

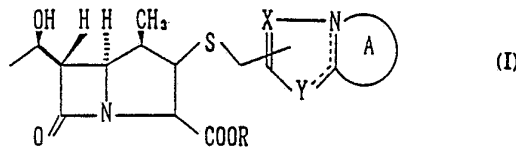


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 519/00, A61K 31/41</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/19072</p> <p>(43) 国際公開日 1993年9月30日 (30.09.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00306 (22) 国際出願日 1993年3月15日(15. 03. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平4/91774 1992年3月17日(17. 03. 92) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者;および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 中居英一(NAKAI, Ei-ichi)(JP/JP) 〒271 千葉県松戸市小山35-2 松戸ベレス510 Chiba, (JP) 小出徳雄(KOIDE, Tokuo)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-317 Ibaraki, (JP) 横田正樹(YOKOTA, Masaki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-315 Ibaraki, (JP) 新木富雄(ARAKI, Tomio)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-316 Ibaraki, (JP) 前田哲哉(MAEDA, Tetsuya)(JP/JP) 〒336 埼玉県浦和市四谷三丁目14番6号 Saitama, (JP) 鷲崎清司(SUSAKI, Kiyoshi)(JP/JP) 〒362 埼玉県上尾市富士見一丁目11番30号 Saitama, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BB, BE(欧州特許), BF(OAPI特許), BG, BJ(OAPI特許), BR, CA, CF(OAPI特許), CG(OAPI特許), CH(欧州特許), CI(OAPI特許), CM(OAPI特許), CZ, DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GA(OAPI特許), GB(欧州特許), GN(OAPI特許), GR(欧州特許), HU, IE(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LK, LU(欧州特許), MC(欧州特許), MG, ML(OAPI特許), MN, MR(OAPI特許), MW, NL(欧州特許), NO, NZ, PL, PT(欧州特許), PT, RO, RU, SD, SE(欧州特許), SK, SN(OAPI特許), TD(OAPI特許), TG(OAPI特許), UA, US, VN.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : CARBAPENEM DERIVATIVE

(54) 発明の名称 カルバペネム誘導体

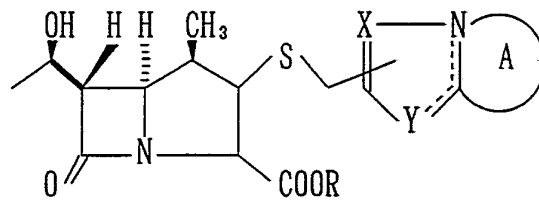


(57) Abstract

A carbapenem derivative represented by general formula (I) or a salt thereof. It has an excellent antibacterial activity against a wide variety of gram-positive and negative bacteria, thus being useful as an antibacterial agent.

(57) 要約

下記一般式で示されるカルバペネム誘導体又はその塩



グラム陽性菌及び陰性菌に属する広範囲の菌に対して、優れた抗菌活性を有し抗菌剤として有用である。

情報としての用途のみ

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

AT	オーストリア	FR	フランス	MW	マラウイ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NL	オランダ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BE	ベルギー	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	JP	日本	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CH	スイス	KZ	カザフスタン	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャード
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	US	米国
DK	デンマーク	ML	マリ	VN	ヴェトナム
FI	フィンランド	MN	モンゴル		
ES	スペイン	MR	モーリタニア		

明 細 書

カルバペネム誘導体

5 技術分野

本発明は、カルバペネム誘導体に関し、更に詳細には、カルバペネム骨格の1位に β -配置のメチル基が導入された1 β -メチルカルバペネム誘導体、該化合物の製造方法、該化合物を有効成分として含有する抗菌剤に関する。

10

背景技術

従来より、種々の抗菌作用を目的としてカルバー2-ペネム-3-カルボン酸を基本骨格とするカルバペネム系化合物が多数提案されてきた。

15

例えば、初期のカルバペネム系抗生物質としては、ストレプトミセス カトレア (*Streptomyces cattleya*)の発酵産物として得られるチエナマイシンが挙げられる。このチエナマイシンは広範囲にわたるグラム陽性菌、陰性菌に対して優れた抗菌活性を有するものの、化学的安定性が悪く、実用化されるまでには至っていない〔*Antimicrob. Agents Chemother.*, 22, 62 (1982); 同, 23, 300, (1983)〕。

20

25

次に、このチエナマイシンの2位側鎖のアミノ基をホルムイミドイル化したイミペネム (*J. Med. Chem.* 22, 1435, (1979))が実用的抗菌剤として登場した。この化合物は、優れた抗菌活性と化学的安定性はある程度確保されているものの生体内において腎デヒドロペプチターゼ (DHP) により分解不活性化が生じやすくDHP

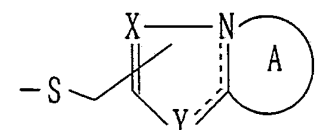
阻害剤の一種であるシラスタチンと併用したイミペネム／シラスタチン（IPM／CS）の配合処方となっている〔Autimicrob. Agents Chemother. 12 (SupplD), 1, (1983)〕。

5 一方、カルバペネム骨格の1位にメチル基を導入した1-メチルカルバペネム化合物が種々提案されており、この中には、例えば、カルバペネム骨格の2位に置換チオ基を導入したメロペネム〔SM-7338, 特公昭63-55514号〕, LJC10627 (特開平1-25779号公報) といった開発中の化合物が知られている。

10 また、1-メチルカルバペネム骨格の2位に、ヘテロ環アルキルチオ基を有する化合物を開示したのも知られている。例えば、特開昭59-89683号公報、特開昭61-83183号公報等では、広範囲な開示の中に、2位のヘテロ環アルキルチオ基として、
15 ビサイクリックヘテロアリーリウム基を有する化合物を包含する旨の一般的記載はあるものの、具体的な開示は何らなされていない。

発明の開示

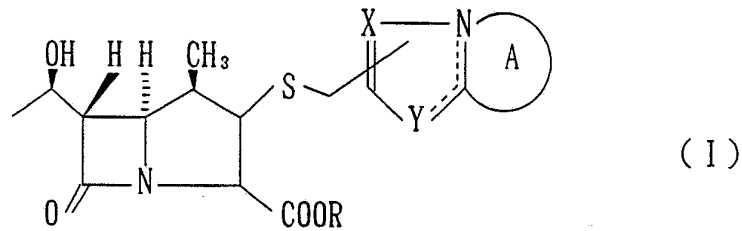
本発明は、これらの化合物とは構造上異なり、1-メチルカルバ

ペネム骨格の2位に式  で示される窒素原

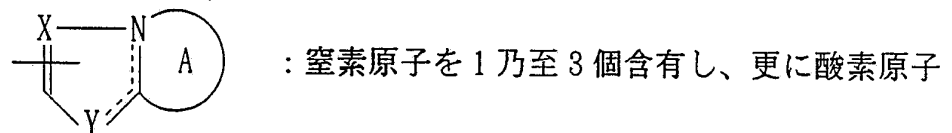
25 子を含む二環式ヘテロ環基を導入することにより、既知のカルバペネム誘導体に比べより優れた抗菌活性を有すると共に、優れたDHP安定性及び体内動態を有する臨床上有用性の高い化合物を提供するものである。

すなわち、本発明は、下記一般式（I）で示されるカルバペネム

誘導体その薬学的に許容される塩、その薬学的に許容される溶媒和物、その薬学的に許容される水和物、該化合物の製造方法及び該化合物を有効成分とする医薬組成物に関する。



(式中の基は以下の意味を有する。



又は硫黄原子を1個含有していてもよい飽和又は不飽和の5乃至6員複素環 (A環) と縮合した置換又は未置換の二環式ヘテロ環基

15 X, Y : 同一又は異なって窒素原子又は式 -CH= で示される基
破線 : 破線部分のいずれか一方は単結合を、他方は、二重結合を意味する。

R : 水素原子、陰電荷又はエステル残基 以下同様)

20 図面の簡単な説明

第1図は、本発明化合物と上市若しくは開発中の化合物のマウスにおける組織内分布を比較した図である。

図中縦軸は濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) を、横軸は時間 (min) を表わす。

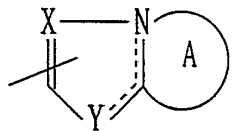
25 本発明化合物 ; -●- (実施例4の化合物)

I P M / C S ; -□-

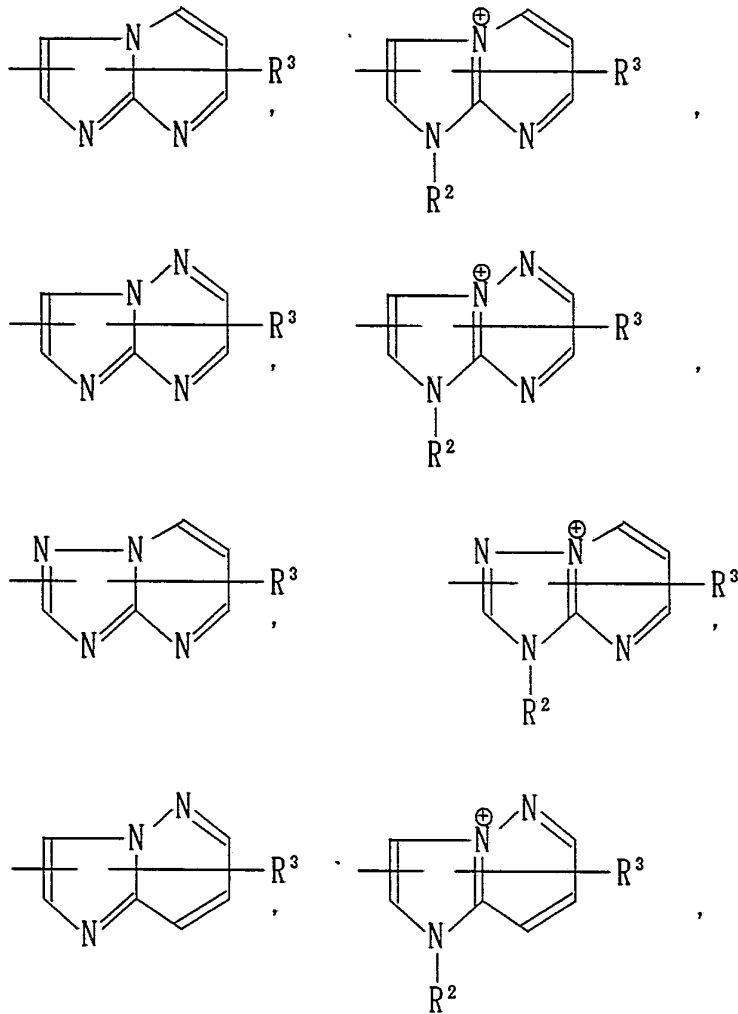
L J C 10627 ; -▽- (特開平 1 - 2 5 7 7 9 号公報記載の化合物)

SM-7338 ; -△- (CHEMOTHERAPY, 40, S-1, 123 (メロペネム) (1992) の文献値, iv投与下)

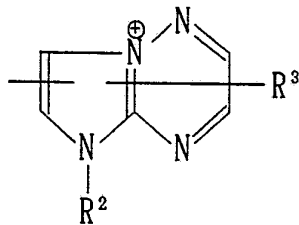
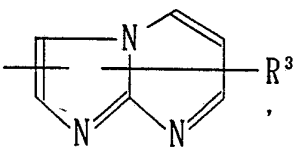
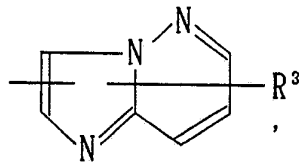
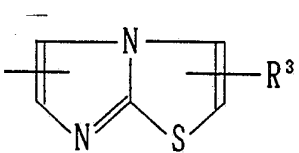
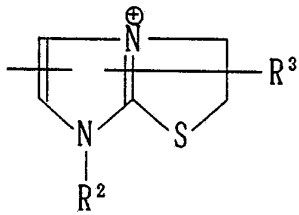
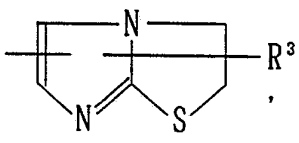
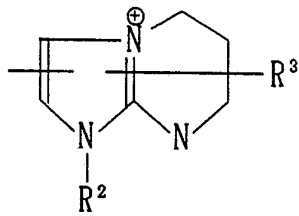
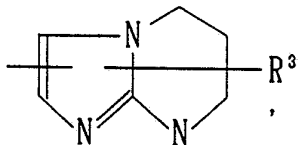
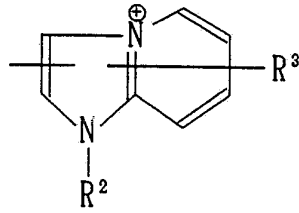
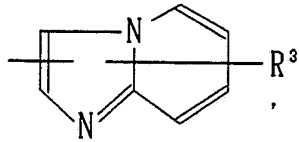
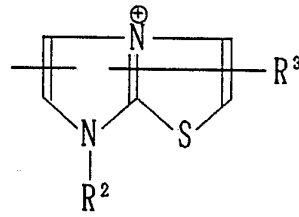
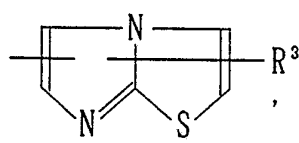
5 本発明を更に詳細に説明すると以下の通りである。

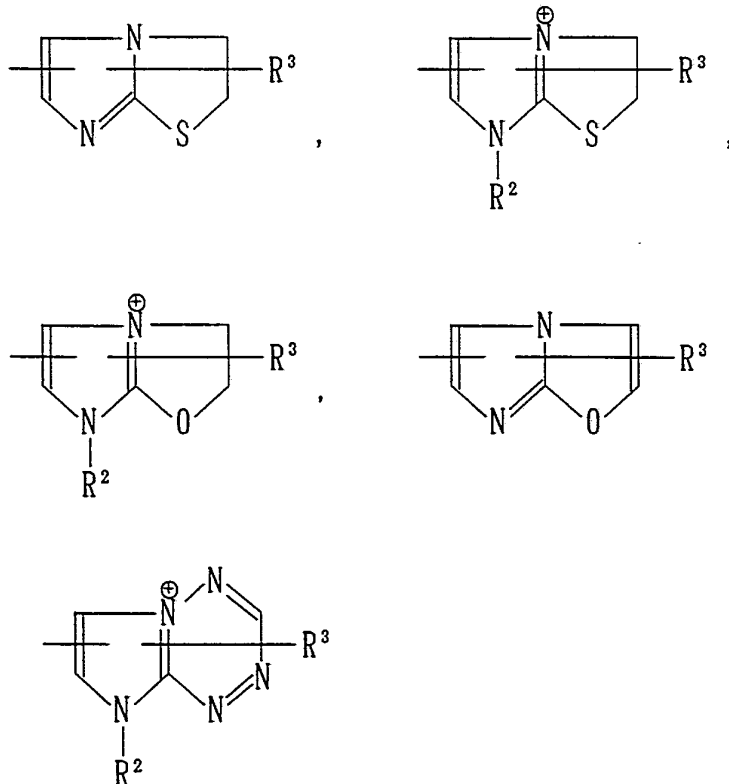
式  で示される二環式ヘテロ環基としては、例

えば以下のようなヘテロ環基が挙げられる。



5





- 15 (式中、 R^2 は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アシル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、カルバモイル基、又は低級アルキルカルバモイル基を、 R^3 は非存在又は、1個乃至複数個の、同一又は異なって低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、水酸基アシル低級アルキル基、
- 20 カルバモイル低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、又はトリハロゲノメチル基から選択される置換基を意味する。以下同様)

25 即ち、上記二環式ヘテロ環基において、 R^3 は非存在又は上記に挙げられた基から選択される基であり、同一又は異なって、1乃至複数個、好ましくは1乃至3個の置換基を意味する。ここで R^3 は、

二環式ヘテロ環基のいずれの環原子に置換していてもよい。

本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝上の炭素鎖を意味する。

5 従って、「低級アルキル基」としては、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル（アミル）基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられ、これらの基のうち、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基である。

10

15

「低級アルケニル基」は炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐上のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチルアリル基、1, 1-ジメチルビニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、

20

25

ル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、
 1-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、1-
 メチル-3-ブテニル基、1, 1-ジメチルアリル基、1, 2-ジ
 メチル-1-プロペニル基、1, 2-ジメチル-2-プロペニル基、
 5 1-エチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、
 1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘ
 キセニル基、5-ヘキセニル基、1, 1, -ジメチル-1-ブテニ
 ル基、1, 1, -ジメチル-2-ブテニル基、1, 1-ジメチル-
 3-ブテニル基、3, 3-ジメチル-1-ブテニル基、1-メチル
 10 -1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、1-メチル
 -3-ペンテニル基、1-メチル-ペンテニル基、4-メチル-1
 -ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3
 -ペンテニル基等が挙げられる。

「低級アルキニル基」は、炭素数が2乃至6個の直鎖又は分岐状
 15 のアルキニル基であって、エチニル基、1-プロピニル基、2-ブ
 プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、
 1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニ
 ル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、3-メチル-1-ブ
 チニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニ
 20 ル基、1-メチル-3-ブチニル基、1, 1-ジメチル-2-プロ
 ピニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル
 基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等が挙げられる。

「アシル低級アルキル基」としては、例えば、アセチル基、プロ
 ピオニル基、ベンゾイル基等のアシル基が、低級アルキル基の任意
 25 の位置に置換した基であり、アセチルメチル基、アセチルエチル基、
 アセチルプロピル基、プロピオニルプロピル基、ベンゾイルメチル

基、プロピオニルエチル基等であり、より好ましくは、アセチルメチル基、アセチルエチル基である。

「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-
5 -ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられ、これらの基のうち、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基である。

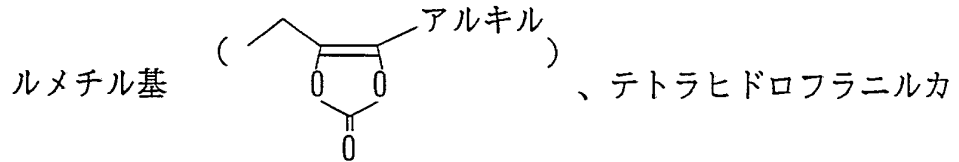
10 「低級アルキルカルバモイル基」としては例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、1-メチルプロピルカルバモイル基又はイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

また、「カルバモイル低級アルキル基」としては、低級アルキル
15 基の任意の位置がカルバモイル基で置換した基であり、例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、カルバモイルプロピル基等である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

20 「エステル残基」としては、生体内で代謝を受け加水分解されるエステル残基であり、例えば、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルケノイル低級アルキル基、シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アルケノイルオキシ低級アルキル基、
低級アルコキシ低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アル
25 コキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、低級アル

コキシ低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、ベンゾイルオキシ低級アルキル基、2-オキソテトラヒドロフラン-5-イル基、2-オキソ-5-アルキル-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル基



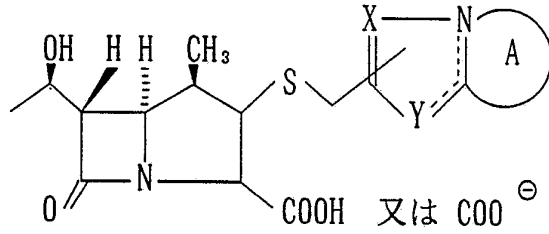
ボニルオキシメチル基、3-フタリジル基等の常用のエステル残基が挙げられる。

10

上記において低級アルキレン基としては炭素数1乃至6個、殊に炭素数1乃至4個のもの、低級アルカノイル基として炭素数2乃至6個のもの、シクロアルキル基としては炭素数3乃至8個、殊に炭素数3乃至6個のものが挙げられる。

