(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年12 月13 日 (13.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/142207 A1

(51) 国際特許分類:
*C07D 413/06* (2006.01) *C07D 205/08* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/061320

(22) 国際出願日: 2007 年6 月4 日 (04.06.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-157673 2006 年6 月6 日 (06.06.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島３丁目２番４号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 本田 達也 (HONDA, Tatsuya) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町１－８ 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 長嶋 伸夫 (NAGASHIMA, Nobuo) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町１－８ 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 鈴木 育浩 (SUZUKI, Ikuhiro) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町１－８ 株式会社カネカ内 Hyogo (JP).

(74) 共通の代表者: 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島３丁目２番４号 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** PROCESS FOR PRODUCTION OF 4-SUBSTITUTED AZETIDINONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ４－置換アゼチジノン誘導体の製造方法

(57) **Abstract:** The invention aims at producing a 4-substituted azetidinone derivative from a 4-(substituted hydroxy)azetidinone derivative efficiently and easily by an industrially advantageous process. The aim can be attained by replacing the conventional step of converting a 4-(substituted hydroxy)azetidinone derivative into a 4-acetoxyazetidinone derivative and then converting the 4-acetoxyazetidinone derivative into a 4-substituted azetidinone derivative by the step of reacting a 4-(substituted hydroxy)azetidinone derivative with an enolate of a carbonyl compound to convert the derivative into a 4-substiituted azetidinone derivative. According to the invention, a 4-(substituted hydroxy)- azetidinone derivative can be converted into a 4-substituted azetidinone derivative in one step. In particular, the use of a titanium enolate prepared from both a titanium compound and a base can make the reaction proceed with high yield.

(57) 要約: 本願は、４－置換オキシアゼチジノン誘導体から４－置換アゼチジノン誘導体を効率的かつ簡便に、工業的に有利な方法で製造することを課題とする。この課題は、従来の、４－置換オキシアゼチジノン誘導体を、４－アセトキシアゼチジノン誘導体に変換し、４－置換アゼチジノン誘導体とする工程を、４－置換オキシアゼチジノン誘導体と、カルボニル化合物のエノラートと反応させて、４－置換アゼチジノン誘導体とすることにより解決することができる。これにより、１工程で４－置換アゼチジノン誘導体に変換することができる。とりわけ、チタン化合物及び塩基から調製したチタンエノラートを用いると、収率よく反応が進行する。

WO 2007/142207 A1

# 明 細 書

## 4－置換アゼチジノン誘導体の製造方法

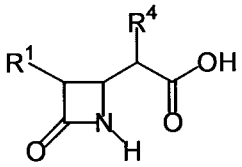
## 技術分野

[0001] 本発明はカルバペネム系化合物の合成中間体として重要な4－置換アゼチジノン誘導体の製造方法に関する。

## 背景技術

[0002] カルバペネム系化合物の合成中間体として一般式(11):

[0003] [化10]

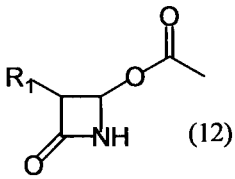


(11)

[0004] (式中、$R^1$は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基を示し、$R^4$は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示す。)で示されるカルボン酸誘導体が重要で、その製造方法がいくつか提案されている。

[0005] その中で、例えば、一般式(12):

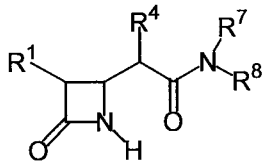
[0006] [化11]



(12)

[0007] (式中、$R^1$は前記と同じ。)で示される4－アセトキシアゼチジノン誘導体を種々のカルボン酸アミド誘導体の金属エノラートと反応させ、4位のアセトキシ基を置換して、一般式(13):

[0008] [化12]



(13)

[0009] (式中、$R^7$は電子求引性基を示し、$R^8$は炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよいシリル基、置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基を示し、$R^1$及び$R^4$は前記と同じ。また、$R^7$と$R^8$は隣接する窒素原子と一緒になって複素環を形成してもよい。)で示されるアミド誘導体を合成し、これを加水分解する方法が数多く知られている(特許文献1、特許文献2、特許文献3)。

