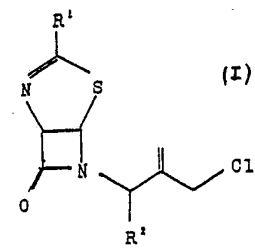
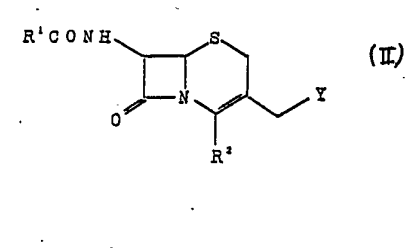
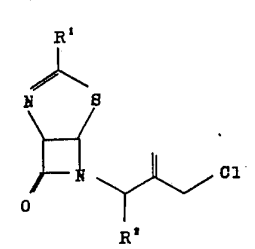
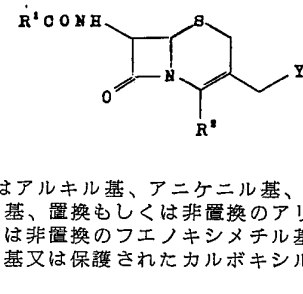




特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ³ C07D501/08	A1	(11) 国際公開番号 WO 84/ 00964 (43) 国際公開日 1984年3月15日 (15. 03. 84)
(21) 国際出願番号 PCT/JP83/00291 (22) 国際出願日 1983年9月1日 (01. 09. 83) (31) 優先権主張番号 特願昭57-153569 (32) 優先日 1982年9月2日 (02. 09. 82) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大塚化学薬品株式会社 (OTSUKA KAGAKU YAKUHIN KABUSHIKI KAISHI) [JP/JP] 〒540 大阪府大阪市東区豊後町10番地 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/ 出願人 (米国についてのみ) 鳥居 滋 (TORII, Shigeru) [JP/JP] 〒709-08 岡山県赤磐郡山陽町山陽団地4-4-18 Okayama, (JP) 田中秀雄 (TANAKA, Hideo) [JP/JP] 〒700 岡山県岡山市津島中1-2 Okayama, (JP) 野上潤造 (NOGAMI, Junzo) [JP/JP] 〒700 岡山県岡山市津島東2丁目10-30-10 Okayama, (JP) 笹岡三千雄 (SASAKA, Michio) [JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡北島町中村字中須23-4 Tokushima, (JP) 斎藤紀雄 (SAITO, Norio) [JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡北島町新喜来字中竿40-38 城井敬史 (SHIROI, Takashi) [JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡北島町中村字本須72-2 Tokushima, (JP)		(74) 代理人 弁理士 三枝英二 (SAEGUSA, Eiji), 外 〒541 大阪府大阪市東区平野町2丁目10番地 沢の鶴ビル内 Osaka, (JP) (81) 指定国 DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: PROCESS FOR PREPARING CEPHALOSPORIN COMPOUNDS (54) 発明の名称 セファロスポリン化合物の製造法  (I)  (II) (57) Abstract Cephalosporin compounds represented by the general formula (I), wherein R¹ represents alkyl, alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylmethyl, or substituted or unsubstituted phenoxymethyl, and R² represents carboxyl or protected carboxyl, are prepared in a high yield with a high purity by reacting a thiazolinoazetidinone derivative represented by the general formula (II), with successively, a nucleophilic agent, a sulfur-containing compound, and ammonia. (57) 要約 一般式  (I)  (II) [式中、R¹ はアルキル基、アリール基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアリールメチル基又は置換もしくは非置換のフェノキシメチル基を示す。R² は、カルボキシル基又は保護されたカルボキシル基を示す。] で表わされるチアゾリノアゼチジノン誘導体に、求核剤、含硫黄化合物及びアンモニアを順次作用させることにより簡便なる操作で、高純度かつ高収率に一般式 で表わされるセファロスポリン化合物を製造する。		

情報としての用途のみ

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

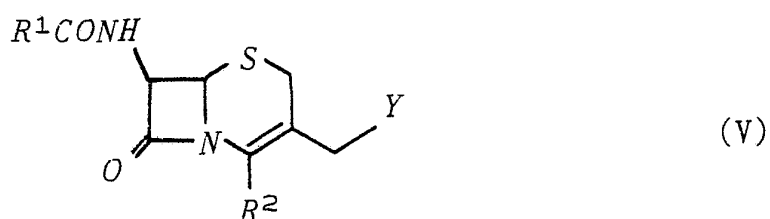
AT	オーストリア	LI	リヒテンシュタイン
AU	オーストラリア	LK	スリランカ
BE	ベルギー	LU	ルクセンブルグ
BR	ブラジル	MC	モナコ
CF	中央アフリカ共和国	MG	マダガスカル
CG	コンゴ	MR	モーリタニア
CH	スイス	MT	マラウイ
CM	カメルーン	NL	オランダ
DE	西ドイツ	NO	ノルウェー
DK	デンマーク	RO	ルーマニア
FI	フィンランド	SE	スウェーデン
FR	フランス	SN	セネガル
GA	ガボン	SU	ソビエト連邦
GB	イギリス	TD	チャード
HU	ハンガリー	TO	トーゴ
JP	日本	US	米国
KP	朝鮮民主主義人民共和国		

明 細 書

セファロスポリン化合物の製造法

技術分野および発明の開示

本発明は、セファロスポリン化合物の製造法に関する。
5 る。より詳しくは、本発明は、一般式



〔式中、 R^1 はアルキル基、アルケニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアリールメチル基又は置換もしくは非置換のフェノキシメチル基を示し、 R^2 はカルボキシル基又は保護されたカルボキシル基を示し、 Y は求核剤残基を示す。〕

10

で表わされるセファロスポリン化合物の製造法に関する。

15 一般式 (V) で表わされるセファロスポリン化合物は、抗菌作用を有し、抗菌剤として有用な化合物である。また、該化合物は、7位アミド基の脱アシル化及び再アシル化により、一般に広く使用されているセファロ

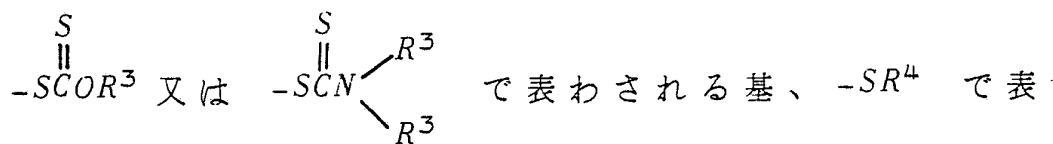
スポリン系抗生物質へと変換できる重要な合成中間体である。

本発明の目的とする所は、上記一般式 (V) のセファロスポリン化合物を安価で入手容易な原料化合物から簡便な操作で、高純度且つ高収率にて製造し得る方法を提供することにある。

上記一般式 (V) において、 R^1 で表わされるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等の炭素数 1～4 の低級アルキル基を例示でき、アルケニル基として、アリル、ブテニル、ヘキサニル等の炭素数 2～6 の低級アルケニル基を例示できる。またアリール基としては、フェニル、ナフチル等を、置換アリール基としては、置換基として、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキルオキシ基等を芳香族環状に有するフェニル基、例えばトリル、キシリル、*p*-クロロフェニル、*p*-ニトロフェニル、*p*-メトキシフェニル等が例示できる。アリールメチル基としては、ベンジル、ナフチルメチル等を、置換アリールメチル基としては、置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキルオキシ基等をフェニル環上に有するフェ

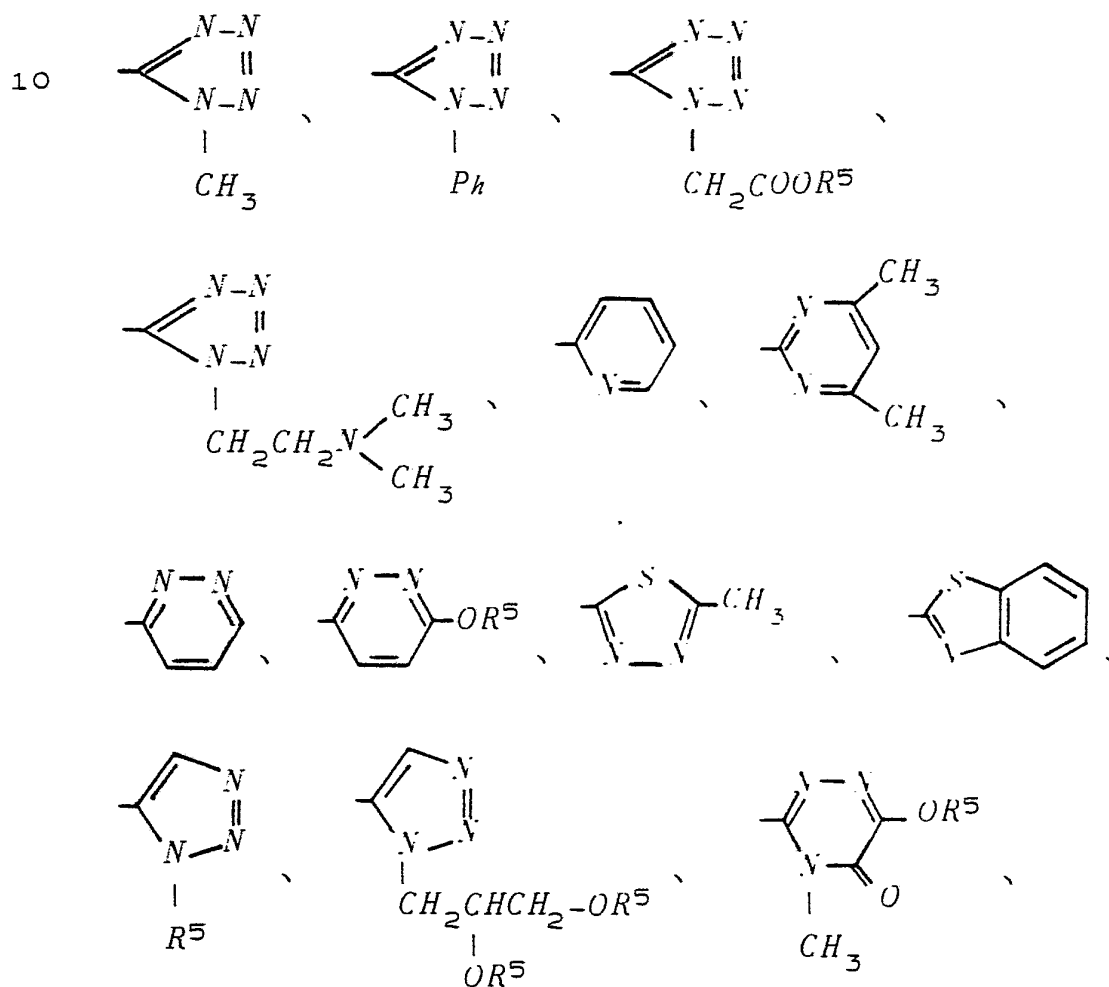
- ニルメチル基、例えばトリルメチル、*p*-クロロフェ
 ニルメチル、*p*-ニトロフェニルメチル、*p*-メトキ
 シフェニルメチル等が例示できる。置換もしくは非置
 換のフェノキシメチル基としては、フェノキシメチル
 5 基、置換基として低級アルキル基、ハロゲン原子、ニ
 トロ基、低級アルキルオキシ基等をフェニル環上に有
 するフェノキシメチル基、例えばトリルオキシメチル、
p-クロロフェノキシメチル、*p*-ニトロフェノキシ
 メチル、*p*-メトキシフェニルメチル等を例示できる。
- 10 また、 R^2 で表わされる保護されたカルボキシ基
 としては、一般式 $COOR'$ で表わされるエステル、一般
 式 $CONHR'$ で表わされる酸アミド等を例示できる。上記
 R' としては、メチル、2,2,2-トリクロロエチル、
 ジフェニルメチル、ベンジル、*p*-ニトロベンジル、
 15 イソブチル、*t*-ブチル等の通常のカルボン酸保護基
 が例示できる。

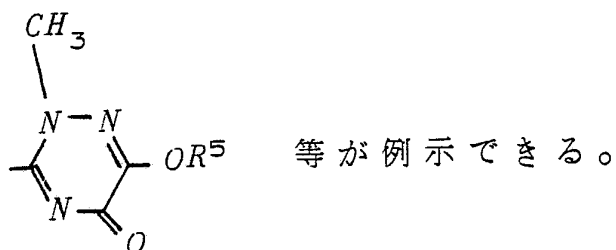
また、 Y で表わされる求核剤残基としては、



- わされる基、水酸基、保護された水酸基、ニトロオキ
 20 シ基 ($-ONO_2$) 等を例示できる。上記 R^3 としては、

ハロゲン原子を置換基として有することのある炭素数
 1～4の低級アルキル基、例えばメチル、エチル、プ
 ロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル又はフェ
 ニル基又は置換基として低級アルキル基、ハロゲン原
 5 子、ニトロ基、低級アルキルオキシ基等を有するフェ
 ニル基、例えばトリル、*p*-クロロフェニル、*p*-ニ
 トロフェニル、*p*-メトキシフェニル等を例示できる。
 また R^4 は、上記 R^3 と同一か又は置換もしくは非置換
 の芳香族複素環残基、例えば



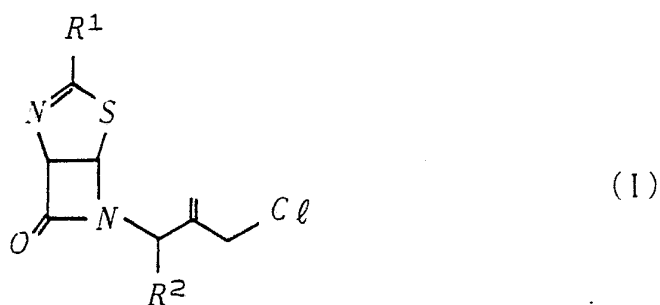


上記において、 R^5 としては水酸基、カルボキシル基若しくはアミンの保護基、例えばメチル、エチル、プロピル等の低級アルキル基等を例示できる。また保

護された水酸基としては、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{OP}(OR^3)_2$ 、 $-\text{OSi}(R^3)_3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{OCR}^3$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{OCOR}^3$ 等（各式中、 R^3 は前記に同じ。）を例示できる。