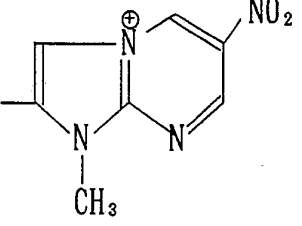
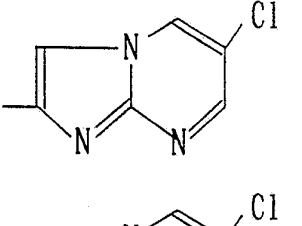
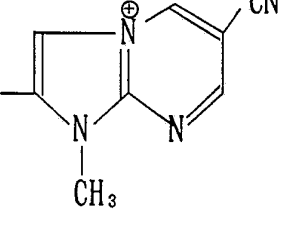
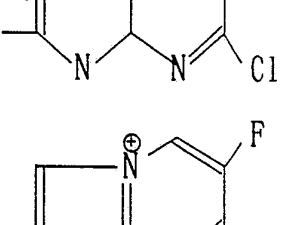
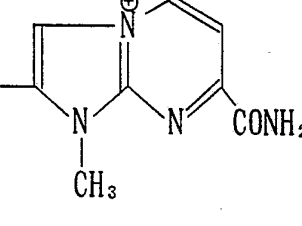
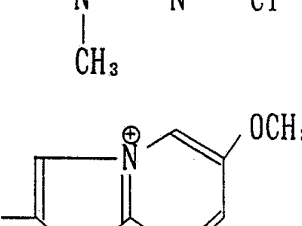
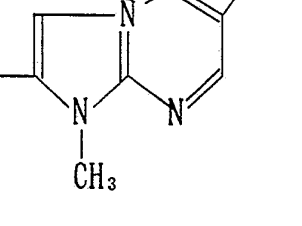
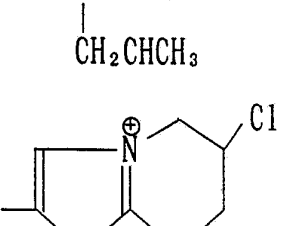
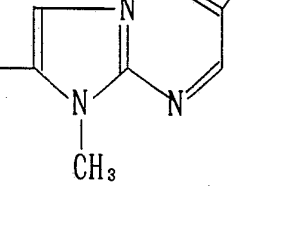
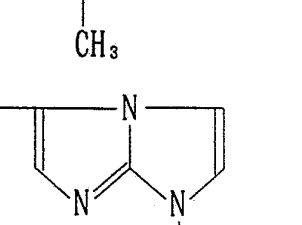
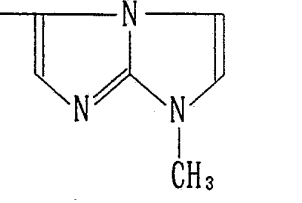
15

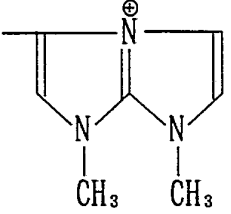
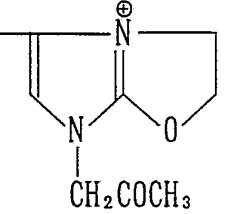
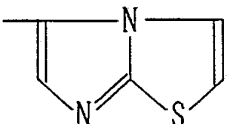
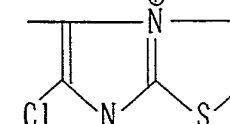
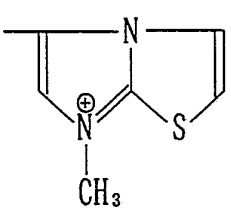
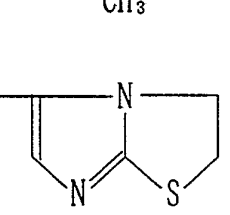
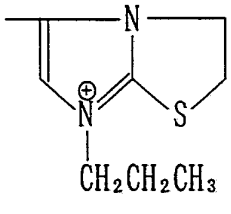
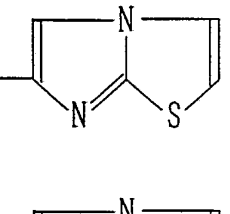
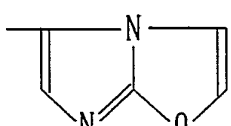
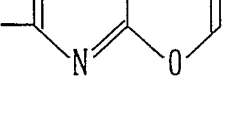
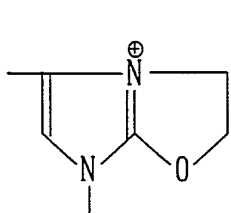
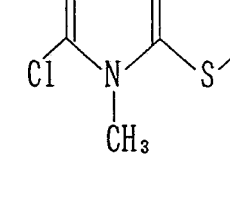
以下に本発明化合物のうち代表的な化合物を例示する。

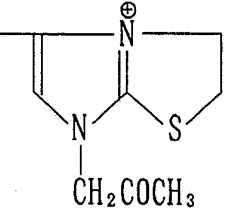
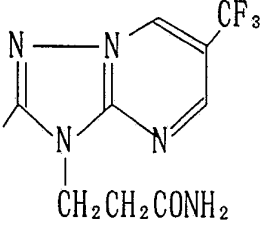
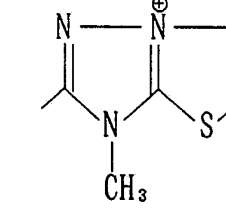
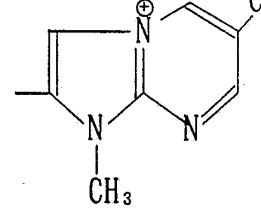
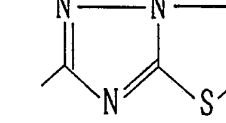
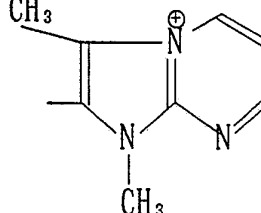
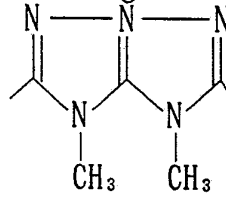
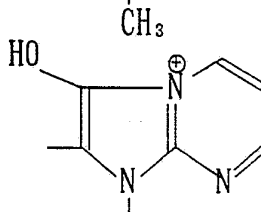
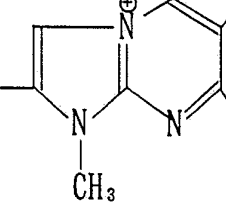
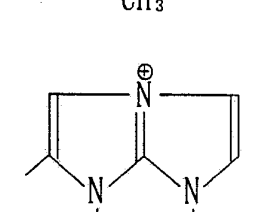
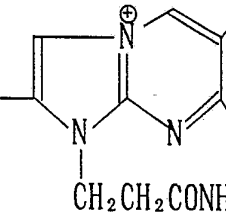
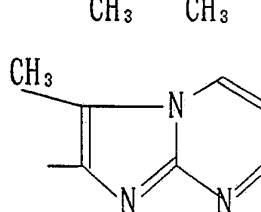


化合物 番号	式	化合物 番号	式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

化合物 番号	式	化合物 番号	式
11		17	
12		18	
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	

化合物 番号	式	化合物 番号	式
23		28	
24		29	
25		30	
26		31	
27		32	
		33	

化合物 番号	式	化合物 番号	式
34		40	
35		41	
36		42	
37		43	
38		44	
39		45	

化合物 番号	式	化合物 番号	式
46		52	
47		53	
48		54	
49		55	
50		56	
51		57	

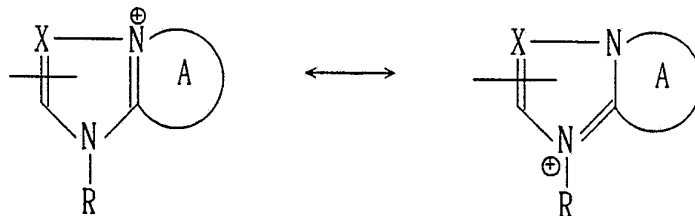
これらの化合物は、後記製法及び実施例に記載した合成経路と同様の方法によって合成することができる。

本発明化合物は、2位の置換基であるヘテロ環の種類によっては3位カルボキシ陰イオンとの間で分子内塩を形成しうるが、この3
5 位カルボキシ陰イオンである場合の他水素原子やエステル残基が置換している場合、あるいは、2位の置換基であるヘテロ環の種類によっては、他の酸及び塩基と塩を形成する。酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマール酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等
10 の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

また塩基との塩としては例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。
15

また本発明化合物には不斉炭素原子や置換基の種類によっては二重結合が存在するため、複数の異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離したもの又は混合物を含む。本発明のカルバペネム環における特に好ましい異性体は1R、5S及び6Sである。更に、本発明化合物には、その薬学的に許容される溶媒和物あるいは水和物等も含まれる。
20

また本発明化合物の2位の置換基であるヘテロ環基の種類によっては、以下に示されるような互変異性体が存在するが、いずれの異性体も本発明化合物に含まれる。
25



(製造法)

以下に本発明化合物の代表的な製法について説明する。

尚、本発明化合物は、下記製法以外にも従来公知の方法を用いて合成できる。

(式中、 R^4 はカルボキシル基の保護基を、 R^5 は、式

$$-OPO(OPh)_2$$

$$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -SPh \end{array}$$
 で示される基又は

$$-SPh$$
 で示される基を意味する。以下同様)

- 5 本発明化合物 (I) は、一般式 (VI) で示される化合物に、ジフェニルホスホリルクロリドを反応させるか (第 I-1 工程)、化合物 (VII) に適当な酸化剤を用いて酸化し、化合物 (II) としたのち (第 I-2 工程)、チオール化合物 (III) との置換反応を行ない (第 II 工程)、所望により保護基を除去し、あるいは所望によるエ
- 10 エステル化反応、あるいは造塩反応に付することにより (第 III 工程) を得ることができる。

(第 I-1 工程)

本工程は、化合物 (VI) にジフェニルホスホリルクロリドを反応させる工程である。

- 15 この反応に用いられる溶媒としては、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒であってもよい。

- 20 また、本反応では反応を促進するために塩基を添加することができる。この場合の塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N-メチルモルホリン、キヌクリジン等の有機塩基、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド等の金属アルコラート等である。
- 25 反応温度は、冷却下乃至室温下、好ましくは冷却下に設定される。

(第I-2工程)

本工程は、化合物(VII)を酸化し、化合物(II)とする工程である。

5 化合物(VII)の酸化は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩基炭素等のハロゲン化炭化水素、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、水、リン酸緩衝液等の溶媒中、過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸、過酢酸、二酸化セレン、オゾン等により行われる。

10 反応温度は、冷却下乃至加温下である。

ここで、カルボキシル基の保護基としては、例えば、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ニトロベンジル基、低級アルコキシベンズヒドリル基などが挙げられる。

第II工程

15 次に、得られた化合物(II)は、一般式(III)で示される化合物と置換反応を行う。

尚、化合物(II)は一旦単離してもよいし、第1工程の反応を行なったのち単離せず、化合物(III)との反応を行ってもよい。

20 ここで、化合物(III)のチオール化合物としては、一般式(III)で示される単量体のものを反応させてもよく、一般式(III)で示される化合物2分子がS-Sジスルフィド結合で結合した化合物をトリフェニルメルカプタン等ジスルフィド結合を切断する化合物と共に反応させてもよい。

25 本工程の溶媒としては、好ましくは第I-1工程で述べた溶媒が用いられる。また、本工程は塩基の存在下に反応を行ってもよく、この場合の塩基としては第I-1工程で述べた塩基が挙げられる。

また、Mの意味するアルカリ金属としては、カリウム、ナトリウム等が挙げられる。

第 III工程

5 本工程は、化合物 (VIII) が保護基を有する場合、保護基を脱離する工程である。即ち、R⁴ の保護基として、p-ニトロベンジル基、ベンジル基、ベンズヒドリル基等を有する場合、これらの保護基の除去は化合物 (VIII) を 1) 亜鉛又は鉄を使用する還元、2) 液安還元又は 3) パラジウム-炭素又は水酸化パラジウム-炭素を用いる接触還元することによって行なうことができる。

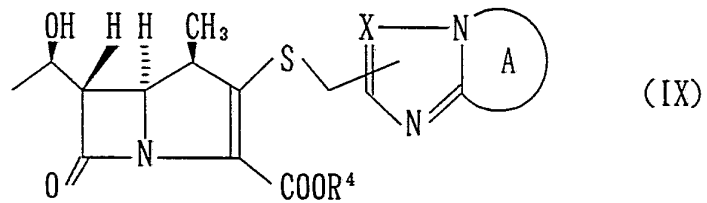
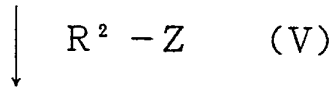
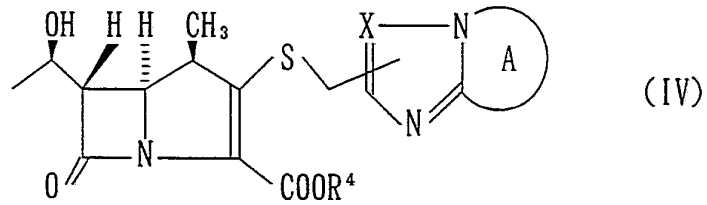
10 上記 1) の還元法は化合物 (VIII) を暖衡液 (必要に応じて不活性溶媒を添加する) 中に加え、次いで反応対応量もしくは過剰量の亜鉛添加し冷却下乃至加温下攪拌することにより行うことができる。

2) の還元法は化合物 (VIII) を液体アンモニア中に加え、次いで金属ナトリウム添加し攪拌することにより行なうことができる。

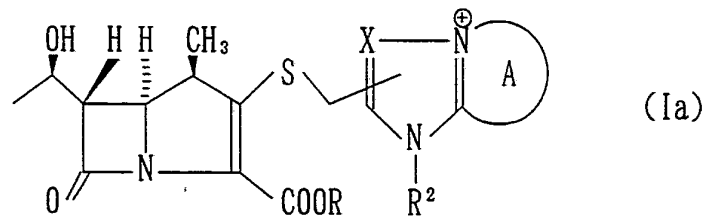
15 また、3) の還元法はパラジウム-炭素又は水酸化パラジウム-炭素のような触媒存在下、冷却下乃至加温下で行うことができる。

上記反応の反応時間は、原料や反応試薬等の反応条件により適宜変動するが、数十分乃至数十時間、好ましくは数十分乃至数時間である。

第2製法



- ↓
- 1) 所望により保護基の除去
 - 2) 所望によるエステル化反応あるいは造塩反応



(式中、Zはハロゲン原子を意味する。以下同様)

本製法は、一般式 (IV) で示される化合物に、一般式 (V) で示されるハロゲン化合物を反応させ、一般式 (IX) で示される化合物としたのち、所望による保護基の除去、あるいは所望によるエステ

ル化反応若しくは造塩反応を行ない一般式 (I a) で示される化合物を得る方法である。

ここに、Xが意味するハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

5 反応は無溶媒でも進行するが反応に関与しない有機溶媒中で行なうのが好適である。反応に関与しない有機溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジクロルメタン、ジクロルエタン、メタノール、エタノール等が適当である。

10 化合物 (IV) は化合物 (V) に対して等モル乃至やや過剰モル用いるのが好ましい。

反応に際して、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミン等の二級および三級塩基や炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基を添加したり、あるいは化合物 (V) の使用量を増加することが反応を
15 円滑に進行させる上で有利な場合があり、必要に応じてこの方法を採用することができる。

20 反応温度および反応時間は用いられる原料化合物 (IV) および (V) の種類や溶媒の種類等の反応条件を考慮して適宜設定される。本反応は通常室温下、あるいは加熱下、あるいは加熱還流下に行なわれる。

25 反応液から目的物質の単離、精製は、有機溶媒による抽出、クロマトグラフィー、結晶化等を適宜組み合わせることによって常法により行われる。また、化合物 (I) がエステル残基を有する場合には常法によりアルコール又はそのハライド、スルホネート、スルフェイト、ジアゾ化合物等のエステル化剤を反応させることにより、または、化合物 (I) が塩を有する場合には、常法の造塩反応を付

することにより得ることができる。

産業上の利用可能性

5 本発明化合物、その薬学的に許容される塩、その薬学的に許容される溶媒和物、その薬学的に許容される水和物は、グラム陽性並びにグラム陰性の広範囲の菌に対して良好な抗菌活性を有するとともに、血漿中濃度、各組織内分布並びに各組織内安定性に優れ、尿中排泄率も高く、良好な体内動態プロファイルを有する。従って、各種細菌に対して、*in vitro*の強い抗菌活性を反映した感染
10 防禦作用を示すものであり、広範囲の細菌を対象とする感染症の治療および予防のための抗菌剤として有用な化合物である。

本発明化合物中には、メチシリン耐性スタフィロкокカス アウレウスに対して良好な感染防禦作用を示す化合物も含まれる。

15 また、本発明化合物はDHP-1に対して安定であり、シラスチン等のDHP-1阻害剤と合剤とすることなく、単剤で安定な効果が期待される。

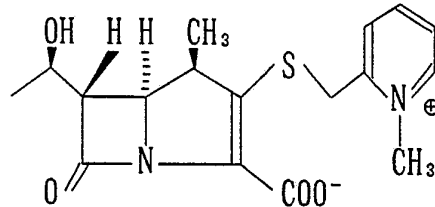
本発明化合物の有用性は、以下の実験により確認されたものである。尚、以下の薬理効果の確認は、特に指摘しない限り、本発明化合物のうち、2位が(1-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イオ)メチルチオ基であり、3位がカルボキシ陰イオンのもの
20 で行なった。

(1) 抗菌活性 (*in vitro*)

以下に、本発明化合物のMICを示す。

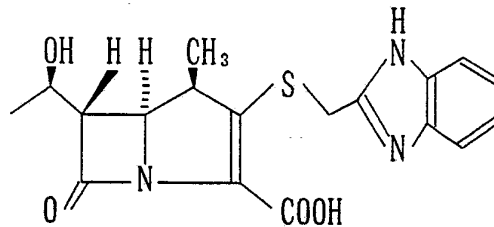
対照化合物・IPM/CS：イミペネム/シラスタチン

・化合物A：



(特開昭59-89683号公報実施例25に開示された化合物)

・化合物B：



(特開昭63-63680号公報実施例15に開示された化合物)

本発明化合物はグラム陽性並びにグラム陰性の広範囲の細菌に対して良好な抗菌活性を有する。特にグラム陰性菌ではIPM/CSに優る良好な抗菌活性を示した。

菌株名	(対照)							化合物B
	実施例4	実施例11	実施例12	実施例20	IPM/CS	化合物A	化合物B	
グラム(+)								
S. aureus FDA209P JC-1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.013	0.1	0.2*	
S. pyogenes Cook	0.013	0.025	0.025	0.013	≤0.006	0.025	—	

E. coli NIHJ	0.05	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	—	
C. freundii CAU 17_1	0.05	0.1	0.05	0.05	0.1	0.1	—	
C. freundii NIH10018-68	0.05	0.1	0.05	0.05	0.1	0.05	—	
S. sonnei II 37148	0.05	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1	—	
グラム(-)								
K. pneumoniae ATCC10031	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39	—	
E. cloacae 963	0.1	0.2	0.2	0.2	0.39	0.2	3.13*	
E. aerogenes ATCC13048	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39	0.39	6.25*	
M. morganii Kono	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	3.13	—	
P. rettgeri Y-1	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	3.13	—	
P. rettgeri IF03850	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78	1.56*	
P. aeruginosa NCTC10490	0.78	—	—	1.56	0.78	1.56	≥ 200*	

* 特開昭63-63680号記載値

(2) 感染防禦作用

① Staphylococcus aureus Smith, Escherichia coli NY17, Pseudomonas aeruginosa CAY9246, Pseudomonas aeruginosa ATCC 8689, Klebsiella pneumoniae CAY12825 によるマウス全身感染症
5 に対する治療効果

方法; 37°Cにて一夜培養した菌体を5%ムチンに懸濁し、その
0.5mlをマウス(ICR系もしくはddY系、雄、5週齢)腹腔
内に接種することにより感染を引き起こした。感染2時間後に薬
液0.2mlを皮下投与し、7日間の生死を観察した後、Probit法
10 もしくはWeil法によりED₅₀を算出した。

マウスは1群10匹とし、比較薬剤としてIPM/CSを用い
生理食塩水に溶解した。

結果; 本発明化合物はE. coli NY17に対して、IPM/CS
の約2倍のED₅₀値を示した。その他の菌に対してもIPM/CSとほ
15 ぼ同等の値を示した。

