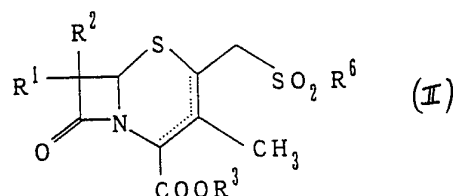
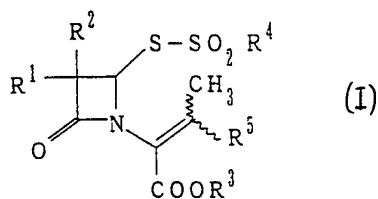




特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 205/08, 501/00, 501/18 C07D 501/22, 501/57, 501/60</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/16043 (43) 国際公開日 1993年8月19日 (19.08.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00131 (22) 国際出願日 1993年2月3日(03. 02. 93) (30) 優先権データ 特願平4/30310 1992年2月18日(18. 02. 92) JP 特願平4/30311 1992年2月18日(18. 02. 92) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 大塚化学株式会社 (OTSUKA KAGAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒540 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号 Osaka, (JP) (72) 発明者;および (75) 発明者/出願人(米国についてののみ) 鳥居 滋(TORII, Shigeru)[JP/JP] 〒709-08 岡山県赤磐郡山陽町山陽団地4丁目4-18 Okayama, (JP) 田中秀雄(TANAKA, Hideo)[JP/JP] 〒701-12 岡山県岡山市芳賀5115-34 Okayama, (JP) 笹岡三千雄(SASAOKA, Mitio)[JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬中ノ越1-16 Tokushima, (JP) 城井敬史(SHIROI, Takashi)[JP/JP] 〒771-02 徳島県板野郡北島町鯛浜字西ノ須51-41 Tokushima, (JP) 亀山 豊(KAMEYAMA, Yutaka)[JP/JP] 〒700 岡山県岡山市奥田本町24-19-406 Okayama, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町2-1-2 沢の鶴ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : β -LACTAM COMPOUND AND CEPHEM COMPOUND, AND PRODUCTION THEREOF(54) 発明の名称 β -ラクタム化合物及びセフェム化合物並びにこれらの製造法

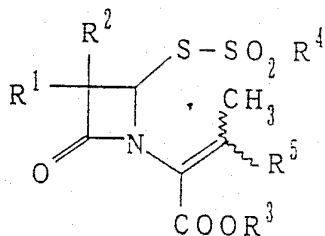
(57) Abstract

A β -lactam compound and a 2-(substituted methyl)-3-cephem compound, both being useful as an intermediate for the synthesis of cephem antibiotics and so forth. The lactam compound is represented by general formula (I), wherein R^1 represents protected amino, etc.; R^2 represents hydrogen, etc.; R^3 represents hydrogen or a protective group for a carboxyl group; R^4 represents optionally substituted aryl; and R^5 represents optionally substituted alkenyl, etc. The cephem compound is represented by general formula (II), wherein R^1 , R^2 and R^3 are each as defined above; and R^6 represents optionally substituted aryl.

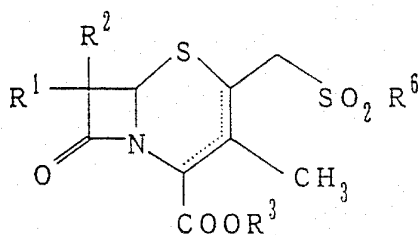
(57) 要約

本発明の目的は、セフェム系抗生物質等を合成するための中間体として有用なβ-ラクタム化合物及び2-置換メチル-3-セフェム化合物を提供することにある。

本発明のβ-ラクタム化合物は、一般式



〔式中R¹は保護されたアミノ基等を示す。R²は水素原子等を示す。R³は水素原子又はカルボン酸保護基を示す。R⁴は置換基を有していてもよいアリール基を示す。R⁵は置換基を有していてもよいアルケニル基等を示す。〕で表わされる。また、本発明の2-置換メチル-3-セフェム化合物は、一般式



〔式中R¹、R²及びR³は前記に同じ。R⁶は置換基を有していてもよいアリール基を示す。〕で表わされる。

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
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ヴェトナム

1

明 細 書

β -ラクタム化合物及びセフェム

化合物並びにこれらの製造法

技 術 分 野

- 5 本発明は、新規な β -ラクタム化合物及びセフェム化合物並びにこれらの製造法に関する。

発 明 の 開 示

本発明の β -ラクタム化合物及び 2-置換メチル-3-セフェム化合物は、文献未記載の新規化合物であり、
10 2-エキソメチレンセフェム誘導体を合成するための重要な中間体として有用である。2-エキソメチレンセフェム誘導体は、それ自体抗菌活性を有する化合物である〔ジャーナル オブ メディカル ケミストリー, 14 (5), 420 (1971) 参照〕と共に、各種セフェム化合物の中
15 間体としても有用な化合物である〔同、14 (5), 426 (1971)、同、22 (6), 743 (1979)、テトラヘドロソロン レターズ, 26, 2413 (1973) 参照〕。

本発明の一つの目的は、2-エキソメチレンセフェム誘導体を合成するための重要な中間体である β -ラクタム化合物を提供することにある。
20

本発明の他の一つの目的は、上記 β -ラクタム化合物の製造方法を提供することにある。

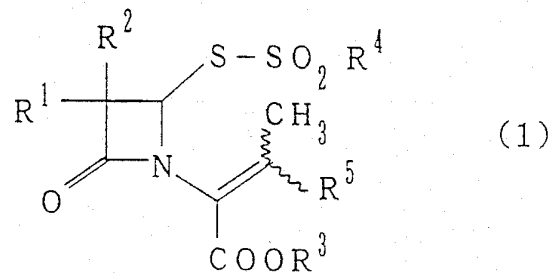
2

本発明の他の一つの目的は、2-エキソメチレンセフェム誘導体を合成するための重要な中間体である2-置換メチル-3-セフェム化合物を提供することにある。

本発明の他の一つの目的は、上記セフェム化合物の製造方法を提供することにある。

本発明の他の一つの目的は、2-置換メチル-3-セフェム化合物から2-エキソチメレンセフェム化合物の製造方法を提供することにある。

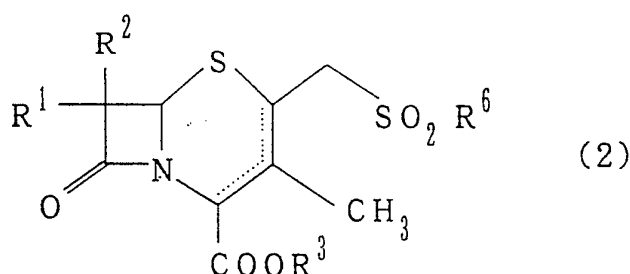
本発明のβ-ラクタム化合物は、文献未記載の新規化合物であり、下記一般式(1)で表わされる。



〔式中R¹は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基又は保護されたアミノ基を示す。R²は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アシル基、低級アルキル基、置換基として水酸基もしくは保護された水酸基を有する低級アルキル基、水酸基又は保護された水酸基を示す。また、R¹及びR²は、一緒になって基=Oを示してもよい。R³は水素原子又はカルボン酸保護基を示す。R⁴は置換基を有していてもよいアリアル基を示す。〕

R⁵ は C₂₋₆ のアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基を示す。]

本発明の 2-置換メチル-3-セフェム化合物は、文献未記載の新規化合物であり、下記一般式(2)で表わされる。



[式中 R¹、R² 及び R³ は前記に同じ。R⁶ は置換基を有していてもよいアリール基を示す。]