本発明によれば、上記一般式 (V) のセファロsporin 化合物は、以下の如くして製造できる。

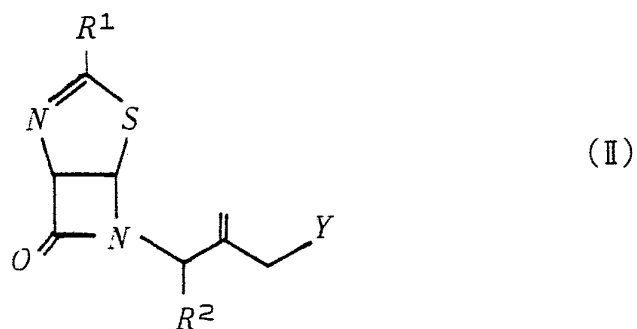
10 即ち、一般式



〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。〕

で表わされるチアソリノアゼチジノン誘導体を、後述する方法により、求核剤と反応させて二重結合の位置

を変えることなく、求核剤残基を導入して、一般式



〔式中、 R^1 、 R^2 及び Y は前記に同じ。〕

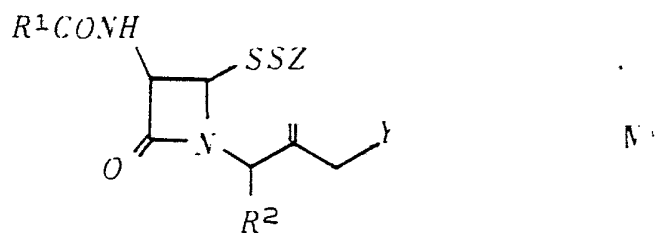
で表わされるチアゾリノアゼチジノン誘導体を得る。

5 次いで、該化合物を含水溶媒中、一般式



〔式中、 Z は置換もしくは非置換のアリール基又は置換もしくは非置換の芳香族複素環残基を示し、 X はハロゲン原子を示す。〕

10 で表わされる含硫黄化合物と反応させて、一般式



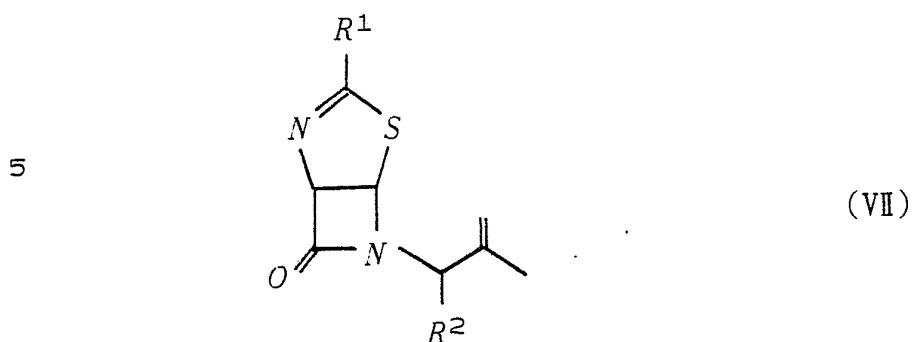
〔式中、 R^1 、 R^2 、 Y 及び Z は前記に同じ。〕

で表わされるアゼチジノン誘導体を得る。

次いで上記一般式 (IV) の化合物に、有機溶媒中アン

モニアを作用させることにより前記一般式 (V) の化合物を得ることができる。

本発明において出発物質とする前記一般式 (I) の化合物は、例えば一般式



〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。〕

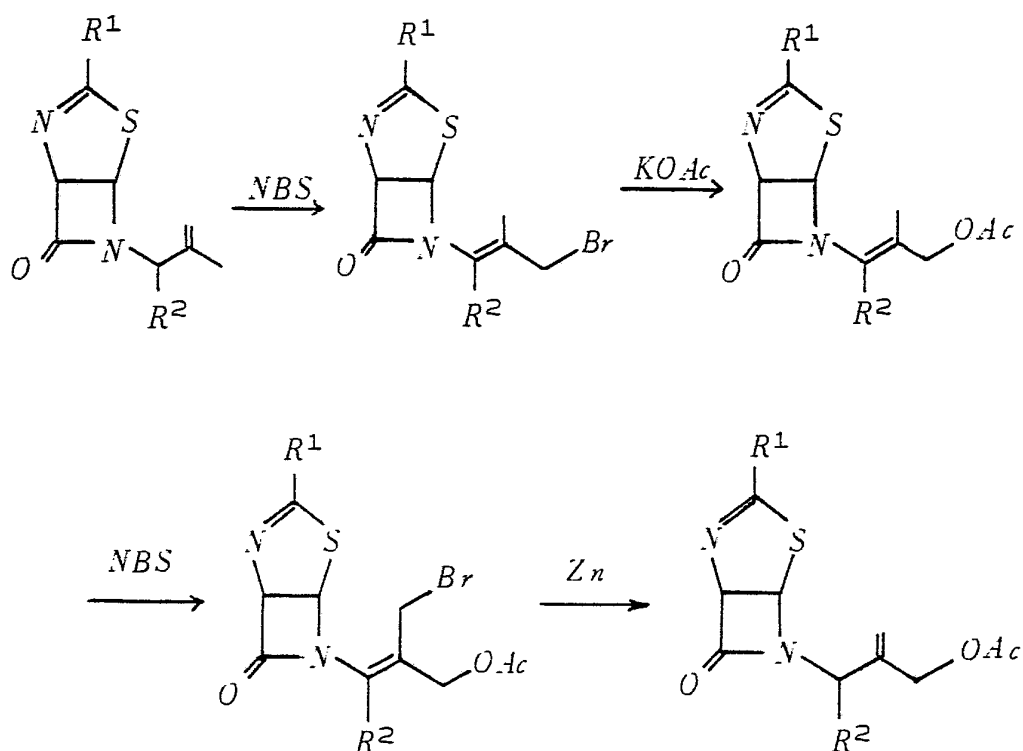
で表わされる公知チアゾリノアゼチジノン誘導体から、既報の方法、例えば *Tetrahedron Letters*, 22, 3193 (1981) に従い容易に合成できる。

10 本発明において、中間体である一般式 (II) の化合物は、一般式 (I) の出発原料化合物と求核剤との反応で得られる。この反応では、一般式 (I) の化合物の $C=C$ 二重結合の位置を変えずに、求核剤によりアリル位の塩素原子を置換して、一般式 (II) の化合物
15 物を得ることが必須である。

従来、下記反応式で示される数工程反応による一般式 (II) の化合物 ($R^1 =$ メチル、 t -ブチル、 $R^2 =$

COOCH_3 、 $Y = \text{O}=\text{CCH}_3$) の合成法が報告されている

[*J. Am. Chem. Soc.* , 99 , 248 (1977)]。

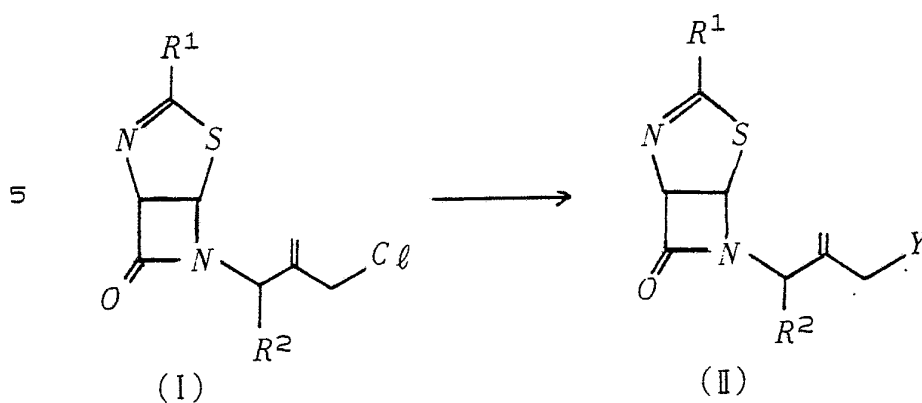


5 しかし、この方法には、 N -ブロモスクシイミド
 (NBS) 等の高価な反応剤を使用する必要があり、
 2重結合の移動を伴うため数工程の反応工程を必要と
 し、全工程を通しての収率が低い等の難点があり、実
 用的方法とは到底言えなかつた。

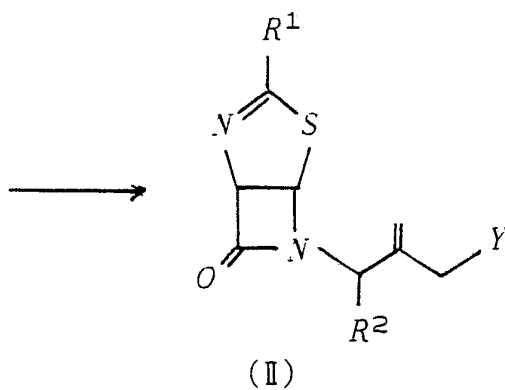
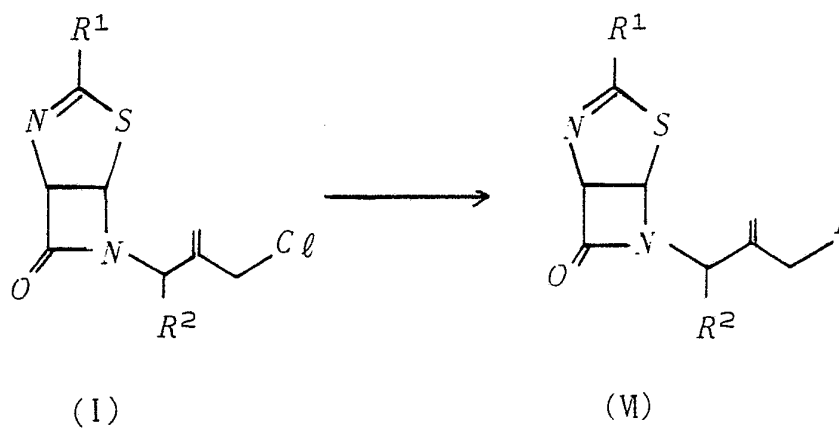
10 これに対し、本発明においては簡便な方法で、二重
 結合の移動を伴うことなく、高収率で一般式 (II) の化
 合物を得ることができる。

本発明の一般式 (I) の化合物から一般式 (II) の化合物への変換は、下記反応式 (A) ~ (C) の方法にて夫々行える。

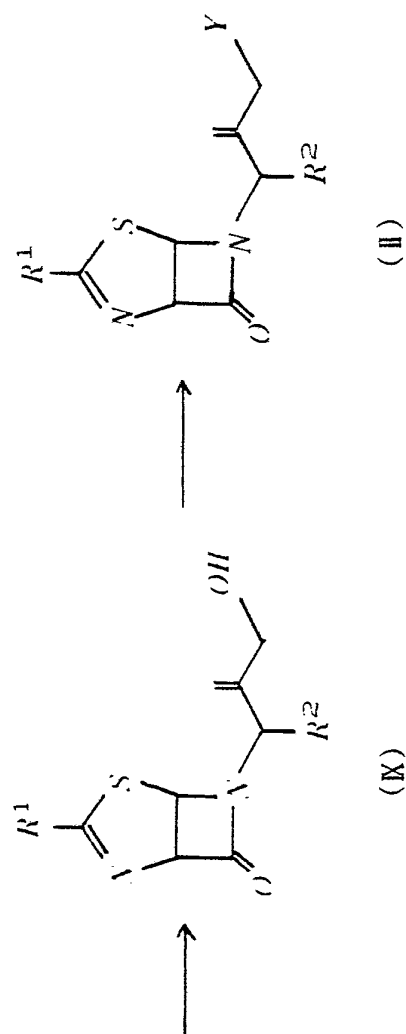
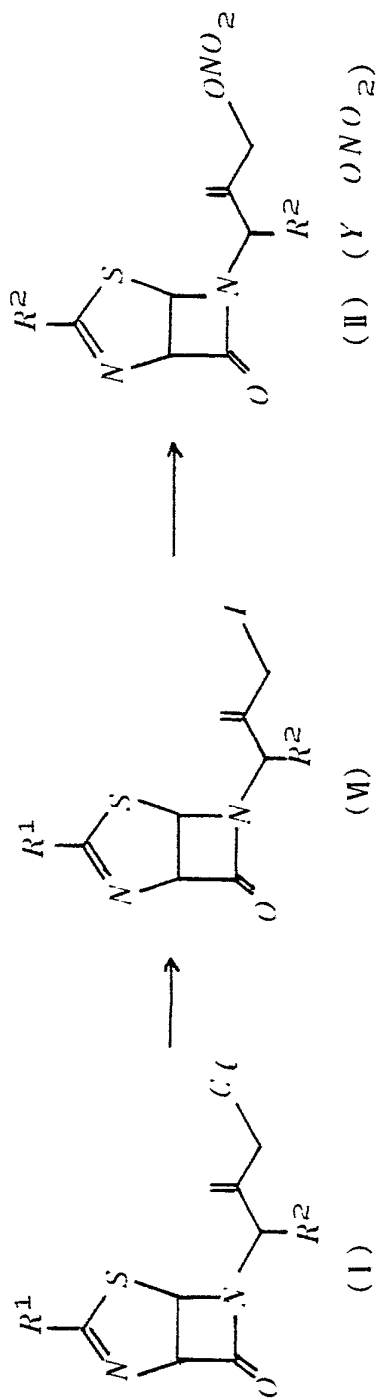
反応式 (A)



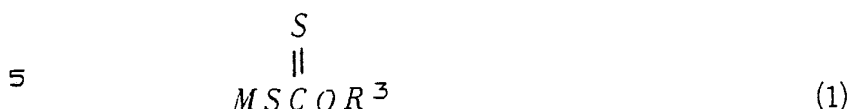
反応式 (B)



反應式 (C)



(1) 上記反応式 (A) の方法は、Y が $\begin{array}{c} S \\ || \\ -SCOR^3 \end{array}$ [式中 R^3 は前記に同じ。] である一般式 (II) の化合物の製造に特に有利である。即ち、一般式 (I) の化合物を、有機溶媒中で、一般式



[式中、M はアルカリ金属を示し、 R^3 は前記に同じ。]

で表わされる求核剤と反応させると、二重結合の位置を変えることなく、一般式 (II) の化合物であつて

Y が $\begin{array}{c} S \\ || \\ -SCOR^3 \end{array}$ であるものが、高収率で得られる。上記求核剤 (1) は、公知化合物であり特にナトリウム塩又はカリウム塩の形態のものが好ましい。上記有機溶媒としては、一般式 (I) の化合物を上記求核剤 (1) を溶解するものであれば特に制限なく使用できるが、好ましくはアセトン、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒を用いるのがよい。これら有機溶媒の使用量は、反応剤を溶解する量であれば特に制限はないが、通常一般式 (I) の化合物に対し約 5 ~ 100 重量倍、

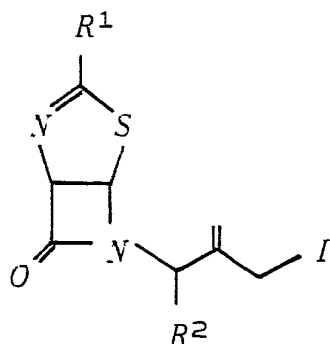
好ましくは5～50重量倍とすればよい。一般式

(I)の原料化合物と求核剤(1)との使用割合も広い範囲内で適宜選択できるが、一般に前者に対し後者を等モル～10倍モル程度、好ましくは等モル～5倍モル用いるのがよい。該反応は、通常-10～40℃程度、好ましくは室温付近にて行なわれ、一般に0.5～2時間で完結する。

(2) 前記反応式(B)の方法は、Yが $-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{COR}_3$ 、 $-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{N}\begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$

(各式中、 R^3 は前記に同じ。)又は $-\text{SR}^4$ (式中、 R^4 は前記に同じ。)である一般式(II)の化合物の製造に特に有利である。

即ち、まず一般式(I)の原料化合物とヨウ化アルカリ、特に好ましくはヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウムとを有機溶媒中で反応させると、二重結合の位置を変えることなく、一般式



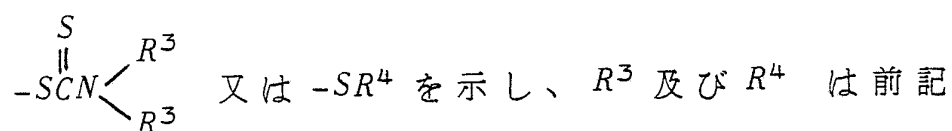
(VI)

〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。〕

で表わされる化合物が得られる。次いで該化合物を有機溶媒中、一般式



5 〔式中、 M はアルカリ金属、 Y は $-SCOR^3$ 、



に同じ。〕

で表わされる求核剤と反応させると、二重結合の位置を変えることなく一般式 (II) の化合物が高収率で
10 得られる。

上記一般式 (I) の原料化合物とヨウ化アルカリとの反応において、有機溶媒としては、両者を溶解するものであれば広範囲のものが使用できるが、特に非プロトン性極性溶媒、例えばアセトン、ジメチル
15 スルホキシド、ジメチルホルムアミド等を用いるのがよい。これらのうちでも、特にアセトンが好ましい。これら有機溶媒の使用量は、通常一般式 (I) の原料化合物に対し、約 5 ～ 100 重量倍、好ましくは 5 ～ 50 重量倍でよい。一般式 (I) の原料化合物

