 9.22 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{16}H_{17}N_8NaO_9S_3 \cdot 3H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	30.09	3.63	17.55
実測値	30.18	3.51	17.68

実施例37.

実施例30と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(2-チエニルアセトキシメチル)-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3410, 1765, 1670, 1550, 1270, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.72 (2H, br. s, ), 3.95-4.52 (1H, m, C_4-H), 4.30 (2H, s, $ClCH_2$), 5.25 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.41 (1H, s, )。

実施例38.

実施例ノノと同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(2-チエニルアセトキシメチル)-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3400, 1770, 1740, 1670, 1615, 1535, 1270, 1250, 1050。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

差換え

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.75 (3H, s, $NOCH_3$), 5.20 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.71 (1H, s, ), 7.14 (2H, br. s, NH_2), 9.22 (1H, d, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{16}H_{16}N_5NaO_8S_3 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	34.22	3.59	12.47
実測値	34.42	3.23	12.30

実施例39.

実施例30と同様にして、シス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－(1－メチル－1H－テトラゾール－5－イルチオメチル)－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3420, 1765, 1660, 1560, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.91 (3H, s, NCH_3), 3.94 (3H, s, OCH_3), 4.34 (2H, s, $ClCH_2$), 5.29 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.48 (1H, s, ), 9.46 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

実施例40.

実施例ノノと同様にして、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－(1－メチル－1H－テトラゾール－5－イルチオメチル)－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3410, 1770, 1660, 1610, 1535, 1280, 1050。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.88 (3H, s, NCH_3), 3.92 (3H, s, OCH_3), 5.22 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.75 (1H, s, ), 7.13 (2H, br. s, NH_2), 9.31 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値: $C_{12}H_{14}N_9NaO_6S_3 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	26.46	3.52	23.15
実測値	26.46	3.59	22.70

実施例44.

実施例10と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-メチルチオメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3420, 1760, 1660, 1550, 1270, 1240, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 2.08 (3H, s, SCH_3), 2.68-3.06 (2H, m, CH_2S), 3.89 (3H, s, $NOCH_3$), 4.32 (2H, s, $ClCH_2$), 7.42 (1H, s, )。

実施例42

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-メチルチオメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3400, 1760, 1660, 1605, 1535, 1380, 1245, 1050。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

NMR (d_6-DMSO, ppm): 2.08 (3H, s, SCH_3), 2.70-3.12 (2H, m, CH_2S), 3.71 (3H, s, $NOCH_3$), 6.74 (1H, s, ), 7.14 (2H, br. s, NH_2)。

実施例43.

実施例10と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-メチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3420, 1760, 1670, 1560, 1275, 1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 1.25 (3H, d, J=6Hz, C_4-CH_3), 3.98 (3H, s, $NOCH_3$), 4.32 (2H, s, $ClCH_2$), 5.10 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.38 (1H, s, ), 9.33 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

実施例44.

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-メチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3410, 1760, 1660, 1535, 1245, 1060。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 1.22 (3H, d, C_4-CH_3), 3.82 (3H, s, $NOCH_3$), 5.08 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.72 (1H, s,), 7.16 (2H, br. s, NH_2), 9.24 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

実施例45.

BUREAU OMPI

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－（4－クロロフエニル）－2－オキソアゼチジン（シン異性体）５００㎎のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１２㎖溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレツクス３５３㎎を加えて１８日間室温に放置する。反応液にエーテル１５０㎖を加えて、上澄みのエーテル層をすてる。水３０㎖、酢酸エチル３０㎖およびテトラヒドロフラン１０㎖を加えて振り混ぜる。有機層は水３０㎖で再抽出する。水層を合わせてダウエツクス５０ＷＮａ型樹脂２０㎖を加えた後室温下３０分間かき混ぜる。樹脂を沪去し、沪液を減圧下に、浴温３０℃以下で濃縮する。残留溶液をアンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥するとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－（4－クロロフエニル）－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が得られる。

ＩＲ $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：３４５０，１７６０，１６６５，１５５０，１２７０，１０４５。

ＮＭＲ（d_6-DMSO，ppm）：3.73（3Ｈ，s，$NOCH_3$），4.30（2Ｈ，s，$ClCH_2$），5.11（1Ｈ，d，J＝5Ｈz，C_4－Ｈ），5.32（1Ｈ，d．d，J＝5，8Ｈz，C_3－Ｈ），5.75（1Ｈ，s，），9.23（1Ｈ，d，J＝8Ｈz，C_3－ＮＨ）。

実施例４６.

実施例ノノと同様にして、シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－（4－クロロフエニル）－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3420，1758，1660，1525，1270，1050。

NMR（d_6-DMSO + D_2O，ppm）：3.88（3H，s，$NOCH_3$），5.11（1H，s，），5.33（1H，d，J=5Hz，C_4-H），5.45（1H，d，J=5Hz，C_3-H）。

元素分析値：$C_{15}H_{13}ClN_5NaO_6S_2 \cdot 3H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	33.61	3.57	13.07
実測値	33.57	3.28	12.77

実施例47.

実施例10と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(N，N-ジメチルカルバモイル)-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：1770，1660，1550。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：2.8，3.0〔2×3H，2×s，$N(CH_3)_2$〕，3.86（3H，s，$NOCH_3$），4.2（2H，s，$ClCH_2$），5.0（1H，d，J=6Hz，C_4-H），5.53（1H，d. d，J=6，9Hz，C_3-H）。

実施例48.

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(N，N-ジメチルカルバモイル)-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3350，1780，1660。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

NMR (d_6-DMSO, ppm): 2.8, 3.0〔2×3H, 2×s, $N(CH_3)_2$〕, 3.83 (3H, s, $NOCH_3$), 4.93 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.3 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.6 (1H, s, $S\!\!\rangle\!\!\!

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（モノハイドレート）190㎎の水溶液10㎖に、10％パラジウム炭素190㎎を加え、常温常圧で1時間接触還元を行なう。セライト層を通して触媒を沪去し、沪液を凍結乾燥するとシス－3－アミノ－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3450，1770，1740，1060。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：2.7－3.5（2H，br. s，NH_2），3.67（3H，s，CH_3），4.33（2H，s，C_3－HとC_4－H）。

元素分析値：$C_5H_7N_2NaO_6S \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	21.98	3.68	10.25
実測値	22.10	3.69	10.48

実施例51.

実施例30と同様にして、シス－3－（2－チエニルアセタミド）－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムを得た。

IR. $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3350，1770，1680，1540，1440，1260，1060。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.53（3H，s，CH_3），3.68（2H，s，CH_2），4.43（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），5.26（1H，d. d，J＝6，9Hz，C_3－H），8.85（1H，d，J＝9Hz，NH）。

実施例52

シス－3－（1H－テトラゾール－1－イルアセタミド）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル380㎎のN，N－ジメ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

チルアセトアミド3 ml溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス807 mgを加えて、70℃で4時間かき混ぜた後エーテル50 mlを加える。エーテル層をすて再びエーテル50 mlを加えて同様の操作をさらに2回繰り返す。エーテル不溶物を水5 mlに溶かし、アンバーライトIR－120 SO_3Na型樹脂40 mlのカラムを通した後、該当分画をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製する。該当分画を凍結乾燥し、ついでセフアデツクスLH－20カラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－(1H－テトラゾール－1－イル－アセタミド)－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$: 3400, 1770, 1700, 1630, 1550, 1440, 1280, 1260, 1180, 1100, 1060。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.68 (3H, s, CH_3), 4.48 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.26 (2H, s, CH_2), 5.29 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 9.30 (1H, s, ), 9.31 (1H, d, J=9Hz, NH)。

元素分析値：$C_8H_9N_6NaO_7S \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	26.01	3.28	22.76
実測値	25.89	3.25	22.72

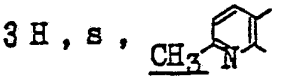
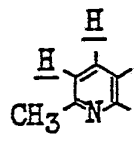
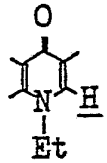
実施例53.

実施例52と同様にして、シス－3－(1－エチル－1, 4－ジヒドロ－7－メチル－4－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イルカルボニルアミノ)－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

スルホン酸ナトリウムを得た。ただし反応時間は1時間に短縮した。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3450，1770，1660，1615，1540，1500，1450，1370，1260，1060。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.40（3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$），2.68（3H，s，），3.66（3H，s，$COOCH_3$），4.57（1H，d，J=6Hz，C_4-H），4.58（2H，q，J=7Hz，$\underline{CH_2}CH_3$），5.68（1H，d．d，J=6，9Hz，C_3-H），7.49，8.58（2×1H，2×d，J=8Hz，），8.97（1H，s，），10.45（1H，d，J=9Hz，NH）。

元素分析値：$C_{17}H_{17}N_4NaO_8S\cdot H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	42.68	4.00	11.71
実測値	42.62	4.28	11.57

実施例54

シス－3－（2－クロロアセチルオキシ－2－フエニルアセタミド）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル409㎎のN，N－ジメチルアセトアミド2㎖溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス549㎎を加えて、70℃で1時間かき混ぜる。エーテル50㎖を加えてかき混ぜた後エーテル層を捨てる。同様の操作をさらに2回行ない、エーテル不溶物に、1M－炭酸水素ナトリウム水溶液15㎖を加えて溶かす。室温で1時間かき混ぜた後、反応液をアンバーライトIR－120 SO_3Na型樹脂40㎖に通す。該当画分をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで2回精製し、さらにセフアデックス

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

LH－20カラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－（2－ヒドロキシ－2－フエニルアセタミド）－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムがジアステレオマーの混合物として得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3400，1770，1680，1520，1445，1380，1260，1100，1060。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.44，3.56（3H，2×s，$COOCH_3$），4.43，4.44（1H，2×d，J＝6Hz，C_4－H），4.98，5.01（1H，2×s，PhCH），5.31（1H，d．d，J＝6，9Hz，C_3－H），7.32（5H，s，Ph－），8.00，8.33（1H，2×d，NH）。

元素分析値：$C_{13}H_{13}N_2NaO_8S \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	40．11	3．62	7．20
実測値	39．93	3．94	7．19

実施例55.

シス－3－（D－2－スルホ－2－フエニルアセタミド）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル・ナトリウム塩109mgをN，N－ジメチルホルムアミド1．5mlに溶かし、氷冷下かき混ぜながら、無水硫酸－N，N－ジメチルホルムアミドコンプレツクス（1．2M）1．2mlを加えて24時間5℃に放置する。反応液にピリジン0．5mlを加えて5分間かき混ぜた後エーテル30mlを加える。エーテル層を捨てあらたにエーテル30mlを加える。再びエーテル層を捨て不溶物を1M－炭酸水素ナトリウム水溶液2mlに溶かし、アンバーライトIR－120 SO_3Na 型樹脂に通し、さらにアンバーライトXAD－ⅡついでセフアデツクスLH－20カラムクロマトグラフイーで精製した

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

後凍結乾燥すると、シス－3－（D－2－スルホ－2－フエニルアセタミド）－4－メトキシカルボニル－1－スルホ－2－オキソアゼチジン・ジナトリウム塩がジアステレオマーの混合物として得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3450，1770，1680，1535，1440，1290，1250，1100，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.42，3.66（3H，2×s，$COOCH_3$），4.39，4.42（1H，2×d，J＝6Hz，C_4－H），4.50，4.54（1H，2×s，Ph－CH），5.2－5.5（1H，m，C_3－H），7.1－7.6（5H，m，Ph－），8.87，8.96（1H，2×d，J＝9Hz，NH）。

元素分析値：$C_{13}H_{12}N_2Na_2O_{10}S_2 \cdot 4\frac{1}{2}H_2O$ として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	28.52	3.87	5.12
実測値	28.64	3.61	5.00

実施例56.

実施例53と同様にして、シス－3－（2－ベンジルオキシカルボニル－2－フエニルアセタミド）－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムをジアステレオマーの混合物として得た。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3400，1780，1750，1535，1450，1260，1060。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.02，3.42（3H，2×s，$COOCH_3$），4.36，4.45（1H，2×d，J＝6Hz，C_4－H），4.86，4.89（1H，2×s，Ph－CH），5.12，5.15（2H，2×s，$PhCH_2$），5.1－5.4（1H，m，C_3－H），7.34（10H，s，2×Ph－），

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

9.11(1H,d,J=9Hz,NH)。

元素分析値：$C_{21}H_{19}N_2NaO_9S \cdot H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	48.84	4.10	5.42
実測値	48.60	4.25	5.63

実施例57.

シス－3－(2－ベンジルオキシカルボニル－2－フエニルアセタミド)－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム106㎎、5%パラジウム炭素106㎎および炭酸水素ナトリウム16.8㎎を80%エタノール6㎖に加えて、水素雰囲気下常温常圧で3.5時間激しくかき混ぜる。沪過し沪液を減圧下に濃縮後、アンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製して凍結乾燥するとシス－3－(2－カルボキシ－2－フエニルアセタミド)－4－メトキシカルボニル－1－スルホ－2－オキソアゼチジン・ジナトリウム塩がジアステレオマーの混合物として得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：3420，1770，1670，1620，1530，1380，1290，1250，1060。

NMR (d_6-DMSO,ppm)：3.45，3.46(3H，2×s，$COOCH_3$)，4.40，4.48(1H，2×d，J=6Hz，C_4－H)，5.1－5.4(1H，m，C_3－H)，5.59，5.62(1H，2×s，Ph－CH)，7.23(5H，s，Ph－)，8.83(1H，d，J=9Hz，NH)。

元素分析値：$C_{14}H_{12}N_2Na_2O_9S \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	34.08	3.88	5.68
実測値	34.40	4.13	5.97

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

実施例58.

シス－3－シアノメチルカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル360㎎のN，N－ジメチルホルムアミド3㎖溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス480㎎を加えてかき混ぜた後室温に6日間放置する。反応液にエーテル20㎖を加えてかき混ぜ、エーテル層を捨てる。再びエーテル10㎖を加えてかき混ぜエーテル層を捨てる。エーテルに不溶の油状物を水10㎖に溶かし、ダウエックス50WNa型樹脂10㎖を加えて、室温で30分間かき混ぜる。樹脂を沪去し、各10㎖の水で4回洗浄し、沪液と洗液を合わせて凍結乾燥する。少量の水に溶かし、アンバーライトXAD－Ⅱ、ついでセファデックスLH－20カラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－シアノメチルカルボキサミド－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：2250，1780，1740，1675，1570，1048。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.64（2H，s，CH_2），3.67（3H，s，CH_3），4.48（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），5.27（1H，d.d，J＝6，9Hz，C_3－H），9.12（1H，d，J＝9Hz，NH）。

実施例59.

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸p－ニトロベンジルエステル341㎎のN，N－ジメチルホルムアミド3㎖溶液に、無水硫酸－ピリジンコンプレックス258㎎を加えて室温で63時間かき混ぜる。無水硫酸－ピリジンコンプレックス103㎎を追加しさらに38時間かき混ぜる。反応液にエーテル45㎖を加えてデ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

カントでエーテル層を除く。同様の操作を2回繰り返す。エーテルに不溶の飴状物を水45mlに懸濁し、ダウエックス50WNa型樹脂20mlを加えて室温で1．5時間かき混ぜる。樹脂を沪去し、沪液を減圧下に濃縮して残留物をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、無色の粉末が得られる。この粉末を水16mlに溶かし、氷冷下かき混ぜながらモノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム68mgを加える。室温で1時間かき混ぜた後モノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム68mgを追加する。さらに1時間かき混ぜた後反応液を酢酸エチルで洗浄する。水層をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－(4－ニトロベンジルオキシカルボニル)－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1750，1670，1610，1280，1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm)： 3.81(3H, s, $NOCH_3$), 4.60 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.26(2H, ABq, J=14Hz, OCH_2Ar), 5.44(1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.60 (1H, s, ), 7.13(2H, br. s, NH_2), 7.73(2H, d, J=9Hz, ArH), 8.17(2H, d, J=9Hz, ArH), 9.48(1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{17}H_{15}N_6NaO_{10}S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	34.82	3.27	14.33
実測値	34.74	3,26	14.28

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

実施例60.

シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－(4－ニトロベンジルオキシカルボニル)－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)155㎎をテトラヒドロフラン10㎖と水10㎖の混液に溶かし、10%パラジウム炭素145㎎を加え、常温常圧でかき混ぜながら接触還元を行なう。3時間後反応液に炭酸水素ナトリウム25㎎の水溶液10㎖を加える。沪過して触媒を除き、沪液は酢酸エチルで洗浄した後減圧下に濃縮する。残留物をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－カルボキシ－1－スルホ－2－オキソアゼチジン・ジナトリウム塩(シン異性体)が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1760, 1660, 1605, 1270, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.82(3H, s, $NOCH_3$), 4.17(1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.12(1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.10(1H, s, ), 7.13(2H, br. s, NH_2), 8.62(1H, d, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{10}H_9N_5Na_2O_8S_2 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	24.00	3.22	14.00
実測値	24.00	3.14	13.86

実施例61.

シス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

メトキシカルボニルメチルオキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）462㎎をN，N－ジメチルホルムアミド7㎖に溶かし、－78℃に冷却して無水硫酸－N，N－ジメチルホルムアミドコンプレックス溶液（3ミリモル）を加える。4℃で18時間撹拌後ピリジン（3ミリモル）を加えて1時間撹拌する。エーテル100㎖を加えると不溶物は結晶化する。上澄みを除き新たにエーテル30㎖で2回洗浄する。結晶は水10㎖に溶かしダウエックス50WNa型樹脂23㎖を加えて2時間室温で撹拌する。樹脂を沪去し、沪液に水300㎖を加える。懸濁状態のままアンバーライトXAD－Ⅰカラムクロマトグラフィーに付し水350㎖で洗浄する。15%エタノールで溶出される部分（200㎖）を減圧下濃縮した後凍結乾燥すると420㎎の無色粉末が得られる。本品をXAD－Ⅰカラムクロマトグラフィーで再精製する。水1ℓで水洗後15%エタノール100㎖で溶出される画分を減圧下濃縮し凍結乾燥するとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシカルボニルメチルオキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が無色粉末として得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1790－1730，1680，1550，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.6（3H，s，$COOCH_3$），3.7（3H，s，$COOCH_3$），4.4（2H，s，$ClCH_2$），4.5（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），4.68（2H，s，$NOCH_2$），5.45（1H，d. d，J＝6，9Hz，C_3－H），7.3（1H，s，），9.37（1H，d，J＝9Hz，C_3－NH）。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

元素分析値：$C_{15}H_{15}ClN_5NaO_{11}S_2 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ として

	C %	H %	N %
計算値	29.58	3.31	11.50
実測値	29.49	3.30	11.56

実施例62

実施例11と同様にして、シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシカルボニルメチルオキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3300，1790－1730，1670，1610，1530，1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm)：3.60（3H，s，$COOCH_3$），3.69（3H，s，$COOCH_3$），4.49（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），4.64（2H，s，$NOCH_2$），5.41（1H，d．d，J＝6，9Hz，C_3－H），6.64（1H，s，），7.18（2H，br．s，NH_2），9.29（1H，d，J＝9Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{13}H_{14}N_5NaO_{10}S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C %	H %	N %
計算値	29.83	3.47	13.38
実測値	30.14	3.52	13.48

実施例63

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－（p－ニトロベンジルオキシカルボニルメチルオキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）1．35gを無水N，N－ジメチルホルムアミド20mlに溶かし、－78

BUREAU CMPI WIPO INTERNATIONAL

℃に冷却して無水硫酸－Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドコンプレックス溶液（１．６９Ｍ）４．１１mlを加える。４℃で７２時間撹拌後ピリジン０．５７mlを加えて１時間撹拌する。エーテル５００mlを加えて一夜冷却放置する。上澄みのエーテル層を除き、さらにエーテル５０mlで２回洗浄する。不溶のアメ状物に水５０mlを加えると一部は溶けガム状となる。これにダウエックス５０ＷＮａ型樹脂５０mlを加えて２時間室温で撹拌する。樹脂を除いた懸濁状の母液（約２００ml）をアンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフィーに付し、水１ℓで洗つた後３０％エタノール２００mlで溶出する。減圧下に濃縮後凍結乾燥すると、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニルメチルオキシイミノアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が得られる。