② Escherichia coli CAY19216 によるマウス尿路感染症に対する
治療効果

方法; 37°Cにて一夜培養した菌体を生理食塩水に懸濁し、その
50μlを一晩絶水したマウス(ICR系、雌、6週齢)に経尿
20 道的に接種することによって感染を引き起こした。感染4, 24
時間後に薬液0.2mlを皮下投与し、感染30時間後の腎内生菌
数を測定した。

マウスは1群4匹とし、比較薬剤としてIPM/CSを用い生
理食塩水に溶解した。

25 結果; 本発明化合物は投与量に相関した腎内生菌数の減少が認めら
れ、その治療効果はIPM/CSより良好であった。

(3) 組織中の安定性

ICR系雄性マウス、SD系雄性ラットの腎湿重量の1.5倍量の1/15Mリン酸緩衝液(pH7)を加え、ホモジナイザーを用いて40%腎ホモジネートを調製した。40%腎ホモジネート1容量に薬剤溶液(50 μ g/ml)1容量を加え、37°Cで2時間インキュベートした。反応は100 μ g/mlシラスタチン含有1/15Mリン酸緩衝液(pH7)を等量加え、水中に静置することにより停止させた。これを3000rpm15分間遠心しその上清中薬剤濃度をバイオアッセイ法により測定した。

10 同様に肺ホモジネートを調製し、薬剤の安定性を測定した。

バイオアッセイ法(以下同様)

バイオアッセイ法は試験菌としてB. subtilis ATCC 6633, 培地としてantibiotic medium 1またはクエン酸培地(pH6.5)を用いて、agar well 法で行った。検量線は対照血漿または1/15Mリン酸緩衝液(pH7)を用いて調製した。

本発明化合物は、シラスタチン非存在下においても十分に安定であり、IPM/CSと比較しても肺で2.1倍、腎臓中で2.7倍程度安定であった。

(4) ラットにおける尿中排泄率

20 1群3匹のSD系ラット(6週齢、雄性)を使用した。

本発明化合物は注射用生理食塩液で調製し(2mg/ml)、10mg/kgを静脈内に単回投与した。薬剤投与後、所定の時間に尿を採取し、バイオアッセイに供した。

この結果、本発明化合物は投与後24時間迄に投与量の約66%が尿中に排泄された。これはIPM/CSと比較して約1.6倍良好な値であった。

(5) マウスにおける組織内分布

1群3匹のICR系マウス(6週齢、雄性)を使用した。

本発明化合物は注射用生理食塩液で調製し(1mg/ml)、
10mg/kgを皮下に単回投与した。薬剤投与後、所定の時間に
5 下大静脈より採血致死させ、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓を摘出した。
血液はヘパリンを加え血漿を分離し、バイオアッセイに供した。
各組織に湿重量の3倍量の50μg/mlシラスタチン含有1/15
Mリン酸緩衝液(pH7)を加え、ホモジナイザーでホモジネイト
後3000rpm 15分間遠心し、その上清中薬剤濃度をバイオ
10 アッセイ法により測定した。

本発明化合物は第1図に示すように上市もしくは開発中の化合物
と比較しても、血漿中濃度が良好に推移し、高いAUC値を示した。

また、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓の各組織において本発明化合物
は良好な分布を示し、IPM/CSとの比較においてC_{max}で
15 1.3~2.1倍、AUCで1.7~2.7倍、半減期(T_{1/2})で1.6~
2.4倍優れた値を示した。

(6) 中枢毒性試験

1群3匹のddY系マウス(4週齢、雄性)を使用した。

薬剤を注射用生理食塩液に溶解し、200μg/animalで
20 マウスの左側側脳室内に局所投与した。投与液量はいずれも20μ
lとし、対照群には注射用生理食塩液のみを投与した。側脳室内投
与は無麻酔下、左眼の後縁より3mm後方、縦正中線より0.5mm
外側の頭蓋位置に垂直に刺入し薬液を注入した。その後30分間の
行動観察を行い、痙攣および死亡の有無を判定した。

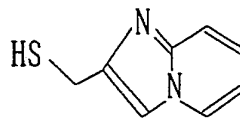
25 本発明化合物は、200μg/animalの投与において、全
例について影響は見られなかった。

一般式 (I) で示された化合物の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調剤される。製剤用の担体や賦形剤としては、
 5 固体又は液体の何れでもよく、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与あるいは静注、筋注等の注射剤、座剤、経皮剤等による非経
 10 口投与の何れの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、一般的には一日当たり約 250 ~ 1500 mg 程度である。

以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下実施例によってさらに詳細に説明する。なお、本発明化合物の原料物質には新規物が含まれているので参考例として説明する。
 15

参考例 1



(1) 2-アミノピリジン 2.00 g (21.2 mmol) にアセトニトリル 50 ml と、1,3-ジクロロアセトン 2.70 g (21.2 mmol) を加え、室温下一終夜攪拌した。析出した塩を濾取し、乾燥させ、粗 2-クロロメチル-3-ヒドロイミダゾ〔1,2-a〕
 25 ピリジニウム塩酸塩 2.96 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 3.91 (2H, s), 4.81 (2H, s),
7.08 (2H, m), 8.01 (1H, m),
8.21 (1H, m)

5 質量分析値 (EI, m/z) : 166 (M⁺)

(2) 得られた粗2-クロロメチル-3-ヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニウム塩酸塩2.96g (10.8mmol) に、ジメチルホルムアミド100mlを加え、チオ酢酸カリウム塩2.00gを加え、室温で2時間攪拌した。析出した不溶物を濾取し、乾燥させ、粗2-アセチルチオメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン
10 3.14gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

15 δ : 2.39 (3H, s), 4.56 (2H, s),
7.08 (2H, m), 7.68 (1H, m),
8.02 (1H, m), 8.30 (1H, m)

質量分析値 (EI, m/z) : 206 (M⁺)

(3) 得られた粗2-アセチルチオメチルイミダゾ〔1, 2-a〕
ピリジン3.14gをメタノール150mlに溶解し、氷冷下、ナトリウムメチラートの28%メタノール溶液6.3mlを滴下した。そのまま1時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロ
20 マトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20; 1, v/v) で溶出し、2-メルカプトメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン0.89gを得た。

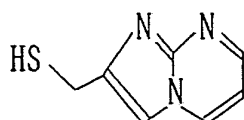
25 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 4.02 (2H, s), 6.86 (1H, s),
 7.22 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=9.1$ Hz),
 7.86 (1H, s), 8.50 (1H, m)

質量分析値 (EI, m/z) : 164 (M^+)

5 参考例 2



10 (1) (i) 2-アミノピリジン 20.0 g (210 mmol) に、アセトニトリル 250 ml 加え、1,3-ジクロロアセトン 27.0 g (210 mmol) を加え、室温下一終夜攪拌した。析出した塩を濾取し、乾燥させ、粗 2-クロロメチル-3-ヒドロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジニウム塩酸塩 4.70 g を得た。

15 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CD_3OD , TMS 内部標準)

δ : 3.96 (2H, s), 4.80 (2H, s),
 7.08 (2H, dd, $J_1=6.6$ Hz, $J_2=4.7$ Hz),
 8.68 (1H, dd, $J_1=6.6$ Hz, $J_2=2.0$ Hz),
 20 8.90 (1H, dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=2.0$ Hz)

(ii) 2-アミノピリミジン 109.00 g (1.15 mol) にアセトンを 500 ml 加え、さらにアセトン 500 ml に溶かした 1,3-ジクロロアセトン 150.00 g (1.18 mol) を加え 1 昼夜攪拌した。析出した塩を濾取し、乾燥させ粗 2-クロロメチル-3-ヒドロイミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニウム塩酸塩を得た。さら
 25 に先程濾取した濾液を再び一昼夜攪拌した。先程と同様に生じた塩

を濾取し、濾液を四日間攪拌し生じた塩を濾取した。これらすべての塩を乾燥させ200.87gの粗2-クロロメチル-3-ヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニウム塩酸塩を得た。

2-クロロメチル-3-ヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニウム塩酸塩2.00gをエタノール50mlに溶解し、3時間還流した。その後溶媒を減圧留去し、得られた結晶を乾燥させ1.90gの2-クロロメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン塩酸塩を得た。

理化学的性状

10 核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 4.81 (2H, s),

6.87 (1H, dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz),

7.61 (1H, s),

8.42 (1H, dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz),

15 8.56 (1H, dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz)

質量分析値 (EI, m/s) : 167 (M⁺)

赤外吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1654, 1536,

1378, 1324, 1172, 822, 772

(2) (1) (i) で得られた粗2-クロロメチル-3-ヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニウム塩酸塩3.00g (14.6 mmol) に、ジメチルホルムアミド100mlとチオ酢酸カリウム塩1.67gをくわえ、室温で2時間攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣にクロロホルムを加え、不溶物を濾取、乾燥させ、粗2-アセチルチオメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン2.67gを得た。

25

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 2.39 (3H, s), 4.55 (2H, s),

7.19 (2H, m), 7.80 (1H, s),

8.90 (2H, m)

- 5 (3) 得られた粗 2-アセチルチオメチルイミダゾ〔1, 2-a〕
 ピリミジン 2.57 g (10.5 mmol) をメタノール 100 ml に
 溶解し、氷冷下、ナトリウムメチラートの 28%メタノール溶液
 2.6 ml を滴下した。そのまま 40 分間攪拌し、溶媒を減圧留去し
 た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メ
 10 タノール (9:1, v/v) で溶出し、2-メルカプトメチルイミ
 ダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 836 mg を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 3.91 (2H, s),

- 15 7.02 (1H, dd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz),

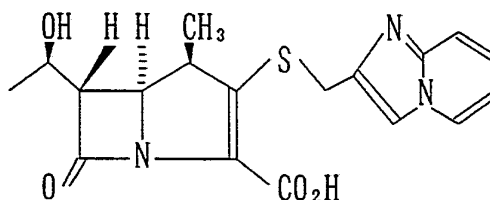
7.81 (1H, s),

8.50 (1H, dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz),

8.93 (1H, dd, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz)

質量分析値 (EI, m/z) : 165 (M⁺)

- 20 実施例 1



(1) (4R) - 2 - ジアゾ - 4 - [(2R, 3S) - 3 -

((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソアゼチジン - 2 -
 - イル] - 3 - オキソペンタン酸パラニトロベンジル 508 mg
 (1.30 mmol) にトルエン 5 ml を加え、アルゴン気流下、95
 °C にて酢酸ロジウム (II) 2 量体 5 mg を加えた。同温度にて 10
 5 分間攪拌した後、トルエンを減圧留去した。

得られた粗パラニトロベンジル (1R, 3R, 5R, 6S) - 6
 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ
 カルバペナム - 3 - カルボキシラートをアセトニトリル 5 ml に溶
 解し、アルゴン気流下、- 20 °C にて、ジイソプロピルエチルアミ
 ン 0.24 ml (1.4 mmol) とジフェニルりん酸クロリド 0.27
 10 ml (1.4 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。さらに同温度に
 てジイソプロピルアミン 0.23 ml (1.3 mmol) と 2 - メルカ
 プトメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン 250 mg (1.52
 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を多量の酢酸エチ
 15 ルに注ぎ、これを水、飽和食塩水にて洗浄した。これを無水酢酸マ
 グネシウムにて乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリ
 カゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム - メタノール (30
 : 1, v/v) で溶出し、粗パラニトロベンジル (1R, 5S, 6
 S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダ
 20 ズ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メチル
 カルバペン - 2 - エム - カラボキシラート 1.09 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.27 (3H, d, J = 7 Hz),
 25 1.35 (3H, d, J = 6 Hz),
 3.28 (1H, dd, J₁ = 5 Hz, J₂ = 2 Hz),

3.75 (1H, m), 4.05 (2H, ABq, J=10Hz),
 4.30 (1H, m),
 5.33 (ABq, J=13Hz, Δv=90Hz),
 6.78 (m, 1H), 7.8-8.3 (9H, m)

5 質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 509 ((M+1)⁺)

(2) 得られた粗パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6
 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1,
 2-a] ピリジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペ
 ン - 2 - エム - カルボキシラート 1.00g にテトラヒドロフラン 15
 10 ml と、pH 7 の 0.05M りん酸カリウム緩衝液 10ml、炭素担
 持 20% 水酸化パラジウム 0.95g を加え、室温、常圧にて水素下
 5.5 時間攪拌した。

パラジウムを濾別し、テトラヒドロフランを減圧留去した後、残
 った水溶液を酢酸エチルで洗浄後ダイヤイオン HP-20 に吸着さ
 15 せた。水、次いで 30% メタノール水にて溶出し、目的分画を集め
 て減圧濃縮後、凍結乾燥して (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R)
 - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1, 2-a] ピリ
 ジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム
 - カルボン酸 113mg を得た。

20 理化学的性状

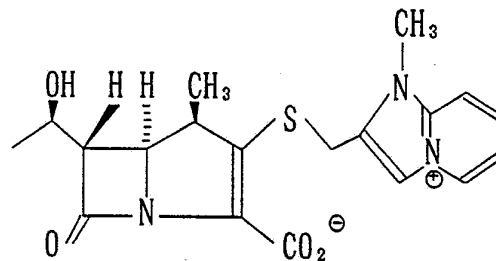
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.16 (3H, d, J=6Hz),
 1.18 (3H, d, J=7Hz),
 3.19 (1H, d, J₁=5Hz, J₂=2Hz),
 25 3.94 (1H, dd, J₁=6Hz, J₂=6Hz),
 4.08 (1H, dd, J₁=4Hz, J₂=2Hz),

- 4.21 (2H, ABq, $J=14\text{ Hz}$, $\Delta\nu=84\text{ Hz}$),
 6.88 (1H, dd, $J_1=7\text{ Hz}$, $J_2=7\text{ Hz}$),
 7.23 (1H, dd, $J_1=8\text{ Hz}$, $J_2=8\text{ Hz}$),
 7.49 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s),
 5 8.51 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 374 ((M+1)⁺)

実施例 2



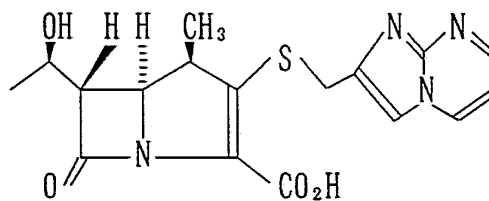
- 実施例 1 の (1) で得られた粗パラニトロベンジル (1R, 5S,
 15 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミ
 ダゾ [1, 2-a] ピリジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メチ
 ルカルバペン - 2 - エム - カルボキシラート 825 mg (2.13
 mmol) にアセトン 15 ml とヨウ化メチル 0.85 g を加え、室
 温で一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣にテトラヒ
 20 ドロフラン 15 ml と、pH 7 の 0.05 M りん酸カリウム緩衝液 10
 ml、炭素担持 20% 水酸化パラジウム 0.85 g を加え、室温、常
 圧にて水素下 6 時間攪拌した。パラジウムを濾別し、テトラヒドロ
 フランを減圧留去した残った水溶液を酢酸エチルで洗浄後ダイヤイ
 オン HP-20 に吸着させた。水、次いで 15% メタノール水にて
 25 溶出し、目的分画を集めて減圧濃縮後、凍結乾燥して (1R, 5S,
 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [(1 -

メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イオ)メチルチオ〕
-1-メチルカルバペン-2-エム-カルボキシラート 86mg を
得た。

理化学的性状

- 5 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)
- δ : 0.98 (3H, d, J=7Hz),
1.12 (3H, d, J=6Hz),
3.06 (1H, d, J=4Hz), 3.17 (1H, m),
3.88 (1H, dd, J₁=6Hz, J₂=6Hz),
10 4.00 (3H, s),
4.36 (2H, ABq, J=15Hz, Δv=76Hz),
7.50 (1H, m), 8.00 (1H, m),
8.17 (1H, d, J=9Hz), 8.36 (1H, s),
8.89 (1H, m)
- 15 質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 388 ((M+1)⁺)

実施例 3



- (1) (4R) - 2 - ジアゾ - 4 - [(2R, 3S) - 3 -
(1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソアゼチジン - 2
- イル] - 3 - オキソペンタン酸パラニトロベンジル 1.016mg
25 (2.60mmol) にトルエン 5ml を加え、アルゴン気流下、95
°C にて酢酸ロジウム (II) 二量体 5mg を加えた。同温度にて 10

分間攪拌した後、トルエンを減圧留去した。

得られた粗パラニトロベンジル (1R, 3R, 5R, 6S) - 6
- ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ
カルバペナム - 3 - カルボキシラートにアセトニトリル 10 ml を
5 加え、アルゴン気流下、 -20°C にて、ジイソプロピルエチルアミ
ン 0.48 ml (1.4 mmol) とジフェニルりん酸クロリド 0.54
ml (1.4 mmol) を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。さらに
同温度にてジイソプロピルアミン 0.48 ml (1.4 mmol) と 6
ml のジメチルホルムアミドに溶解させた 2 - メルカプトメチルイ
ミダゾ [1, 2-a] ピリミジン 648 mg (3.90 mmol) を
10 加え、同温度にて 1 時間、さらに氷冷下 1 時間攪拌した。反応混合
物を多量の酢酸エチルに注ぎ、これを水、飽和食塩水にて洗浄した。
これを無水酢酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去し
た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム -
15 メタノール (30 : 1, v/v) で溶出し、粗パラニトロベンジル
(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル)
- 2 - [(イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン - 2 - イル) メチル
チオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - カルボキシラート 898
mg を得た。

20 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.17 (3H, d, $J = 6\text{ Hz}$),
1.23 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
3.29 (1H, dd, $J_1 = 6\text{ Hz}$, $J_2 = 2\text{ Hz}$),
25 3.88 (1H, m), 3.98 (1H, m),
4.18 (1H, dd, $J_1 = 9\text{ Hz}$, $J_2 = 2\text{ Hz}$),

- 4.32 (2H, ABq, $J=14\text{ Hz}$, $\Delta\nu=36\text{ Hz}$),
 5.35 (2H, ABq, $J=14\text{ Hz}$, $\Delta\nu=66\text{ Hz}$),
 7.05 (1H, dd, $J_1=7\text{ Hz}$, $J_2=4\text{ Hz}$),
 7.89 (1H, d),
 5 7.96 (4H, ABq, $J=9\text{ Hz}$, $\Delta\nu=206\text{ Hz}$),
 8.52 (1H, dd, $J_1=4\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$),
 8.94 (1H, dd, $J_1=7\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 510 ((M+1)⁺)

- (2) 得られた粗パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6
 10 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1,
 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバ
 ペン - 2 - エム - カルボキシラート 513 mg にテトラヒドロフラ
 ン 5 ml と、pH 7 の 0.05 M りん酸カリウム緩衝液 5 ml、炭素
 担持 20% 水酸化パラジウム 0.51 g を加え、室温、常圧にて水素
 15 下 5.5 時間攪拌した。パラジウムを濾別し、テトラヒドロフランを
 減圧留去した後、残った水溶液を酢酸エチルで洗浄後ダイヤイオン
 HP - 20 に吸着させた。水、次いで 20% メタノール - 水にて溶出
 し、目的分画を集めて減圧濃縮後、凍結乾燥して、(1R, 5S,
 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミ
 20 ダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メ
 チルカルバペン - 2 - エム - カルボン酸 60 mg を得た。

理化学的性状

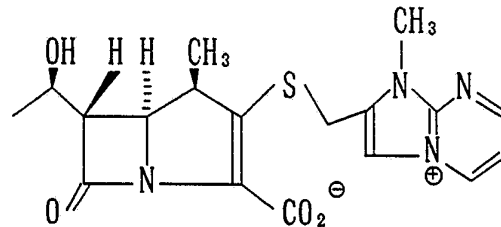
核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d_6 , TMS 内部標準)

- δ : 1.06 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$),
 25 1.15 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$),
 3.00 (1H, dd, $J_1=7\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$),

- 3.39 (1H, m), 3.89 (2H, m),
 4.01 (2H, ABq, $J=14\text{ Hz}$, $\Delta v=52\text{ Hz}$),
 7.01 (1H, m), 7.81 (s, 1H),
 8.48 (1H, dd, $J_1=4\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$),
 5 8.94 (1H, dd, $J_1=7\text{ Hz}$, $J_2=2\text{ Hz}$)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z): 375 $((M+1)^+)$