ヨウ化アルカリとの使用割合も広範囲から適宜選択できるが、一般に前者に対し後者を等モル～10倍モル程度、好ましくは等モル～2倍モル程度用いればよい。該反応は通常0～60℃程度、好ましくは40～55℃程度にて行なわれ、一般に0.5～4時間

5 間で終了する。

また、一般式 (V) の化合物と求核剤 (2) との反応において、有機溶媒としては、両者を溶解するものであれば広範囲のものが使用できるが、特に非プロトン性極性溶媒、例えばアセトン、ジメチルスルホキ
10 シド、ジメチルホルムアミド等が好ましく、特にアセトンが好ましい。これら有機溶媒は、通常一般式 (V) の化合物に対し約5～100重量倍程度、好ましくは5～50重量倍用いられる。一般式 (V) の化合物と求核剤 (2) との使用割合は、広い範囲内で適宜
15 選択できるが、通常前者に対し後者を等モル～3倍モル程度、好ましくは等モル～1.5倍モル程度用いるのがよい。該反応は、通常-10～40℃程度、好ましくは室温付近で行なわれ、通常0.5～4時間
20 程度で終了する。

(3) Y が $-ONO_2$ である一般式 (II) の化合物もまた前記



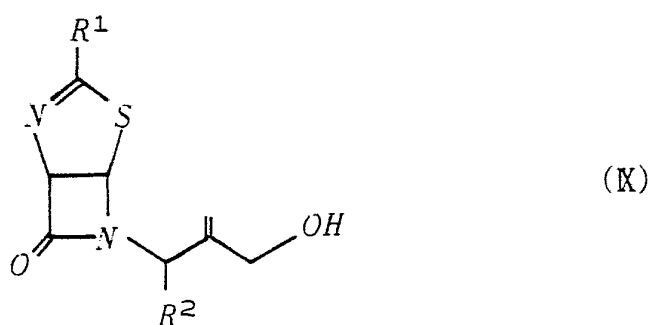
反応式 (B) の方法で得られる。即ち、前記 (2) で示した如き方法で得られる一般式 (M) の沃素化合物を、有機溶媒中でアルカリ金属硝酸塩、好ましくは NaNO_3 又は KNO_3 と反応させると、二重結合の位置を 5 変えることなく、一般式 (II) の化合物であつて Y がニトロオキシ基であるものを高収率で収得できる。上記有機溶媒としては通常非プロトン性溶媒が用いられ、特にジメチルスルホキシドが好ましい。これら有機溶媒は、一般に一般式 (M) の化合物に対し 10 0.5 ~ 10 重量倍程度、好ましくは 0.5 ~ 5 重量倍使用される。一般式 (M) の化合物とアルカリ金属硝酸塩との使用割合は、広い範囲で適宜選択できるが、通常前者に対し後者を等モル ~ 10 倍モル程度、好ましくは等モル ~ 5 倍モル程度とすればよい。該反 15 応は、通常 0 ~ 100 °C 程度、好ましくは 40 ~ 60 °C 程度にて行なわれる。また副生するヨウ化アルカリを反応系外に除くため、該反応をメタンスルホン酸メチル又はトルエンスルホン酸メチルの存在下、反応系を 30 ~ 80 mm Hg 程度の減圧下で行なうことができる。該反応は、反応条件にもよるが、 20 一般に 0.5 ~ 6 時間程度で終了する。



(4) Y が水酸基又は保護された水酸基である一般式

(II) の化合物は、特に前記 (C) の反応式に従い有利に製造できる。即ち、前記 (3) の方法で得られる Y が $-ONO_2$ 基である一般式 (II) の化合物を、酢酸の存在

5 下で亜鉛と反応させると、一般式



(式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。)

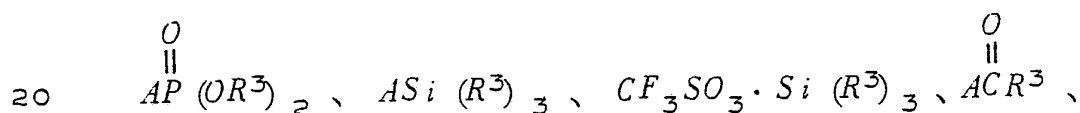
で表わされる化合物が得られる。この反応において、酢酸はそれ自体反応溶媒として用いてもよいし、また他の有機溶媒と混合して用いてもよい。かかる有機溶媒としては、酢酸、亜鉛及び一般式 (II) の化合物 ($Y = ONO_2$) に不活性なものであれば広い範囲のものが使用でき、例えば酢酸エチル、酢酸メチル、プロピオン酸メチル等の低級カルボン酸の低級アルキルエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、ジクロルエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化

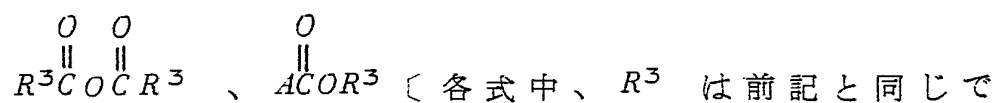
水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等を例示できる。これら不活性有機溶媒は、酢酸との混合物中、約90容量%まで、好ましくは20～70容量%となるよう使用するのがよい。

5 酢酸の使用量は、単独使用する場合、他の有機溶媒と混合使用する場合を問わず、一般式(II)の化合物($Y=ON O_2$)に対し、通常10～200倍モル程度、好ましくは10～150倍モルとなるような量とすればよい。一般式(II)の化合物($Y=ON O_2$)と亜鉛

10 との使用割合は広い範囲で適宜選択できるが、通常前者に対し後者を約3～10倍モル程度、好ましくは3～5倍モル程度とするのがよい。反応は通常－30～50℃程度、好ましくは－10～30℃程度で行なわれ、一般に0.5～3時間程度で完了する。

15 更にこうして得られる一般式(K)の化合物の水酸基を保護することにより、Yが保護された水酸基である一般式(II)の化合物を高収率で得ることができる。この水酸基の保護は、一般式(K)の化合物と相当する保護基導入剤、例えば





あり、 A は塩素、臭素又はヨウ素原子を示す。〕等
とを反応させることにより行なわれる。該反応は、
通常有機溶媒中、酸捕捉剤の存在下に行なう。好ま
5 しい酸捕捉剤としては、ピリジン、ポリマーサポ
ーテッドピリジン、分子ふるい、イミダゾール等が
挙げられる。反応温度は、比較的低温度が望ましく、
一般に $-50 \sim 10^\circ\text{C}$ 程度が好適である。一般式

(K)の化合物と酸捕捉剤との使用割合としては広い
10 範囲から適宜選択でき、通常前者に対し後者を等モ
ル ~ 30 倍モル程度、好ましくは等モル ~ 10 倍モ
ル程度とすればよい。一般式 (K)の化合物と保護基
導入剤との使用割合は、保護基導入剤の種類、その
他の反応条件等によつても変化するが、通常前者に
15 対し後者を等モル ~ 30 倍モル程度、好ましくは等
モル ~ 10 倍モル程度とすればよい。上記有機溶媒
としては、前記反応条件下に不活性な溶媒を広く使
用でき、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフ
ラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、
20 ジクロルエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化

水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を挙げることができる。これら有機溶媒の使用量は、一般に一般式 (K) の化合物の約 1 ～ 20 重量倍、好ましくは 1 ～ 15 重量倍とすればよい。該反応は、通常 0.5 ～ 12 時間を要する。

以上 (1) ～ (4) の方法により得られる一般式 (II) の化合物は、次いで一般式



[式中、Z は置換もしくは非置換のアリール基又は置換もしくは非置換の芳香族複素環残基を示し、X はハロゲン原子を示す。]

で表わされる含硫黄化合物と反応させて、一般式 (IV) の化合物を得る。

ここで、Z で表わされる置換もしくは非置換のアリール基としては、フェニル基、置換基としてハロゲン原子、ニトロ基等を有するフェニル基、例えば *p*-ニトロフェニル、ペンタクロロフェニル、トリクロロフェニル等が例示される。また置換もしくは非置換の芳香族複素環残基としては、2-ピリジル、2-ベンゾチアゾリル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル等が例

示できる。また、Xで示されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、沃素等の各原子が例示でき、特に塩素原子が好ましい。

上記一般式(Ⅱ)の化合物と一般式(Ⅲ)の含硫黄化合物との反応は、含水有機溶媒中で行なわれる。有機溶媒としては、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が使用でき、これらは通常一般式(Ⅱ)の化合物に対し5～50重量倍程度、好ましくは5～30重量倍用いるのが好ましい。含水有機溶媒中に占める水の量としては広い範囲から適宜選択できるが、通常一般式(Ⅱ)の化合物に対し約1～500モル倍、好ましくは約10～100モル倍とすればよい。一般式(Ⅱ)の化合物と一般式(Ⅲ)の化合物との使用割合も広い範囲から適宜選択できるが通常前者に対し後者を等モル～10倍モル程度、好ましくは等モル～4倍モル程度用いるのがよい。該反応は、通常-10～60℃程度、好ましくは室温付近で行なわれ、一般に0.1～2時間程で終了する。尚、この反応においては、無機酸又は有機酸を存在させることにより収率が向上することがある。無機酸としては硫酸、塩酸、過塩素酸等が好ましく、有機酸としてはトリフルオロ酢酸、

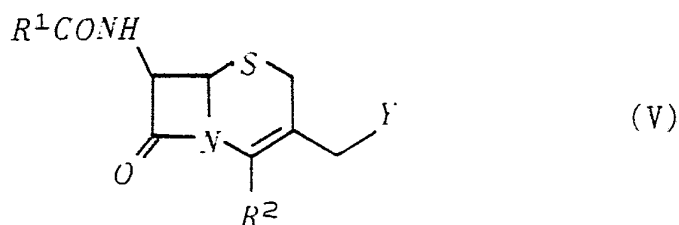
ル－トルエンスルホン酸等が好ましい。これら酸の使用量は、一般式 (II) の化合物に対し 1 ～ 10 倍モル程度とすればよい。

尚、上記一般式 (III) の含硫黄化合物は、不活性溶媒、
5 例えば四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒に、相当するジスルフィド又はチオールを溶解し、分子状ハロゲン
を反応させることにより製造できる。この反応において、不活性溶媒はジスルフィド又はチオールに対して
10 通常約 5 ～ 50 重量倍用いられ、また分子状ハロゲンはジスルフィド又はチオールに対して通常等モル～
1.5 倍モル量用いられる。該反応は一般に 0 ～ 100
℃にて好適に進行し、通常 0.5 ～ 5 時間程度で反応は
完結する。こうして得られる一般式 (III) の化合物は、
15 反応混合物から単離して反応に供してもよいし、反応
混合物をそのまま反応に供してもよい。

以上の一般式 (II) の化合物と一般式 (III) の化合物との
反応により得られる一般式 (IV) の化合物は有機溶媒
中で、アンモニアを作用させることにより一般式 (V)
20 の最終化合物へと変換される。上記有機溶媒としては、
不活性な非プロトン性極性溶媒、例えばジメチルホル

ムアミド、ジメチルアセトアミド等が好ましく、特に
 ジメチルホルムアミドがより好ましい。これら有機溶
 媒の使用量は、一般に一般式 (V) の化合物の約 1 ~
 100 重量倍、好ましくは 1 ~ 50 重量倍とすればよ
 い。一般式 (V) の化合物とアンモニアとの使用割合と
 しては広い範囲から適宜選択できるが、通常前者に対
 し後者を等モル ~ 10 倍モル程度、好ましくは等モル
 ~ 3 倍モル程度とすればよい。該反応は通常 -78 ~
 20 °C 程度、好ましくは -40 ~ 5 °C 程度にて行なわ
 れ、一般に 0.1 ~ 2 時間程度で完結する。

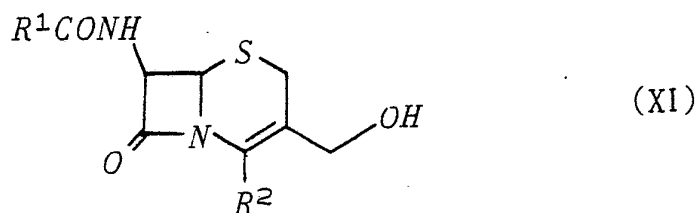
以上により、前記一般式



〔式中、 R^1 、 R^2 及び Y は前記と同じ。〕

で表わされる化合物が得られる。

尚、上記一般式 (V) において Y が $-(NO_2)$ 基である化
 合物（以下「化合物 (X)」という）は、更に酢酸の存
 在下、亜鉛と反応させることにより一般式



〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。〕

で表わされる化合物へと誘導できる。

一般式 (XI) で表わされるセファロスポリン化合物は、
5 抗菌作用を有し抗菌剤として有用な化合物である。また一般式 (XI) で表わされるセファロスポリン化合物は、水酸基は公知の保護基導入の方法により種々のエーテル基又はカルボン酸エステルもしくは無機酸エステルの種々のエステル基に変えることにより、又 7 位
10 アミド基の脱アシル化及び再アシル化により、一般に広く使用されているセファロスポリン系抗生物質に変換できる重要な合成中間体である。

化合物 (X) に酢酸の存在下に亜鉛を作用させて化合物 (XI) を得る反応において酢酸の使用量としては特に
15 制限がなく広範囲から適宜選択され得るが、通常酢酸を反応溶媒として用いるか、特に好ましくは他の有機溶媒と酢酸との混合溶媒として用いる。有機溶媒は、混合溶媒中約 90 容量%まで、好ましくは約 20 ~

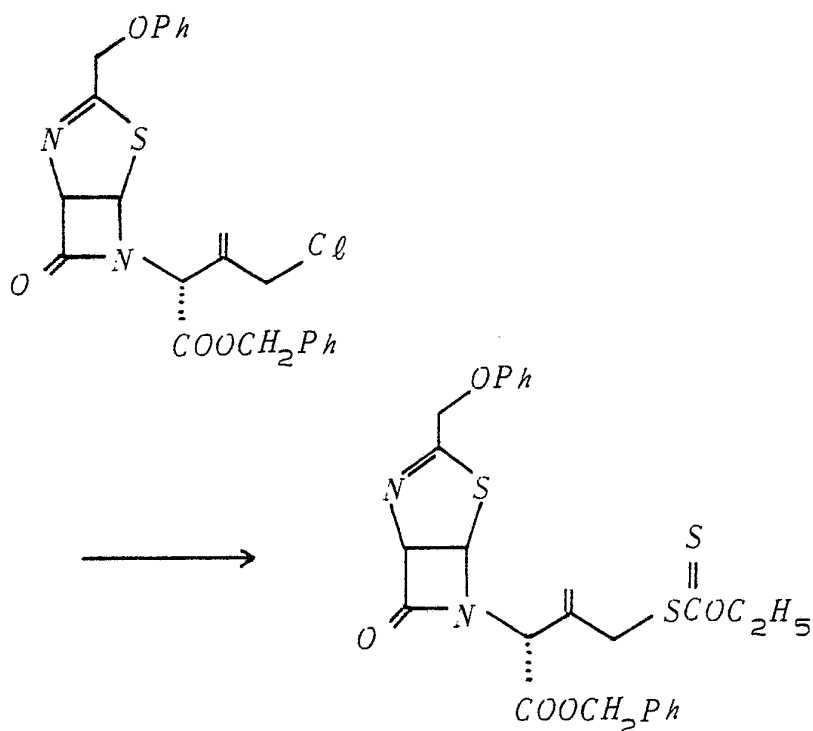
70 容量%程度使用するのがよい。酢酸の使用量は、
単独使用する場合、他の有機溶媒と混合使用する場合
を問わず、化合物(X)に対し、通常約10～200倍
モル程度、好ましくは10～150倍モルとすればよ
5 い。化合物(X)と亜鉛との使用割合としては特に限定
されず広い範囲で適宜選択できるが、通常化合物(X)
に対して3倍モル～10倍モル、好ましくは3倍モル
～5倍モル用いるのがよい。反応温度としては通常－
30～50℃、好ましくは－10～30℃で行なわれ
10 る。混合溶媒として用いる他の有機溶媒としては、該
反応条件下、酢酸及び亜鉛に不活性な溶媒を広く使用
でき、例えば酢酸エチル、酢酸メチル、プロピオン酸
メチル等のエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒ
ドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレ
15 ン、ジクロルエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭
化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族
炭化水素類等を挙げることができる、該反応は通常
0.2～3時間程度で完結する。

