

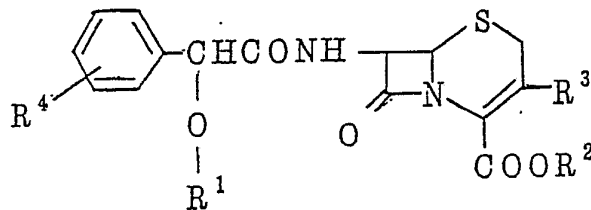


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類³ C07D501/32, 501/36 A61K 31/545</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 84/ 01949 (43) 国際公開日 1984年5月24日 (24. 05. 84)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP82/00437 (22) 国際出願日 1982年11月10日 (10. 11. 82) (71) 出願人 京都薬品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒604 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者 掛谷宣治 (KAKEYA, Nobuharu) 〒617 京都府長岡京市高台3丁目10番地の16 Kyoto, (JP) 西沢 進 (NISHIZAWA, Susumu) 〒617 京都府京都市伏見区横大路下三栖山殿1番地 Kyoto, (JP) 田巻 聡 (TAMAKI, Satoshi) 〒524 滋賀県守山市小島町1665の24 Shiga, (JP) 北尾和彦 (KITAO, Kazuhiko) 〒606 京都府京都市左京区松ヶ崎三反長町12番地 Kyoto, (JP) (74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市東区平野町4丁目53番地3 ニューライフ平野町内 Osaka, (JP) (81) 指定国 MC. 添付公開書類 国際調査報告書</p>		

(54) Title: CEPHALOSPORIN DERIVATIVES, PROCESS AND THEIR PREPARATION, AND PROPHYLACTIC AND TREATING AGENT AGAINST BACTERIAL INFECTION

(54) 発明の名称 セファロスポリン誘導体、その製造方法及び細菌感染予防・治療剤

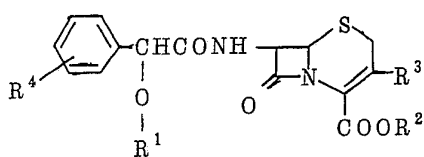


(57) Abstract

Cephalosporin derivatives represented by the general formula (I), wherein R¹ represents an α-, β- or γ-amino acid residue (bonded through an ester bond) whose amino group is optionally substituted by a lower alkyl group, R² represents a 1-alkanoyl-oxyalkyl group, a 1-alkoxycarbonyloxyalkyl group, a phthalidyl group or a 5-methyl-1, 3-dioxolen-2-on-4-ylmethyl group, R³ represents a carbamoyloxymethyl group optionally substituted by a lower alkyl group, or a heterocyclic thiomethyl group optionally substituted by a suitable substituent, and R⁴ represents a hydrogen atom or a hydroxy group, and non-toxic salts thereof are rapidly absorbed in blood by oral administration to exhibit an excellent antibacterial effect, thus useful as an oral prophylactic and treating agent against bacterial infection.

(57) 要約

1. 一般式



〔式中、R¹はアミノ基に低級アルキル基が置換されていてもよいα、β又はγ-アミノ酸残基(エステル結合)を、R²は1-アルカノイルオキシアルキル基、1-アルコキシカルボニルオキシアルキル基、フタリジル基又は5-メチル-1,3-ジオキサソレン-2-オン-4-イルメチル基を、R³は低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイルオキシメチル基又は適当な置換基で置換されていてもよい複素環チオメチル基を、R⁴は水素原子またはヒドロキシ基を示す〕で表わされるセファロスポリン誘導体

およびその非毒性塩は経口投与によって速やかに血中へ吸収されてすぐれた抗菌作用を発揮し、経口投与用の細菌感染予防・治療剤として使用される。

情報としての用途のみ

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

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

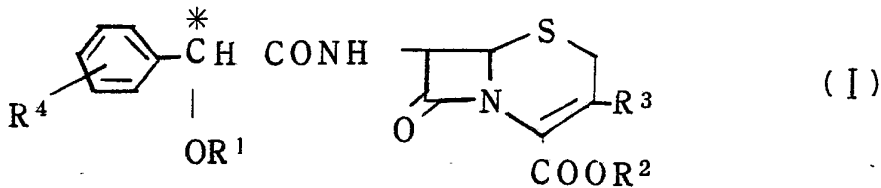
1

明 細 書

セファロスポリン誘導体、その製造法及び細菌感染予防・治療剤

技術分野及び発明の開示

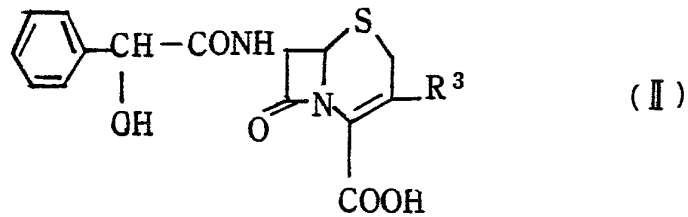
5 本発明は、一般式



〔式中、R¹ はアミノ基に低級アルキル基が置換されてい
 10 てもよいα、β又はγ-アミノ酸残基（エステル結合）
 を、R² は1-アルカノイルオキシアルキル基、1-アル
 コキシカルボニルオキシアルキル基、フタリジル基又は
 5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イ
 ルメチル基を、R³ は低級アルキル基で置換されてい
 15 もよいカルバモイルオキシメチル基又は適当な置換基で
 置換されていてもよい複素環チオメチル基を、R⁴ は水素
 原子またはヒドロキシ基を示す。〕で表わされるセフ
 アロスポリン誘導体又はその非毒性塩、その製造法なら
 びにそれを有効成分とする細菌感染予防・治療剤に關す
 20 る。

本発明者らは、経口投与可能なセファロスポリン誘導
 体を得るべく種々研究を重ねてきた結果、前記の新規セ
 ファロスポリン誘導体(I)が消化管からの吸収性にすぐれ、
 かつ吸収後、速やかに生体内酵素によつてセフェム環の
 25 4位のカルボン酸エステル部分と7位側鎖のα位のアミ

ノ酸エステル部分が加水分解されてセファロスポリン誘導体(I)に対応する一般式



(式中、R³は前記と同意義)で表わされる非エステル体に変換されること、即ちセファロスポリン誘導体(I)を経口投与することによつて、すぐれた抗菌活性を有する非

10 エステル体の高い血中濃度が得られ、しかもこの高血中濃度が長時間持続すること、さらに、セファロスポリン誘導体(I)をその酸付加塩となすことによつて吸収効率を

15 良くすると同時に、セファロスポリン誘導体(I)の安定化、単離操作ならびに経口投与製剤の製剤化を容易にできること、さらに有機酸の存在下にセファロスポリン誘導体(I)を経口投与すれば、セファロスポリン誘導体(I)の消化管内での溶解性が著しく高まり、セファロスポリン誘導体(I)の吸収性が一層高まることを見出すと共にセファロス

20 完成するに至つた。

従つて、本発明の第1の目的は経口投与可能で、かつ高い抗菌活性を有する新規セファロスポリン誘導体を提供することである。

本発明の第2の目的は上記セファロスポリン誘導体の

25 製造方法を提供することである。

本発明の第3の目的は、経口投与用の細菌感染症予防・治療剤を提供することである。

一般式(I)における R^1 に関して、アミノ酸残基は隣接する酸素原子と共にエステル結合を形成しているものであり、 α 、 β 又は γ -アミノ酸残基である。当該アミノ酸残基はそのアミノ基が低級アルキル、たとえばメチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、ブチルなどの炭素数1~4の低級アルキル基で置換されていてもよい。またかかるアミノ酸残基は、D体、L体及びDL体のいずれでもよく、さらには2個以上のアミノ酸がペプチドを形成しているものであつてもよい。かかるアミノ酸残基としては、たとえば次の様なものが例示される。

中性アミノ酸残基：

脂肪族アミノ酸残基〔グリシル、アラニル、バシル、ロイシル、イソロイシルなど〕、オキシアミノ酸残基〔セリル、スレオニルなど〕、含硫アミノ酸残基〔システイニル、シスチニル、メチオニルなど〕、アミドアミノ酸残基〔アスパラギニル、グルタミニルなど〕、芳香族アミノ酸残基〔フェニルアラニル、チロシル、トリプトファンなど〕

酸性アミノ酸残基：

アスパルチル、グルタミルなど

塩基性アミノ酸残基：

ヒスチジル、リジル、アルギニルなど

イミノ酸残基：



プロリル、オキシプロリルなど

α -アミノ酸以外のアミノ酸残基：

β -アラニル、 γ -アミノブチリルなど

N-置換アミノ酸残基：

5 サルコシル、N,N-ジメチルグリシルなど

ペプチド残基：

グリシルグリシル

一般式(I)における R^2 に関して1-アルカノイルオキシアルキル基におけるアルカノイル部分の炭素数は1~10、
 10 好ましくは1~7であり、アルキル部分の炭素数は1~3、好ましくは1~2である。かかる基としては、たとえばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、
 iso-プロピオニルオキシメチル、n-ブチリルオキシメチル、iso-ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシ
 15 シメチル、n-バレリルオキシメチル、2-メチルブチリルオキシメチル、iso-バレリルオキシメチル、n-ヘキサノイルオキシメチル、3-メチルバレリルオキシメチル、ネオヘキサノイルオキシメチル、2-メチルヘキサノイルオキシメチル、2,2-ジメチルブチリルオキシ
 20 シメチル、ジエチルアセトキシメチル、ジプロピルアセトキシメチル、2,2-ジメチルバレリルオキシメチル、ネオヘプタノイルオキシメチル、シクロヘキサノイルオキシメチル、シクロヘキシルアセトキシメチル、1-アセトキシエチル、1-n-プロピオニルオキシエチル、
 25 1-n-ブチリルオキシエチル、1-iso-ブチリルオ

キシエチル、1-n-バレリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-iso-バレリルオキシエチル、1-n-ヘキサノイルオキシエチル、1-シクロヘキサイルオキシエチルなどがあげられる。

- 5 R²で示されるアルコキシカルボニルオキシアルキル基におけるアルコキシ部分の炭素数は1~10、好ましくは1~7で、アルキル部分の炭素数は1~3、好ましくは2である。かかる基としては、たとえば1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチル、1-n-プロポキシカルボニルオキシエチル、1-iso-プロポキシカルボニルオキシエチル、1-n-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-tert-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、1-ヘキシルオキシカルボニルオキシエチルなどがあげられる。
- 10
- 15

好ましいR²としては、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、n-ブチリルオキシメチル、iso-バレリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-iso-ブチリルオキシエチル、1-n-バレリルオキシエチル、1-iso-バレリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、フタリジル、1-エトキシカルボニルオキシエチルおよび5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチルがあげられる。

20

25 R³にて示される低級アルキル基で置換されていてもよ



いカルバモイルオキシメチル基における低級アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチルなどの炭素数1~4のものがあげられる。

- 5 R^3 にて示される、適当な置換基で置換されていてもよい複素環チオメチル基における複素環部分とは、飽和もしくは不飽和の、単環もしくは多環の、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を1個以上含む複素環を意味するものであり、たとえば、ピロリル、ピロリ
- 10 ニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルもしくはそのN-オキサイド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル(1H-テトラゾリル、
- 15 2H-テトラゾリルなど)などの窒素含有不飽和単環複素環、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル等の窒素含有飽和単環複素環、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾト
- 20 リアゾリルなどの窒素含有不飽和縮合複素環、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル(1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリルなど)などの酸素および窒素含有不飽和単環複素環、モルホリニルのような酸素および窒
- 25 素含有飽和単環複素環、ベンズオキサゾリル、ベンズオ

キサジアゾリル等の酸素および窒素含有不飽和縮合複素環、チアゾリル、チアジアゾリル（1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル等）等の硫黄および窒素含有不飽和単環複素環、チアゾリジニルの様な硫黄および窒素含有飽和単環複素環、チエニルのような硫黄含有不飽和単環複素環、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル等の硫黄および窒素含有不飽和縮合複素環等があげられ、これらの複素環は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル等のアルキル基、特に炭素数1~6（就中、炭素数1~4）の直鎖状又は分岐状アルキル、炭素数5~6の環状アルキル基、ビニル、アリル、ブテニル等のアルケニル基、フェニル、トリル等のアリール基、塩素、臭素、沃素、弗素を含むハロゲン、アミノ基等の適当な置換基を1個以上有していてもよい。

R³の特に好ましい具体例としてはカルバモイルオキシメチル、（1,2,3-トリアゾール-5-イル）チオメチル、（1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）チオメチル、（1,3,4-チアジアゾール-2-イル）チオメチル、（5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）チオメチル、（1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル）チオメチル、（2,5-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-as-トリアジン-3-イル）

チオメチルなどがあげられる。

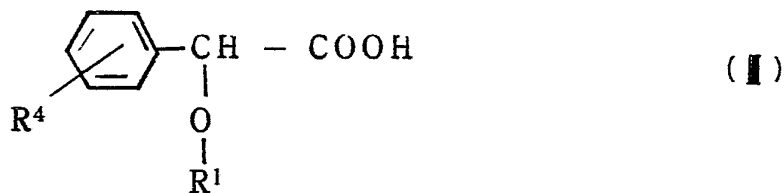
セファロスポリン誘導体(I)は、そのアミノ酸残基において酸付加塩を形成していることが好ましく、かかる酸付加塩を形成するための酸としては、アミノ酸残基部分と塩を形成し得、かつ医薬上許容される酸であれば特に制限はない。かかる酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸などの鉱酸、シユウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸が例示される。