実施例 4



- 実施例 3 の (1) で得られた粗パラニトロベンジル (1R, 5S,
 15 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミ
 ダゾ [1, 2-a] ピリミジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メ
 チルカルバペン - 2 - エム - カルボキシラート 628 mg (1.68
 mmol) にアセトン 5 ml とヨウ化メチル 0.65 mg を加え、室
 温で一終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にテトラヒ
 20 ドロフラン 3 ml と、pH 7 の 0.05 M りん酸カリウム緩衝液 3
 ml、炭素担持 20% 水酸化パラジウム 0.63 g を加え、室温、常
 圧にて水素下 6 時間攪拌した。パラジウムを濾別し、テトラヒドロ
 フランを減圧留去した後、残った水溶液を酢酸エチルで洗浄後ダイ
 ヤイオン HP-20 に吸着させた。水にて溶出し、目的分画を集め
 25 て減圧濃縮後、凍結乾燥して、(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1
 R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(1-メチルイミダゾ [1,

2-a) ピリミジン-2-イオ)メチルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-カルボキシラート 96mgを得た。

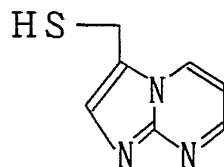
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

- 5 δ : 1.01 (3H, d, J=7Hz),
 1.12 (3H, d, J=6Hz),
 3.06 (1H, dd, J₁=6Hz, J₂=3Hz),
 3.14 (1H, m), 3.88 (2H, m),
 4.00 (3H, s),
 10 4.34 (2H, ABq, J=15Hz, $\Delta\nu=54$ Hz),
 7.50 (1H, dd, J₁=6Hz, J₂=4Hz),
 8.32 (1H, s),
 9.06 (1H, dd, J₁=5Hz, J₂=2Hz),
 9.37 (1H, d, J=6Hz)

- 15 質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 388((M+1)⁺)

参考例 3



- (1) 2-アミノピリミジン 25.0g (26.3mmol) に、エタノール 300ml, 臭化マロンジアルデヒド 39.7g (26.3mmol) と、炭酸水素ナトリウム 44.2g を加え、7.5時間攪拌還流した。不溶物を濾去し、溶媒を留去した。残渣に、pH10以上の水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。これを
 25 無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去し、イミ

ダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-3-カルボキシアルデヒド5.78 gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

- 5 δ : 7.23 (1H, dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz),
 8.53 (1H, s),
 8.85 (1H, dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz)
 9.75 (1H, dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz)
 9.99 (1H, s)

- 10 (2) (1) で得られたイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-3-カルボキシアルデヒド5.77 g (39.2 mmol) をエタノール200 ml に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム2.23 g (1.5 eqv.) を加え、そのまま15分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:1, v/v) で溶出し、3-ヒドロキシメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-3-カルボキシアルデヒド1.88 gを得た。
- 15

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

- 20 δ : 4.83 (2H, d (br), $J = 5$ Hz),
 5.32 (1H, t (br), $J = 5$ Hz),
 7.10 (1H, dd, $J_1 = 4.2$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz)
 7.67 (1H, s),
 8.56 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz)
 25 8.85 (1H, dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz)

質量分析値 (EI, m/z) : 149 (M⁺)

(3) (2) で得られた 3-ヒドロキシメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-3-カルボキシアレヒド 1.68 g (11.3 mmol) を、塩化チオニル 50 ml に溶解し、50°C で 30 分間、攪拌した。塩化チオニルを留去し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、3-クロロメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン塩酸塩 2.15 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.41 (2H, s),
10 7.78 (1H, dd, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 6.8 Hz)
 8.46 (1H, s),
 9.12 (1H, dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 4.2 Hz)
 9.43 (1H, dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 6.8 Hz)

(4) (3) で得られた 3-クロロメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン塩酸塩 2.01 g (9.85 mmol) に、ジメチルホルムアミド 20 ml、チオ酢酸カリウム塩 1.15 g, トリエチルアミン 1.37 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノール 20 ml に溶解した。氷冷下、ナトリウムメチラートの 28% メタノール溶液 3.8 ml を滴下し、そのまま 15 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (9:1, v/v) で溶出し、3-メルカプトメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 674 mg を得た。

理化学的性状

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.80 (1H, t (br), J = 7 Hz),

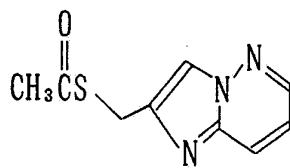
4.11 (2H, d (br), $J = 7 \text{ Hz}$),

6.98 (1H, dd, $J_1 = 4.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.8 \text{ Hz}$)

7.71 (1H, s), 8.5–8.7 (2H, m),

質量分析値 (EI, m/z): 165 (M^+)

5 参考例 4



- 10 (1) 1-アミノ-4-クロロピリダジン5.0 gをメタノール
100 mlに溶解し、トリエチルアミン6.0 mlと10%パラジウ
ム-炭素2.5 gを加え、水素下、室温、常圧にて1時間攪拌した。
溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、
クロロホルム-メタノール (9:1, v/v) で溶出し、粗1-ア
15ミノピリダジン8.76 gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 6.38 (2H, brs),

6.80 (1H, dd, $J_1 = 1.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.1 \text{ Hz}$)

20 7.24 (1H, dd, $J_1 = 4.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.0 \text{ Hz}$)

8.40 (1H, dd, $J_1 = 1.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.4 \text{ Hz}$)

質量分析値 (EI, m/z): 95 (M^+)

- (2) (1) で得られた粗1-アミノピリダジン8.67 gをエタ
ノール80 ml、アセトニトリル80 mlの混合溶媒に溶かし、
25 1,3-ジクロロアセトン7 gを加え、2.5時間還流下で攪拌した。
溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルム100 mlと水100 ml

を加えた。有機層を分離し、水層をクロロホルム40mlで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:1(v/v))で溶出し、2-クロロメチルイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン0.87gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 4.80 (2H, d, $J=0.5$ Hz),
7.06 (1H, dd, $J_1=4.4$ Hz, $J_2=9.3$ Hz)
10 7.93 (1H, dd, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=10$ Hz)
8.01 (1H, s),
8.31 (1H, dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=4.4$ Hz)

質量分析値(EI, m/z): 167 (M⁺)

(3)(2)で得られた2-クロロメチルイミダゾ〔1, 2-b〕
15 ピリダジン0.87gを用い、参考例1の(2)と同様に行った。生成物はさらにシリカゲルクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-酢酸エチル(1:1, v/v)で溶出し、2-アセチルチオメチルイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン0.98gを得た。

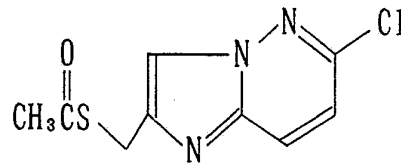
理化学的性状

20 核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 2.35 (3H, d, $J=2.8$ Hz),
4.32 (2H, s),
7.00 (1H, dd, $J_1=4.5$ Hz, $J_2=9.3$ Hz)
7.9 (1H, dd, $J_1=1.5$ Hz)
25 7.92 (1H, s),
8.27 (1H, dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=4.9$ Hz)

質量分析値 (E I, m/z) : 207 (M^+)

参考例 5



(1) 参考例 4 の (2) と同様に、1-アミノ-4-クロロピリ
 10 ダジン 2.00 g (15.4 mmol) を用いて行ない、6-クロロ-
 2-クロロメチルイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン 1.03 g を得
 た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC Cl_3 , TMS 内部標準)

δ : 4.77 (2H, d, $J=0.7$ Hz),
 7.08 (1H, d, $J=14.4$ Hz),
 15 7.87 (1H, dd, $J_1=0.4$ Hz, $J_2=14.4$ Hz)
 7.96 (1H, d, $J=0.5$ Hz)

質量分析値 (E I, m/z) : 201 ($(M-1)^+$),
 203 ($(M+1)^+$),

(2) (1) で得られた 6-クロロ-2-クロロメチルイミダゾ
 20 〔1, 2-b〕ピリダジン 1.03 g を用いて、参考例 1 の (2) と
 同様に行ない、2-アセチルチオメチル-6-クロロイミダゾ〔1
 , 2-b〕ピリダジン 0.88 g を得た。

理化学的性状

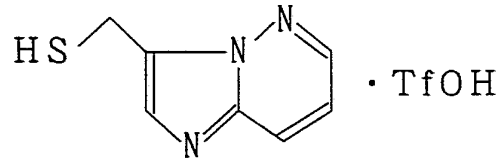
核磁気共鳴スペクトル (CDC Cl_3 , TMS 内部標準)

25 δ : 2.37 (3H, s), 4.28 (2H, s),
 7.03 (1H, d, $J=9.6$ Hz),

7.83 (1H, dd, $J_1 = 0.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.4 \text{ Hz}$)

質量分析値 (EI, m/z) : 241 (M^+)

参考例 6



TfOH : トリフルオロメタンスルホン酸

(1) 3-アミノ-6-クロロピリダジン 10.0 g (77.2
10 mmol) をアセトニトリル 240 ml に溶解し、そこに 2-ブ
ロ
モロンアルデヒド 17.5 g (100.4 mmol) をアセトニトリ
ル 200 ml に溶解して加えさらにエタノール 270 ml を加えた
後室温で 3 時間攪拌した。

そこに炭酸水素ナトリウム 16.8 g (200.7 mmol) を加え
15 70°C にて 2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲ
ルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) に付し、6-
クロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-カルボアルデヒド
13.28 g (73.1 mmol) を得た。

理化学的性状

20 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 7.35 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$),

8.07 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$),

8.41 (1H, s),

10.36 (1H, s)

25 質量分析値 (EI, m/z) : 181 (M^+)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) ; 2752, 1662,

1528, 1508, 1448, 1300, 1170, 1134,
746

(2) 6-クロロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-3-カル
ボアルデヒド9.93g (54.7mmol) と5%のパラジウム担持
5 炭素2.5g、トリエチルアミン7.6ml (54.7mmol) を1,
4-ジオキサン600ml に加え水素雰囲気下において6時間攪拌
した。その後セライトろ過を行い、溶媒を減圧留去した。残渣を酢
酸エチルと水で分液操作を行った後、酢酸エチル層を無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを留去した後酢酸エチルを
10 減圧留去し粗イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-3-カルボアル
デヒド4.48g (30.4mmol) を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 7.35 (1H, dd, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 4.5 Hz)
15 8.12 (1H, dd, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 1.5 Hz)
8.44 (1H, s),
8.59 (1H, dd, J₁ = 4.5 Hz, J₂ = 1.5 Hz)
10.34 (1H, s)

質量分析値 (EI, m/z) : 147 (M⁺)

20 赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) ; 3108, 3052,
1668, 1520, 1292, 1178, 816, 808,
744

(3) イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-3-カルボアルデヒ
ド4.48g (30.4mmol) をメタノール250ml に溶解し、
25 そこにメタノール50ml に溶解させた水素化ホウ素ナトリウム
2.30g (60.8mmol) を氷冷下において滴下した。10分間

攪拌した後、1 N塩酸水溶液でpHを2に調整し30分間攪拌した。
その後、炭酸カリウムによりpHを9にあわせクロロホルムで抽出
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過後溶媒を減圧留去し、
粗3-ヒドロキシメチルイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン4.50
5 g (30.2 mmol)を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 5.08 (2H, s),

7.04 (1H, dd, $J_1 = 9.3$ Hz, $J_2 = 4.6$ Hz)

10 7.73 (1H, s),

7.94 (1H, dd, $J_1 = 9.3$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz)

8.35 (1H, dd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 1.7$ Hz)

質量分析値 (EI, m/z) : 149 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) ; 3140, 1416,

15 1362, 1312, 1298, 1130, 1098, 1042,

792, 734, 512

(4) 3-ヒドロキシイミダゾ〔1, 2-b〕ピリミジン1.55
g (10.4 mmol)を塩化チオニル20 mlに溶解し、50°Cで
1昼夜攪拌した。そのまま塩化チオニルを減圧留去し、残渣をシリ
20 カゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール)に付し、
3-クロロメチルイミダゾ〔1, 2-b〕ピリミジン1.72 g
(10.3 mmol)を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

25 δ : 5.26 (2H, s),

7.76 (1H, dd, $J_1 = 9.3$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz)

51

8.38 (1H, s),

8.48 (1H, dd, $J_1 = 9.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$)9.02 (1H, dd, $J_1 = 4.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$)質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 168 ((M+1)⁺)

5 赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) ; 3072, 1646,
1434, 1394, 1380, 1304, 832, 806,
708

(5) 3-クロロメチルイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン2.87
g (17.1 mmol) にテトラヒドロフラン5 ml を加え溶解した。
10 そこに水素化ナトリウム (60%) 0.822 g を氷冷下において加
え、さらにテトラヒドロフラン10 ml に溶解した。4-メトキシ
- α -トルエンチオール (90%) 2.75 ml を滴下した。そのま
ま20分間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロ
ロホルムにて抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムに
15 て乾燥し濾過した後に溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) に付し3-
(4-メトキシベンジルチオメチル) イミダゾ〔1, 2-b〕ピリ
ダジン2.74 g (9.60 mmol) を得た。

理化学的性状

20 核磁気共鳴スペクトル (CDCl_3 , TMS内部標準)

 δ : 3.68 (2H, s), 3.80 (3H, s),

4.00 (2H, s),

6.84 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$),7.03 (1H, dd, $J_1 = 9.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.4 \text{ Hz}$)

25 7.24 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$),

7.67 (1H, s),

7.94 (1H, d, J=9.3 Hz),

8.37 (1H, d, J=4.4 Hz)

質量分析値 (EI, m/z) : 285 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) ; 3056, 2948,

5 1612, 1514, 1350, 1300, 1250, 1236,
1172, 1142, 1040, 810, 758

(6) 3-(4-メトキシベンジルチオメチル)イミダゾ〔1,
2-b〕ピリダジン2.74 g (9.60 mmol) をアニソール7.69
ml とトリフルオロ酢酸30 ml に溶解し、氷冷下でトリフルオロ
10 メタンスルホン酸1.03 ml (12.0 mmol) を滴下した。その
まま氷冷下で1.5時間攪拌した後、15℃以下に冷却したままトリ
フルオロ酢酸を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え析出
したアモルファス状の粗3-メルカプトメチルイミダゾ〔1, 2-
b〕ピリダジニウム トリフルオロメタンスルホン酸塩1.50 g
15 (4.74 mmol) を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 3.28 (1H, t, J=7.8 Hz),

4.19 (2H, d, J=7.8 Hz),

20 7.85 (1H, dd, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 4.4 Hz)

8.26 (1H, s),

8.50 (1H, d, J=9.3 Hz),

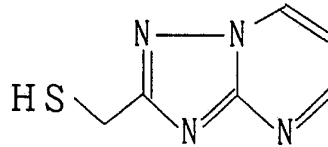
9.07 (1H, d, J=4.4 Hz)

質量分析値 (EI, m/z) : 165 (M⁺)

25 赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) ; 3132, 1394,

1278, 1240, 1178, 1030, 818, 642

参考例7



(1) ブロモ酢酸9.11g (65.6mmol) と4-メトキシ- α -トルエンチオール11.4ml を1N水酸化ナトリウム水溶液150ml に加え、室温で4時間攪拌した。水溶液を酢酸エチルで
 10 洗浄後、濃塩酸を加え、pHを1とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、4-メトキシベンジルメルカプト酢酸12.9gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

15 δ : 3.10 (2H, s), 3.80 (3H, s),
 3.82 (2H, s),
 6.85, 7.26 (4H, ABq, J=8.8Hz)

質量分析値 (EI, m/z) : 212 (M⁺)

(2) (1) で得た4-メトキシベンジルメルカプト酢酸2.00g (9.42mmol) にアミノグアニジン・塩酸塩1.05gを加え、
 20 150°Cで2時間攪拌した。室温に戻し、多量のクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、5-アミノ-3-(4-メトキシベンジルチオメチル)-1,2,4-トリアゾール2.09gを得た。
 25

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 3.31 (2H, br s), 3.35 (2H, s),
 3.71 (2H, s), 3.74 (5H, s),
 5.85 (1H, br s),
 5 6.87, 7.27 (4H, ABq, J=8.9 Hz),

質量分析値 (EI, m/z) : 250 (M⁺)

(3) (2) で得られた5-アミノ-3-(4-メトキシベンジ
 ルチオメチル)-1, 2, 4-トリアゾール2.56gとマロンアル
 デヒド、テトラメチルアセタール6mlを酢酸30mlに加え、
 10 120°Cで15時間攪拌した。室温に冷却後、多量のクロロホルム
 を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロ
 マトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(1:1, v/
 v)にて溶出し、3-(4-メトキシベンジルチオメチル)-1,
 15 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン2.48gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 3.79 (3H, s), 3.84 (2H, s),
 3.85 (2H, s),
 20 6.84, 7.35 (4H, ABq, J=8.6 Hz),
 7.09 (1H, dd, J₁=5.2 Hz, J₂=5.9 Hz),
 8.7-8.9 (1H, m)

質量分析値 (EI, m/z) : 286 (M⁺)

(4) (3) で得られた3-(4-メトキシベンジルチオメチル)
 25 -1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン3.50g
 (12.2mmol)とアニソール3.5mlをトリフルオロ酢酸50

5 ml に溶解し、5 時間還流下攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20 : 1, v/v) で溶出し、3-メルカプトメチル-1, 2, 4-トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン 1.90 g を得た。

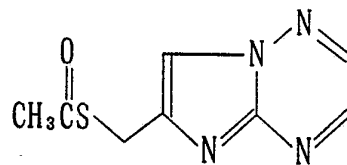
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

10 δ : 2.27 (1H, t, J=8.4 Hz),
 4.03 (2H, d, J=8.1 Hz),
 7.15 (1H, dd, J₁=4.8 Hz, J₂=6.6 Hz)
 8.7-8.9 (2H, m)

質量分析値 (EI, m/z) : 166 (M⁺)

参考例 8



20 (1) 3-アミノ-1, 2, 4-トリアジン 3.00 g (31.2 mmol) にベンゼン 60 ml、1, 3-ジクロロ-2-プロパン 7.90 g (62.4 mmol) を加え、ディーンスタークトラップを用い 100 °C にて 1 昼夜攪拌した。その後、水を加えクロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、クロロホルムを減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) に付し、2-クロロメチルイミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン 251 mg (1.49

25

(1) 2-アミノチアゾール 20.5 g (205 mmol) と 1, 3-ジクロロアセトン 28 g をアセトン 200 ml に加え、室温で 4 日間攪拌した。析出した固体を濾取し、さらにアセトニトリル 400 ml を加え、3 時間還流下攪拌した。室温に戻した後、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、さらに 1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH を 10 とした。クロロホルムで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (1 : 1, v/v) で溶出し、5-(クロロメチル) イミダゾ [2, 1-b] チアゾールを 7.84 g 得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC 1₃, TMS 内部標準)

δ : 4.67 (2H, d, $J=0.6$ Hz),
6.84 (1H, d, $J=4.6$ Hz),
15 7.38 (1H, d, $J=4.7$ Hz),
7.49 (1H, s)

質量分析値 (EI, m/z) : 172 (M⁺)

(2) (1) で得られる 5-(クロロメチル) イミダゾ [2, 1-b] チアゾール 8.01 g (46.4 mmol) を用い、参考例 1 の (2) と同様にして、5-(アセチルチオメチル) イミダゾ [2, 1-b] チアゾール 8.12 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC 1₃, TMS 内部標準)

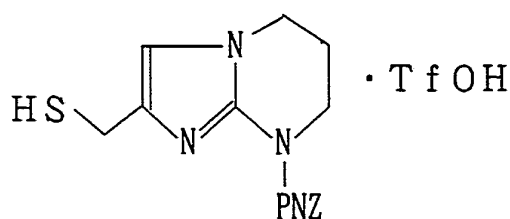
δ : 2.35 (3H, s)
25 4.17 (2H, d, $J=0.4$ Hz),
6.78 (1H, d, $J=4.4$ Hz),