尚、以上の各反応において得られる一般式(V)、(Ⅱ)
20 及び(N)の化合物は、夫々単離して後引続く反応に供
してもよいし、反応混合物のまま引続く反応に供して

もよい。また、最終的に得られる一般式 (V) の化合物は、常法に従い溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶法等を用いて精製することができる。

以下、本発明の製造法をより詳しく説明すべく実施
5 例を掲げる。尚、実施例中 *Ph* はフェニル基を示す。

実施例 1



2 - (3 - フェノキシメチル - 7 - オキソ - 4 - チ
10 ア - 2,6 - ジアザビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 2 -
エン - 6 - イル) - 3 - クロロメチル - 3 - ブテン酸
ベンジル 37.2 mg にアセトン 1 ml を加え均一溶液とす

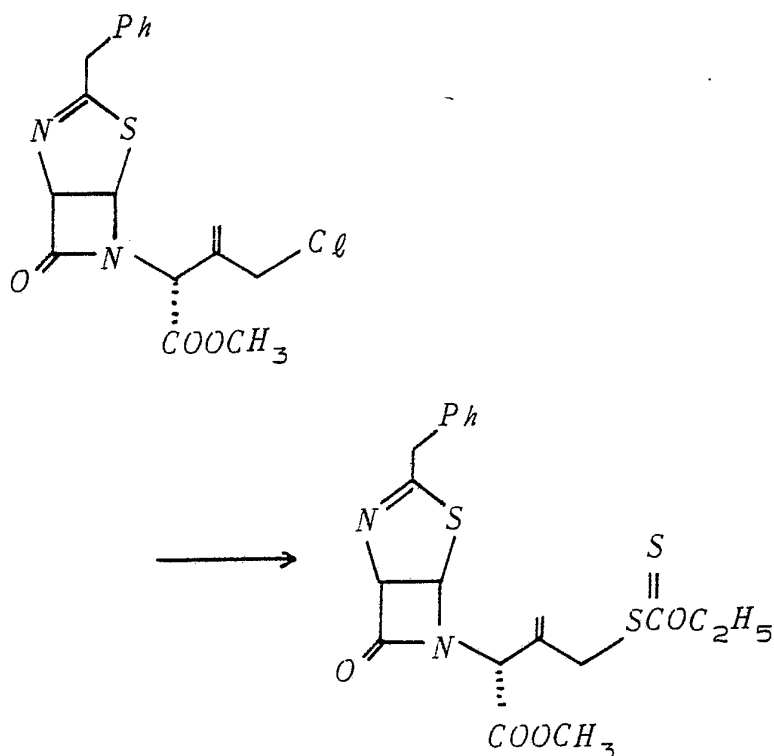
$$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{NaSCOC}_2\text{H}_5 \end{array}$$
 る。これに $\text{NaSCOC}_2\text{H}_5$ 35.2 mg を加え、室温下 70 分
 間かきまぜる。次に 5 ml の酢酸エチルを加えて希釈し、
 これを飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥したのち
 濃縮する。得られた無色油状残渣をシリカゲルカラム
 5 上でベンゼン続いてベンゼン-酢酸エチル (30 : 1)
 を用いてクロマトグラフィーを行ない 2 - (3 - フェ
 ノキシメチル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2,6 - ジアザ
 ビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 2 - エン - 6 - イル)
 - エトキシチオカルボニルチオメチル - 3 - ブテン酸
 10 ベンジルを得る (34.7 mg、79%)。

NMR (δ , CDCl_3)

1.35 (t, 3H, 7Hz)、3.80 (s, 2H)、
 4.60 (q, 2H, 7Hz)、4.90 (s, 2H)、
 5.06 (s, 2H)、5.16 (s, 1H)、
 15 5.37 (s, 1H)、5.86 及び 6.00 (ABq, 2H, 4Hz)、
 6.7-7.4 (m, 5H)、7.32 (s, 5H)

実施例 2





2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2,6
 - ジアザビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプト - 2 - エン - 6 -
 5 イル) - 3 - クロロメチル - 3 - ブテン酸メチル 21.4
 mg にアセトン 1 ml を加え均一溶液とする。これに

$\begin{array}{c} S \\ || \\ NaSCOC_2H_5 \end{array}$ 25.4 mg を加え、室温下 60 分間かきまぜ

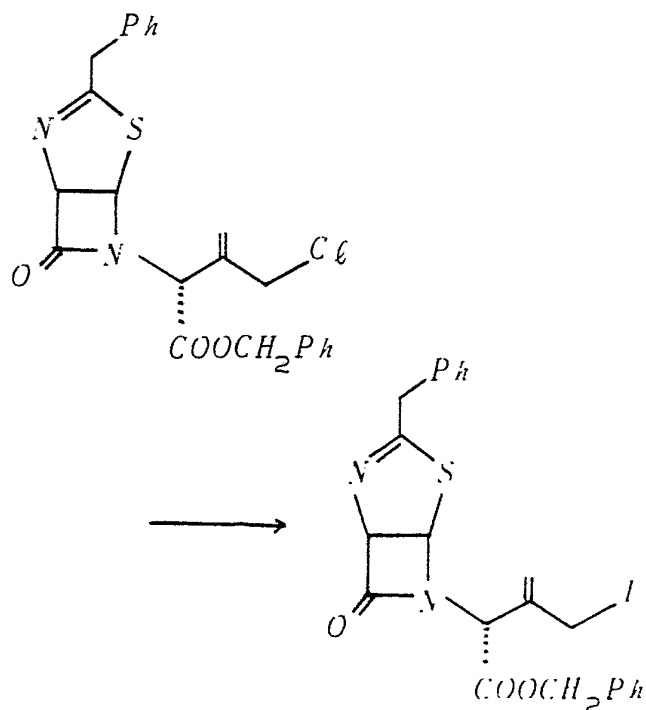
る。次に 5 ml のジメチルエーテルを加えて希釈し、こ
 れを飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥したのち濃
 10 縮する。得られた淡黄色油状残渣をシリカゲルカラム
 上でベンゼン - 酢酸エチル (10 : 1) を用いてクロ
 マトグラフィーを行ない、2 - (3 - ベンジル - 7 -

オキソ - 4 - チア - 2,6 - ジアザビシクロ [3, 2, 0]
 ヘプト - 2 - エン - 6 - イル) - 3 - エトキシチオカ
 ルボニルチオメチル - 3 - ブテン酸メチルを得る
 (22.8 mg、86%)。

5 NMR (δ , $CDCl_3$)

1.39 (t, 3H, 7Hz)、3.70 (s, 5H)、
 3.87 (s, 2H)、4.63 (q, 2H, 7Hz)、
 5.00 (s, 1H)、5.07 (s, 1H)、5.34 (s, 1H)、
 5.87 (bs, 2H)、7.25 (s, 5H)

10 実施例 3



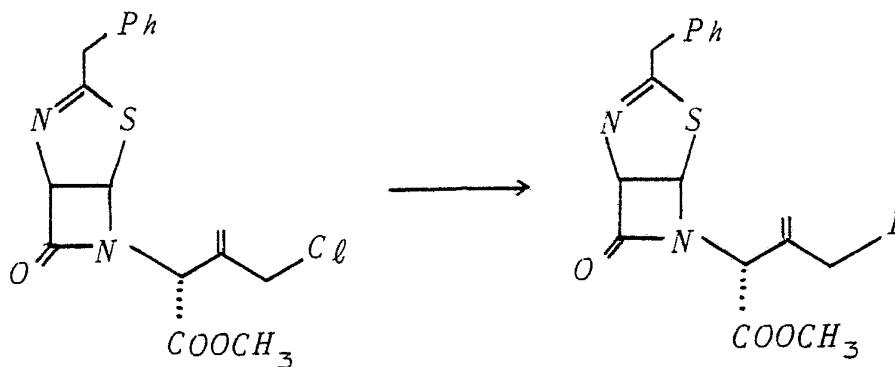
2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2,6
 - ジアザビシクロ 3, 2, 0 - ヘプト - 2 - エン - 6 -

イル) - 3 - クロロメチル - 3 - ブテン酸ベンジル
 94.6 mg にアセトン 1.2 ml を加え均一溶液とする。こ
 れに NaI 64.3 mg を加え、55℃ に加熱しながら 1.5
 時間かきまぜる。次に室温まで冷却したのち 5 ml の酢
 5 酸エチルを加え希釈し、これを $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で洗浄、
 次いで飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥したのち
 濃縮すると 2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チ
 ア - 2,6 - ジアザビシクロ[3,2,0]ヘプト - 2 - エ
 ン - 6 - イル) - 3 - ヨードメチル - 3 - ブテン酸ベ
 10 ンジルを無色油状物質として得る (113.0 mg、99%)。

NMR (δ , CDCl_3)

3.63 (s, 2H)、3.83 (s, 2H)、4.95 (s, 1H)、
 5.17 (s, 2H)、5.23 (s, 2H)、5.38 (s, 1H)、
 5.87 (bs, 2H)、7.26 (s, 5H)、7.33 (s, 5H)、

15 実施例 4



2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2, 6
 - ジアザビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 2 - エン - 6 -
 イル) - 3 - クロロメチル - 3 - ブテン酸メチル 376
 mg にアセトン 10 ml を加え均一溶液とする。これに
 5 NaI 230 mg を加え、55℃ に加熱しながら3時間か
 きまぜる。

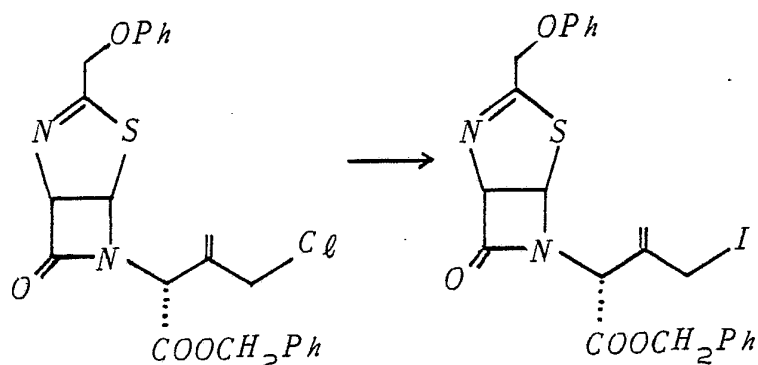
次に室温まで冷却したのち酢酸エチルを加えて希釈
 し、これを $Na_2S_2O_3$ 水溶液で洗浄、次いで飽和食塩水
 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥したのち濃縮する。得られ
 10 た淡黄色油状残渣をシリカゲルカラム上で、ヘキサン
 - 酢酸エチル (4 : 1) を用いてクロマトグラフィー
 を行ない、2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チ
 ア - 2, 6 - ジアザビシクロ 3, 2, 0 - ヘプト - 2 - エ
 ン - 6 - イル) - 3 - ヨードメチル - 3 - ブテン酸メ
 15 チルを得る (425 mg、90%)。

NMR (δ , $CDCl_3$)

3.62 (bs, 2H)、3.74 (s, 3H)、
 3.87 (bs, 2H)、5.04 (s, 1H)、
 5.21 (s, 1H)、5.91 (bs, 2H)、
 20 7.27 (s, 5H)

実施例 5





2 - (3 - フェノキシメチル - 7 - オキソ - 4 - チ
 ア - 2,6 - ジアザビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプト - 2 - エ
 ン - 6 - イル) - 3 - クロロメチル - 3 - ブテン酸ベ
 ンジル 374 mg にアセトン 10 ml を加え均一溶液とす
 る。これに NaI 154 mg を加え、55℃ に加熱しなが
 ら3時間かきまぜる。次に室温まで冷却したのち酢酸
 エチルを加えて希釈し、これを $Na_2S_2O_3$ 水溶液で洗浄
 し、次いで飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した
 のち濃縮する。得られた淡黄色油状残渣をシリカゲル
 カラム上でベンゼン - 酢酸エチル (30 : 1) を用い
 てクロマトグラフィーを行ない、2 - (3 - フェノキシ
 メチル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2,6 - ジアザビシ
 クロ〔3, 2, 0〕ヘプト - 2 - エン - 6 - イル) - 3 -
 ヨードメチル - 3 - ブテン酸ベンジルを得る (359
 mg、80%)。

$IR (neat)$ 1796、1736 cm^{-1}



NMR (δ , CDCl_3)

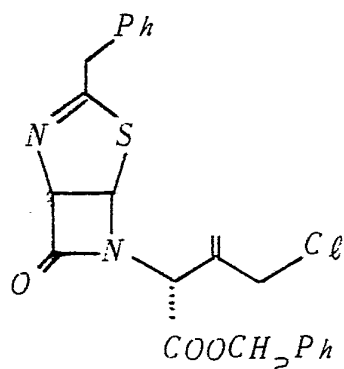
3.73 (bs, 2H)、4.90 (bs, 2H)、

5.00 (s, 1H)、5.20 (s, 3H)、5.45 (s, 1H)、

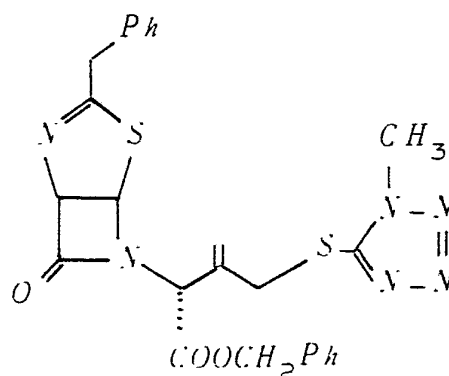
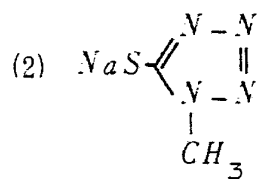
5.85 及び 6.01 (ABq, 2H, 4Hz)、

5 6.7-7.4 (m, 5H)、7.34 (s, 5H)

実施例 6

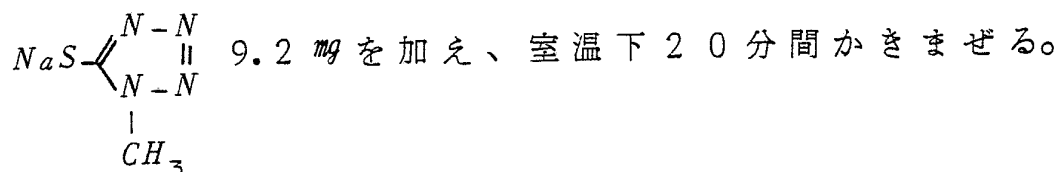


(1) NaI



2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2,6
 10 - ジアザビシクロ 3,2,0 ヘプト - 2 - エン - 6 -
 イル) - 3 - クロロメチル - 3 - ブテン酸ベンジル
 26.8 mg にアセトン 0.5 ml を加え均一溶液とする。こ
 れに NaI 18.2 mg を加え、53℃ に加熱しながら 1.5