ＩＲ $\nu_{max}^{KBr}{}^{cm^{-1}}$：３２５０，１７９０－１７３０，１６７０，１５２０，１０５０。

ＮＭＲ（d_6-DMSO，ppm）：3.61（３Ｈ，ｓ，$COOCH_3$），4.36（２Ｈ，ｓ，$ClCH_2$），4.53（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，C_4－Ｈ），4.82（２Ｈ，ｓ，$NOCH_2$），5.37（２Ｈ，ｓ，CO_2CH_2），5.48（１Ｈ，ｄ．ｄ，Ｊ＝６，９Ｈｚ，C_3－Ｈ），7.36（１Ｈ，ｓ，），9.49（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，C_3－ＮＨ），12.95（１Ｈ，ｂｒ．ｓ，$ClCH_2CONH$）。

元素分析値：$C_{21}H_{18}ClN_6O_{13}S_2 \cdot 3H_2O$ として

	Ｃ (%)	Ｈ (%)	Ｎ (%)
計算値	３５．２２	３．３８	１１．７４
実測値	３４．８６	３．２２	１１．４８

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

差換え

実施例６４

実施例ノノと同様にして、シス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニルメチルオキシイミノアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

ＩＲ $\nu_{max}^{KBr}{}^{cm^{-1}}$：３４５０，３３３０，１７９０－１７３０，１６８０，１６１０，１０５０。

ＮＭＲ（d_6-DMSO，ppm）：3.6（３Ｈ，ｓ，$COOCH_3$），4.5（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，C_4－Ｈ），4.77（２Ｈ，ｓ，$NOCH_2$），5.35（２Ｈ，ｓ，$COOCH_2$），5.43（１Ｈ，d. d，Ｊ＝６，９Ｈｚ，C_3－Ｈ），6.66（１Ｈ，ｓ，），7.2（２Ｈ，br. s，NH_2），9.39（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，C_3－ＮＨ）。

元素分析値：$C_{19}H_{17}N_6NaO_{12}S_2 \cdot 2H_2O$ として

	Ｃ ％	Ｈ ％	Ｎ ％
計算値	３５．４０	３．２８	１３．０４
実測値	３５．４５	３．２２	１２．８３

実施例６５

シス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニルメチルオキシイミノアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）５００㎎を水２５㎖とテトラヒドロフラン２５㎖の混液に溶かし、１０％パラジウム炭素５００㎎を加えて水素雰囲気下１時間撹拌する。炭酸水素ナトリウム６６㎎の水溶液２５㎖を加え、沪過して触媒を除く。沪液は酢酸エチル３０㎖で洗浄後減圧下に１０㎖まで濃縮する。アンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーに付し、水

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

で溶出する。はじめの１３０mlを捨て、つぎの４０mlを凍結乾燥するとシス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－カルボキシメチルオキシイミノアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: ３３５０，１７８０，１７５０，１６７０，１６００，１０５５。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.58（３H，s，$COOCH_3$），4.27（２H，s，$NOCH_2$），4.5（１H，d，J＝６Hz，C_4－H），5.37（１H，d．d，J＝６，９Hz，C_3－H），6.72（１H，s，），7.11（２H，br．s，NH_2），11.3（１H，d，J＝９Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{12}H_{11}N_5Na_2O_{10}S_2 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	２６．６７	２．９８	１２．９６
実測値	２６．６３	３．０２	１２．９３

実施例６６

実施例４９で得られたシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム９５０mgを水２０mlとテトラヒドロフラン２０mlの混液に溶かし、１０％パラジウム炭素９５０mgを加える。水素雰囲気下に室温で１時間かき混ぜる。触媒を沪去し水とテトラヒドロフランの混液（１：１）４０mlで洗浄する。沪液と洗液を合わせ、氷冷撹拌下炭酸水素ナトリウム５０４mgと２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－（Z）－２－〔１－メチル－１－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセチルクロライド塩酸塩１．５５gを加える。氷冷

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

下に４０分間かき混ぜた後減圧下に濃縮する。残留物をアンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製後凍結乾燥すると、シス－３－｛２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－〔１－メチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド｝－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が無色粉末として得られる。

ＩＲ $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：１７７５，１７４０，１６８０，１５５０，１５２５，１２８０，１０５５。

ＮＭＲ（d_6-DMSO，ppm）：1.50（６Ｈ，ｓ，２×CH_3），3.62（３Ｈ，ｓ，$COOCH_3$），4.33（２Ｈ，ｓ，$ClCH_2$），4.51（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，C_4－Ｈ），5.31（２Ｈ，ｓ，$COOCH_2$），5.52（１Ｈ，ｄ．ｄ，Ｊ＝６，９Ｈｚ，C_3－Ｈ），7.25（１Ｈ，ｓ，），7.62，8.07（２×２Ｈ，２×ｄ，芳香族プロトン）。

元素分析値：$C_{23}H_{22}ClN_6NaO_{13}S_2 \cdot 3H_2O$ として

	Ｃ ％	Ｈ ％	Ｎ ％
計算値	３６．０１	３．６８	１０．９６
実測値	３６．０９	３．３６	１１．０６

実施例６７

シス－３－｛２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－〔１－メチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド｝－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）１．１５８ｇを水３０㎖に溶かし、氷冷撹拌下モノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム２４１㎎を加える。室温で１時間撹拌後モノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム２４１㎎を追加し更に１時間かき混ぜる。反応液はエーテルで

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

洗浄後減圧下濃縮する。残留物をアンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥するとシス－３－｛２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－〔１－メチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド｝－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が無色粉末として得られる。

ＩＲ $\nu_{max}^{KBr}{}^{cm^{-1}}$：１７７５，１７４０，１６８０，１６１５，１５２０，１２８０，１０５５。

ＮＭＲ（d_6-DMSO，ppm）：1.48（６Ｈ，ｓ，２×CH_3），3.63（３Ｈ，ｓ，$COOCH_3$），4.50（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，C_4－Ｈ），5.33（２Ｈ，ｓ，$COOCH_2$），5.47（１Ｈ，ｄ．ｄ，Ｊ＝６，９Ｈｚ，C_3－Ｈ），6.59（１Ｈ，ｓ，），7.24（２Ｈ，ｂｒ．ｓ，NH_2），7.65，8.14（２×２Ｈ，２×ｄ，芳香族プロトン），9.18（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，C_3－ＮＨ）。

元素分析値：$C_{21}H_{21}N_6NaO_{12}S_2 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ として

	Ｃ ％	Ｈ ％	Ｎ ％
計算値	３７．０１	３．８４	１２．３３
実測値	３６．９９	３．８７	１２．３４

実施例６８.

シス－３－｛２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－〔１－メチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド｝－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）５００㎎を水２５㎖とテトラヒドロフラン２５㎖との混液に溶かし、１０％パラジウム炭素５００㎎を加える。水素雰囲気下に室温で１時間かき混ぜる。炭酸水素ナトリウム

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

62㎎の水溶液25㎖を加え、触媒を沪去した後沪液を酢酸エチルで洗浄する。減圧下に濃縮し、残留物をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥するとシス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－(1－メチル－1－カルボキシエチルオキシイミノ)アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ジナトリウム塩(シン異性体)が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1775, 1740, 1660, 1630, 1580, 1280, 1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 1.36 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 3.61 (3H, s, $COOCH_3$), 4.53 (1H, d, J=6 Hz, C_4-H), 6.60 (1H, s, ), 7.13 (2H, br. s, NH_2)。

元素分析値：$C_{14}H_{15}N_5Na_2O_{10}S_2 \cdot 4H_2O$ として

	C %	H %	N %
計算値	28.24	3.89	11.76
実測値	28.26	3.68	11.62

実施例69.

シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－(1－メチル－1－カルボキシエチルオキシイミノ)アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ジナトリウム塩(シン異性体)85㎎を冷水4㎖に溶かし、ダウエックス50WH型樹脂10㎖のカラムに付して水で溶出する。紫外部吸収を有する画分を集め減圧下に濃縮して残留物をセファデックスLH－20カラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－(1－メチル－1－カルボキシエチルオキシ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

イミノ）アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸（シン異性体）が無色粉末として得られる。

IR $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$：1775，1730，1670，1630，1280，1050。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.50（6H，s，$2\times CH_3$），3.63（3H，s，$COOCH_3$），4.53（1H，d，J＝6Hz，C_4－H），5.45（1H，d．d，J＝6，9Hz，C_3－H），6.87（1H，s，），9.29（1H，d，J＝9Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{14}H_{17}N_5O_{10}S_2\cdot 2.3H_2O$ として

	C ％	H ％	N ％
計算値	32.28	4.18	13.45
実測値	32.38	4.11	13.20

実施例70

シス－3－｛2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド｝－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）550㎎をN，N－ジメチルホルムアミド3㎖に溶かし、－78℃に冷却して無水硫酸－N，N－ジメチルホルムアミドコンプレックス溶液（1．69M）1．6㎖を加える。3～5℃で24時間かき混ぜた後ピリジン0．22㎖を加える。ついでエーテル75㎖を加えるとアメ状物が析出する。エーテル層を捨てエーテル不溶のアメ状物はエーテル50㎖で2回洗浄後水25㎖に懸濁する。ダウエックス50WNa型樹脂20㎖を加え室温で1．5時間かき混ぜる。樹脂を沪去し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥するとシス－3－｛2－

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－〔１－メチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド｝－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が無色粉末として得られる。ＩＲ，ＮＭＲデータは実施例６６で得られたものと一致する。

元素分析値：$C_{23}H_{22}ClN_6NaO_{13}S_2 \cdot H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	37.79	3.31	11.50
実測値	37.50	3.42	11.69

本品は実施例６７および６８の方法によりそれぞれアミノ基およびカルボキシル基の保護基を除去することができる。

同様にして下記の化合物が得られる。

トランス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（１－メチル－１－カルボキシエチルオキシイミノ）アセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）

シス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（１－メチル－１－カルボキシエチルオキシイミノ）アセタミド〕－４－アセトキシメチル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）

シス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－カルボキシメチルオキシイミノアセタミド〕－４－アセトキシメチル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）

シス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（１－メチル－１－カルボキシエチルオキシイミノ）アセタミド〕－４－アセタミ

BUREAU CHI WIPO INTERNATIONAL

ドメチル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）

シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－カルボキシメチルオキシイミノアセタミド〕－4－アセタミドメチル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）

シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メチル－1－メトキシカルボニルエチルオキシイミノ）アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）

シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メチル－1－カルボキシエチルオキシイミノ）アセタミド〕－4－イソプロピル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）

シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メチル－1－カルボキシエチルオキシイミノ）アセタミド〕－4－メトキシカルボニルメチル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）

シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メチル－1－カルボキシエチルオキシイミノ）アセタミド〕－4－メチルカルバモイル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）

参考例79.

2－クロロアセタミド－4－チアゾリル酢酸エチルエステル53．2gをジオキサン510mlと酢酸42．6mlの混液に溶かし、二酸化セレン28．3gを加え110～115℃で4時間加熱撹拌する。冷後黒色

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

の析出物を除き溶液は減圧下濃縮する。残渣を酢酸エチル3 lに溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、続いて水で2回洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後約1 lまで濃縮する。加熱還流して析出物を溶かし、ヘキサン800 mlを加えて冷却すると2－クロロアセタミド－4－チアゾリルグリオキシル酸エチルエステルが黄色針状晶として得られる。酢酸エチル－ヘキサンから再結晶すると融点178－180℃を示す。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3220，3000，1740，1710，1680，1550。

NMR (d_6-DMSO，ppm)：1.31（3H，t，$CH_2\underline{CH_3}$），4.35（2H，q，$\underline{CH_2}CH_3$），4.40（2H，s，$ClCH_2$），8.49（1H，s，S⟩H）。

元素分析値：$C_9H_9ClN_2O_4S$として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	39.07	3.28	10.12
実測値	39.16	3.21	10.13

参考例80

2－クロロアセタミド－4－チアゾリルグリオキシル酸エチルエステル35 gをエタノール646 mlに懸濁し、氷冷，撹拌下に1N水酸化ナトリウム水溶液250 mlを滴下する。滴下終了後室温で1時間撹拌し、減圧下に200 mlまで濃縮する。水200 mlを加えて酢酸エチル400 mlで洗浄する。活性炭を加えて脱色後10％塩酸でpH1．5とすると淡黄色結晶が析出する。沪取し、水，ヘキサンで洗浄後乾燥すると、2－クロロアセタミド－4－チアゾリルグリオキシル酸が得られる。酢酸エチル－ヘキサンから再結晶すると淡黄色プリズム晶となり融点205－210℃（分解）を示す。

BUREAU CMI WIPO INTERNATIONAL

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3450, 3200, 1730-1690, 1680, 1560。

NMR (d_6-DMSO, ppm) : 4.29 (2H, s, $ClCH_2$), 8.30 (1H, s, )。

元素分析値：$C_7H_5ClN_2O_4S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	33.81	2.03	11.27
実測値	33.94	2.04	11.23

参考例81

N-ヒドロキシフタルイミド10gとブロム酢酸メチルエステル9.38gを無水N, N-ジメチルホルムアミド50mlに加え、炭酸カリウム8.5gを加える。2日間室温で撹拌後水400mlに注ぎ、析出結晶を沪取し水，ヘキサン，エーテルで洗浄するとN-メトキシカルボニルメチルオキシフタルイミドが無色針状晶として得られる。

融点 137-142℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1790, 1760, 1730。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.71 (3H, s, $COOCH_3$), 4.8 (2H, s, $NOCH_2$), 7.77 (4H, s, 芳香族プロトン)。

同様にして下記の化合物を合成した。

N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチルオキシ)フタルイミド 融点 158-160℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1785, 1760, 1730。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 4.94 (2H, s, $NOCH_2$), 5.32 (2H, s, $COOCH_2$)。

元素分析値：$C_{17}H_{12}N_2O_7$ として

BUREAU CMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	57.31	3.40	7.86
実測値	57.22	3.32	7.93

参考例82

N-メトキシカルボニルメチルオキシフタルイミド3.5gを塩化メチレン60mlに溶かし、氷冷撹拌下抱水ヒドラジン745mgを加える。室温で2時間撹拌後抱水ヒドラジン149mgを追加し更に2時間撹拌する。析出結晶を沪去し、沪液を希アンモニア水15ml，続いて水15mlで洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、エーテル10mlを加えて不溶物を沪去する。沪液を濃縮するとO-メトキシカルボニルメチルヒドロキシルアミンが淡黄色油状物として得られる。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：3320，2950，1740。

NMR(CDCl$_3$ + d$_6$-DMSO, ppm)：3.73(3H, s, CH_3)，4.2(2H, s, CH_2)，6.07(2H, br. s, NH_2)。

同様にして下記の化合物を合成した。

O-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)ヒドロキシルアミン

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：3325，1760，1720，1600。

NMR(CDCl$_3$, ppm)：4.33(2H, s, $NOCH_2$)

参考例83

参考例80で得られた2-クロロアセタミド-4-チアゾリルグリオキシル酸1.0gを水20mlとテトラヒドロフラン12mlの混液に溶かし、氷冷しながらO-メトキシカルボニルメチルヒドロキシルアミン465mgを加える。1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH5とした後室温で20時間かき混ぜる。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH7と

し、酢酸エチル15mlで2回洗浄する。水層を2N塩酸でpH2とすると結晶が析出する。沪取し水，ヘキサン，エーテルで洗浄すると2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-(Z)-2-メトキシカルボニルメチルオキシイミノ酢酸が無色結晶として得られる。

融点 177-179℃(分解)。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3200, 1750, 1725, 1690。

NMR(d_6-DMSO, ppm): 3.69 (3H, s, $COOCH_3$), 4.39 (2H, s, $ClCH_2$), 4.71 (2H, s, $NOCH_2$), 7.41 (1H, s, ), 12.7 (1H, br. s, NH)。

同様にして下記の化合物を合成した。

2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-(Z)-2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチルオキシイミノ)酢酸

融点 168-170℃(分解)。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3200, 1760, 1710~1680, 1520。

NMR(d_6-DMSO, ppm): 4.34 (2H, s, $ClCH_2$), 4.84 (2H, s, $NOCH_2$), 5.33 (2H, s, $COOCH_2$), 7.48 (1H, s, )。

元素分析値：$C_{16}H_{13}ClN_4O_8S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	42.06	2.87	12.27
実測値	41.95	2.86	12.30

参考例84

2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-(Z)-2-メトキシカルボニルメチルオキシイミノ酢酸810mgを塩化メチレン20ml

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

に懸濁し、氷冷撹拌下に五塩化リン602㎎を加える。氷冷下1時間，室温で30分間撹拌後氷冷下にヘキサン30㎖を加えて生成する結晶を沪取し、ヘキサンで洗浄すると2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-(Z)-2-メトキシカルボニルメチルオキシイミノアセチルクロライド塩酸塩が910㎎得られる。融点 77-80℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3000, 1775, 1740, 1695。

元素分析値：$C_{10}H_9Cl_2N_3O_5S \cdot HCl$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	30.74	2.58	10.76
実測値	30.69	2.46	10.89

同様にして下記の化合物を合成した。

2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-(Z)-2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチルオキシイミノ)アセチルクロライド塩酸塩

融点 158-161℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2940, 1780, 1740, 1680。

元素分析値：$C_{16}H_{12}Cl_2N_4O_7S \cdot HCl$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	37.55	2.56	10.59
実測値	37.61	2.65	10.87

参考例85

シス-3-アミノ-2-オキソアゼチジン-4-カルボン酸メチルエステル280㎎をテトラヒドロフラン5㎖と水5㎖との混液に溶かし、炭酸水素ナトリウム773㎎を加える。氷冷撹拌下2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-(Z)-2-メトキシカルボニルメチル

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

オキシイミノアセチルクロライド塩酸塩910mgを加え、室温で2時間撹拌する。反応液に水を加えて生成する結晶を沪取し、水，ヘキサン，エーテルで洗浄するとシス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシカルボニルメチルオキシイミノアセタミド〕-2-オキソアゼチジン-4-カルボン酸メチルエステル(シン異性体)が得られる。融点 260-265℃(分解)。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3290, 2950, 1780-1730, 1685, 1660。

元素分析値：$C_{15}H_{16}ClN_5O_8S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	39.01	3.49	15.17
実測値	39.00	3.58	15.06

同様にして下記の化合物を合成した。

シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチルオキシイミノ)アセタミド〕-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン(シン異性体)

融点 270-275℃(分解)。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3250, 1760, 1740, 1700, 1675。

元素分析値：$C_{21}H_{19}ClN_6O_{10}S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	43.27	3.29	14.42
実測値	42.85	3.38	14.27

参考例86

p-ニトロベンジルアルコール15.3gを無水エーテル250mlに

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

溶かし、氷冷撹拌下ピリジン８．９０mlを加え、続いてα－ブロムイソブチリルブロマイド２５．３gを５０分間で滴下する。室温で5時間かき混ぜ析出結晶を沪去してエーテルで洗浄する。沪液と洗液を合わせ酢酸エチル１５０mlを加え、希塩酸，水，炭酸水素ナトリウム水溶液，塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル600g，溶出液：クロロホルム－ヘキサン，１：１）で精製するとα－ブロムイソ酪酸ｐ－ニトロベンジルエステルが黄色油状物として２９．６g得られる。本品は冷却放置すると固化する。

IR ν_{max}^{liq} cm^{-1}：1735，1520，1345，1150。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：1.96（6H，s，$2\times CH_3$），5.27（2H，s，$COOCH_2$），7.49，8.13（$2\times 2H$，$2\times d$，芳香族プロトン）。

