



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <sup>4</sup> <b>C07D 501/46 // A61K 31/545</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO 88/ 10262</b>  (43) 国際公開日 1988年12月29日 (29.12.88)
(21) 国際出願番号 PCT/JP87/00416 (22) 国際出願日 1987年6月25日(25. 06. 87) (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 中川 晋 (NAKAGAWA, Susumu)(JP/JP) 〒444 愛知県岡崎市真宮町10丁目1番地 Aichi, (JP) 牛嶋良輔 (USHIJIMA, Ryosuke)(JP/JP) 〒444 愛知県岡崎市戸崎元町14番地3 Aichi, (JP) 中野文雄 (NAKANO, Fumio)(JP/JP) 〒444 愛知県岡崎市六供町4丁目63番地 Aichi, (JP) 山田耕司 (YAMADA, Koji)(JP/JP) 〒444 愛知県岡崎市上六名3丁目9番1 Aichi, (JP) 真野栄一 (MANO, Eiichi)(JP/JP) 〒448 愛知県刈谷市泉田町割田34番地 Aichi, (JP) (81) 指定国 AT(欧州特許), BE(欧州特許), CH(欧州特許), DE(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US(一部継続出願).	添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: CRYSTALLINE CEPHALOSPORIN COMPOUND (54) 発明の名称 結晶性セファロスポリン化合物  (57) Abstract  Stable crystalline hydrate of (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)-acetamido]-3-(5,6-dihydroxy-2-methyl-2-isoindolinium)-methyl-3-cephem-4-carboxylate which is useful as an agent for treating diseases caused by bacterial infection is disclosed.  (57) 要約  本発明は細菌感染症治療剤として有用である、安定な結晶性(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物に関するものである。  (以下余白)		

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

## 明細書

結晶性セファロスポリン化合物

## 技 術 分 野

本発明は医薬の分野において、細菌感染症治療剤として有用なセファロスポリン化合物、更に詳細には、結晶性(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物に関するものである。

## 背 景 技 術

従来、(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレートは、本発明者らにより出願され、公開された特開昭61-267587号公報に記載された化合物であり、グラム陰性菌、特にぶどう糖非発酵グラム陰性桿菌例えばシェードモナス・エルギノーサ、シェードモナス・セパシア、シェードモナス・マルトフィリア、アシネトバクター・カルコアセチカス等に対して優れた抗菌活性を示し、さらに公知のセファロスポリン系抗生物質に耐性を有するシェードモナス・エルギノーサ AKR17に対して強い抗菌活性を示すことから、細菌感染症治療剤としての実用化が期待されている化合物である。

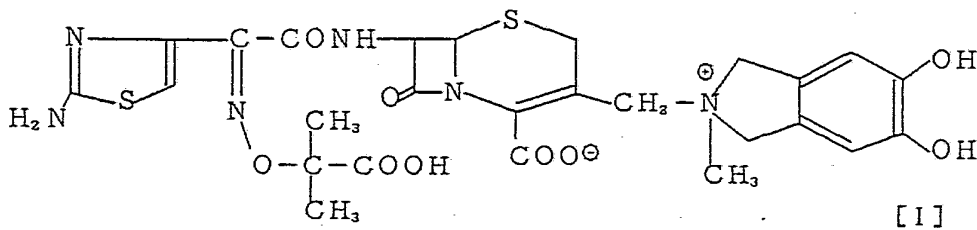
本発明者らは、(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレートの

無晶形粉末よりも該化合物の結晶性水和物の方が安定性においてすぐれていることを見いだして本発明を完成した。

### 発明の開示

本発明は安定な結晶性(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物に関するものである。

ここにおいて、(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレートは、下記の化学構造式で示され、以下化合物[I]と略称する。



次に本発明の目的化合物の製造法について具体的に説明する。

本発明の目的化合物である化合物[I]の結晶性水和物は、化合物[I]の遊離体、その溶媒和物、その塩基付加塩又はその酸付加塩を水又は含水親水性有機溶媒に必要な応じて塩基を加えて溶解後、酸を加えてpH3~5に調整することにより製造することができる。