時間かきまぜる。次に室温まで冷却したのち、



これに酢酸エチル 3 ml を加えて希釈し、これを $Na_2S_2O_3$ 水溶液で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4

5 で乾燥したのち濃縮する。得られた淡黄色油状残渣をシリカゲルカラム上で、ベンゼン-酢酸エチル (8 : 1) を用いてクロマトグラフィーを行ない、2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2,6 - ジアザビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 2 - エン - 6 - イル) - 3
10 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル - チオメチル) - 3 - ブテン酸ベンジルを得る (23.8 mg、75%)。

IR (neat) 1770、1740 cm^{-1}

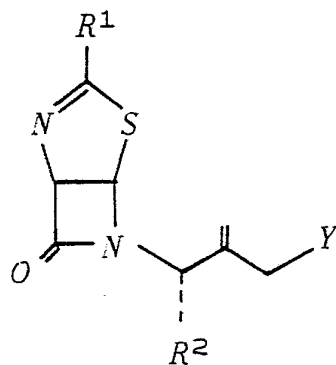
NMR (δ , $CDCl_3$)

15 3.47 及び 3.93 (ABq, 2H, 14.5 Hz)、
3.71 (s, 3H)、3.85 (s, 2H)、4.91 (s, 1H)、
5.09 (s, 2H)、5.17 (s, 1H)、5.29 (s, 1H)、
5.85 及び 5.93 (ABq, 2H, 4 Hz)、
7.25 (s, 5H)、7.34 (s, 5H)



実施例 7

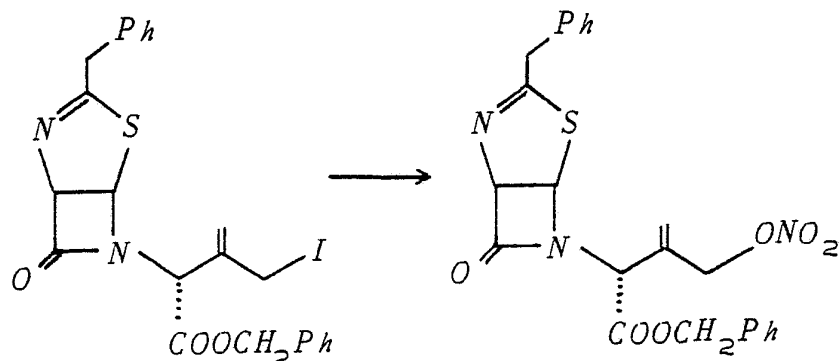
実施例 6 と同様の方法で次の化合物を製造する。



R^1	R^2	Y	収率(%)	IR (cm^{-1})	NMR (δ , CDC ℓ_3)
PhCH_2	COOCH_2Ph	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{N} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{N}-\text{N} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	90	1775 1740	3.63及3.05 (ABq, 2H, 14Hz)、 3.80 (s, 2H)、5.02 (s, 1H)、 5.08 (s, 2H)、5.12 (s, 1H)、 5.48 (s, 1H)、5.86及6.01 (ABq, 2H, 4Hz)、7.1-7.6 (m, 15H)
"	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{N}-\text{N} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{N} \end{array}$	80	1770 1735	3.60及3.89 (ABq, 2H, 14.5Hz)、 3.83 (s, 2H)、5.00 (s, 1H)、 5.14 (s, 2H)、5.20 (s, 1H)、 5.35 (s, 1H)、 5.85及5.92 (ABq, 2H, 4Hz)、 7.1-7.5 (m, 10H)
"	"	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	85	1770 1735	1.35 (t, 3H, 7Hz)、3.71 (s, 2H)、 3.85 (s, 2H)、4.60 (q, 2H, 7Hz)、 5.00 (s, 1H)、5.05 (s, 1H)、 5.16 (s, 2H)、5.33 (s, 1H)、 5.86及5.91 (ABq, 2H, 4Hz)、 7.25 (s, 5H)、7.31 (s, 5H)

R^1	R^2	Y	収率(%)	IR (cm^{-1})	NMR (δ , $CDCl_3$)
$PhCH_2$	$COOCH_2Ph$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ S \\ \parallel \\ -SCN-CH_3 \end{array}$	76	1780 1745	3.35 ($b s$, 3H)、3.46 ($b s$, 3H)、 3.87 (s , 2H)、4.07 (s , 2H)、 5.01 (s , 1H)、5.10 (s , 1H)、 5.15 (s , 2H)、5.37 (s , 1H)、 5.84及5.88 (ABq, 2H, 4H _z)、 7.26 (s , 5H)、7.31 (s , 5H)
"	$COOCH_3$	$\begin{array}{c} S \\ \parallel \\ -SCOC_2H_5 \end{array}$	89		実施例 2 の値と一致
$PhOCH_2$	$COOCH_2Ph$	"	78		実施例 1 の値と一致

実施例 8



2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2, 6
 - ジアザビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプト - 2 - エン - 6 -
 5 イル) - 3 - ヨードメチル - 3 - ブテン酸ベンジル
 103.5 mg にジメチルスルホキシド 0.9 ml を加え均一溶
 液とする。これに NaNO_3 80 mg、メタンスルホン酸メ
 チル 40 mg を加え溶解させる。水流ポンプを用いて反
 応系を 45 ~ 50 mm Hg の減圧状態に保ちながら 48
 10 °C に加熱して 4 時間反応させる。次いで室温まで放冷
 したのち、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加えはげしくかきまぜる。
 これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗
 浄し、 Na_2SO_4 で乾燥したのち濃縮する。得られた黄
 色油状残渣をシリカゲルカラム上でベンゼン - 酢酸エ
 15 チル (15 : 1) を用いてクロマトグラフィーを行な
 い 2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2, 6
 - ジアザビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプト - 2 - エン - 6 -

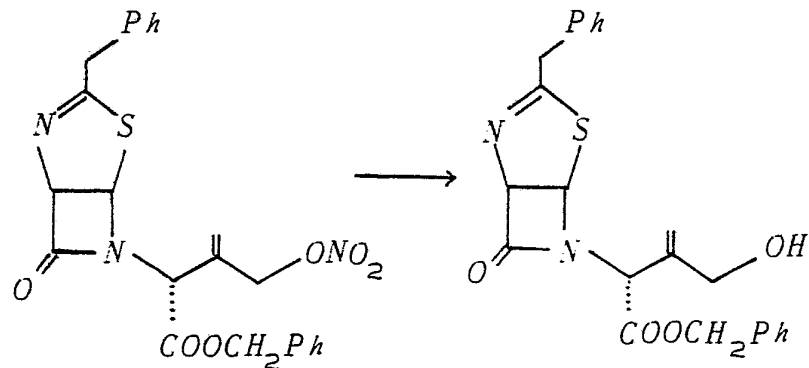
イル) - 3 - ニトロキシメチル - 3 - ブテン酸ベンジ
 ルを得る (68.5 mg、76%)。

IR (neat) 1780、1740、1640、1275 cm^{-1}

NMR (δ , CDCl_3)

5 3.85 (s, 2H)、4.74 (s, 2H)、
 5.01 (s, 1H)、5.18 (s, 2H)、
 5.22 (s, 1H)、5.43 (s, 1H)、
 5.89及び5.93 (ABq, 2H, 4Hz)、
 7.28 (s, 5H)、7.34 (s, 5H)

10 実施例 9



2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2,6
 - ジアザビシクロ〔3,2,0〕ヘプト - 2 - エン - 6 -
 イル) - 3 - ニトロキシメチル - 3 - ブテン酸ベンジ

15 ル 31.2 mg に塩化メチレン 0.25 ml を加え均一溶液とす
 る。これに亜鉛粉末 15 mg を加え 0 ~ 5 °C に冷却する。

これに酢酸 0.25 ml を加え 130 分間かきまぜながら

反応させる。次いで 3 ml の酢酸エチルを加えて希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄、続いて飽和食塩水で洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥したのち減圧下濃縮する。得られた淡黄色油状残渣をシリカゲルカラム上でベンゼン - 酢酸エチル (3 : 1) を用いてクロマトグラフィーを行ない、2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2,6 - ジアザビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 2 - エン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシメチル - 3 - ブテン酸ベンジルを得る (22.6 mg、80%)。

10 IR (neat) 3380、1770、1740、1150 cm^{-1}

$\text{NMR } (\delta, \text{CDCl}_3)$

2.12 (bs, 1H)、3.85 (s, 2H)

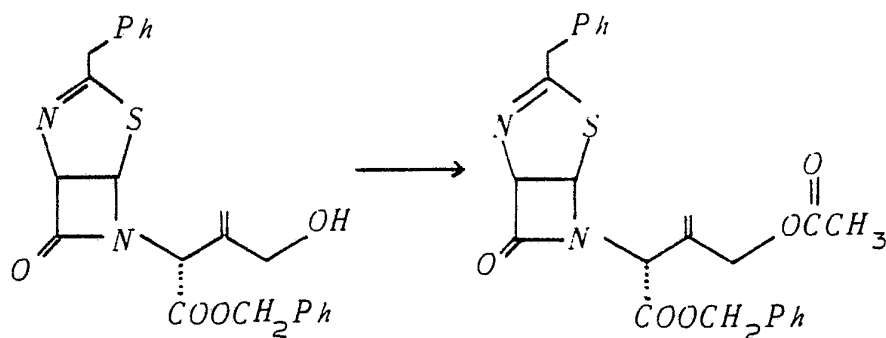
3.97 (s, 2H)、5.00 (s, 1H)、

5.08 (s, 1H)、5.20 (s, 2H)、

15 5.29 (s, 1H)、5.91 (s, 2H)、

7.32 (s, 5H)、7.37 (s, 5H)

実施例 10



2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2,6
 - ジアザビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプト - 2 - エン - 6 -
 イル) - 3 - ヒドロキシメチル - 3 - ブテン酸ベンジ
 ル 23.8 mg に塩化メチレン 0.3 ml を加え均一溶液とす
 5 る。これを 0 ~ 5 °C に冷却し、無水酢酸 22 μl を加
 え、続いてピリジン 12 μl を加えて 12 時間反応さ
 せる。次いで真空ポンプを用いて減圧下溶媒等を留去
 する。得られた淡黄色油状残渣をシリカゲルカラム上
 でベンゼン - 酢酸エチル (10 : 1) を用いてクロマ
 10 トグラフィを行ない、2 - (3 - ベンジル - 7 - オキ
 ソ - 4 - チア - 2,6 - ジアザビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプ
 ト - 2 - エン - 6 - イル) - 3 - アセトキシメチル -
 3 - ブテン酸ベンジルを得る (24.7 mg、94%)。

I R (*neat*) 1775、1745、1740 (*s h*)、

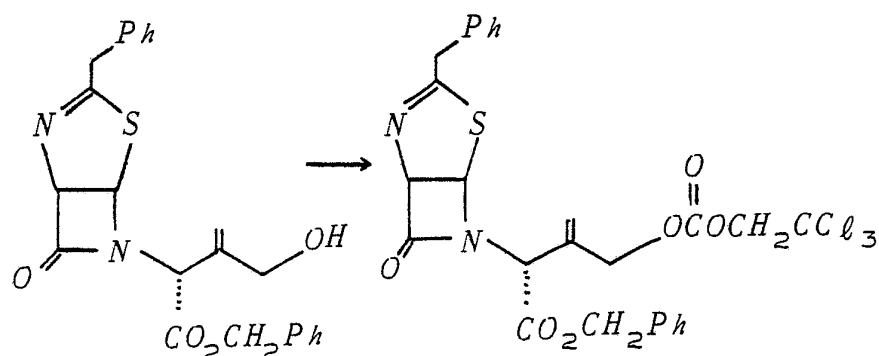
15 1230 cm^{-1}

NMR (δ , *CDC* ℓ_3)

2.00 (*s*, 3*H*)、3.84 (*s*, 2*H*)、
 4.49 (*s*, 2*H*)、5.05 (*s*, 2*H*)、
 5.15 (*s*, 2*H*)、5.29 (*s*, 1*H*)、
 20 5.88 (*b s*, 2*H*)、7.24 (*s*, 5*H*)、
 7.32 (*s*, 5*H*)



実施例 11



2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2, 6
 - ジアザピシクロ〔3, 2, 0〕ヘプト - 2 - エン - 6 -
 5 イル) - 3 - ヒドロキシメチル - 3 - ブテン酸ベンジ
 ル 28.3 mg に塩化メチレン 0.3 ml を加え均一溶液とす
 る。これを 0 ~ 5 °C に冷却し、 $\text{Cl}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CCl}_3$ 14.4 μl
 を加え、続いてピリジン 15.6 μl を加えて 2.5 時間
 反応させる。次いで 5 % 塩酸を加えて、これを酢酸エ
 10 チルで抽出する。得られた酢酸エチル溶液を飽和食塩
 水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥したのち減圧下溶媒を留
 去する。得られた無色油状残渣をシリカゲルカラム上
 でベンゼン - 酢酸エチル (20 : 1) を用いてクロマ
 トグラフィーを行ない、2 - (3 - ベンジル - 7 - オ
 15 キソ - 4 - チア - 2, 6 - ジアザピシクロ〔3, 2, 0〕ヘ
 プト - 2 - エン - 6 - イル) - 3 - (2, 2, 2 - トリク

ロロエトキシカルボニルオキシメチル) - 3 - ブテン
酸ベンジルを得る (30 mg、75%)。

I R (*neat*) 1770、1745 (*s h*)、1730 (*s h*)、
1235 cm^{-1}

5 *NMR* (δ , CDCl_3)

3.85 (*s*, 2*H*)、4.10 (*s*, 2*H*)、

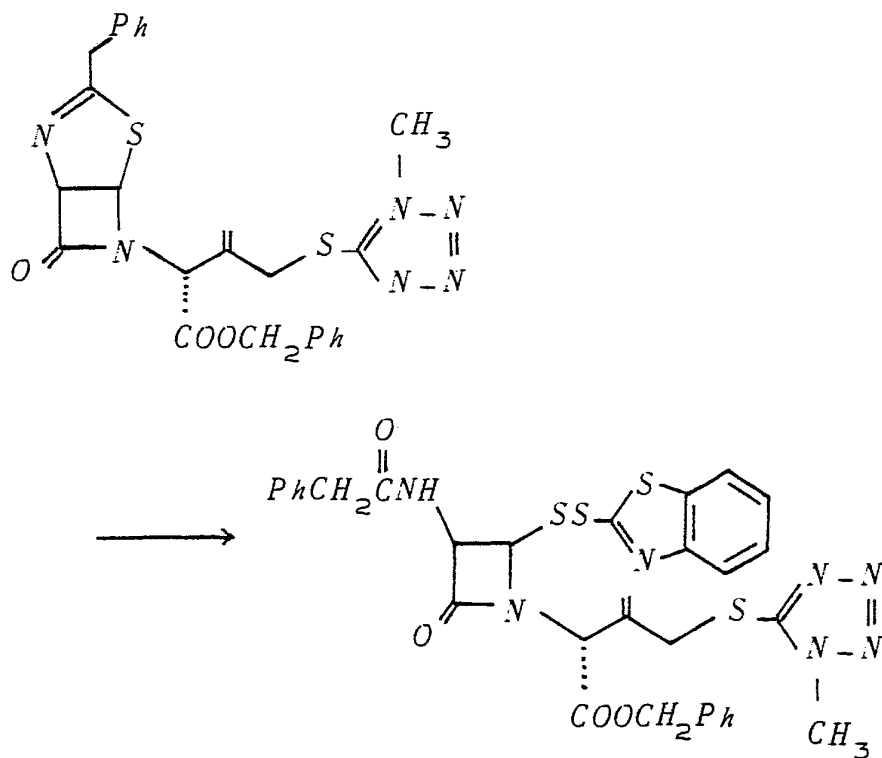
4.23 (*s*, 2*H*)、5.04 (*s*, 1*H*)、

5.16 (*s*, 3*H*)、5.37 (*s*, 1*H*)、

5.84及び5.91 (*AB q*, 2*H*, 4*H z*)、

10 7.25 (*s*, 5*H*)、7.34 (*s*, 5*H*)