本明細書において示される各基は、具体的には各々次の通りである。尚、以下の説明において特に断らない限り、ハロゲン原子とは、弗素、塩素、臭素、沃素原子等を意味する。低級アルキル基とは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基等の直鎖又は分枝鎖状の C₁ ~ C₄ アルキル基を意味する。また、アリール基とは、例えば、フェニル、ナフチル基等を意味する。

R¹ で示される保護されたアミノ基としては、例えば
フェノキシアセトアミド、p-メチルフェノキシアセト
アミド、p-メトキシフェノキシアセトアミド、p-ク
ロロフェノキシアセトアミド、p-ブロモフェノキシア
5 セトアミド、フェニルアセトアミド、p-メチルフェニ
ルアセトアミド、p-メトキシフェニルアセトアミド、
p-クロロフェニルアセトアミド、p-ブロモフェニル
アセトアミド、フェニルモノクロロアセトアミド、フェ
ニルジクロロアセトアミド、フェニルヒドロキシアセト
10 アミド、フェニルアセトキシアセトアミド、 α -オキソ
フェニルアセトアミド、チエニルアセトアミド、ベンズ
アミド、p-メチルベンズアミド、p-t-ブチルベン
ズアミド、p-メトキシベンズアミド、p-クロロベン
ズアミド、p-ブロモベンズアミド、或いはTheodora
15 W. Greene著の「プロテクティブ グループ イン オーガ
ニック シンセシス “Protective Groups in Organic
Synthesis ” 以下単に「文献」という) の第7章 (第
218~287頁) に記載されている基、或いはフェニ
ルグリシルアミド及びアミノ基の保護されたフェニルグ
20 リシルアミド、p-ヒドロキシフェニルグリシルアミド
及びアミノ基、水酸基又はその両方が保護されたp-ヒ
ドロキシフェニルグリシルアミドを例示できる。フェニ

ルグリシルアミド及びp-ヒドロキシフェニルグリシルアミドのアミノ基の保護基としては上記文献の第7章（第218～287頁）に記載されている基を例示できる。また、p-ヒドロキシフェニルグリシルアミドの水酸基の保護基としては、上記文献の第2章（第10～72頁）に記載されている基を例示できる。

R^2 で示される低級アルコキシ基としては、例えば、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-ブトキシ等の直鎖又は分枝鎖状の $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基を例示できる。

R^2 で示される低級アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の直鎖又は分枝鎖状の $C_1 \sim C_4$ アシル基を例示できる。

R^2 で示される置換基として水酸基もしくは保護された水酸基を有する低級アルキル基の保護された水酸基、及び R^2 で示される保護された水酸基の保護基としては、上記文献の第2章（第10～72頁）に記載されている各種基を例示できる。 R^2 で示される上記置換低級アルキル基は、水酸基又は上記で示される保護された水酸基の中から選ばれる同一又は異なる種類の置換基で、同一

又は異なる炭素上に1つ以上置換されていてもよい。

R^3 で示されるカルボン酸の保護基としてはベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、トリクロロエチル基、*tert*-ブチル基或いは上記文献の第5章（第152～192頁）に記載されている基を例示できる。

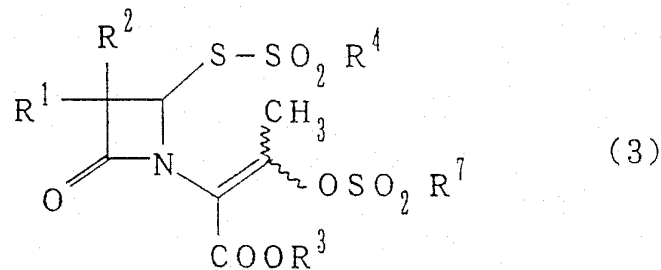
R^4 及び R^6 で示されるアリール基に置換していてもよい置換基の種類としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、低級アルキル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、メルカプト基、基 R^8 S- (R^8 は低級アルキル基又はアリール基) で表わされるアルキルチオ基又はアリールチオ基、ホルミルオキシ基、基 R^8 COO- (R^8 は前記に同じ) で表わされるアシルオキシ基、ホルミル基、基 R^8 CO- (R^8 は前記に同じ) で表わされるアシル基、基 R^8 O- (R^8 は前記に同じ) で表わされるアルコキシ基又はアリールオキシ基、カルボキシ基、基 R^8 OCO- (R^8 は前記に同じ) で表わされるアルコキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基等が例示できる。 R^4 及び R^6 におけるアリール基は、上記置換基から選ばれる1つ以上の同一又は異なる種類の置換基で置換されていてもよい。

R^5 で示される置換基を有していてもよいアルケニル基のアルケニル基としては、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、アリル、1-シクロヘキセニル基等が挙げられる。 R^5 で示される置換基を有していてもよいアルキニル基のアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、1-ブチニル基等が挙げられる。 R^5 で示される置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基の含窒素芳香族複素環基としては、例えばチアゾール-2-イル、チアジアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、イミダゾール-2-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル、ピラミジニル、ピリジル基等が挙げられる。これら R^5 で示されるアルケニル基、アルキニル基、アリーニル基又は含窒素芳香族複素環基に置換していてもよい置換基としては、 R^4 における置換基と同様の置換基を挙げることができる。 R^5 におけるアルケニル基、アルキニル基、アリーニル基又は含窒素芳香族複素環基は、上記置換基から選ばれる1つ以上の同一又は異なる種類の置換基で、同一又は異なる炭素上に1つ以上置換されていてもよい。

R^7 で示される低級アルキル基又はアリーニル基に置換

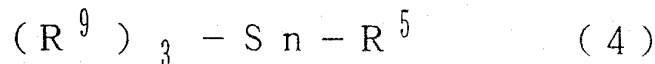
していてもよい置換基としては、 R^4 における置換基と同様の置換基を挙げることができる。 R^7 における低級アルキル基又はアリール基は、上記置換基から選ばれる1つ以上の同一又は異なる種類の置換基で、同一又は異なる炭素上に1つ以上置換されていてもよい。

上記一般式(1)で表わされる本発明化合物は、例えば、一般式(3)



〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記に同じ。 R^7 は弗素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいアリール基を示す。〕

で表わされるアゼチジノン誘導体を適当な溶媒中、パラジウム触媒の存在下に、一般式



〔式中 R^9 は低級アルキル基を示す。 R^5 は前記に同じ。〕

で表わされる有機スズ化合物と反応させることにより製造することができる。

本発明において、出発原料として用いられる一般式

(3) で表わされるアゼチジノン誘導体は、例えば特開昭61-165367号公報に記載の方法に従って製造される。

一般式(4)で表わされる有機スズ化合物の具体例として、例えばテトラエチルスズ、テトラブチルスズ、
5 ビニルトリブチルスズ、(Z)-1-プロペニルトリブチルスズ、1-(トリブチルスタニル)-2-メチルプロ-1-ペン、(トリフロロビニル)トリブチルスズ、
1-(トリブチルスタニル)-1-プロピン、(p-メ
10 トキシフェニル)トリブチルスズ、1-メチル-2-(トリブチルスタニル)ピロール、(4-t-ブチル-1-シクロヘキセン-1-イル)トリメチルスズ、(4-t-ブチル-1-シクロヘキセン-1-イル)トリブチルスズ、(E)-1,2-ビス(トリブチルスタニル)
15 エチレン、[p-(トリフロロメチル)フェニル]トリブチルスズ、1-メトキシ-1-(トリブチルスタニル)エチレン、アリールトリブチルスズ、エチニルトリブチルスズ、(フェニルエチニル)トリブチルスズ等が例示
20 できる。これら一般式(4)で表わされる有機スズ化合物の使用量としては、一般式(3)の化合物に対して通常1~3倍モル程度、好ましくは1~2倍モル程度とするのがよい。

パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、沃化パラジウム、硝酸パラジウム、硫酸パラジウム、パラジウムアセトアセテート、酸化パラジウム、ビス（アセトニトリル）二塩化パラジウム、ビス（フェニルアセトニトリル）二塩化パラジウム、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等の二価のパラジウム塩、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキス（トリ-2-フリルホスフィン）パラジウム、テトラキス（トリ-2-チエニルホスフィン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトニル）ビスパラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム等の0価のパラジウム等を例示できる。これらパラジウム触媒の使用量としては、一般式

15 (3) のアゼチジノン誘導体に対して0.01~1倍モル程度、好ましくは0.01~0.5倍モル程度とするのがよい。

溶媒としては、一般式(3)の化合物を溶解し且つ該反応条件下不活性なものである限り従来公知のものを広く使用でき、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロムエタン、プロピレンジクロライド、四塩化炭素、フレオン等のハ

20

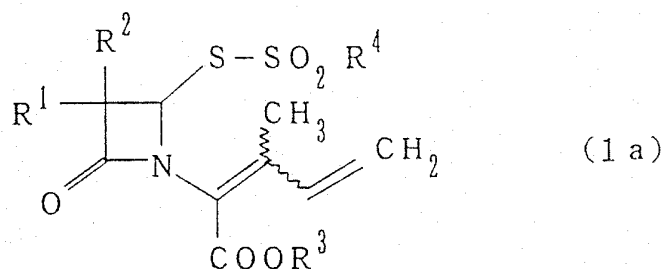
ロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサソ
等の環状エーテル類、アセトニトリル類、プロピオニト
リル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニ
トリル等のニトリル類、ジメチルアセトアミド、ジメチ
5 ルフォルムアミド、N-メチルピロリジノン等のアミド
類、ジメチルスルホキシド等を挙げることができ、これ
らは1種又は2種以上混合して使用される。これら溶媒
の使用量は、一般式(3)の化合物1kg当り通常
0.5~200ℓ程度、好ましくは1~50ℓ程度とす
10 るのがよい。

上記反応は通常-60~100℃、好ましくは-50
~50℃の範囲で行なわれ、反応時間は一般に0.1~
24時間程度である。

斯くして得られる一般式(1)のβ-ラクタム化合物
15 は、反応終了後、通常の抽出操作、晶析操作等を行なう
ことによってほぼ純品として得ることができ、その
他の方法によっても勿論精製することができる。

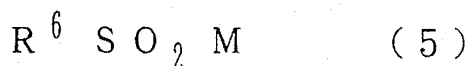
本発明の上記一般式(2)で表わされる2-置換メチ
ル-3-セフェム化合物は、R⁵がビニル基である一般
20 式(1)で表わされるβ-ラクタム化合物、即ち一般式
(1a)

12



〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記に同じ。〕

で表わされる β -ラクタム化合物に適当な有機溶媒中、
上記一般式



〔式中 R^6 は前記に同じ。Mは金属原子を示す。〕

で表わされる求核剤を反応させることにより製造される。

上記一般式 (5) において、Mで示される金属原子としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子等を例示できる。

上記一般式 (1 a) の β -ラクタム化合物と一般式 (5) の求核剤との使用割合としては、通常前者に対して後者を 1 ~ 3 当量程度、好ましくは 1 ~ 1.5 当量程度用いるのがよい。該反応は、適当な有機溶媒中で行なわれる。ここで有機溶媒としては、一般式 (1 a) で表わされる β -ラクタム化合物を溶解し且つ該反応に不活性なものである限り従来公知のものを広く使用でき、例えば蟻酸メチル、蟻酸エチル、蟻酸プロピル、蟻酸ブチ

1 3

ル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エ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、エチルプロピルエーテル、エチルブチルエーテル、

5 ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、メチルセロソルブ、ジメトキシエタン等のエーテル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の環状エーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニトリル等の

10 ニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼン、アニソール等の置換もしくは未置換の芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン、プロピレンジクロライド、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オク

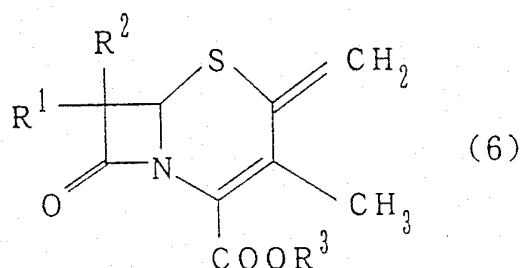
15 タン等の脂肪族炭化水素類、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等のシクロアルカン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。本発明では、これら溶媒を1種又は2種以上

20 混合して使用できる。またこれらの溶媒には、必要に応じて水が含有されていてもよい。これら溶媒の使用量は、一般式(1a)の化合物1kg当たり通常0.5～

200ℓ程度、好ましくは1～50ℓ程度使用されるのがよい。該反応は-70～180℃、好ましくは-50～120℃の範囲で行なわれ、反応時間は一般に0.5～30時間程度である。

斯くして得られる一般式(2)の2-置換メチル-3-セフェム化合物は、反応終了後、通常の抽出操作、晶析操作等を行なうことによってほぼ純品として得ることができるが、その他の方法によっても勿論精製することができる。

一般式(6)



[式中R¹、R²及びR³は前記に同じ。]

で表わされる2-エキソメチレンセフェム化合物は、上記で得られる一般式(2)の2-置換メチル-3-セフェム化合物に塩基を作用させることにより製造される。ここで塩基としては、例えば脂肪族アミン及び芳香族アミンが好適に使用され得る。その具体例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシ

15

クロ〔4. 3. 0〕ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン (DABC O)、ピペリジン、N-メチルピペリジン、2, 2, 5, 6, 6-テトラメチルピペリジン、モルホリン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジメチルアミノピリジン等を例示できる。これらは1種単独で用いてもよいし、2種以上併用してもよい。これら塩基の使用量としては、一般式(2)で表わされる2-置換メチル-3-セフェム化合物に対して1~10当量程度、好ましくは1~5当量程度とするのがよい。該反応は-70~180℃、好ましくは-50~120℃の範囲で行なわれ、反応時間は一般に0. 1~30時間程度である。

15 本発明においては、一般式(1a)の化合物と一般式(5)の化合物とを反応させて一般式(2)の2-置換メチル-3-セフェム化合物を生成せしめ、更にこの反応溶液のまま該セフェム化合物と塩基との反応を続けて行なうこともできる。

20 また、特に一般式(2)の2-置換メチル-3-セフェム化合物を単離する必要がない場合には、反応の開始当初より一般式(1a)のβ-ラクタム化合物に一般式

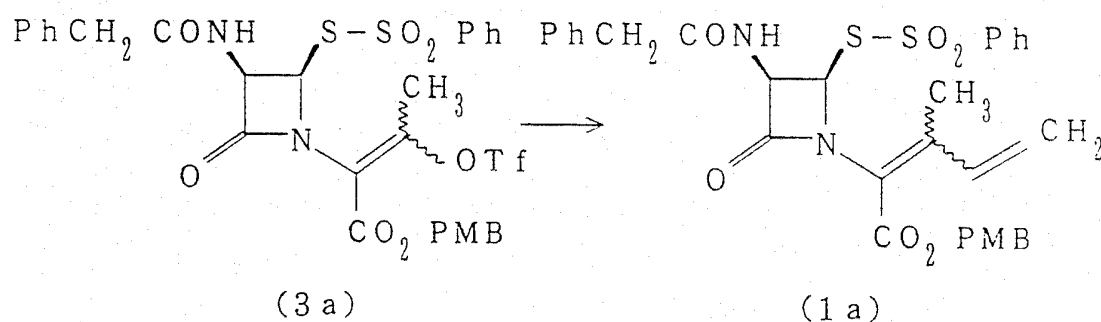
(5) の求核剤及び塩基を同時に作用させてもよい。この場合、求核剤の使用量は一般式(1a)の化合物に対して通常0.001~2.0当量程度、好ましくは0.001~1.5当量程度用いれば充分である。