10 セファロスポリン誘導体(I)としては、一般式(I)において*印を付した炭素原子におけるD体であることが好ましい。

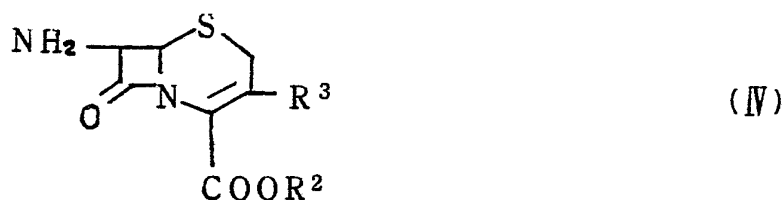
本発明のセファロスポリン誘導体(I)は、たとえば次の様にして製造される。

15 (製法 1)

一般式



20 (式中、R¹及びR⁴は前記と同意義)で表わされる化合物と一般式



(式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記と同意義)で表わされる化合物とを反応させる方法。

化合物(II)は遊離カルボン酸のまま、あるいはその反応性誘導体として本反応に用いられる。すなわち、遊離酸
5 あるいは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、トリメチルアミン、ピリジン等の塩としてあるいはその酸ハライド(酸クロライド、酸ブロマイド等)、酸無水物、混合酸無水物〔置換リン酸(ジアルキルリン酸など)、アルキル炭酸(モノエチル炭酸など)など〕、活性アミド
10 (イミダゾール等とのアミド)、エステル(シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステルなど)等の反応性誘導体として当該アシル化反応に供される。

化合物(III)を遊離酸または塩の状態で使用する場合、適当な縮合剤を用いることが好ましく、縮合剤としては、
15 たとえば N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドのような N, N' -ジ置換カルボジイミド類、 N, N' -カルボニルジイミダゾール、 N, N' -チオニルジイミダゾールのようなアゾライド化合物などの脱水剤などが用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸の
20 反応性誘導体を経て進行すると考えられる。

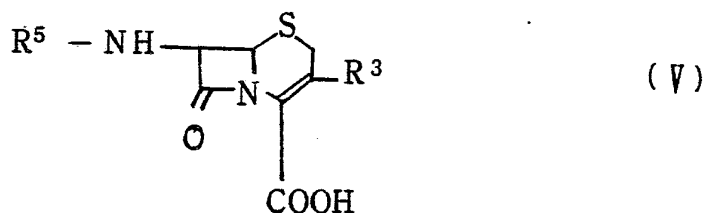
本反応において化合物(III)中の R^1 で示されるアミノ酸残基のアミノ基が一級又は二級の場合、これをたとえば2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル基、 t -ブトキシカル
25 ボニル基(以下、BOCともいう)、クロロアセチル基、

トリチル基などのアミノ基の保護基で保護しておくことが好ましい。

本反応は、通常不活性溶媒中で行われる。溶媒としては、具体的には、水、アセトン、ジオキサソラン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの有機溶媒、およびこれらの混合物があげられる。

本反応は、好ましくは室温または冷却下（ $-20^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ ）にて行われる。

化合物(IV)は、たとえば一般式



(式中、 R^5 は水素またはアミノ基の保護基を示す。) で表わされる化合物と一般式



(式中、 R^2 は前記と同意義、Xは"カルボキシ基(その反応性基)と反応性の基"を示す。) で表わされる化合物とを反応させることによつて製造される。

一般式(V)の R^5 に関して、アミノ基の保護基としては、自体既知のアミノ基の保護基、たとえば、ベンジルカルボニル、2-チエニルアセチル、2-フリルアセチル、D-5-アミノ-5-カルボキシバレリル、トリチル、フタルイミドなどがあげられる。

一般式(VI)に関してXで表わされる"カルボキシル基(その反応性基)と反応性の基"としては、たとえばハロゲン(ブロム、クロル、ヨードなど)、アルキルスルホニルオキシ(メタンサルホニルオキシなど)、アリールサルホニルオキシ(5 p-トルエンサルホニルオキシなど)があげられる。

本反応に関して、化合物(V)はその反応性誘導体(たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩など)として反応に供することが好10 ましい。

本反応は Δ^2 -異性体の副生を避けるため、冷却下に行うことが好ましく、又当該反応は反応を阻害しない溶媒(たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチレントリアミドホスフェート、アセトン、アセトニトリルなど)の存在下に容易に進行させる15 ことができる。

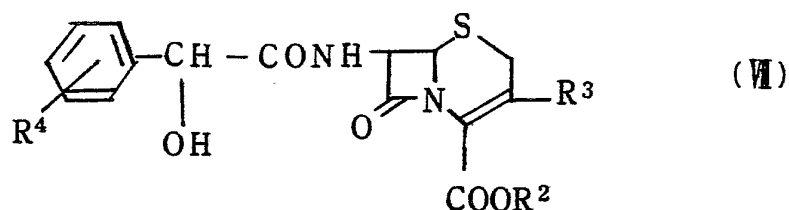
本反応において、一般式(V)中の R_5 はアミノ基の保護基であることが好ましく、この場合、化合物(V)と化合物(VI)との反応によつて、一般式(IV)において7位のアミノ基が20 保護された化合物(IV)が得られるが、保護基は自体既知の保護基の脱離手段にて脱離することができる。

当該保護基の脱離手段としては、具体的には、ベンジルカルボニル、2-チエニルアセチル、2-フリルアセチル、D-5-アミノ-5-カルボキシバレリルなどの25 脱離には、たとえば五塩化リンによるイミノクロル化を

経てメタノールで分解する方法などが、トリチルなどの脱離には、たとえば酸（たとえばギ酸、トリフルオロ酢酸）により処理する方法などが、フタルイミドなどの脱離には、たとえばヒドラジンをを用いるインゲマンズ法などがあげられる。

(方法 2)

一般式



10

(式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記と同意義)で表わされる化合物と一般式



(式中、 R^1 は前記と同意義)で表わされる化合物と反応させる方法。

化合物(VI)は遊離カルボン酸のまま、あるいはその反応性誘導体として本反応に供せられる。すなわち、遊離酸あるいは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、トリメチルアミン、ピリジン等の塩としてあるいはその酸ハライド(酸クロライド、酸ブロマイド等)、酸無水物、混合酸無水物〔置換リン酸(ジアルキルリン酸など)、アルキル炭酸(モノエチル炭酸など)など〕、活性アミド(イミダゾール等とのアミド)、エステル(シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステルなど)等の反応性誘導体としてアシル化反応に供される。

25

化合物(Ⅳ)を遊離酸または塩の状態で使用する場合、適当な縮合剤を用いることが好ましく、縮合剤としては、たとえばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなN,N'-置換カルボジイミド類、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-チオニルジイミダゾールのようなアゾライド化合物などの脱水剤などが用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。本反応において触媒として4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基を用いることが好ましい。

本反応において化合物(Ⅳ)中のアミノ基が一級又は二級のときは、このアミノ基を、たとえば2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、クロロアセチル基、トリチル基などのアミノ基の保護基で保護しておくことが好ましい。

本反応は、通常不活性溶媒中で行われる。溶媒としては、具体的には、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの有機溶媒、およびこれらの混合物があげられる。

化合物(Ⅳ)は、化合物(Ⅱ)を化合物(Ⅵ)と反応させることによつて製造される。

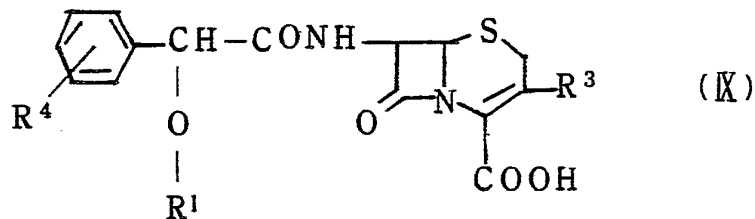
本反応に関して、化合物(Ⅳ)はその反応性誘導体(たと

例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩など)として反応に供することが好ましい。

- 5 本反応は Δ^2 -異性体の副生を避けるため、冷却下に行うことが好ましく、又当該反応は反応を阻害しない溶媒(たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチレントリアミドホスフェート、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドなど)の存在下に容易に進行させることができる。

(方法3)

一般式



(式中、 R^1 、 R^3 及び R^4 は前記と同意義)で表わされる化合物と化合物(VI)とを反応させる方法。

- 20 本反応に関して、化合物(X)はその反応性誘導体(たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩など)として反応に供することが好ましい。

- 25 本反応は Δ^2 -異性体の副生を避けるため、冷却下に行うことが好ましく、又当該反応は反応を阻害しない溶媒(たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトア

ミド、ヘキサメチレントリアミドホスフェート、アセトン、アセトニトリルなど)の存在下に容易に進行させることができる。

本反応において、一般式(V)中のR¹のアミノ基は一級または二級のときアミノ基を保護することが好ましく、この場合、化合物(V)と化合物(VI)との反応によつて、一般式(I)においてR¹のアミノ基が保護された化合物(I)が得られるが、保護基は自体既知の保護基の脱離手段にて脱離することができる。

セファロスポリン誘導体(I)は、自体既知の方法によつて、その塩にすることができる。

セファロスポリン誘導体(I)およびその塩は、常法に従つて単離精製することができる。

かくして製造されるセファロスポリン誘導体(I)またはその塩を自体公知の手段に従つて医薬用賦形剤で希釈することにより経口投与用細菌感染症治療剤を製造することができる。希釈は混合等自体公知の手段に従つて行われる。賦形剤として具体的には、たとえばデンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等が挙げられる。

ところで、当該経口投与用細菌感染症治療剤には、さらに有機酸を添加することが好ましい。かくしてセファロスポリン誘導体(I)の消化管での溶解性が高まり、ひいては血中への吸収性がより容易となる。有機酸としては医薬上許容されるものであれば特に制限はなく、たとえ

ばマレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、修酸、マンデル酸、マロン酸、安息香酸などの有機カルボン酸などが好ましいものとしてあげられる。かかる有機酸の添加量は、セファロスポリン誘導体(I)またはその塩の1モルに対して、通常0.01~20モル、好ましくは0.02~2モルである。

当該経口投与用細菌感染症治療剤には、所望によりさらに他の添加剤を配合してもよく例えば結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースなど)、滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)崩壊剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど)などが好ましい添加剤として挙げられる。諸成分を混合したのち、混合物を自体公知の手段に従い、たとえばカプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップなど経口投与に適した剤型に製剤化できる。

本発明の細菌感染症治療剤は、これらを経口投与すると有効成分たるセファロスポリン誘導体(I)またはその塩が速やかに消化管から吸収され、かつ吸収後直ちに生体内酵素によつて加水分解されて対応する非エステル体またはその塩に変換される。

ところで、この非エステル体およびその塩はすぐれた抗菌活性を有するものであり、スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus)などのグラム陽性菌、エシエリヒア・コリー(Escherichia coli)、クレ

ーブジラ・ニューモニア (*Klebsiella pneumoniae*)、ブ
 ロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、プロテウ
 ス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、プロテウス・
 モルガニイ (*Proteus morgani*) などのグラム陰性菌
 5 などに対してすぐれた抗菌活性を有する。しかも非エス
 テル体およびその塩は極めて低毒性である。

従つて、本発明の細菌感染症治療剤は、たとえば人を
 含む温血動物 (犬、ネコ、牛、馬、ラット、マウスなど)
 の細菌に起因する疾病 (たとえば化膿性疾病、呼吸器感
 10 染症、胆道感染症、尿路感染症) などに対する治療剤と
 して用いることができる。

セファロスポリン誘導体 (I) およびその塩の投与量は、
 投与対象、症状その他によつて異なるが、たとえば成人
 の化膿性疾患に対して投与する場合、セファロスポリン
 15 誘導体 (I) に対応する非エステル体に換算して、たとえば
 1 回量約 1 ~ 40 mg / Kg 体重程度を 1 日 1 ~ 4 回程度経
 口的に投与する。

実施例 1

20 ピバロイルオキシメチル 7 - [D - O - (グリシル)
 マンデルアミド] - 3 - [(1 - メチル -] H - テトラゾ
 ール - 5 - イル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カ
 ルボキシレート塩酸塩の合成

(i) , B O C - グリシン 1.65 g を塩化メチレン 100 ml に
 溶解し 4 - ジメチルアミノピリジン 110 mg を加え 0 °C
 25 で攪拌下 D - マンデル酸ベンズヒドリルエステル 3 g と

ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.94 g を加えて 3 時間反応する。酢酸エチルより抽出し石油エーテルにて結晶化すると O-(BOC グリシル) マンデル酸ベンズヒドリル 1.8 g を得る。

5 NMR (CDCl₃, δ 値); 1.43 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 4.02 (d, 2H, J=6 Hz, -CH₂NH-), 5.05 (t, 1H, J=6 Hz, -CH₂NH-), 6.10 (s, 1H, -CHCO-), 6.82 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂), 7.30 (m, 15H, フェニル)

10 (ii), (i) で得られた化合物をエタノール 30 ml に溶解し酸化パラジウム 300 mg を加え接触還元する。触媒を濾別後濾液を濃縮し石油エーテルより結晶化し O-(BOC グリシル) マンデル酸 1.1 g を得る。

NMR ((CD₃)₂CO, δ 値); 1.41 (s, 9H, -C(CH₃)₃),
15 3.47 (d, 2H, J=6 Hz, -CH₂NH-), 5.94 (s, 1H, -CHCO-), 6.25, 7.10 (br, 2H, -NH-, -CO₂H), 7.42 (m, 5H, フェニル)

(iii), (ii) で得た化合物 155 mg を塩化メチレン 15 ml に溶解し 0 °C でジシクロヘキシルカルボジイミド 208 mg
20 を加え 10 分間攪拌、同温度でビバロイルオキシメチル
7-アミノ-3-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオメチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート 221 mg を加えて 2 時間反応する。不溶物を濾別し濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗
25 淨し無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を濃縮後イソプロ

ピルエーテルより結晶化しピバロイルオキシメチル 7
 - [D - O - (B O C - グリシル) マンデルアミド] -
 3 - [(1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)
 チオメチル] - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート
 5 3 2 0 mg を得る。

I R (nujol , cm^{-1}) ; 3 3 5 0 , 1 7 8 0 , 1 7 5 0 , 1 6 9 0 .