実施例 12



2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2, 6
- ジアザビシクロ [3, 2, 0] ヘプト - 2 - エン - 6 -
イル) - 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール
- 5 - イル チオメチル) - 3 - ブテン酸 ベンジル
5 29.7 mg にジオキサ ン 0.6 ml を加えて均一溶液とし、
続いて 5 % 塩酸 60 μ l を加えて室温下 15 分間反応
させる。

上記操作とは別に 2 - ベンゾチアゾリルジスルフィ
ド 37.9 mg にジオキサ ン 2 ml を加え、湯浴で加熱しな
10 がら均一溶液とし、これに塩素の 0.59 M 四塩化炭素
溶液 0.14 ml を加えて 15 分間反応させる。これを上
記ジオキサ ン溶液に加えて、室温で 5 分間かきまぜな
がら反応させる。次いでこの反応混合物を酢酸エチル
を用いて短いシリカゲルカラムに通し、溶出液を減圧
15 濃縮する。得られた残渣をベンゼンに溶解し、再びベ
ンゼンを減圧下留去する。このようにして得られた無
色固体及び無色油状物の混合物の残渣をシリカゲルカ
ラム上でベンゼン、続いてベンゼン - 酢酸エチル (4
: 1) を用いてクロマトグラフィーを行ない、2 -
20 (3 - フェニルアセトアミド - 4 - (2 - ベンゾチア
ゾリルジチオ) - 2 - アゼチジノン - 1 - イル) - 3

- (1-メチル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル
チオメチル)-3-ブテン酸ベンジルを得る(35.7
mg、89%)。

IR (neat) 3280、1780、1740、1670 cm^{-1}

5 NMR (δ , CDCl_3)

3.69 (s, 2H)、3.74 (s, 3H)、

4.19 (s, 2H)、5.10 (s, 3H)、

5.23 (dd, 1H, 4.5Hz, 8Hz)、

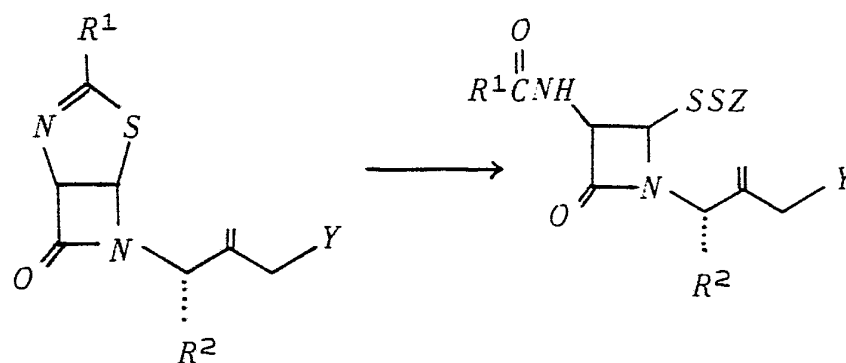
5.36 (s, 1H)、5.48 (s, 1H)、

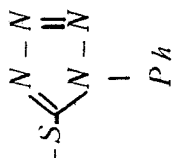
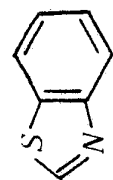
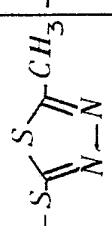
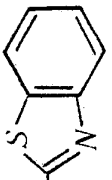
10 5.57 (d, 1H, 4.5Hz)、6.79 (d, 1H, 8Hz)、

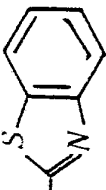
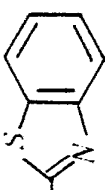
7.1-7.6 (m, 12H)、7.6-8.0 (m, 2H)

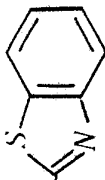
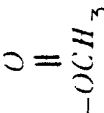
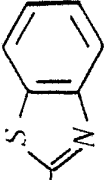
実施例 13

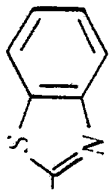
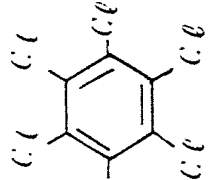
実施例 12 と同様の方法で次の化合物を製造する。



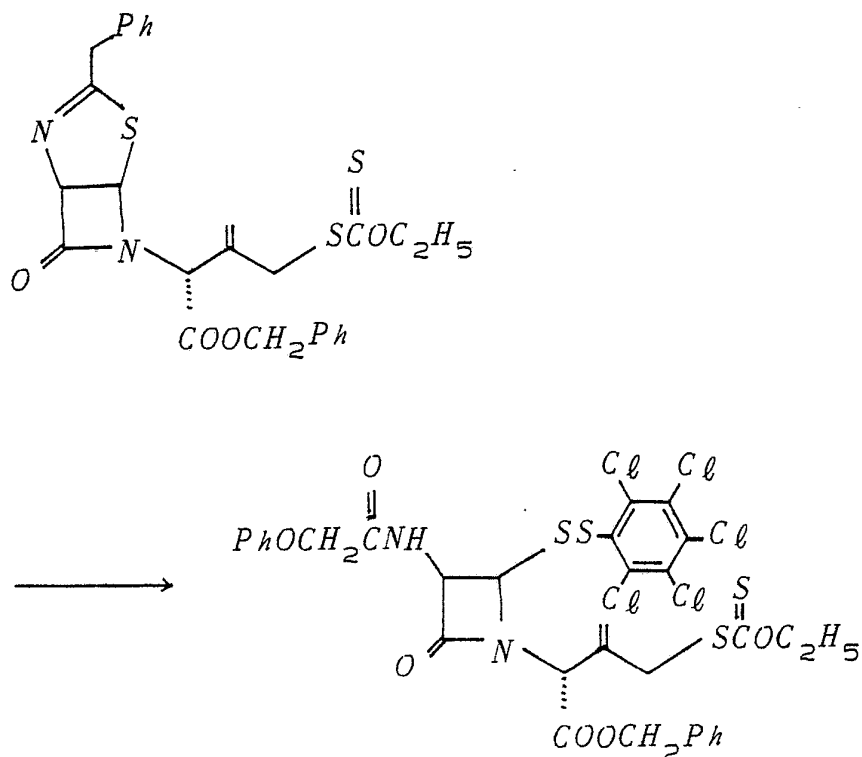
R^1	R^2	Y	Z	収率(%)	IR (cm^{-1})	NMR (δ , CDCl ₃)
PhCH_2	COOCH_2Ph			82	3280 1780 1740 1670	3.68 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.26 (dd, 1H, 4.5Hz, 8Hz), 5.31 (s, 1H), 5.55 (d, 1H, 4.5Hz), 5.59 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, 8Hz), 7.1-7.6 (m, 17H), 7.6-8.0 (m, 2H)
"	"			72	3270 1780 1740 1670	2.63 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, 4.26 (ABq, 2H, 15Hz), 5.14 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.3-5.7 (m, 4H), 7.0-7.6 (m, 13H), 7.6-8.0 (m, 2H)

R^1	R^2	Y	Z	収率(%)	IR (cm^{-1})	NMR (δ , CDC ℓ_3)
$PhCH_2$	$COOCH_2Ph$	$ \begin{array}{c} S \\ \\ -SCOC_2H_5 \end{array} $		60	3280 1780 1740 1670	1.33 (t , 3H, 7H $_z$)、 3.64 (s , 2H)、4.01 (s , 2H)、 4.56 (q , 2H, 7H $_z$)、 5.12 (s , 2H)、5.17 (s , 2H)、 5.28 (dd , 1H, 4.5H $_z$, 8H $_z$)、 5.46 (s , 1H)、5.50 (d , 1H, 4.5H $_z$)、6.76 (d , 1H, 8H $_z$)、 7.1-7.6 (m , 12H)、 7.6-8.0 (m , 2H)
"	"	$ \begin{array}{c} S \\ \\ -SCN(CH_3)_2 \end{array} $		45	3300 1780 1745 1670	3.31 (bs , 3H)、3.39 (bs , 3H)、 3.65 (s , 2H)、4.20 (dd , 5.5 (AB q , 2H, 15H $_z$)、 5.13 (s , 3H)、5.25 (s , 1H)、 5.29 (dd , 1H, 4.5H $_z$, 8H $_z$)、 5.50 (s , 1H)、5.52 (d , 1H, 4.5H $_z$)、6.76 (d , 1H, 8H $_z$)、 7.2-7.6 (m , 12H)、 7.6-8.0 (m , 2H)

R^1	R^2	Y	Z	収率(%)	IR (cm^{-1})	NMR (δ , $CDCl_3$)
$PhCH_2$	$COOCH_2Ph$	$-ONO_2$		70	3280 1780 1740 1670 1640 1270	3.66 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.0-5.3 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.51 (d, 1H, 5H _z), 5.56 (s, 1H), 6.56 (d, 1H, 7.5H _z), 7.1-7.6 (m, 12H), 7.6-8.0 (m, 2H)
"	"			71	3280 1780 1745 1670 1235	2.00 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.11 (s, 3H), 5.18 (dd, 1H, 5H _z , 8H _z), 5.25 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.48 (d, 1H, 5H _z), 6.63 (d, 1H, 8H _z), 7.1-7.6 (m, 12H), 7.6-8.0 (m, 2H)

R^1	R^2	Y	Z	収率(%)	IR (cm^{-1})	NMR (δ , CDC ℓ_3)
$PhCH_2$	$COOCH_3$	$ \begin{array}{c} S \\ \\ -SCOC_2H_5 \end{array} $		68	3280 1780 1735 1670	1.39 (<i>t</i> , 3H, 7H _z)、 3.69 (<i>s</i> , 5H)、4.06 (<i>s</i> , 2H)、 4.64 (<i>q</i> , 2H, 7H _z)、 5.13 (<i>s</i> , 1H)、5.28 (<i>s</i> , 1H)、 5.33 (<i>dd</i> , 1H, 4H _z , 8H _z)、 5.51 (<i>d</i> , 1H, 4H _z)、5.53 (<i>s</i> , 1H)、 6.81 (<i>d</i> , 1H, 8H _z)、 7.1-7.6 (<i>m</i> , 7H)、 7.6-8.0 (<i>m</i> , 2H)
$PhOCH_2$	$COOCH_2Ph$	$ \begin{array}{c} S \\ \\ -SCOC_2H_5 \end{array} $		58	3300 1770 1735 1680	1.42 (<i>t</i> , 3H, 7H _z)、 4.00 (<i>s</i> , 2H)、4.43 (<i>bs</i> , 2H)、 4.70 (<i>q</i> , 2H, 7H _z)、 5.05 (<i>s</i> , 1H)、5.10 (<i>s</i> , 1H)、 5.25 (<i>s</i> , 2H)、5.39 (<i>s</i> , 1H)、 5.56 (<i>dd</i> , 1H, 4.5H _z , 8H _z)、 5.83 (<i>d</i> , 1H, 4.5H _z)、 6.7-7.5 (<i>m</i> , 6H)、 7.40 (<i>s</i> , 5H)

実施例 14



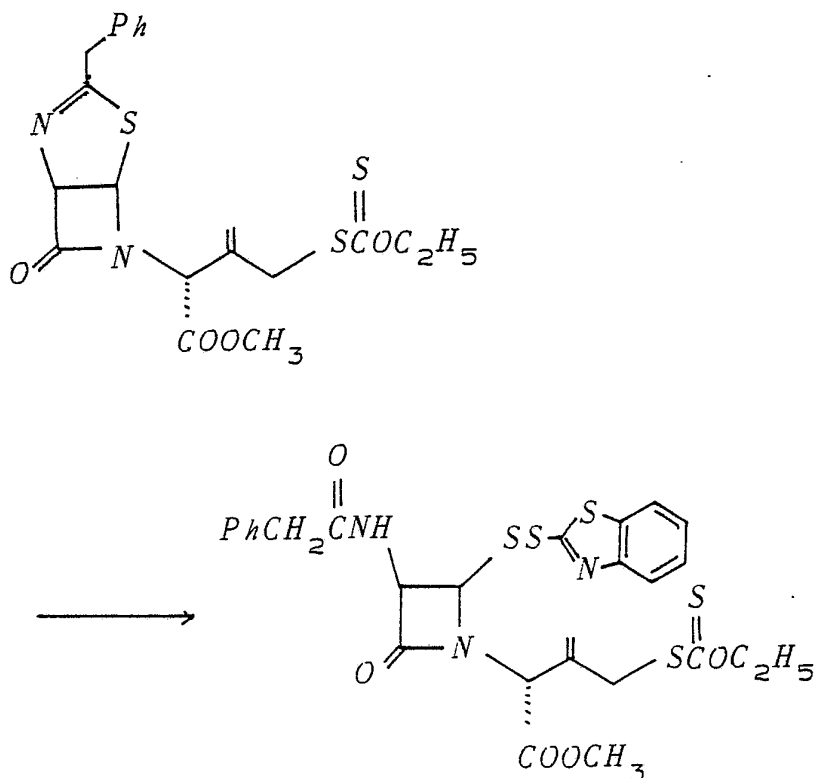
2 - (3 - フェノキシメチル - 7 - オキソ - 4 - チ
 5 ア - 2,6 - ジアザビシクロ〔3,2,0〕ヘプト - 2 - エ
 ン - 6 - イル) - 3 - エトキシチオカルボニルチオメ
 チル - 3 - ブテン酸ベンジル 32.0 mg にジオキサン
 0.5 ml を加え均一溶液とし、続いて 10 % 塩酸 0.09
 ml を加えて室温で 15 分間反応させる。

10 上記操作とは別にペンタクロロベンゼンチオール
 66.6 mg にジオキサン 1.9 ml を加え、湯浴で加熱しな
 がら均一溶液とし、これに塩素の 1 M 四塩化炭素溶液
 0.24 ml を加えて 15 分間反応させる。これを上記ジ

オキシサン溶液に加え、室温で30分かきまぜながら反応させる。次いでこの反応混合物を酢酸エチルを用いて短いシリカゲルカラムに通し、溶出液を減圧濃縮する。得られた残渣をベンゼンに溶解し、再びベンゼン
5 を減圧下、留去する。このようにして得られた無色固体及び淡黄色油状物の混合の残渣をシリカゲル上でベンゼン、続いてベンゼン-酢酸エチル(40:1)を用いてクロマトグラフィーを行ない、2-(3-フェ
ノキシアセトアミド-4-ペンタクロロフェニルジチ
10 オ-2-アゼチジノン-1-イル)-3-エトキシカル
ボニルチオメチル-3-ブテン酸ベンジルを得る
(17.1 mg、34%)。得られた化合物の分析値は実
施例13の値と一致する。