ここにおいて、本発明の原料である化合物[I]、その溶媒和物、その酸付加塩又はその塩基付加塩は、後記参考例に記載の方法並びにそれに準ずる方

法により製造される。本発明の原料のうち、その溶媒和物としては、例えば粗製の水和物、メタノール和物又はアセトン和物等が、その塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等が、その酸付加塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸又はリン酸等の無機酸との塩又は、例えば酢酸、クエン酸、トリクロロ酢酸又はトリフルオロ酢酸等の有機酸との塩等がそれぞれ挙げられる。本発明に係わる原料を水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン又はこれらの混合溶媒に氷冷ないしは室温で懸濁させ、必要に応じて、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム等の塩基、好ましくは水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを加えて、pH5.5~7.0にして溶解する。次いで、例えば塩酸、リン酸、トリフルオロ酢酸又はトリクロロ酢酸等の酸を徐々に0~30℃で加えてpH3~5とした後、3~24時間攪拌あるいは放置すると、結晶化が完結する。この結晶を濾取し、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン又はこれらの含水物で洗浄後、適当な条件、例えば5~25℃での風乾、あるいは-20~25℃での減圧乾燥等の条件下での乾燥により、本発明の目的化合物である化合物[ I ]の結晶性水和物が得られる。

本発明の目的化合物である化合物[ I ]の水和物としては、4~10分子の水分子を含む水和物が挙げられ、例えば化合物[ I ]の4水和物、5水和物、6水和物、7水和物又は8水和物である。

さらに、本発明の目的化合物は、次の方法によっても製造することができる。すなわち、化合物[ I ]の遊離体、その溶媒和物、その塩基付加塩又はその酸付加塩を、必要に応じて塩基及び抗酸化剤を加えて、水に溶解後、必要

に応じて活性炭処理及び/又は疎水性基を有する水不溶性担体を用いるクロマトグラフィーで精製後、化合物[I]を含む画分を必要に応じて減圧下で濃縮し、ついで酸にてpH3~5に調製して本発明の目的化合物を結晶化させるか、あるいは該クロマトグラフィーで精製後、化合物[I]を含む画分を濃縮し、酸にてpH0.5~2.0に調製し、疎水性基を有する水不溶性担体を用いるクロマトグラフィーで精製後、化合物[I]を含む画分を必要ならば減圧下で濃縮し、必要ならばpH3~5に調製して本発明の目的化合物を結晶化させることもできる。この製造法において、使用される抗酸化剤としては、例えば亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、L-アスコルビン酸又はヒドロキノン等の公知の抗酸化剤が挙げられる。疎水性基を有する水不溶性担体としては、例えばダイヤイオン HP-20<sup>®</sup>、ダイヤイオン HP-21<sup>®</sup>、ダイヤイオン SP-206<sup>®</sup>又はダイヤイオン SP-207<sup>®</sup> (以上、三菱化成製)等のポーラス・ポリマーあるいはODS等の化学結合型シリカゲル等が挙げられる。これらの担体を使用する際のクロマトグラフィーの際に用いられる溶離剤としては、水若しくはpH4~7のアルカリ金属リン酸塩緩衝液、又は1~80%のメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又はアセトン等の親水性有機溶媒を含む水溶液が挙げられる。さらに、該溶離剤に前記の抗酸化剤を添加してもよい。

次に、本発明の目的化合物を医薬として使用する場合には、以下の剤形として使用可能である。

本発明の化合物は、固体又は液体の賦形剤と混合し、経口投与、非経口投与又は外部投与に適した医薬製剤の形で使用することができる。医薬製剤としては注射剤、シロップ剤若しくは乳剤等の液剤、錠剤、カプセル剤若しくは顆粒剤等の固形剤又は軟膏剤若しくは坐剤等の外用剤等が挙げられる。前

記の製剤には塩基、助剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤等の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。例えば塩基には炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が用いられる。注射剤には注射用蒸留水、生理食塩水又はリンゲル液等の溶解液、パラオキシ安息香酸メチル又はパラオキシ安息香酸プロピル等の保存剤が用いられる。シロップ剤又は乳剤等の液剤には、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース、しょ糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、食用油、扁桃油、ココナッツ油、油性エステル、ソルビタンモノオレエート、プロピレングリコール、グリセリン、エチルアルコール又は水等のほか、アラビアゴム、ゼラチン又はレシチン等の乳化剤、ツイーン又はスパン等の界面活性剤が用いられる。固形剤には、乳糖、しょ糖、とうもろこしデンプン、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガント、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール又はラウリル硫酸ナトリウム等が用いられる。軟膏又は坐剤の基剤としては、例えばカカオ脂、グリセリド類、ポリエチレングリコール類又は白色ワセリン等が用いられる。必要に応じて、この他に界面活性剤や吸収促進剤を用いても良い。

本発明の目的化合物は細菌感染症、例えば呼吸器感染症、尿路感染症、産婦人科感染症、化膿性疾患又は外科感染症等の治療及び予防に用いることができる。本発明の目的化合物の投与量は患者の年齢及び症状によって異なるが、通常は1日当り1~135mg/kgの範囲で使用され、1日当り5~35mg/kgで2~4回に分けて投与することが好ましい。

