薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
110 (12) 908-915 (1990)

FK482 (Cefdinir) に関する研究 (第4報¹⁾) 7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-substituted Cephalosporin

誘導体の合成並びに構造活性相関

稲本美子,* 坂根和夫, 上村利明, 高谷隆男

藤沢薬品工業株式会社新薬研究所

Studies on FK482 (Cefdinir). IV.¹⁾ Synthesis and Structure-Activity Relationships of 7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-substituted Cephalosporin Derivatives

Yoshiko INAMOTO,* Kazuo SAKANE, Toshiaki KAMIMURA
and Takao TAKAYA

New Drug Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
2-1-6 Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

(Received June 6, 1990)

The synthesis of 7 β -[(Z)-2-(aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]cephalosporins (Ia—i) modified at the C-3 position of a cephem nucleus and the effect of the C-3 substituents on the antibacterial activity and oral absorbability are discussed. The cepheims (Ie, h and i) having a C-3 substituent such as 1-propenyl, ethylthio and vinylthio group as well as FK482 (cefdinir) exhibited excellent antibacterial activities against both gram-positive and gram-negative bacteria. However, those compounds showed poor absorption rate after oral administration in rats.

It is concluded that the vinyl moiety at the 3-position is necessary to display fairly oral absorptivity in a series of 7 β -[(Z)-2-(aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]cephems.

Keywords—oral cephalosporin; urinary recovery; structure-activity relationships; antibacterial activity; synthesis; FK482 (cefdinir)

著者らは、前報¹⁾で3位側鎖としてビニル基を持つ7 β -[(Z)-2-aryl-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid 類の抗菌力及びラット経口投与後の尿中、胆汁中回収率の検討より、7位の aryl 基として2-aminothiazolyl 基を持つ FK482 (cefdinir) がグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して優れた抗菌力と良好な経口吸収性を有していることを報告した。

今回、cefdinir の3位側鎖の違いによる生物活性の変化を明らかにするため3位ビニル基を種々の置換基に変換した誘導体 (I) を合成し、抗菌力及びラット経口投与後の尿と胆汁中回収率について検討した。3位側鎖としては経口吸収性に及ぼす影響として重要な因子と考えられるかさ高さを考慮して a—i のような立体的に比較的小さな置換基を選択した。

その結果、cefdinir と同等の優れた抗菌活性を示す化合物がいくつか得られたが、経口吸収性はいずれも乏しく3位置換基としてはビニル基のみが特異的に良好な経口吸収性を示すことが明らかになったので報告する。

1. 合成

7 β -[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-substituted cephalosporin 類 (I) の合成法を Chart 1 に示す。まず、A 法では 7 β -aminocephalosporin 誘導体 (II) (保護基として diphenylmethyl 基又は p-nitrobenzyl (PNB) 基) を 4-bromo-3-oxobutyl bromide と縮合させて III を得た。次いで亜硝酸ナトリウムを作用させて hydroxyimino 基とし、更にチオ尿素でアミノチアゾール環形成を行い IV に導いた。最後に脱保護は、保護基が diphenylmethyl 基の場合は CF₃CO₂H (TFA)-anisole を作用させ、また PNB 基の場合は Pd-C

TABLE I. Antibacterial Activity and Urinary and Biliary Excretion of Cephalosporins