斯くして得られる一般式(6)の2-エキソメチレンセフェム化合物は、反応終了後、通常の抽出操作、晶析操作等を行なうことによってほぼ純品として得ることができるが、その他の方法によっても勿論精製することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明をより一層明らかにする。

実施例1



R^1 = フェニルアセトアミド、 R^2 = H、 R^3 = p-メトキシベンジル、 R^4 = フェニル、 R^7 = トリフルオロメチルである一般式(3)の化合物(以下「化合物(3a)」という)(100mg)と酢酸パラジウム(6.1mg)を秤取り、減圧下乾燥した後、窒素置換

した。これにN-メチルピロリジノン(1 ml)を加え
均一溶液とした後、ビニルトリブチルスズ(60 μ l)
を加え、室温で12時間かき混ぜた。反応混合物は、酢
酸エチルを用いて分液ロートに移し、水、飽和食塩水で
5 洗浄した。次いで乾燥(Na_2SO_4)した後濃縮する
と、粗生成物が得られた。このものは、カラムクロマト
で精製すると、 $\text{R}^1 = \text{フェニルアセトアミド}$ 、 $\text{R}^2 = \text{H}$ 、
 $\text{R}^3 = \text{p-メトキシベンジル}$ 、 $\text{R}^4 = \text{フェニル}$ 、 $\text{R}^5 =$
ビニルである一般式(1)の化合物(以下「化合物
10 (1a)」という)(59.7 mg, 収率72%)が得
られた。

NMR (CDCl_3) : δ , ppm ;
2.05 (s, 3H)、
3.66 (ABq, 2H, $J = 16.7 \text{ Hz}$)、
15 3.81 (s, 3H)、
4.71 (dd, 1H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 5.4 Hz)、
5.03及び5.16 (ABq, 2H, $J = 11.9$
Hz)、
5.49 (d, 1H, $J = 11.3 \text{ Hz}$)、
20 5.64 (d, 1H, $J = 17.3 \text{ Hz}$)、
5.81 (d, 1H, $J = 5.4 \text{ Hz}$)、
5.92 (d, 1H, $J = 7.3 \text{ Hz}$)、

18

7.52 (dd, 1H, $J = 17.3$ Hz, 11.3 Hz)、

6.90 - 7.74 (m, 14H)

実施例 2

- 5 実施例 1 において、ビニルトリブチルスズの代わりに 2-プロペニルトリブチルスズを用いて 22 時間反応を行ない、 $R^1 =$ フェニルアセトアミド、 $R^2 = H$ 、 $R^3 =$ p-メトキシベンジル、 $R^4 =$ フェニル、 $R^5 =$ 2-プロペニルである一般式 (1) の化合物 (以下「化合物
- 10 (1b)」という) が収率 50% で得られた。

NMR (CDCl₃) : δ ppm ;

1.78 (d, 3H, $J = 1.5$ Hz)、

2.06 (s, 3H)、

- 3.60 及び 3.64 (ABq, 2H, $J = 17.7$ Hz)、
- 15

3.80 (s, 3H)、

4.58 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz)、

4.76 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, 1.5 Hz)、

4.86 (dd, 1H, $J = 7.4$ Hz, 5.2 Hz)、

- 20 4.99 及び 5.04 (ABq, 2H, $J = 11.9$ Hz)、

5.83 (d, 1H, 5.2 Hz)、

5.99 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, NH)、

6.87 - 7.76 (m, 14H)

実施例3

実施例1において、ビニルトリブチルスズの代わりに2
5 -メチル-1-プロペニルトリブチルスズを用いて24
時間反応を行ない、 R^1 = フェニルアセトアミド、 R^2
= H、 R^3 = p-メトキシベンジル、 R^4 = フェニル、
 R^5 = 2-メチル-1-プロペニルである一般式(1)
の化合物(以下「化合物(1c)」という)が収率20
10 %で得られた。

NMR (CDCl₃) : δ ppm ;

1.57 (s, 3H)、

1.74 (s, 3H)、

2.06 (s, 3H)、

15 3.58 及び 3.65 (ABq, 2H, $J = 22.0$
Hz)、

3.81 (s, 3H)、

4.81 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz, 5.2 Hz)、

4.97 及び 5.10 (ABq, 2H, $J = 11.9$
20 Hz)、

5.83 (d, 1H, 5.2 Hz)、

5.91 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz)、

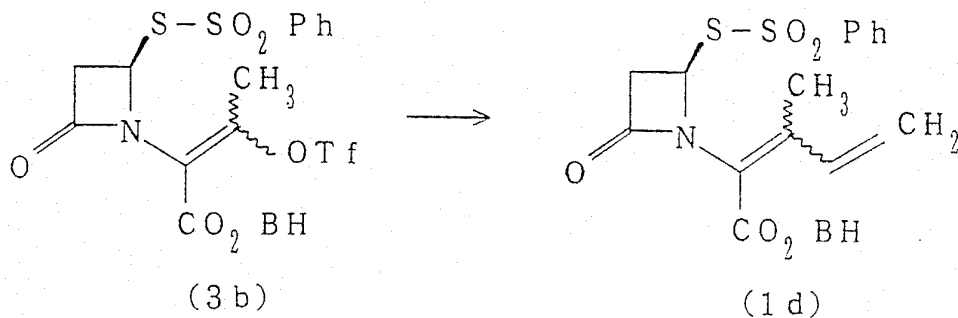
6.09 (s, 1H)、

6.98 - 7.73 (m, 14H)

実施例 4

実施例 3 において、パラジウム触媒として酢酸パラジウムの代わりにトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムを用いて 24 時間反応を行ない、化合物（1c）が収率 67% で得られた。このものの NMR スペクトルは、実施例 3 で得られた化合物（1c）のそれと完全に一致した。

実施例 5



$R^1 = R^2 = H$ 、 $R^3 =$ ジフェニルメチル、 $R^4 =$ フェニル、 $R^7 =$ トリフルオロメチルである一般式（3）の化合物（以下「化合物（3b）」という）（391 mg）及び酢酸パラジウム（27.4 mg）に N-メチルピロリジノン（4 ml）を加えて攪拌し、ビニルトリブチルスズ（268 μ l）を加えた。室温下 1 時間攪拌を行なった後、酢酸エチル-弗化カリウム水溶液を用い

21

て抽出、水洗を行なった。硫酸ナトリウム上で乾燥した後減圧下溶媒を留去し、残液をカラムクロマトにより精製を行なうと、 $R^1 = R^2 = H$ 、 $R^3 =$ ジフェニルメチル、 $R^4 =$ フェニル、 $R^5 =$ ビニルである一般式(1)