以下、実験例及び実施例及び参考例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実験例 安定性試験

本発明の方法すなわち実施例1の方法により製造した化合物[I]・水和物の結晶性粉末及び化合物[I]の無晶形粉末を各10mg、バイアルに密封後25℃で保存した。保存開始から1ヵ月経過後に、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により残存率(%)を測定した。その結果を下記の表に示す。

試料	残存率(%)
化合物[I]水和物結晶 (本発明化合物)	99.4
化合物[I]の無晶形粉末	90.9

前記の表から明らかな如く、無晶形粉末に比べて、本発明化合物は極めて貯蔵安定性に優れ、含量低下率が低い。したがって、本発明化合物は、細菌感染症治療剤としての用途に関してより好適な化合物である。

#### 参考例1

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート・トリフルオロ酢酸塩



(A) 酢酸エチル2.2ℓにオキシ塩化リン70.2ml(0.6モル)及びN,N-ジメチルホルムアミド58.4ml(0.75モル)を加え、室温で20分間攪拌したのち、0℃に冷却し、(Z)-2-(1-ベンズヒドリルオキシカルボニル-1-メチルエトキシイミノ)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)酢酸409.1g(0.6モル)を加え30分間攪拌した。-20℃に冷却し、p-メトキシベンジル(6R,7R)-7-アミノ-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート・塩酸塩243.2g(0.6モル)を加え、更に0℃以下でトリエチルアミン209.4ml(1.5モル)を滴下したのち、-5~5℃で2時間攪拌した。この反応液に冷水1.2ℓを加えたのち分液し、酢酸エチル層を飽和食塩水1.2ℓで洗浄した。酢酸エチル層を-30℃に冷却し、メタクロコ過安息香酸121.8g(0.6モル、含量85%)を加え、30分間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水でpH7.2に調節した。酢酸エチル層を分取し、5%チオ硫酸ナトリウム水1ℓ、飽和食塩水1.2ℓで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧濃縮した。残留物をベンゼン1.2ℓに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(和光C-300®、3.6kg)に付し、25~45%酢酸エチル-n-ヘキサンで抽出した。目的物を含むフラクションを集め減圧濃縮したのちイソプロピルエーテルを加え粉砕、濾取、乾燥してp-メトキシベンジル(6R,7R)-7-[(Z)-2-(1-ベンズヒドリルオキシカルボニル-1-メチルエトキシイミノ)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート 1-オキシド566g(収率90%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.5(6H,s), 3.72(3H,s), 3.80(2H,br s), 4.57(2H,br s)  
5.00(1H,d,J=5Hz), 5.23(2H,s), 5.90(1H,dd,J=5及び  
9Hz), 6.66(1H,s), 6.75(1H,s), 6.90(2H,d,J=9Hz), 7.1

~7.5(27H,m),8.38(1H,d,J=9Hz),8.70(1H,s)

(B) 前記(A)で得た化合物220.2g(0.21モル)とN,N-ジメチルホルムアミド830mlの溶液にヨウ化ナトリウム157.5g(1.05モル)を加え、15~20°Cで45分攪拌したのち、15°C以下で5,6-ジヒドロキシイソインドリン・臭化水素酸塩51.0g(0.22モル)とトリエチルアミン54.2ml(0.39モル)を加え、更に15~20°Cで3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル2.5ℓ、水1.7ℓ及び20%チオ硫酸ナトリウム水150mlの混液に注ぎ、分液したのち、有機層を水0.9ℓと飽和食塩水100mlの混液で洗い、さらに飽和食塩水400mlで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水したのち、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン210mlに溶解し、ヨウ化メチル220ml(3.5モル)を加え室温で一晩放置した。反応液を減圧濃縮し、残留物を塩化メチレン330mlに溶解、再度減圧濃縮した。イソプロピルエーテル440mlを加え粉碎、濾取、乾燥して、p-メトキシベンジル(6R,7R)-7-[(Z)-2-(1-ベンズヒドリルオキシカルボニル-1-メチルエトキシイミノ)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート 1-オキシド・ヨウ化物280g(収率100%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.50(6H,s),3.10(3H,br s),3.20~5.00(8H,m),5.20(3H,m),5.96(1H,dd,J=5及び9Hz),6.67(1H,s),6.76(2H,s),6.78(1H,s),6.90(2H,d,J=9Hz),7.10~7.50(27H,m),8.53(1H,d,J=9Hz),8.72(1H,s),9.30(2H,br s)

(C) 前記(B)で得た化合物170.4g(0.13モル)とアセトン1.7ℓの溶液を-20°Cに冷却し、ヨウ化カリウム108g(0.65モル)とアセチルクロライド29.6ml(0.39モル)を加え、5°C以下で30分間攪拌したのち、更にアセチルクロラ