[0010] 上記のように4－アセトキシアゼチジノン誘導体(12)とカルボン酸アミド誘導体の金属エノラートを反応させる場合、アゼチジノン環の4位は、通常アシルオキシ基のような脱離性のよい置換基が必要とされる。

[0011] 一方、上記製造方法で原料として使用している4－アセトキシアゼチジノン誘導体(12)の製造方法としては、例えば、次のような方法が知られている。

(i)メチル－2－(N－ベンゾイルアミノメチル)－3－オキソブチレートを不斉還元して得られる光学活性アルコールから合成する方法(非特許文献1)。

(ii)6－アミノペニシラン酸から合成する方法(非特許文献2)。

(iii)スレオニンから合成する方法(非特許文献3)。

(iv)アスパラギン酸から合成する方法(非特許文献4)。

(v)メチル(R)－3－ヒドロキシブチレートを原料として(3R, 4R)－4－トリメチルシリルオキシ－3－((R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル)アゼチジン－2－オンを合成し、アゼチジノン環の4位のトリメチルシリルオキシ基をアセトキシ基に変換する方法(特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7)。

特許文献1:特開平7－70116

特許文献2:特開平7－82248

特許文献3:特公平5－58630

特許文献4:特公平5－57264

特許文献5:特公平7－107072

特許文献6:特開昭61－18791

特許文献7:特開昭63－233989

非特許文献1:有機合成化学協会誌、第57巻第5号、387項(1999年)

非特許文献2:Chem. Parm. Bull., 29, 2899(1981)

非特許文献3:Tetrahedron, 39, 2399 (1983)

非特許文献4:Tetrahedron Lett., 23, 2293 (1982)

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

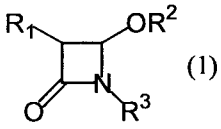
[0012] しかしながら、(i)から(iv)のいずれの方法においても、β－ラクタム環の4位にアセトキシ基を導入するために、酢酸水銀や四酢酸鉛等の毒性を有する重金属化合物や、爆発の危険性のある過酸等を用いており、これらの方法は工業的に有利な製造法とは言いがたい。また、(v)の方法は、工業的に適した製造法ではあるが、β－ラクタム環の4位にアセトキシ基を導入する工程において、比較的高価で悪臭を有するピリジンを大過剰量使用するため経済的に有利でない。

[0013] このように、一般式(11)で示されるカルボン酸誘導体を製造するには、その原料製造法に問題点を有する4－アセトキシアゼチジノン誘導体(12)を使用しなければならず、工業的製法としては、解決すべき課題を有している。従って、本発明は、上記現状に鑑み、より効率的かつ経済的であり、工業的に好適に実施することができるカルボン酸誘導体(11)またはその前駆体の製造方法を提供することを目的とするものである。

### 課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、かかる課題を解決するために種々研究を重ねた結果、一般式(1):

[0015] [化13]



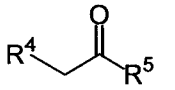

(1)

[0016] (式中、$R^1$は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基を示し、$R^2$は置換されていてもよいシリル基、水素原子、置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基を示し、$R^3$は水素原子またはNの保護基を示す。)で示される4－置換オキシアゼチジノン誘導体を、4－アセトキシアゼチジノン誘導体(一般式(12))に変換することなく、1工程で4－置換アゼチジノン誘導体に変換することができる方法を発明するに至った。

[0017] また、本方法で得られる4－置換アゼチジノン誘導体を加水分解すると、カルバペネム系化合物の合成中間体として有用な前記式(11)で表される化合物を得ることができる。

[0018] すなわち、本発明は、前記式(1)で示される4－置換オキシアゼチジノン誘導体と一般式(2):

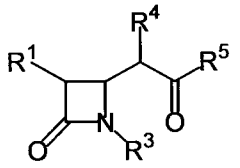
[0019] [化14]



(2)

[0020] (式中、$R^4$は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、$R^5$は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基を示す。)で示されるカルボニル化合物のエノラートを反応させることを特徴とする、一般式(3):

[0021] [化15]

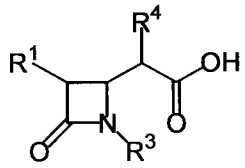


(3)