7.34 (1H, d, $J=4.5$ Hz),

7.39 (1H, s)

質量分析値 (EI, m/z) : 212 (M^+)

参考例 10



PNZ : p-ニトロベンジルオキシカルボニル基

- 10 (1) 参考例 2 の (1) (ii) で得られた 2-クロロメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 1.31 g (7.82 mmol) をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、4-メトキシ- α -トルエンチオール 1.5 ml と炭酸カリウム 1.6 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
- 15 に付し、クロロホルム-メタノール (9 : 1, v/v) で溶出し、2-(4-メトキシベンジルチオメチル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 1.45 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

- 20 δ : 3.78 (5H, s)
- 3.82 (2H, d, $J=0.5$ Hz),
- 6.82, 7.28 (2H, ABq, $J=8.7$ Hz),
- 6.85 (1H, dd, $J_1=4.1$ Hz, $J_2=6.8$ Hz),
- 7.47 (1H, s),
- 25 8.39 (1H, dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=6.8$ Hz),
- 8.52 (1H, dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=4.2$ Hz),

質量分析値 (E I, m/z) : 285 (M⁺)

(2) (1) で得られた 2-(4-メトキシベンジルチオメチル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 1.44 g にジオキサン 40 ml と水素化ホウ素リチウム 500 mg を加え、60°C で 20 分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (9:1, v/v) で溶出し、2-(4-メトキシベンジルチオメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 953 mg を得た。

理化学的性状

10 核磁気共鳴スペクトル (CDC 1₃, TMS 内部標準)

δ : 1.9-2.3 (2H, m), 3.7-3.9 (4H, m),

3.79 (5H, s), 6.29 (1H, s),

6.82, 7.25 (4H, ABq, J=8.8 Hz)

質量分析値 (E I, m/z) : 289 (M⁺)

15 (3) (2) で得られた 2-(4-メトキシベンジルチオメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 4.76 g を塩化メチレン 60 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 3.5 ml とパラニトロベンジルオキシカルボニルクロライド 5.30 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。水を加え、有機層を分離後、水層を塩化メチレンで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出し、原料化合物を 1.89 g 回収し、2-(4-メトキシベンジルチオメチル)-8-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 3.09 g を得た。

20

25

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 2.0 - 2.3 (2H, m), 3.78 (5H, s),
 3.8 - 4.1 (4H, m), 5.42 (2H, s),
 5 6.58 (1H, s),
 6.82, 7.26 (4H, ABq, J=8.9 Hz),
 7.77, 8.19 (4H, ABq, J=9.0 Hz)

質量分析値 (EI, m/z) : 468 (M⁺)

(4) (3) で得られた 2-(4-メトキシベンジルチオメチル)
 10 -8-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-5,6,7,8
 -テトラヒドロイミダゾ〔1,2-a〕ピリミジン 3.04 g (7.77
 mmol) をトリフルオロ酢酸 15 ml に溶解し、氷冷下アニソール
 2.5 ml とトリフルオロメタンスルホン酸 0.76 ml を加えた。
 室温で 2 時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、粗 2-メルカプトメチル
 15 -8-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-5,6,7,8
 -テトラヒドロイミダゾ〔1,2-a〕ピリミジン・トリフルオロ
 メタンスルホン酸塩 4.08 g を得た。

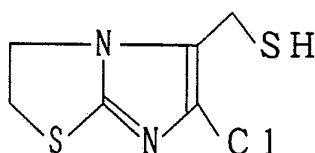
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

20 δ : 2.1 - 2.5 (2H, m), 3.74 (5H, s),
 4.0 - 4.3 (4H, m), 5.55 (2H, s),
 6.86 (1H, s),
 7.67, 8.22 (4H, ABq, J=8.9 Hz)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 349 ((M+1)⁺)

参考例 1 1



- 5 (1) 2-アミノチアゾリン 23.7 g をエタノール 280 ml に加え、プロモ酢酸 32.2 g を加え、一夜加熱還流した。析出した結晶を濾取し、2, 3, 5, 6-テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-6-オン 3.7 g を得た。

理化学的性状

- 10 核磁気共鳴スペクトル (D_2O , TMS 内部標準)
 δ : 3.56 (2H, t×d, $J_b = 8\text{ Hz}$, $J_a = 1\text{ Hz}$),
 4.14 (2H, s),
 4.14 (2H, t×d, $J_b = 8\text{ Hz}$, $J_a = 1\text{ Hz}$)

質量分析値 (EI, m/z) : 142 (M^+)

- 15 (2) オキシ塩化リン 35 ml に 2, 3, 5, 6-テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール-6-オン 3.3 g を加え 2.5 時間加熱還流した。オキシ塩化リンを減圧留去した。残渣に水 200 ml を加え、アンモニア水を加えて塩基性とし、酢酸エチルにて抽出した。これを無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去し、6-クロロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾールの油状物 2.73 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

- 25 δ : 1.80 (2H, m), 2.20 (2H, m),
 4.90 (1H, s)

質量分析値 (EI, m/z) : 160 (M^+ , $C1 = 35$)

(3) N, N-ジメチルホルムアミド 65 ml に、6-クロロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール 0.40 g を加え、5°C にてオキシ塩化リン 0.75 ml を加え、50°C にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水 100 ml を加え、ジクロロメタンにて抽出した。これを、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去し、6-クロロ-5-ホルミル-2, 3-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾールの結晶 0.50 g を得た。

5

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

10 δ : 3.88 (2H, t, J = 8 Hz),
 4.52 (2H, t, J = 8 Hz),
 9.61 (1H, s)

質量分析値 (EI, m/z) : 188 (M⁺, C1 = 35)

(4) エタノール 25 ml に 6-クロロ-5-ホルミル-2, 3-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール 0.50 g を加え、水素化ホウ素ナトリウム 50 mg を加え、室温下、40 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水 100 ml を加え、酢酸エチルにて抽出した。これを無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去し、6-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ〔2, 1-b〕チアゾール 0.47 g を得た。

15

20

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.80 (2H, t × d, J_t = 8 Hz, J_d = 1 Hz),
 4.24 (2H, t × d, J_t = 8 Hz, J_d = 1 Hz),
 4.58 (2H, s)

25

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 191 ((M+1)⁺)

- (5) チオニルクロリド5mlに、6-クロロ-5-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕チアゾール0.20gを加え、50℃にて1時間攪拌した。チオニルクロリドを減圧留去し、6-クロロ-5-クロロメチル-2,3-ジヒドロ〔2,1-b〕チアゾール塩酸塩を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 3.90 (2H, m), 4.25 (2H, m),
4.81 (2H, s)

- (6) 6-クロロ-5-クロロメチル-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕チアゾール0.10gをジメチルホルムアミド4mlに加え、チオ酢酸カリウム0.15gを加え、室温下3時間攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、酢酸エチル50mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水にて洗浄し、活性炭処理し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-酢酸エチル(10:1)にて溶出し、5-アセチルチオメチル-6-クロロ-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕チアゾール30mgを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 2.37 (3H, s),
3.75 (2H, t×d, J_t = 6 Hz, J_d = 1 Hz),
4.10 (2H, s),

- 4.14 (2H, t×d, J_t = 6 Hz, J_d = 1 Hz),
質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 249 ((M+1)⁺)

- (7) 5-アセチルチオメチル-6-クロロ-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕チアゾール0.20gをメタノール10mlに加え、1N水酸化ナトリウム水溶液0.80mlを加え、室温下、30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した残渣に水30mlを加え、
- 5 1N塩酸水を加えてpH5とし、酢酸エチルにて抽出した。これを無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去し、6-クロロ-5-メルカプトメチル-2,3-ジヒドロイミダゾ〔2,1-b〕チアゾール0.13gを得た。

理化学的性状

- 10 核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.85 (1H, t, J=7Hz),

3.70 (2H, d, J=7Hz),

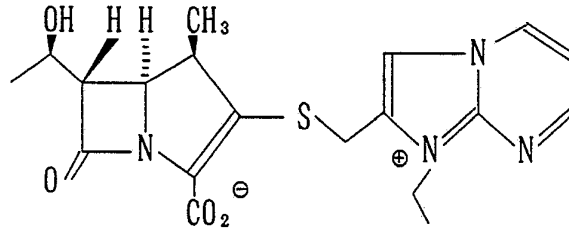
3.80 (2H, t×d, J_b=7Hz, J_a=1Hz),

4.23 (2H, t×d, J_b=7Hz, J_a=1Hz)

- 15 質量分析値 (EI, m/z) : 206 (M⁺)

実施例5

- (1R, 5S, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[(1-エチルイミダゾ〔1,2-a〕ピリミジン-2-イオ)メチルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート
- 20



実施例4と同様にしてヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い合成した。

理化学的性状

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.03 (3H, d, J=7Hz),

1.13 (3H, d, J=7Hz),

1.46 (3H, t, J=7Hz),

3.10 (2H, m), 3.88 (3H, m),

15 3.98 (1H, m),

4.38 (2H, ABq, J=15Hz, $\Delta\nu=53$ Hz),

4.98 (1H, broad s.),

7.70 (1H, dd, J₁=7Hz, J₂=4Hz),

8.31 (1H, s),

20 9.07 (1H, d, J=4Hz),

9.34 (1H, d, J=7Hz)

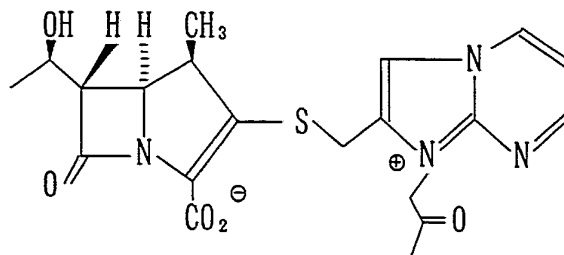
質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 403 ((M+1)⁺)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) ; 3448, 1750,

25 1642, 1596, 1392

実施例6

(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(1 - アセトニルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン - 2 - イオ) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート



実施例 4 と同様にしてヨウ化メチルの代わりに 1 - ブロモ - 2 - プロパノンを用い合成した。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

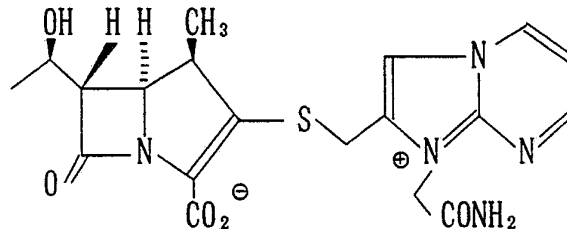
- 15 δ : 1.02 (3H, d, $J=7$ Hz),
 1.12 (3H, d, $J=6$ Hz),
 2.38 (3H, s), 2.50 (3H, s),
 3.09 (2H, m), 3.88 (1H, m),
 3.97 (1H, d, 8 Hz),
 20 4.32 (2H, ABq, $J=15$ Hz, $\Delta\nu=35$ Hz),
 7.75 (1H, m), 8.39 (1H, s),
 9.06 (1H, d, $J=4$ Hz),
 9.40 (1H, d, $J=7$ Hz)

質量分析値 (FAB, Pos; m/z) : 431 ((M+1)⁺)

- 25 赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) ; 3456, 1750,

1740, 1644, 1598, 1546, 1394

実施例7



10 実施例3の(1)で得られた粗パラニトロベンジル(1R, 5S, 6S)-6-(1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[(イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)メチルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート500mg
 (0.981mmol)にアセトニトリル5mlとヨウ化アセトアミド500mgを加え、室温で1終夜攪拌した。さらに50℃で1日攪拌した。以下実施例4と同様に処理を行ない、(1R, 5S, 6S)-2-[[1-(アミノカルボニルメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル]メチルチオ]-6-(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート37mgを得た。

理化学的性状

20 核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.04 (3H, d, J=6.7Hz),

1.12 (3H, d, J=6.1Hz),

3.08 (1H, d, J=2.5Hz),

3.86 (1H, dq),

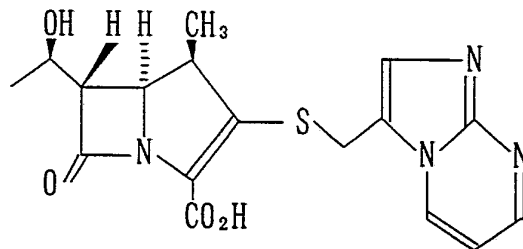
25 3.96 (1H, d, J=7.5Hz),

4.18, 4.31 (2H, ABq, J=15Hz),

- 5.21, 5.27 (2H, ABq, $J=17\text{ Hz}$),
 7.75 (1H, dd, $J_1=4.5\text{ Hz}$, $J_2=6.4\text{ Hz}$),
 8.30 (1H, s),
 9.08 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$),
 5 9.41 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z): 432 ($(M+1)^+$)

実施例 8



(1) 3-メルカプトメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン
 15 600 mg (3.64 mmol) を用い、実施例 1 の (1) と同様に行い、パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[(イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-3-イル)メチルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート 1.24 g を得た。

20 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

- 25 δ : 1.25 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$),
 1.36 (3H, d, $J=6.0\text{ Hz}$),
 2.58 (1H, brs),
 3.28 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$),
 3.5-3.6 (1H, m), 4.2-4.3 (2H, m),

4.31, 4.53 (2H, ABq, $J=14.5\text{ Hz}$),

5.18, 5.44 (2H, ABq, $J=14\text{ Hz}$),

6.9-7.1 (1H, m),

7.60, 8.19 (4H, ABq, $J=8.5\text{ Hz}$),

5 7.83 (1H, s), 8.5-8.7 (2H, m)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z): 510((M+1)⁺)

(2) パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン - 3 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート 607 mg を用い、実施例 1 の (2) と同様にして、(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン - 3 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - カルボン酸 130 mg を得た。

15 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.12 (3H, d, $J=7.5\text{ Hz}$),

1.37 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$),

3.22 (1H, dd, $J_1=2.5\text{ Hz}$, $J_2=6.0\text{ Hz}$),

20 3.4 (1H, brs), 3.65 (1H, dq),

3.95 (1H, dd, $J_1=6.0\text{ Hz}$, $J_2=6.0\text{ Hz}$),

4.11 (1H, dd, $J_1=2.5\text{ Hz}$, $J_2=9.5\text{ Hz}$),

4.56, 4.63 (2H, ABq, $J=15\text{ Hz}$),

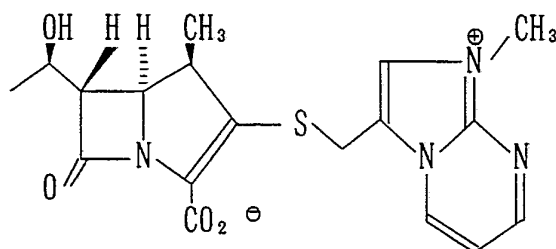
7.1-7.3 (1H, m), 7.79 (1H, s),

25 8.60 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$),

8.96 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 375 ((M+1)⁺)

実施例 9



10 パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1
 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1, 2-a] ピリミジ
 ン - 3 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム -
 3 - カルボキシラート 607 mg を用い、実施例 2 と同様に
 して、
 (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル)
 - 2 - [(1 - メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン - 3 - イ
 15 ル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボ
 キシラート 60 mg を得た。

理化学的性状

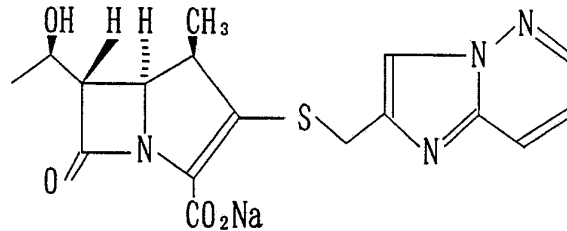
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

20 δ : 0.93 (3H, d, J=7.5 Hz),
 1.12 (3H, d, J=6.0 Hz),
 3.02 (1H, d, J=9.0 Hz),
 3.05-3.07 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m),
 3.95~4.00 (1H, m), 3.99 (3H, s),
 7.76 (1H, dd, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 7.0 Hz),
 25 8.35 (1H, s),
 9.12 (1H, dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 4.0 Hz),

9.75 (1H, d, J=6.0 Hz)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 389 ((M+1)⁺)

実施例 10



- 10 (1) (4R) - 2 - ジアゾ - 4 - { (2R, 3S) - 3 -
 ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソアゼチジン - 2
 - イル } - 3 - オキソペンタン酸パラニトロベンジル 1.84 g
 (4.73 mmol) にトルエン 10 ml を加え、アルゴン気流下、90
 °C にて酢酸ロジウム (II) 二量体 5 mg を加えた。同温度にて 10
 分間攪拌した後、トルエンを減圧留去した。
- 15 得られた粗パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 -
 ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - オキソカ
 ルバペナム - 3 - カルボキシラートにアセトニトリル 10 ml を加
 え、アルゴン気流下、-20 °C にて、ジイソプロピルエチルアミン
 0.87 ml (4.9 mmol) とジフェニルりん酸クロリド 1.02 ml
 20 (4.9 mmol) を加え、同温度にて 1 時間攪拌した。さらに同温
 度にて、2 - アセチルチオメチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジ
 ン 0.98 g のメタノール 10 ml 溶液に氷冷下、ナトリウムメチラ
 ートの 28% メタノール溶液 0.92 ml を加え、そのまま 15 分間
 攪拌した溶液を加えた。さらに氷冷下 1 時間攪拌した後、反応混合
 25 物を多量の酢酸エチルに注ぎ、これを水、飽和食塩水にて洗浄した。
 これを無水酢酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去し

た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (40 : 1, v/v) で溶出し、パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート

5 1.69 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準)

δ : 1.32 (3H, d, J=7.5 Hz),
 10 1.35 (3H, d, J=6.0 Hz),
 3.28 (1H, dd, J₁=4.3 Hz, J₂=7.0 Hz),
 3.70-3.75 (1H, m),
 4.18, 4.34 (2H, ABq, J=15 Hz),
 4.19 (1H, d, J=2.0 Hz),
 15 4.2-4.3 (1H, m),
 5.23, 5.49 (2H, ABq, J=14 Hz),
 7.07 (1H, dd, J₁=4.5 Hz, J₂=9.5 Hz),
 7.64, 8.20 (4H, ABq, J=9.5 Hz),
 7.92 (1H, d, J=9.5 Hz),
 20 7.93 (1H, s),
 8.31 (1H, dd, J₁=1.3 Hz, J₂=4.8 Hz)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 510 ((M+1)⁺)

(2) (1) で得られたパラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート 490 mg (0.962

25

mmol) を用い、実施例1の(2)と同様に行い、(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イル)メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸・ナトリウム塩114 mgを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.05 (3H, d, J=7.6 Hz),

1.15 (3H, d, J=7.2 Hz),

10 3.01 (1H, dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 6.8 Hz),

3.31 - 3.38 (1H, m), 3.85 - 3.90 (2H, m),

3.96, 4.09 (2H, ABq, J=14 Hz),

7.19 (1H, dd, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 9.4 Hz),

8.04 (1H, d, J=9.2 Hz),

15 8.16 (1H, s),

8.46 (1H, dd, J₁ = 1.0 Hz, J₂ = 4.6 Hz)

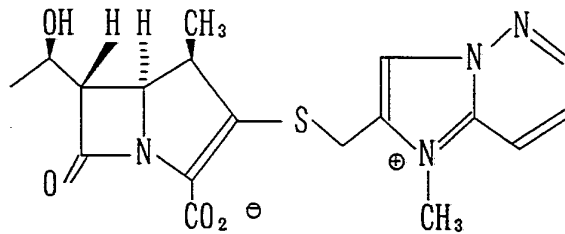
質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 375 ((M-22)⁺),

397 ((M+1)⁺), 419 ((M+23)⁺)