NMR ($CDCl_3$, δ 値) ; 1.2 2 (s , 9 H , (CH_3)₃CCO-) ,
 1.4 2 (s , 9 H , (CH_3)₃CO-) , 3.7 2 (br . s , 2 H , 2 位
 -H₂) , 3.9 5 (m , 5 H , テトラゾール - CH_3 , CH_2NH -) ,
 10 4.2 1 , 4.5 5 (d , d , 2 H , J = 1 4 H z , 3 位 - CH_2S -) ,
 4.9 7 (d , 1 H , J = 5 H z , 6 位 - H) , 5.0 0 (br . 1 H ,
 -NH-) , 5.6 8 ~ 6.0 (m , 3 H , -OCH₂O- , 7 位 - H) ,
 6.1 8 (s , 1 H , - $CHCONH$ -) , 7.3 0 (d , 1 H , J = 9 H z ,
 -CONH-) , 7.4 2 (s , 5 H , フェニル) .

15 (IV) , (iii) で得た化合物をジオキササン 3 ml に溶解し室温にて
 5 N 塩酸エタノール溶液 2.5 ml を加え 3 0 分間攪拌する。
 エーテル 3 0 ml を加え析出結晶を遠沈し集して標題の化合
 物 1 0 5 mg を得る。

I R (nujol , cm^{-1}) ; 3 2 0 0 , 1 7 8 0 , 1 7 5 0 , 1 6 9 0 .

20 NMR ((CD_3)₂SO , δ 値) ; 1.1 8 (s , 9 H , -C (CH_3)₃) ,
 3.6 5 (br . s , 2 H , 2 位 - H₂) , 3.9 3 (br . s , 5 H , テトラ
 ザール - CH_3 , - CH_2CO -) , 4.1 5 , 4.4 2 (d , d , 2 H , J =
 1 4 H z , 3 位 - CH_2S -) , 5.0 2 (d , 1 H , J = 5 H z , 6 位 - H) ,
 5.5 5 ~ 6.0 5 (m , 3 H , 7 位 - H , -OCH₂O-) , 6.1 3 (s , 1 H ,
 25 - $CHCONH$ -) 7.2 0 ~ 7.7 0 (m , 5 H , フェニル) , 8.5 5 (br ,



3 H, $-\text{NH}_3^+$), 9.45 (d, 1 H, $J=9\text{ Hz}$, $-\text{CONH}-$).

実施例 2

1-アセトキシエチル 7-[D-O-(L-アラニ
ル)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-
5チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフエ
ム-4-カルボキシレート塩酸塩の合成。

(i), 1-アセトキシエチル 7-(D-マンデルアミ
ド)-3-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-
2-イル)チオメチル]-3-セフエム-4-カルボキ
10シレートを塩化メチレン 30 ml に溶解し氷冷下 BOC-
アラニン 210 mg, 4-ジメチルアミノピリジン 25 mg
ジシクロヘキシルカルボジイミド 270 mg を加えて 1 時
間攪拌した。不溶物を分別後母液を 10% クエン酸水溶
液、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄し無
15水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し残渣に石油エー
テルを加えて微黄色粉末の 1-アセトキシエチル 7-
[D-O-(BOC-アラニル)マンデルアミド]-3-
-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)
チオメチル]-3-セフエム-4-カルボキシレート
20 110 mg を得る。

IR (nujol, cm^{-1}); 3350, 1770, 1750, 1680.

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値); 0.75~1.92 (m, 15 H,
(CH_3)₃CO-, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}-$), 2.07 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{CO}-$),
2.68 (s, 3 H, チアジアゾール- CH_3), 3.62 (br. s,
25 2 H, 2位- H_2), 3.93~4.27 (m, 1 H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{HNH}-$), 4.14.

4.49, (d, d, 2H, $J = 14 \text{ Hz}$, 3位- CH_2S -), 5.06 (d, 1H, $J = 5 \text{ Hz}$, 6位-H), 5.35 ~ 5.95 (m, 2H, 7位-H, BOC-NH-), 6.00 (s, 1H, $-\text{CHCONH}-$), 6.82, 6.91 (q, q, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$, $-\text{O}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{HO}-$), 7.40 (s, 5H, フェニル), 9.28 (d, 1H, $J = 9 \text{ Hz}$, $-\text{CONH}-$).

(ii), (i) で得た化合物を酢酸エチル 6 ml に溶解し 2 N 塩酸イソプロパノール溶液 5 ml を加え室温で 1 時間攪拌後酢酸エチル 6 ml を加え、析出する白色結晶をエーテル洗浄し、標題の化合物 600 mg を得る。

10 IR (nujol, cm^{-1}); 1780, 1755, 1690.

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値); 1.49 (d, 6H, $J = 6 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}-$), 2.09 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2.70 (s, 3H, チアジアゾール- CH_3), 3.65 (br. s, 2H, 2位- H_2), 4.15, 4.55 (d, d, 2H, $J = 14 \text{ Hz}$, 3位- CH_2S -), 4.8 (m, 1H, $\text{CH}_3\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{H}-$), 5.08 (d, 1H, $J = 5 \text{ Hz}$, 6位-H), 5.74 (m, 1H, 7位-H), 6.12 (s, 1H, $-\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{HCONH}-$), 6.93, 7.02 (q, q, 1H, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{HO}-$), 7.45 (m, 5H, フェニル), 8.7 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.45 (d, 1H, $J = 9 \text{ Hz}$, $-\text{CONH}-$).

20 実施例 3

1 - エトキシカルボニルオキシエチル 7 - [D-O - (L-アラニル) マンデルアミド] - 3 - [(1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル) チオメチル] - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート塩酸塩の合成

25 (i), BOC-L-アラニン 1.89g を塩化メチレン 100



ml に溶解し 4-ジメチルアミノピリジン 110 mg を加え、
 0 °C で攪拌下 D-マンデル酸ベンズヒドリル 3.2 g とジシ
 クロヘキシルカルボジイミド 2.1 g を加え 3 時間反応する。
 不溶物を分別し母液を濃縮し酢酸エチルより抽出し石油
 5 エーテルにて結晶化すると O-(BOC-L-アラニル)マ
 ンデル酸ベンズヒドリル 2.1 g を得る。

NMR (CDCl₃, δ 値); 1.49 (s, 9H, -C(CH₃)₃),
 1.36 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃CH-), 4.45 (m, 1H,
 CH₃CH-), 5.02 (d, 1H, J=7 Hz, -CHNH-), 6.11
 10 (s, 1H, -[|]CHCO-), 6.87 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂),
 7.35 (m, 15H, フェニル)。

(ii), (i) で得た化合物をエタノール 30 ml に溶解し酸化
 パラジウム 300 mg を加え接触還元すると (BOC-L-
 アラニル)-D-マンデル酸 1.2 g を得る。

15 NMR ((CD₃)₂SO, δ 値); 1.40 (s, 9H, -C(CH₃)₃),
 1.35 (d, 3H, J=7 Hz, CH₃CH-), 4.43 (m, 1H, CH₃CH-
 -), 5.95 (s, 1H, -CHCO₂H), 6.40, 7.10 (br, 2H,
 -NH-, -CO₂H), 7.40 (m, 5H, フェニル)。

(iii), (ii) で得た化合物を無水テトラヒドロフラン 30 ml
 20 に溶解、窒素気流下 -20 °C に冷却し 4.8 ml の 10% トリ
 エチルアミンのテトラヒドロフラン溶液、次いでクロル
 炭酸エチル 520 mg を 2 ml のテトラヒドロフランに溶解
 したものを加え、-20 °C で 30 分間攪拌する。7-ア
 ミノ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオ
 25 メチル-3-セフェム-4-カルボン酸 1.4 g を 30 ml の

50% テトラヒドロフラン水溶液に懸濁し、次いで 4 ml の 10% トリエチルアミンテトラヒドロフラン溶液を加えて均一な溶液とし、先に調製した混合酸無水物の溶液を -20°C で加え 0°C で 1 時間、次いで室温で 1 時間攪拌する。反応後リン酸を用いて PH を約 2 とし酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去しイソプロピルエーテルを加えると 7-[D-O-(BOC-L-アラニル)マンデルアミド]-3-[(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフエム-4-カルボン酸 1.3 g を得る。

NMR ($(CD_3)_2SO$, δ 値): 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.45 (d, 3H, $J=7 Hz$, $CH_3\overset{|}{C}H-$), 3.60 (br. s, 2H, 2位-H₂), 4.40 (m, 1H, $CH_3\overset{|}{C}H-$), 4.16, 4.53 (d, d, 2H, $J=14 Hz$, 3位- CH_2S-), 5.02 (d, 1H, $J=5 Hz$, 6位-H), 5.10 (br. s, 1H, -NH-), 5.55~5.85 (m, 1H, 7位-H), 6.04 (s, 1H, $-\overset{|}{C}HO-$), 7.42 (br. s, 5H, フェニル), 7.30 (br, 1H, -CO₂H), 9.35 (d, 1H, $J=9 Hz$, -CONH-), 9.50 (s, 1H, チアジアゾール 5位-H).

(V), (iii) で得た化合物 1 g、酢酸カリ 160 mg をジメチルアセトアミド 20 ml に溶解し -15°C で 1-ヨードジエチルカーボネート 450 mg を加え同温度で 1 時間攪拌する。酢酸エチルを加え炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧濃縮しイソプロピルエーテルを加え 1-エトキ

シカルボニルオキシエチル 7 - [D - O - (BOC - L
 -アラニル) マンデルアミド] - 3 - [(1,3,4 -チア
 ジアゾール - 2 - イル) チオメチル] - 3 - セフエム -
 4 - カルボキシレート を結晶として 1.05g を得る。

5 IR (nujol , cm^{-1}) ; 3320 , 1780 , 1750 , 1680 .

NMR (CDC ℓ_3 , δ 値) ; 1.32 (t , 3H , $J=7Hz$,

C \underline{H}_3 CH $\underline{2}$ O -) , 1.41 (s , 9H , ((CH $\underline{3}$) $\underline{3}$ C -) , 1.41 (d ,

3H , $J=7Hz$, C \underline{H}_3 $\overset{|}{C}$ H \underline{N} H -) , 1.60 , 1.62 (d , d , 3H ,

$J=7Hz$, C \underline{H}_3 $\overset{|}{C}$ H \underline{O} -) , 3.70 (br . s , 2H , 2位 - H $\underline{2}$) ,

10 4.05 ~ 4.80 (m , 5H , -OCH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$, C \underline{H}_3 $\overset{|}{C}$ \underline{H} \underline{N} H - , 3位 -

CH $\underline{2}$ S -) , 4.98 , 5.00 (d , d , $J=5Hz$, 6位 - H) , 5.20

(br , 1H , -NH -) , 5.60 ~ 5.90 (m , 1H , 7位 - H) ,

6.20 (s , 1H , - $\overset{|}{C}$ H \underline{C} ONH -) , 6.93 , 7.02 (q , q , 1H ,

$J=7Hz$, C \underline{H}_3 $\overset{|}{C}$ H \underline{O} -) , 7.40 (m , 6H , フェニル , -CONH

15 -) , 9.55 (s , 1H , チアジアゾール 5位 - H) .