I

Comp. No.	X	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}						Recovery (%) ^{b)} (0–24 h)	
		<i>S. aureus</i>			<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Urine	Bile
		209P JC-1	6	32	ATCC 6633	NIHJ JC-2	12		
Ia	H	0.39	0.78	0.78	6.25	0.05	0.05	10.7	0.7
Ib	CH ₃	6.25	6.25	6.25	50.0	1.56	0.78	12.5	0.4
Ic	C ₂ H ₅	1.56	3.13	3.13	6.25	1.56	1.56	1.1	3.2
Id	C $\equiv$ CH	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	3.6	1.9
Ie	CH=CHCH ₃ (Z)	0.39	0.78	0.78	1.56	0.20	0.20	11.2	0.9
If	OCH ₃	3.13	6.25	12.5	25.0	3.13	1.56	9.7	0
Ig	SCH ₃	0.39	0.78	1.56	0.78	0.78	0.39	11.4	0
Ih	SC ₂ H ₅	0.20	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	7.6	0.9
Ii	SCH=CH ₂	0.20	0.39	0.78	0.20	0.39	0.39	7.5	0.7
FK 482 (cefdinir)	CH=CH ₂	0.20	0.39	0.39	1.56	0.20	0.20	31.6	0.9

a) Inoculum size: 10^6 cfu/ml. b) Dose: 20 mg/kg (rat).

Chart 1

TABLE II. NMR and IR Spectral Data of Ia, c, d, f-i

Comp. No.	X	NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ)							IR (Nujol, cm^{-1})	
		N-OH (1H, br s)	CONH (1H, d, $J=8$ Hz)	Thiazole 5-H (1H, s)	C ₇ -H (1H, dd, $J=5, 8$ Hz)	C ₆ -H (1H, d, $J=5$ Hz)	C α -H (2H)	X	β -Lactam	CONH
Ia	H	11.90	9.45	6.61	5.65	4.96	3.43 (br s)	6.05 (1H, br s)	1750	1650
Ic	C ₂ H ₅	11.70	9.31	6.63	5.65	5.05	3.45 (q, $J=18$ Hz)	1.00 (3H, t, $J=7$ Hz) 2.22 (2H, q, $J=7$ Hz)	1750	1660
Id	C $\equiv$ CH	11.25	9.45	6.78	5.75	5.04	3.52 (q, $J=18$ Hz)	4.40 (1H, s)	1750	1660
If	OCH ₃	11.22	9.32	6.71	5.55	5.11	3.69 (q, $J=18$ Hz)	3.74 (3H, s)	1750	1660
Ig	SCH ₃	11.35	9.38	6.71	5.52	5.07	3.65 (q, $J=18$ Hz)	2.27 (3H, s)	1750	1660
Ih	SC ₂ H ₅	11.39	9.37	6.65	5.63	5.10	3.61 (q, $J=18$ Hz)	1.14 (3H, t, $J=7$ Hz) 2.88 (2H, q, $J=7$ Hz)	1750	1650
Ii	SCH=CH ₂	12.16	9.71	6.84	5.76	5.24	3.62 (q, $J=18$ Hz)	5.46 (1H, d, $J=10$ Hz) 5.49 (1H, d, $J=16$ Hz) 6.68 (1H, dd, $J=10, 16$ Hz)	1750	1660

による接触還元でそれぞれ Ia, c, d, f, h, i を得た。

次に、これまで 7 位側鎖の導入は A 法のようにアシル化後に数工程を経て目的とする 7 位アシル基に変換してきたが今回より簡便な操作で得られる 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(1-methyl-1-methoxyethoxyimino)acetic acid (V)²⁾ を用いる B 法を取り入れた。すなわち、vilsmeier 試薬で活性化させた V と II g を縮合させて VI に導き、これに TFA-anisole を作用させて Ig を得た。

得られた Ia, c, d, f-i の spectral data を Table II に示す。

2. 構造と抗菌力の関係

得られた化合物 Ia-i の抗菌力を cefdinir を対照として *Staphylococcus aureus* 209P JC-1, *S. aureus* 6, *S. aureus* 32, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 のグラム陽性菌及び *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Klebsiella pneumoniae* 12 のグラム陰性菌について測定した。その結果を Table I に示すが要約すると次のとおりである。

1) Ia 及びアルキル基を置換基とする Ib, c を比較すると Ib, c は *S. aureus* に対する抗菌力が弱く、3 位無置換の Ia がグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまでもっとも強い抗菌力を示した。しかし、cefdinir に比べると Ia の *S. aureus* に対する抗菌力は 2 倍弱かった。