赤外線吸収スペクトル ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) ; 3460, 1758,

20 1594, 1404

実施例 11



パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 -
 -ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジ
 ン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム -
 10 3 - カルボキシラート 650 mg (1.28 mmol) にアセトニト
 リル 5 ml とヨウ化メチル 1 ml を加え、室温で2日間攪拌した。
 以下実施例 4 と同様に処理を行ない、(1R, 5S, 6S) - 6 -
 ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(1 - メチルイミダ
 ゴ [1, 2-b] ピリダジニウム - 2 - イル) メチルチオ] - 1 -
 15 メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラートを 58 mg を
 得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 0.99 (3H, d, J=7.5 Hz),
 20 1.11 (3H, d, J=6.0 Hz),
 3.07 (1H, dd, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 6.5 Hz),
 3.12 (1H, dq), 3.86 (1H, dq),
 3.95 (1H, dd, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 9.5 Hz),
 4.08 (3H, s),
 25 4.25, 4.36 (2H, ABq, J = 15 Hz),
 7.92 (1H, dd, J₁ = 4.5 Hz, J₂ = 9.5 Hz),

75

8.77 (1H, s),

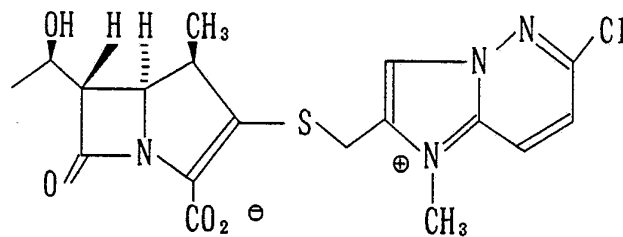
8.83 (1H, d, J=9.5 Hz)

9.02 (1H, d, J=4.0 Hz)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 389 ((M+1)⁺)5 赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$; 3428, 1752, 1594,

1398

実施例 12



15 (1) 2-アセチルチオメチル-6-クロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン 803 mg を用い実施例 10 の (1) と同様に行ない、パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 2 - [(6-クロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イル)メチルチオ] - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート 560 mg を得た。

20 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準) δ : 1.31 (3H, d, J=7.3 Hz),

1.35 (3H, d, J=6.4 Hz),

3.28 (1H, dd, J₁=2.4 Hz, J₂=6.8 Hz),

25 3.70 (1H, dq),

4.13, 4.31 (2H, ABq, J=14.9 Hz),

76

- 4.18 (1H, dd, $J_1 = 2.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.0 \text{ Hz}$),
 4.25 (1H, dq, $J_1 = 6.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.4 \text{ Hz}$),
 5.22, 5.49 (2H, ABq, $J = 13.9 \text{ Hz}$),
 7.08 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$),
 5 7.64, 8.21 (4H, ABq, $J = 8.8 \text{ Hz}$),
 7.83 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$),
 7.89 (1H, s)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z): 544 ((M+1)⁺)

- (2) パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R)
 10 - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(6 - クロロイミダゾ [1, 2
 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペ
 ン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート 550 mg を用い、実施例11
 と同様に行ない、(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒ
 ドロキシエチル) - 2 - [(6 - クロロ - 1 - メチルイミダゾ [1,
 15 2 - b] ピリダジニウム - 2 - イル) - メチルチオ] - 1 - メチル
 カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート 37 mg を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

- δ : 1.02 (3H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$),
 20 1.12 (3H, d, $J = 5.0 \text{ Hz}$),
 3.10 (2H, dd, $J_1 = 3.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 6.0 \text{ Hz}$),
 3.13 (1H, dq), 3.88 (1H, dq),
 3.98 (1H, dd, $J_1 = 3.0 \text{ Hz}$, $J_2 = 9.5 \text{ Hz}$),
 4.10 (3H, s),
 25 4.24, 4.32 (2H, ABq, $J = 15.3 \text{ Hz}$),
 8.14 (1H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$),

77

8.81 (1H, s),

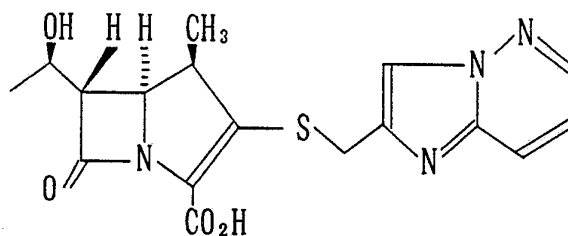
8.94 (1H, d, J=9.5 Hz)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 423 ((M+1)⁺)赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$; 3452, 1752, 1596,

5

1392

実施例 13



3-メルカプトメチルイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニウムトリフルオロメタンスルホン酸塩と3当量のジイソプロピルエチルアミンを用い、実施例3の(1)と同様にしてパラメトキシベンジル(1R, 5S, 6S)-6-(1R)-1-ヒドロキシエチル-1-メチル-2-〔(イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-3-イルメチル)チオ〕カルバペン-2-エム-3-カルボキシラートを合成した。

15

20 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準) δ : 1.31 (3H, d, J=7.3 Hz),

1.36 (3H, d, J=6.4 Hz),

3.30 (1H, m),

25

3.62 (1H, dt, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 2.0 Hz),

4.25 (2H, m),

- 4.51 (2H, ABq, $J=14.2\text{ Hz}$, $\Delta\nu=38.1\text{ Hz}$),
 5.34 (2H, ABq, $J=13.7\text{ Hz}$, $\Delta\nu=109.4\text{ Hz}$),
 7.09 (1H, dd, $J_1=9.3\text{ Hz}$, $J_2=4.4\text{ Hz}$),
 7.62 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 5 7.75 (1H, s),
 7.97 (1H, dd, $J_1=9.3\text{ Hz}$, $J_2=1.5\text{ Hz}$),
 8.17 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 8.38 (1H, dd, $J_1=4.4\text{ Hz}$, $J_2=1.5\text{ Hz}$)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z): 510(($M+1$)⁺)

- 10 赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$; 3408, 2948, 1772,

1708, 1524, 1348, 1142, 756

- (1) で得られたパラメトキシベンジル (1R, 5S, 6S) -
 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 -
 15 [(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 3 - イルメチル) チオ]
 カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラートを用い、実施例 3 の
 (2) と同様にして (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 -
 ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [(イミダゾ [1, 2-b]
 ピリダジン - 3 - イルメチル) チオ] カルバペン - 2 - エム - 3 -
 20 カルボン酸を合成した。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

- δ : 0.90 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$),
 1.13 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$),
 25 2.96 (1H, dd, $J_1=6.8\text{ Hz}$, $J_2=2.4\text{ Hz}$),
 3.19 (1H, dt, $J_1=7.3\text{ Hz}$, $J_2=1.4\text{ Hz}$),

3.89 (2H, m),

4.31 (2H, ABq, $J = 13.7 \text{ Hz}$, $\Delta v = 99.1 \text{ Hz}$),

7.22 (1H, dd, $J_1 = 9.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.4 \text{ Hz}$),

7.72 (1H, s),

5 8.11 (1H, dd, $J_1 = 9.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$),

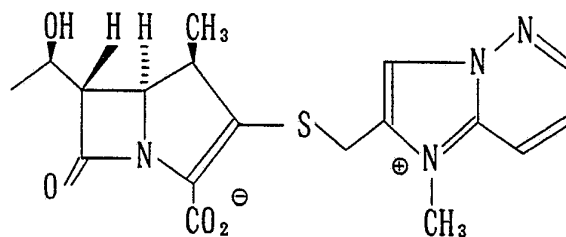
8.58 (1H, dd, $J_1 = 4.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$)

質量分析値 (FAB, Neg, m/z): 373 ($(M-1)^+$)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3456, 1750,

10 1622, 1402, 1352, 836, 702

実施例 14



20 実施例 13 の (1) で得られたパラメトキシベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [(イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 3 - イルメチル)チオ] カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラートを、実施例 4 と同様にして (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [(1-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 3 - イオ) メチルチオ] カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラートを合成した。

25 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

80

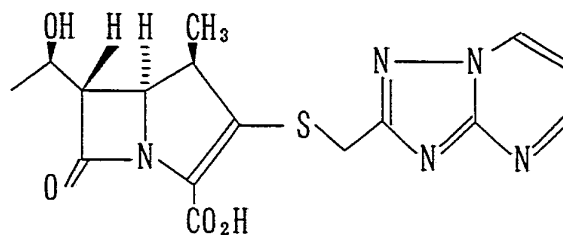
δ : 0.93 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 1.12 (3H, d, $J=6.3$ Hz),
 3.04 (1H, dd, $J_1=6.8$ Hz, $J_2=2.9$ Hz),
 3.16 (1H, m), 3.88 (1H, m),
 5 3.98 (1H, m), 4.10 (3H, s),
 4.34 (2H, ABq, $J=14.6$, $\Delta v=64.0$),
 5.11 (1H, broad s),
 7.97 (1H, dd, $J_1=9.3$ Hz, $J_2=4.4$ Hz),
 8.49 (1H, s),
 10 8.81 (1H, d, $J=9.3$ Hz),
 9.14 (1H, d, $J=4.4$ Hz),

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 389 ((M+1)⁺)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$; 3424, 1754, 1596,

15 1386, 808

実施例 15



(1) 3-メルカプトメチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン1.90 g (11.4 mmol) を用い、実施例1の
 (1)と同様に行ない、パラニトロベンジル(1R, 5S, 6S)
 25 -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-〔(1, 2, 4-
 トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-イル)メチルチオ〕

-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート4.91 gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

- 5 δ : 1.33 (3H, d, J=7.3 Hz),
 1.38 (3H, d, J=6.3 Hz),
 3.31 (1H, dd, J₁=2.4 Hz, J₂=6.4 Hz),
 4.07 (1H, dq),
 4.16, 4.40 (2H, ABq, J=14.7 Hz),
 10 4.2-4.4 (2H, m),
 5.20, 5.46 (2H, ABq, J=13.7 Hz),
 7.15 (1H, dd, J₁=3.9 Hz, J₂=6.8 Hz),
 7.62, 8.19 (4H, dd, J=9.0 Hz),
 8.75-8.85 (2H, m)

- 15 質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 511 ((M+1)⁺)
 (2) (1) で得られたパラニトロベンジル (1R, 5S, 6S)
 -6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2- [(1, 2, 4-
 トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) メチルチオ]
 -1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート500
 20 mgを用い、実施例1の(2)と同様に行ない、(1R, 5S,
 6S)-6- ((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2- [(1,
 2, 4-トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) メチル
 チオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸・ナト
 リウム塩139mgを得た。

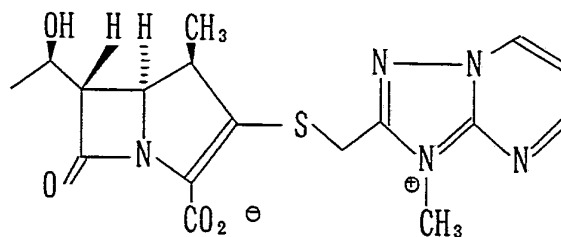
- 25 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

- δ : 1.17 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 1.18 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 3.22 (1H, d, $J_1=2.3$ Hz, $J_2=6.8$ Hz),
 3.85 (1H, dq), 3.95 (1H, dq),
 5 4.13 (1H, dd, $J_1=2.3$ Hz, $J_2=9.3$ Hz),
 4.27, 4.40 (2H, ABq, $J=14.0$ Hz),
 7.37 (1H, dd, $J_1=4.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz),
 8.88 (1H, dd),
 9.38 (1H, dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=7.0$ Hz)

10 質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 376 ((M+1)⁺)

実施例 16



実施例 15 の (1) で得たパラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート 505 mg を塩化メチレン 15 ml に溶解し、氷冷下メチルトリフルオロメタンスルホネート 0.34 ml を加え、そのまま 1 時間攪拌した。以下実施例 2 と同様に処理し、(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート 64 mg を

20

25

得た。

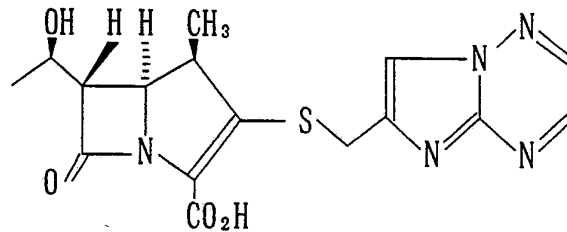
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (D₂O, TSP内部標準)

- 5 δ : 1.26 (3H, d, J=7.3 Hz),
 1.28 (3H, d, J=6.4 Hz),
 3.22 (1H, dd), 3.3-4.4 (3H, m),
 4.11 (3H, s),
 4.43, 4.62 (2H, ABq, J=15.6 Hz),
 7.91 (1H, dd, J₁=4.4 Hz, J₂=6.8 Hz),
 10 9.30 (1H, d, J=2.8 Hz),
 9.44 (1H, d, J=2.8 Hz)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 390 ((M+1)⁺)

実施例 17



- 20 (1) 2-アセチルチオメチルイミダゾ〔1, 2-b〕〔1, 2, 4〕トリアジンを用い実施例10の(1)と同様にしてパラメトキシベンジル(1R, 5S, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-[(イミダゾ〔1, 2-b〕〔1, 2, 4〕トリアジン-6-イルメチル)チオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラートを合成した。

25 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

- δ : 1.32 (3H, d, $J=7$ Hz),
 1.34 (3H, d, $J=6$ Hz),
 3.22 (1H, dd, $J_1=7$ Hz, $J_2=3$ Hz),
 3.91 (1H, m), 4.20 (2H, m),
 5 4.28 (2H, ABq, $J=14$ Hz, $\Delta\nu=27$ Hz),
 5.38 (2H, ABq, $J=13$ Hz, $\Delta\nu=26$ Hz),
 7.67 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.95 (1H, s),
 8.23 (2H, d, $J=8$ Hz),
 8.39 (1H, d, $J=2$ Hz),
 10 8.47 (1H, d, $J=2$ Hz)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 511 ((M+1)⁺)

- (2) (1) で得られたパラメトキシベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [(イミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルメチル) チオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラートを用い、実施例 3 の (2) と同様にして、(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(イミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルメチル) チオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸を合成した。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

- δ : 1.04 (3H, d, $J=6.7$ Hz),
 1.14 (3H, d, $J=6.8$ Hz),
 25 3.00 (1H, m), 3.20 (1H, m),
 3.88 (2H, m),

4.05 (2H, ABq, $J=14.7\text{ Hz}$, $\Delta\nu=70.2\text{ Hz}$),

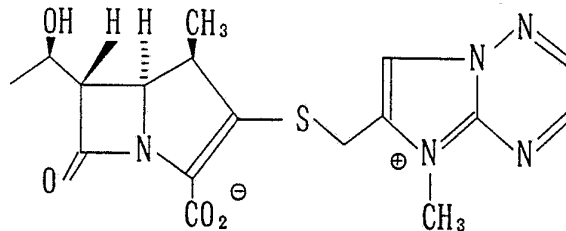
8.25 (1H, s),

8.53 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$),

8.62 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

5 質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 398 ((M+Na)⁺)

実施例 18



実施例 17 の (1) で得られるパラメトキシベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [(イミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルメチル) チオ] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラートを用い、実施例 4 と同様にして、ヨウ化メチルの代わりに、1 当量のメチルトリフルオロメタンスルホネートを用い、(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [(5 - メチルイミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イオ) メチル] チオ] カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラートを合成した。

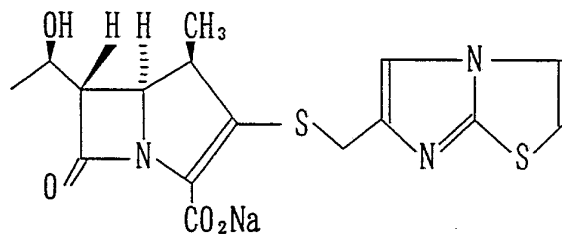
理化学的性状

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 389 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) ; 3428, 1754,

1598, 1396, 1290

実施例 19



(1) 5-(アセチルチオメチル)イミダゾ[2,1-b]チア
 ズール2.50gを用い、実施例10の(1)と同様に行ない、パラ
 ニトロベンジル(1R, 5S, 6S)-6-((1R)-1-ヒド
 10 ロキシエチル)-2-[(イミダゾ[2,1-b]チアズール-5
 -イル)メチルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カル
 ボキシラート2.50gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

15 δ : 1.30 (3H, d, $J=6.5$ Hz),
 1.36 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
 3.27 (1H, dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=6.3$ Hz),
 3.3-4.2 (3H, m),
 4.04, 4.16 (2H, ABq, $J=14.8$ Hz),
 20 5.22, 5.49 (2H, ABq, $J=13.8$ Hz),
 6.75 (1H, d, $J=4.4$ Hz),
 7.3-7.5 (1H, m), 7.37 (1H, s),
 7.64, 8.09 (4H, ABq, $J=8.8$ Hz)

(2) (1)で得られるパラニトロベンジル(1R, 5S, 6S)
 25 -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[(イミダゾ
 [2,1-b]チアズール-5-イル)メチルチオ]-1-メチル

カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート500mgを用いて
 実施例1の(2)と同様にして、(1R, 5S, 6S)-6-
 ((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[(イミダゾ[2, 1-
 5 チアゾール-5-イル)メチルチオ]-1-メチルカルバペ
 ン-2-エム-3-カルボン酸44mgを得た。

理化学的性状

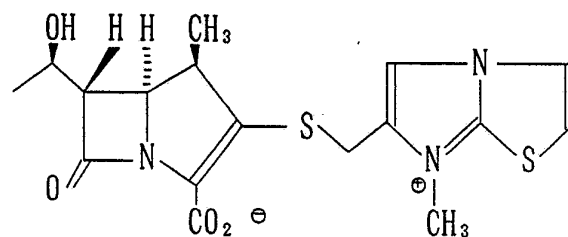
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.05 (3H, d, J=7.0 Hz),
 1.15 (3H, d, J=6.1 Hz),
 3.01 (1H, dd), 3.37 (1H, dq),
 3.7-4.0 (2H, m),
 3.83, 3.94 (2H, ABq, J=14.1 Hz),
 6.93 (1H, d), 7.22 (1H, d),
 7.46 (1H, s)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 380 ((M-2)⁺)

402 ((M+1)⁺)

実施例20



実施例9の(1)で得られるパラニトロベンジル(1R, 5S,
 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[(イミ
 ダゾ[2, 1-b]チアゾール-5-イル)メチルチオ]-1-メ
 チルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート500mgを用

い実施例2と同様に行ない、(1R, 5S, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[(6-メチル-イミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)メチルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート69mgを得た。

5 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 0.98 (3H, d, J=7.4 Hz),

1.12 (3H, d, J=6.4 Hz),

3.05 (1H, dd), 3.11 (1H, dq),

10 3.8-4.0 (2H, m), 3.94 (3H, s),

4.14, 4.32 (2H, ABq, J=1.4 Hz),

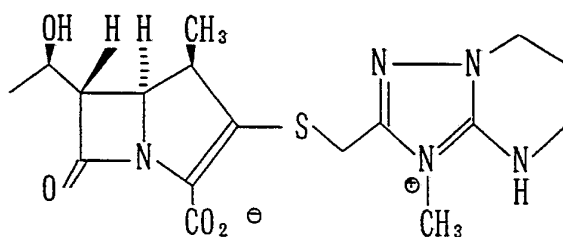
7.72 (1H, d, J=4.0 Hz),

8.14 (1H, s),

8.24 (1H, d, J=4.0 Hz)

15 質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 394 ((M+1)⁺)

実施例21



(1) 粗2-メルカプトメチル-8-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-トリフルオロメタンスルホン酸塩4.00gとジイソプロピルエチルアミン5.4mlを用い、実施例1の(1)と同様にして、パラニトロベンジル(1R, 5S, 6S)-6-((1R)

25

-1-ヒドロキシエチル)-2-[[(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピペラジン-2-イル〕メチルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート 734 mgを得た。

5 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 1.30 (3H, d, J=7.4 Hz),

1.35 (3H, d, J=6.4 Hz),

2.1-2.2 (2H, m),

10 3.25 (1H, dd, J=2.4 Hz, J=6.8 Hz),

3.73 (1H, dq), 3.9-4.0 (4H, m),

3.95, 4.13 (2H, ABq, d=14.1 Hz),

4.2-4.3 (2H, m),

5.23, 5.52 (2H, ABq, d=13.8 Hz),

15 6.64 (1H, s),

7.66, 8.21 (4H, ABq, d=8.8 Hz),

7.70, 8.23 (4H, ABq, d=8.8 Hz),

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 693((M+1)⁺)