参考例87

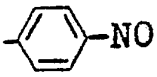
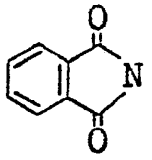
Ｎ－ヒドロキシフタルイミド１４．７gとα－ブロムイソ酪酸ｐ－ニトロベンジルエステル２７．２gを無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド７５mlに溶かす。炭酸カリウム１２．４gを加え室温でかき混ぜる。1時間後橙色固形物が析出し撹拌が困難になつたため無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド７５mlを追加する。室温で２４時間かき混ぜた後減圧下に半量位まで濃縮する。残留物は氷冷下かき混ぜながら水７００mlに加え３０分間かき混ぜる。析出結晶を沪取し水で洗浄する。結晶を塩化メチレン５００mlに溶かし水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、固化した残渣をエーテルと石油エーテルの混液（１：１）および少量のエーテルで洗浄すると、Ｎ－〔１－メチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシ〕フタルイミドが無

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

色結晶として27.0g得られる。

融点 145-146℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1790，1740，1725，1520，1345。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.61（6H，s，2×CH_3），5.28（2H，s，$NOCH_2$），7.59，8.10（2×2H，2×d，），7.75（4H，s，）。

元素分析値：$C_{19}H_{16}N_2O_7$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	59.38	4.20	7.29
実測値	59.14	4.27	7.26

参考例88

N-〔1-メチル-1-（p-ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシ〕フタルイミド7.68gを塩化メチレン80mlに溶かし、氷冷撹拌下抱水ヒドラジン0.97mlを加える。室温で2時間撹拌後抱水ヒドラジン0.97mlを追加し更に3時間かき混ぜる。析出結晶を沪去し塩化メチレンで洗浄する。沪液と洗液を合わせ、希アンモニア水および水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル300g，溶出液：酢酸エチル-ヘキサン，1：1）で精製するとO-〔1-メチル-1-（p-ニトロベンジルオキシカルボニル）エチル〕ヒドロキシルアミンが黄色油状物として4.58g得られる。本品は冷却すると固化する。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3310，3250，2980，2930，1740，1535，1350。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

NMR（$CDCl_3$，ppm）：1.46（6H，s，2×CH_3），5.26（2H，s，$COOCH_2$），5.33（2H，br.s，NH_2），7.48，8.17（2×2H，2×d，芳香族プロトン）。

参考例89

2－クロロアセタミド－4－チアゾリルグリオキシル酸1.49gを水30mlとテトラヒドロフラン18mlの混液に溶かし、氷冷撹拌下O－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチル〕ヒドロキシルアミン1.83gを加え、1N水酸化ナトリウム水溶液でpH 5.0に調整する。室温で12時間かき混ぜた後炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7.0にし、減圧下にテトラヒドロフランを留去する。残留水溶液はエーテルで洗浄後希塩酸でpH 2とし酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し残留物をエーテルに溶かして2倍量の石油エーテルに注ぎ、析出する粉末を沪取すると、2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕酢酸が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1740，1695，1540，1520，1345。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：1.61（6H，s，2×CH_3），4.29（2H，s，$ClCH_2$），5.23（2H，s，$NOCH_2$），7.26（1H，s，），7.43，8.05（2×2H，2×d，芳香族プロトン）。

参考例90

2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

イミノ〕酢酸1.445gを塩化メチレン15mlに溶かし、氷冷撹拌下五塩化リン686mgを加える。氷冷下30分間かき混ぜた後ヘキサン45mlを加え、析出結晶を沪取してヘキサンで洗浄すると、2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－(Z)－2－〔1－メチル－1－(p－ニトロベンジルオキシカルボニル)エチルオキシイミノ〕アセチルクロライド塩酸塩が得られる。

融点 79－82℃

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 2998, 1775, 1715, 1565, 1520, 1340, 1140。

元素分析値：$C_{18}H_{17}Cl_3N_4O_7S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	40.05	3.17	10.38
実測値	39.80	3.31	10.30

参考例91

参考例2で得られたシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル417mgをエタノール20mlに懸濁し、5%パラジウム炭素200mgを加える。水素雰囲気下に室温で30分間かき混ぜた後触媒を沪去し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物を水15mlとテトラヒドロフラン15mlとの混液に溶かし、氷冷撹拌下炭酸水素ナトリウム336mgおよび2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－(Z)－2－〔1－メチル－1－(p－ニトロベンジルオキシカルボニル)エチルオキシイミノ〕アセチルクロライド塩酸塩972mgを加える。30分間撹拌後反応液を酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液で抽出する。抽出液は炭酸水素ナトリウム水溶液，食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去

BUREAU OMPI WIPO

し、固化した残留物をエーテルと酢酸エチルの混液（５：１），ついでエーテルで洗浄するとシス－３－｛２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－〔１－メチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド｝－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン（シン異性体）が無色結晶として得られる。

融点　１９８－２０２℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３３６０，１７７０，１７４５，１６９０，１５２５，１３５０。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：１．５２（６Ｈ，ｓ，２×CH_3），３．６３（３Ｈ，ｓ，$COOCH_3$），４．３４（２Ｈ，ｓ，$ClCH_2$），４．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，C_4－Ｈ），５．２９（２Ｈ，ｓ，$COOCH_2$），５．４８（１Ｈ，ｄ．ｄ，Ｊ＝６，９Ｈｚ，C_3－Ｈ），７．２３（１Ｈ，ｓ，）。

実施例７１

実施例１０と同様にして、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－アリルオキシイミノアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３２５０，１７８０，１７５０，１６８０，１０５５。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：３．６０（３Ｈ，ｓ，$COOCH_3$），４．３２（２Ｈ，ｓ，$ClCH_2$），４．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，C_4－Ｈ），７．２７（１Ｈ，ｓ，），９．４９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，C_3－ＮＨ）。

元素分析値：$C_{15}H_{15}ClN_5NaO_9S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ として

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	32.23	3.25	12.53
実測値	32.42	3.30	12.59

実施例72

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-アリルオキシイミノアセタミド〕-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3325, 1790-1740, 1670, 1050。

NMR(d_6-DMSO, ppm): 3.60(3H, s, $COOCH_3$), 4.4-4.7(3H, m, $CH_2CH=\underline{CH_2}$ と C_4-H), 5.0-5.5(3H, m, $\underline{CH_2}CH=CH_2$ と C_3-H), 5.7-6.2(1H, m, $CH_2\underline{CH}=CH_2$), 6.56(1H, s, ), 7.12(2H, br. s, NH_2), 9.39(1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値: $C_{13}H_{14}N_5NaO_8S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	32.36	3.55	14.52
実測値	32.47	3.75	14.46

実施例73

実施例24で得られたトランス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)50㎎を水2㎖に溶かし、氷水冷却下かき混ぜながらモノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム15㎎を加え室温で30分間かき混ぜ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

る。モノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム１５㎎を追加し３０分間かき混ぜる。反応液を沪過し、沪液をエーテルで洗浄する。水層をアンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、トランス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3.70（3H，s，$COOCH_3$），3.85（3H，s，$NOCH_3$），4.10（1H，d，J＝2Hz，C_4－H），4.77（1H，d.d，J=2，9Hz，C_3－H），6.70（1H，s，），7.20（2H，br.s，NH_2），9.47（1H，d，J＝9Hz，C_3－NH）。

実施例74

実施例１０と同様にして、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－クロロメチル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1670，1550，1270，1055。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：3.89（3H，s，$NOCH_3$），4.34（2H，s，$ClCH_2$），5.28（1H，d.d，J=6，9Hz，C_3－H），7.38（1H，s，），9.37（1H，d，J＝9Hz，C_3－NH），12.90（1H，br.s，$ClCH_2CONH$）。

実施例75

実施例１１と同様にして、シス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－クロロメチル－２－

BUREAU OMPI INTERNATIONAL

オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1770, 1660, 1610, 1530, 1270, 1050。

元素分析値：$C_{10}H_{11}ClN_5NaO_6S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	26.35	3.32	15.36
実測値	26.31	3.18	15.33

実施例76

実施例10と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-メチルスルホニルオキシメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1770, 1670, 1560, 1350, 1275, 1175, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.10 (3H, s, SO_2CH_3), 3.90 (3H, s, $NOCH_3$), 4.35 (2H, s, $ClCH_2$), 5.33 (1H, d.d, J=5, 9Hz, C_3-H), 7.41 (1H, s, ), 9.42 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH), 12.91 (1H, br.s, $ClCH_2CO\underline{NH}$)。

元素分析値：$C_{13}H_{15}ClN_5NaO_{10}S_3 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	26.28	3.24	11.83
実測値	26.54	3.26	11.72

実施例77

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チア

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メチルスルホニルオキシメチル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1670，1620，1535，1350，1280，1175，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.10（3H，s，SO_2CH_3），3.86（3H，s，$NOCH_3$），5.28（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3-H），6.74（1H，s，），9.30（1H，d，J=9Hz，C_3-NH）。

元素分析値：$C_{11}H_{14}N_5NaO_9S_3 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	25.63	3.52	13.59
実測値	25.64	3.41	13.56

実施例78

実施例10と同様にして、シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－アジドメチル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2110，1765，1650，1550，1260，1045。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.65－3.80（2H，m，CH_2N_3），3.92（3H，s，$NOCH_3$），4.25（2H，s，$ClCH_2$），5.24（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3-H），7.44（1H，s，），9.33（1H，d，J=9Hz，C_3-NH）。

元素分析値：$C_{12}H_{12}ClN_8NaO_7S_2 \cdot 2H_2O$ として

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	26.75	2.99	20.79
実測値	26.59	2.90	20.80

実施例79

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-アジドメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 2110, 1765, 1660, 1530, 1270, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.60-3.85 (2H, m, CH_2N_3), 3.87 (3H, s, $NOCH_3$), 5.20 (1H, d.d, J=5.9Hz, C_3-H), 6.75 (1H, s, ), 7.16 (2H, br.s, NH_2), 9.22 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値: $C_{10}H_{11}N_8NaO_6S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	25.98	3.27	24.23
実測値	26.11	3.41	24.34

実施例80

実施例3と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-ベンゾイルオキシメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3250, 1770, 1720-1660, 1545, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.69 (3H, s, $NOCH_3$), 4.35

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

(2H, s, $ClCH_2$), 5.32 (1H, d.d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.35 (1H, s, ).

元素分析値：$C_{19}H_{17}ClN_5NaO_8S_2 \cdot 3H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	36.81	3.74	11.30
実測値	36.92	3.63	11.38

実施例81

実施例4と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-ベンゾイルオキシメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3300, 1770, 1710, 1665, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.67 (3H, s, $NOCH_3$), 5.28 (1H, d.d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.62 (1H, s, ), 7.12 (2H, br.s, NH_2), 9.38 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{17}H_{16}N_5NaO_8S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	38.34	3.60	13.15
実測値	38.23	3.53	13.15

実施例82

実施例1と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-アセチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3420，1760，1650，1540，1265。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：2.30（3H，s，$COCH_3$），3.85（3H，s，$NOCH_3$），4.34（2H，s，$ClCH_2$），4.40（1H，d，J=5Hz，C_4-H），5.18（1H，d.d，J=5，10Hz，C_3-H），7.40（1H，s，）。

実施例83

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-（2-アミノ-4-チアゾリル）-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-アセチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，1760，1660，1535，1260，1050。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：2.30（3H，s，$COCH_3$），3.81（3H，s，$NOCH_3$），4.40（1H，d，J=5Hz，C_4-H），5.26（1H，t，C_3-H），6.64（1H，s，）。

実施例84

シス-3-〔2-（2-クロロアセタミド-4-チアゾリル）-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-ヒドロキシメチル-2-オキソアゼチジン（シン異性体）172㎎をN，N-ジメチルホルムアミド2㎖に溶かし、無水硫酸-ピリジンコンプレックス318㎎を加えて室温でかき混ぜる。24時間後無水硫酸-ピリジンコンプレックス159㎎を追加し、更に106時間かき混ぜる。反応液にエーテルを加えるとアメ状物が析出する。エーテル層を捨て新たにエーテルを加えて不溶物を洗浄する。同様の操作をもう一度繰り返した後エーテル層を捨て不溶物を水

BUREAU OMPI WIPO

20 mlに溶かす。ダウエックス50W Na型樹脂40 mlを加えて室温で2時間かき混ぜた後樹脂を沪去する。沪液を減圧下濃縮し、残留物をアンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、シス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－スルホナートオキシメチル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ジナトリウム(シン異性体)が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1765, 1665, 1545, 1275, 1240, 1055, 1030。

NMR (d_6－DMSO, ppm): 3.90 (3H, s, $NOCH_3$), 4.35 (2H, s, $ClCH_2$), 5.23 (1H, d.d, J=4.5, 9Hz, C_3－H), 7.66 (1H, s, ), 9.38 (1H, d, J=9Hz, C_3－NH)。

元素分析値：$C_{12}H_{12}ClN_5Na_2O_{11}S \cdot 4H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	22.11	3.09	10.74
実測値	22.25	2.92	10.47

実施例85

実施例1と同様にして、シス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－クロロアセトキシメチル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3400, 1760, 1670, 1050。

NMR (d_6－DMSO, ppm): 3.80 (3H, s, $NOCH_3$), 5.23 (1H, d.d, J=5, 9Hz, C_3－H), 7.43 (1H, s, ),

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

9.34(1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

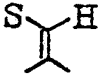
元素分析値：$C_{14}H_{14}Cl_2N_5NaO_9S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	28.48	2.73	11.86
実測値	28.49	2.77	11.84

実施例86

シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-クロロアセトキシメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)70㎎を水2㎖に溶かし、氷冷下かき混ぜながらモノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム39㎎を加え室温で1時間かき混ぜる。モノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム10㎎を追加し30分間かき混ぜる。反応液を沪過し、沪液をエーテルで洗浄する。水層をアンバーライトXAD-Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-ヒドロキシメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3400, 1760, 1660, 1050。

NMR(d_6-DMSO, ppm): 5.15(1H, d.d, J=5, 9Hz, C_3-H), 6.90(1H, s, ), 7.60(2H, br. s, NH_2), 9.07(1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{10}H_{12}N_5NaO_7S_2 \cdot 2H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	27.33	3.21	15.94
実測値	27.16	3.44	15.70

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

実施例87

実施例31と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(2-メチルスルホニルエトキシカルボニルアミノメチル)-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1770, 1690, 1550, 1275, 1050。

NMR(d_6-DMSO, ppm): 3.97(3H, s, SO_2CH_3), 3.44(2H, t, J=6Hz, CH_2SO_2), 3.93(3H, s, $NOCH_3$), 4.34(2H, t, J=6Hz, $COOCH_2$), 4.37(2H, s, $ClCH_2$), 5.21(1H, d.d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.51(1H, s, ), 9.48(1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値: $C_{16}H_{20}ClN_6NaO_{11}S_3 \cdot 3H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	28.22	3.85	12.34
実測値	28.34	3.63	12.10

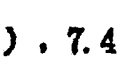
実施例88

実施例10と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-トリフルオロアセチルアミノメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1770, 1710, 1670, 1550, 1270, 1050。

NMR(d_6-DMSO, ppm): 3.91(3H, s, $NOCH_3$), 4.36

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

(2H, s, $ClCH_2$), 5.28 (1H, d.d, J=6, 9Hz, C_3-H), 7.49 (1H, s, ), 9.46 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{14}H_{13}ClF_3N_6NaO_8S_2 \cdot 3H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	26.82	3.05	13.41
実測値	26.63	2.85	13.22

実施例89

実施例11と同様にして、シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-トリフルオロアセチルアミノメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1770, 1720, 1670, 1530, 1050。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.85 (3H, s, $NOCH_3$), 5.17 (1H, d.d, J=6, 9Hz, C_3-H), 6.80 (1H, s, ), 7.12 (2H, br.s, NH_2), 9.35 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{12}H_{12}F_3N_6NaO_7S_2 \cdot 3H_2O$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	26.19	3.30	15.27
実測値	26.30	3.07	15.05

実施例90

シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(p-ニトロベンジルオキシカルボ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ニルアミノメチル）－2－オキソアゼチジン（シン異性体）４１６㎎をN，N－ジメチルホルムアミド3.5㎖に溶かし、無水硫酸－ピリジンコンプレックス２３９㎎を加えて室温で４８時間かき混ぜる。無水硫酸－ピリジンコンプレックス１１９㎎を追加しさらに７２時間かき混ぜる。反応液にエーテル５５㎖を加えるとアメ状物が析出する。上澄みのエーテル層を捨て新たにエーテルを加えて不溶物を洗浄する。この操作をさらにもう1回くり返した後エーテル層を捨て、不溶のアメ状物を水５０㎖に懸濁し、ダウエックス５０W Na型樹脂２５㎖を加えて室温で2時間かき混ぜる。樹脂を沪去し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物をアンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると無色粉末４０４㎎が得られる。本品を水１５㎖に溶かし、氷冷下かき混ぜながらモノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム８７㎎を加える。室温で1時間かき混ぜた後水5㎖，テトラヒドロフラン5㎖およびモノメチルジチオカルバミン酸ナトリウム８７㎎を加えて更に1時間かき混ぜる。反応液は酢酸エチルで洗浄後アンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥するとシス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－（p－ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル）－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1765，1710，1660，1615，1260，1050。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：3.87（3H，s，$NOCH_3$），5.20（2H，s，$COO\underline{CH_2}$），6.83（1H，s，）。

元素分析値：$C_{18}H_{18}N_7NaO_{10}S_2 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ として

C(%)　　H(%)　　N(%)

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	34.62	3.72	15.70
実測値	34.53	3.52	15.70

実施例91

シス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウム(シン異性体)203mgを水15mlとテトラヒドロフラン15mlの混液に溶かし、10%パラジウム炭素190mgを加えて水素雰囲気下に室温で3時間かき混ぜる。触媒を沪去し、沪液は酢酸エチルで洗浄後減圧下に濃縮する。残留物をアンバーライトXAD-IIカラムクロマトグラフィーで精製した後凍結乾燥すると無色粉末が得られる。本品をセファデックスLH-20カラムクロマトグラフィーで再精製し凍結乾燥するとシス-3-〔2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-アミノメチル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸(シン異性体)が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1770, 1660, 1620, 1530, 1275, 1050。

NMR(d_6-DMSO, ppm): 3.88(3H, s, $NOCH_3$), 6.84(1H, s, )。

元素分析値: $C_{10}H_{14}N_6O_6S_2 \cdot 2H_2O$として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	28.98	4.38	20.28
実測値	29.29	4.31	20.19

実施例92

実施例27と同様にして、シス-3-〔D-2-(4-エチル-2,

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド）－2－フエニルアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムのβ型およびα型を得た。

β型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1710，1675，1510，1280，1055。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：1.10（3H，t，J=7Hz，N－CH_2 $\underline{CH_3}$），3.10（3H，s，$COOCH_3$），4.37（1H，d，J=6Hz，C_4－H），5.31（1H，d．d，J=6，9Hz，C_3－H），5.55（1H，d，J=7Hz，Ph$\underline{CH}$），7.38（5H，s，Ph－），9.28（1H，d，J=9Hz，C_3－NH），9.82（1H，d，J=7Hz，Ph$\underline{CH}$NH）。

元素分析値：$C_{20}H_{28}N_5NaO_{13}S \cdot 3H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	39.94	4.69	11.74
実測値	40.08	4.53	11.53

α型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1780，1710，1675，1510，1270，1055。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：1.10（3H，t，J=6Hz，N－CH_2 $\underline{CH_3}$），3.59（3H，s，$COOCH_3$），4.47（1H，d，J=6Hz，C_4－H），5.15（1H，d．d，J=6，9Hz，C_3－H），5.48（1H，d，J=7Hz，Ph$\underline{CH}$），7.40（5H，br．s，Ph－），9.38（1H，d，J=9Hz，C_3－NH），9.74（1H，d，J=7Hz，Ph$\underline{CH}$NH）。

元素分析値：$C_{20}H_{28}N_5NaO_{13}S \cdot 3H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

計算値	39.94	4.69	11.74
実測値	40.21	4.42	11.61

実施例93

実施例27と同様にして、シス－3－〔D－2－(4－エチル－2，3－ジオキソ－1－ピペラジンカルボキサミド)－2－フエニルアセタミド〕－4－アセトキシメチル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムのβ型およびα型を得た。

β型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1705，1665，1500，1240，1045。

NMR (d_6－DMSO，ppm)：1.10(3H，t，J=8Hz，$CH_2\underline{CH_3}$)，1.58(3H，s，$COCH_3$)，5.14(1H，d.d，J=5，9Hz，C_3－H)，5.50(1H，d，J=7Hz，Ph$\underline{CH}$)，9.28(1H，d，J=9Hz，C_3－NH)。