(V) , (IV) で得た化合物 430 mg をジオキササン 4 ml に溶解
 し 5 N 塩酸エタノール溶液 3 ml を加えて室温で 80 分間
 攪拌する。酢酸エチル 80 ml を加え析出結晶をエーテル
 洗浄すると標題の化合物 320 mg を得る。

20 IR (nujol , cm^{-1}) ; 1785 , 1760 , 1695 .

NMR ((CD $\underline{3}$) $\underline{2}$ SO , δ 値) ; 1.23 (t , 3H , $J=7Hz$,

C \underline{H}_3 CH $\underline{2}$ -) , 1.49 (d , 3H , $J=7Hz$, C \underline{H}_3 $\overset{|}{C}$ H \underline{C} O -) ,

1.51 (d , 3H , $J=7Hz$, C \underline{H}_3 $\overset{|}{C}$ H \underline{O} -) , 3.65 (br . s ,

2H , 2位 - H $\underline{2}$) , 3.88 ~ 4.25 (m , 5H , 3位 - CH $\underline{2}$ S -

25 C \underline{H}_3 C \underline{H}_2 O - , C \underline{H}_3 $\overset{|}{C}$ H \underline{C} O -) , 5.05 , 5.08 (d , d , 1H , $J=$



5 Hz, 6位-H), 5.54~5.90 (m, 1H, 7位-H), 6.12 (s, 1H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{HCONH}-$), 6.83, 6.91 (q, q, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\overset{|}{\text{C}}\text{HO}-$), 7.45 (m, 5H, フェニル), 8.65 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.45 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$, $-\text{CONH}-$), 9.54 (s, 1H, チアジアゾール5位-H).

5 実施例 4

実施例 2 の方法に準じて以下の化合物 (後記表 1 に記載の化合物) が製造される。

◎ アセトキシメチル 7 - [D - O - (L - アラニル)
マンデルアミド] - 3 - [(5 - メチル - 1,3,4 - チア
10 ジアゾール - 2 - イル) チオメチル] - 3 - セフエム -
4 - カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm^{-1}); 1780, 1760, 1690.

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値); 1.46 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 2.08 (s, 3H, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 2.68 (s,
15 3H, チアジアゾール- CH_3), 3.65 (br.s, 2H, 2位- H_2),
4.20 (m, 1H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 4.17, 4.58 (d, d, $J=14\text{ Hz}$,
2H, 3位- $\text{CH}_2\text{S}-$), 5.05 (d, 1H, $J=5\text{ Hz}$, 6位-H),
5.77 (d \times d, 1H, $J=5$ および、 9 Hz , 7位-H), 5.74 お
よび 5.88 (d, d, 2H, $J=7\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{OCO}-$), 6.12 (s,
20 1H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CONH}-$), 7.45 (m, 5H, フェニル), 8.62
(br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.45 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$, $-\text{CONH}-$),

◎ ピバロイルオキシメチル 7 - [D - O - (L - アラ
ニル) マンデルアミド] - 3 - [(5 - メチル - 1,3,4
- チアジアゾール - 2 - イル) チオメチル] - 3 - セフ
25 エム - 4 - カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm^{-1}); 1785, 1755, 1690.

NMR ($(CD_3)_2SO$, δ 値); 1.16 (s, 9H, $-CH_3 \times 3$),
 1.48 (d, 3H, $J=8 Hz$, $-\overset{|}{C}H-CH_3$), 2.68 (s, 3H,
 チアジアゾール $-CH_3$), 3.64 (br. s, 2H, 2位 $-H_2$),
 5 4.20 (m, 1H, $-\overset{|}{C}H-CH_3$), 4.12 および 4.57 (d, d,
 2H, $J=14 Hz$, 3位 $-CH_2-S-$), 5.04 (d, 1H, $J=$
 $5 Hz$, 6位 $-H$), 5.77 (d, d, 1H, $J=5$ および $9 Hz$,
 7位 $-H$), 5.74 および 5.95 (d, d, 2H, $J=7 Hz$,
 $-CH_2-OCO-$), 6.12 (s, 1H, $-\overset{|}{C}H-CONH-$), 7.13
 10 (m, 5H, フェニル), 8.63 (br, 3H, $-NH_3^+$), 9.45
 (d, 1H, $J=9 Hz$, $-CONH-$).

◎ ピバロイルオキシメチル 7-[D-O-(L-バリ
 ル)マンデルアミド]-[(5-メチル-1,3,4-チアジ
 アゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフエム-4
 15 -カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm^{-1}); 3200, 1780, 1750, 1690.

NMR ($(CD_3)_2SO$, δ 値); 0.96 (d, 6H, $J=7 Hz$,
 $-CH(CH_3)_2$), 1.18 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$), 2.30 (m,
 1H, $-\overset{|}{C}H(CH_3)_2$), 2.68 (s, 3H, チアジアゾール
 20 $-CH_3$), 3.65 (br. s, 2H, 2位 $-H_2$), 4.11 および 4.57
 (d, d, 2H, $J=14 Hz$, 3位 $-CH_2-S-$), 4.10 (m,
 1H, $-\overset{|}{C}H-iPr$), 5.05 (d, 1H, $J=5 Hz$, 6位 $-H$),
 5.60 ~ 6.05 (m, 3H, 7位 $-H$, $-COOCH_2-$), 6.15 (s,
 1H, $-\overset{|}{C}H-OCO$), 7.25 ~ 7.70 (m, 5H, フェニル),
 25 8.63 (br, 3H, $-NH_3^+$), 9.45 (d, 1H, $J=9 Hz$,



-CONH-).

◎ピバロイルオキシメチル 7-[D-O-(L-プロ
リル)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-
チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフ
5 エム-4-カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm^{-1}); 1780, 1750, 1685

NMR ($(CD_3)_2SO$, δ 値); 1.16 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$),
1.70~2.40 (m, 4H, プロリンの3位, 4位-H₂), 2.68
(s, 3H, チアジアゾール-CH₃), 3.05~3.45 (m, 2H,
10 プロリンの5位-H₂), 3.64 (br.s, 2H, 2位-H₂), 4.10
および 4.55 (d, d, 2H, $J=14Hz$, 3位-CH₂S-), 4.35
~4.53 (m, 1H, プロリンの2位-H), 5.05 (d, 1H,
 $J=5Hz$, 6位-H), 5.55~6.05 (m, 3H, 7位-H,
-CO₂CH₂-), 6.15 (s, 1H, $-\overset{|}{C}HCONH-$), 7.43 (m,
15 5H, フェニル), 9.30 (br, 2H, $-\overset{|}{N}H_2^+$), 9.40 (d,
1H, $J=9Hz$, -CONH-).

◎ピバロイルオキシメチル 7-[D-O-(サルコシ
ル)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-
チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフエ
20 ム-4-カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm^{-1}); 3200, 1780, 1750, 1690.

NMR ($(CD_3)_2SO$, δ 値); 1.17 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$),
2.60 (s, 3H, $-NHCH_3$), 2.68 (s, 3H, チアジアゾール
-CH₃), 3.65 (br.s, 2H, 2位-H₂), 4.12 (br.s, 2H,
25 -COCH₂-), 4.14, 4.55 (d, d, 2H, $J=14Hz$, 3位-



CH₂S -), 5.05 (d, 1H, J = 5 Hz, 6位-H), 5.60 ~ 6.05 (m, 3H, 7位-H, -CO₂CH₂-), 6.15 (s, 1H, -¹CHOCO-), 7.25 ~ 7.75 (m, 5H, フェニル), 9.50 (m, 3H, -CONH-, -¹NH₂⁺).

- 5 ◎ (5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチル) 7-[D-O-(L-アラニル)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフエム-4-カルボキシレート塩酸塩

10 IR (nujol, cm⁻¹); 1815, 1780, 1690.

NMR ((CD₃)₂SO, δ値); 1.48 (d, 3H, J = 7 Hz, -¹CHCH₃), 2.18 (s, 3H, ジオキソレン-CH₃), 2.66 (s, 3H, チアジアゾール-CH₃), 3.62 (br.s, 2H, 2位-H₂), 4.20 (m, 1H, -¹CHCH₃), 4.07, 4.65 (d, d, 2H, J = 14 Hz, 3位-CH₂S-), 5.05 (d, 1H, J = 5 Hz, 6位-H), 5.15 (s, 2H, ジオキソレン-CH₂-), 5.72 (d × d, 1H, J = 5 および 9 Hz, 7位-H), 6.13 (s, 1H, -¹CHCONH-), 7.63 (m, 5H, フェニル), 8.73 (br, 3H, -NH₃⁺), 9.46 (d, 1H, J = 9 Hz, -CONH-).

- 20 ◎ (5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチル) 7-[D-O-(L-プロリル)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフエム-4-カルボキシレート塩酸塩

25 IR (nujol, cm⁻¹); 1820, 1785, 1740, 1680.



NMR ((CD₃)₂SO, δ値); 1.7 ~ 2.4 (m , 7H , プロリン
 3位 , 4位-H₂ , ジオキソレン-CH₃) , 2.70 (s , 3H , チア
 ジアゾール-CH₃) , 3.05 ~ 3.4 (m , 2H , プロリン5位-H₂) ,
 3.59 , 3.97 (d , d , 2H , J = 18 Hz , 2位-H₂) , 4.07 ,
 5 4.87 (d , d , 2H , J = 14 Hz , 3位-CH₂S-) , 4.35-4.53 (m , 1H , プロリン2位-H) , 5.04 (d , 1H , J = 5 Hz , 6位-H) , 5.15 (s , 2H
 -CO₂CH₂-) , 5.81 (d × d , 1H , J = 9 および 5 Hz , 7位
 -H) , 7.42 (m , 5H , フェニル) , 9.3 (br , 2H , -NH₂⁺) ,
 9.40 (d , 1H , J = 9 Hz , -CONH-) .

10 ◎ 1 - アセトキシエチル 7 - [D - O - (グリシル)
 マンデルアミド] - 3 - [(5 - メチル - 1,3,4 - チア
 ジアゾール - 2 - イル) チオメチル] - 3 - セフエム -
 4 - カルボキシレート 塩酸塩

IR (nujol , cm⁻¹) ; 1780 , 1760 , 1685 .

15 NMR ((CD₃)₂SO, δ値); 1.48 , 1.50 (d , d , 3H ,
 J = 6 Hz , -¹CHCH₃) , 2.03 , 2.07 (s , s , 3H , -COCH₃) ,
 2.68 (s , 3H , チアジアゾール-CH₃) , 3.65 (br . s , 2H ,
 2位-H₂) , 3.97 (br . s , 2H , -OCOCH₂-) , 4.13 , 4.50
 (d , d , 2H , J = 14 Hz , 3位-CH₂S-) , 5.07 (d , 1H ,
 20 J = 5 Hz , 6位-H) , 5.7 (m , 1H , 7位-H) , 6.12 (s ,
 1H , -¹CHCONH-) , 6.92 , 7.01 (q , q , 1H , J = 6 Hz ,
 -¹CHCH₃) , 7.43 (m , 5H , フェニル) , 8.6 (br . 3H ,
 -NH₃⁺) , 9.45 (d , 1H , J = 9 Hz , -CONH-) .

◎ 1 - アセトキシエチル 7 - [D - O - (L - α - ア
 25 スパルチル) マンデルアミド] - 3 - [(5 - メチル -

1,3,4 -チアジアゾール - 2 -イル) チオメチル] - 3
 -セフエム - 4 -カルボキシレート 塩酸塩

IR (nujol , cm^{-1}) ; 1780 , 1760 , 1690 .

NMR ((CD_3)₂ SO , δ 値) ; 1.49 , 1.52 (d , d , 3 H , $J=7Hz$,
 5 $-CHCH_3$) , 2.03 , 2.07 (s , s , 3 H , $-COCH_3$) , 3.05 (d , 2 H , $J=6Hz$,
 $-CH_2CO_2-$) , 2.70 (s , 3 H , チアジアゾール $-CH_3$) , 3.73 (br . s , 2 H ,
 2位 $-H_2$) , 3.90-4.85 (m , 3 H , $-CHNH_3^+$, $-CH_2S-$) , 5.05 , 5.07 (d . d ,
 2 H , $J=5 Hz$, 6位 $-H$) , 5.6 (m , 1 H , 7位 $-H$) , 6.09
 (s , 1 H , $-CHCONH-$) , 6.85 , 6.98 (q , q , 1 H , $J=$
 10 $7 Hz$, $-CHCH_3$) , 7.6 (m , 6 H , フェニル , $-CO_2H$) ,
 8.7 (br . s , 3 H , $-NH_3^+$) , 9.48 (d , $-CONH-$) ,

© 1 -アセトキシエチル 7 - [D - O - (L -グルタ
 ミニル) マンデルアミド - 3 - [(5 -メチル - 1,3,4
 -チアジアゾール - 2 -イル) チオメチル] - 3 -セフ
 15 エム - 4 -カルボキシレート 塩酸塩

IR (nujol , cm^{-1}) ; 3100 , 1785 , 1720 , 1690 .

NMR ((CD_3)₂ SO , δ 値) ; 1.46 , 1.48 (d , d , 3 H , $J=$
 6 Hz , $-CHCH_3$) , 2.03 , 2.06 (s , s , 3 H , $-COCH_3$) ,
 2.1 ~ 2.65 (m , 4 H , $-CH_2CH_2-$) , 2.66 (s , 3 H , チアジア
 20 ゾール $-CH_3$) , 3.65 (br . s , 2 H , 2位 $-H_2$) , 4.13 , 4.51
 (d , d , 2 H , $J=14 Hz$, 3位 $-CH_2S-$) , 4.85 (m , 1 H ,
 $-CHNH_2$) , 5.07 (d , 1 H , $J=5 Hz$, 6位 $-H$) , 5.7 (m ,
 1 H , 7位 $-H$) , 6.1 (s , 1 H , $-CHCONH-$) , 6.91 , 7.1
 (q , q , 1 H , $J=6 Hz$, $-CHCH_3$) , 7.46 (m , 5 H , フェニ
 25 ル) , 8.7 (br . s , 5 H , NH_3^+ , $-CONH_2$) , 9.20 (d , 1 H ,



$J = 9 \text{ Hz}$, $-\text{CONH}$) .