イド29.6ml(0.39モル)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液に冷却した5%メタ重亜硫酸ナトリウム水1ℓを加え15分攪拌したのち、クロロホルム1ℓで抽出、水層を更にクロロホルム0.5ℓで抽出した。有機層を合せ無水硫酸ナトリウムで脱水したのち、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン170mlとアニソール85mlの混液に溶解したのち、氷冷下、トリフルオロ酢酸255mlを加え、5℃以下で2時間攪拌した。不溶物を濾別し、99%ギ酸で洗浄した。濾液及び洗液を合せ減圧濃縮したのち、氷冷下イソプロピルエーテル1.8ℓを加え1時間攪拌したのち、濾過、乾燥して標記化合物97.2g(HPLC法による含量63%、収率74.5%)を得た。

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1780, 1730, 1680, 1620, 1330

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.53(6H, s), 3.08(3H, br s), 3.75(2H, br s), 4.30~5.00(6H, m), 5.30(1H, d, J=5Hz), 5.95(1H, dd, J=5及び9Hz), 6.80(1H, s), 6.83(2H, s), 9.52(1H, d, J=9Hz)

## 参考例 2

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート・塩酸塩

酢酸エチル2ℓ中に攪拌下、オキシ塩化リン153.3ml(1.43モル)及びN,N-ジメチルホルムアミド110.7ml(1.43モル)を加え、室温で20分間攪拌した。酢酸エチル11ℓを加え、0℃以下に冷却し、(Z)-2-(1-tert-ブトキシカルボニル-1-メチルエトキシイミノ)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)酢酸743.2g(1.3モル)を加え、同温で30分間攪拌した。反応溶液を-10℃以下に冷却し、p-メトキシベンジル(6R,7R)-7-アミノ-3-クロロメチル-3-セフェ

ム-4-カルボキシレート・塩酸塩526.9 g (1.3モル)を加え、-5°C以下でトリエチルアミン453.3ml(3.25モル)を30分間で滴下した。同温で1時間攪拌後、冷水3.9ℓを加え、有機層を分取し、飽和重曹水910ml及び水3ℓの混液、次いで飽和食塩水3ℓで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧にて濃縮乾固して、p-メトキシベンジル (6R,7R)-7-[(Z)-2-(1-tert-ブトキシカルボニル-1-メチルエトキシイミノ)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)アセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレートの粗生成物527 gを得た。本品は精製することなく次工程に使用した。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.40(15H,s), 3.60(2H,br s), 3.75(3H,s), 4.50(2H,br s), 5.08(1H,d,J=4.5Hz), 5.12(2H,s), 5.72(1H,dd,J=4.5および9Hz), 6.70(1H,s), 6.92(2H,d,J=9Hz), 7.30(17H,m), 8.73(1H,s), 9.28(1H,d,J=9Hz)

得られた前記粗生成物527 g (1.3モル)をN,N-ジメチルホルムアミド6.5ℓに溶解し、5°C以下でヨウ化カリウム1.079 g (6.5モル)を加え20分間攪拌した。反応液にジメチルスルホキシド1.3ℓ及び5,6-ジヒドロキシ-2-メチルイソインドリン214.8 g (1.3モル)を加え、0~5°Cで3時間攪拌した。反応溶液を5°C以下に冷却した酢酸エチル16ℓ、水13ℓ及び濃塩酸215mlの混液中に加え、有機層を分取し、水7.8ℓで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残渣を塩化メチレン1.6ℓに溶解し、アニソール780 ml、酢酸2.8ℓ及び濃塩酸780mlを加え、室温で20時間攪拌した。反応溶液を5°C以下に冷却したアセトン39ℓ中に攪拌下に加え、同温で1時間攪拌した。析出した不溶物を濾取し、アセトン4ℓで洗浄した後、減圧下に乾燥して粉末状の標記化合物794 gを得た。本品(HPLC法による含量 56.7%)の収率

は54.8%(分析値により補正済み)であった。

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1780, 1730, 1680, 1620, 1330, 1160, 1000

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.53(6H, s), 3.08(3H, s), 3.70~4.12(2H, ABq, J=18Hz),  
ca. 4.8(6H, m), 5.34(1H, d, J=4.5Hz), 5.93(1H, dd, J=  
4.5および9Hz), 6.80(1H, s), 6.82(1H, s), 6.90(1H, s),  
9.65(1H, d, J=9Hz)

融点 : 190°C (分解)

UV ( $\lambda_{\text{max}}$ ) : 265nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  241) (メタノール)