α型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1710，1670，1505，1240，1050。

NMR (d_6－DMSO，ppm)：1.11(3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$)，1.86(3H，s，$COCH_3$)，4.98(1H，d.d，J=5，9Hz，C_3－H)，5.40(1H，d，J=7Hz，Ph$\underline{CH}$)，9.22(1H，d，J=9Hz，C_3－NH)。

実施例94

実施例27と同様にして、シス－3－{D－2－〔3－(フラン－2－アルドイミノ)－2－オキソ－1－イミダゾリジンカルボキサミド〕－2－フエニルアセタミド}－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムのβ型およびα型を得た。

β型

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1725，1665，1415，1275，1240。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.10（3H，s，$COOCH_3$），3.76（4H，s，NCH_2CH_2N），4.35（1H，d，J=6Hz，C_4-H），5.32（1H，d.d，J=6，9Hz，C_3-H），5.55（1H，d，J=6Hz，PhCH），9.05（1H，d，J=6Hz，PhCHNH），9.25（1H，d，J=9Hz，C_3-NH）。

α型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1725，1415，1275，1240。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.61（3H，s，$COOCH_3$），3.78（4H，s，NCH_2CH_2N），4.46（1H，d，J=6Hz，C_4-H），5.12（1H，d.d，J=6，9Hz，C_3-H），5.47（1H，d，J=7Hz，PhCH），8.97（1H，d，J=7Hz，PhCHNH），9.32（1H，d，J=9Hz，C_3-NH）。

実施例95

実施例27と同様にして、シス-3-{D-2-〔3-（チオフエン-2-アルドイミノ）-2-オキソ-1-イミダゾリジンカルボキサミド〕-2-フエニルアセタミド}-4-メトキシカルボニル-2-オキソアゼチジン-1-スルホン酸ナトリウムのβ型およびα型を得た。

β型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1735，1660，1530，1405，1270，1235。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：3.11（3H，s，$COOCH_3$），3.80（4H，s，NCH_2CH_2N），4.33（1H，d，J=6Hz，C_4-H），5.30（1H，d.d，J=6，9Hz，C_3-H），5.55（1H，d，J=7Hz，PhCH），8.11（1H，s，N=CH），9.07（1H，d，J=7Hz，PhCHNH），9.22(1H，

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

d, J=9Hz, C_3－NH)。

α型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1765, 1740, 1680, 1535, 1405, 1270, 1240。

NMR (d_6－DMSO, ppm)：3.62 (3H, s, $COOCH_3$), 3.80 (4H, s, NCH_2CH_2N), 4.45 (1H, d, J=6Hz, C_4－H), 5.11 (1H, d. d, J=6, 9Hz, C_3－H), 5.47 (1H, d, J=7Hz, PhCH), 8.10 (1H, s, N=CH)。

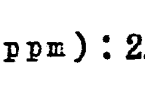
実施例96

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル0.8gから、参考例3と同様にして調製した3－アミノ体を塩化メチレン10mlに溶かし、氷冷撹拌下トリエチルアミン0.4mlを加え、続いて2－(2－メチル－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセチルクロライド0.6gの塩化メチレン溶液を滴下する。氷冷下20分、室温で1.5時間撹拌後反応液に水を加え塩化メチレン層を分取する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去する。残留物を－10℃に冷却し、無水硫酸－N, N－ジメチルホルムアミドコンプレックスの溶液(1.58M)1.75mlを加え密栓して5℃で3日間放置する。反応液にピリジン0.29mlを加えた後エーテル100ml中に加え、撹拌後上澄みを捨てる。残渣を水2mlに溶かし、ダウエックス50WNa型樹脂30mlを加えて室温で30分間かき混ぜる。樹脂を沪去し、沪液を20mlまで濃縮した後アンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフィーで精製し、続いて凍結乾燥するとシス－3－〔2－(2－メチル－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン[illegible]

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL
BAD ORIGINAL

ウム（シン異性体）が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3425，1770，1750，1275，1050。

NMR（D_2O，ppm）：2.72（3H，s，），3.81（3H，s，$COOCH_3$），4.05（3H，s，$NOCH_3$），5.04（1H，d，J=6Hz，C_4－H），5.75（1H，d，J=6Hz，C_3－H），7.68（1H，s，）。

元素分析値：$C_{12}H_{13}N_4NaO_8S_2 \cdot 2H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	31.03	3.69	12.06
実測値	31.10	3.48	11.94

実施例97

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－ジエチルホスホノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル499㎎を－10℃に冷却し、無水硫酸－N，N－ジメチルホルムアミドコンプレックスの溶液（1.58M）1.9㎖を加え密栓して5℃で3日間放置する。反応液にピリジン0.32㎖を加えた後エーテル100㎖中に加え、撹拌後上澄みを捨てる。残渣を水20㎖に溶かしダウエックス50WNa型樹脂15㎖を加えて室温で30分間かき混ぜる。樹脂を沪去し、沪液を20㎖まで濃縮した後アンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製し、続いて凍結乾燥するとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－ジエチルホスホノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3450，1770，1750，1670，1540，1260，1230，1050。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

元素分析値：$C_{16}H_{21}ClN_4NaO_{11}PS_2 \cdot 2H_2O$として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	30.26	3.34	8.82
実測値	30.19	3.64	8.72

実施例98

実施例11と同様にして、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－ジエチルホスホノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムを得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，1775，1750，1670，1510，1270，1230，1045。

元素分析値：$C_{14}H_{20}N_4NaO_{10}PS_2 \cdot 2H_2O$として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	30.11	4.33	10.03
実測値	30.39	4.14	10.20

実施例99

実施例97と同様にして、シス－3－(2－トリエチルシリルエチルカルボキサミド)－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウムを得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3450，1775，1745，1660，1540，1260，1250，1055。

NMR (d_6-DMSO, ppm)：3.61 (3H, s, $COOCH_3$), 4.41 (1H, d, J=6Hz, C_4-H), 5.24 (1H, d.d, J=6, 9Hz, C_3-H), 8.59 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{14}H_{25}N_2NaO_7SS;\cdot H_2O$として

	C (%)	H (%)	N (%)

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	38.69	6.26	6.45
実測値	38.71	6.18	6.36

実施例100

実施例97と同様にして、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－(2－フエニルエチル)－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3450，1750，1660，1540，1260，1045。

NMR(d_6-DMSO+D_2O, ppm)：3.82(1H, s, $NOCH_3$)，4.38(2H, s, $ClCH_2$)，5.32(1H, d, J=6Hz, C_3-H)，7.34(5H, s, Ph-)，7.42(1H, s, )。

元素分析値：$C_{19}H_{19}ClN_5NaO_7S_2 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	37.10	4.26	11.39
実測値	37.00	3.97	11.64

実施例101

実施例11と同様にして、シス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－(2－フエニルエチル)－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3425，1750，1660，1610，1520，1240，1050。

NMR(d_6-DMSO, ppm)：3.64(3H, s, $NOCH_3$)，5.15(1H, d.d, J=6, 9Hz, C_3-H)，6.66(1H, s,)，7.10(2H

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

br,s,NH_2),9.34(1H,d,J=9Hz,C_3-NH)。

元素分析値：$C_{17}H_{18}N_5NaO_6S_2 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	39.22	4.45	13.46
実測値	39.55	4.21	13.47

実施例102

実施例97と同様にして、シス－3－〔2－(2－ヒドロキシ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3450,1770,1750,1660,1530,1440,1250,1050。

NMR(d_6-DMSO,ppm)：3.61(3H,s,$COOCH_3$),3.87(3H,s,$NOCH_3$),4.50(1H,d,C_4-H),5.38(1H,C_3-H),6.33(1H,s,),9.60(1H,C_3-NH)。

元素分析値：$C_{11}H_{11}N_4NaO_9S_2 \cdot 2H_2O$として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	28.32	3.24	12.01
実測値	28.55	3.25	12.40

実施例103

実施例10と同様にして下記の化合物を得た。

シス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－エトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム

シン異性体

BUREAU OMPI WHO INTERNATIONAL

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：3350，1770，1670，1610，1050。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：1.19（3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$），3.86（3H，s，$NOCH_3$），4.07（2H，q，J=7Hz，$\underline{CH_2}CH_3$），4.36（2H，s，$ClCH_2$），4.46（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.40（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3－H），7.28（1H，s，），9.44（1H，d，J=9Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{14}H_{15}ClN_5NaO_9S_2 \cdot 2H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	30.24	3.44	12.59
実測値	30.40	3.49	12.42

アンチ異性体

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：3300，1760，1660，1050。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：1.20（3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$），3.96（3H，s，$NOCH_3$），4.16（2H，q，J=7Hz，$\underline{CH_2}CH_3$），4.33（2H，s，$ClCH_2$），4.47（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.42（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3－H），8.00（1H，s，），9.12（1H，d，J=9Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{14}H_{15}ClN_5NaO_9S_2 \cdot 3H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	29.29	3.68	12.20
実測値	29.06	3.48	11.87

実施例104

実施例11と同様にして下記の化合物を得た。

シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシイ

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ミノアセタミド〕－4－エトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム

シン異性体

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3450，3250，1780，1730，1670。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：1.18（3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$），3.80（3H，s，$NOCH_3$），4.04（2H，q，J=7Hz，$\underline{CH_2}CH_3$），4.43（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.36（1H，d．d，J=5，9Hz，C_3－H），6.57（1H，s，），7.12（2H，br．s，NH_2），9.32（1H，d，J=9Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{12}H_{14}N_5NaO_8S_2 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	29.50	3.92	14.33
実測値	29.39	3.71	14.09

アンチ異性体

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3300，1770，1720，1660。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：1.18（3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$），3.90（3H，s，$NOCH_3$），4.15（2H，q，J=7Hz，$\underline{CH_2}CH_3$），4.43（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.36（1H，d．d，J=5，9Hz，C_3－H），7.06（2H，br．s，NH_2），7.36（1H，s，），9.02（1H，d，J=9Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{12}H_{14}N_5NaO_8S_2 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	29.50	3.92	14.33
実測値	29.84	3.88	14.17

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

実施例１０５

実施例１と同様にして、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－フエニルカルバモイル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３４５０，３２５０，１７７０，１６８０，１０５０。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：3.67（3H，s，$NOCH_3$），4.30（2H，s，$ClCH_2$），4.60（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.4（1H，d. d，J=5，9Hz，C_3－H）。

実施例１０６

実施例１１と同様にして、シス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－フエニルカルバモイル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３３００，１７７０，１６８０，１０５０。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：3.66（3H，s，$NOCH_3$），4.55（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.36（1H，d. d，J=5，9Hz，C_3－H），6.64（1H，s，），6.9－7.7（5H，m，Ph－），9.23（1H，d，J=9Hz，C_3－NH），9.95（1H，br. s，CONHPh）。

実施例１０７

実施例１０と同様にして、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－エトキシカルボニルメチルオキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1780，1765，1740，1670，1550，1280，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.19（3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$），3.85（3H，s，$NOCH_3$），4.11（2H，q，J=7Hz，$\underline{CH_2}CH_3$），4.36（2H，s，$ClCH_2$），4.63（1H，d，J=6Hz，C_4-H），4.64（2H，q，J=15Hz，OCH_2CO），5.52（1H，d.d，J=6，9Hz，C_3-H），7.31（1H，s，），9.23（1H，d，J=9Hz，C_3-NH）。

元素分析値：$C_{16}H_{17}ClN_5NaO_{11}S_2 \cdot 2H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	31.30	3.45	11.41
実測値	31.18	3.22	11.44

実施例108

実施例11と同様にして、シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－エトキシカルボニルメチルオキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1750，1670，1535，1280，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.20（3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$），3.80（3H，s，$NOCH_3$），4.12（2H，q，J=7Hz，$\underline{CH_2}CH_3$），4.60（1H，d，J=6Hz，C_4-H），4.64（2H，q，J=15Hz，OCH_2CO），5.48（1H，d.d，J=6，9Hz，C_3-H），6.59（1H，s，），7.12（2H，br.s，NH_2）。

元素分析値：$C_{14}H_{16}N_5NaO_{10}S_2 \cdot 2H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	31.29	3.75	13.03
実測値	31.38	3.65	12.95

実施例109

トランス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－アセトキシメチル－2－オキソアゼチジン(シン異性体)630mgを無水N,N－ジメチルホルムアミド3mlに溶かす。－78℃に冷却して無水硫酸－N,N－ジメチルホルムアミドコンプレックス溶液(1.69M)2.68mlを加え4℃に12時間放置する。0℃にてピリジン358mgを加えついでエーテル40mlを加える。上澄みを捨て沈澱物をエーテル30mlで3回洗浄する。エーテルを捨て、水10mlとダウエックス50WNa型樹脂20mlを加えて2時間撹拌する。樹脂を沪去し、沪液を濃縮後アンバーライトXAD－II カラムクロマトグラフイーで精製するとトランス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－アセトキシメチル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3450，1765，1730，1640，1540，1250，1040。

NMR(d_6-DMSO，ppm)：2.04(3H，s，$COCH_3$)，3.90(3H，s，$NOCH_3$)，4.35(2H，s，$ClCH_2$)，4.77(1H，d.d，J=3，8Hz，C_3－H)，7.39(1H，s，)，9.45(1H，d，J=8Hz，C_3－NH)。

元素分析値：$C_{14}H_{15}ClN_5NaO_9S_2 \cdot H_2O$として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	31.26	3.19	13.02

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	31.60	3.41	12.91

実施例１１０

実施例１１と同様にして、トランス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－アセトキシメチル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3420，1765，1730，1660，1530，1245，1050。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：2.01（3H，s，$COCH_3$），3.83（3H，s，$NOCH_3$），4.76（1H，d.d，J=3，8Hz，C_3－H），6.70（1H，s，），7.16（1H，br.s，NH_2），9.30（1H，d，J=8Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{12}H_{14}N_5NaO_8S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	30.64	3.64	14.89
実測値	30.66	3.65	14.94

実施例１１１

実施例１０９と同様にして、トランス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－メチル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3420，1760，1660，1560，1270，1050，1030。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：1.44（3H，d，J=6Hz，C_4－CH_3），3.90（3H，s，$NOCH_3$），4.33（2H，s，$ClCH_2$），4.41（1H，d.d，

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

J=3,8Hz,C_3－H),7.40(1H,s, ),9.38(1H,d,
J=8Hz,C_3－NH)。

元素分析値：$C_{12}H_{13}ClN_5NaS_2O_7 \cdot 2H_2O$として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	28.94	3.44	14.07
実測値	29.11	3.48	14.06

実施例112

実施例2で得られたシス－3－〔2－(2－アミノ－4－チアゾリル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)の凍結乾燥品300㎎を水3㎖に溶かし、しばらくかき混ぜると白濁して結晶が析出してくる。一夜冷却下に放置した後エタノール10㎖を加えてさらに3時間冷却する。析出結晶を沪取し乾燥すると上記化合物のモノハイドレートが融点235－245℃(分解)の無色結晶として241㎎得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1785,1750,1690。

元素分析値：$C_{11}H_{12}N_5NaO_8S_2 \cdot H_2O$として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	29.53	3.15	15.66
実測値	29.48	3.13	15.54

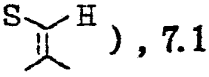
実施例113

シス－3－〔2－(2－アミノチアゾール－4－イル)－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホン酸ナトリウム(シン異性体)86㎎を1N－塩酸3㎖に溶解し氷冷かきまぜておき、この溶液に亜鉛末500㎎を一挙に加える。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

5分間撹拌後、反応液を沪過し沪液をアンバーライトＸＡＤ－Ⅱのカラムクロマトに付し水で展開する。所望の生成物を含む分画液を集めて凍結乾燥すると、シス－3－〔ＤＬ－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－アンモニオアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホナートが得られる。

ＩＲ ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：3400，1775，1750，1690。

ＮＭＲ（d_6－DMSO，ppm）：3.44&3.66（3H，各s，$COOCH_3$），4.44&4.47（1H，各d，J=5Hz，C_4－H），4.67&4.77（1H，各s，－CHCO），5.40&5.26（1H，各dd，J=5および9Hz，C_3－H），6.54&6.60（1H，各s，），7.10&7.15（2H，各br. s，NH_2），8.7－9.4（1H，br.，CONH）。

実施例１１４

実施例１１３を、亜鉛末還元の反応を行ない、反応沪過液が得られた所まで繰り返す。この沪液にシアン酸ナトリウム５００㎎を加え、４５℃に加温し３０分かきまぜる。反応液を氷冷し１Ｎ－塩酸でpH1とし、ついで１Ｎ－炭酸水素ナトリウムでpH７とし、アンバーライトＸＡＤ－ⅡつづいてセファデックスＬＨ－２０のカラムクロマトに順次付し水で展開する。所望の生成物を含む分画液を集めて凍結乾燥すると、シス－3－〔ＤＬ－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－カルバモイルアミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

ＩＲ ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：3350，1770，1670，1620。

ＮＭＲ（d_6－DMSO，ppm）：3.48&3.62（3H，各s，$COOCH_3$），4.36&4.40（1H，各d，J=5Hz，C_4－H），5.0～5.5（2H，m，－CHCON&C_3－H），5.66（2H，br. s，$CONH_2$），6.32&6.34（1H，各

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

s, ), 6.86 (2H, br. s, NH_2)。

実施例１１５

シス－３－〔ＤＬ－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－アンモニオアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－アゼチジノン－１－スルホナート６０㎎、ジイソプロピルエチルアミン４５㎎，ジクロルメタン１㎖およびアセトン３㎖からなる混液を氷冷かきまぜておき、これに１－クロロホルミル－２，３－ジオキソ－４－エチル－１，４－ピペラジン７７μℓつづいて水１㎖を加える。３０分間激しく撹拌後、減圧下に有機溶媒を留去し残留物をアンバーライトＩＲ－１２０（Na型）ついでアンバーライトＸＡＤ－２ついでセファデックスＬＨ－２０のカラムクロマトで順次水にて展開する。所望の生成物を含む分画液を集めて凍結乾燥すると、シス－３－〔ＤＬ－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－（２，３－ジオキソ－４－エチル－１，４－ピペラジノ－１－イル）カルボニルアミノアセタミド〕－４－メトキシカルボニル－２－アゼチジノン－１－スルホン酸ナトリウムが得られる。

ＩＲ ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３４００，１７８０，１７２０，１６８０，１６２０。

ＮＭＲ（d_6－DMSO，ppm）：1.10（3H，t，J=7Hz，$\underline{CH_3}$ CH_2－），3.45&3.62（3H，各s，$COOCH_3$），3.2～4.2（4H，m，$-CH_2$ CH_2-），4.37&4.43（1H，各d，J=5Hz，4－H），5.0～5.5（1H，m，3－H），5.38（1H，d，J=8Hz，－CHCON），6.50&6.52（1H，各s，），8.72&8.92（1H，各d，J=8Hz，$-CONH-C_3$），9.52&9.56（1H，各d，J=8Hz，$>NCONH$）。

実施例１１６

シス－３－〔ＤＬ－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－２－

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

アンモニオアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホナート40㎎をアセトニトリル2㎖に浮遊させ氷冷かきまぜておき、これに酢酸－ギ酸無水物150μℓを加える。5分間撹拌後、炭酸水素ナトリウム20㎎の水2㎖溶液を加える。更に30分間撹拌後、この溶液を3分の1まで濃縮する。残留物に1M－炭酸水素ナトリウム1㎖を加えて得られる混液をアンバーライトXAD－ⅡついでセファデックスLH－20のカラムクロマトに付し水で展開する。所望の生成物を含む分画液を集めて凍結乾燥すると、シス－3－〔DL－2－(2－アミノチアゾール－4－イル)－2－ホルムアミドアセトアミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，1780，1670，1620。

NMR(D_2O，ppm)：3.63&3.74(3H，各s，$COOCH_3$)，4.89&4.93(1H，各d，J=6Hz，C_4－H)，5.38&5.56(1H，各d，J=6Hz，C_3－H)，5.44(1H，s，－CH=)，6.70&6.72(1H，各s，)，8.17&8.19(1H，各s，NCHO)。