[0022] (式中、$R^1$、$R^3$、$R^4$及び$R^5$は前記と同じ。)で示される4－置換アゼチジノン誘導体の製造方法に関する。

[0023] また、本発明は、上記方法で得られた前記式(3)で示される4－置換アゼチジノン誘導体を加水分解することを特徴とする、一般式(5):

[0024] [化16]



(5)

[0025] (式中、$R^1$、$R^3$及び$R^4$は前記と同じ。)で示されるカルボン酸誘導体の製造方法に関する。

## 発明の効果

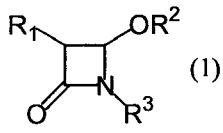
[0026] 本発明にかかる方法によれば、4－置換アゼチジノン誘導体を従来より短工程で合成でき、工業的に有利に製造することができる。

## 発明を実施するための最良の形態

[0027] 以下、本発明について詳細に説明する。

まず、本発明で用いる化合物について説明する。本発明で用いる4－置換オキシアゼチジノン誘導体(1):

[0028] [化17]



(1)

[0029] における$R^1$は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換さ

れていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基を示す。$R^1$の置換基としては、例えば、塩素原子、臭素原子、水酸基、ニトロ基、メトキシ基、メチル基等が挙げられる。$R^1$の具体例としては、例えば、水素原子、メチル基、エチル基、水酸基が保護された1－ヒドロキシエチル基、ビニル基、フェニル基等が挙げられ、なかでも水酸基が保護された1－ヒドロキシエチル基が好ましい。このとき、水酸基の保護基としては、例えば、ペプチド化学やβ－ラクタム化合物の分野で通常用いられる水酸基の保護基全てが挙げられる。即ち、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基等のシリル基、ベンジル基等のアラルキル基、メトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基等のアセタール型保護基等が挙げられる。なかでも、カルバペネム系化合物の化学において汎用され、容易かつ安価に脱保護できるtert－ブチルジメチルシリル基が好ましい。

[0030] また、$R^2$は置換されていてもよいシリル基、置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基を示す。$R^2$の置換基としては、例えば、塩素原子、臭素原子、水酸基、ニトロ基、メトキシ基、メチル基等が挙げられる。$R^2$の具体例としては、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ベンジル基、フェニル基等が挙げられ、なかでもトリメチルシリル基及びメチル基が好ましい。

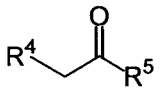
[0031] また、$R^3$は水素原子またはNの保護基を示し、Nの保護基としては、例えば、β－ラクタム化合物の分野で通常用いられるNの保護基全てが挙げられる。即ち、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基等のシリル基、ベンジル基、2，4－ジメトキシベンジル基、ジ－(p－アニシル)メチル基等のベンジル基、フェニル基、p－アニシル基等のアリール基、メトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、アセ

チル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、アセトキシメチル基等のアセタール型保護基、2－ニトロフェニルスルホニル基、p－トルエンスルホニル基、クロロスルホニル基等のスルホニル基、メトキシ、ベンジルオキシ基等のアルコキシ基、水酸基等が挙げられる。

[0032] 本発明で用いる4－置換オキシアゼチジノン誘導体(1)の製造方法としては、特に制限されないが、例えば、特公平5－57264、特公平7－107072、特開昭61－18791及び特開昭63－233989に記載のある方法あるいはこれに準ずる方法が挙げられる。

[0033] 本発明で用いるカルボニル化合物(2):

[0034] [化18]



(2)

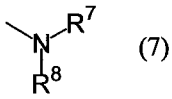
[0035] における$R^4$は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、例えば、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基等が挙げられ、なかでも水素原子またはメチル基が好ましい。

[0036] また、$R^5$は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基を示す。$R^5$の置換基としては特に制限されないが、例えば、塩素原子、臭素原子、水酸基、ニトロ基、メトキシ基、メチル基等が挙げられる。$R^5$の具体例としては、例えば、メチル基、tert－ブチル基、メトキシカルボニルメチル基、p－ニトロベンジルオキシカルボニルメチル基、1－ジアゾ－1－(p－ニトロベンジルオキシカルボニル)メチル基、イソブチルオキシカルボニルオキシメチル基等の置換されていてもよいアルキル基、ベンジル基等の置換されていてもよいアラルキル基、フェニル基等の置換されていてもよいアリール基、ジベンジルアミノ基、ジフ