2) 3 位側鎖が炭素数 2 個の Ic, d は同程度の抗菌力を示したがグラム陽性菌、グラム陰性菌ともに cefdinir より 2—16 倍弱い抗菌力であった。一方、プロペニル基を有する Ie は cefdinir とほぼ同等の抗菌力を示した。このことは 3 位をアルケニル基で置換されたセファロsporin はアルキルやアルキニル置換体よりも強い抗菌力を有することを示唆している。

3) メトキシ基及びアルキルチオ基を置換基とする If-h を比較するとアルキルチオ基を有する Ig, h の方が優れた活性を示し、特に Ih は *S. aureus* に対して cefdinir とほぼ同等の強い抗菌力を示した。また、ビニルチオ基を置換基とする Ii も *S. aureus* のみならずグラム陰性菌に対しても Ih と同等の優れた活性を示した。

以上より、cefdinir とほぼ同様の抗菌スペクトル及び抗菌力を有する化合物はプロペニル基、エチルチオ基及びビニルチオ基を置換基とする Ie, h, i であった。

3. 構造とラット経口吸収の関係

Ia-i をラットに 20 mg/kg 経口投与し 24h までの尿中及び胆汁中回収率を測定し、3 位側鎖が経口吸収性に及ぼす影響を検討した。その結果を cefdinir を対照として Table I に示すが、構造と経口吸収の関係は次のように要約できる。

1) 現在臨床によく使用されている経口剤の 3 位側鎖であるメチル基及びメトキシ基を有する Ib, f はともに 10% 前後の尿中回収率であり、また立体的にもっとも小さい 3 位無置換体である Ia の尿中回収率も約 10% と cefdinir に比べるとほぼ 1/3 に低下した。

2) Ic, d は cefdinir と同様に 3 位側鎖に炭素数 2 個の置換基を有するが、ほとんど経口吸収性は見られなかった。

3) Ia—c を比べると Ic の脂溶性がもっとも高く、cefdinir とほぼ同等であるにもかかわらず尿中回収率は 1% ともっとも低かった。

4) Ie, h, i は cefdinir よりも脂溶性が高いにもかかわらず尿中回収率は 7—11% とかなり劣った。

以上より、ビニル基よりも立体的に小さい 3 位無置換体である化合物や cefdinir と脂溶性が同程度あるいは高い化合物の経口吸収性はいずれも cefdinir より劣っていた。すなわち今回検討した 7 位側鎖に (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetyl 基を有するセファロsporin 誘導体の経口吸収性は 3 位置換基にビニル基を持つときのみ良好であり cefdinir の吸収は脂溶性-水溶性の要因よりもむしろ構造特異的なものであることを示唆した。

考 察

CFIX の研究³⁾より 7 位側鎖として (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetyl 基を有するセファロsporin 誘導体の場合 3 位が無置換あるいはエチニル基、ビニル基、メチル基、メトキシ基などの置換基を有する化合物のラット経口吸収性を尿中と胆汁中排泄率の和でみるといずれも高い排泄率で大差がなかった。しかし、今回の (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetyl 基を有するセファロsporin 誘導体のラット