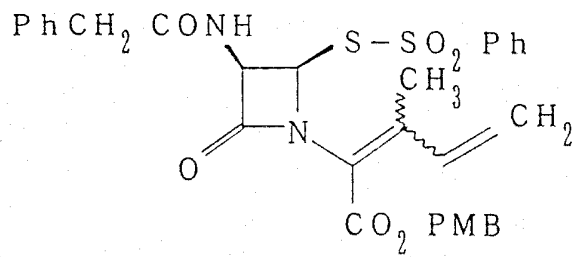
5 の化合物(以下「化合物(1d)」という)(250 mg, 収率79%)が得られた。

NMR (CDCl₃) : δ ppm ;

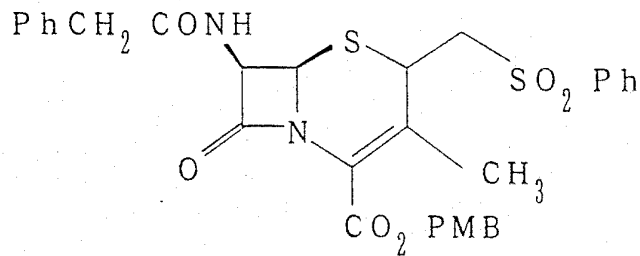
- 1. 92 (s, 3H)、
- 3. 01 (dd, 1H, $J = 2.8$ Hz, 15.9 Hz)、
- 10 3. 52 (dd, 1H, $J = 5.6$ Hz, 15.9 Hz)、
- 5. 49 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, 12.1 Hz)、
- 5. 58 (dd, 1H, $J = 2.8$ Hz, 5.6 Hz,)、
- 5. 64 (dd, 1H, $J = 0.9$ Hz, 16.2 Hz)、
- 6. 93 (s, 1H)、
- 15 7. 25 - 7. 63 (m, 16H)

実施例6

22

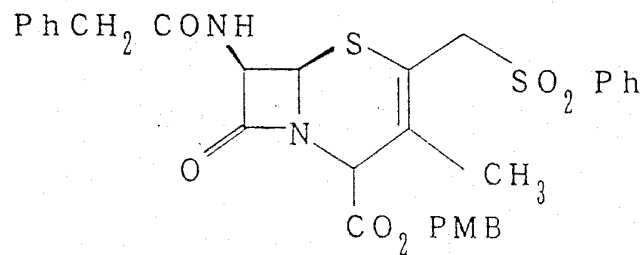


(1 a)



(2 a)

+



(2 b)

化合物 (1 a) (50 mg) 及びベンゼンスルフィン酸ナトリウム (13.5 mg) を秤取り減圧下乾燥した後、窒素置換した。これにジメチルホルムアミド (1 ml) を加え、かき混ぜて均一溶液とした後、室温で 1.5 時間かき混ぜた。反応混合物は、酢酸エチルを用

23

いて分液ロートに移して、水、飽和食塩水で洗浄する。

乾燥 (Na_2SO_4) した後濃縮すると、粗生成物が得

られた。このものは、カラムクロマトで精製すると、

R^1 = フェニルアセトアミド、 R^2 = H、 R^3 = p-メ

5 トキシベンジル、 R^6 = フェニル、 $\Delta 3$ 体である一般式

(2) の化合物 (以下「化合物 (2 a)」という)

(38.1 mg, 収率 81%) 及び R^1 = フェニルアセ

トアミド、 R^2 = H、 R^3 = p-メトキシベンジル、

R^6 = フェニル、 $\Delta 2$ 体である一般式 (2) の化合物

10 (以下「化合物 (2 b)」という) (8.7 mg, 収率

12%) が得られた。

化合物 (2 a) : NMR (CDCl_3) : δ ppm ;

2.03 (s, 3H)、

3.33 (dd, 1H, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 8.4 Hz)、

15 3.39 (dd, 1H, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 2.8 Hz)、

3.57 及び 3.62 (ABq, 2H, $J = 16.3$

H z)、

3.80 (s, 3H)、

3.88 (dd, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2.8 Hz)、

20 4.76 (d, 1H, $J = 4.7 \text{ Hz}$)、

5.14 及び 5.17 (ABq, 2H, $J = 11.9$

H z)、

24

5.82 (dd, 1H, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 4.7 Hz)、5.88 (d, 1H, $J = 9.1 \text{ Hz}$)、

6.85 - 7.93 (m, 14H)

化合物 (2b) : NMR (CDCl₃) : δ ppm ;

5 1.37 (s, 3H)、

3.66 (s, 2H)、

3.81 (s, 3H)、

3.81 及び 3.98 (ABq, 2H, $J = 14.8 \text{ Hz}$)、

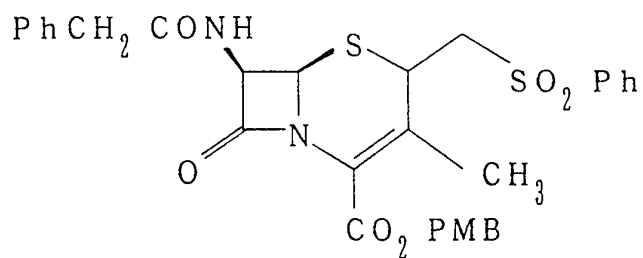
10 4.71 (s, 1H, CH)、

5.08 及び 5.14 (ABq, 2H, $J = 11.9 \text{ Hz}$)、5.20 (d, 1H, $J = 4.0 \text{ Hz}$)、5.75 (dd, 1H, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 4.0 Hz)、15 7.00 (d, 1H, $J = 9.8 \text{ Hz}$)、

6.86 - 7.82 (m, 14H)

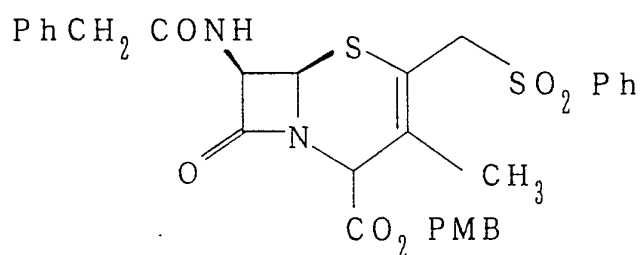
実施例 7

25

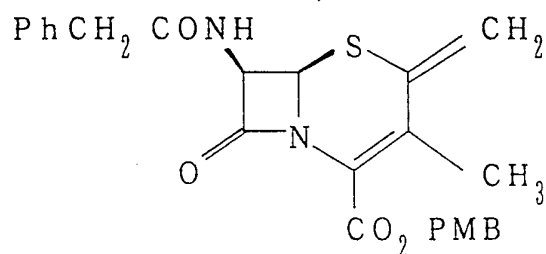


(2 a)

+



(2 b)



(6 a)

化合物 (2 a) と化合物 (2 b) との混合物 (100 mg) を秤取り、減圧下乾燥した後、窒素置換した。これにジメチルホルムアミド (1 ml) を加え溶解した。これに 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン-7 (DBU) (26 μ l) を加え、10分、室温でかき混ぜた。反応混合物は、酢酸エチルを用いて分液ロ

26

ートに移し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥

(Na_2SO_4) した後濃縮すると、粗生成物が得られた。このものは、カラムクロマトで精製すると、 $\text{R}^1 =$ フェニルアセトアミド、 $\text{R}^2 = \text{H}$ 、 $\text{R}^3 = p$ -メトキシベンジルである一般式(6)の化合物(以下「化合物(6a)」という)(65.4 mg, 収率86%)が得られた。

NMR (CDCl_3) : δ ppm ;