◎ 1 - アセトキシエチル 7 - [D - O - (L - リシル)
 マンデルアミド] - 3 - [(5 - メチル - 1,3,4 - チア
 ジアゾール - 2 - イル) チオメチル] - 3 - セフエム -
 5 4 - カルボキシレート 2 塩酸塩

IR (nujol , cm^{-1}) ; 1780 , 1750 , 1680 .

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値) ; 1.2 ~ 1.93 (br , 6 H , $-(\text{CH}_2)_3-$) ,
 1.48 , 1.50 (d , d , 3 H , $J = 6 \text{ Hz}$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{C}\underline{\text{H}}_3$) , 2.06 , 2.08
 (s , s , 3 H , $-\text{COCH}_3$) , 2.68 (s , 3 H , チアジアゾール - CH_3) ,
 10 2.75 (br , 2 H , $-\text{CH}_2\text{NH}_3^+$) , 4.03 (m , 1 H , $-\text{CH}-\text{NH}_3^+$) ,
 3.68 (br . s , 2 H , 2 位 - H_2) , 4.16 , 4.56 (d , d , 2 H , $J =$
 14 Hz , 3 位 - $\text{CH}_2\text{S}-$) , 5.05 (d , 1 H , $J = 5 \text{ Hz}$, 6 位 - H) ,
 5.75 (m , 1 H , 7 位 - H) , 6.11 (s , 1 H , $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{CONH}-$) ,
 6.94 , 7.00 (q , q , 1 H , $J = 6 \text{ Hz}$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{CH}_3$) , 7.45 (m ,
 15 5 H , フェニル) , 8.15 (br , 3 H , NH_3^+) , 8.83 (br . 3 H ,
 NH_3^+) , 9.45 (d , 1 H , $J = 9 \text{ Hz}$, $-\text{CONH}-$)

◎ 1 - アセトキシエチル 7 - [D - O - (L - メチオ
 ニル) マンデルアミド] - 3 - [(5 - メチル - 1,3,4
 - チアジアゾール - 2 - イル) チオメチル] - 3 - セフ
 20 エム - 4 - カルボキシレート 塩酸塩

IR (nujol , cm^{-1}) ; 1780 , 1750 , 1685 .

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値) ; 1.47 , 1.50 (d , d , 3 H , J
 $= 6 \text{ Hz}$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{C}\underline{\text{H}}_3$) , 2.01 (s , 3 H , $\text{CH}_3\text{S}-$) , 2.04 , 2.07
 (s , s , 3 H , $-\text{COCH}_3$) , 2.3 (m , 4 H , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) , 3.68
 25 (br . s , 2 H , 2 位 - H_2) , 4.2 ~ 4.62 (m , 3 H , 3 位 - $\text{CH}_2\text{S}-$,

$-\overset{1}{\text{C}}\text{H}\text{NH}_3^+$), 5.06 (d, 1H, $J=5\text{ Hz}$, 6位-H), 5.8 (m, 1H, 7位-H), 6.03 (s, 1H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}\text{CONH}-$), 6.94, 7.04 (q, q, 1H, $J=4\text{ Hz}$, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}\text{CH}_3$), 7.45 (m, 5H, フェニル), 8.6 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.6 (d, 1H, 5 -CONH).

◎ 1-アセトキシエチル 7-[D-O-(L-フェニルアラニル)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフエム-4-カルボキシート塩酸塩

10 IR (nujol, cm^{-1}); 1780, 1755, 1685.

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値); 1.48, 1.50 (d, d, 3H, $J=6\text{ Hz}$, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}\text{CH}_3$), 2.03, 2.06 (s, s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.68 (s, 3H, チアジアゾール- CH_3), 3.22 (d, 2H, $J=7\text{ Hz}$, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}\text{CH}_2$), 3.62 (br.s, 2H, 2位- H_2), 4.18, 4.66 (d, d, 2H, $J=14\text{ Hz}$, 3位- $\text{CH}_2\text{S}-$), 4.7 (m, 1H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}\text{NH}_3^+$), 5.06 (d, 1H, $J=5\text{ Hz}$, 6位-H), 5.52~5.89 (m, 1H, 7位-H), 6.06 (s, 1H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}\text{CONH}-$), 6.75~7.13 (m, 1H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{H}\text{CH}_3$), 7.21 (s, 5H, フェニル), 7.37 (s, 5H, フェニル), 8.84 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.42 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$, -CONH-).

◎ 1-アセトキシエチル 7-[D-O-(L-プロリル)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフエム-4-カルボキシレート塩酸塩

25 IR (nujol, cm^{-1}); 1785, 1750, 1685.



NMR (CD₃)₂SO, δ 値); 1.48, 1.50 (d, d, 3H, J = 6 Hz, CH₃¹CH-), 1.70, 2.40 (m, 7H, プロリン-3位, 4位-H₂, CH₃CO-), 2.70 (s, 3H, チアジアゾール-CH₃), 3.05 ~ 3.45 (m, 2H, プロリン5位-H₂), 3.64 (br.s, 2H, 2位-H₂), 4.10, 4.55 (d, d, 2H, J = 14 Hz, 3位-CH₂S-), 4.35 ~ 4.53 (m, 1H, プロリン2位-H), 5.04, 5.06 (d, d, 1H, J = 5 Hz, 6位-H), 5.85 (m, 1H, 7位-H), 6.12 (s, 1H, -CH¹CONH), 6.94, 7.00 (q, q, 1H, J = 6 Hz, CH₃CH¹-), 7.43 (m, 5H, フェニル), 9.30 (br, 2H, -NH₂⁺), 9.46 (d, 1H, J = 9 Hz, -CONH-).

© 1-アセトキシエチル 7-[D-O-(β-アラニル)マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm⁻¹); 1785, 1765, 1690.

NMR ((CD₃)₂SO, δ 値); 1.46, 1.48 (d, d, 3H, J = 6 Hz, -CH¹CH₃), 2.00, 2.04 (s, s, 3H, -COCH₃), 2.35 (t, 2H, J = 6 Hz, -COCH₂-), 2.68 (s, 3H, チアジアゾール-CH₃), 3.1 (m, 2H, -CH₂NH₃⁺), 3.65 (br.s, 2H, 2位-H₂), 4.12, 4.52 (d, d, 1H, J = 14 Hz, 3位-CH₂S-), 4.15, 4.55 (d, d, 1H, J = 14 Hz, 3位-CH₂S-), 5.09 (d, 1H, J = 5 Hz, 6位-H), 5.7 (d × d, 1H, J = 9 および 5 Hz, 7位-H), 6.15 (s, 1H, -CH¹CONH-), 6.88, 6.96 (q, q, 1H, J = 6 Hz, -CH¹CH₃),



7.4 (m, 5H, フェニル), 8.73 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.46 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$, $-\text{CONH}-$).

◎ 1-アセトキシエチル 7-[D-Θ-(グリシルグリシル)マンデルアミド] - 3 - [(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル] - 3 - セフエ-4-カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm^{-1}); 1780, 1760, 1680, 1630.

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値); 1.50 (d, 3H, $J=5\text{ Hz}$, $-\text{CHCH}_3$), 2.03, 2.06 (s, s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.68 (s, 3H, チアジアゾール- CH_3), 3.63 (br.s, 4H, 2位- H_2 , $-\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3.85~4.2 (m, 4H, 3位- $\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 5.05 (d, 1H, $J=5\text{ Hz}$, 6位-H), 5.52~5.93 (m, 1H, 7位-H), 6.04 (s, 1H, $-\overset{1}{\text{C}}\text{HCONH}-$), 6.92~7.01 (q, q, 1H, $J=5\text{ Hz}$, $-\overset{1}{\text{C}}\text{HCH}_3$), 7.43 (m, 5H, フェニル), 8.29 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 8.99 (br, 1H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 9.40 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$, $-\text{CONH}-$).

◎ 1-エトキシカルボニルオキシエチル 7-[D-O-(L-アラニル)マンデルアミド] - 3 - [(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル] - 3 - セフエム-4-カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm^{-1}); 1785, 1765, 1690.

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値); 1.22 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.48 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\overset{1}{\text{C}}\text{HCO}-$), 1.50 (d, 3H, $J=4\text{ Hz}$, $-\text{OCH}\overset{1}{\text{C}}\text{H}_3$), 2.68 (s, 3H, チアジアゾール- CH_3), 3.65 (br.s, 2H, 2位- H_2), 3.90~4.25

(m, 5H, 3位-CH₂S, -CH₂CH₃, - $\overset{|}{\text{C}}\text{HNH}_3^+$), 5.06, 5.08
 (d, d, 1H, J=5Hz, 6位-H), 5.55~5.93 (m, 1H,
 7位-H), 6.12 (s, 1H, - $\overset{|}{\text{C}}\text{HCONH}$), 6.82, 6.90 (q,
 q, 1H, J=4Hz, CH₃ $\overset{|}{\text{C}}\text{HO}$ -), 7.45 (m, 5H, フェニル),
 5 8.68 (br, 3H, -NH₃⁺), 9.46 (d, 1H, J=9Hz,
 -CONH-).

◎ フタリジル 7-[D-O-(L-アスパラギニル)
 マンデルアミド]-3-[(5-メチル-1,3,4-チア
 ジアゾール-2-イル)チオメチル]-3-セフェム-
 10 4-カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm⁻¹); 1780, 1750, 1675, 1650.
 NMR ((CD₃)₂SO, δ値); 2.90 (d, 2H, J=6Hz,
 -CH₂CO-), 2.70 (s, 3H, チアジアゾール-CH₃), 3.72
 (br.s, 2H, 2位-H₂), 4.30 (m, 1H, - $\overset{|}{\text{C}}\text{HNH}_3^+$),
 15 4.20, 4.85 (d, d, 2H, J=14Hz, 3位-CH₂S-),
 5.15 (d, 1H, J=5Hz, 6位-H), 5.65 (m, 1H, 7位-
 H), 6.14 (s, 1H- $\overset{|}{\text{C}}\text{HCONH}$ -), 7.54 (m, 8H,
 フェニル, - $\overset{|}{\text{O}}\text{CHO}$ -, -CONH₂), 7.80 (m, 4H, フ
 タリジル), 8.55 (br.s, 3H, -NH₃⁺), 9.45 (d, 1H,
 20 J=9Hz, -CONH-).

◎ 1-アセトキシエチル 7-[D-O-(L-アラニ
 ル)マンデルアミド]-3-[(1,2,3-トリアジン-
 5-イル)チオメチル]-3-セフェム-4-カルボキ
 シレート塩酸塩

25 IR (nujol, cm⁻¹); 1785, 1760, 1685.



NMR ((CD₃)₂SO, δ 値); 1.50 (d, 6H, J=6Hz, 2x
 -¹CHCH₃), 2.05, 2.08 (s, s, 3H, -COCH₃), 3.70
 (br.s, 2H, 2位-H₂), 4.15, 4.55 (d, d, 2H, J=14
 Hz, 3位-CH₂S-), 4.32 (m, 1H, -¹CHNH₃⁺), 5.05
 5 (d, 1H, J=5Hz, 6位-H), 5.51 (br, 1H, トリアゾ
 ール-NH-), 5.75 (m, 1H; 7位-H), 6.12 (s, 1H,
 -¹CHCONH), 6.92, 7.01 (q, q, 1H, J=6Hz,
 CH₃¹CHO-), 7.45 (m, 5H, フェニル), 7.75 (s, 1H,
 トリアゾール 4位-H), 8.72 (br, 3H, -NH₃⁺), 9.50 (d,
 10 1H, J=9Hz, -CONH-).

◎ 1-イソブチリルオキシエチル 7-[D-O-(L
 -アラニル)マンデルアミド]-3-[(1,2,3-チア
 ジアゾール-5-イル)チオメチル]-3-セフェム-
 4-カルボキシレート塩酸塩

15 IR (nujol, cm⁻¹); 3250, 1780, 1740, 1690.

NMR ((CD₃)₂CO, δ 値); 1.16 (d, 6H, J=7Hz,
 -(CH₃)₂), 1.46 (d, 3H, J=8Hz, CH₃¹CHCO-), 1.53,
 1.56 (d, d, 1H, J=6Hz, CH₃¹CHO-), 2.3~3.0 (m,
 1H, -CH(CH₃)₂), 3.7 (br.s, 2H, 2位-H₂), 4.13~
 20 4.58 (m, 3H, 3位-CH₂S-, -¹CHNH₃⁺), 5.1 (d, 2H,
 J=5Hz, 6位-H), 5.7 (m, 1H, 7位-H), 6.05 (s, 1H,
 -¹CHCONH-), 6.9, 7.15 (q, q, 1H, J=6Hz,
 -¹CHCH₃), 7.2~7.6 (m, 5H, フェニル), 8.95 (br, 3H,
 -NH₃⁺), 9.32 (d, 1H, J=9Hz, -CONH-), 9.57
 25 (s, 1H, チアジアゾール, 4位-H).

