

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：P3126469

※ 申請日期：P3-P-2

※IPC 分類：C07D499/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

青黴酸化合物之製造方法

MANUFACTURE METHOD FOR PENICILLANIC ACID COMPOUNDS

二、申請人：(共2人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 大塚化學股份有限公司 / OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.
2. 大鵬藥品工業股份有限公司 / TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 森明平 / MORI, AKIHEI
2. 宇佐美通 / USAMI, TORU

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國大阪府大阪市中央區大手通3丁目2番27號
2-27, Otedori 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan
2. 日本國東京都千代田區神田錦町1丁目27番地
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中文/英文) 1.2. 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共3人)

姓名：(中文/英文)

1. 德丸祥久 / TOKUMARU, YOSHIHISA
2. 齋藤紀雄(齋藤紀雄) / SAITO, NORIO
3. 秋月誠 / AKIZUKI, MAKOTO

國籍：(中文/英文)

1. 至 3. 日本國 / JAPAN

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2003年09月03日；特願2003-311709（主張優先權）

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

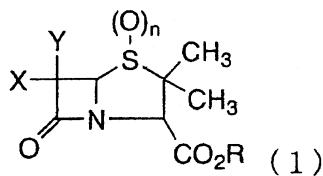
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

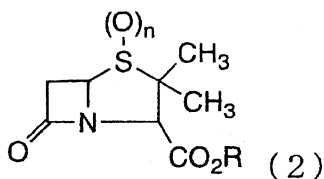
本發明為關於青黴酸化合物之新穎製造方法。以本發明製造方法製成之青黴酸化合物可作為例如合成 β -內醯胺酶抑制劑之中間體。

【先前技術】

以往，由式(1)所示鹵化青黴酸化合物製成式(2)所示青黴酸化合物之方法，已知有以貴金屬催化劑經接觸還原、氫化有機錫化合物之方法、使用鋅之方法、電解還原、使用催化劑量之金屬鉛或鉛化合物及鋁之方法等(可參考例如專利文獻 1 至 4、非專利文獻 1 至 2)。



(式中，X 及 Y 表示氫原子、鹵素原子。但不同時為氫原子。
n 表示 0 至 2 之整數。R 表示羧酸保護基。)



(式中之 n 及 R 所表與前述相同。)

[專利文獻 1] 日本專利特開昭第 55-120588 號公報

[專利文獻 2] 日本專利特開昭第 57-169486 號公報

[專利文獻 3] 日本專利特開昭第 61-63683 號公報

[專利文獻 4] 日本專利特開昭第 64-66189 號公報

[非專利文獻 1] Nature, 201, 1124(1964)

[非專利文獻 2] J. Chem. Soc., (C), 2123(1968)

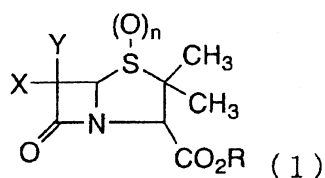
使用貴金屬催化劑接觸還原之方法，須使用大量之高價貴金屬催化劑，且須使用危險之氫氣在加壓下操作，因此不實用。氫化有機錫化合物之有機錫化合物有害，為工業使用上有困難之藥劑。使用鋅之方法收率低且生成物之純度亦差。電解還原法在工業上須特殊設備之點而言則有困難。且最好使用鉛之方法係因為一般人對環境之考量而加以控制。

本發明為對此課題提供無工業上之難點、安全、操作簡便且利於工業上製造如式(2)所示青黴酸化合物之方法。

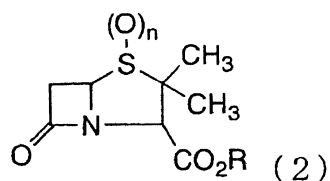
【發明內容】

本發明為關於以下之青黴酸化合物之製造方法。

1. 一種如式(2)所示青黴酸化合物之製造方法，係將式(1)所示鹵化青黴酸化合物在(a)金屬鈹或在鈹化合物之存在下，與(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應者、