実施例117

シス－3－〔DL－2－(2－アミノチアゾール－4－イル)－2－アンモニオアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホナート40㎎をアセトニトリル1㎖とジメチルアセタミド0.5㎖の混液に浮遊させ－20℃に冷却かきまぜながら、これにメタンスルホニルクロリド50μℓつづいてジイソプロピルエチルアミン100μℓを加えて10分かきまぜる。0℃で20分かきまぜた後－50℃に冷却しエーテル(30㎖×3)と振りまぜる。不溶物をとり水5㎖を加えてついでアンバーライトIR－120(Na塩型)ついでアンバー

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ライトXAD－Ⅱのカラムクロマトに付し水で展開する。所望の生成物を含む分画液を集めて凍結乾燥すると、シス－3－〔DL－2－(2－アミノチアゾール－4－イル)－2－メタンスルホンアミドアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，1780，1690，1630。

NMR (D_2O, ppm)：3.03&3.06 (3H, 各s, CH_3SO_2)，3.76&3.65 (3H, 各s, $COOCH_3$)，4.91&4.94 (1H, 各d, J=6Hz, C_4－H)，5.12 (1H, br. s, CHCON)，5.41&5.56 (1H, 各d, J=6Hz, C_3－H)，6.80 (1H, br. s, )。

実施例118

シス－3－〔DL－2－(2－アミノチアゾール－4－イル)－2－アンモニオアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホナート80mgをアセトニトリル3mlに浮遊させ氷冷かきまぜながら、これにベンゾイルクロリド38μl つづいて1N－炭酸水素ナトリウム1mlを加える。30分間撹拌後、この反応液に水10mlと酢酸エチルエステル15mlとを加えふりまぜて水層を分取する。これをアンバーライトXAD－Ⅱのカラムクロマトに付し水で展開する。所望の生成物を含む分画液を集めて凍結乾燥すると、シス－3－〔DL－2－(2－アミノチアゾール－4－イル)－2－ベンゾイルアミド－アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3300，1770，1750 (Sh)，1640

NMR (D_2O, ppm)：3.60&3.73 (3H, 各s, $COOCH_3$)，4.89&4.93 (1H, 各d, J=6Hz, C_4－H)，5.43&5.58 (1H, 各d, J=6Hz,

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

C_5－H），5.58（1H，s，CHCON），6.73&6.74（1H，各s，），7.4～8.0（5H，m，arom）。

実施例119

シス－3－〔DL－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－アンモニオアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホナート80㎎をジメチルアセタミド1㎖に浮遊させ氷冷かきまぜておき、これにP－トルエンスルホニルクロリド50㎎つづいてジイソプロピルエチルアミン120㎕を加え30分かきまぜた後室温で2時間かきまぜる。反応液をエーテル（30㎖×3）と振りまぜた後、不溶物をとりアンバーライトIR－120（Na型）、アンバーライトXAD－ⅡつづいてセファデックスLH－20のカラムクロマトに順次付し水で展開する。所望の生成物を含む分画液を集めて凍結乾燥すると、シス－3－〔DL－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－P－トルエンスルホンアミドアセトアミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，1770，1690，1620。

NMR（D_2O，ppm）：2.40（3H，s，CH_3），3.56&3.72（3H，各s，$COOCH_3$），4.82&4.88（1H，各d，J=6Hz，C_4－H），4.92（1H，s，NCHCON），5.30&5.35（1H，各d，J=6Hz，C_3－H），6.40&6.42（1H，各s，），7.36&7.62（4H，各d，J=8Hz，arom）。

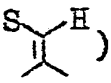
実施例120

シス－3－〔DL－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－アンモニオアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホナート80㎎をジメチルアセタミド1㎖に浮遊させ氷冷か

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

きまぜておき、これに2－メトキシアセチルクロリド20 μl を加えついで室温で2時間かきまぜる。反応液を氷冷し1N－炭酸水素ナトリウム300 mgを加え20分かきまぜた後、エチルエーテル（30 ml×3）とふりまぜる。不溶物をとりアンバーライトXAD－ⅡつづいてセファデックスLH－20のカラムクロマトに付し水で展開する。所望の生成物を含む分画液を集めて凍結乾燥すると、シス－3－〔DL－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－（2－メトキシアセタミド）アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホン酸ナトリウムが得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，1770，1670，1630。

NMR（D_2O，ppm）：3.46（3H，s，CH_3O），3.66&3.76（3H，各s，$COOCH_3$），4.10（2H，s，OCH_2C），4.91&4.94（1H，各d，J=6Hz，C_4－H），5.41&5.55（1H，各d，J=6Hz，C_3－H），5.49（1H，s，－CHCO），6.76（1H，s，）。

実施例121

シス－3－〔DL－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－アンモニオアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1－スルホナート80 mgをアセトニトリル2 mlに浮遊させ氷冷かきまぜておき、これに無水酢酸200 μl，酢酸ナトリウム60 mgおよび水2 mlを加え10分間かきまぜる。つづいて室温で1時間かきまぜた後、1M－炭酸水素ナトリウム3.6 mlを加えて得られる混液をアンバーライトXAD－ⅡつづいてセファデックスLH－20のカラムクロマトに付し水で展開する。所望の生成物を含む分画液を集めて凍結乾燥すると、シス－3－〔DL－2－（2－アミノチアゾール－4－イル）－2－アセタミドアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－アゼチジノン－1

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

－スルホン酸ナトリウムが得られる。

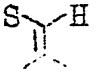
IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400，1770，1660，1520。

NMR（D_2O，ppm）：1.93&2.08（3H，各s，$COCH_3$），3.63&3.74（3H，各s，$COOCH_3$），4.89&4.92（1H，各d，J=6Hz，C_4－H），5.34（1H，s，－CHCON），5.40&5.56（1H，各d，J=6Hz，C_3－H），6.67&6.69（1H，各s，）。

実施例122

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メチルカルバモイル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）402㎎を無水N，N－ジメチルホルムアミド20㎖に懸濁し、無水硫酸－ピリジンコンプレツクス320㎎を加え24時間かき混ぜる。無水N，N－ジメチルホルムアミド40㎖と無水硫酸－ピリジンコンプレツクス320㎎を追加し更に72時間かき混ぜる。反応液をエーテル500㎖に注ぎ、生じる不溶物を沪取してエーテルで洗浄する。これを水500㎖に懸濁し、ダウエツクス50WNa型樹脂30㎖を加え3時間かき混ぜる。樹脂を沪去し沪液を凍結乾燥して得られる無色粉末を水に溶かし、アンバーライトXAD－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥するとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メチルカルバモイル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3250，1770，1650，1050。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：2.68（3H，d，J=5Hz，$NHCH_3$），3.85（3H，s，$NOCH_3$），5.35（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3－H），7.50（1H，s，）。

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

実施例１２３

実施例１１と同様にして、シス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－メチルカルバモイル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3350，1770，1670，1050。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：2.60（3H，d，J=5Hz，NHC$\underline{H_3}$），3.80（3H，s，NOCH_3），4.35（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.28（1H，d．d，J=5，9Hz，C_3－H），6.86（1H，s，），7.13（2H，br．s，NH_2），7.65（1H，d，J=5Hz，$\underline{NH}CH_3$），9.01（1H，d，J=9Hz，C_3－NH）。

実施例１２４

実施例７０と同様にして、トランス－３－｛２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－〔１－メチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド｝－４－メトキシカルボニル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400－3200，2980，1780，1740，1680，1050。

元素分析値：$C_{23}H_{22}ClN_6NaO_{13}S_2 \cdot 2H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	36．88	3．50	11．22
実測値	37，02	3．41	11．54

実施例１２５

実施例６７と同様にして、トランス－３－｛２－（２－アミノ－４－

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WHO INTERNATIONAL

チアゾリル）－2－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3325，1780，1740，1670，1600，1520，1050。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：1.5（6H，s，2×CH_3），3.69（3H，s，$COOCH_3$），4.15（1H，d，J=3Hz，C_4－H），4.82（1H，d.d，J=3，9Hz，C_3－H），5.33（2H，s，$COOCH_2$），6.7（1H，s，），7.25（2H，br.s，NH_2），7.65，8.15（2×2H，2×d，芳香族プロトン），9.37（1H，d，J=9Hz，C_3－NH）。

元素分析値：$C_{21}H_{21}N_6NaO_{12}S_2 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	37.01	3.84	12.33
実測値	36.90	3.78	12.30

実施例126

実施例68と同様にして、トランス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（1カルボキシ－1－メチルエトキシイミノ）アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ジナトリウム塩（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{Br} cm^{-1}：3375，1780，1745，1580，1050。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：1.40，1.43（2×3H，2×s，2×CH_3），3.7（3H，s，$COOCH_3$），4.17（1H，d，J=3Hz，C_4－H），4.85（1H，d.d，J=3，9Hz，C_3－H），6.73（1H，s，），7.

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

12（2H,s,NH_2），11.7（1H,d,J=9Hz,C_3－NH）。

元素分析値：$C_{14}H_{15}N_5Na_2O_{10}S_2 \cdot 5H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	27.41	4.11	11.42
実測値	27.10	3.90	11.46

実施例127

実施例61と同様にして、シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3250，2950，1780，1740，1680。

NMR（d_6－DMSO,ppm）：1.46（6H,s,$NOCMe_2$），3.63，3.66（2×3H,2×s,2×$COOCH_3$），4.33（2H,s,$ClCH_2$），4.5（1H,d,J=6Hz,C_4－H），5.49（1H,d.d,J=6,9Hz,C_3－H），7.27（1H,s,  ），9.22（1H,d,J=9Hz,C_3－NH），12.93（1H,br.s,$ClCH_2CONH$）。

元素分析値：$C_{17}H_{19}ClN_5NaO_{11}S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	32.99	3.58	11.32
実測値	33.26	3.64	11.14

実施例128

実施例62と同様にして、シス－3－〔2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1

BAD ORIGINAL BUREAU OMPI WIPO

1 −スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：3400，1780，1735，1670。

NMR（d_6−DMSO，ppm）：1.43（6H，s，$NOCMe_2$），3.62，3.64（2×3H，2×s，2×$COOCH_3$），4.48（1H，d，J=6Hz，C_4−H），5.43（1H，d. d，J=6，9Hz，C_3−H），6.58（1H，s，），7.2（2H，s，NH_2），9.05（1H，d，J=9Hz，C_3−NH）。

元素分析値：$C_{15}H_{18}N_5NaO_{10}S_2 \cdot 2H_2O$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	32.67	4.02	12.70
実測値	32.63	3.96	12.43

実施例129

実施例61と同様にして、シス−3−｛2−（2−クロロアセタミド−4−チアゾリル）−2−〔1−メチル−1−（2−トリメチルシリルエトキシカルボニル）エトキシイミノ〕アセタミド｝−4−メトキシカルボニル−2−オキソアゼチジン−1−スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：3400，1775，1740。

NMR（d_6−DMSO，ppm）：0.92（2H，CH_2Si），1.45（6H，s，$NOCMe_2$），3.64（3H，s，$COOCH_3$），4.16（2H，$COOCH_2$），4.35（2H，s，$ClCH_2$），4.50（1H，d，J=6Hz，C_4−H），5.50（1H，d. d，J=6，9Hz，C_3−NH），7.24（1H，s，），9.11（1H，d，J=9Hz，C_3−NH），12.89（1H，br. s，$ClCH_2CONH$）。

実施例130

実施例62と同様にして、シス−3−｛2−（2−アミノ−4−チアゾリル）−2−〔1−メチル−1−（2−トリメチルシリルエトキシカ

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ルボニル）エトキシイミノ〕アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3410，1780，1740，1675。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：0.95（2H，CH_2Si），1.48（6H，s，$NOCMe_2$），3.66（3H，s，$COOCH_3$），4.18（2H，$COOCH_2$），4.50（1H，d，J=6Hz，C_4－H），5.47（1H，d．d，J=6，9Hz，C_3－H），6.60（1H，s，），7.19（2H，br．s，NH_2），8.98（1H，d，J=9Hz，C_3－NH）。

実施例131

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド〕－4－カルバモイル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）630㎎を乾燥N，N－ジメチルホルムアミド2mlに溶かし、－78℃に冷却して無水硫酸－N，N－ジメチルホルムアミドコンプレックス溶液（1.56M）1.69mlを加える。4℃の冷蔵庫に一夜放置する。ピリジン208㎎を氷冷下に加え、次いでエーテル30mlを加えて析出するアメ状物質をデカンテーション法によりエーテル各20mlで3回洗浄する。水15mlに溶かし、ダウエックス50WNa型樹脂1.5mlを加え室温で2時間かき混ぜる。樹脂を沪去し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物をアンバーライトXAD－IIカラムクロマトグラフィーで精製する。水，次いで10～20%エタノールでジスルホ体を溶出した後40%エタノールで溶出し凍結乾燥するとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI INTERNATIONAL

}－4－カルバモイル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3420，1770，1730，1690，1520，1350，1280，1055。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.50（6H，s，2×CH_3），4.34（2H，s，$ClCH_2$），4.38（1H，d，J=6Hz，C_4-H），5.31（2H，s，$COOCH_2$），5.34（1H，d．d，J=6，9Hz，C_3-H），7.54（1H，s，），7.62，8.07（2×2H，2×d，芳香族プロトン）。

同様にして相当するトランス体も得られる。

実施例132

実施例67と同様にして、シス－3－{2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド}－4－カルバモイル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3410，1770，1730，1685，1525，1350，1280，1055。

同様にして相当するトランス体も得られる。

実施例133

シス－3－{2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－2－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド}－4－カルバモイル－2－オキソアゼチジン－1－スルホン酸ナトリウム（シン異性体）200㎎を水10㎖に溶かし、10%パラジウム炭素200㎎を加えて水素雰囲気下室温で1時間撹拌する。触媒を沪去し、沪液に氷冷下炭酸水素ナトリウム27㎎を加えて5分間かき混ぜる。酢酸エチルで洗浄した後水相にダウエックス50WH型樹

BAD ORIGINAL BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

脂３０mlを加えて1.5時間かき混ぜる。樹脂を沪去し、沪液を減圧下に濃縮して残留物をＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製した後凍結乾燥すると、シス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（１－メチル－１－カルボキシエチルオキシイミノ）アセタミド〕－４－カルバモイル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸（シン異性体）が得られる。

ＩＲ ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３２５０，１７７０，１６９０，１６２５，１２８０，１２３０，１０４５。

ＮＭＲ（d_6－DMSO，ppm）：1.51（6H，s，2×CH_3），4.36（1H，d，J=6Hz，C_4－H），5.33（1H，d．d，J=6，9Hz，C_3－H），7.18（1H，s，）。

元素分析値：$C_{13}H_{16}N_6O_9S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$として

	Ｃ（％）	Ｈ（％）	Ｎ（％）
計算値	３１．７７	３．９０	１７．１０
実測値	３１．６９	３．９０	１７．００

同様にして、トランス－３－〔２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－２－（１－メチル－１－カルボキシエチルオキシイミノ）アセタミド〕－４－カルバモイル－２－オキソアゼチジン－１－スルホン酸（シン異性体）が得られる。

参考例９２

２－ヒドロキシイミノアセト酢酸メチルエステル１９gを塩化メチレン５０mlに溶かし、水冷，撹拌下にスルフリルクロライド１９.６gを徐々に滴下する。滴下終了後室温で３日間撹拌する。減圧下に塩化メチレンを留去し、残留物をエーテル２００mlに溶かして水１００mlで７回洗浄する。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮すると

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

4－クロロ－2－ヒドロキシイミノアセト酢酸メチルエステルが淡黄色油状物として20.2g得られる。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：2.65（1H，br. s，N－OH），3.90（3H，s，$COOCH_3$），4.57（2H，s，$ClCH_2$）。

本品を水とテトラヒドロフランの混液（1：1）200mlに溶かし、氷冷下チオ尿素16.96gと酢酸ナトリウム（3水和物）49.27gを加え室温で一夜撹拌する。炭酸水素ナトリウムを加えてpH 7.0とし、塩化ナトリウムを飽和させると有機層が分離する。水層はテトラヒドロフランで抽出し有機層を合わせて飽和食塩水で2回洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、残留油状物にエーテル100mlを加えると結晶化する。一夜放置後結晶を沪取し十分水洗する。得られた結晶は酢酸エチルとメタノールの混液（5：1）に溶かし、結晶が析出し始めるまで濃縮する。その後冷却放置し、析出結晶を沪取，乾燥すると2－（2－アミノ－4－チアゾリル）－(Z)－2－ヒドロキシイミノ酢酸メチルエステルが淡黄色粒状晶として得られる。融点191－192℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3430，3300，3220，3130，1730，1620。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：3.80（3H，s，$COOCH_3$），6.87（1H，s，），7.17（2H，br. s，NH_2），11.67（1H，s，N－OH）。

元素分析値：$C_6H_7N_3O_3S$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	35.81	3.51	20.89
実測値	36.05	3.52	20.96

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例９３

２－（２－アミノ－４－チアゾリル）－(Z)－２－ヒドロキシイミノ酢酸メチルエステル4.62ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１０mlに溶かし、トリエチルアミン３mlを加えて－３０℃に冷却する。同温度で撹拌下トリチルクロライド6.42ｇを１時間で加える。さらに１時間撹拌し、温度を１５℃に上げて２時間撹拌する。反応液に水２００mlを加え、酢酸エチル２００mlで抽出する。酢酸エチル層は水２００mlで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去する。残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル１００ｇ，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，１：１）で精製し、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶すると２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－(Z)－２－ヒドロキシイミノ酢酸メチルエステルが無色粒状晶として得られる。融点２０４－２０５℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：３３７５，１７４０。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：3.45（3H，s，$COOCH_3$），6.70（1H，s，），7.18（15H，s，3×Ph），8.47（1H，br. s，NH），11.27（1H，s，N－OH）。

元素分析値：$C_{25}H_{21}N_3O_3S$として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	６７．７０	４．７７	９．４８
実測値	６７．５５	４．６７	９．１４

参考例９４

２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－(Z)－２－ヒドロキシイミノ酢酸メチルエステル7.05ｇと炭酸カリウム3.3ｇをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド７０.５mlに加え、氷冷，撹拌下アリルブロマイド2.