◎ ピバロイルオキシメチル 7 - [α - (L - アラニル)
 - P - ヒドロキシマンデルアミド] - 3 - [(5 - メチ
 ル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル) チオメチル]
 - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート塩酸塩

5 IR (nujol , cm^{-1}) ; 3350 , 1780 , 1740 , 1685 .

NMR ($(CD_3)_2SO$, δ 値) ; 1.18 , (s , 9H , $-C(CH_3)_3$) ,
 1.46 (d , 3H , $J=7Hz$, $CH_3\overset{|}{C}H-$) , 2.67 (s , 3H , チア
 ジアゾール $-CH_3$) , 3.65 (br.s , 2H , 2位 $-H_2$) , 4.25
 (m , 1H , $CH_3\overset{|}{C}H-$) , 4.14 , 4.60 (d , d , 2H , $J=14Hz$,
 10 3位 $-CH_2S-$) , 5.05 (d , 1H , $J=5Hz$, 6位 $-H$) , 5.65
 ~ 6.00 (m , 4H , $-CO_2CH_2-$, 7位 $-H$, $-OH$) , 6.10 (s ,
 1H , $-\overset{|}{C}HCONH-$) , 6.75 , 7.25 (d , d , 4H , $J=9Hz$,
 フェニル) , 8.70 (br , 3H , $-NH_3^+$) , 9.43 (d , 1H , $J=$
 9Hz , $-CONH-$) .

15 ◎ 1 - アセトキシエチル 7 - [D - O - (L - アラニ
 ル) マンデルアミド] - 3 - カルバモイルオキシメチル
 - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol , cm^{-1}) ; 1780 , 1750 , 1700 , 1680 .

NMR ($(CD_3)_2SO$, δ 値) ; 1.48 (d , 6H , $J=7Hz$,
 20 $2 \times CH_3\overset{|}{C}H-$) , 2.08 (s , 3H , CH_3CO-) , 3.60 (br.s ,
 2H , 2位 $-H_2$) , 4.25 (m , 1H , $CH_3\overset{|}{C}HCO-$) , 4.65 , 4.90
 (d , d , $J=14Hz$, 3位 $-CH_2O-$) , 5.08 (d , 1H , $J=$
 5Hz , 6位 $-H$) , 5.57 ~ 5.88 (m , 1H , 7位 $-H$) , 6.10
 (s , 1H , $-\overset{|}{C}HCONH-$) , 6.60 (br , 2H , $-CONH_2$) , 6.92 ,
 25 7.00 (q , q , 1H , $J=7Hz$, $CH_3\overset{|}{C}HO-$) , 7.40 (m , 5H ,

フェニル), 8.68 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.45 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$, $-\text{CONH}-$).

◎ 1-エトキシカルボニルオキシエチル 7-[D-O
 -(プロリル)マンデルアミド]-3-[(5-メチル
 5 -1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル]-
 3-セフエム-4-カルボキシレート塩酸塩

IR (nujol, cm^{-1}); 1780, 1760, 1690.

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値); 1.21 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.53 (d, 3H, $J=5\text{ Hz}$, $-\text{O}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{HCH}_3$), 1.75
 10 ~2.38 (m, 4H, プロリン3位, 4位 CH_2), 2.69 (s, 3H,
 チアジアゾール CH_3), 3.1~3.5 (m, 2H, プロリン5位 CH_2),
 3.64 (br.s, 2H, 2位 CH_2), 3.9~4.8 (m, 5H, 3位 $\text{CH}_2\text{S}-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, プロリン2位 CH), 5.08 (d, 1H, $J=5\text{ Hz}$,
 6位 CH), 5.56~5.95 (m, 1H, 7位 CH), 6.12 (s, 1H,
 15 $-\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{HCONH}-$), 6.88 (q, q, 1H, $J=5\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{HO}$), 7.58
 (br.s, 5H, フェニル), 9.5 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$, $-\text{CONH}$),
 8.5~10.8 (br, 2H, $-\text{NH}_2^+$).

さらに、実施例2の方法に準じて次表に記載した化合物
 20 物が得られる。ここに列挙された化合物は一般式(I)にお
 ける*印炭素原子におけるD-体である。

なお、次表における略号はそれぞれ次のものを意味す
 る。

(1) R^1 に関して

Ala : アラニル

β -Ala : β -アラニル

25 Asn : アスパラギニル

α -Asp : α -アスパルチル



G1G1 : グリシルグリシル

Gln : グルタミンル α -Glu : α -グルタミンル

Gly : グリシル Lys : リシル

Met : メチオニル Phe : フェニルアラニル

5 Pro : プロリル Sar : サルコシル

Ser : セリル Val : バリル

(2) R^2 に関して

AOE : 1-アセトキシエチル

AOM : アセトキシメチル

10 iBOE : 1-イソブチリルオキシエチル

nBOE : n-ブチリルオキシエチル

DOX : 5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-
4-イルメチル

ECE : 1-エトキシカルボニルオキシエチル

15 PHT : フタリジル

POE : 1-プロピオニルオキシエチル

POM : プロピオニルオキシメチル

nVOE : 1-n-バレリルオキシエチル

iVOE : 1-イソバレリルオキシエチル

20 iVOM : イソバレリルオキシメチル

PVE : 1-ピバロイルオキシエチル

PVM : ピバロイルオキシメチル

(3) R^3 に関して

CM : カルバモイルオキシメチル

25 MT : [(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)



チオメチル]

MTD : [(5 - メチル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 -
イル) チオメチル]

PD : [(3 - ヒドロキシピリダジン - 6 - イル) チオ
メチル]

5

TD : [(1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル) チオメ
チル]

TR : [(1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル) チ
オメチル]

10

TZ : [(1,2,3 - チアジアゾール - 5 - イル) チオメ
チル]

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	G l y	A O M	M T D	H
2	G l y	P O M	M T D	"
3	G l y	n B O E	M T D	"
4	G l y	i V O M	M T D	"
5	G l y	i B O E	M T D	"
6	G l y	n V O E	M T D	"
7	G l y	i V O E	M T D	"
8	G l y	A O E	M T D	"
9	G l y	P O E	M T D	"
1 0	G l y	P V E	M T D	"
1 1	G l y	P V M	M T D	"
1 2	G l y	P H T	M T D	"
1 3	G l y	E C E	M T D	"
1 4	G l y	D O X	M T D	"
1 5	A l a	A O M	M T D	H
1 6	A l a	P O M	M T D	"
1 7	A l a	n B O E	M T D	"
1 8	A l a	i V O M	M T D	"
1 9	A l a	i B O E	M T D	"
2 0	A l a	n V O E	M T D	"
2 1	A l a	i V O E	M T D	"
2 2	A l a	A O E	M T D	"
2 3	A l a	P O E	M T D	"

化合物 番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
2 4	A l a	P V E	M T D	H
2 5	A l a	P V M	M T D	"
2 6	A l a	P H T	M T D	"
2 7	A l a	E C E	M T D	"
2 8	A l a	D O X	M T D	"
2 9	V a l	A O M	M T D	H
3 0	V a l	P O M	M T D	"
3 1	V a l	n B O E	M T D	"
3 2	V a l	i V O M	M T D	"
3 3	V a l	i B O E	M T D	"
3 4	V a l	n V O E	M T D	"
3 5	V a l	i V O E	M T D	"
3 6	V a l	A O E	M T D	"
3 7	V a l	P O E	M T D	"
3 8	V a l	P V E	M T D	"
3 9	V a l	P V M	M T D	"
4 0	V a l	P H T	M T D	"
4 1	V a l	E C E	M T D	"
4 2	V a l	D O X	M T D	"
4 3	S e r	A O M	M T D	H
4 4	S e r	P O M	M T D	"
4 5	S e r	n B O E	M T D	"
4 6	S e r	i V O M	M T D	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
47	Ser	iBOE	MTD	H
48	Ser	nVOE	MTD	"
49	Ser	iVOE	MTD	"
50	Ser	AOE	MTD	"
51	Ser	POE	MTD	"
52	Ser	PVE	MTD	"
53	Ser	PVM	MTD	"
54	Ser	PHT	MTD	"
55	Ser	ECE	MTD	"
56	Ser	DOX	MTD	"
57	Asn	AOM	MTD	H
58	Asn	POM	MTD	"
59	Asn	nBOE	MTD	"
60	Asn	iVOM	MTD	"
61	Asn	iBOE	MTD	"
62	Asn	nVOE	MTD	"
63	Asn	iVOE	MTD	"
64	Asn	AOE	MTD	"
65	Asn	POE	MTD	"
66	Asn	PVE	MTD	"
67	Asn	PVM	MTD	"
68	Asn	PHT	MTD	"
69	Asn	ECE	MTD	"

化合物 No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
7 0	A s n	D O X	M T D	H
7 1	G l n	A O M	M T D	H
7 2	G l n	P O M	M T D	//
7 3	G l n	n B O E	M T D	//
7 4	G l n	i V O M	M T D	//
7 5	G l n	i B O E	M T D	//
7 6	G l n	n V O E	M T D	//
7 7	G l n	i V O E	M T D	//
7 8	G l n	A O E	M T D	//
7 9	G l n	P O E	M T D	//
8 0	G l n	P V E	M T D	//
8 1	G l n	P V M	M T D	//
8 2	G l n	P H T	M T D	//
8 3	G l n	E C E	M T D	//
8 4	G l n	D O X	M T D	//
8 5	P h e	A O M	M T D	H
8 6	P h e	P O M	M T D	//
8 7	P h e	n B O E	M T D	//
8 8	P h e	i V O M	M T D	//
8 9	P h e	i B O E	M T D	//
9 0	P h e	n V O E	M T D	//
9 1	P h e	i V O E	M T D	//
9 2	P h e	A O E	M T D	//

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
93	P h e	P O E	M T D	H
94	P h e	P V E	M T D	"
95	P h e	P V M	M T D	"
96	P h e	P H T	M T D	"
97	P h e	E C E	M T D	"
98	P h e	D O X	M T D	"
99	α A s p	A O M	M T D	H
100	α A s p	P O M	M T D	"
101	α A s p	n B O E	M T D	"
102	α A s p	i V O M	M T D	"
103	α A s p	i B O E	M T D	"
104	α A s p	n V O E	M T D	"
105	α A s p	i V O E	M T D	"
106	α A s p	A O E	M T D	"
107	α A s p	P O E	M T D	"
108	α A s p	P V E	M T D	"
109	α A s p	P V M	M T D	"
110	α A s p	P H T	M T D	"
111	α A s p	E C E	M T D	"
112	α A s p	D O X	M T D	"
113	α G l u	A O M	M T D	H
114	α G l u	P O M	M T D	"
115	α G l u	n B O E	M T D	"

化合物 No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
116	α G l u	i V O M	M T D	H
117	α G l u	i B O E	M T D	"
118	α G l u	n V O E	M T D	"
119	α G l u	i V O E	M T D	"
120	α G l u	A O E	M T D	"
121	α G l u	P O E	M T D	"
122	α G l u	P V E	M T D	"
123	α G l u	P V M	M T D	"
124	α G l u	P H T	M T D	"
125	α G l u	E C E	M T D	"
126	α G l u	D O X	M T D	"
127	L y s	A O M	M T D	H
128	L y s	P O M	M T D	"
129	L y s	n B O E	M T D	"
130	L y s	i V O M	M T D	"
131	L y s	i B O E	M T D	"
132	L y s	n V O E	M T D	"
133	L y s	i V O E	M T D	"
134	L y s	A O E	M T D	"
135	L y s	P O E	M T D	"
136	L y s	P V E	M T D	"
137	L y s	P V M	M T D	"
138	L y s	P H T	M T D	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
139	L y s	E C E	M T D	H
140	L y s	D O X	M T D	"
141	P r o	A O M	M T D	H
142	P r o	P O M	M T D	"
143	P r o	n B O E	M T D	"
144	P r o	i V O M	M T D	"
145	P r o	i B O E	M T D	"
146	P r o	n V O E	M T D	"
147	P r o	i V O E	M T D	"
148	P r o	A O E	M T D	"
149	P r o	P O E	M T D	"
150	P r o	P V E	M T D	"
151	P r o	P V M	M T D	"
152	P r o	P H T	M T D	"
153	P r o	E C E	M T D	"
154	P r o	D O X	M T D	"
155	M e t	A O M	M T D	H
156	M e t	P O M	M T D	"
157	M e t	n B O E	M T D	"
158	M e t	i V O M	M T D	"
159	M e t	i B O E	M T D	"
160	M e t	n V O E	M T D	"
161	M e t	i V O E	M T D	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
162	Met	AOE	MTD	H
163	Met	POE	MTD	"
164	Met	PVE	MTD	"
165	Met	PVM	MTD	"
166	Met	PHT	MTD	"
167	Met	ECE	MTD	"
168	Met	DOX	MTD	"
169	Sar	AOM	MTD	H
170	Sar	POM	MTD	"
171	Sar	nBOE	MTD	"
172	Sar	iVOM	MTD	"
173	Sar	iBOE	MTD	"
174	Sar	nVOE	MTD	"
175	Sar	iVOE	MTD	"
176	Sar	AOE	MTD	"
177	Sar	POE	MTD	"
178	Sar	PVE	MTD	"
179	Sar	PVM	MTD	"
180	Sar	PHT	MTD	"
181	Sar	ECE	MTD	"
182	Sar	DOX	MTD	"
183	β Ala	AOM	MTD	H
184	β Ala	POM	MTD	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
185	β Ala	nBOE	MTD	H
186	β Ala	iVOM	MTD	"
187	β Ala	iBOE	MTD	"
188	β Ala	nVOE	MTD	"
189	β Ala	iVOE	MTD	"
190	β Ala	AOE	MTD	"
191	β Ala	POE	MTD	"
192	β Ala	PVE	MTD	"
193	β Ala	PVM	MTD	"
194	β Ala	PHT	MTD	"
195	β Ala	ECE	MTD	"
196	β Ala	DOX	MTD	"
197	G1G1	AOM	MTD	H
198	G1G1	POM	MTD	"
199	G1G1	nBOE	MTD	"
200	G1G1	iVOM	MTD	"
201	G1G1	iBOE	MTD	"
202	G1G1	nVOE	MTD	"
203	G1G1	iVOE	MTD	"
204	G1G1	AOE	MTD	"
205	G1G1	POE	MTD	"
206	G1G1	PVE	MTD	"
207	G1G1	PVM	MTD	"