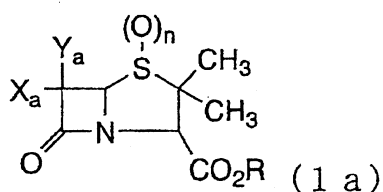


(式中，X 及 Y 表示氫原子、鹵素原子。但不同時為氫原子。
n 表示 0 至 2 之整數。R 表示羧酸保護基。)

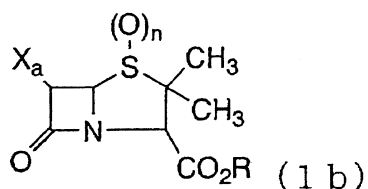


(式中之 n 及 R 所表與前述相同。)

2. 一種如式(2)所示青黴酸化合物之製造方法，係將式(1a)所示二鹵化青黴酸化合物在(a)金屬鈹或在鈹化合物之存在下，與(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應生成式(1b)所示單鹵化青黴酸化合物，再於金屬鈹或鈹化合物之存在下，與標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應者、



(式中， X_a 及 Y_a 表示鹵素原子。 n 及 R 所表與前述相同。)



(式中 X_a 、 n 、 R 所表與前述相同。)

3. 一種如式(1b)所示單鹵化青黴酸化合物之製造方法，係將式(1a)所示二鹵化青黴酸化合物在(a)金屬鈹或鈹化合物之存在下，與(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應者、

4. 一種如式(2)所示青黴酸化合物之製造方法，係將式(1b)所示單鹵化青黴酸化合物在(a)金屬鈹或在鈹化合物之存在下，與(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應者。

本發明中發現，可在較為安全且對環境負擔較少之(a)金屬鈹或鈹化合物之存在下，與(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應製成脫鹵化青黴酸化合物，遂而完成本發明。

依據本發明，可在(a)金屬鈹或鈹化合物之存在下，使用(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬，便可以以高純度高收率製成由第6位鹵化青黴酸化合物形成脫鹵化青黴酸化合物。

在本說明書中所指之鹵素原子表示氟、氯、溴或碘。羧酸保護基可廣泛使用一般已知之物，例如可使用“Protective Groups in Organic Synthesis”by Theodora W. Greene 中第5章中所載之保護基。其較佳之基如苯甲基、對-甲氧基苯甲基、對-硝基苯甲基、二苯基甲基、三甲氧基苯甲基、第三-丁基、甲氧基乙氧基甲基、胡椒基、聯甲苯甲基、三甲氧基二氯苯甲基、三氯甲基、雙(對-甲氧基苯基)甲基等。

依據本發明之製造方法，可將式(1)所示鹵化青黴酸化合物在金屬鈹或鈹化合物之存在下，使用標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應，製成脫鹵化青黴酸化合物。

反應該可以如以下之反應式-1 進行。

(反應式-1)

氧化鈹等。此等化合物在水合物狀態亦可使用。此等金屬鈹及鈹化合物可單獨或以其 2 種以上併用。

此等金屬鈹及鈹化合物中以鹵化鈹類、礦酸鈹較佳，特別以氯化鈹、硝酸鈹、硫酸鈹更佳。

此等金屬鈹及鈹化合物之使用量，一般以使用對式(1)、式(1a)、或式(1b)所示鹵化青黴酸化合物〔以下有時亦單稱為式(1)化合物〕之鹵素原子 1 莫耳約 0.00001 至 0.5 倍莫耳，以約 0.0001 至 0.2 倍莫耳為佳。

標準氧化還原電位比鈹低之金屬，可例舉如：鋁、鐵、鎂等金屬。其中以鋁及鐵較佳，特別是鋁更佳。使用之金屬形狀並無特別限制，可使用粉末狀、板狀、塊狀、箔狀或針狀等廣泛範圍之形態者，但以粉末狀較有利於反應圓滑進行。粉末狀金屬之粒徑可選擇之範圍廣泛，可使用約 10 至 3000 μm 左右者。此等金屬之使用量以對式(1)所示鹵化青黴酸化合物 1 莫耳為 0.5 至 50 倍莫耳較佳，或 1 至 5 倍莫耳左右更佳。