### 参考例 3

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート・硫酸塩

参考例 2 で得た塩酸塩 794 g (HPLC法による含量 56.7%、0.712モル)をメタノール 3.9ℓ に溶解し、活性炭 39 g を加え、5°C 以下で 1 時間攪拌した。活性炭を濾去し、メタノール 790ml で洗浄後、濾液及び洗液を合せ、5°C 以下で水 4.7ℓ 及び 4N 硫酸 1.59ℓ を加え、溶液が均一になるように短時間攪拌した。同温で 1 時間静置した後、30 分間攪拌し、更に 4N 硫酸 79ml 加え、30 分間攪拌した後、一夜 5°C 以下に静置した。析出した結晶を濾取し、メタノール・水(1:1)の混液 450ml 及びアセトン 450ml で 2 回洗浄した後、室温で 5 時間風乾して、標記化合物の結晶 560 g (HPLC法による含量 74%)を得た。本品の収率は 92.0% (分析値より補正済み)であった。

水分含量(乾燥減量試験法) : 13.1%

硫酸含量(塩化バリウムによる重量法) : 12.3%

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1780, 1730, 1680, 1630, 1340, 1180, 1150, 1110, 620

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.55(6H, s), 3.04(3H, s), 3.40~3.77(2H, ABq, J=18Hz),  
ca. 4.7(6H, m), 5.25(1H, d, J=4.5Hz), 5.88(1H, dd, J=  
4.5および9Hz), 6.71(1H, s), 6.77(2H, s), 9.40(1H, d,  
J=9Hz)

UV ( $\lambda$  max) : 265nm ( $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  236) (メタノール)

融点 : 220°C (分解)

#### 参考例 4

ナトリウム (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシレート-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

参考例 2 と同様にして得た塩酸塩 70 g (HPLC法による含量 56.2%) を水 600 ml に懸濁し、氷冷下、1N 水酸化ナトリウムを pH 3.5 になるまで加えたのち、亜硫酸ナトリウム 17.8 g を加え、更に 1N 水酸化ナトリウムで pH 6.3 にした。不溶物を濾別し、濾液を逆相クロマトグラフィー (ODS、760ml) に付し、水及び 10% メタノール水溶液にて溶出した。目的物を含むフラクションを集め、濃縮、凍結乾燥して標記化合物 33 g を得た。

I.R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1775, 1620, 1345

(以下余白)

## 実施例 1

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

参考例 2 と同様にして得た塩酸塩 35.5 g (HPLC法による含量 56.2%) を水 300ml に懸濁し、氷冷下、1N 水酸化ナトリウムを pH3.5 になるまで加えたのち、亜硫酸ナトリウム 8.9 g を加え、更に 1N 水酸化ナトリウムで pH6.3 にした。不溶物を濾別し、濾液を逆相クロマトグラフィー (ODS、380ml) に付し、水及び 10% メタノール水溶液にて溶出した。目的物を含むフラクションを集め、約 500ml まで減圧濃縮した。濃縮液にトリフルオロ酢酸 8.4ml を加えたのち逆相クロマトグラフィー (ODS、380ml) に付し、水、1.5% テトラヒドロフラン水溶液及び 2.5% テトラヒドロフラン水溶液にて溶出した。目的物を含むフラクションを集め若干不溶物が析出しはじめるまで減圧濃縮し、種晶を加え、室温にて 40 分間放置した。さらに約 80ml まで減圧濃縮し、一晚 5°C にて放置した。析出した結晶を濾取し、冷水 10ml、エタノール 10ml 及びアセトン 10ml で順次洗浄したのち、室温で 5 時間風乾して標記化合物 15.0 g (収率 65.8%) を得た。

含量 (HPLC法) : 87.5%

水分含量 (乾燥減量試験法) : 11.5%

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.44(3H, s), 1.46(3H, s), 3.02(3H, br s), 3.36(1H, d, J=16Hz), 3.82(1H, d, J=16Hz), 4.25(1H, d, J=13Hz), 4.55(2H, d, J=14Hz), 4.82(2H, d, J=14Hz), 5.10(1H, d, J=13Hz), 5.12(1H, d, J=5Hz), 5.75(1H, dd, J=5 及び 9Hz), 6.75(1H, s), 6.78(2H, s), 7.32(2H, br s), 9.53(1H, d,

J=9Hz)

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1775, 1670, 1610, 1530, 1465, 1395, 1340, 1190, 1160

X線回折パターン:

以下の表に示す粉末X線回折パターンは、銅を対陰極としニッケルフィルター(電源:40KV,35mA)を用いて得られる波長 $\lambda = 1.54056 \sim 1.54435 \text{ \AA}$ のX線(Cu:Ni X線)を用いて得られた。2 $\theta$ と表示されている欄に回折角を、dと表示されている欄に格子間隔(Interplanar spacings)を、I/I<sub>max</sub>と表示されている欄に相対強度(relative intensities)をそれぞれ示した。