実施例 15





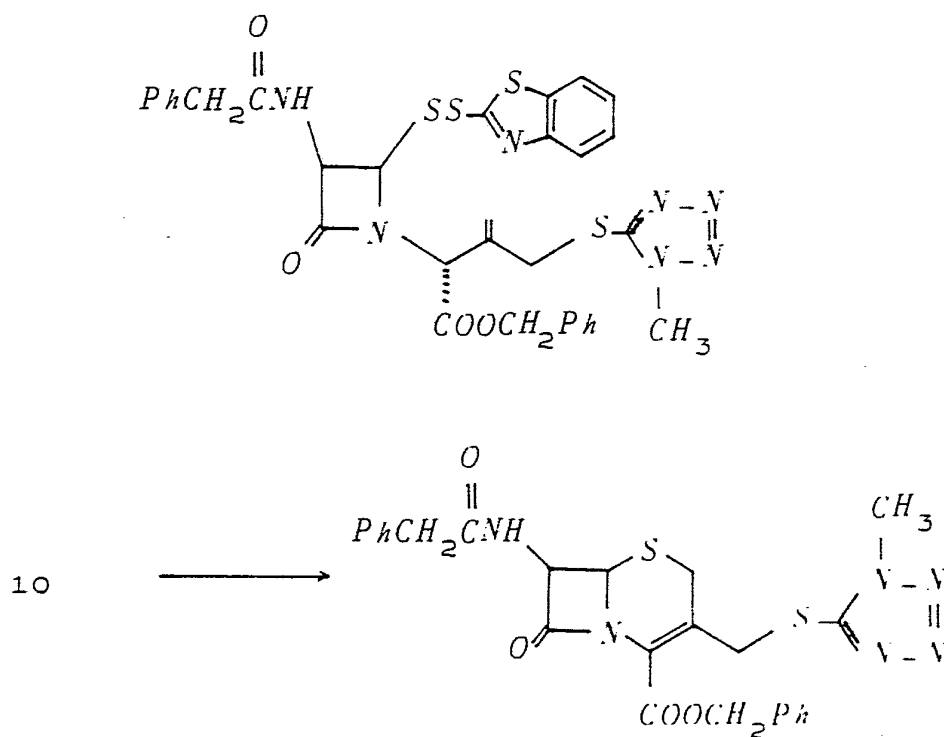
2 - (3 - ベンジル - 7 - オキソ - 4 - チア - 2, 6 -
 - ジアザビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプト - 2 - エン - 6 -
 5 イル) - 3 - エトキシカルボニルチオメチル - 3 - ブ
 テン酸メチル 25.1 mg にジオキサソ 0.25 ml を加え均
 一溶液とし、続いて 50 μl の水を加える。

上記操作とは別に 2 - メルカプトベンゾチアゾール
 9.4 mg と沃素 14.2 mg をジオキサソ 1 ml に溶解する。

- 10 これを上記ジオキサソ溶液に加えて、室温で 90 分間
 反応させる。次いでジエチルエーテル 5 ml を加えて希
 釈し、これを Na₂S₂O₃ 水溶液、飽和食塩水で洗浄し、
 Na₂SO₄ で乾燥したのち減圧下濃縮する。得られた黄

色油状残渣をシリカゲルカラム上でベンゼン-酢酸エチル（８：１）を用いてクロマトグラフィーを行ない、
 ２-（３-フェニルアセトアミド-４-（２-ベンゾチアゾリルジチオ）-２-アゼチジノン-１-イル）
 ５-３-エトキシチオカルボニルチオメチル-３-ブテン酸メチルを得る（１８.２ mg、５２％）。得られた化合物の分析値は実施例１３の値と一致する。

実施例 １ ６



２- ３-フェニルアセトアミド-４-（２-ベン
 ゾチアゾリルジチオ）-２-アゼチジノン-１-イル
 - ３-（１-メチル-１, 2, 3, 4-テトラゾール-５-

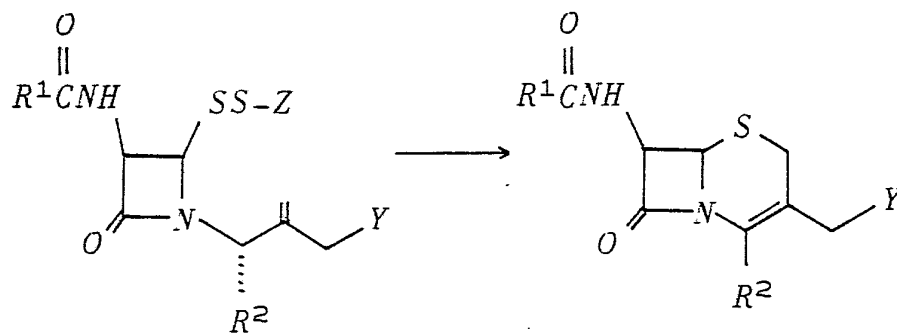
イル チオメチル) - 3 - ブテン酸ベンジル 35.7 mg
にジメチルホルムアミド 0.7 mlを加え均一溶液とする。
これを - 30 ~ 35 °C に冷却し、アンモニアガスをジ
メチルホルムアミドに溶かして調整した溶液 (約 3.3
5 M) 23 μlを加えて15分間かきまぜながら反応さ
せる。これを - 30 °C に保つたまま、真空ポンプを用
いて減圧下過剰のアンモニアを留去する。次いで徐々
に温度を室温までもどしながら溶媒を留去する。得ら
れた淡黄色油状残渣をシリカゲルカラム上でベンゼン、
10 続いてベンゼン - 酢酸エチル (4 : 1) を用いてクロ
マトグラフィーを行ない、7 - フェニルアセトアミド
- 3 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 -
イル チオメチル) - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸
ベンジルを得る (24.6 mg、90%)。

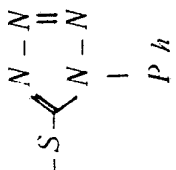
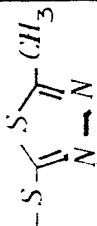
15 NMR (δ , CDCl₃)

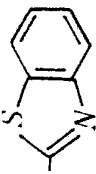
3.61 (s, 2H)、3.66 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)、
4.25及び4.45 (ABq, 2H, 13Hz)、
4.90 (d, 1H, 5Hz)、5.27 (s, 2H)、
5.79 (dd, 1H, 5Hz, 7.5Hz)、
20 6.35 (d, 1H, 7.5Hz)、7.30 (s, 5H)、
7.47 (s, 5H)

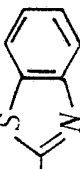
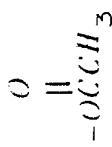
実施例 17

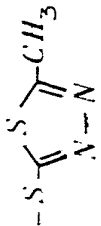
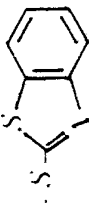
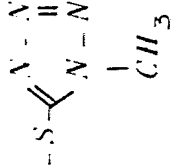
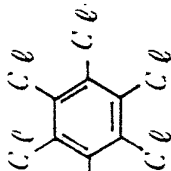
実施例 16 と同様の方法で次の化合物を製造する。



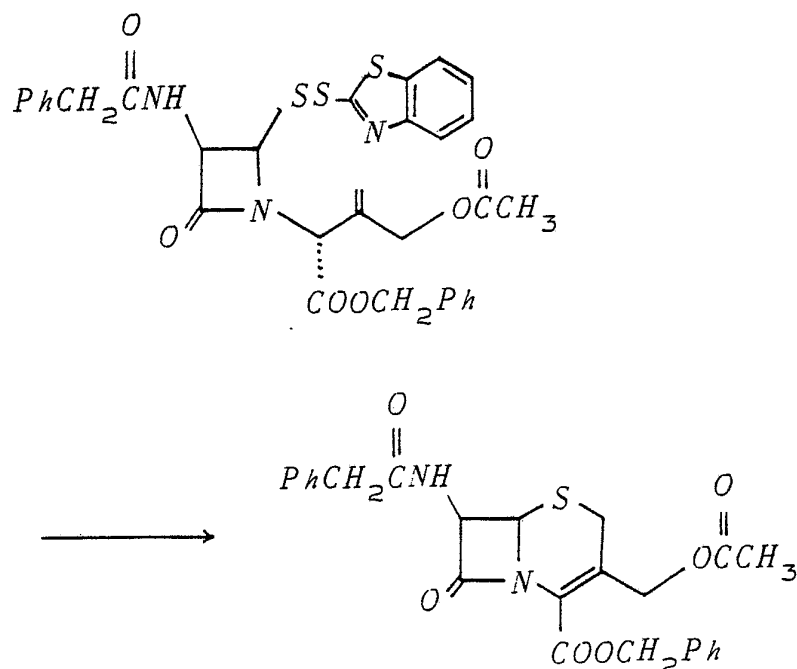
R^1	R^2	Y	Z	収率(%)	NMR (δ , CDC ℓ_3)
$PhCH_2$	$COOCH_2Ph$			89	3.60 (s, 2H)、3.65 (s, 2H)、 4.23及び4.61 (ABq, 2H, 14H ₂)、 4.86 (d, 1H, 5H ₂)、5.26 (s, 2H)、 5.75 (dd, 1H, 5H ₂ , 7.5H ₂)、 6.50 (d, 1H, 7.5H ₂)、 7.25 (s, 5H)、7.33 (s, 5H)、 7.50 (s, 5H)
"	"		"	86	2.68 (s, 3H)、3.62 (s, 4H)、 4.14及び4.64 (ABq, 2H, 14H ₂)、 4.90 (d, 1H, 5H ₂)、5.30 (s, 2H)、 5.80 (dd, 1H, 5H ₂ , 9H ₂)、 6.45 (d, 1H, 9H ₂)、7.30 (s, 5H)、 7.36 (s, 5H)

R^1	R^2	Y	Z	収率 (%)	NMR (δ , CDCl ₃)
$PhCH_2$	$COOCH_2Ph$	$ \begin{array}{c} S \\ \\ -SCOC_2H_5 \end{array} $		82	1.40 (t, 3H, 7H _z)、3.44 (t, 3.53 (ABq, 2H, 18H _z)、3.61 (s, 2H)、4.16 (t, 4.48 (ABq, 2H, 14H _z)、4.64 (q, 2H, 7H _z)、4.89 (d, 1H, 4.5H _z)、5.26 (s, 2H)、5.78 (dd, 1H, 4.5H _z , 8.5H _z)、6.37 (d, 1H, 8.5H _z)、7.30 (s, 5H)、7.36 (s, 5H)
"	"	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ S \\ \\ -SCN \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array} $	"	85	3.35 (bs, 3H)、3.56 (bs, 5H)、3.61 (s, 2H)、4.37 (t, 4.75 (ABq, 2H, 14H _z)、4.90 (d, 1H, 5H _z)、5.25 (s, 1H)、5.77 (dd, 1H, 5H _z , 9H _z)、6.18 (d, 1H, 9H _z)、7.30 (s, 5H)、7.37 (s, 5H)

R^1	R^2	Y	Z	収率(%)	NMR (δ , CDC ℓ_3)
$PhCH_2$	$COOCH_2Ph$	$-ONO_2$		73	3.36及3.48 (ABq, 2H, 18Hz)、 3.60 (s, 2H)、4.93 (d, 2H, 5Hz)、 5.16及5.58 (ABq, 2H, 12Hz)、 5.25 (s, 2H)、5.83 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz)、6.33 (d, 1H, 8Hz)、 7.28 (s, 5H)、7.34 (s, 5H)、
"	"		"	84	2.01 (s, 3H)、 3.35及3.46 (ABq, 2H, 18Hz)、 3.60 (s, 2H)、 4.82及5.03 (ABq, 2H, 13Hz)、 4.93 (d, 1H, 4Hz)、5.24 (s, 2H)、 5.82 (dd, 1H, 4Hz, 9Hz)、 6.53 (d, 1H, 9Hz)、7.30 (s, 5H)、 7.37 (s, 5H)

R^1	R^2	Y	Z	収率%	NMR (δ , CDC ℓ_3)
$PhOCH_2$	$COOCH_2Ph$			88	2.68 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.19 (ABq, 2H, 14H _z), 4.55 (s, 2H), 4.95 (d, 1H, 5H _z), 5.33 (s, 2H), 5.89 (dd, 1H, 5H _z , 9.5H _z), 6.7-7.7 (m, 11H)
"	"		"	92	3.67 (bs, 2H), 4.19 (ABq, 2H, 14H _z), 4.55 (s, 2H), 4.94 (d, 1H, 5H _z), 5.36 (s, 2H), 5.88 (dd, 1H, 5H _z , 10H _z), 6.7-8.1 (m, 15H)
$PhCH_2$	"			75	3.61 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.25 (ABq, 2H, 13H _z), 4.90 (d, 1H, 5H _z), 5.27 (s, 2H), 5.79 (dd, 1H, 5H _z , 7.5H _z), 6.35 (d, 1H, 7.5H _z), 7.30 (s, 5H), 7.47 (s, 5H)

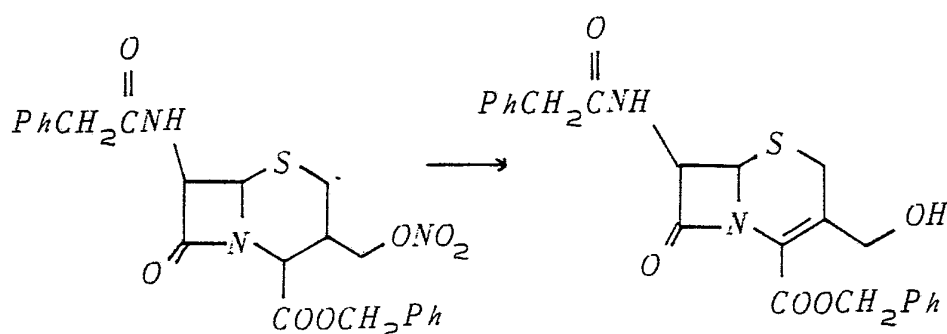
実施例 18



- 2 - [3 - フェニルアセトアミド - 4 - (2 - ベン
 5 ヲチアソリルジチオ) - 2 - アゼチジノン - 1 - イル]
 - 3 - アセトキシメチル - 3 - ブテン酸ベンジル 43.0
 mg にジメチルホルムアミド 0.55 ml を加え均一溶液と
 する。これを - 25℃ に冷却し、28% アンモニア水
 14 μl を加えて 1 時間かきまぜながら反応させる。
 10 次に 5% 塩酸 5 滴を加えて、かきまぜながら温度を室
 温までもどす。これに 3 ml の酢酸エチルを加えて希釈
 し、飽和食塩水で洗浄してのち Na_2SO_4 で乾燥し、減
 圧下溶媒を留去する。得られた淡黄色残渣をシリカゲ
 ルカラム上でベンゼン - 酢酸エチル (10 : 1) を用

いてクロマトグラフィーを行ない、7-フェニルアセトアミド-3-アセトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ベンジルを得る (22.9 mg、72%)。得られた化合物の分析値は実施例17の値と一致する。

5 実施例 19



7-フェニルアセトアミド-3-ニトロキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ベンジル 12.9 mg に塩化メチレン 0.15 ml を加え均一溶液とする。これに
 10 亜鉛粉末 5.2 mg を加えて 0 ~ 5 °C に冷却する。これに酢酸 0.15 ml を加え 135 分間かきまぜながら反応させる。次いで酢酸エチル 3 ml を加えて希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄続いて飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥したのち減圧下濃縮すると7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ベンジルを得る (10.0 mg、85%)。

NMR (δ , CDC ℓ_3)

2.60 (b s, 1H)、3.52 (s, 2H)、

3.61 (s, 2H)、

4.02及び4.48 (AB q, 2H, 13.5 Hz)、

5 4.90 (d, 1H, 4 Hz)、5.25 (s, 2H)、

5.81 (dd, 1H, 4 Hz, 9 Hz)、

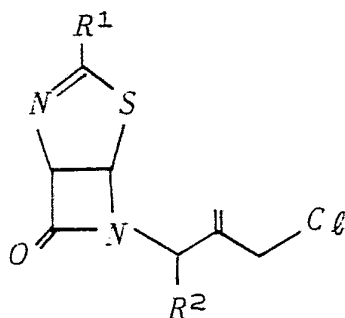
6.51 (d, 1H, 9 Hz)、7.28 (s, 5H)、

7.37 (s, 5H)