ェニルアミノ基、N－((R)－1－フェネチル)－N－エトキシカルボニルアミノ基等の置換されていてもよいアミノ基、メトキシ基、フェノキシ基、p－ニトロフェノキシ基等の置換されていてもよい水酸基、メチルチオ基、フェニルチオ基、p－ニトロフェニルチオ基、p－クロロフェニルチオ基等の置換されていてもよいチオール基が挙げられ、中でも置換されていてもよいアミノ基が好ましい。

[0037] 置換されていてもよいアミノ基の具体例としては、一般式(7):

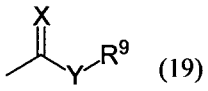
[0038] [化19]


(7)

[0039] で示される置換基があげられる。

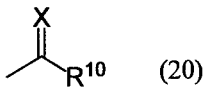
[0040] $R^7$は電子求引性基を示し、例えば、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基、エトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p－トルエンスルホニル基等のスルホニル基、下記式(19):

[0041] [化20]


(19)

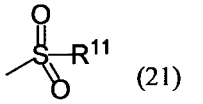
[0042] で表される置換基、下記式(20):

[0043] [化21]


(20)

[0044] で表される置換基、下記式(21):

[0045] [化22]


(21)

[0046] で表される置換基などが挙げられる。

[0047] 前記式(19)、(20)及び(21)において、Xは酸素原子、硫黄原子または$NR^{12}$基($R^{12}$は水素原子、炭素数1～4のアルキル基またはフェニル基を示す。)を示し、Yは酸素原子、硫黄原子、$NR^{13}$基($R^{13}$は水素原子、炭素数1～4のアルキル基またはフェニル基を示す。)または置換されていてもよいメチレン基を示し、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$はそれぞれ炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基を示し、例えば、メチル基、イソプロピル基、tert－ブチル基、シクロヘキシル基等のアルキル基、イソプロペニル基、2－ブテニル基等のアルケニル基、フェニル基、4－クロロフェニル基、ナフチル基等のアリール基、ベンジル基、1－フェネチル基等のアラルキル基が挙げられる。

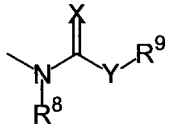
[0048] 前記式(19)で表される置換基の具体例としては、エトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基があげられ、前記式(20)で表される置換基の具体例としては、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基などのアシル基があげられ、前記式(21)で表される置換基の具体例としては、メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p－トルエンスルホニル基などのスルホニル基があげられる。なかでも経済的な観点からピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基が好ましい。

[0049] 前記式(7)で表される置換基において、$R^8$は炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよいシリル基、置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基を示し、例えば、イソプロピル基、tert－ブチル基、シクロヘキシル基等のアルキル基、イソプロペニル基、2－ブテニル基等のアルケニル基、トリメチルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基等のシリル基、フェニル基、ナフチル基等のアリール基、ベンジル基、1－フェネチル基等のアラルキル基が挙げられる。なかでも立体選択的な反応を行う観点から、tert－ブチル基、シクロヘキシル基、tert－ブチルジメチルシリル基、フェニル基、1－フェネチル基が好ましい。

[0050] $R^7$と$R^8$が、隣接する窒素原子と一緒になって環を形成している場合も、本発明にお

いて好ましい態様である。$R^7$が前記式(19)～(21)で表される置換基である場合は、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$はそれぞれ$R^8$と一緒になって環を形成していてもよい。前記式(7)で表される置換基において$R^7$が一般式(19)で表される置換基である一般式(8):

[0051] [化23]

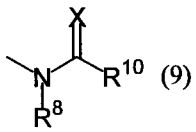


(8)