(以下余白)



$2\theta (^{\circ})$	$d (\text{\AA})$	$I / I_{\max}(\%)$
2.6400	33.4377	2.81
5.3825	16.4050	8.29
6.3925	13.8152	3.55
8.9225	9.9027	6.85
10.0175	8.8226	25.26
10.8225	8.1681	100.00
11.7575	7.5205	42.83
12.9575	6.8266	16.68
14.7550	5.9988	10.20
15.3225	5.7779	52.20
16.3100	5.4302	30.80
16.9225	5.2350	2.81
17.8000	4.9789	42.83
18.0850	4.9010	25.26
18.7600	4.7262	7.99
19.3725	4.5781	35.00
20.2225	4.3876	10.54
21.0850	4.2100	7.99
21.6400	4.1033	47.04
22.2050	4.0001	39.47
22.6850	3.9165	46.33
23.2625	3.8206	16.25
24.3175	3.6572	16.25
24.5625	3.6213	19.34
25.0525	3.5515	25.26
26.0100	3.4229	3.36
27.2475	3.2702	49.96
28.7725	3.1003	17.98
29.3025	3.0454	13.82
29.6900	3.0065	7.99
30.3950	2.9384	2.81
30.9750	2.8846	3.55
31.8650	2.8061	8.60
33.0325	2.7095	24.22
33.7475	2.6537	21.71
35.1350	2.5520	14.61
36.2975	2.4729	14.21
36.9225	2.4325	14.61
38.7300	2.3230	6.85

## 実施例 2

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

参考例 1 と同様にして得たトリフルオロ酢酸塩 499g (HPLC法による含量 44.7%) を水 1.5ℓ に懸濁し、氷冷下、4N水酸化ナトリウム 420ml と亜硫酸ナトリウム 110g を加え溶解したのち HP-20(8ℓ) カラムクロマトグラフィーに付し、水、15%メタノール水溶液、20%メタノール水溶液及び 50%メタノール水溶液で順次溶出した。目的物を含むフラクションを集め、1N塩酸で pH5.3 に調節したのち、約 4ℓ まで減圧濃縮した。濃縮液にトリフルオロ酢酸 130ml を加えたのち HP-20(3.2ℓ) カラムクロマトグラフィーに付し、水、30%メタノール水溶液、35%メタノール水溶液及び 50%メタノール水溶液で順次溶出した。目的物を含むフラクションを集め 1N水酸化ナトリウムで pH4.8 に調節したのち減圧濃縮した。濃縮途中で結晶が析出するが約 1ℓ まで濃縮した。濃縮液に 20~22℃ で 6Nリン酸 80ml をゆっくり滴下し pH4.4 にしたのち、5℃ で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取、冷水 70ml で 2回、エタノール 100ml 及びアセトン 100ml で順次洗浄したのち、室温で 5時間風乾して標記化合物 141.9g (収率 60%) を得た。

含量(HPLC法) : 85%

水分含量(乾燥減量試験法) : 13.1%

## 実施例 3

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソ

インドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

参考例3と同様にして得た硫酸塩49.1g(HPLC法による含量 66.2%)を水600mlに懸濁し、氷冷下、1N水酸化ナトリウム140mlと亜硫酸ナトリウム10gを加え溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸40mlを加え20℃に加温したのち活性炭4gを加え30分間攪拌した。活性炭を濾別したのち濾液を逆相カラムクロマトグラフィー(ODS、630ml)に付し、水、2%テトラヒドロフラン水溶液、2.5%テトラヒドロフラン水溶液、3%テトラヒドロフラン水溶液、4%テトラヒドロフラン水溶液及び5%テトラヒドロフラン水溶液で順次溶出した。目的物を含むフラクションを集め若干不溶物が析出しはじめるまで減圧濃縮し、種晶を加え室温にて40分間静置した。さらに約200mlまで減圧濃縮し、一晩5℃にて放置した。析出した結晶を濾取、冷水50ml、エタノール50ml及びアセトン50mlで順次洗浄したのち、室温で7時間風乾して、標記化合物31.3g(収率82.8%)を得た。

含量(HPLC法) : 86%

水分含量(乾燥減量試験法) : 12.5%

#### 実施例4

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

参考例3と同様にして得た硫酸塩712g(HPLC法による含量 68.5%)を水2ℓに懸濁し、氷冷下、2N水酸化ナトリウム1.13ℓと亜硫酸ナトリウム70gを加え溶解したのちHP-20(40ℓ)カラムクロマトグラフィーに付し、水、20%メタノール水溶液、25%メタノール水溶液、30%メタノール水溶液及び80%メタノ