本製造方法可在適當之溶劑中進行。可使用溶劑之例如甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇、第三-丁醇等碳原子數 1-4 之低級烷基醇類，甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯、甲酸丁酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯等低級羧酸之低級烷酯類，丙酮、甲基乙基酮、甲基丙基酮、甲基丁基酮、甲基異丁基酮、二乙基酮等酮類，二乙醚、乙基丙醚、乙基丁醚、二丙醚、二異丙醚、二丁醚、二甲氧基乙烷等醚類，四氫呋喃、二

噁烷等環狀醚類，乙腈、丙腈、丁腈、戊腈等腈類，苯、甲苯、二甲苯、氯苯、甲氧基苯等可取代或非取代之芳族烴類，二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、三氯乙烷、二溴乙烷、二氯丙烷、四氯化碳等鹵化烴類，戊烷、己烷、庚烷、辛烷等脂族烴類，環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷等環烷類，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等醯胺類，二甲基亞砷等亞砷類等有機溶劑。此等有機溶劑可以以2種以上混合使用。此等有機溶劑之使用量並無特別限制，以對式(1)化合物1kg為1至500L為佳，或2.5至50L左右更佳。

此等有機溶劑中，必要時亦可加入水。加入水時水之使用量，以對式(1)化合物1kg為0.01至50L為佳，或0.05至30L左右更佳，0.1至10L左右又更佳。

此等有機溶劑中，最好為低級烷醇類與其他有機溶劑之混合溶劑為佳，低級烷醇類與鹵化烴類之混合溶劑更佳。此等混合溶劑中之低級烷醇以甲醇、乙醇、2-丙醇為佳，特別以甲醇為佳。鹵化烴類特別以二氯甲烷為佳。低級烷醇類與其他有機溶劑之混合比例，以對前者1容量份時，後者為0.3至30容量份為佳，或0.5至20容量份更佳。

在本發明之製造方法中，以使用反應促進劑或補助劑為佳。反應促進劑或補助劑可舉如氟化鋰、氯化鋰、溴化鋰、碘化鋰、氟化鈉、氯化鈉、溴化鈉、碘化鈉、氟化鉀、氯化鉀、溴化鉀、碘化鉀等鹵化鹼金屬鹽類，氯化鎂、溴化鎂、氯化鈣等鹵化鹼土金屬鹽類，氟化銨、氯化銨、溴

化銨、碘化銨等鹵化銨鹽類，氯化三甲基銨等烷基銨鹽類，鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸等礦酸類，甲酸、乙酸、單氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸等羧酸類，苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸等磺酸類等。

即使在此等反應促進劑或補助劑中，亦以鹵化鹼金屬鹽、鹵化鹼土金屬鹽、鹵化銨鹽、礦酸較佳，鹵化鹼金屬鹽類或鹵化銨鹽類更佳，特別以氯化鈉、氯化銨最佳。

此等反應促進劑或補助劑之使用量可例如以對式(1)之化合物 1 重量份為 0.01 至 10 重量份為佳，或 0.1 至 1 重量份左右更佳。使用此等反應促進劑或補助劑時，以使用水溶液為佳，其濃度在 0.1% 以上即可。使用此等反應促進劑或補助劑，可使反應更容易進行。其理由無法明確說明，但應該是在電化學上可使鋁、鐵、鎂等金屬及/或鈹所產生之活性源安定。

本發明中之反應溫度，可依原料物、溶劑等適當選擇，一般最好在 0 至 100°C，或在 10 至 50°C 左右之溫度下進行更佳。反應一般進行 1 至 24 小時左右，以 3 至 12 小時更佳。

反應終了後，經由進行一般之萃取操作即可製成例如目的物之式(2)所示青黴酸化合物之幾乎可以以純物單離出來。必要時亦可再使用再結晶、管柱層析之一般常用之精製方法。

在由式(1a)所示二鹵化青黴酸化合物製成式(1b)所示之單鹵化青黴酸、在進行單離時，其反應進行之狀況亦可

經 HPLC、薄層層析、NMR 等監測確認單鹵化物之生成狀況，再終止反應。一般可製成式(1b)所示之單鹵化青黴酸化合物與式(2)所示之青黴酸化合物之混合物。此可再經液體層析等分離方法單離。