TABLE III. NMR and IR Spectral Data of IVa, c, d, f, h, i and VI

Comp. No.	X	R	NMR (DMSO-d ₆ , δ)						IR (Nujol, cm ⁻¹)	
			N-OH (1H, br s)	CONH (1H, d, J=8 Hz)	Thiazole 5-H (1H, s)	C ₇ -H (1H, dd, J=5, 8 Hz)	C ₆ -H (1H, d, J=5 Hz)	C ₂ -H (2H)	X	β-Lactam CONH
IVa	H	CHPh ₂	11.30	9.43	6.89	5.90	5.13	3.60 (br s)	6.72 (1H, br s)	1770 1660
IVc	C ₂ H ₅	CHPh ₂	11.32	9.40	6.90	5.83	5.20	3.70 (q, J=18 Hz)	0.98 (1H, t, J=7 Hz) 1.77 (1H, q, J=7 Hz)	1770 1670
IVd	C≡CH	CHPh ₂	11.37	9.47	6.90	5.90	5.19	3.67 (q, J=18 Hz)	4.63 (1H, s)	1780 1665
IVf	OCH ₃	PNB	11.42	9.37	6.78	5.67	5.23	3.70 (q, J=18 Hz)	3.90 (3H, s)	1770 1670
IVh	SC ₂ H ₅	CHPh ₂	11.35	9.38	6.84	5.76	5.23	3.77 (q, J=18 Hz)	1.13 (3H, t, J=7 Hz) 2.86 (2H, q, J=7 Hz)	1770 1655
IVi	SCH=CH ₂	PNB	11.30	9.48	6.70	5.82	5.25	3.79 (q, J=18 Hz)	5.49 (1H, d, J=10 Hz) 5.56 (1H, d, J=16 Hz)	1780 1670
VI	SCH ₃	CHPh ₂	—	9.47	6.86	5.87	5.17	3.80 (q, J=18 Hz)	7.00 (1H, dd, J=10, 16 Hz) 2.35 (3H, s)	1780 1670

経口吸収性は3位が無置換あるいはエチニル基, メチル基, メトキシ基などの置換基を有する化合物はいずれも10%前後と低い排泄率であり, ビニル基を有するときのみが30%以上と優れていた. 前報¹⁾で, carboxymethoxyimino基とhydroxyimino基はともに経口吸収性の発現に必須な官能基であると報告したが, 上述の結果より両官能基が関与する経口吸収機構には相違があると考えられる. また化合物Ie, h及びIiがcefdinirと同等にグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲な抗菌スペクトルを示したが, ラット経口吸収性はいずれの化合物もcefdinirに比べ劣っていたことより3位ビニル基は抗菌活性のみならず経口吸収性に大きく寄与する置換基であることを示唆した.

実験の部

Infrared (IR) spectrum は日立 260-10 型あるいは島津 IR-420 型で測定し, nuclear magnetic resonance (NMR) spectrum は JNM-PMX 60 型あるいは JEOL-MH 100 型を使用し内部標準として tetramethylsilane (TMS) を用いた.

***p*-Nitrobenzyl 7 β -Amino-3-vinylthio-3-cephem-4-carboxylate Monohydrochloride (IIIi)** 1) Silver thiovinylate⁴⁾ 7.41 g を CH₃CN 250 ml 中に懸濁させ, これにヨウ化ナトリウム 13.3 g を室温で加えたのち 0.5 h 攪拌した. この混合溶液に *p*-nitrobenzyl 7 β -phenylacetamido-3-methanesulfonyloxy-3-cephem-4-carboxylate 9.77 g を CH₃CN 290 ml に溶かした溶液を氷冷下に加え同温で 10 min 反応した. 反応終了後, 不溶物を濾去し濾液を減圧下留去した. 残渣を AcOEt 200 ml に溶かし水洗浄及び飽和 NaCl 水洗浄して MgSO₄ 乾燥溶媒を減圧下留去した. 残渣を column chromatography [Kieselgel 60 (Merck), EtOAc-CH₂Cl₂ (1:1) で溶出] で精製し *p*-nitrobenzyl 7 β -phenylacetamido-3-vinylthio-3-cephem-4-carboxylate 2.19 g (21.7%) を得た. IR (Nujol): 3280, 1770, 1700, 1665, 1520 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.52 (2H, s, CH₂), 3.63, 3.93 (2H, ABq, *J*=18 Hz, C₂-H), 5.14 (1H, d, *J*=5 Hz, C₆-H), 5.36 (2H, s, CH₂), 5.43 (1H, d, *J*=16 Hz, CH=CH₂), 5.52 (1H, d, *J*=10 Hz, CH=CH₂), 5.67 (1H, dd, *J*=5, 8 Hz, C₇-H), 6.62 (1H, dd, *J*=10, 16 Hz, CH=CH₂), 7.20 (5H, s, C₆H₅), 7.60, 8.14 (each 2H, d, *J*=9 Hz, C₆H₄), 9.04 (1H, d, *J*=8 Hz, CONH).