ール水溶液で順次溶出した。目的物を含むフラクションを集め1N塩酸でpH 5.3に調節したのち、1.6ℓまで減圧濃縮した。濃縮液に6Nリン酸108mlを滴下し、pH4.9に調節すると白濁したが20~23℃で30分間攪拌すると溶解し、pHは4.7になった。種晶を加え40分攪拌すると結晶化が始まりpHは徐々に上昇した。pH4.7~5.0で6Nリン酸220mlを4時間かけて滴下し、最終的にはpH4.3に調節し、20~23℃で1時間、さらに5℃で一晩攪拌した。6Nリン酸は合計364ml必要とした。析出した結晶を濾取、冷水240ml、エタノール300ml及びアセトン300mlで順次洗浄したのち、室温で5時間風乾して、標記化合物454.6g(収率 83%)を得た。

含量(HPLC法) : 89%

水分含量(乾燥減量試験法) : 12.5%

#### 実施例 5

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

実施例 4 で得られた水和物結晶300g(HPLC法による含量 89%)を水2ℓに懸濁し、約5℃に冷却後、1N水酸化ナトリウム425mlを徐々に加え、pH6.2に調整した。不溶物を濾去し、濾液に水500mlを加え、ついで6Nリン酸70mlを滴下して、pH4.85に調整するとともに溶液の温度を17~20℃に上昇させた。この溶液をしばらく攪拌して結晶を析出させた後、6Nリン酸140mlを滴下して、pH4.6以上に保持し、最終的にpH4.7に調整し、17~20℃で3時間攪拌した。得られた結晶を濾取し、水300mlで2回、ついで50%エタノール水溶液300mlで洗浄後、5℃、湿度68%の部屋で風乾し、標記化合物の結晶256g(収率 82.8%)を

得た。

含量(HPLC法) : 80.6%

水分含量(乾燥減量試験法) : 19.3%

#### 実施例 6

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

実施例 4 で得られた水和物結晶(HPLC法による含量 89%)7.0gを水50mlに懸濁し、約5℃に冷却後、1N水酸化ナトリウム9.1mlを加え、pH6.3に調整した。不溶物を濾去し、濾液に水10mlを加え、ついで1N塩酸9.3mlを加えて、pH4.0に調整すると共に溶液の温度を17~20℃とした。この溶液に標記化合物の種晶を加え、17~20℃で3時間攪拌後、析出した結晶を濾取し、水7mlで2回、ついで50%エタノール水溶液7mlで洗浄し、室温で1夜風乾して、標記化合物の結晶5.78g(収率 89.7%)を得た。

含量(HPLC法) : 87%

水分含量(乾燥減量試験法) : 11.4%

#### 実施例 7

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

実施例 4 で得られた水和物結晶(HPLC法による含量 89%)1.0gを水15mlに懸濁し、約5℃に冷却後、1N水酸化ナトリウム1.3mlを加え、pH6.0に調整した。不溶物を濾去し、濾液に水3.7mlを加えた後、30%トリフルオロ酢酸水溶液

0.25mlを加えて、pH4.2に調整すると共に、溶液の温度を17~20℃に上昇させた。これに標記化合物の種晶を加え、17~20℃で3.5時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水2mlで2回、次いで50%エタノール水溶液2mlで洗浄し、室温で1夜風乾し標記化合物の結晶0.77g(収率 74.8%)を得た。

含量(HPLC法) : 84.6%

水分含量(乾燥減量試験法) : 15.2%

#### 実施例 8

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

特開昭61-267587号公報の方法によって得られた粗製粉末1.0g(HPLC法による含量 90.0%)を水18mlに懸濁し、約5℃に冷却後、1N水酸化ナトリウム1.3mlを加え、pH6.0に調整した。不溶物を濾去し、濾液に水3mlを加えた後、6Nリン酸0.2mlを滴下してpH4.7に調整すると共に溶液の温度を17~20℃に上昇させた。これに標記化合物の種晶を加え、しばらく攪拌して結晶を析出させた後、6Nリン酸0.47mlを滴下してpH4.6以上に保持し、最終的にpH4.6に調整後、17~20℃で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水1.0mlで2回、次いで50%エタノール水溶液1mlで洗浄後、5℃、湿度68%の条件下で風乾し標記化合物の結晶740mg(収率 66.2%)を得た。