【實施方式】

以下即以實施例更具體說明本發明，但本發明並不限定於此等實施例。

實施例 1

將 86.6g 之 6,6-二溴-2,2-二甲基硫雜氮雜雙環庚酮 (dimethylpenam)-3-羧酸 1-氧化物 二苯基甲酯(化合物 1) [式(1)之化合物：X=Y=Br，R=二苯基甲基，n=1] 溶於 300mL 之二氯甲烷中。接著，一面攪拌一面加入 36 mL 之甲醇，之後再於 112 mL 之 20%氯化鈉水溶液中加入 1.05g 金屬鈹使懸浮。保持於 20 至 25°C 之範圍，並各以 1g 分以 10 分鐘間隔投入 10g 之鋁粉，再加熱回流。經 23.5 小時後，使該反應液回復至室溫後，使其分層，其有機層再以稀鹽酸及 5%食鹽水洗淨。再將製成之有機層濃縮，即製成 2,2-二甲基硫雜氮雜雙環庚酮-3-羧酸 1-氧化物 二苯基甲酯(化合物 2) [式(2)之化合物：R=二苯基甲基，n=1]。

製成量：50.2g

製成率：83.3%

實施例 2

將 82.6g 之化合物 1 溶於 300mL 之二氯甲烷中，再加入 115 mL 之 20%氯化銨水溶液及 36 mL 之甲醇，並加以攪

拌。再於其中加入 1.6g 之氯化鉍後，一面保持於 20 至 30 °C 之範圍，一面緩緩加入 10g 之鋁粉再保持該反應液於 20 至 30°C 之範圍，使其反應 5 小時。加入 120mL 之水後，過濾其中不溶之金屬殘渣，並使有機層分層。其有機層再經 120mL 之 5% 食鹽水洗淨，並濃縮該有機層，即製成化合物 2。

製成量：52.0g

製成率：89%

實施例 3 至 12

將實施例 2 中之氯化鉍改為下表中之鹽或酸，其中之氯化鉍改為下表中之鉍化合物進行相同之反應。

[表 1]

實施例	鉍化合物	鹽或酸	製成率
3	BiCl_3	NaCl	91%
4	BiCl_3	NaBr	80%
5	BiCl_3	CaCl_2	73%
6	BiCl_3	MgCl_2	70%
7	BiCl_3	$(\text{CH}_3)_3\text{NHC}$	72%
8	BiCl_3	H_2SO_4	79%
9	$\text{Bi}_2(\text{SO}_4)_3$	NH_4Cl	91%
10	$\text{Bi}_2(\text{SO}_4)_3$	NaCl	90%
11	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}$	NH_4Cl	87%
12	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}$	NaCl	87%

實施例 13

將實施例 2 中使用之溶劑二氯甲烷改為乙酸乙酯，進行相同之反應，即以製成率 83% 製成化合物 2。

實施例 14

將實施例 2 中使用之溶劑二氯甲烷改為二氯甲烷與二甲基甲醯胺之混合溶劑(混合容量比 100:150)，進行相同之反應，即以製成率 83.7% 製成化合物 2。

實施例 15

在實施例 2 中，除不添加甲醇外進行相同之反應，即以製成率 68.4% 製成化合物 2。

實施例 16

以 6-溴-2,2-二甲基硫雜氮雜雙環庚酮-3-羧酸 1-氧化物 二苯基甲酯(化合物 3)[式(1)之化合物：X=Br，Y=H，R=二苯基甲基，n=1] 進行如實施例 2 之相同反應，即以製成率 90% 製成化合物 2。

實施例 17

將 82.6g 之 6,6-二溴-2,2-二甲基硫雜氮雜雙環庚酮-3-羧酸 1-氧化物 對-硝基苯甲酯(化合物 4)[式(1)之化合物：X=Y=Br，R=對-硝基苯甲基，n=1] 溶於 300mL 之二氯甲烷中，再加入 115mL 之 20% 氯化銨水溶液及 36mL 之甲醇，並加以攪拌。再於其中一次加入 1.6g 之氯化鈹與 10g 之鋁粉後，於 40°C 下反應 8 小時。其有機層分層後，再經蒸餾器濃縮，即以製成率 65% 製成 6-溴-2,2-二甲基硫雜氮雜雙環庚酮-3-羧酸 1-氧化物 對-硝基苯甲酯(化合物 5)[式(1b)之化合物：X=Br，Y=H，R=對-硝基苯甲基，