(2) (1) で得られたパラニトロベンジル (1R, 5S, 6S)
 20 -6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[[(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピペラジン-2-イル〕メチルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラート 720 mgを用い実施例 2 と同様に行って、(1R, 5S, 6S)-6-((1R)
 25 -1-ヒドロキシエチル)-2-[(1-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-2-イル)メ

チルチオ}-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボキシラ
ート21mgを得た。

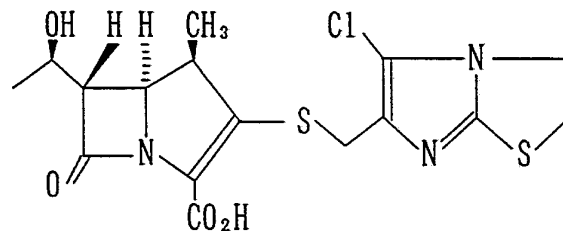
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

- 5 δ : 1.03 (3H, d, J=7.3 Hz),
 1.14 (3H, d, J=7.6 Hz),
 1.9-2.0 (2H, m), 3.07 (1H, dd),
 3.24 (1H, dq), 3.8-3.9 (6H, m),
 3.86, 3.99 (2H, ABq, J=14.8 Hz),
10 6.78 (1H, s)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 393 ((M+1)⁺)

実施例22



- (1) 6-クロロ-5-メルカプトメチル-2,3-ジヒドロイ
ミダゾ〔2,1-b〕チアゾールを用い、実施例1の(1)と同様
20 にして(1R, 5S, 6S)-2-[[[(6-クロロ-2,3-ジ
ヒドロイミダゾ〔2,1-b〕チアゾール-5-イル)メチル]チ
オ]-6-(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカル
バペン-2-エム-3-カルボン酸 パラニトロベンジルエステル
を合成した。

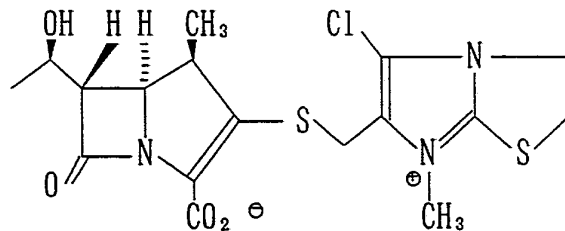
25 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

- δ : 1.26 (3H, d, $J=7$ Hz),
 1.36 (3H, d, $J=7$ Hz),
 3.30 (1H, m), 3.52 (1H, m),
 3.78 (2H, m),
 5 4.00 (2H, AB, $J=15$ Hz, $\Delta v=125$ Hz),
 4.25 (4H, m),
 5.35 (2H, AB, $J=14$ Hz, $\Delta v=111$ Hz),
 7.65 (2H, d, $J=9$ Hz),
 8.22 (2H, d, $J=9$ Hz),
 10 質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 551 ((M+1)⁺)
 (2) (1) で得られた (1R, 5S, 6S) - 2 - [[(6-クロロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] チアゾール-5-イル) メチル] チオ] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸 パラニトロ
 15 ベンジルエステルを用い、実施例1の(2)と同様にして (1R, 5S, 6S) - 2 - [[(6-クロロ-2, 3-ジヒドロ [2, 1-b] チアゾール-5-イル) メチル] チオ] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸を合成した。
 20 理化学的性状
 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)
 δ : 0.97 (3H, d, $J=7$ Hz),
 1.13 (3H, d, $J=7$ Hz),
 3.05 (2H, m), 3.86 (4H, m),
 25 4.25 (2H, m)
 質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 416 ((M+1)⁺)

438 ((M+Na)⁺)

実施例 23



10 実施例 22 の (1) で得られた (1R, 5S, 6S) - 2 -
 [[(6-クロロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] チア
 ゴール-5-イル) メチル] チオ] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロ
 キシエチル) - 1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸
 パラニトロベンジルエステルを用い、実施例 2 と同様に (1
 R, 5S, 6S) - 2 - [[(6-クロロ-7-メチル-2, 3-
 15 ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] チアゴール-5-イオ) メチル]
 チオ] - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチルカ
 ルバペン-2-エム-3-カルボキシラートを合成した。

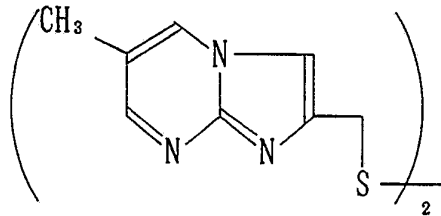
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

20 δ : 1.01 (3H, d, J=7 Hz),
 1.12 (3H, d, J=6 Hz),
 2.98 (1H, m), 3.11 (1H, m),
 3.61 (3H, s), 3.90 (2H, m),
 3.99 (2H, AB, J=15 Hz, $\Delta v=9.5$ Hz),
 4.13 (1H, m), 4.28 (1H, m),
 25 4.55 (1H, m), 4.67 (1H, m),
 4.99 (1H, s)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 430 ((M+1)⁺)

参考例 12



(1) 2-アミノ-4,6-ジヒドロキシ-5-メチルピリミジン
10.0 g (70.9 mmol) に、オキシ塩化リン 40 ml を加え20
分間加熱還流させた。それを氷にあけ析出した塩を濾取し、乾燥さ
10 せ粗 2-アミノ-4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン 9.109
g を得た。

元素分析値 C₅H₅N₃Cl₂

計算値 : C, 33.73 ; H, 2.83 ; N, 23.60 ; Cl, 39.83 ;

実測値 : C, 33.71 ; H, 2.77 ; N, 23.83 ; Cl, 39.54 ;

15 (2) 得られた 2-アミノ-4,6-ジクロロ-5-メチルピリミ
ジン 4.00 g (22.5 mmol) に、1,4-ジオキサン 140 ml
と、5% のパラジウム担持炭素 4.0 g, トリエチルアミン 6.4 ml
(45 mmol) を加え水素雰囲気下 7 時間室温で攪拌した。その
後セライト濾過を行った後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲ
20 ルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (9 : 1,
v/v) で溶出し、2-アミノ-5-メチルピリミジン 1.93 g を
得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

25 δ : 2.14 (3H, s), 4.95 (2H, broad s),
8.13 (2H, s)

質量分析値 (E I, m/z) : 109 (M⁺)

(3) 得られた2-アミノ-5-メチルピリミジン1.93g (17.7 mmol) にテトラヒドロフラン200mlと1,3-ジクロロアセトン8.90g (70.8 mmol) 加え、水を除きながら加熱還流を8時間行った。析出した塩を濾取した後、その塩に4N塩酸の酢酸エチル溶液を加え、20分間室温で攪拌した。その後、飽和の炭酸カリウム水溶液でpH9にあわせクロロホルムで抽出した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:1, v/v)で溶出し、2-クロロメチル-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン1.63gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 2.37 (3H, d, J=1Hz),
4.78 (2H, s), 7.52 (1H, s),
8.18 (1H, dd, J₁=2Hz, J₂=1Hz),
8.42 (1H, d, J=2Hz)

質量分析値 (E I, m/z) : 181 (M⁺)

(4) p-メトキシベンジルチオール(90%)2.16ml (13.5 mmol)と水素化ナトリウム(60%)744mg (17.9 mmol)をテトラヒドロフラン20mlに加え、0°Cで5分間攪拌した。そこに得られた2-クロロメチル-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン1.63g (8.97 mmol)をテトラヒドロフラン10mlに溶かして加え、30分間0°Cにて攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え中和した後にクロロホルムで抽出した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過

後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(19:1, v/v)で溶出し、2-(p-メトキシベンジルチオメチル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン2.51gを得た。

5 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 2.34 (3H, s), 3.78 (7H, m),
6.80 (2H, d, J=8.4 Hz),
7.26 (2H, d, J=8.4 Hz),
10 7.37 (1H, s), 8.14 (1H, s),
8.36 (1H, s)

質量分析値(FAB, Pos, m/z): 300((M+1)⁺)

(5) 得られた2-(p-メトキシベンジルチオメチル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン2.40g(8.02mmol)にアニソール10ml、トリフルオロ酢酸50ml、トリフルオロメタンスルホン酸1.42ml(16.0mmol)を0℃で加え2時間攪拌した。その後15℃以下に冷却したままトリフルオロ酢酸を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(4:1, v/v)で溶出し、目的分画を集め減圧濃縮後、
15 20 メタノールより再結晶を行った。析出した結晶を濾取し、乾燥させジ(2, 6-ジメチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-2-イル)ジスルフィド1.03gを得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

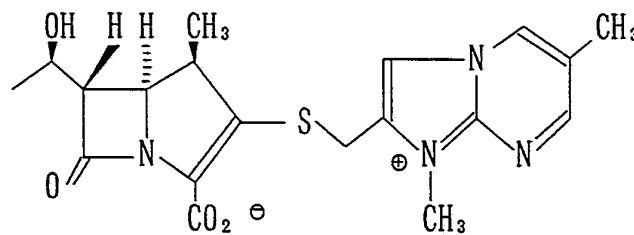
25 δ: 2.38 (6H, s), 4.18 (4H, s),
7.97 (2H, s),

8.69 (2H, d, J=2Hz),

8.95 (2H, d, J=2Hz)

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 357 ((M+1)⁺)

実施例 24



- 10 (1) (1R, 5S, 6S) - p-ニトロベンジル-2-(ジフェニルホスホリルオキシ) - 6 - [(1R) - ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート 3.38 g (5.69 mmol) にアセトニトリル 20 ml を加え、0℃にて
- 15 攪拌した。そこにジイソプロピルエチルアミン 1.99 ml (11.3 mmol) と、得られたジ(2,6-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)ジスルフィド 1.00 g (5.58 mmol) と、トリチルメルカプタン 3.08 g (11.2 mmol) を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応混合物を pH 7.00 のリン酸緩衝液にあ
- 20 け、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後に溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (9:1, v/v) で溶出し、パラメトキシベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1-ヒドロキシエチル) - 1-メチル-2-[(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリダジン-2-イルメチル)チオ]カルバペン-
- 25 2-エム-3-カルボキシラート 785 mg を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC 1₃, TMS内部標準)

	δ : 1.30 (3H, d, $J=7.3$ Hz),
	1.34 (3H, d, $J=6.4$ Hz),
	2.37 (3H, s),
5	3.27 (1H, dd, $J_1=6.8$ Hz, $J=2.4$ Hz),
	3.86 (1H, m),
	4.18 (1H, dd, $J_1=9.4$ Hz, $J=2.4$ Hz),
	4.21 (2H, ABq, $J=15.1$ Hz, $\Delta\nu=113.8$ Hz),
	4.25 (1H, m),
10	5.34 (2H, ABq, $J=14$ Hz, $\Delta\nu=111.3$ Hz),
	7.41 (1H, s),
	7.64 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
	8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz),
	8.20 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
15	8.41 (1H, d, $J=2.0$ Hz),

質量分析値 (FAB, Pos, m/z) : 524 ((M+1)⁺)

(2) 得られたパラメトキシベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2 - [(6 - メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリダジン - 2 - イルメチル) チオカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート 540 mg (1.03 mmol) に塩化メチレン 5 ml を加え、0°C にて攪拌した。そこにメチルトリフルオロメタンスルホネート 0.12 ml (1.08 mmol) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後に溶媒を減圧留去した。残渣に pH 7 のリン酸カリウム緩衝液 4 ml、テトラヒドロフラン 4 ml、炭素担持 20% 水酸化パラジウム 0.50 g を加え、室温常圧にて水素下 2 時間攪拌した。パラジウムを濾別し、テトラヒドロフランを

減圧留去した後、残った水溶液を酢酸エチルで洗浄後、ダイヤイオンHP-20に吸着させた水にて溶出し、目的分画を集めて減圧濃縮後、凍結乾燥して(1R, 5S, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[(1, 6-ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イオ)メチルチオ]カルバペン-2-エム-3-カルボキシラート98mgを得た。

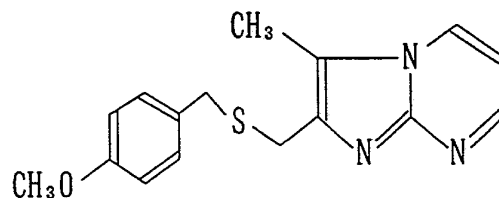
理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.03 (3H, d, J=6.8 Hz),
 1.12 (3H, d, J=5.9 Hz),
 2.44 (3H, s), 3.09 (1H, m),
 3.20 (1H, m), 3.88 (1H, m),
 3.98 (4H, s),
 4.35 (2H, ABq, J=15.1 Hz, $\Delta\nu=53.7\text{Hz}$),
 8.24 (1H, s), 8.98 (1H, s),
 9.18 (1H, s)

質量分析値 (FAB, m/z) : 403 (M⁺)

参考例13



(1) 2-ケトブチル酸ナトリウム塩50.8g (382mmol) をヘキサメチルホスホラアミド500mlに溶解し、そこにヨウ化エチル122mlを加え、室温で5時間攪拌した。5%塩酸水溶液

800 ml を加え、エーテル 300 ml で 3 回抽出した。エーテル溶液を水 200 ml で 2 回、飽和食塩水 150 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、エチル 2-ケトブチレート 45.7 g を得た。

5 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC 1₃, TMS 内部標準)

δ : 1.13 (3H, t, J=7.3 Hz),

1.37 (3H, t, J=7.1 Hz),

2.87 (3H, q, J=7.3 Hz),

10 4.32 (2H, q, J=7.1 Hz)

質量分析値 (EI, m/z) : 130 (M⁺)

(2) (1) で得られたエチル 2-ケトブチレート 45.6 g

(350 mmol) をエタノール 200 ml に溶解し、氷冷下で臭化水素酸 0.5 ml を加え、臭素 45 ml を滴下した。室温で 4 時間攪拌し、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム 400 ml 中へ注いだ。

15 析出した塩を濾去後、エタノールを減圧下で留去した。残った水溶液をクロロホルム 150 ml で 3 回抽出し、飽和食塩水 100 ml

で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサノン酢酸

20 エチル (9:1) で溶出した。溶媒を減圧下で留去して、エチル 3-ブロモ-2-ケトブチレート 54.8 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDC 1₃, TMS 内部標準)

δ : 1.39 (3H, t, J=7.3 Hz),

25 1.82 (3H, d, J=6.8 Hz),

4.39 (2H, q, J=7.3 Hz),

1 0 0

5.17 (1H, q, J=6.8 Hz)

質量分析値 (EI, m/z) : 209 (M⁺)301 ((M+2)⁺)

(3) (2) で得られたエチル 3-ブromo-2-ケトブチラート
 5 54.8 g をエタノール 300 ml に溶解し、2-アミノピリミジン
 24.9 g と炭酸水素ナトリウム 44.0 g を加え、6 時間還流下で攪
 拌した。不溶物を濾去後、溶媒を留去し、残渣にクロロホルム 400
 ml と水 300 ml を加え溶解した。有機層を分離し、水層をクロ
 ロホルム 100 ml で 2 回抽出した。有機層を集め、飽和食塩水
 10 150 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減
 圧下で留去し、残渣にエーテルを加え、析出した固体を濾取した。
 エーテルで洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、2-エトキシカルボニ
 ル-3-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 9.38 g を得た。
 理化学的性状

15 核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS 内部標準) δ : 1.46 (3H, t, J=7.3 Hz),

2.81 (3H, s),

4.48 (2H, q, J=7.3 Hz),

6.97 (1H, dd, J₁=4.1 Hz, J₂=7.1 Hz),20 8.28 (1H, dd, J₁=2.0 Hz, J₂=7.1 Hz),8.65 (1H, dd, J₁=2.0 Hz, J₂=4.1 Hz),

(4) (3) で得られた 2-エトキシカルボニル-3-メチルイミ
 ダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 5.46 g (26.6 mmol) を塩化
 メチレン 100 ml に溶解し、-20°C で 1N-水素化ジイソブチ
 ルアルミニウムのヘキサン溶液を 80 ml 滴下した。そのまま 30
 25 分間攪拌し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を滴下し、さら

に1時間攪拌した。析出した固体を濾去し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:1)で溶出して、2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン727mgを得た。

5 理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 2.38 (3H, s), 3.35 (2H, s),

6.89 (1H, dd, J₁ = 4.1 Hz, J₂ = 7.1 Hz),

8.17 (1H, dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 7.1 Hz),

10 8.48 (1H, dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 4.1 Hz),

質量分析値(EI, m/z): 163 (M⁺)

(5) (4)で得られたエチル 2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン727mg (4.46mmol)を塩化チオニル20mlに溶解し、50°Cで30分間攪拌した。塩化チオニルを減圧下留去して、粗2-クロロメチル-3-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン塩酸塩0.85gを得た。

15

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 2.62 (3H, s), 5.14 (2H, s),

20 7.64-7.73 (1H, m), 9.00-9.27 (2H, m)

質量分析値(EI, m/z): 181 (M⁺)

(6) (5)で得られた粗2-クロロメチル-3-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン塩酸塩370mgをジメチルホルムアミド5mlに溶解し、4-メトキシ- α -トルエンチオール0.38ml、トリエチルアミン0.32mlと炭酸カリウム0.48gを順次加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリ

25

カゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20 : 1) で溶出し、2-[(4-メトキシベンジル)チオメチル]-3-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン 320 mg を得た。

理化学的性状

5 核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ : 2.38 (3H, s), 3.76 (5H, s),

3.81 (2H, s),

6.80, 7.11 (4H, ABq, J=8.6 Hz),

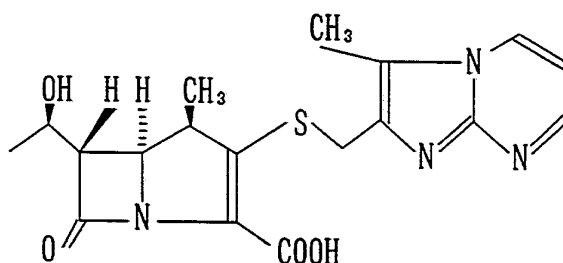
6.84 (1H, dd, J₁=4.1 Hz, J₂=7.1 Hz),

10 8.12 (1H, dd, J₁=2.0 Hz, J₂=7.1 Hz),

8.50 (1H, dd, J₁=2.0 Hz, J₂=4.1 Hz)

質量分析値 (FAB, Pos, m/s) : 300 ((M+1)⁺)

実施例 25



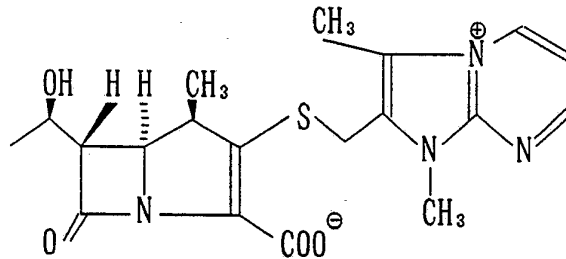
20 (1) 参考例 13 (6) で得られた 2-[(4-メトキシベンジル)チオメチル]-3-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジンを参考例 7 (4) と同様に処理し、2-メルカプトメチル-3-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジンを得る。

25 (2) 2-メルカプトメチル-3-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジンを用い、実施例 3 (1) と同様に処理して、パラニトロベンジル (1R, 5S, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシ

エチル) - 2 - [(3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン-2-エム-カルボキシラートを得る。

(3) (2) の化合物を実施例 3 (2) と同様に処理して、(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン-2-エム-カルボン酸を得る。

実施例 26



実施例 25 (2) のパラニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(3-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン-2-エム-カルボキシラートを用い、実施例 4 と同様に処理して、(1R, 5S, 6S) - 6 - ((1R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - [(1, 3-ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イオ)メチルチオ] - 1 - メチルカルバペン-2-エム-カルボキシラートを得る。

処方例

1 0 4

(錠剤)

	本発明化合物	2 5 0 m g
	乳糖	5 2 m g
	結晶セルロース	3 5 m g
5	ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g
	ステアリン酸マグネシウム	3 m g
		<hr/>
		1 錠 : 3 5 0 m g