含量(HPLC法) : 80.5%

水分含量(乾燥減量試験法) : 18.7%

#### 実施例 9

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メ

チルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

参考例 3 で得られた硫酸塩 1.0g (HPLC法による含量 89%) を水 17ml に懸濁し、約 5°C に冷却後、1N 水酸化ナトリウム 3.7ml を加え、pH 6.5 に調整した。不溶物を濾去し、濾液に 6N リン酸 0.2ml を滴下して pH 4.7 に調整すると共に溶液の温度を 17~20°C に上昇させた。これに標記化合物の種晶を加え、しばらく攪拌して結晶を析出させた後、6N リン酸 0.45ml を滴下して pH 4.6 以上に保持し、最終的に pH 4.6 に調整後、17~20°C で 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水 1ml で 2 回、次いで 50% エタノール水溶液 1ml で洗浄し、5°C、湿度 68% の条件下で風乾し、標記化合物の結晶 726mg (収率 65.5%) を得た。

含量 (HPLC法) : 80.3%

水分含量 (乾燥減量試験法) : 18.6%

#### 実施例 10

(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物

参考例 4 で得られたナトリウム塩 30g (HPLC法による含量 89%) を水 300ml に溶解した後、6N リン酸を滴下して、pH 4.85 に調整するとともに溶液の温度を 17~20°C に上昇させた。この溶液をしばらく攪拌して結晶を析出させた後、6N リン酸を滴下して、pH 4.6 以上に保持し、最終的に pH 4.7 に調整し、17~20°C で 3 時間攪拌した。得られた結晶を濾取し、水 30ml で 2 回、ついで 50% エタノール水溶液 30ml で洗浄後、5°C、湿度 68% の部屋で風乾し、標記化合物の結晶 25g を得た。

含量(HPLC法) : 80.6%

水分含量(乾燥減量試験法) : 19.0%

### 産業上の利用可能性

本発明により細菌感染症治療剤として有用な化合物である(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレートの安定な結晶性水和物が提供されることから、本発明は該化合物の製造経費の削減及び細菌感染症治療剤としての使用等の面で多大な貢献をなすものである。



## 請求の範囲

(1)結晶性(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチル-2-イソインドリニウム)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート水和物。

(以下余白)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP87/00416

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int.Cl <sup>4</sup> C07D501/46, //A61K31/545				
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	C07D501/46, A61K31/545			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>				
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup>				
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>		
Y	JP, A, 61-267587 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) 27 November 1986 (27. 11. 86) Claim 1 & EP, A, 186,187 & US, A, 4,677,100	1		
Y	JP, A, 61-263985 (Teijin Limited) 21 November 1986 (21. 11. 86) Claim 1, page 2, Technical Field (Family: none)	1		
Y	JP, A, 56-57791 (Glakuso Group Ltd.) 20 May 1981 (20. 05. 81) Claim 1, page 3, left column, 9th line from the bottom to 2nd line from the bottom & DE, A, 3,037,102 & FR, A, 2,466,467 & US, A, 4,329,453	1		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>15</sup>                      "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                      "E" earlier document but published on or after the international filing date                      "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                      "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                      "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                      "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step                      "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art                      "&amp;" document member of the same patent family                 </td> </tr> </table>			<sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>15</sup> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
<sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>15</sup> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
<b>IV. CERTIFICATION</b>				
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>3</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>3</sup>			
September 8, 1987 (08. 09. 87)	September 21, 1987 (21. 09. 87)			
International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>			
Japanese Patent Office				

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl.</b> <b>C07D501/46, A61K31/545</b>		
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	
<b>IPC</b>	<b>C07D501/46, A61K31/545</b>	
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
<b>Y</b>	<b>JP, A, 61-267587 (萬有製薬株式会社)</b> <b>27. 11月. 1986 (27. 11. 86)</b> <b>特許請求の範囲第1項 &amp; EP, A, 186,187</b> <b>&amp; US, A, 4,677,100</b>	<b>1</b>
<b>Y</b>	<b>JP, A, 61-263985 (帝人株式会社)</b> <b>21. 11月. 1986 (21. 11. 86)</b> <b>特許請求の範囲第1項, 第2ページ&lt;技術分野&gt;の項</b> <b>(ファミリーなし)</b>	<b>1</b>
<b>Y</b>	<b>JP, A, 56-57791 (グラクソ・グループ・リミテッド)</b> <b>20. 5月. 1981 (20. 05. 81)</b> <b>特許請求の範囲第1項, 第3ページ左欄下から9行一下</b> <b>から2行 &amp; DE, A, 3,037,102 &amp; FR, A, 2,466,467</b> <b>&amp; US, A, 4,329,453</b>	<b>1</b>
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日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 「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の文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	<b>08. 09. 87</b>	国際調査報告の発送日 <b>21.09.87</b>
国際調査機関	日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 <b>田 中 倫 子</b> 