化合物 No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
208	G I G I	P H T	M T D	H
209	G I G I	E C E	M T D	"
210	G I G I	D O X	M T D	"
211	G l y	A O M	T D	H
212	G l y	P O M	T D	"
213	G l y	n B O E	T D	"
214	G l y	i V O M	T D	"
215	G l y	i B O E	T D	"
216	G l y	n V O E	T D	"
217	G l y	i V O E	T D	"
218	G l y	A O E	T D	"
219	G l y	P O E	T D	"
220	G l y	P V E	T D	"
221	G l y	P V M	T D	"
222	G l y	P H T	T D	"
223	G l y	E C E	T D	"
224	G l y	D O X	T D	"
225	A l a	A O M	T D	H
226	A l a	P O M	T D	"
227	A l a	n B O E	T D	"
228	A l a	i V O M	T D	"
229	A l a	i B O E	T D	"
230	A l a	n V O E	T D	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
231	Ala	iVOE	TD	H
232	Ala	AOE	TD	"
233	Ala	POE	TD	"
234	Ala	PVE	TD	"
235	Ala	PVM	TD	"
236	Ala	PHT	TD	"
237	Ala	ECE	TD	"
238	Ala	DOX	TD	"
239	α Asp	AOM	TD	H
240	α Asp	POM	TD	"
241	α Asp	nBOE	TD	"
242	α Asp	iVOM	TD	"
243	α Asp	iBOE	TD	"
244	α Asp	nVOE	TD	"
245	α Asp	iVOE	TD	"
246	α Asp	AOE	TD	"
247	α Asp	POE	TD	"
248	α Asp	PVE	TD	"
249	α Asp	PVM	TD	"
250	α Asp	PHT	TD	"
251	α Asp	ECE	TD	"
252	α Asp	DOX	TD	"
253	Asn	AOM	TD	H

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
254	A s n	P O M	T D	H
255	A s n	n B O E	T D	"
256	A s n	i V O M	T D	"
257	A s n	i B O E	T D	"
258	A s n	n V O E	T D	"
259	A s n	i V O E	T D	"
260	A s n	A O E	T D	"
261	A s n	P O E	T D	"
262	A s n	P V E	T D	"
263	A s n	P V M	T D	"
264	A s n	P H T	T D	"
265	A s n	E C E	T D	"
266	A s n	D O X	T D	"
267	P h e	A O M	T D	H
268	P h e	P O M	T D	"
269	P h e	n B O E	T D	"
270	P h e	i V O M	T D	"
271	P h e	i B O E	T D	"
272	P h e	n V O E	T D	"
273	P h e	i V O E	T D	"
274	P h e	A O E	T D	"
275	P h e	P O E	T D	"
276	P h e	P V E	T D	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
277	P h e	P V M	T D	H
278	P h e	P H T	T D	"
279	P h e	E C E	T D	"
280	P h e	D O X	T D	"
281	P r o	A O M	T D	H
282	P r o	P O M	T D	"
283	P r o	n B O E	T D	"
284	P r o	i V O M	T D	"
285	P r o	i B O E	T D	"
286	P r o	n V O E	T D	"
287	P r o	i V O E	T D	"
288	P r o	A O E	T D	"
289	P r o	P O E	T D	"
290	P r o	P V E	T D	"
291	P r o	P V M	T D	"
292	P r o	P H T	T D	"
293	P r o	E C E	T D	"
294	P r o	D O X	T D	"
295	α G l u	A O M	T D	H
296	α G l u	P O M	T D	"
297	α G l u	n B O E	T D	"
298	α G l u	i V O M	T D	"
299	α G l u	i B O E	T D	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
300	α Glu	n VOE	TD	H
301	α Glu	i VOE	TD	"
302	α Glu	AOE	TD	"
303	α Glu	POE	TD	"
304	α Glu	PVE	TD	"
305	α Glu	PVM	TD	"
306	α Glu	PHT	TD	"
307	α Glu	ECE	TD	"
308	α Glu	DOX	TD	"
309	β Ala	AOM	TD	H
310	β Ala	POM	TD	"
311	β Ala	n BOE	TD	"
312	β Ala	i VOM	TD	"
313	β Ala	i BOE	TD	"
314	β Ala	n VOE	TD	"
315	β Ala	i VOE	TD	"
316	β Ala	AOE	TD	"
317	β Ala	POE	TD	"
318	β Ala	PVE	TD	"
319	β Ala	PVM	TD	"
320	β Ala	PHT	TD	"
321	β Ala	ECE	TD	"
322	β Ala	DOX	TD	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3 2 3	G l y	A O M	M T	H
3 2 4	G l y	P O M	M T	"
3 2 5	G l y	n B O E	M T	"
3 2 6	G l y	i V O M	M T	"
3 2 7	G l y	i B O E	M T	"
3 2 8	G l y	n V O E	M T	"
3 2 9	G l y	i V O E	M T	"
3 3 0	G l y	A O E	M T	"
3 3 1	G l y	P O E	M T	"
3 3 2	G l y	P V E	M T	"
3 3 3	G l y	P V M	M T	"
3 3 4	G l y	P H T	M T	"
3 3 5	G l y	E C E	M T	"
3 3 6	G l y	D O X	M T	"
3 3 7	A l a	A O M	M T	H
3 3 8	A l a	P O M	M T	"
3 3 9	A l a	n B O E	M T	"
3 4 0	A l a	i V O M	M T	"
3 4 1	A l a	i B O E	M T	"
3 4 2	A l a	n V O E	M T	"
3 4 3	A l a	i V O E	M T	"
3 4 4	A l a	A O E	M T	"
3 4 5	A l a	P O E	M T	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
346	Ala	PVE	MT	H
347	Ala	PVM	MT	"
348	Ala	PHT	MT	"
349	Ala	ECE	MT	"
350	Ala	DOX	MT	"
351	α Asp	AOM	MT	H
352	α Asp	POM	MT	"
353	α Asp	nBOE	MT	"
354	α Asp	iVOM	MT	"
355	α Asp	iBOE	MT	"
356	α Asp	nVOE	MT	"
357	α Asp	iVOE	MT	"
358	α Asp	AOE	MT	"
359	α Asp	POE	MT	"
360	α Asp	PVE	MT	"
361	α Asp	PVM	MT	"
362	α Asp	PHT	MT	"
363	α Asp	ECE	MT	"
364	α Asp	DOX	MT	"
365	Pro	AOM	MT	H
366	Pro	POM	MT	"
367	Pro	nBOE	MT	"
368	Pro	iVOM	MT	"

化合物 No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
369	Pro	iBOE	MT	H
370	Pro	nVOE	MT	"
371	Pro	iVOE	MT	"
372	Pro	AOE	MT	"
373	Pro	POE	MT	"
374	Pro	PVE	MT	"
375	Pro	PVM	MT	"
376	Pro	PHT	MT	"
377	Pro	ECE	MT	"
378	Pro	DOX	MT	"
379	Ala	POM	TR	H
380	Ala	AOE	TR	"
381	Ala	iBOE	TR	"
382	Ala	PHT	TR	"
383	Ala	ECE	TR	"
384	Ala	DOX	TR	"
385	Gly	POE	TR	H
386	Gly	AOE	TR	"
387	Gly	iBOE	TR	"
388	Gly	PHT	TR	"
389	Gly	ECE	TR	"
390	Gly	DOX	TR	"
391	Gly	POE	TZ	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
392	Gly	AOE	TZ	H
393	Gly	iBOE	TZ	"
394	Gly	PHT	TZ	"
395	Gly	ECE	TZ	"
396	Gly	DOX	TZ	"
397	Ala	POE	TZ	H
398	Ala	AOE	TZ	"
399	Ala	iBOE	TZ	"
400	Ala	PHT	TZ	"
401	Ala	ECE	TZ	"
402	Ala	DOX	TZ	"
403	Gly	PGE	CM	H
404	Gly	AOE	CM	"
405	Gly	iBOE	CM	"
406	Gly	PHT	CM	"
407	Gly	ECE	CM	"
408	Gly	DOX	CM	"
409	Ala	POE	CM	H
410	Ala	AOE	CM	"
411	Ala	iBOE	CM	"
412	Ala	PHT	CM	"
413	Ala	ECE	CM	"
414	Ala	DOX	CM	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
415	Gly	AOE	PD	H
416	Gly	DOX	PD	"
417	Gly	ECE	PD	"
418	Gly	PHT	PD	"
419	Gly	PVM	PD	"
420	Ala	AOE	PD	"
421	Ala	DOX	PD	"
422	Ala	ECE	PD	"
423	Ala	PHT	PD	"
424	Ala	PVM	PD	"
425	Val	AOE	PD	"
426	Val	DOX	PD	"
427	Val	ECE	PD	"
428	Val	PHT	PD	"
429	Val	PVM	PD	"
430	Asn	AOE	PD	"
431	Asn	DOX	PD	"
432	Asn	ECE	PD	"
433	Asn	PHT	PD	"
434	Asn	PVM	PD	"
435	α Asp	AOE	PD	"
436	α Asp	DOX	PD	"
437	α Asp	ECE	PD	"

化合物 No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
438	α A s p	PHT	PD	H
439	α A s p	PVM	PD	"
440	L y s	AOE	PD	"
441	L y s	DOX	PD	"
442	L y s	ECE	PD	"
443	L y s	PHT	PD	"
444	L y s	PVM	PD	"
445	P r o	AOE	PD	"
446	P r o	DOX	PD	"
447	P r o	ECE	PD	"
448	P r o	PHT	PD	"
449	P r o	PVM	PD	"
450	G l n	AOE	PD	"
451	G l n	DOX	PD	"
452	G l n	ECE	PD	"
453	G l n	PHT	PD	"
454	G l n	PVM	PD	"
455	α G l	AOE	PD	"
456	α G l u	DOX	PD	"
457	α G l u	ECE	PD	"
458	α G l u	PHT	PD	"
459	α G l u	PVM	PD	"
460	L y s	i B O E	PD	"

化合物 №	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
461	Gly	AOE	MTD	OH
462	Ala	POE	MTD	OH
463	Ala	AOE	MTD	OH
464	Ala	DOX	MTD	OH

表中に示した化合物の物性は次の通りである。

化合物 № 14 の物性：

IR (nujol, cm^{-1}) ; 1815, 1780, 1690

10 NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値) ; 2.18 (s, 3H, ジオキソレン
 - CH_3), 2.70 (s, 3H, チアジアゾール- CH_3), 3.65 (br. s,
 2H, 2位- H_2), 4.0 (br. s, 2H, $-\text{OCOCH}_2-$), 4.05,
 4.72 (d, d, 2H, $J=14\text{Hz}$, 3位- $\text{CH}_2\text{S}-$), 5.04 (d, 1H,
 $J=5\text{Hz}$, 6位-H), 5.15 (br. s, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 5.72
 15 (m, 1H, 7位-H), 6.12 (s, 1H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{HCONH}-$), 7.43 (m,
 5H, フェニル), 8.75 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.45 (d, 1H,
 $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH}$)

化合物 № 25 の物性：

IR (nujol, cm^{-1}) ; 1785, 1745, 1695

20 NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値) ; 1.15 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
 1.49 (d, 6H, $J=6\text{Hz}$, $2 \times \text{CH}_3 \overset{|}{\text{C}}\text{H}-$), 2.68 (s, 3H, チアジア
 ゾール- CH_3), 3.65 (br. s, 2H, 2位- H_2), 3.85~4.75
 (m, 3H, 3位- $\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_3 \overset{|}{\text{C}}\text{HCO}-$), 5.08 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$,
 6位-H), 5.55~5.95 (m, 1H, 7位-H), 6.13 (s, 1H,
 25 $-\overset{|}{\text{C}}\text{HCONH}-$), 7.44 (m, 5H, フェニル), 8.75 (br, 3H,

$-\text{NH}_3^+$), 9.45 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

化合物 № 6 4 の物性 :