$n=1$]。再將 45.4g 之化合物 5 依上述相同之條件反應，即以製成率 85% 製成 2,2-二甲基硫雜氮雜雙環庚酮-3-羧酸 1-氧化物 對-硝基苯甲酯(化合物 6) [式(2)之化合物： $R=$ 對-硝基苯甲基， $n=1$]。

實施例 18

將 42g 之化合物 1 溶於 300mL 之二氯甲烷，並添加 0.9g 之硫酸鈹及 57mL 之 20% 氯化鈉水溶液並加以攪拌。接著，再加入 10g 之鐵粉及 17mL 之甲醇，並於室溫下攪拌 9 小時。再加入 0.8g 之硫酸鈹並攪拌 10 小時後，再於 35°C 下攪拌 2 小時。反應終了後，再加入 100mL 水並使有機層分層。其有機層再以 100mL 之 5% 食鹽水洗淨、濃縮有機層，即製成化合物 2。

製成量：26.7g

製成率：89.9%

實施例 19

將 20g 之化合物 1 溶於 75mL 之二氯甲烷中，再加入 0.9g 之硫酸鈹及 30mL 之 20% 氯化鈉並加以攪拌。再各於 30 分鐘加入 0.5 至 0.6g 經切碎之鎂條至總量 4g，並於室溫下攪拌 10 小時。再加入 100mL 水並使有機層分層。其有機層再以 5% 食鹽水洗淨後濃縮，其製成之餘留物再經管柱層析(甲苯：乙酸乙酯=5:1)精製，即各製成化合物 2 及化合物 3。

化合物 2

製成量：8.6g

I280963

製成率：61%

化合物 3

製成量：2.8g

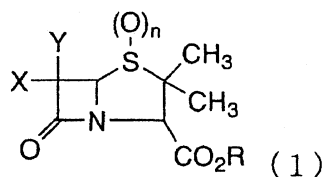
製成率：17%

[產業上之可利用性]

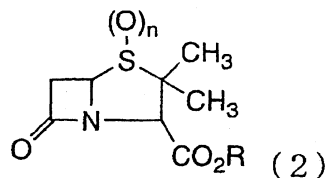
以本發明中之製造方法製成之青黴酸化合物可用為例
如合成 β -內醯胺酶抑制劑之中間物。

六、英文發明摘要：

This invention provides a manufacture method for penicillanic acid compounds represented by formula (2), which is to react a penicillanic acid compounds represented by formula (1) with (b) a metal having a standard oxidation reduction potential (ORP) lower than that of bismuth, in the presence of a bismuth metal or bismuth compound,



(wherein, X and Y represent hydrogen, halogen atoms, provided not a hydrogen at the same time, n represents an integer of 0 to 2, R represents a carboxyl protecting group)



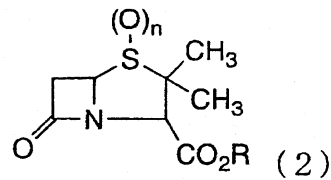
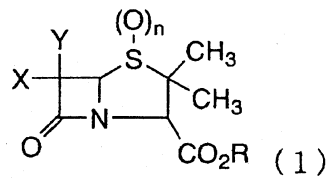
(wherein, n and R are same as above).

七、指定代表圖： 無

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

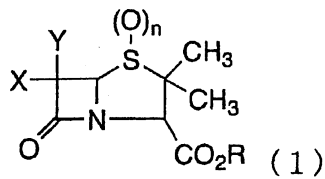


第 93126469 號專利申請案

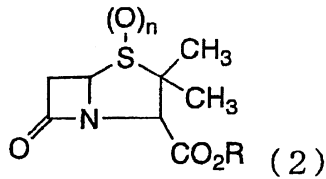
申請專利範圍修正本

(95 年 9 月 14 日)

1. 一種式(2)所示之青黴酸化合物之製造方法，係將式(1)所示之鹵化青黴酸化合物在(a)金屬鈹或鈹化合物之存在下，與(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應者，