2.18 (s, 3H)、

10 3.62及び3.67 (ABq, 2H, $J = 16.2$ Hz)、

3.81 (s, 3H)、

5.02 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz)、

15 5.18及び5.21 (ABq, 2H, $J = 11.8$ Hz)、

5.58 (s, 1H)、

5.78 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, 4.6 Hz)、

5.81 (s, 1H)、

6.06 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz)、

20 6.86-7.40 (m, 9H)

実施例8

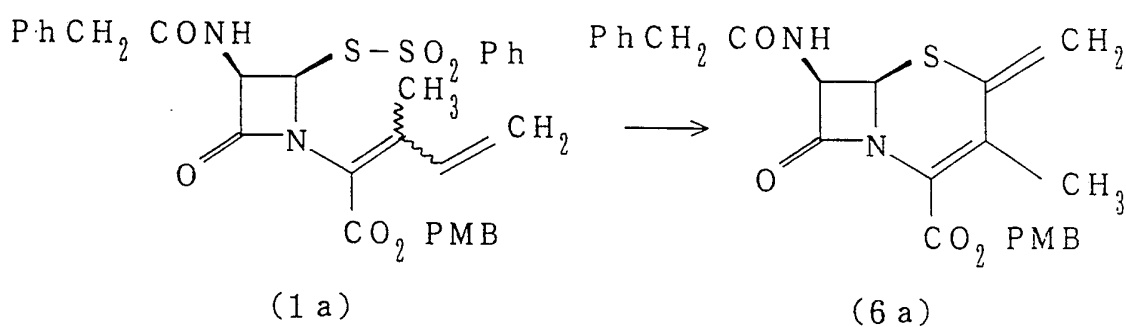
実施例7において、塩基を1, 8-ジアザビシクロ

〔5.4.0〕ウンデセン-7 (DBU) の代わりにジイソプロピルエチルアミンを用いて24時間反応を行ない、化合物(6a)を収率88%で得た。このもののNMRスペクトルは、実施例7で得られた化合物のそれと完全に一致した。

実施例9

実施例7において、塩基を1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-7 (DBU) の代わりにトリエチルアミンを用いて20時間反応を行ない、化合物(6a)を収率68%で得た。このもののNMRスペクトルは、実施例7で得られた化合物のそれと完全に一致した。

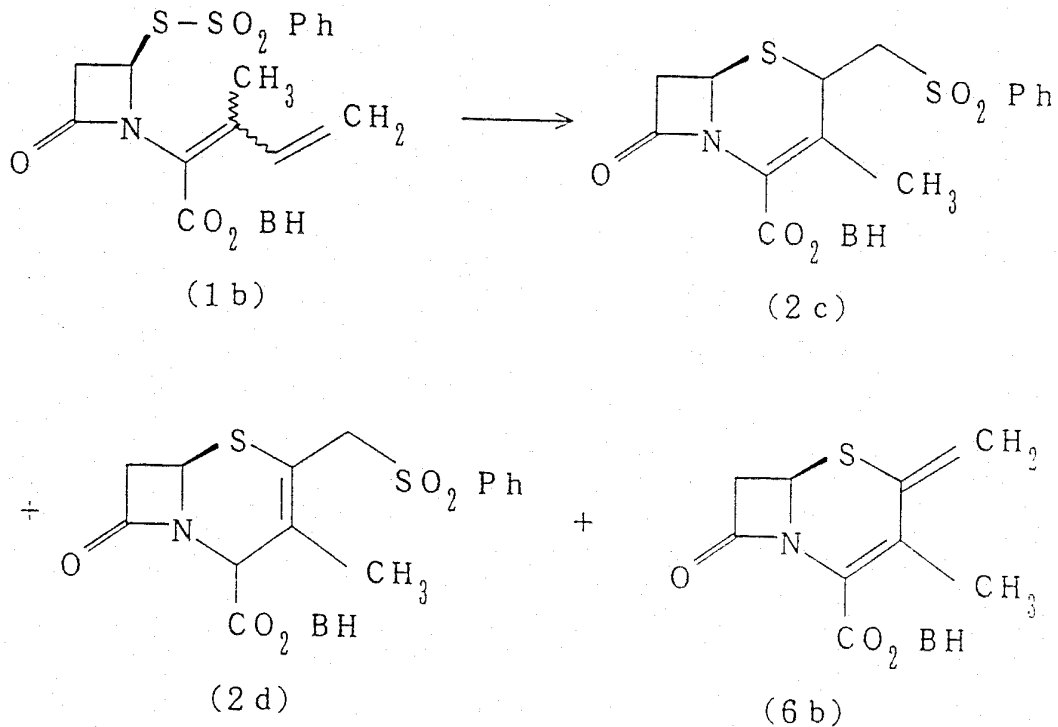
実施例10



化合物(1a) (50mg)を秤取り、減圧下乾燥した後、窒素置換した。これにトルエン(0.5ml)を加え均一溶液とした後、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム

ム (1.3 mg)、続いて1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデセン-7 (DBU) (15 μ l) を加え、室温で1.5時間かき混ぜた。反応混合物は、酢酸エチルを用いて分液ロートに移し、水、飽和食塩水で洗浄した。次いで乾燥 (Na_2SO_4) した後濃縮すると、粗生成物が得られた。このものをカラムクロマトで精製すると、化合物 (6a) (26.4 mg, 70%) が得られた。このもののNMRスペクトルは、実施例7で得られた化合物のそれと完全に一致した。

実施例 11



化合物 (1b) (1.22 g) 及びベンゼンスルフィ
ン酸ナトリウム (520 mg) を秤取り、ジメチルホル

ムアミド (13 ml) を加えて攪拌した。80 分間攪拌を行ない酢酸エチル-水により抽出を行なった。有機層は2回水洗を行ない、硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残液をカラムクロマトにより精製を行なうと、 $R^1 = R^2 = H$ 、 $R^3 =$ ジフェニルメチル、 $R^6 =$ フェニル、 $\Delta 3$ 体である一般式(2)の化合物 (以下「化合物(2c)」という) 及び $R^1 = R^2 = H$ 、 $R^3 =$ ジフェニルメチル、 $R^6 =$ フェニル、 $\Delta 2$ 体である一般式(2)の化合物 (以下「化合物(2d)」という) の混合物 (1.09 g、89%) 並びに $R^1 = R^2 = H$ 、 $R^3 =$ ジフェニルメチルである一般式(6)の化合物 (以下「化合物(6b)」という) (91.4 mg、10%) が得られた。

化合物(2c) : NMR (CDCl₃) : δ ppm ;

- 15 1.90 (s, 3H)、
2.93 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, 15.7 Hz)、
3.34 及び 3.43 (ABq, 2H, $J = 14.0$ Hz)、
3.41 (s, 2H)、
20 3.58 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, 15.7 Hz)、
3.83 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, SCH) +
3.86 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, SCH)、

30

4. 56 (dd, 1 H, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 5.0 Hz)、

6. 96 (s, 1 H)、

7. 22 - 7. 96 (m, 15 H)

化合物 (2 d) : NMR (CDCl_3) : δ ppm ;

5 1. 71 (s, 3 H)、

2. 84 (dd, 1 H, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 14.6 Hz)、3. 44 (dd, 1 H, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 14.6 Hz)、3. 83, 4. 07 (ABq, 2 H, $J = 14.6$

Hz)、

10 4. 82 (s, 1 H)、

4. 83 (dd, 1 H, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 4.1 Hz)、

6. 87 (s, 1 H)、

7. 22 - 7. 96 (m, 15 H)

化合物 (6 b) : NMR (CDCl_3) : δ ppm ;