上記成分を混合し、常法により打錠して錠剤とした後、必要に応じて常法により糖衣もしくはフィルムコーティングを施して糖衣もしくはフィルムコーティング錠とする。

10

(カプセル剤)

	本発明化合物	2 5 0 m g
	トウモロコシデンプン	3 3 m g
	ステアリン酸マグネシウム	2 m g
		<hr/>
15	1 カプセル : 2 8 5 m g	

上記の成分を混合し、これを通常の硬ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤とする。

(ドライシロップ剤)

	本発明化合物	2 0 0 m g
20	白糖	7 9 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
	香料	5 m g
		<hr/>
		計 : 1 0 0 0 m g

上記の成分を混合してドライシロップ剤とする。

25

(凍結乾燥)

本発明化合物 1 0 g に注射用水適量を加え、用量 1 0 0 m l とし、

メンブランフィルター濾過する。

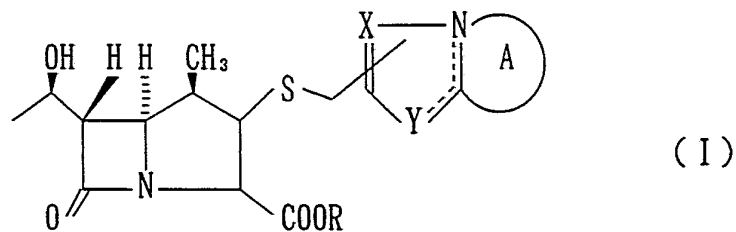
1 バイアル中に水溶液2.5 ml (本発明化合物250 mgを含有する)を充填し、凍結乾燥する。用時、注射用水約2~4 mlを添加して注射剤とする。

5 (粉末充填)

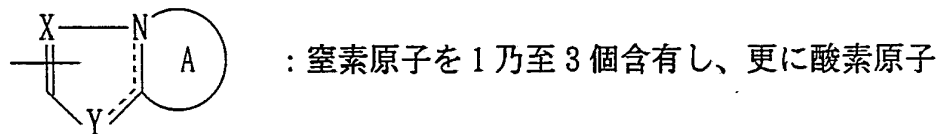
1 バイアルに無菌下された本発明化合物250 mgを粉末のまま充填する。用時、注射用水約2~4 mlを添加して注射剤とする。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるカルバペネム誘導体、その薬学的に許容される塩、その薬学的に許容される溶媒和物、その薬学的に許容される水和物



(式中の基は以下の意味を有する。)

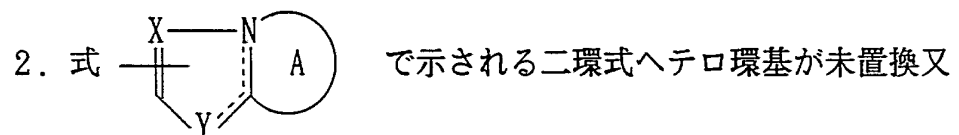


又は硫黄原子を1個含有していてもよい飽和又は不飽和の5乃至6員複素環 (A環) と縮合した置換又は未置換の二環式ヘテロ環基

X, Y : 同一又は異なって窒素原子又は式 $-CH=$ で示される基

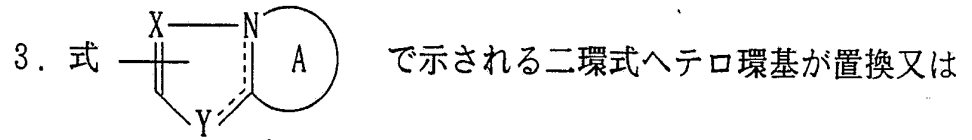
破線 : 破線部分のいずれか一方は単結合を、他方は、二重結合を意味する。

R : 水素原子、陰電荷又はエステル残基)

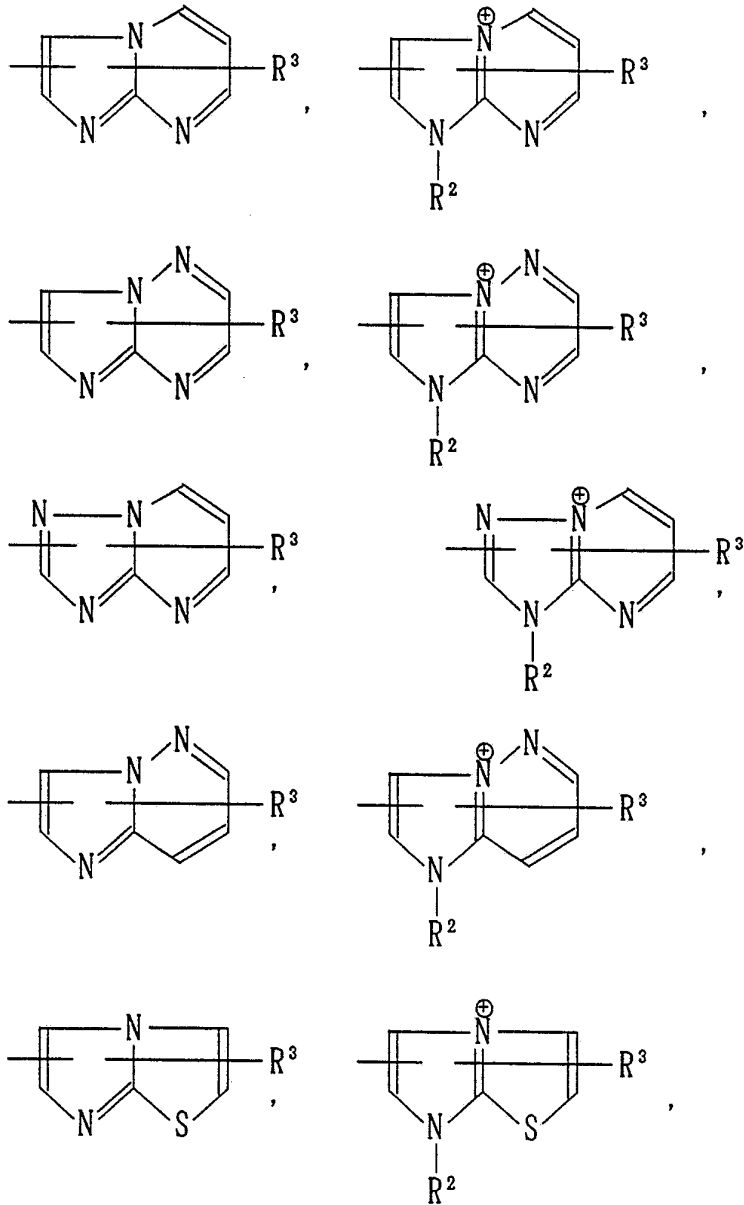


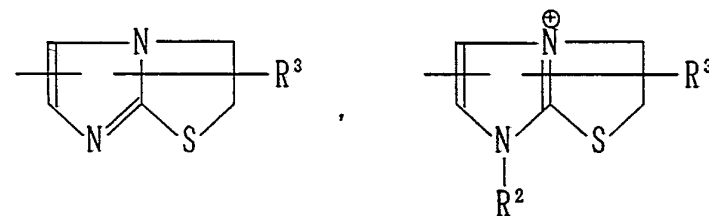
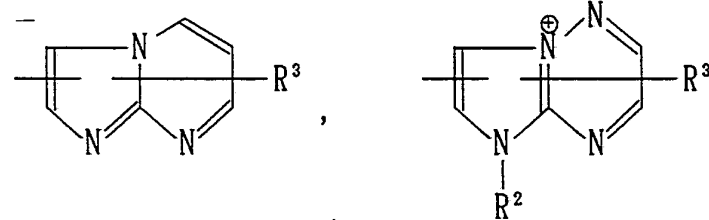
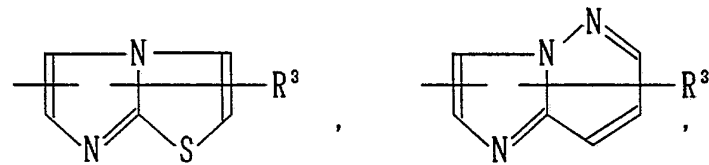
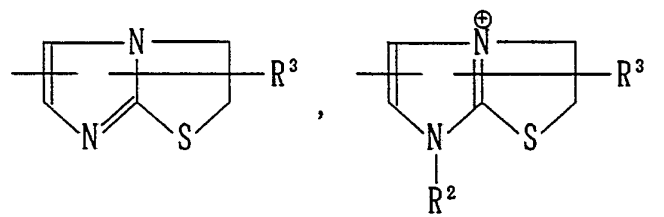
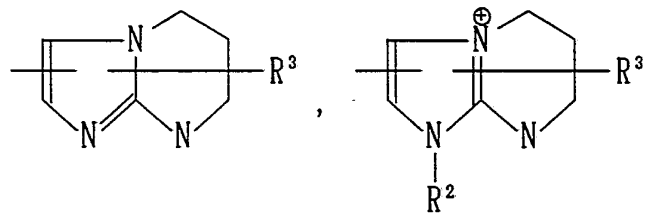
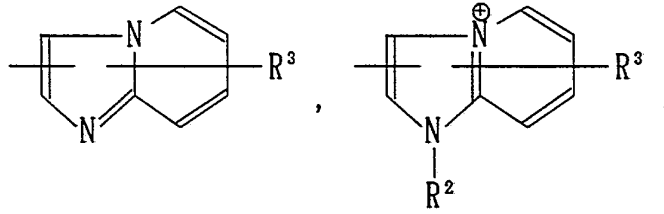
は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アシル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、又はトリハロゲノメチル基で置換された基で

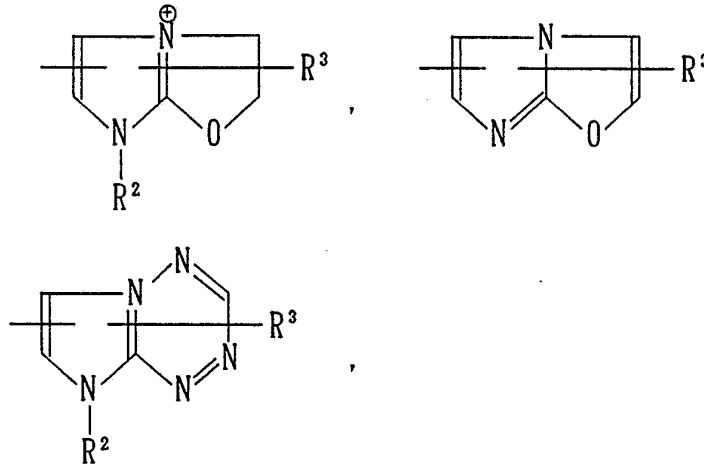
ある請求の範囲第1項記載の化合物。



未置換の下記式で示される基である請求の範囲第1項記載の化合物。



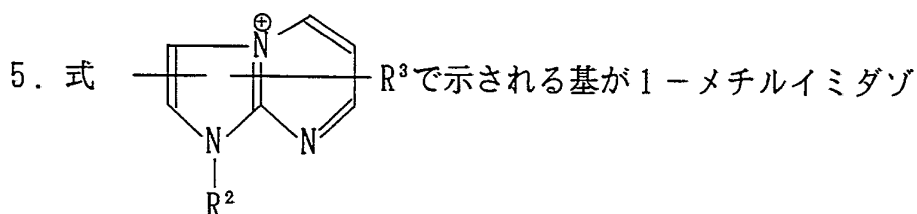
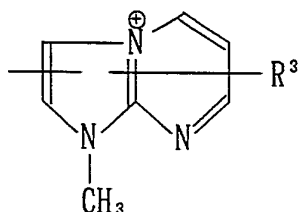




(式中、 R^2 は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アシル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、カルバモイル基、又は低級アルキルカルバモイル基を、 R^3 は非存在又は、1個乃至複数個の、同一又は異なって低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、水酸基、アシル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、又はトリハロゲノメチル基から選択される置換基を意味する。以下同様)

4. 式 で示される二環式ヘテロ環基が下記式で

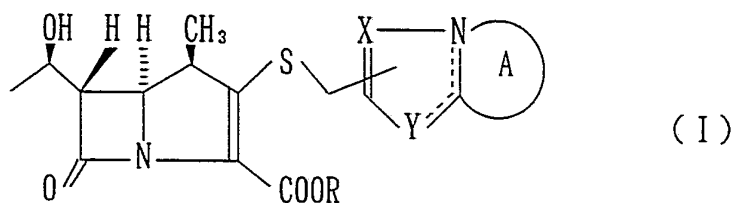
示される基である請求の範囲第3項記載の化合物



〔1, 2-a〕ピリミジン-2-イル基である請求の範囲第4項記載の化合物。

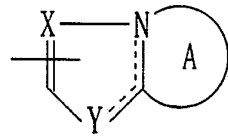
6. (1R, 5S, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-[(1-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-2-イル)メチルチオ]-1-メチルカルバペン-2-エムカルボキシラートである請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 下記一般式(I)で示されるカルバペネム誘導体、その薬学的に許容される塩、その薬学的に許容される溶媒和物、その薬学的に許容される水和物



(式中の基は以下の意味を有する。)

1 1 1



環：窒素原子を1乃至3個含有し、更に酸素原子

又は硫黄原子を1個含有していてもよい飽和又は不飽和の5乃至6員複素環（A環）と縮合した置換又は未置換の二環式テロ環基

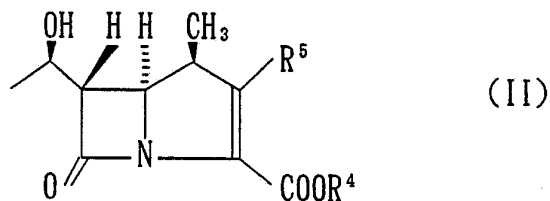
X, Y : 同一又は異なって窒素原子又は式 $-CH=$ で示される基

破線 : 破線部分のいずれか一方は単結合を、他方は二重結合を意味する。

R : 水素原子、陰電荷又はエステル残基 以下同様)

を製造する方法において、

a) 一般式 (II)



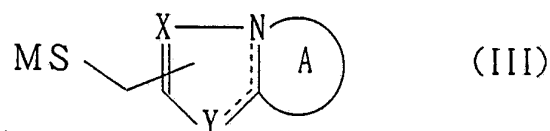
(II)

(式中、 R^4 は、カルボキシル基の保護基を、 R^5 は式

$-OPO(OPh)_2$ で示される基又は $-S^{\overset{O}{\uparrow}}Ph$ で示される基を意味する。以下同様)

で示される化合物に、

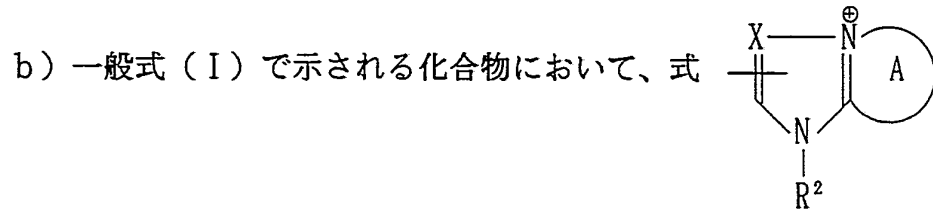
一般式 (III)



(III)

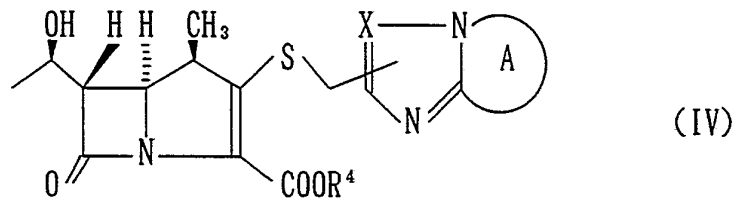
(式中、Mは水素原子又はアルカリ金属を意味する。以下同様)

で示される化合物を反応させ、保護基を除去したのち、所望により更に、常法によりエステル化するか、造塩反応に付するか、あるいは、



(式中、 R^2 は、低級アルキニル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アシル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、カルバモイル基、又は低級アルキルカルバモイル基を意味する。

以下同様) の場合、一般式 (IV)



で示される化合物に一般式 (V)

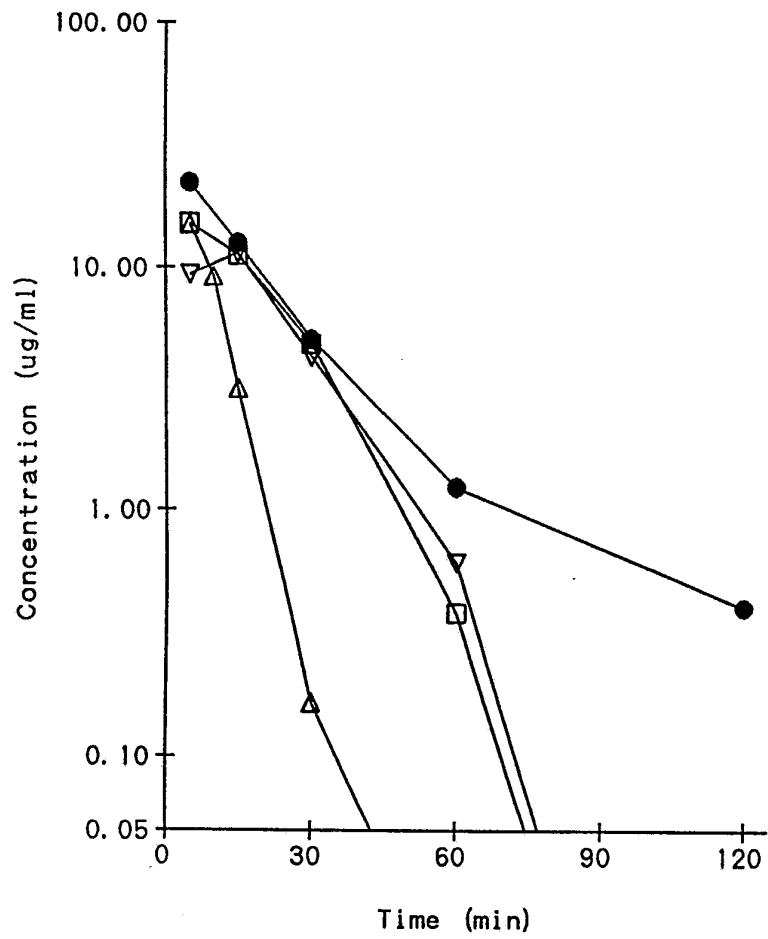


(式中、Zはハロゲン原子を意味する。以下同様) で示される化合物を反応させ、保護基を除去したのち、所望により更に、常法によりエステル化するか、造塩反応に付することからなる方法。

8. 請求の範囲第1項記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その薬学的に許容される溶媒和物、又はその薬学的に許容される水和物を有効成分とする抗菌剤。

9. 請求の範囲第1項記載の化合物、その薬学的に許容される塩、その薬学的に許容される溶媒和物、又はその薬学的に許容される水和物と製薬上許容される担体とからなる医薬組成物。

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ C07D519/00, A61K31/41 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 C07D519/00, A61K31/41 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.
A	JP, A, 1-25779 (Lederle Japan, Ltd.), January 27, 1989 (27. 01. 89), & EP, A, 289801 & DE, C, 3860977	1-9
A	JP, A, 60-104088 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), June 8, 1985 (08. 06. 85), & EP, A, 126587 & US, A, 4933333 & US, A, 4943569	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search May 10, 1993 (10. 05. 93)		Date of mailing of the international search report June 1, 1993 (01. 06. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07D519/00, A61K31/41		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07D519/00, A61K31/41		
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		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
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
A	JP, A, 1-25779 (日本レダリー株式会社) 27. 1月. 1989 (27. 01. 89) &EP, A, 289801 & DE, C, 3860977	1-9
A	JP, A, 60-104088 (住友製薬株式会社) 8. 6月. 1985 (08. 06. 85) &EP, A, 126587 & US, A, 4933333 &US, A, 4943569	1-9
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <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	国際調査報告の発送日	
10. 05. 93	01.06.93	
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) 鶴見秀紀	4 C 8 4 1 5
	電話番号 03-3581-1101 内線	3 4 5 2