2) PCl₅ 366 mg を CH₂Cl₂ 6 ml 中に懸濁させ, これに pyridine 0.142 ml を -30°C で加えたのち同温で 0.5 h 攪拌した. この混合溶液に *p*-nitrobenzyl 7 β -phenylacetamido-3-vinylthio-3-cephem-4-carboxylate 300 mg を加え氷冷下 1 h 攪拌したのち -30°C まで冷却し MeOH 0.38 ml を加え -15—-20°C で 2 h 反応させた. 反応終了後, 反応液に氷冷攪拌下水 0.4 ml ついで isopropyl ether (IPE) 5 ml を加えた. 析出物を濾取し水及び IPE で洗浄後 P₂O₅ 上で乾燥し IIIi 181 mg (71.4%) を得た. IR (Nujol): 1775, 1700, 1510, 1485 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.90 (2H, br s, C₂-H), 5.08 (1H, d, *J*=5 Hz, C₆-H), 5.27 (1H, d, *J*=5 Hz, C₇-H), 5.38 (2H, s, CH₂), 5.58 (1H, d, *J*=17 Hz, CH=CH₂), 5.64 (1H, d, *J*=10 Hz, CH=CH₂), 6.73 (1H, dd, *J*=10, 17 Hz, CH=CH₂), 7.60, 8.15 (each 2H, d, *J*=8 Hz, C₆H₄).

Diphenylmethyl 7 β -(4-Bromoacetoacetamido)-3-cephem-4-carboxylate (IIIa) Diphenylmethyl 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylate 43 g と *N*-trimethylsilylacetamide (MSA) 77 g を AcOEt 430 ml に溶解し -30°C に冷却した. これに diketene 10.75 ml と bromine 7.94 ml から得られた 4-bromoacetoacetyl bromide を加え -20—-10°C で 1 h 反応した. 反応終了後, 反応液に水を加え攪拌したのち有機層を分液した. ついで有機層を sat. NaHCO₃ 水洗浄及び NaCl 水洗浄し MgSO₄ 乾燥後溶媒を減圧下留去した. 残渣に IPE を加え IIIa 62.1 g (100%) を得た.

同様の方法で以下の化合物 IIc, d, f, h, i を得た.

Diphenylmethyl 7 β -(4-Bromoacetoacetamido)-3-ethyl-3-cephem-4-carboxylate (IIIc)——収率 96.8%.

Diphenylmethyl 7 β -(4-Bromoacetoacetamido)-3-ethynyl-3-cephem-4-carboxylate (IIIId)——収率 68.1%.

p-Nitrobenzyl 7 β -(4-Bromoacetoacetamido)-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylate (IIIIf)——収率 70.5%.

Diphenylmethyl 7 β -(4-Bromoacetoacetamido)-3-ethylthio-3-cephem-4-carboxylate (IIIh)——収率 87.8%.

p-Nitrobenzyl 7 β -(4-Bromoacetoacetamido)-3-vinylthio-3-cephem-4-carboxylate (IIIi)——収率 95.3%.