15 2. 07 (s, 3 H)、

2. 97 (dd, 1 H, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 15.6 Hz)、3. 59 (dd, 1 H, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 15.6 Hz)、4. 80 (dd, 1 H, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 4.8 Hz)、

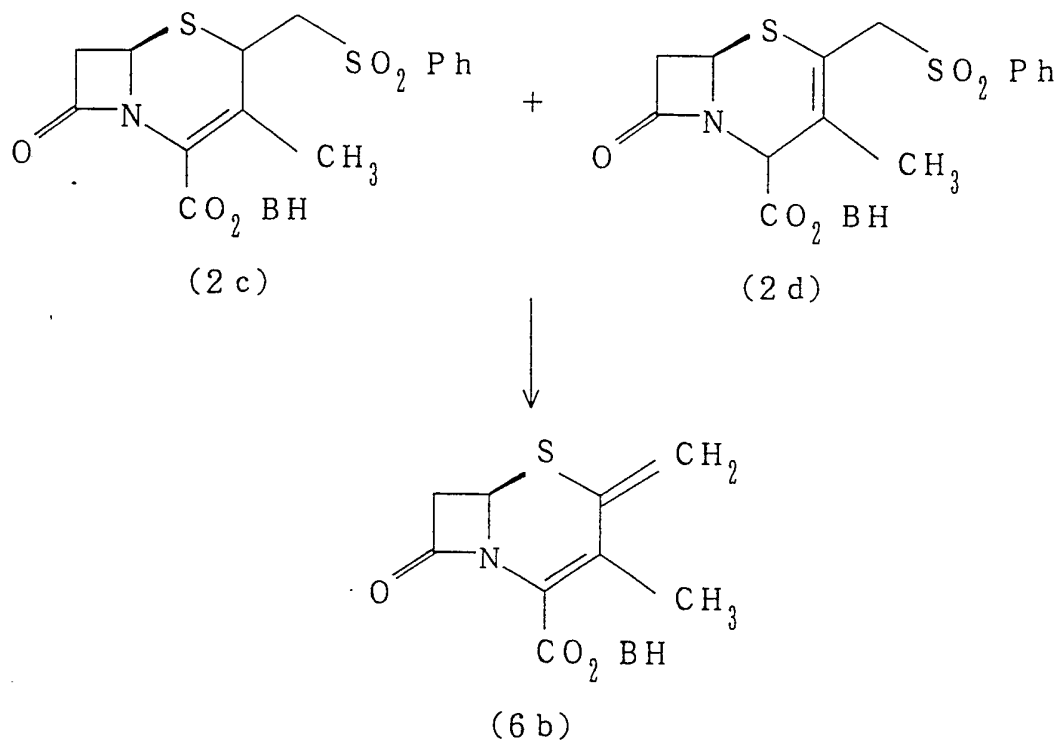
5. 53 (s, 1 H)、

20 5. 74 (s, 1 H)、

7. 02 (s, 1 H)、

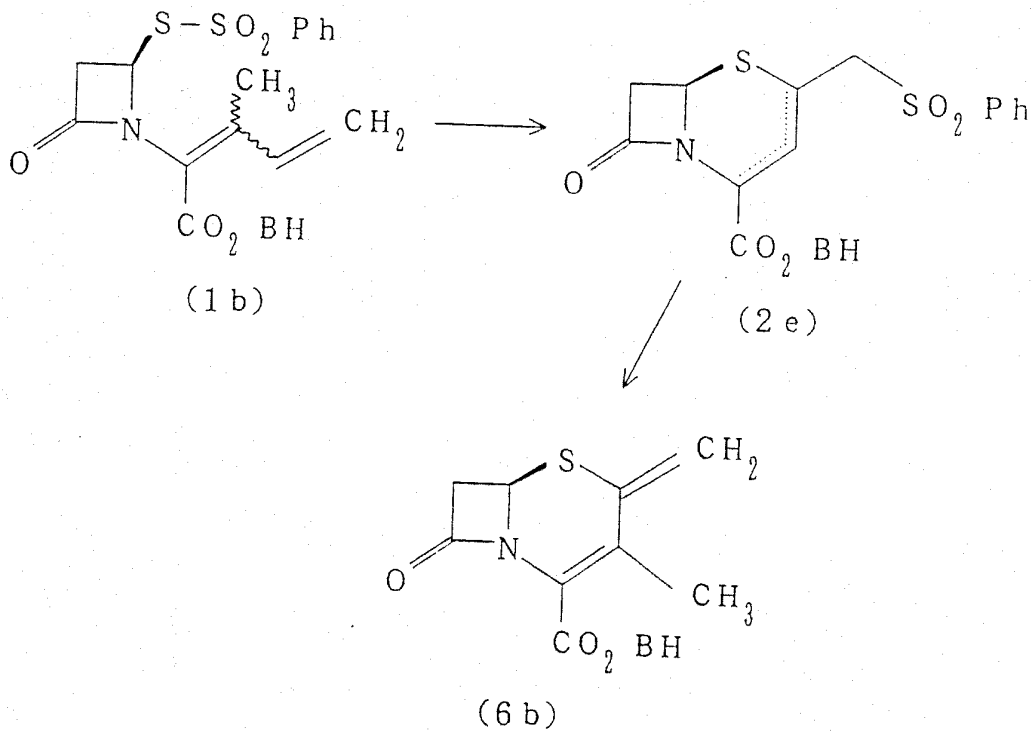
7. 25 - 7. 48 (m, 10 H)

実施例 12



化合物 (2c) と化合物 (2d) との混合物
 (23.9 mg) を秤取り、ジメチルホルムアミド
 (0.3 ml) を加えて攪拌した。室温下ジイソプロピ
 ルエチルアミン (32.0 μ l) を加え85分間攪拌し
 た。反応液は酢酸エチル-水により抽出し水洗を2回行
 なった。硫酸ナトリウム上で乾燥を行なった後、減圧下
 溶媒を留去し、残液をカラムクロマトにより精製を行な
 うと、化合物 (6b) (12.5 mg、72%) が得ら
 れた。このもののNMRスペクトルは、実施例6で得ら
 れた化合物 (6b) のそれと完全に一致した。

実施例 13



化合物 (1b) (30.4 mg) 及びベンゼンスルフィン酸ナトリウム (12 mg) を秤取り、ジメチルホルムアミド (0.3 ml) を加えて攪拌した。1時間攪拌し、反応液は酢酸エチル-水にて抽出し、水洗を2回行った。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧下溶媒を留去し残液は次の反応にそのまま使用した。残渣にジメチルホルムアミド (0.3 ml) を加えて攪拌し室温下ジソプロピルエチルアミン (40.8 μ l) を加えた。室温下2時間攪拌を行ない酢酸エチル-水により抽出した。水洗を2回行ない硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去し残液をカラムクロマトにより精製を行

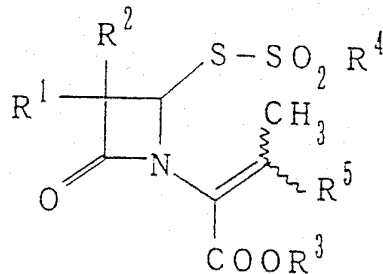
なうと、化合物(6b)(17.8mg、81%)が得られる。このもののNMRスペクトルは、実施例11で得られた化合物(6b)のそれと完全に一致した。

産業上の利用可能性

- 5 本発明の一般式(1)の β -ラクタム化合物及び一般式(2)の2-置換メチル-3-セフェム化合物は、ペナム系、ペネム系又はセフェム系抗生物質を合成するための中間体として有用である。