請 求 の 範 囲

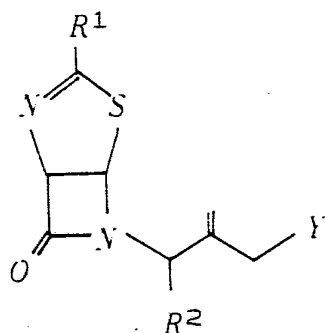
1 一般式



(I)

〔式中、 R^1 はアルキル基、アルケニル基、置換
 5 もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置
 のアリールメチル基又は置換もしくは非置換のフ
 エノキシメチル基を示す。 R^2 は、カルボキシル
 基又は保護されたカルボキシル基を示す。〕

で表わされるチアソリノアゼチジノン誘導体と、求
 10 核剤とを有機溶媒中で反応させて、一般式



(II)

〔式中、 R^1 及び R^2 は上記に同じ。 Y は、求核剤
 残基を示す。〕

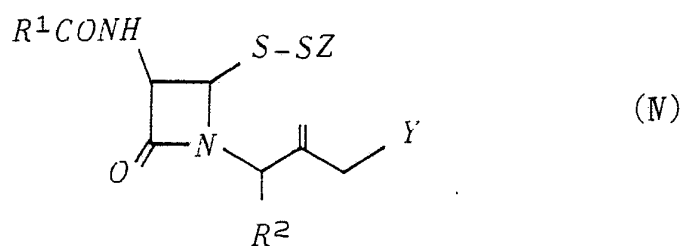
で表わされるチアソリノアゼチジノン誘導体を得、
これを含水有機溶媒中、一般式



〔式中、Zは置換もしくは非置換のアリール基又は
置換もしくは非置換の芳香族複素環残基を示す。

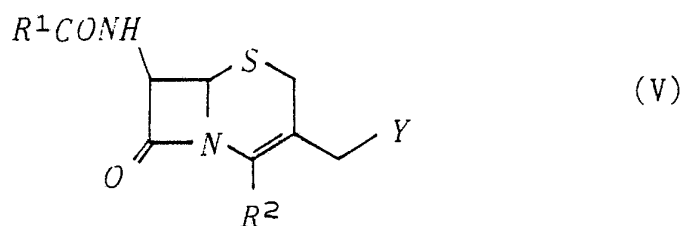
Xは、ハロゲン原子を示す。〕

で表わされる含硫黄化合物と反応させて、一般式



〔式中、R¹、R²、Y及びZは前記に同じ。〕

10 で表わされるアゼチジノン誘導体を得、これに有機
溶媒中、アンモニアを作用させて閉環させることを
特徴とする一般式



〔式中、R¹、R²及びYは前記に同じ。〕

で表わされるセファロsporin誘導体の製造法。

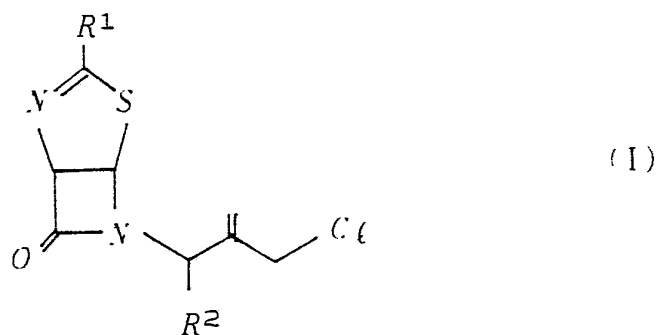
2 求核剤が、一般式



〔式中、 M はアルカリ金属を示し、 R^3 はハロゲン原子を置換基として有することのある低級アルキル基又は置換もしくは非置換のフェニル基を示す。〕

で表わされる化合物である請求の範囲第1項に記載の製造法。

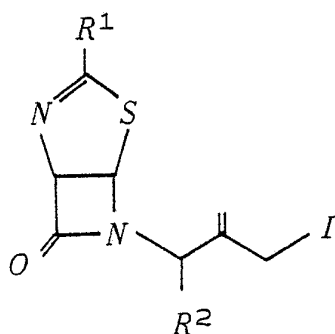
10 3 一般式



〔式中、 R^1 はアルキル基、アルケニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアリールメチル基又は置換もしくは非置換のフェノキシメチル基を示す。 R^2 は、カルボキシ

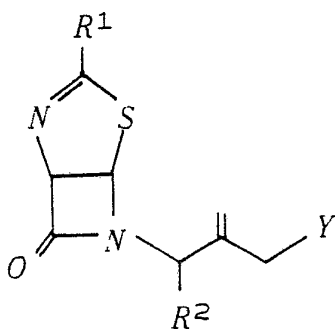
ル基又は保護されたカルボキシル基を示す。〕
 で表わされるチアソリノアゼチジノン誘導体と、アルカリ金属ヨウ化物とを有機溶媒中で、反応させて、
 一般式

5



(VI)

〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。〕
 で表わされるチアソリノアゼチジノン誘導体を得、
 これを有機溶媒中で求核剤と反応させて、一般式



(II)

10 〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じであり、 Y は求核剤残基を示す。〕

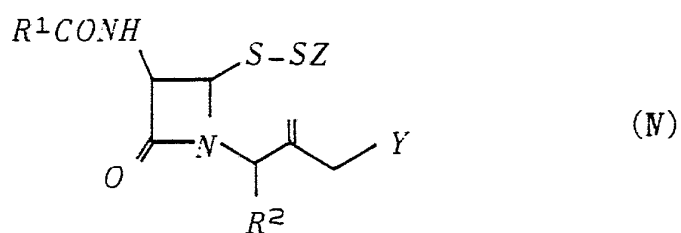
で表わされるチアソリノアゼチジノン誘導体を得、
 次いで該化合物を含水溶媒中、一般式



〔式中、Zは置換もしくは非置換のアリール基又は置換もしくは非置換の芳香族複素環残基を示す。

Xはハロゲン原子を示す。〕

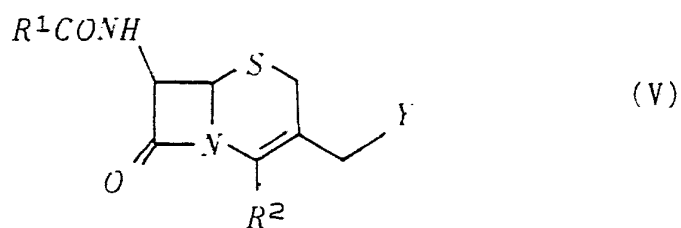
5 で表わされる含硫黄化合物と反応させて、一般式



〔式中、 R^1 、 R^2 、Y及びZは前記に同じ。〕

で表わされるアゼチジノン誘導体を得、これに有機溶媒中、アンモニアを作用させて閉環させることを

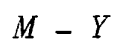
10 特徴とする一般式



〔式中、 R^1 、 R^2 及びYは前記に同じ。

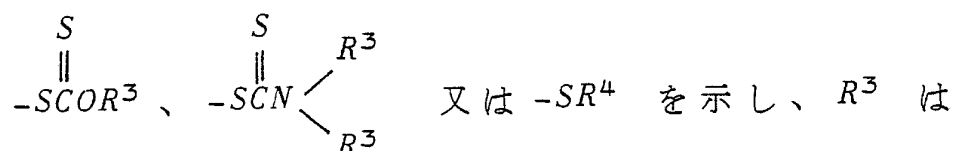
で表わされるセファロスポリン誘導体の製造法。

4 求核剤が、一般式



(VII)

〔式中、 M はアルカリ金属を示し、 Y は基



ハロゲン原子を置換基として有することのある低

5 級アルキル基又は置換もしくは非置換の芳香族複

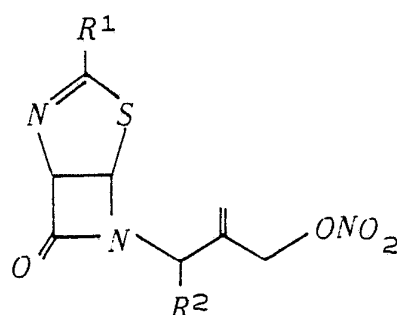
素環残基を示すか又は R^3 と同一の意味を有する。〕

で表わされる化合物である請求の範囲第3項記載の
製造法。

5 求核剤が、 $NaNO_3$ 又は KNO_3 である請求の範囲第

10 3項記載の製造法。

6 一般式



(VIII)

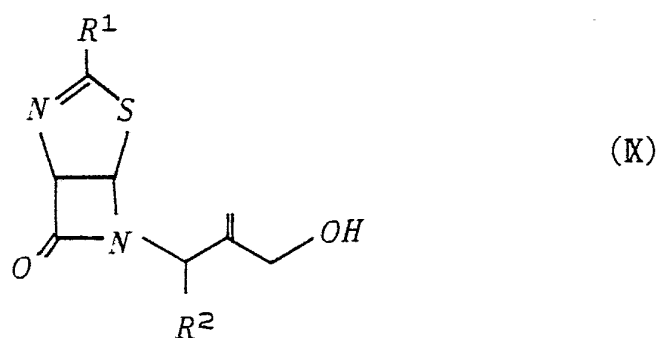
〔式中、 R^1 はアルキル基、アルケニル基、置換

もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置

15 換のアリールメチル基又は置換もしくは非置換の

フエノキシメチル基を示す。 R^2 は、カルボキシル基又は保護されたカルボキシル基を示す。〕
 で表わされるチアゾリノアゼチジノン誘導体を酢酸の存在下、亜鉛と反応させて、一般式

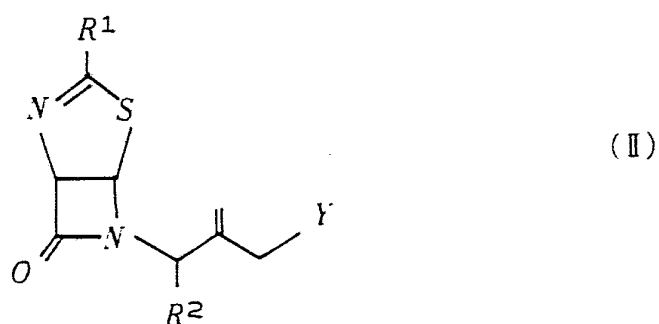
5



〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。〕

で表わされるチアゾリノアゼチジノン誘導体を得、
 次いで該化合物の水酸基を保護することにより、一般式

10



〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。Y は保護された水酸基を示す。〕

で表わされるチアゾリノアゼチジノン誘導体を得、

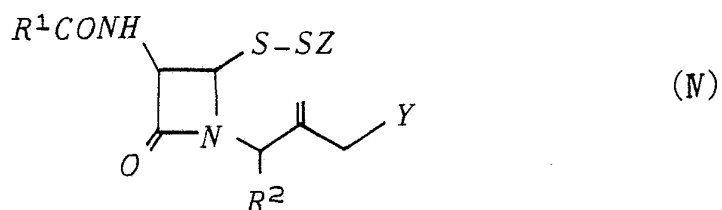
次いで該化合物を含水有機溶媒中、一般式



〔式中、Zは置換もしくは非置換のアリール基又は置換もしくは非置換の芳香族複素環残基を示す。

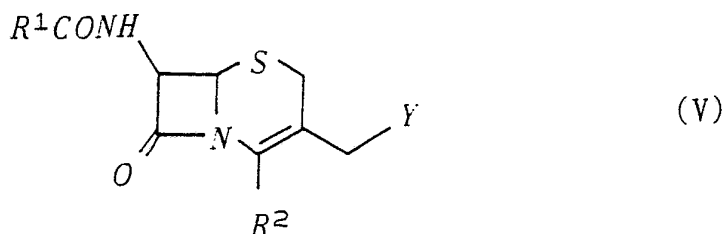
5 Xはハロゲン原子を示す。〕

で表わされる含硫黄化合物とを反応させて、一般式



〔式中、 R^1 、 R^2 、Y及びZは前記に同じ。〕

で表わされるアゼチジノン誘導体を得、これに有機
10 溶媒中、アンモニアを作用させて閉環させることを
特徴とする一般式

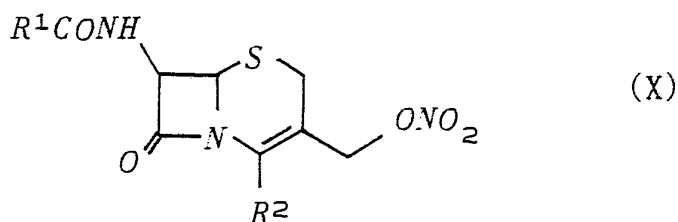


〔式中、 R^1 、 R^2 及びYは前記に同じ。〕

で表わされるセファロsporin誘導体の製造法。

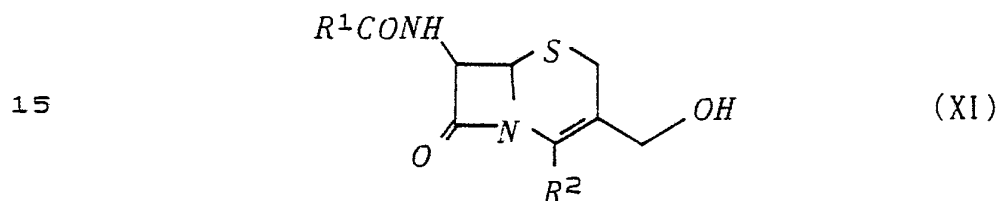
7 Y が、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OP(OR^3)_2 \end{array}$ 、 $-OSi(R^3)_3$ 、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCR^3 \end{array}$ 又は
 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCOR^3 \end{array}$ であり、 R^3 がハロゲン原子を置換基として有することのある低級アルキル基又は置換もしくは非置換のフェニル基である請求の範囲第6項記載
5 の製造法。

8 一般式



〔式中、 R^1 はアルキル基、アルケニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換のアリールメチル基又は置換もしくは非置換の
10 フェノキシメチル基を示し、 R^2 はカルボキシル基又は保護されたカルボキシル基を示す。〕

で表わされるセファロスポリン化合物を、酢酸の存在下、亜鉛と反応させることを特徴とする一般式



〔式中、 R^1 及び R^2 は前記に同じ。〕

で表わされるセファロスポリン化合物の製造法。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP83/00291

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 501/08		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
I P C	C07D 501/08	
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, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
P	JP,A, 58-85894 (Otsuka Kagaku Yakuhin Kabushiki Kaisha) 23. May. 1977 (23. 05. 77)	1, 3, 6
[*] Special categories of cited documents: ¹⁵ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ¹		Date of Mailing of this International Search Report ²
November 21, 1983 (21. 11. 83)		December 5, 1983 (05. 12. 83)
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/JP 83/ 00291

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl ⁸ C 0 7 D 5 0 1 / 0 8		
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	
I P C	C 0 7 D 5 0 1 / 0 8	
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
P	J P , A , 5 8 - 8 5 8 9 4 (大 塚 化 学 薬 品 株 式 有 限 公 司) 2 3 5 月 . 1 9 7 7 (2 3 0 5 . 7 7)	1 , 3 , 6
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「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の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い、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考慮されるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献とを、当業者が容易に想像する組合せによって進歩性がないと考慮されるもの 「&」 同一発明の異なる態様の文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
2 1 . 1 1 . 8 3	8 3 . 1 2 . 0 2	
国際調査機関	権限のある職員	4 0 7 1 6 9
日 本 国 特 許 庁 (I S A / J P)	特許庁審査官 田 中 幸 重	