Diphenylmethyl 7 β -[(*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylate (IVa) IIIa 54.9 g を CH₂Cl₂ 412 ml 及び AcOH 137 ml の混合溶媒中に溶解し -10°C に冷却した. これに亜硝酸ナトリウム 10.8 g を水 20 ml に溶かした水溶液を滴下したのち同温で 10 min 反応した. 反応終了後, 水を加え CH₂Cl₂ で抽出し sat. NaHCO₃ 水洗浄及び NaCl 水洗浄後 MgSO₄ 乾燥して減圧下溶媒を留去した. ついで, この残渣にチオ尿素 9.5 g 及び *N,N*-dimethylacetamide 100 ml を加え室温で 2 h 反応した. 反応終了後, 反応液に AcOEt と水の混合溶媒を加え sat. NaHCO₃ 水で pH 7 に調整したのち AcOEt で抽出した. 有機層を

水洗浄及び NaCl 水洗浄し MgSO₄ 乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣に IPE を加え IVa (72.5%) を得た。同様の方法で以下の化合物 IVc, d, f, h, i を得た。Spectral data を Table III に示す。

Diphenylmethyl 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-ethyl-3-cephem-4-carboxylate (IVc)——収率 66.2%。

Diphenylmethyl 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-ethynyl-3-cephem-4-carboxylate (IVd)——収率 64.5%。

p-Nitrobenzyl 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylate (IVf)——収率 80.4%。

Diphenylmethyl 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-ethylthio-3-cephem-4-carboxylate (IVh)——収率 85.3%。

p-Nitrobenzyl 7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinylthio-3-cephem-4-carboxylate (IVi)——収率 87.1%。

7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylic Acid (Ia) IVa 40 g を CH₂Cl₂ 100 ml に溶解し氷冷した。これに anisole 80.8 g を加え、更に TFA 170 g を滴下したのち室温で 0.5 h 攪拌した。反応終了後、反応液を IPE 2 l 中に注ぎ析出物を濾取した。その粉末を水及び AcOEt の混合溶液に加え氷冷下 NaHCO₃ 水で pH 7 に調整したのち水層を分取した。次に 10% HCl 水で pH 3.5 に調整したのち、Diaion HP-20 樹脂の column chromatography に付し 10% isopropyl alcohol (IPA) 水で目的物を溶出し、目的物を含むフラクションを集め減圧下 IPA を留去したのち凍結乾燥し Ia 6.5 g (37.0%) を得た。

Anal. Calcd C₁₂H₁₁N₅O₅S₂·H₂O: C, 37.21; H, 3.38; N, 18.08. Found: C, 36.98; H, 3.39; N, 17.96.

同様の方法で以下の化合物 Ic, d, h を得た。

7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-ethyl-3-cephem-4-carboxylic Acid (Ic)——収率 51.0%。Anal. Calcd C₁₄H₁₅N₅O₅S₂·2H₂O: C, 38.79; H, 4.42; N, 16.16. Found: C, 39.27; H, 4.46; N, 15.95.

7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-ethynyl-3-cephem-4-carboxylic Acid (Id)——収率 16.1%。Anal. Calcd C₁₄H₁₁N₅O₅S₂: C, 42.74; H, 2.82; N, 17.80. Found: C, 43.52; H, 2.81; N, 18.10.

7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-ethylthio-3-cephem-4-carboxylic Acid (Ih)——収率 67.7%。

7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylic Acid (If) IVf 2.15 g を tetrahydrofuran (THF) 40 ml, MeOH 10 ml 及び AcOH 0.24 ml の混合溶媒中に溶解した。これに 10% Pd-C 2.17 g を窒素気流下に加えたのち水素を吹き流しながら室温常圧で 3 h 攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し濾液を減圧下留去した残渣に水を加え sat. NaHCO₃ 水で pH 6.5 に調整し溶解したのち 1 N HCl 水で pH 3 に調整し AcOEt で抽出した。抽出液を水洗浄及び NaCl 水洗浄したのち MgSO₄ 乾燥して、溶媒を減圧下留去した。残渣に IPE を加えて If 0.68 g (43.5%) を得た。

同様の方法で Ii を得た。

7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-vinylthio-3-cephem-4-carboxylic Acid (Ii)——収率 47.3%。Anal. Calcd C₁₄H₁₃N₅O₅S₂·2H₂O: C, 36.28; H, 3.70; N, 15.11. Found: C, 36.43; H, 3.94; N, 14.42.