請求の範囲

1. 一般式

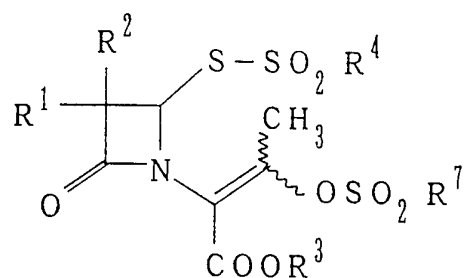


〔式中 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基又は保護されたアミノ基を示す。 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アシル基、低級アルキル基、置換基として水酸基もしくは保護された水酸基を有する低級アルキル基、水酸基又は保護された水酸基を示す。また R^1 及び R^2 は、一緒になって基=Oを示してもよい。 R^3 は水素原子又はカルボン酸保護基を示す。 R^4 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。 R^5 は C_{2-6} のアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよい含窒素芳香族複素環基を示す。〕

で表わされる β -ラクタム化合物。

2. 一般式

35



〔式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記に同じ。 R^7 は
 弗素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基又
 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。〕

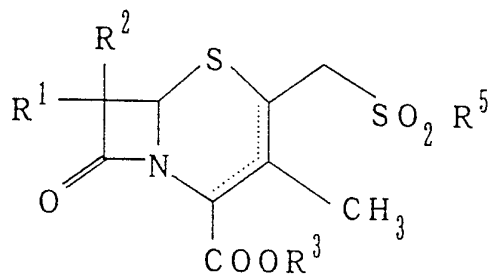
で表わされるアゼチジノン誘導体をパラジウム触媒存在
 下、一般式



〔式中 R^9 は低級アルキル基を示す。 R^5 は前記に同
 じ。〕

で表わされる有機スズ化合物と反応させることを特徴と
 する請求の範囲第1項記載の β -ラクタム化合物の製造
 法。

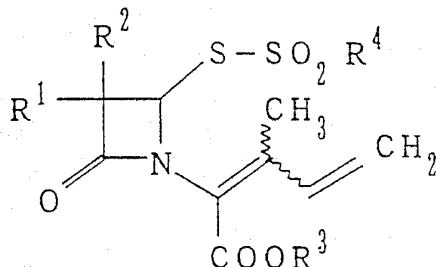
3. 一般式



〔式中 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。 R^6 は置換基
 を有していてもよいアリール基を示す。〕

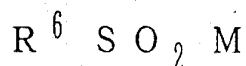
で表わされる 2-置換メチル-3-セフェム化合物。

4. 一般式



〔式中 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。 R^4 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。〕

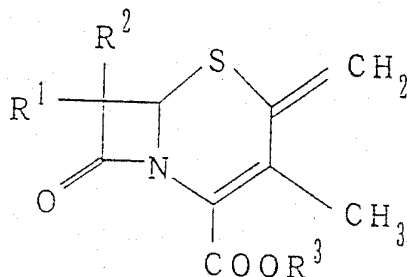
で表わされる β -ラクタム化合物を、一般式



〔式中 R^6 は前記に同じ。M は金属原子を示す。〕

で表わされる求核剤と反応させることを特徴とする請求の範囲第3項記載の 2-置換メチル-3-セフェム化合物の製造法。

5. 請求の範囲第3項記載の 2-置換メチル-3-セフェム化合物に塩基を作用させて、一般式

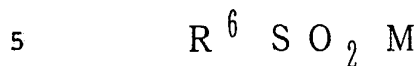


〔式中 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。〕

で表わされる 2-エキソメチレンセフェム誘導体を得る

ことを特徴とする2-エキソメチレンセフェム誘導体の製造法。

6. 請求の範囲第1項に記載のアゼチノン誘導体を、
一般式



〔式中 R^6 及びMは前記に同じ。〕

で表わされる求核剤と反応させ、次いで得られる2-置換メチル-3-セフェム化合物に塩基を作用させて、請求の範囲第3項に記載の2-エキソメチレンセフェム誘導体を得ることを特徴とする2-エキソメチレンセフェム誘導体の製造法。

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ C07D205/08, C07D501/00, C07D501/18, C07D501/22, C07D501/57, C07D501/60 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁵ C07D205/08, C07D501/00, C07D501/18, C07D501/22, C07D501/57, C07D501/60 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 51-110593 (CIBA-Geigy AG.), September 30, 1976 (30. 09. 76), Claim; line 19, lower left column, page 19 to line 8, lower right column, page 20, line 5, lower left column, page 29 to line 15, lower right column, page 30, line 5, lower left column to line 10, lower right column, page 31	1
Y	Claim	2
A	Claim & US, A, 4110533 & DE, A, 2606196 & FR, A, 2301529	4, 6
X	Chemical Abstracts, Vol. 116, No. 13, Abstract 128438e & Synlett, (12), 1991, Tanaka et al., pp. 888-890	1
Y		2
	JP, A, 63-198688 (Merck & Co., Inc.), August 17, 1988 (17. 08. 88),	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search April 14, 1993 (14. 04. 93)		Date of mailing of the international search report May 11, 1993 (11. 05. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00131

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Claim Claim & EP, A2, 267723	3 4-6
Y A	JP, A, 59-206389 (Merck & Co., Inc.), November 22, 1984 (22. 11. 84), Claim Claim & EP, A2, 124081	3 4-6
A	Chemical Abstracts, Vol. 75, No. 11, Abstract 76705c & J. Med. Chem., 14(5), 1971, Wright et al., pp. 420-426	5
E	Chemical Abstracts, Vol. 117, No. 5, Abstract 48161q & Synlett, (4), 1992, Tonaka et al., pp. 351-3	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl⁵ C07D205/08, C07D501/00, C07D501/18, C07D501/22, C07D501/57, C07D501/60		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl⁵ C07D205/08, C07D501/00, C07D501/18, C07D501/22, C07D501/57, C07D501/60		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 51-110593 (チバ・ガイギー・アクチエンゲゼル シヤフト), 30. 9月. 1976 (30. 09. 76) 特許請求の範囲, 第19ページ左下欄第19行-第20ペー ジ右下欄第8行, 第29ページ左下欄第5行-第30ページ 右下欄第15行, 第31ページ左下欄第5行-右下欄第10 行	1
Y	特許請求の範囲	2
A	特許請求の範囲 &US, A, 4110533&DE, A, 2606196	4, 6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 14. 04. 93	国際調査報告の発送日 11.05.93	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 松浦新司 ㊟	4 C 9 2 8 4
電話番号 03-3581-1101 内線		3453

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	&FR, A, 2301529 Chemical Abstracts, vol. 116, no. 13, abstract 128438e & Synlett, (12), 1991, Tanaka et al, pp 888-890	1 2
Y A	JP, A, 63-198688 (メルク・エンド・カンパニー・インコ ーポレイテッド) 17. 8月. 1988 (17. 08. 88) 特許請求の範囲 特許請求の範囲 &EP, A2, 267723	3 4-6
Y A	JP, A, 59-206389 (メルク・エンド・カムパニー・インコ ーポレイテッド) 22. 11月. 1984 (22. 11. 84) 特許請求の範囲 特許請求の範囲 &EP, A2, 124081	3 4-6
A	Chemical Abstracts, vol. 75, no. 11, abstract 76705c & J. Med. Chem., 14(5), 1971, Wright et al, pp 420-426	5
E	Chemical Abstracts, vol. 117, no. 5, abstract 48161q & Synlett, (4), 1992, Tanaka et al, pp 351-3	1-6