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

１２gを5分間で滴下し、氷冷下4時間撹拌する。炭酸カリウム1.65g，アリルブロマイド1.06gを追加し、さらに4時間撹拌する。反応液に水１５０mlを加え、エーテル１００mlで3回抽出する。エーテル層は食塩水１００mlで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去する。残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル３００g，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，１：１）で精製し、エーテル－ヘキサンから結晶化させると2－（２－トリチルアミノ－4－チアゾリル）－(Z)－2－アリルオキシイミノ酢酸メチルエステルが7.0g得られる。融点１１５－１１６℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３３６０，１７４０。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：3.88（3H，s，$COOCH_3$），6.53（1H，s，），6.93（1H，br. s，NH），7.30（15H，s，3×Ph）。

元素分析値：$C_{28}H_{25}N_3O_3S$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	６９．５４	５．２１	８．６９
実測値	６９．５７	５．１８	８．５１

参考例９５

２－（２－トリチルアミノ－４－チアゾリル）－(Z)－２－アリルオキシイミノ酢酸メチルエステル6.45gをテトラヒドロフラン３２mlに溶かし、５０%ギ酸３２mlを加えて６０℃で４０分間撹拌する。反応液を減圧下に濃縮し、固化した残渣を酢酸エチルに溶かして重曹水および食塩水で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル１５０g，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，１：１）で精製する。溶媒を留去し固化した残渣をヘキサンおよび少量のエーテルで洗浄し、乾燥すると２－（２－アミ

BAD ORIGINAL BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ノ－4－チアゾリル）－(Z)－2－アリルオキシイミノ酢酸メチルエステルが得られる。融点133－134℃。

IR ν_{max}^{KBr} ：3430，3230，1720，1610，1540。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：3.90（3H，s，$COOCH_3$），5.98（2H，br. s，NH_2），6.67（1H，s，）。

参考例96

参考例32と同様にして、2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－(Z)－2－アリルオキシイミノ酢酸メチルエステルを合成した。融点114－115℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3150，3060，2950，1740，1710，1680，1565。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：3.93（3H，s，$COOCH_3$），4.28（2H，s，$ClCH_2$），7.25（1H，s，），10.12（1H，br. s，CONH）。

参考例97

参考例33と同様にして、2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－(Z)－2－アリルオキシイミノ酢酸を合成した。融点162℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3180，2950，1715－1680。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：4.33（2H，s，$ClCH_2$），7.42（1H，s，）。

元素分析値：$C_{10}H_{10}ClN_3O_4S$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	39.54	3.32	13.84
実測値	39.41	3.55	13.71

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例９８

２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－(Z)－２－アリルオキシイミノ酢酸６１０㎎を塩化メチレン１３㎖に懸濁し、氷冷，撹拌下に五塩化リン５０２.４㎎を加える。室温で３０分間撹拌後反応液にヘキサン１００㎖を加え、生成する結晶を沪取しヘキサンで洗浄すると２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－(Z)－２－アリルオキシイミノアセチルクロライド塩酸塩が得られる。融点６７－７０℃。

元素分析値：$C_{10}H_9Cl_2N_3O_3S \cdot HCl$ として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	３３．４９	２．８１	１１．７２
実測値	３３．８７	２．７６	１１．７９

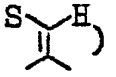
参考例９９

シス－３－アミノ－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル１８５.５㎎をテトラヒドロフラン２㎖と水２㎖の混液に溶かし、氷冷，撹拌下炭酸水素ナトリウム４６９.６㎎を加える。室温で２時間撹拌後減圧下に濃縮し、残留物に水２０㎖を加えて不溶物を沪取する。重曹水，水，ヘキサン，エーテルで順次洗浄し乾燥するとシス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－アリルオキシイミノアセタミド〕－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル（シン異性体）が淡黄色粒状晶として得られる。融点２７０－２８０℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３２６０，１７７０，１７４５，１７２０，１６８０。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：３.６０（３H，s，$COOCH_3$），４.３３（２H，s，$ClCH_2$），４.４５（１H，d，J＝６Hz，C_4－H），７.２９（１H，s，

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL


), 9.49 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

元素分析値：$C_{15}H_{16}ClN_5O_6S$として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	41.91	3.75	16.29
実測値	41.83	3.85	16.37

参考例100

参考例11で得られたシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－メチルスルホニルオキシメチル－2－オキソアゼチジン657㎎をN，N－ジメチルホルムアミド7.8㎖に溶かした溶液を、塩化リチウム861㎎のN，N－ジメチルホルムアミド7.8㎖溶液に加える。アルゴン雰囲気下73℃で3時間かき混ぜる。冷後反応液を塩化ナトリウム水溶液60㎖に加え酢酸エチルで抽出する。抽出液は塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル50g，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，1：2）で精製して得られた結晶をエーテルで洗浄すると、シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－クロロメチル－2－オキソアゼチジンが得られる。融点147－149℃。

元素分析値：$C_{12}H_{13}ClN_2O_3$として

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	53.64	4.88	10.43
実測値	53.49	4.81	10.35

参考例101

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－クロロメチル－2－オキソアゼチジン376㎎をメタノール20㎖に懸濁し、5%パラジウム炭素376㎎を加える。水素雰囲気下に室温で20分間かき混ぜる。

BUREAU CMPI WIPO INTERNATIONAL

触媒を沪去し、沪液を濃縮する。固化した残留物をテトラヒドロフランと水の混液（１：１）２８mlに溶かし、氷冷下かき混ぜながら炭酸水素ナトリウム４７０mgを加える。続いて２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノ酢酸クロライド塩酸塩（シン異性体）６９８mgを加え、氷冷下３０分間かき混ぜる。反応液を酢酸エチルで抽出する。水層は酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液で再抽出する。抽出液を合わせ、重曹水，塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に濃縮し、固化した残留物を酢酸エチルとエーテルの混液（１：３）で洗浄するとシス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－クロロメチル－２－オキソアゼチジン（シン異性体）が無色結晶として得られる。融点２１２－２１７℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３４２０，３２６０，１７５５，１６６０，１５６０。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：3.90（3H，s，$NOCH_3$），4.34（2H，s，$ClCH_2$），5.28（1H，d．d，J=5，9Hz，C_3－H），7.46（1H，s，），8.72（1H，br．s，N_1－H），9.33（1H，d，J=9Hz，C_3－NH），12.57（1H，br．s，$ClCH_2CONH$）。

参考例１０２

参考例１１で得られたシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－メチルスルホニルオキシメテル－２－オキソアゼチジンを参考例８８と同様に反応させて、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－メテルスルホニルオキシメテル－２－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。融点１８６－１８９℃（分解）。

BUREAU CMI WIPO INTERNATIONAL

元素分析値：$C_{13}H_{16}ClN_5O_7S_2$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	34.40	3.55	15.43
実測値	34.27	3.63	15.28

参考例103

参考例11で得られたシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－メチルスルホニルオキシメチル－2－オキソアゼチジン3.28gをエタノール100mlに懸濁し、5%パラジウム炭素3.28gを加える。水素雰囲気下に室温で50分間かき混ぜる。触媒を沪去し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレン100mlとN,N－ジメチルアセタミド15mlとの混液に溶かし、氷冷下にかき混ぜながらプロピレンオキサイド6.99ml,続いて2－メチルスルホニルエチルクロロホルメート2.79gの塩化メチレン25ml溶液を加える。室温で2時間かき混ぜた後塩化メチレンを留去し、残留物に水および酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液(1：1)を加えて振り混ぜる。有機層を分取し、水層は減圧下に濃縮乾固してテトラヒドロフランを加える。テトラヒドロフラン溶液は無水硫酸マグネシウムで乾燥後さきの有機層と合わせて再び硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に濃縮し残留物をカラムクロマトグラフイー(シリカゲル150g,溶出液：酢酸エチル→酢酸エチル－エタノール,9：1)で精製し、得られた結晶を酢酸エチルとエーテルの混液(1：1)で洗浄するとシス－3－(2－メチルスルホニルエトキシカルボキサミド)－4－メチルスルホニルオキシメチル－2－オキソアゼチジンが無色結晶として得られる。融点 141－142℃。

元素分析値：$C_9H_{16}N_2O_8S_2$ として

	C(%)	H(%)	N(%)

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	31.39	4.68	8.14
実測値	31.34	4.76	8.34

参考例104

シス－3－（2－メチルスルホニルエトキシカルボキサミド）－4－メチルスルホニルオキシメチル－2－オキソアゼチジン1.894gとヨウ化ナトリウム4.864gをメチルエチルケトン75mlに懸濁し、窒素雰囲気下に3時間加熱還流する。反応液は減圧下に濃縮し、残留物に水，酢酸エチルおよびチオ硫酸ナトリウム水溶液を加える。析出する結晶を沪取し、水，酢酸エチル，エーテルで洗浄するとシス－3－（2－メチルスルホニルエトキシカルボキサミド）－4－ヨードメチル－2－オキソアゼチジンが無色結晶として382mg得られる。また沪液，洗液を合わせて分液し有機層を分取する。水層は塩化ナトリウムで飽和し、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混液（4：1）で抽出する。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化する。酢酸エチルで洗浄すると上記4－ヨードメチル体が更に1.367g得られる。

融点　186－190℃（分解）

元素分析値：$C_8H_{13}IN_2O_5S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	25.54	3.48	7.45
実測値	25.64	3.53	7.34

参考例105

シス－3－（2－メチルスルホニルエトキシカルボキサミド）－4－ヨードメチル－2－オキソアゼチジン1.504gとアジ化ナトリウム390mgをN，N－ジメチルホルムアミド20mlに加え、室温で66時

BUREAU C.P.I. WHO INTERNATIONAL

間，更に４０℃で２４時間かき混ぜる。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル１００ｇ，溶出液：酢酸エチル→酢酸エチル－エタノール，９：１）で精製する。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加えて析出する結晶を沪取するとシス－３－（２－メチルスルホニルエトキシカルボキサミド）－４－アジドメチル－２－オキソアゼチジンが無色結晶として得られる。融点１５８－１６０℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３２００，２１１０，１７８０，１７００，１５５０。

参考例106

シス－３－（２－メチルスルホニルエトキシカルボキサミド）－４－アジドメチル－２－オキソアゼチジン７５７㎎をエタノール６０㎖とN，N－ジメチルホルムアミド６㎖の混液に加え、氷冷，撹拌下水酸化ナトリウムのエタノール溶液（０.５Ｎ）１１．４㎖を加える。４０分後１Ｎ塩酸５．７㎖を加えて減圧下に反応液を濃縮する。残留物に水１５㎖とテトラヒドロフラン１５㎖を加えて氷冷下かき混ぜながら炭酸水素ナトリウム８７４㎎を加える。続いて２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノ酢酸クロライド塩酸塩（シン異性体）１．２９７ｇを加えて４０分間かき混ぜる。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出する。抽出液は水，塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化する。本結晶を酢酸エチル，エーテルで洗浄するとシス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－アジドメチル－２－オキソアゼチジン（シン異性体）が無色結晶として得られる。

融点　２２３－２３０℃（分解）。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3420, 3250, 2110, 1760, 1660, 1550。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.4-3.6 (2H, m, CH_2N_3), 3.90 (3H, s, $NOCH_3$), 4.34 (2H, s, $ClCH_2$), 5.22 (1H, d.d, J=5, 9Hz, C_3-H), 7.37 (1H, s, ), 8.49 (1H, br.s, N_1-H), 9.20 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH)。

参考例107

参考例5で得られたシス-3-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-ヒドロキシメチル-2-オキソアゼチジン5.0gの塩化メチレン50ml溶液に、0℃でかき混ぜながら、ピリジン3.75mlを加え、次にベンゾイルクロライド3.94gを滴下する。室温で1.5時間撹拌後氷水100mlを加え有機層を分取する。重曹水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去する。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル325g,溶出液:ヘキサン-酢酸エチル,1:2)で精製する。溶媒を留去すると結晶化し、ヘキサンを加えて沪取するとシス-3-ベンジルオキシカルボキサミド-4-ベンゾイルオキシメチル-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-オキソアゼチジンが無色結晶として得られる。融点 133-134℃。

元素分析値: $C_{28}H_{28}N_2O_7$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	66.65	5.59	5.55
実測値	66.48	5.49	5.36

参考例108

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例7と同様にして、シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－ベンゾイルオキシメチル－2－オキソアゼチジンを合成した。

融点　188－189℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3300，1770，1725，1690。

元素分析値：$C_{19}H_{18}N_2O_5$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	64.40	5.12	7.91
実測値	64.42	4.96	7.86

参考例109

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－ベンゾイルオキシメチル－2－オキソアゼチジン550㎎をエタノール20㎖に懸濁し、5％パラジウム炭素550㎎を加えて水素雰囲気下2．5時間かき混ぜる。沪過して触媒を除き、沪液を減圧下に濃縮すると、シス－3－アミノ－4－ベンゾイルオキシメチル－2－オキソアゼチジンが無色結晶として得られる。融点　150－151℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3200，1735，1710。

元素分析値：$C_{11}H_{12}N_2O_3$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	59.99	5.49	12.72
実測値	60.06	5.66	12.84

参考例110

参考例9と同様にして、シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－ベンゾイルオキシメチル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。

融点　210－220℃（分解）。

BUREAU OMPI INTERNATIONAL

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3250，1760，1715，1660。

元素分析値：$C_{19}H_{18}ClN_5O_6S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	47.55	3.78	14.59
実測値	47.06	3.63	14.53

参考例111

α－メチルシンナムアルデヒド35gとp－アニシジン29.5gをベンゼン250mlに加え、脱水しながら1時間加熱還流する。減圧下に溶媒を留去し、残留物を塩化メチレン1lに溶かす。氷冷下かき混ぜながらトリエチルアミン29gを加え、ついでフタルイミド酢酸クロライド53.5gの塩化メチレン250ml溶液を45分間で滴下する。室温で24時間かき混ぜた後反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する。固化した残留物を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶するとシス－3－フタルイミド－4－（α－メチルスチリル）－1－（4－メトキシフエニル）－2－オキソアゼチジンが得られる。

融点 105－107℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1760，1725，1515，1385，1250。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：1.70（3H，br.s，$=C-CH_3$），3.74（3H，s，$NOCH_3$），4.77（1H，d，J=6Hz，C_4-H），5.52（1H，d，J=6Hz，C_3-H），6.50（1H，br. s，$=\underline{CH}-Ph$）。

参考例112

シス－3－フタルイミド－4－（α－メチル－スチリル）－1－（4－メトキシフエニル）－2－オキソアゼチジン28gをジメトキシエタ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ン２００mlに溶かし、メチルヒドラジン１０．２gを加えて室温で１２時間かき混ぜる。析出結晶を沪去して沪液を濃縮する。残留物を塩化メチレン２００mlに溶かし、プロピレンオキサイド１４．８g，続いてカルボベンゾキシクロライド１０．６２gを加えて1時間かき混ぜる。減圧下濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル３００g，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，１：１→１：２）で精製するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－（α－メチルスチリル）－１－（４－メトキシフエニル）－２－オキソアゼチジンが得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1750，1720，1680。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：1.85（3H，br.s，$=C-CH_3$），3.75（3H，s，OCH_3），5.08（2H，s，$Ph\underline{CH_2}$），5.50（1H，d.d，J=6，9Hz，C_3-H），6.43（1H，br.s，$=\underline{CH}-Ph$），7.84（1H，d，J＝9Hz，C_3-NH）。

参考例113

シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－（α－メチルスチリル）－１－（４－メトキシフエニル）－２－オキソアゼチジン７５gを塩化メチレン７５０mlに溶かし、－７８℃でオゾンを過剰になるまで通じる。窒素ガスを通じて過剰のオゾンを除去し、続いてジメチルサルファイド１１．６gを加える。室温に戻して３０分間撹拌する。減圧下に濃縮して残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル４００g，ヘキサン－酢酸エチル，１：２→１：４）で精製すると、シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－アセチル－１－（４－メトキシフエニル）－２－オキソアゼチジンが得られる。融点　１８８－１９１℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1760，1720，1700，1655。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：2.20（3H，s，$COCH_3$），3.74

BUREAU CHI WIPO INTERNATIONAL

（３Ｈ，ｓ，OCH_3），5.15（２Ｈ，ｓ，Ph$\underline{CH_2}$），5.20（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，C_4－Ｈ），5.64（１Ｈ，ｄ.ｄ，Ｊ＝６，９Ｈｚ，C_3－Ｈ），9.48（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，C_3－ＮＨ）。

参考例114

シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－アセチル－１－（４－メトキシフエニル）－２－オキソアゼチジン１ｇをアセトニトリル５０ｍｌと水２５ｍｌの混液に溶かし、－１５℃で硝酸第二セリウムアンモニウム３ｇを加えて１０分間撹拌する。亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加えて反応を止め、炭酸水素ナトリウムでｐＨ５～６に調節する。減圧下アセトニトリルを留去し、３Ｎ塩酸で酸性とした後クロロホルムで抽出する。水層は更にクロロホルムとエタノールの混液（４：１）で２回抽出する。抽出液を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル８０ｇ，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，１：２→酢酸エチル→酢酸エチル－メタノール，９：１）で精製するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－アセチル－２－オキソアゼチジンが得られる。

ＩＲ ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３２４０，１７７０，１７０５，１６３５，１５４０，１４５０，１３８０，１３０５，１１８０。

ＮＭＲ（$CDCl_3$，ppm）：２.２０（３Ｈ，ｓ，$COCH_3$），４.５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，C_4－Ｈ），５.２０（２Ｈ，ｓ，Ph$\underline{CH_2}$），８.１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，C_3－ＮＨ）。

参考例115

参考例６７と同様にして、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－アセチル

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1 －2－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3350，1760，1650，1545。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：2.12（3H，s，$COCH_3$），3.73（3H，br.s，$NOCH_3$），4.35（2H，s，$ClCH_2$），7.90（1H，s，）。

参考例116

参考例53で得られたシス－3－アミノ－4－ヒドロキシメチル－2－オキソアゼチジン75㎎をテトラヒドロフラン2㎖と水2㎖の混液に溶かす。氷冷下かき混ぜながら炭酸水素ナトリウム168㎎を加え、ついで2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－（Z）－2－メトキシイミノ酢酸クロリド塩酸塩332㎎を加える。氷冷下1時間かき混ぜた後反応液を重曹水で中性とし、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混液（2：1）で抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化し、酢酸エチルとエーテルの混液（1：2）を加えて沪取するとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－ヒドロキシメチル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）が無色結晶として得られる。融点　238－241℃(分解)。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3400(br.) 1750，1660，1045。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：2.07（1H，s，OH），3.89（3H，s，$NOCH_3$），4.34（2H，s，$ClCH_2$），5.20（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3－H），7.50（1H，s，），9.15（1H，d，J=9Hz，C_3－NH）。

参考例117

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－

BUREAU OMPI WIPO

メトキシイミノアセタミド〕－4－ヒドロキシメチル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）172㎎を塩化メチレン17㎖とN，N－ジメチルホルムアミド6㎖の混液に溶かし、ピリジン0．2㎖を加えて氷と塩化ナトリウムの混合物で冷却下、かき混ぜながらクロロアセチルクロライド0．12㎖を滴下する。冷却下30分間かき混ぜた後溶媒を留去する。残留物に食塩水と酢酸エチルを加えてよく振り混ぜた後分液する。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物にエーテルを加えると結晶化する。クロロフオルム－メタノールから再結晶するとシス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－クロロアセトキシメチル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）が無色結晶として得られる。　融点　225－227℃（分解）。

元素分析値：$C_{14}H_{15}Cl_2N_5O_6S$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	37．17	3．34	15．48
実測値	36．79	3．37	15．44

参考例118

参考例48で得られたシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－4－フタルイミドメチル－2－オキソアゼチジン4．459をエタノール320㎖に懸濁し、抱水ヒドラジン2．03㎖を加えて2時間加熱還流する。冷後沪過し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物に塩化メチレン200㎖を加え不溶物を沪去する。沪液は水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレン84㎖とN，N－ジメチルアセトアミド11㎖の混液に溶かし、氷冷下かき混ぜながらプロピレンオキサイド5．88㎖、続い

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

て β－メチルスルホニルエチルクロロホルメート２．３５ｇの塩化メチレン溶液２０mlを滴下する。反応液は室温で１時間かき混ぜた後水，重曹水，水，希塩酸，飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すると残留物は結晶化する。酢酸エチルで洗浄するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－（２－メチルスルホニルエトキシカルボニルアミノメチル）－２－オキソアゼチジン２．９４ｇが得られる。

融点　１７２－１７４℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３４００，１７５５，１６９０，１６１０，１５３５，１１２５。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：２．９７（３Ｈ，ｓ，SO_2CH_3），３．３８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，CH_2SO_2），３．７５，３．７７（２×CH_3，２×ｓ，２×OCH_3），４．２４（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝１５Ｈｚ，N_1－CH_2），４．２８（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，$COOCH_2$），４．８２（１Ｈ，ｄ．ｄ，Ｊ＝５，９Ｈｚ，C_3－Ｈ），５．０５（２Ｈ，ｓ，$PhCH_2$），７．３７（５Ｈ，ｓ，Ｐｈ－），８．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，C_3－ＮＨ）。

参考例１１９

参考例５０と同様にして、シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－（２－メチルスルホニルエトキシカルボニルアミノメチル）－２－オキソアゼチジンを合成した。融点　１４９－１５０℃。

元素分析値：$C_{16}H_{21}N_3O_7S$として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	４８．１１	５．３０	１０．５２
実測値	４７．９９	５．２２	１０．３７

参考例１２０

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例５１と同様にして、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－（２－メチルスルホニルエトキシカルボニルアミノメチル）－２－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。融点　１５０－１７０℃で徐々に変色し、１９５－１９９℃で分解する。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３２５０，１７６０，１６９０，１６５０，１５５０。

元素分析値：$C_{16}H_{21}ClN_6O_8S_2$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	３６．６１	４．０３	１６．０１
実測値	３６．４８	４．０８	１５．９２