IR (nujol, cm^{-1}) ; 1780, 1755, 1675

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値) ; 1.50 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{HCH}_3$),
 5 2.03, 2.05 (s, s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.69 (s, 3H, チアジ
 ザール- CH_3), 2.91 (d, 2H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2-\text{CO}$), 3.65 (br. s,
 2H, 2位- H_2), 3.90~4.65 (m, 3H, 3位- $\text{CH}_2\text{S}-$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{NH}_3^+$),
 5.06 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$, 6位- H), 5.50~5.95 (m, 1H, 7位- H),
 6.06 (s, 1H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CONH}-$), 6.89, 6.98 (q, q, 1H, $J=$
 10 6Hz, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$), 7.05~7.85 (m, 7H, フェニル, $-\text{CONH}_2$),
 8.57 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.45 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

化合物 № 6 9 の物性 :

IR (nujol, cm^{-1}) ; 1780, 1755, 1675

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値) ; 1.22 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\overset{|}{\text{C}}\text{H}_3$);
 15 1.53 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$, $\overset{|}{\text{C}}\text{H}_3\text{CHOCO}-$), 2.69 (s, 3H, チアジ
 ザール- CH_3), 2.91 (d, 2H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}-$), 3.66 (br. s,
 2H, 2位- H_2), 3.9~4.78 (m, 3H, 3位- $\text{CH}_2\text{S}-$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{NH}_3^+$),
 5.06 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$, 6位- H), 5.51~5.94 (m, 1H, 7位- H),
 6.10 (s, 1H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{CONH}-$), 6.83, 6.90 (q, q, 1H, $J=6\text{Hz}$,
 20 $-\overset{|}{\text{C}}\text{HCH}_3$), 7.40 (m, 5H, フェニル), 8.52 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$),
 9.46 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

化合物 № 7 0 の物性 :

IR (nujol, cm^{-1}) ; 1815, 1780, 1675

NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値) ; 2.16 (s, 3H, ジオキソレン- CH_3),
 25 2.70 (s, 3H, チアジァゾール- CH_3), 2.92 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$),

3.66 (br. s, 2H, 2位-H₂), 3.93~4.67 (m, 3H, 3位
 -CH₂S-, - $\overset{|}{\text{C}}\text{HNH}_3^+$), 5.04 (d, 1H, J=5Hz, 6位-H),
 5.17 (br. s, 2H, -CO₂CH₂-), 5.72 (m, 1H, 7位-H),
 6.10 (s, 1H, - $\overset{|}{\text{C}}\text{HCONH-}$), 7.45 (m, 5H, フェニル),
 5 8.76 (br. s, 3H, -NH₃⁺), 9.46 (d, 1H, J=9Hz,
 -CONH-)

化合物 № 83 の物性 :

IR (nujol, cm⁻¹) ; 1780, 1755, 1670

NMR ((CD₃)₂SO, δ値) ; 1.23 (t, 3H, J=7Hz,
 10 -OCH₂- $\overset{|}{\text{C}}\text{H}_3$), 1.52 (d, 3H, J=6Hz, - $\overset{|}{\text{C}}\text{HCH}_3$),
 2.25 (m, 4H, -C₂H₄-), 2.68 (s, 3H, チアジアゾール-CH₃),
 3.64 (br. s, 2H, 2位-H₂), 3.90~4.95 (m, 5H, -OCH₂CH₃,
 3位-CH₂S-, - $\overset{|}{\text{C}}\text{HNH}_3^+$), 5.05 (d, 1H, J=5Hz, 6位-H),
 5.55~5.93 (m, 1H, 7位-H), 6.43~7.28 (m, 3H, - $\overset{|}{\text{C}}\text{H-CH}_3$,
 15 -CONH₂), 7.16~7.80 (m, 5H, フェニル), 8.82 (br, 3H,
 -NH₃⁺), 9.48 (d, 1H, J=9Hz, -CONH-)

化合物 № 139 の物性 :

IR (nujol, cm⁻¹) ; 1780, 1755, 1680

NMR ((CD₃)₂SO, δ値) ; 1.20~2.25 (br, 6H, -(CH₂)₃-),
 20 1.23 (t, 3H, J=7Hz, -CH₂CH₃), 1.54 (d, 3H, J=6Hz,
 $\overset{|}{\text{C}}\text{H}_3\text{CHOCO-}$), 2.68 (s, 3H, チアジアゾール-CH₃), 2.70
 (br, 2H, - $\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}_3^+$), 3.68 (br. s, 2H, 2位-H₂),
 3.90~4.85 (m, 5H, 3位-CH₂S-, - $\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$, - $\overset{|}{\text{C}}\text{HNH}_3^+$),
 5.07 (d, 1H, J=5Hz, 6位-H), 5.67~5.93 (m, 1H, 7位-H),
 25 6.16 (s, 1H, - $\overset{|}{\text{C}}\text{HCONH-}$), 6.83, 6.91 (q, q, 1H, J=6Hz,

$-\overset{|}{\text{C}}\text{HCH}_3$), 7.46 (m, 5H, フェニル), 8.15 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 8.81 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.48 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

化合物 No 140 の物性 :

- 5 IR (nujol, cm^{-1}) ; 1820, 1780, 1750, 1680
 NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値) ; 1.2~2.2 (br, 6H, $-(\text{CH}_2)_3-$),
 2.18 (s, 3H, ジオキソレン- CH_3), 2.67 (s, 3H, チアジアゾール- CH_3),
 2.70 (br, 2H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}_3^+$), 3.65 (br. s, 2H, 2位- H_2),
 4.0~4.7 (m, 3H, 3位- $\text{CH}_2\text{S}-$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{NH}_3^+$),
 10 5.06 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$, 6位-H), 5.14 (s, 2H, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$),
 5.75 (m, 1H, 7位-H), 6.12 (s, 1H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{CONH}-$), 7.44
 (m, 5H, フェニル), 8.14 (br, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 8.78 (br,
 3H, $-\text{NH}_3^+$), 9.43 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

化合物 No 150 の物性 :

- 15 IR (nujol, cm^{-1}) ; 1785, 1745, 1695
 NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 値) ; 1.14 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
 1.50 (d, 3H, $J=5\text{Hz}$, $\overset{|}{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}-$), 1.70~2.40 (m, 4H, プロ
 リン3位, 4位- H_2), 2.68 (s, 3H, チアジアゾール- CH_3), 3.1
 ~3.5 (m, 2H, プロリン5位- H_2), 3.63 (br. s, 2H, 2位- H_2),
 20 4.0~4.75 (m, 3H, 3位- $\text{CH}_2\text{S}-$, プロリン2位-H), 5.06 (d,
 1H, $J=5\text{Hz}$, 6位-H), 5.55~5.90 (m, 1H, 7位-H), 6.12
 (s, 1H, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}\text{CONH}-$), 6.88, 6.96 (q, q, 1H, $J=5\text{Hz}$,
 $-\overset{|}{\text{C}}\text{HCH}_3$), 7.44 (m, 5H, フェニル), 9.48 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$,
 $-\text{CONH}-$), 9.0~10.0 (br, 2H, $-\text{NH}_2^+$)

- 25 製剤処方例 1



下記の組成よりなる錠剤を、通常の方法で製造する。

実施例 1 の化合物	1 2 5 mg 力価
ポリビニルピロリドン	2 0 mg
デンプン	2 0 mg
5 ステアリン酸マグネシウム	2. 0 mg

製剤処方例 2

下記の組成よりなる錠剤を、通常の方法で製造する。

実施例 2 の化合物	2 5 0 mg 力価
クエン酸	5 0 mg
10 デンプン	2 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3. 0 mg

製剤処方例 3

下記の組成よりなる錠剤を、通常の方法で製造する。

実施例 3 の化合物	5 0 0 mg 力価
15 デンプン	2 0 mg
ハイドロキシプロピルセルロース	3 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

製剤処方例 4

実施例 2 の化合物および酒石酸を添加混合し、通常
20 のカプセル充填方法に従いカプセル剤を製造する。

実施例 2 の化合物	1 2 5 mg 力価
酒石酸	2 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
デンプンを加えて全量	3 0 0 mg とす

25 製剤処方例 5



製剤処方例 4 の方法に準じ下記の組成のカプセル剤を製造する。

実施例 1 の化合物	1 2 5 mg 力価
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
5 乳糖を加えて全量	2 0 0 mg とす

製剤処方例 6

下記の組成に従いドライシロップ剤を製造する。

実施例 2 の化合物	6 2.5 mg 力価
クエン酸	2 5 mg
10 砂糖	7 0 mg
CMC-N _a	2 0 mg

急性毒性実験

本発明のセファロスポリン誘導体をマウスに経口投与した際の急性毒性の結果は次の通りである。

15 投与対象：雄性マウス (ICR 5 週令) n = 3

投与方法：前記実施例で得たセファロスポリン誘導体を蒸留水に溶解して水溶液となし経口投与した。

結 果：

20

化合物	LD ₅₀ (g/Kg)
実施例 1	> 5.0
" 7	> 5.0
" 9	> 5.0
" 17	> 5.0

25



経口投与実験

本発明のセファロスポリン誘導体をヒトに経口投与した際の非エステル体の尿中回収率の結果は次の通りである。

- 5 投与方法：非エステル体として125mgカプセル剤
を経口投与した。

定量方法：バチリス・ズブチリスで定量した。

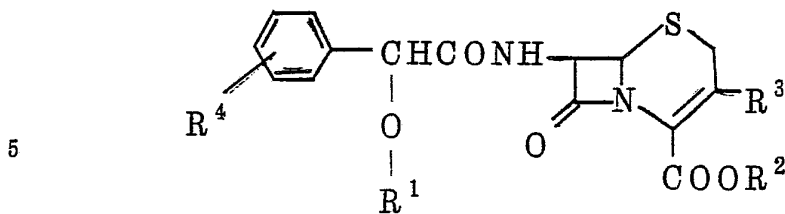
結 果：

化合物	尿中回収率 (%) 0～8時間
10 実施例 1	38.0
" 2	35.2
" 3	37.0
" 6	36.0
" 7	41.0
15 " 9	41.0
" 17	40.9

68.

請求の範囲

1. 一般式



〔式中、 R^1 はアミノ基に低級アルキル基が置換されていてもよい α 、 β 又は γ -アミノ酸残基(エステル結合)を、 R^2 は1-アルカノイルオキシアルキル基、1-アルコキシカルボニルオキシアルキル基、フタリジル基又は

10 5-メチル-1,3-ジオキサレン-2-オン-4-イルメチル基を、 R^3 は低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイルオキシメチル基又は適当な置換基で置換されていてもよい複素環チオメチル基を、 R^4 は水素原子

15 またはヒドロキシ基を示す)で表わされるセファロスポリン誘導体又はその非毒性塩。

2. R_1 がグリシル、アラニル、プロリル又は α -アスパルチル、リシルである請求の範囲1項のセファロスポリン誘導体。

3. R_2 が1-アセトキシエチル、5-メチル-1,3-ジオキサレン-2-オン-4-イルメチル、1-イソブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル又は1-エトキシカルボニルオキシエチルである請求の範囲1項のセファロスポリン誘導体。

20

4. R_3 が5-メチル-1,3,4-チアジアゾール又は1,3,4-チアジアゾールである請求の範囲1項のセファロス

25 ポリン誘導体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP82/00437

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ³ C07D 501/32, 501/36, A61K 31/545		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
I P C	C07D 501/32, 501/36, A61K 31/545	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category*	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
X	JP,A, 47-11273 (Smith Kline & French Laboratories Ltd.) 5. June. 1972 (05.06.72)	1
X	JP,A, 47-12579 (Smith Kline & French Laboratories Ltd.) 26. June. 1972 (26.06.72)	1
X	JP,A, 50-121294 (Beacham Group Ltd.) 23. September. 1975 (23.09.75)	1
X	JP,A, 51-16688 (Eli Lilly and Co.) 10. February. 1976 (10.02.76)	1
X	JP,A, 52-83877 (Eli Lilly and Co.) 13. July. 1977 (13.07.77)	1
X	US,A, 4,172,196 (Bristol-Myers Co.) 23. October. 1979 (23.10.79)	1
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁵</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</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>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ²	Date of Mailing of this International Search Report ²	
February 1, 1983 (01.02.82)	February 14, 1983 (14.02.83)	
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ²⁰	
Japanese Patent Office		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl ⁸ C 07 D 5 0 1 / 3 2 , 5 0 1 / 3 6 , A 6 1 K 3 1 / 5 4 5		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
I P C	C 0 7 D 5 0 1 / 3 2 , 5 0 1 / 3 6 , A 6 1 K 3 1 / 5 4 5	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 47- 11273 (スミス・クライン・アンド・フレンチ・ラボラトリーズ) 5. 6月. 1972 (05. 06. 72)	1
X	JP, A, 47- 12579 (スミス・クライン・アンド・フレンチ・ラボラトリーズ) 26. 6月. 1972 (26. 06. 72)	1
X	JP, A, 50-121294 (ピーチャム・グループ・リミテッド) 23. 9月. 1975 (23. 09. 75)	1
X	JP, A, 51- 16688 (イーライ・リリー・アンドカンパニー) 10. 2月. 1976 (10. 02. 76)	1
X	JP, A, 52- 83877 (イーライ・リリー・アンドカンパニー) 13. 7月. 1977 (13. 07. 77)	1
X	US. A, 4,172,196 (プリストル マイネズカンパニー) 23. 10月. 1979 (23. 10. 79)	1
*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		「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「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		「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
「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)		「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」 同一パテントファミリーの文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
0. 1 0 2 8 3	14. 02. 83	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 1 6 9
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 田 中 幸 重	