7β-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-methylthio-3-cephem-4-carboxylic Acid (Ig) 1) Diphenylmethyl 7β-[(Z)-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(1-methoxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-3-methylthio-3-cephem-4-carboxylate (VI)——N,N-Dimethylformamide (DMF) 0.93 ml 及び AcOEt 2.65 ml の混合溶媒中へ phosphorus oxychloride (POCl₃) 1.1 ml を滴下して 0—5°C で 0.5 h 攪拌した。この反応液に 2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-(1-methoxy-1-methylethoxyimino)acetic acid²⁾ 5.5 g 及び AcOEt 50 ml を順次加えた 0—5°C で 1 h 攪拌した。一方、diphenylmethyl 7β-amino-3-methylthio-3-cephem-4-carboxylate (IIg) 5.52 g と MSA 10 g を THF 110 ml に溶かした溶液に、上記で得た活性化溶液を -20°C で加え -20—-10°C で 2 h 反応した。反応液を水 100 ml 及び AcOEt 100 ml の混合溶媒中へ注ぎ有機層を分取後、水洗浄及び NaCl 水洗浄して MgSO₄ 乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣を column chromatography [Kieselgel 60 (Merck), AcOEt-IPE (1:3) で溶出] で精製し VI 1.7 g (16%) を得た。

2) VI 1.4 g を CH₂Cl₂ 4.2 ml 及び anisole 4.2 ml の混合溶媒中に懸濁させ、氷冷攪拌下 TFA 8.4 ml を滴下後室温で 5 h 攪拌した。反応液を IPE 80 ml 中へ注ぎ析出物を濾取した。この粉末を sat. NaHCO₃ 水に溶かしたのち 1 N HCl 水で pH 4 に調整した。ついで、この溶液を Diaion HP-20 樹脂の column chromato-

graphy に付し 10% IPA 水で目的物を溶出し, 目的物を含むフラクションを集め減圧下 IPA を留去したのち凍結乾燥し Ig 0.74 g (89.5%) を得た. Anal. Calcd $C_{18}H_{18}N_5O_5S_3 \cdot 2H_2O$: C, 34.59; H, 3.80; N, 15.51. Found: C, 34.11; H, 3.89; N, 15.67.

抗菌力測定 最小発育阻止濃度 (MIC) は heart infusion agar を用い, 日本化学療法学会標準法⁵⁾に準じ寒天平板希釈法によって測定した.

尿中回収率 ラットは 6 週齢の雄性 SD 系を用い, 20 mg/kg 経口投与後 24 h までの尿中濃度を測定した. 検量線は 1/15 M phosphatebuffer (pH 7.0) で希釈し, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする寒天平板希釈法によって求めた.

胆汁中回収率 尿中回収率を測定したラットとは別の 6 週齢の雄性 SD 系を用い, 20 mg/kg 経口投与後 24 h までの胆汁中濃度を測定し尿中回収率と同様の方法で求めた.

引用文献

- 1) 第 3 報: 稲本美子, 坂根和夫, 上村利明, 高谷隆男, 薬誌, **110**, 658 (1990).
- 2) H. Rene, V. Michel, 特開昭 54-84595 (1979) [*Chem. Abstr.*, **92**, 76529z (1980)].
- 3) H. Yamanaka, K. Kawabata, K. Miyai, H. Takasugi, T. Kamimura, Y. Mine, T. Takaya, *J. Antibiot.*, **39**, 101 (1986); K. Kawabata, T. Masugi, T. Takaya, *ibid.*, **39**, 394 (1986).
- 4) S. Nishimura, N. Yasuda, H. Sasaki, K. Kawabata, K. Sakane, T. Takaya, *J. Antibiot.*, **43**, 1160 (1990).
- 5) 五島巖智子, 徐 慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井 望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋, *Chemotherapy*, **29**, 76 (1981).