参考例121

参考例１１９で得られたシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－（２－メチルスルホニルエトキシカルボニルアミノメチル）－２－オキソアゼチジン１．１９７ｇとジメチル tert－ブチルシリルクロライド４７５㎎をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３㎖に溶かし、０℃でトリエチルアミン０．４６㎖を滴加する。氷冷下３０分間かき混ぜた後反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分取して希塩酸，塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００ｇ，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，１：２→１：３）で精製するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－（２－メチルスルホニルエトキシカルボニルアミノメチル）－１－ジメチル tert－ブチルシリル－２－オキソアゼチジンが泡状物として得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３３３０，１７５０，１７２０，１６９５。

BUREAU OMPI WIPO

NMR($CDCl_3$, ppm): 0.26 (3H, s, $SiCH_3$), 0.28 (3H, s, $SiCH_3$), 0.96 (9H, s, tert-Bu), 2.93 (3H, s, SO_2CH_3), 3.28 (2H, t, J=6Hz, CH_2SO_2), 4.50 (2H, t, J=6Hz, $COOCH_2$), 5.03 (1H, d.d, J=5, 9Hz, C_3-H), 5.15 (2H, s, PhCH_2), 6.18 (1H, d, J=9Hz, C_3-NH), 7.38 (5H, s, Ph)。

参考例122

シス-3-ベンジルオキシカルボキサミド-4-(2-メチルスルホニルエトキシカルボニルアミノメチル)-1-ジメチル tert-ブチルシリル-2-オキソアゼチジン514㎎をエタノール20㎖に溶かし、氷冷下かき混ぜながら水酸化ナトリウムのエタノール溶液(0.5N) 4.4㎖を加える。氷冷下15分間かき混ぜた後反応液に1N塩酸2.2㎖を加え、減圧下に溶媒を留去して残留物を塩化メチレンとテトラヒドロフランの混液で抽出する。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し残留物に氷冷下無水トリフルオル酢酸4㎖とトリフルオロ酢酸2㎖を加え30分間かき混ぜる。減圧下に濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g, 溶出液:ヘキサン-酢酸エチル, 1:1→1:2)で精製するとシス-3-ベンジルオキシカルボキサミド-4-トリフルオロアセチルアミノメチル-2-オキソアゼチジンが得られる。

融点 197-201℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3280, 1760, 1705, 1690。

元素分析値: $C_{14}H_{14}F_3N_3O_4$ として

	C(%)	H(%)	N(%)

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

計算値	48.70	4.09	12.17
実測値	48.31	4.00	12.01

上記の反応において、シス-3-ベンジルオキシカルボキサミド-4-トリフルオロアセチルアミノメチル-1-ジメチル tert-ブチルシリル-2-オキソアゼチジンが副生し、融点130-135℃の黄色結晶として得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3300, 1765, 1700, 1685。

参考例123

参考例67と同様にして、シス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-トリフルオロアセチルアミノメチル-2-オキソアゼチジン(シン異性体)を合成した。融点 220-225℃(分解)。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3270, 1760, 1705, 1660。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 3.89 (3H, s, $NOCH_3$), 4.31 (2H, s, $ClCH_2$), 5.22 (1H, d.d, J=5, 9Hz, C_3-H), 7.43 (1H, s,)。

参考例124

参考例119で得られたシス-3-〔2-(2-クロロアセタミド-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド〕-4-(2-メチルスルホニルエトキシカルボニルアミノメチル)-2-オキソアゼチジン(シン異性体)525mgをエタノール25mlとN,N-ジメチルホルムアミド5mlの混液に懸濁し、水酸化ナトリウムのエタノール溶液(0.5N)5mlを加えて室温でかき混ぜる。20分後1N HCl 2.5mlを加え減圧下にエタノールを留去する。残留物を水8mlとテトラヒドロフラン10mlの混液に溶かし、氷冷下かき混ぜながら炭酸水素ナトリ

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

ウム１８５㎎を加え、続いてｐ－ニトロベンジルクロロホルメート４３２㎎のテトラヒドロフラン溶液１０㎖を５０分間で滴下する。氷冷下２０分間かき混ぜた後反応液に水１０㎖と酢酸エチル２０㎖を加え、よく振り混ぜた後有機層を分取する。水層は酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ水，塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加えて生成する結晶を沪取するとシス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニルアミノメチル）－２－オキソアゼチジン（シン異性体）が得られる。

融点　２３５－２４５℃（分解）。

ＩＲ　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３３８０，３２３０，１７６０，１６９０，１６６０，１５５０，１５２０。

参考例125

参考例３９と同様にして下記の化合物を合成した。

シス－３－〔Ｄ－２－（４－エチル－２，３－ジオキソ－１－ピペラジンカルボキサミド）－２－フエニルアセタミド〕－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル

β型

ＩＲ　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：１７７０，１７４０，１７１０，１６７５。

ＮＭＲ（d_6－DMSO，ppm）：1.11（３Ｈ，ｔ，Ｊ=7Hz，N－$CH_2\underline{CH_3}$），3.08（３Ｈ，ｓ，$COOCH_3$），4.30（１Ｈ，ｄ，Ｊ=6Hz，C_4－Ｈ），5.38（１Ｈ，ｄ.ｄ，Ｊ=6，9Hz，C_3－Ｈ），5.52（１Ｈ，ｄ，Ｊ=7Hz，Ph$\underline{CH}$），8.68（１Ｈ，ｓ，N_1－Ｈ），9.26（１Ｈ，ｄ，Ｊ=9Hz，C_3－NH），9.86（１Ｈ，

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

d, J = 7 Hz, PhCHNH)。

α型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1770, 1740, 1710, 1670。

NMR (d_6-DMSO, ppm): 1.10 (3H, t, J = 7 Hz, N-CH_2CH_3), 3.55 (3H, s, $COOCH_3$), 4.40 (1H, d, J = 6 Hz, C_4-H), 5.20 (1H, d.d, J = 6, 9 Hz, C_3-H), 5.47 (1H, d, J = 7 Hz, PhCH), 8.70 (1H, s, N_1-H), 9.25 (1H, d, J = 9 Hz, C_3-NH), 9.80 (1H, d, J = 7 Hz, PhCHNH)。

シス-3-〔D-2-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジンカルボキサミド)-2-フエニルアセタミド〕-4-メチル-2-オキソアゼチジン

β型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1750, 1710, 1670。

NMR ($CDCl_3$, ppm): 1.15 (3H, d, J = 4 Hz, C_4-CH_3)。

α型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1760, 1715, 1690。

NMR ($CDCl_3$, ppm): 1.39 (3H, d, J = 4 Hz, C_4-CH_3)。

シス-3-〔D-2-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジンカルボキサミド)-2-フエニルアセタミド〕-4-アセトキシメチル-2-オキソアゼチジン

β型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 1770, 1710, 1670。

NMR ($CDCl_3$, ppm): 1.85 (3H, s, $OCOCH_3$)。

α型

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1720，1670。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：1.90（3H，s，$OCOCH_3$）。

参考例126

D－2－〔3－（フラン－2－アルドイミノ）－2－オキソ－1－イミダゾリジンカルボキサミド〕－2－フエニル酢酸300㎎とシス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル110㎎を参考例39と同様に反応させて、シス－3－｛D－2－〔3－（フラン－2－アルドイミノ）－2－オキソ－1－イミダゾリジンカルボキサミド〕－2－フエニルアセタミド｝－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルを合成した。

β型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1760，1720，1660。

α型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1720，1660。

同様にして下記の化合物を合成した。

シス－3－｛D－2－〔3－（チオフエン－2－アルドイミノ）－2－オキソ－1－イミダゾリジンカルボキサミド〕－2－フエニルアセタミド｝－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル

β型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1765，1725，1660。

α型

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1770，1720，1660。

参考例127

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル0．8㎎から、参考例3と同様にして調

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

製した3－アミノ体をテトラヒドロフラン10mlに溶かし、氷冷撹拌下トリエチルアミン1.2mlを加え、続いて2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－ジエチルホスホノ酢酸クロライド1.2gのテトラヒドロフラン溶液10mlを滴下する。室温で2.5時間撹拌後テトラヒドロフランを留去し、酢酸エチルと水を加えて振り混ぜる。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム－メタノール，95：5)で精製するとシス－3－〔2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－ジエチルホスホノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3250，1770，1750，1685，1540，1230，1050，1025。

参考例128

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル0.8gから、参考例3と同様にして調製した3－アミノ体をテトラヒドロフラン20mlに溶かし、氷冷撹拌下トリエチルアミン0.42mlを加え、続いて3－トリエチルシリルプロピオニルクロライド0.56gを加える。室温で3時間撹拌後テトラヒドロフランを留去し、残留物に水と酢酸エチルを加えて分液する。有機層を水，飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮する。残留物をクロロホルム－エーテルから結晶化し沪取するとシス－3－(2－トリエチルシリルエチルカルボキサミド)－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルが得られる。

融点　143－145℃。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3260，1790，1750，1640，1540。

元素分析値：$C_{14}H_{26}N_2O_4Si$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	53.47	8.33	8.91
実測値	53.54	8.40	8.73

参考例129

2，4－ジメトキシベンジルアミン5.01gを塩化メチレン100mlに溶かし、トランスーシンナムアルデヒド4.2gと無水硫酸マグネシウム30gを加えて室温で3.5時間かき混ぜる。沪過し沪液に氷冷撹拌下トリエチルアミン8.4ml，続いてフタルイミド酢酸クロライド7.0gの塩化メチレン50ml溶液を30分間で滴下する。室温で2.5時間かき混ぜた後反応液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮する。クロロホルム50mlを加え析出する不溶物を沪去し、沪液を濃縮する。残留物をシリカゲル30gのカラムを通して溶出液を濃縮する。固化した残留物を酢酸エチルから再結晶するとシス－3－フタルイミド－4－(E)－スチリル－1－(2，4－ジメトキシベンジル)－2－オキソアゼチジンが得られる。

融点 173－177℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1750，1720，1390。

元素分析値：$C_{28}H_{24}N_2O_5$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	71.78	5.16	5.98
実測値	72.14	5.01	5.85

参考例130

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

シス－3－フタルイミド－4－（E）－スチリル－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン5gをテトラヒドロフラン150mlに溶かし、10%パラジウム炭素2.5gを加えて、水素雰囲気下で30分間かき混ぜる。触媒を沪去し、沪液を減圧下濃縮する。残留物にエーテルを加えて生成する結晶を沪取するとシス－3－フタルイミド－4－（2－フエニルエチル）－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジンが4.8g得られる。

融点　148－150℃。

IR　ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：1750，1720，1390。

元素分析値：$C_{28}H_{26}N_2O_5$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	71.47	5.57	5.96
実測値	71.55	5.45	5.75

参考例131

シス－3－フタルイミド－4－（2－フエニルエチル）－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン4.1gをジメトキシエタン35mlに懸濁し、メチルヒドラジン1.4mlを加え室温下3日間放置する。析出物を沪去し、沪液を濃縮する。残留物を酢酸エチルに溶かして希塩酸で3回抽出する。炭酸水素ナトリウムを加えてpHを7～8としクロロホルムで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下濃縮し残留物を塩化メチレン50mlに溶かして、プロピレンオキサイド20mlを加え、続いてカルボベンゾキシクロライド3mlを滴加して室温で2時間かき混ぜる。減圧下反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフイーに付す。クロロホルム－酢酸エチル（1：1）で溶出し、溶媒を留去した後残留物にエーテルを

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

加えて生成する結晶を沪取するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－（2－フエニルエチル）－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジンが得られる。

融点　150－152℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3300，1760，1680，1535，1265。

元素分析値：$C_{28}H_{30}N_2O_5$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	70.86	6.37	5.90
実測値	70.68	6.44	6.09

参考例132

参考例2と同様にして、シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－（2－フエニルエチル）－2－オキソアゼチジンを合成した。

融点　173－175℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3300，1770，1685，1540，1260。

元素分析値：$C_{19}H_{20}N_2O_3$ として

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	70.35	6.22	8.64
実測値	70.13	6.05	8.48

参考例133

参考例67と同様にして、シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－（2－フエニルエチル）－2－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3260，1740，1700，1650，1540

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例１３４

２－メトキシイミノアセト酢酸メチルエステル9.6 gをクロロホルム４０mlに溶かし、臭素9.1 gのクロロホルム１０ml溶液を４０℃で撹拌下に滴下する。２０分間撹拌後反応液を氷水中に注ぎ有機層を分取する。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液および水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去すると、４－ブロモ－２－メトキシイミノアセト酢酸メチルエステルが油状物として１３.１２ g得られる。本品１０.７４ gとメチルチオカーバメート4.4 gをエタノール４０mlに加え1.5時間加熱還流する。エタノールを留去し、残留物をクロロホルムに溶かして水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去すると、２－（２－ヒドロキシ－４－チアゾリル）－(Z)－２－メトキシイミノ酢酸メチルエステルが結晶として得られる。融点９７－９８℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：１７２０，１６７０，１４４０，１２６０，１１５０，１０４０。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：3.93，4.03（2×3H，2×s，$COOCH_3$，$NOCH_3$），6.35（1H，s，）。

参考例１３５

２－（２－ヒドロキシ－４－チアゾリル）－(Z)－２－メトキシイミノ酢酸メチルエステル1.0 gをエタノール３mlに溶かし、氷冷下水酸化カリウム1.3 gの水溶液５mlを滴下する。４時間放置後１Ｎ塩酸でpHを２～３とした後ｎ－ブタノールで３回抽出する。抽出液は合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮すると、２－（２－ヒドロキシ－４－チアゾリル）－(Z)－２－メトキシイミノ酢酸が淡褐色粉末として得られる。融点１４３－１４４℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：１７４０，１６９０，１６２０，１４５０，

BUREAU OMPI INTERNATIONAL

1170，1040。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：4.02（3H，s，$NOCH_3$），6.79（1H，s，），11.76（1H，s，COOH）。

参考例136

参考例34と同様にして、シス－3－〔2－（2－ヒドロキシ－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。融点202－204℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3260，1775，1735，1685，1660，1520，1440，1220，1040。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：3.50（3H，s，$COOCH_3$），3.86（3H，s，$NOCH_3$），4.33（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.25（1H，d.d，J=5，8Hz），6.23（1H，s，），8.53（1H，br. s，N_1－H），9.33（1H，d，J=8Hz，C_3－NH）。

参考例137

参考例1で得られたシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル2.144gをメタノール150mlに溶かし、氷冷撹拌下炭酸カリウム0.839の水溶液25mlを加える。室温で6.5時間撹拌後減圧下にメタノールを留去する。水を追加し酢酸エチルとエーテルの混液で洗浄した後、1N塩酸を加えて酸性とし析出物を沪取する。水洗後乾燥するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸が1.959得られる。融点189－191℃。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：3300，1760，1705，1690。

BUREAU CHI WHO INTERNATIONAL

参考例１３８

シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸4.1 gを無水テトラヒドロフラン８０mlに溶かしオキサリルクロライド４mlを加えて３０分間加熱還流する。溶媒を留去し、残留物をヘキサンで洗浄した後塩化メチレン８０mlに溶かす。氷水冷却下エタノール４mlを加え２０分間撹拌する。溶媒を留去し、残留物にエーテルを加えて析出する結晶を沪取するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸エチルエステルが無色結晶として得られる。エタノールから再結晶すると融点１１７－１１８℃を示す。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３２５０，１７７０，１７３５，１６８０。

元素分析値：$C_{23}H_{26}N_2O_7$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	６２．４３	５．９２	６．３３
実測値	６２．４３	５．９１	６．０５

参考例１３９

参考例２と同様にして、シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸エチルエステルを合成した。融点１３４－１３５℃。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：３３００，１８００，１７４０，１７２０。

元素分析値：$C_{14}H_{16}N_2O_5$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	５７．５２	５．５１	９．５８
実測値	５７．５８	５．４４	９．６０

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例１４０

参考例3と同様にして、シス－3－アミノ－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸エチルエステルを合成した。融点１０５－１０６℃（分解）。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} ：３４００，３２００，１７４５，１７２０，１７００。

元素分析値：$C_6H_{10}N_2O_3$として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	４５．５６	６．３７	１７．７１
実測値	４５．６６	６．２０	１７．７０

参考例１４１

参考例4と同様にして下記の化合物を合成した。

シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸エチルエステル

シン異性体　融点２８０－２８３℃（分解）。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} ：３２３０，１７５０，１７３０，１６７０。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.20（3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$），5.73（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3-H），7.42（1H，s，）。

アンチ異性体　融点１０８－１１０℃。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} ：３２５０，１７６０，１７２０，１６５０。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：1.20（3H，t，J=7Hz，$CH_2\underline{CH_3}$），5.50（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3-H），8.00（1H，s，）。

参考例１４２

参考例１３７で得られたシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－

BAD ORIGINAL

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸2gを無水テトラヒドロフラン60mlに溶かし、オキサリルクロライド2mlを加えて30分間加熱還流する。溶媒を留去し、残留物をヘキサンで洗浄した後無水テトラヒドロフラン40mlに溶かす。氷水冷却下アニリンを加えて30分間かき混ぜる。析出結晶を沪取し、エーテル，メタノールで洗浄するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－4－フエニルカルバモイル－2－オキソアゼチジンが得られる。クロロホルム－メタノールから再結晶すると融点255－257℃を示す。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：3250，1760，1690，1670。

元素分析値：$C_{27}H_{27}N_3O_6$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	66.24	5.55	8.58
実測値	65.80	5.34	8.43

参考例143

参考例2と同様にして、シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－フエニルカルバモイル－2－オキソアゼチジンを合成した。融点235－238℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3270，1760，1690，1670。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：4.4（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.0（2H，s，Ph$\underline{CH_2}$），5.15（1H，d．d，J=5，9Hz，C_3－H）。

参考例144

参考例3と同様にして、シス－3－アミノ－4－フエニルカルバモイル－2－オキソアゼチジンを合成した。融点152－154℃（分解）。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：3300，1740，1690。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例１４５

参考例４と同様にして、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－フエニルカルバモイル－２－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。

ＮＭＲ（d_6－DMSO，ppm）：3.53（3H，s，$NOCH_3$），4.3（2H，s，$ClCH_2$），4.48（1H，d，J=5Hz，C_4－H），5.57（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3－H）。

参考例１４６

参考例２で得られたシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステル2.502ｇをメタノール１６０mlに溶かし、氷冷下かき混ぜながら炭酸カリウム1.242ｇの水溶液５０mlを加える。室温で７０分間かき混ぜた後氷冷撹拌下１Ｎ塩酸９mlを加え、減圧下にメタノールを留去する。残留水溶液は酢酸エチル洗浄後再び減圧下に濃縮する。残留物はアンバーライトＸＡＤ－Ⅱカラムクロマトグラフイーで精製後凍結乾燥するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸カリウムが無色粉末として得られる。

ＩＲ ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：１７７０，１７５５，１７０５，１６７５，１５９０，１４１０，１３２０。

ＮＭＲ（d_6－DMSO，ppm）：3.82（1H，d，J=5Hz，C_4－H），4.78（1H，d.d，J=5，9Hz，C_3－H），5.01（2H，s，CH_2），7.29（5H，s，Ph－），7.31（1H，d，J=9Hz，C_3－NH），8.26（1H，br.s，N_1－H）。

参考例１４７

シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－２－オキソアゼチジン－

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

4－カルボン酸カリウム７１７㎎をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５㎖に溶かし、氷冷下かき混ぜながらブロム酢酸エチルエステル0.２５㎖を加える。室温で１時間かき混ぜた後水５０㎖を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、固化した残留物にエーテルを加えて沪取すると、シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－エトキシカルボニルメチルオキシカルボニル－２－オキソアゼチジンが無色結晶として得られる。融点１０９－１１１℃。

ＩＲ ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３３５０，３２６０，１７７５，１７６５，１７５０，１７１０，１６７５。

元素分析値：$C_{16}H_{18}N_2O_7$として

	Ｃ（％）	Ｈ（％）	Ｎ（％）
計算値	５４．８６	５．１８	８．００
実測値	５４．９０	５．２４	７．７９

参考例１４８

参考例６７と同様にして、シス－３－〔２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－２－メトキシイミノアセタミド〕－４－エトキシカルボニルメチルオキシカルボニル－２－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。融点２２６－２３１℃（分解）。