[0052] の置換基を有するカルボニル化合物(2)の具体例としては、例えば、N－イソプロピル－N－プロピオニルカルバミン酸エチル、N－シクロヘキシル－N－プロピオニルカルバミン酸エチル、N－tert－ブチル－N－プロピオニルカルバミン酸エチル、N－フェニル－N－プロピオニルカルバミン酸エチル、N－((R)－1－フェネチル)－N－プロピオニルカルバミン酸エチル、N－((S)－1－フェネチル)－N－プロピオニルカルバミン酸エチル、N－((R)－1－フェネチル)－N－プロピオニルカルバミン酸tert－ブチル、N－((S)－1－フェネチル)－N－プロピオニルカルバミン酸tert－ブチル、N－イソプロピル－N－プロピオニルチオカルバミン酸エチル、N－((R)－1－フェネチル)－N－プロピオニルチオカルバミン酸エチル等を挙げることができる。

[0053] 前記式(7)で表される置換基において$R^7$が一般式(20)で表される置換基である一般式(9):

[0054] [化24]



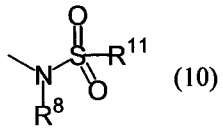
(9)

[0055] の置換基を有するカルボニル化合物(2)の具体例としては、例えば、N－イソプロピル－N－プロピオニルベンズアミド、N－シクロヘキシル－N－プロピオニルベンズアミド、N－tert－ブチル－N－プロピオニルベンズアミド、N－フェニル－N－プロピオニルベンズアミド、N－((R)－1－フェネチル)－N－プロピオニルベンズアミド、N－((S)－1－フェネチル)－N－プロピオニルベンズアミド、N－イソプロピル－N－

ピバロイルプロピオンアミド、N－シクロヘキシル－N－ピバロイルプロピオンアミド、N－tert－ブチル－N－ピバロイルプロピオンアミド、N－フェニル－N－ピバロイルプロピオンアミド、N－((R)－1－フェネチル)－N－ピバロイルプロピオンアミド、N－((S)－1－フェネチル)－N－ピバロイルプロピオンアミド、N－イソプロピル－N－プロピオニルチオベンズアミド等を挙げることができる。

[0056] 前記式(7)で表される置換基において$R^7$が一般式(20)で表される置換基である一般式(10):

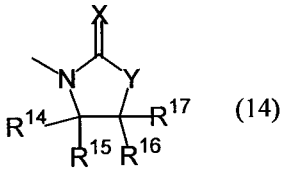
[0057] [化25]


(10)

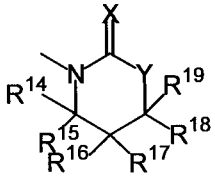
[0058] の置換基を有するカルボニル化合物(2)の具体例としては、例えば、N－イソプロピル－N－p－トルエンスルホニルプロピオンアミド、N－シクロヘキシル－N－p－トルエンスルホニルプロピオンアミド、N－tert－ブチル－N－p－トルエンスルホニルプロピオンアミド、N－フェニル－N－p－トルエンスルホニルプロピオンアミド、N－((R)－1－フェネチル)－N－p－トルエンスルホニルプロピオンアミド、N－((S)－1－フェネチル)－N－p－トルエンスルホニルプロピオンアミド等を挙げることができる。

[0059] 前記式(7)で表される置換基において$R^7$が一般式(19)～(21)で表される化合物である場合に、$R^8$が$R^9$, $R^{10}$または$R^{11}$と一緒になって複素環を形成している場合のカルボニル化合物(2)の例としては、下記一般式(14)～(18)で示される置換基があげられる。

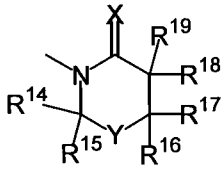
[0060] [化26]


(14)

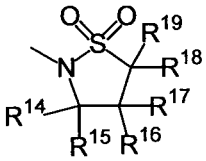
[0061] [化27]


(15)

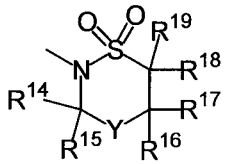
[0062] [化28]


(16)

[0063] [化29]


(17)

[0064] [化30]


(18)

[0065] (式中、$R^{14}$、$R^{15}$、$R^{16}$、$R^{17}$、$R^{18}$、$R^{19}$はそれぞれ炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基を示し、X及びYは前記と同じ。また、$R^{14}$と$R^{15}$、$R^{16}$と$R^{17}$、$R^{18}$と$R^{19}$は一緒になって環を形成してもよく、$R^{14}$、$R^{15}$、$R^{16}$、$R^{17}$、$R^{18}$、$R^{19}$及びこれらの置換基の付け根の隣接する2個の炭素原子と一緒になって環を形成してもよい。)で示される置換基から選択される一つであってもよい。