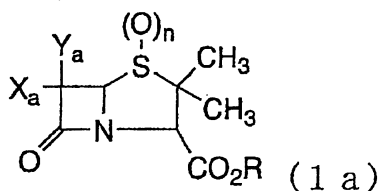


(式中，X 及 Y 表示氫原子、鹵素原子，但並不同時為氫原子，n 表示 0 至 2 之整數，R 表示羧酸保護基)，

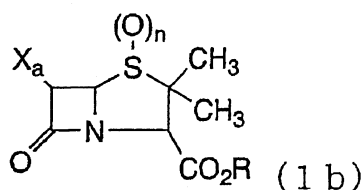


(式中之 n 及 R 所表與前述相同)。

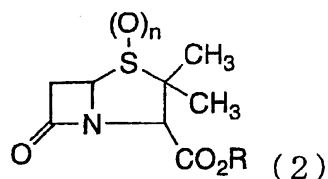
2. 一種式(2)所示之青黴酸化合物之製造方法，係將式(1a)所示之二鹵化青黴酸化合物在(a)金屬鈹或鈹化合物之存在下，與(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應，生成式(1b)所示之單鹵化青黴酸化合物，再於金屬鈹或鈹化合物之存在下，與標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應者，



(式中, X_a 及 Y_a 表示鹵素原子, n 及 R 所表與前述相同),

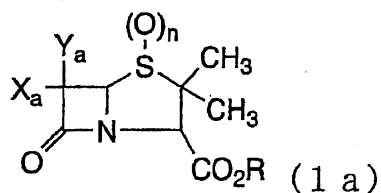


(式中 X_a 、 n 、 R 所表與前述相同),

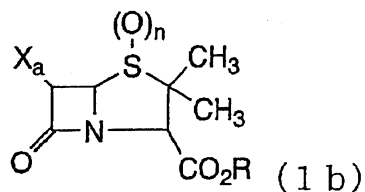


(式中之 n 及 R 所表與前述相同)。

3. 一種式(1b)所示之單鹵化青黴酸化合物之製造方法, 係將式(1a)所示二鹵化青黴酸化合物在(a)金屬鈹或鈹化合物之存在下, 與(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬反應者,



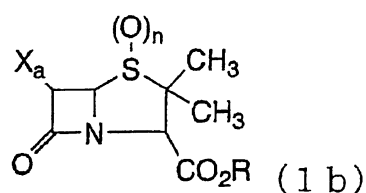
(式中, X_a 及 Y_a 表示鹵素原子, n 及 R 所表與前述相同),



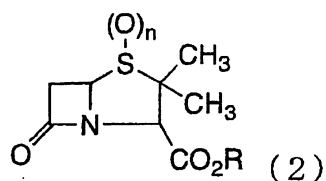
(式中 X_a 、 n 、 R 所表與前述相同)。

4. 一種式(2)所示之青黴酸化合物之製造方法, 係將式(1b)所示之單鹵化青黴酸化合物在(a)金屬鈹或鈹化合物之存在下, 與(b)標準氧化還原電位比鈹低之金屬反

應者，



(式中 X_a 、 n 、 R 所表與前述相同)，



(式中之 n 及 R 所表與前述相同)。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之製造方法，其中，鈹化合物為鹵化鈹、礦酸鈹、氧鹵化鈹、有機脂肪酸鈹或氧化鈹者。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之製造方法，其中，標準氧化還原電位比鈹低之金屬係選自鋁、鐵、鎂之金屬。
7. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之製造方法，其中，併用鹵化鹼金屬鹽、鹵化鹼土金屬鹽、鹵化銨鹽、烷基銨鹽、礦酸、有機羧酸、有機磺酸之 1 種或 2 種以上，以作為反應促進劑或補助劑。
8. 如申請專利範圍第 7 項之製造方法，其中，併用鹵化鹼金屬鹽、鹵化鹼土金屬鹽、鹵化銨鹽、礦酸之 1 種或 2 種以上者。
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之製造方法，其中，係在溶劑之存在下進行反應。

10. 如申請專利範圍第 9 項之製造方法，其中，溶劑係鹵化烴類者。
11. 如申請專利範圍第 9 項之製造方法，其中，溶劑係 C₁-C₄ 烷醇類與鹵化烴類之混合溶劑者。
12. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之製造方法，其中，係在水之存在下進行反應者。