ＩＲ ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：３２７０，１７６５，１７５０，１６９０，１６７０。

元素分析値：$C_{16}H_{18}ClN_5O_8S$として

	Ｃ（％）	Ｈ（％）	Ｎ（％）
計算値	４０．３８	３．８１	１４．７２
実測値	４０．０８	３．９７	１４．５１

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

参考例１４９

参考例２６で得られたトランス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソアゼチジン－４－カルボン酸メチルエステルにエーテルを加えて冷却放置すると徐々に結晶化する。沪取しエーテルで洗浄すると融点６５－６８℃の無色結晶が得られた。

元素分析値：$C_{22}H_{24}N_2O_7$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	６１．６７	５．６５	６．５４
実測値	６１．８４	５．４８	６．３６

本品を参考例５と同様にして水素化ホウ素ナトリウムで還元した後カラムクロマトグラフィー（シリカゲル，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，１：４）で精製するとトランス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－ヒドロキシメチル－２－オキソアゼチジンが無色油状物として得られる。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：３４００，３３２５，１７４０（br.）

１０３０。

参考例１５０

トランス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－１－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－ヒドロキシメチル－２－オキソアゼチジン5.8 gを塩化メチレン５０mlに溶かし、氷冷攪拌下ピリジン2.29 g，ついでアセチルクロライド1.54 mlを加える。室温で１時間撹拌後減圧下に溶媒を留去し残留物を酢酸エチルに溶かして３Ｎ塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮する。残留物をアセトニトリル３００mlに溶かし、加熱還流

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

下過硫酸カリウム5.87gとリン酸二カリウム3.78gの水溶液を滴下する。滴下後1時間加熱還流を続ける。減圧下にアセトニトリルを留去し残留水溶液を酢酸エチルで抽出する。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液，食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮し残留物をカラムクロマトグラフイー（シリカゲル140g，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，1：2）で精製するとトランス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－アセトキシメチル－2－オキソアゼチジンが得られる。融点119－121℃。

IR ν_{max}^{KBr} ：3245，1750，1725，1705，1550，1270，1250，1035。

参考例151

参考例67と同様にして、トランス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－アセトキシメチル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。融点177－190℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} ：3180，1760，1735，1710，1640，1565，1040。

参考例152

トランス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－4－ヒドロキシメチル－2－オキソアゼチジン18.3gをピリジン50mlに溶かし、氷冷下メタンスルホニルクロライド5.76gを加え室温で1時間撹拌する。反応液を酢酸エチルに加え、6N塩酸，炭酸水素ナトリウム水溶液，食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下濃縮する。残留物をメチルエチルケトン400mlに溶かし、ヨウ化ナトリウム34.25gを加えて2.5時間加熱還

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

流する。減圧下濃縮して残留物を酢酸エチルに溶かし、亜硫酸水素ナトリウム飽和水溶液，食塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮するとトランス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－ヨードメチル－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－2－オキソアゼチジンが油状物として得られる。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：3300，1760，1710，1605，1510，1285，1260，1210。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：3.78（6H，s，2×OCH_3），5.00（2H，s，Ph－$\underline{CH_2}$），7.28（5H，s，Ph－）。

参考例153

参考例63と同様にして、トランス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－1－（2，4－ジメトキシベンジル）－4－メチル－2－オキソアゼチジンを合成した。本化合物は結晶化しなかつたのでカラムクロマトグラフイー（シリカゲル350g，溶出液：ヘキサン－酢酸エチル，2：1→1：2）で精製した。

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：3280，2950，1750，1710，1605，1505，1260，1210。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：1.20（3H，d，J=6Hz，C_4－CH_3），3.75（6H，s，2×OCH_3），5.02（2H，s，Ph－$\underline{CH_2}$），5.55（1H，d.d，J=6，8Hz，C_3－H），7.21（5H，s，Ph－）。

参考例154

参考例66と同様にして、トランス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－メチル－2－オキソアゼチジンを合成した。融点109－111℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3320，3220，1780，1690，

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1535，1450，1265，1045，730。

参考例155

参考例67と同様にして、トランス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メチル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。融点240－248℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3330，1740，1680，1665，1575，1540，1355，1045。

参考例156

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン140㎎を無水テトラヒドロフラン1.4㎖に溶かし、40％メチルアミン溶液0.1㎖と酢酸1滴を加え冷所（5℃）に4時間放置する。析出結晶を沪取しエーテルで洗浄するとシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－メチルカルバモイル－2－オキソアゼチジンが得られる。酢酸エチル－メタノールから再結晶すると融点207－208℃を示す。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：3270，1770，1700，1660。

NMR（d_6-DMSO，ppm）：2.56（3H，d，J=5Hz，NHCH$_3$），4.13（1H，d，J=5Hz，C_4-H），7.33（5H，s，Ph-），8.33（1H，d，J=5Hz，NHCH$_3$）。

元素分析値：$C_{13}H_{15}N_3O_4$として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	56.30	5.45	15.15
実測値	56.17	5.31	15.23

参考例157

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－4－メチルカルバモイル－2－オキソアゼチジン831㎎をテトラヒドロフラン50㎖とメタノール50㎖との混液に溶かし、5%パラジウム炭素830㎎を加えて水素雰囲気下1時間撹拌する。触媒を沪去し、沪液を減圧下濃縮するとシス－3－アミノ－4－メチルカルバモイル－2－オキソアゼチジンが無色粉末として410㎎得られる。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：3300，1750，1650。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：2.70（3H，d，J=5Hz，NHC$\underline{H_3}$），3.96，4.23（2×1H，2×d，J=5Hz，C_3－H，C_4－H）。

本品320㎎を水6㎖とテトラヒドロフラン6㎖との混液に溶かし、炭酸水素ナトリウム500㎎を加える。氷冷下かき混ぜながら、2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－(Z)－メトキシイミノアセチルクロライド塩酸塩960㎎を加えて1時間かき混ぜる。テトラヒドロフランを留去し、残留する混合物を沪過して、得られた粉末を炭酸水素ナトリウム水溶液，水，エタノール，エーテルで順次洗浄すると、シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－メトキシイミノアセタミド〕－4－メチルカルバモイル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）が得られる。

IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}：3220，1750，1700，1660。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：2.50（3H，d，J=5Hz，NHC$\underline{H_3}$），3.76（3H，s，NOCH_3），5.3（1H，d．d，J=5，9Hz，C_3－H），7.28（1H，s，），7.8（1H，d，J=5Hz，$\underline{NH}CH_3$），8.3（1H，br．s，N_1－H）。

参考例158

参考例91において、シス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステルにかえて相当するトランス体を使用すると、トランス－3－｛2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－〔1－メチル－1－（p－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセタミド｝－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）が結晶として得られる。融点110－120℃（分解）

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3280，2980，1790－1740，1680，1525。

元素分析値：$C_{23}H_{23}ClN_6O_{10}S$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	45.21	3.79	13.76
実測値	45.60	4.14	13.14

参考例159

参考例81と同様にして下記の化合物を合成した。

N－（1－メトキシカルボニル－1－メチルエトキシ）フタルイミド融点106－107℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2990，2960，1790，1740。

元素分析値：$C_{13}H_{13}NO_5$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	59.31	4.98	5.32
実測値	59.60	4.98	5.22

N－〔1－メチル－1－（2－トリメチルシリルエトキシカルボニル）エトキシフタルイミド

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}：2940，1790，1735。

NMR（$CDCl_3$，ppm）：0.10（9H，s，$SiMe_3$），0.92（2H，t，

BUREAU OMPI WHO INTERNATIONAL

J=9Hz, CH_2Si), 1.62 (6H, s, $NOCMe_2$), 4.31 (2H, t, J=9Hz, $COOCH_2$), 7.73 (4H, s, 芳香族プロトン)。

参考例160

参考例82と同様にして下記の化合物を合成した。

O－(1－メトキシカルボニル－1－メチルエチル) ヒドロキシルアミン

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1} : 3325, 2980, 2950, 1735。

NMR ($CDCl_3$, ppm) : 1.43 (6H, s, CMe_2), 3.75 (3H, s, $COOCH_3$), 5.33 (2H, br. s, NH_2)。

O－〔 1－メチル－1－(2－トリメチルシリルエトキシカルボニル) エチル〕ヒドロキシルアミン

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1} : 3320, 2950, 1730。

NMR ($CDCl_3$, ppm) : 0.10 (9H, s, $SiMe_3$), 1.12 (2H, t, CH_2Si), 1.45 (6H, s, $NOCMe_2$), 4.25 (2H, t, J=9Hz, $COOCH_2$), 5.12－5.43 (2H, br., NH_2)。

参考例161

参考例83と同様にして下記の化合物を合成した。

2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－(1－メトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ) 酢酸

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3200, 2980, 1750－1680。

NMR ($CDCl_3$, ppm) : 1.58 (6H, s, CMe_2), 3.72 (3H, s, $COOCH_3$), 4.3 (2H, s, $ClCH_2$), 7.33 (1H, s, チアゾール－5－H)。

2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－〔 1－メチル－1－(2－トリメチルシリルエトキシカルボニル) エトキシイミノ〕

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

酢酸

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3420，3200，2960，1740，1730。

参考例162

参考例84と同様にして、2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセチルクロライド塩酸塩を合成した。融点105－115℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：2980，1790，1745，1700。

元素分析値：$C_{12}H_{13}Cl_2N_3O_5S \cdot HCl$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	34.42	3.37	10.03
実測値	34.94	3.46	10.21

参考例163

参考例85と同様にして、シス－3－〔2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－（1－メトキシカルボニル－1－メチルエトキシイミノ）アセタミド〕－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）を合成した。融点212－214℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3300，3080，2975，1780－1750，1720，1660。

元素分析値：$C_{17}H_{20}ClN_5O_8S$として

	C（%）	H（%）	N（%）
計算値	41.68	4.12	14.30
実測値	41.47	4.14	14.06

参考例164

2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－〔1－メチル

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

－1－（2－トリメチルシリルエトキシカルボニル）エトキシイミノ酢酸820㎎を塩化メチレン25㎖に溶かし、氷冷下トリエチルアミン221㎎を加える。ついで五塩化リン380㎎を加えて氷冷下15分間撹拌する。その後室温で2時間撹拌する。減圧下濃縮して、残留物をテトラヒドロフラン5㎖に溶かして酸クロライドの溶液とする。一方シス－3－アミノ－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン219㎎をテトラヒドロフラン5㎖と水10㎖との混液に溶かし、氷冷下炭酸水素ナトリウム638㎎を加え、ついでかき混ぜながら上記酸クロライドの溶液を滴下する。氷冷下で15分間、室温で1時間かき混ぜた後酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を留去すると、シス－3－｛2－（2－クロロアセタミド－4－チアゾリル）－2－〔1－メチル－1－（2－トリメチルシリルエトキシカルボニル）エトキシイミノ〕アセタミド｝－4－メトキシカルボニル－2－オキソアゼチジン（シン異性体）が得られる。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3280，2950，1760，1730，1685。

NMR（$CDCl_3+d_6$－DMSO，ppm）：1.18（2H，CH_2Si），1.81（6H，$NOCMe_2$），4.40（2H，$COOCH_2$），4.44（2H，s，$ClCH_2$），4.67（1H，d，J=6Hz，C_4－H），5.88（1H，d.d，J=6，9Hz，C_3－H），7.57（1H，s，），8.03（1H，br.s，N_1－H），8.29（1H，d，J=9Hz，C_3－NH）。

参考例165

参考例2で得られたシス－3－ベンジルオキシカルボキサミド－2－オキソアゼチジン－4－カルボン酸メチルエステル1.5gをテトラヒドロフラン20㎖に溶かし、1M－塩化アンモニウム水溶液10㎖を加え

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

る。室温下かき混ぜながらアンモニア水（２５～２８％）0.5 mlを加えて3時間かき混ぜる。さらにアンモニア水2 mlを追加して１６時間かき混ぜる。減圧下に濃縮しテトラヒドロフランを留去する。析出結晶を沪取、水洗しエーテルで洗浄後乾燥するとシス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－カルバモイル－２－オキソアゼチジンが得られる。融点２３６－２３７℃（分解）。

IR ν_{max}^{KBr} ：３４００，３３００，３２００，１７６０，１６７０。

NMR（d_6－DMSO，ppm）：4.14（1H，d，J=6Hz，C_4－H），5.05（2H，s，Ph$\underline{CH_2}$），5.08（1H，d.d，J=6，10Hz，C_3－H），7.36（5H，s，芳香族プロトン）。

元素分析値　$C_{12}H_{13}N_3O_4$として

	C（％）	H（％）	N（％）
計算値	５４．７５	４．９８	１５．９６
実測値	５４．９３	４．９０	１５．６５

同様にして相当するトランス体も得られる。

参考例１６６

シス－３－ベンジルオキシカルボキサミド－４－カルバモイル－２－オキソアゼチジン３０４㎎をエタノール１５mlに懸濁させ、５％パラジウム炭素３０４㎎を加えて水素雰囲気下室温で1.5時間かき混ぜる。触媒を沪去し、沪液を減圧下に濃縮する。残留物をテトラヒドロフラン６mlと水６mlとの混液に溶かし、氷冷下炭酸水素ナトリウム５３４㎎を加える。次いで参考例９０で得られた２－（２－クロロアセタミド－４－チアゾリル）－(Z)－２－〔１－メチル－１－（ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル）エチルオキシイミノ〕アセチルクロライド塩酸塩６８６

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

1 mlを加える。15分間氷冷下で撹拌した後室温で1時間撹拌する。酢酸エチル200mlを加えて抽出する。有機層を0.1N－水酸化ナトリウム水溶液で2回、食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮するとシス－3－{2－(2－クロロアセタミド－4－チアゾリル)－2－〔1－メチル－1－(p－ニトロベンジルオキシカルボニル)エチルオキシイミノ〕アセタミド}－4－カルバモイル－2－オキソアゼチジン(シン異性体)が泡状物として得られる。融点144－147℃。

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}：3380，1760，1750，1680。

NMR(d_6－DMSO，ppm)：1.52(6H，s，2×CH_3)，4.27(1H，d，J=6Hz，C_4－H)，4.34(2H，s，$ClCH_2$)，5.32(2H，s，$COOCH_2$)，5.46(1H，d.d，J=6，9Hz，C_3－H)，7.41(1H，s，)。

同様にして相当するトランス体も得られる。

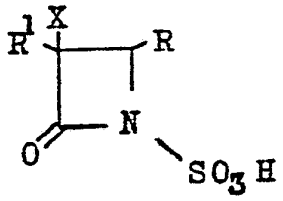
産業上の利用可能性

1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体(I)は、優れた抗菌活性およびβ－ラクタマーゼ阻害作用を有しており、人および犬、猫、牛、馬、マウス、モルモット等を含む哺乳動物のグラム－陽性または陰性細菌によつて引起される感染症の治療剤として、動物用飼料、工業用水の防腐剤としてあるいは衛生器具の消毒剤として、さらにβ－ラクタム系抗生物質と併用することにより該抗生物質の分解防止剤として利用される。

BUREAU OMPI WIPO

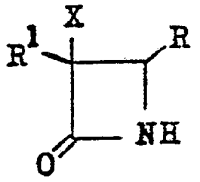
1 請 求 の 範 囲

1. 式

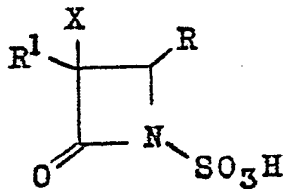


〔式中、Rは炭素原子において結合する有機残基を、R^1 はアシル化されまたは保護されていてもよいアミノ基を、Xは水素原子またはメトキシ基を示す。〕で表わされる1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体。

2. 式



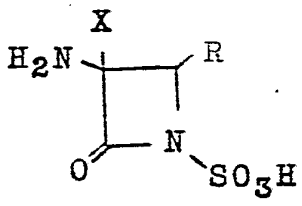
〔式中、Rは炭素原子において結合する有機残基を、R^1 はアシル化されまたは保護されていてもよいアミノ基を、Xは水素原子またはメトキシ基を示す。〕で表わされる化合物をスルホン化することを特徴とする式



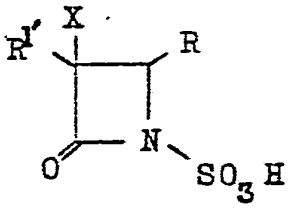
〔式中の記号は前記と同意義。〕で表わされる1－スルホ－2－オキソアゼチジン誘導体の製造法。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

3. 式



〔式中、Rは炭素原子において結合する有機残基を、Xは水素原子またはメトキシ基を示す。〕で表わされる化合物をアシル化することを特徴とする式

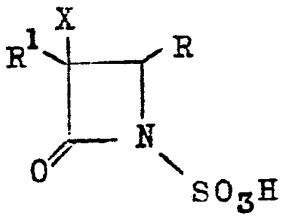


〔式中、RならびにXは前記と同意義を、$R^{1'}$はアシル化されたアミノ基を示す。〕で表わされる1-スルホ-2-オキソアゼチジン誘導体の製造法。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

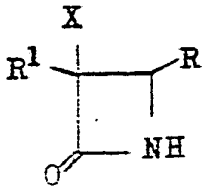
要　　約　　書

式

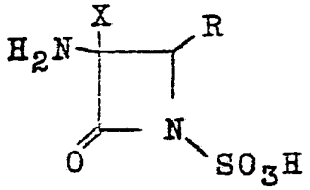


（Ⅰ）

〔式中、Rは炭素原子において結合する有機残基を、R^1 はアシル化されまたは保護されていてもよいアミノ基を、Xは水素原子またはメトキシ基を示す。〕で表わされる１－スルホ－２－オキソアゼチジン誘導体、および



スルホン化 →（Ⅰ）または



アシル化 →（Ⅰ）

〔式中の記号は前記と同意義。〕で表わされる製造法。この化合物(Ⅰ)は、優れた抗菌作用およびβ－ラクタマーゼ阻害作用を有し人間および家畜の医薬として利用される。

BUREAU OMPI WIPO INTERNATIONAL

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP81/00252

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [3]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl.[3] C07D 205/08, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 409/14, C07D 417/12, C07D 417/14

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [4]

Classification System	Classification Symbols
I P C	C07D 205/08, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 409/14, C07D 417/12, C07D 417/14

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [5]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [14]

Category *	Citation of Document, [16] with indication, where appropriate, of the relevant passages [17]	Relevant to Claim No. [18]
E	JP,A, 56-125362 (E.R. Sukuibu and Sans Co.) 1, October, 1981 (01.10.81) Pages 1 to 11	1 - 3
A	JP,A, 55-164672 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 22, December, 1980 (22.12.80) Pages 1 to 2	1 - 3

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

* Special categories of cited documents: [15]

~~"A" document defining the general state of the art~~

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

"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories

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

"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed

"T" later document published on or 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

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search [2]	Date of Mailing of this International Search Report [2]
January 12, 1982 (12.01.82)	January 25, 1982 (25.01.82)
International Searching Authority [1]	**Signature of Authorized Officer [20]**
Japanese Patent Office	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP81/00252

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類(IPC)

Int. Cl.[3] C07D 205/08, C07D 408/12, C07D 408/14, C07D 409/14, C07D 417/12, C07D 417/14

II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPC	C07D 205/08, C07D 408/12, C07D 408/14, C07D 409/14, C07D 417/12, C07D 417/14

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

III. 関連する技術に関する文献

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	請求の範囲の番号
E	JP, A, 56-125362 (イー.アール.スクイブ.アンド.サンズ社) 1、10月、1981(01.10.81) 第1-11頁	1-3
A	JP, A, 55-164672 (武田薬品工業株式会社) 22、12月、1980(22.12.80) 第1-2頁	1-3

※「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

※引用文献のカテゴリー

~~「A」 一般的技術水準を示す文献~~

「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」 他のカテゴリーに該当しない文献

「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以後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日以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

IV. 認証

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
12.01.82	25.01.82
国際調査機関	権限のある職員
日本国特許庁 (ISA/JP)	4C 7242 特許庁審査官 谷口浩行

様式PCT/ISA/210(第2ページ) (1977年10月)