[0066] X及びYの具体例は前記と同じであり、なかでも酸素原子が好ましい。$R^{14}$、$R^{15}$、$R^{16}$、$R^{17}$、$R^{18}$、$R^{19}$は、例えば、メチル基、イソプロピル基、tert－ブチル基、シクロヘキシル基等のアルキル基、イソプロペニル基、2－ブテニル基等のアルケニル基、フェニル基、4－クロロフェニル基、ナフチル基等のアリール基、ベンジル基、1－フェネチ

ル基等のアラルキル基が挙げられる。$R^{14}$と$R^{15}$、$R^{16}$と$R^{17}$、$R^{18}$と$R^{19}$は一緒になって、例えば、シクロヘキサン環等の環を形成してもよい。また、隣接する2個の炭素原子にそれぞれ結合する$R^{14}$、$R^{15}$、$R^{16}$、$R^{17}$、$R^{18}$、$R^{19}$及びこれらの置換基の付け根の隣接する2個の炭素原子と一緒になって、例えば、置換基を有してもよいシクロヘキサン環、置換基を有してもよいベンゼン環等の環を形成してもよい。

[0067] 一般式(14)の置換基を有するカルボニル化合物(2)の具体例としては、例えば、4,4－ジメチル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン、(S)－4－フェニル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン、(S)－4－tert－ブチル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン、(S)－4－ベンジル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン、(S)－4－メチル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン、(S)－4－エチル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン、(S)－4－イソプロピル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン、(4S,5R)－ジフェニル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン、4,4－ジメチル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－チオン、4,4－ジメチル－3－プロピオニルチアゾリジン－2－オン、4,4－ジメチル－3－プロピオニルチアゾリジン－2－チオン、1－プロピオニル－5,5－ジメチルピロリジン－2－オン等を挙げることができ、なかでも収率、立体選択性の観点から、(S)－4－ベンジル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン、(S)－4－イソプロピル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オンが好ましい。

[0068] 一般式(15)の置換基を有するカルボニル化合物(2)の具体例としては、例えば、4,4－ジメチル－3－プロピオニル－テトラヒドロ－1,3－オキサジン－2－オン、1－プロピオニル－1,4－ジヒドロ－2H－3,1－ベンゾキサジン－2－オン等が挙げられる。

[0069] 一般式(16)の置換基を有するカルボニル化合物(2)の具体例としては、例えば、5,5－ジメチル－3－プロピオニル－2,2－ペンタメチレン－1,3－オキサジン－4－オン、1－プロピオニルピペリジン－2－オン等が挙げられる。

[0070] 一般式(17)の置換基を有するカルボニル化合物(2)の具体例としては、例えば、N－プロピオニル－ボルナン－10,2－スルタム等が挙げられる。

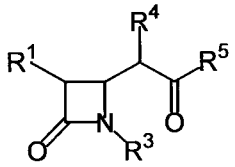
[0071] 一般式(18)の置換基を有するカルボニル化合物(2)の具体例としては、例えば、

N－プロピオニル－2，1－ベンゾチアジン―2，2―ジオキシド等が挙げられる。

[0072] 一般式(7)、(8)、(9)、(10)、(14)、(15)、(16)、(17)及び(18)の置換基を有するカルボニル化合物(2)の製造方法としては、特に制限されないが、例えば、特開平7－97381明細書、特公平5－58630明細書に記載の方法あるいはこれに準ずる方法が挙げられる。

[0073] また、カルボニル化合物(2)の$R^4$が炭素数1～4の低級アルキル基である場合、合成される4－置換アゼチジノン誘導体(3)：

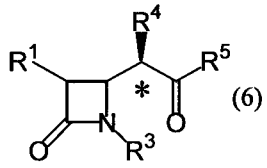
[0074] [化31]



(3)

[0075] (式中、$R^1$，$R^3$，$R^4$および$R^5$は前記に同じ)の4位の側鎖上の1位が不斉炭素となる。その立体配置は特に制限されず、R配置でもS配置でも、それらの混合物でもよいが、なかでも、カルバペネム系化合物の合成中間体としては、下記に示す一般式(6)：

[0076] [化32]



(6)

[0077] (式中、＊は不斉炭素原子を示し、$R^1$は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基を示し、$R^3$は水素原子またはNの保護基を示し、$R^4$は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、$R^5$は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基

、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基を示す。)で示される立体配置を有する光学活性4－置換アゼチジノン誘導体が好ましい。

[0078] 本発明で用いるカルボニル化合物(2)のカルボニル基のα位の水素を引き抜き、対応するエノラートを発生させることにより、4－置換オキシアゼチジノン誘導体(1)と反応することができる。通常、エノラートとしては金属エノラートが好ましく、例えば、リチウムエノラート、ナトリウムエノラート、マグネシウムエノラート、亜鉛エノラート、チタンエノラート、ジルコニウムエノラート、ハフニウムエノラート、鉄エノラート、スズエノラート、アンチモンエノラート、シリルエノラート、ホウ素エノラート、アルミニウムエノラートなどが挙げられ、なかでも収率、経済性の観点からチタンエノラートが好ましい。

[0079] エノラートを発生させる方法としては、特に制限はないが、例えば、金属塩基を使用することができる。金属塩基としては、n－ブチルリチウム、t－ブチルリチウム、フェニルリチウム等のアルキル金属化合物、n－ブチルマグネシウムブロミド、t－ブチルマグネシウムブロミド等のグリニア化合物、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等の金属アミド化合物、水素化ナトリウム等の水素化金属化合物、ナトリウムエトキシド、カリウム－tert－ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。金属塩基の使用量は、特に制限されるものではないが、通常、カルボニル化合物(2)1モルに対して1モル以上を用いて反応を実施することができる。経済性の面から一般的には10．0モル以下の使用が好ましいが、より好ましくは8．0モル以下である。

[0080] 種々の金属化合物と塩基を用いることにより、望む金属エノラートを形成することもできる。用いる金属化合物としては、一般式(4)：

$$TiX_n R^6_m \qquad (4)$$

で示されるチタン化合物、三塩化鉄等の鉄化合物、テトラクロロジルコニウム等のジルコニウム化合物、塩化アルミニウム等のアルミニウム化合物、四塩化スズ等のスズ化合物、五塩化アンチモン等のアンチモン化合物、四塩化ハフニウム等のハフニウム化合物、塩化マグネシウム等のマグネシウム化合物、塩化亜鉛等の亜鉛化合物、トリメチルシリルクロリド等のシリル化合物、ジエチルホウ素トリフラート等のホウ素化合

物が挙げられ、なかでも、収率、経済性の観点から前記式(4)で表されるチタン化合物が望ましい。本発明で用いるチタン化合物(4)において、Xはハロゲン原子を示し、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、なかでも収率、経済性の観点から塩素原子及び臭素原子が好ましい。

[0081] また、$R^6$は炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルキルオキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基またはシクロペンタジエニル基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、フェノキシ基、トリフルオロメタンスルホニル基、メタンスルホニル基、p－トルエンスルホニル基、シクロペンタジエニル基が挙げられ、なかでも収率、経済性の観点から、トリフルオロメタンスルホニル基、メタンスルホニル基、p－トルエンスルホニル基が好ましい。チタン化合物(4)の具体例としては、例えば、テトラクロロチタン、テトラブロモチタン、ジイソプロピルジクロロチタン、イソプロピルトリクロロチタン等が挙げられ、なかでも経済性の観点から、テトラクロロチタンまたはテトラブロモチタンが好ましい。また、これらを2種以上混合して用いても良い。混合する場合、混合割合に特に制限はない。前記式(4)で表される化合物としては、テトラクロロチタン、テトラブロモチタン、イソプロピルトリクロロチタンなどがあげられる。

[0082] 塩基としては、例えば、エチルアミン、アニリン、ベンジルアミン等の第1級アミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン、モルホリン、イミダゾール等の第2級アミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ－n－ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、n－エチルモルホリン、ジメチルアニリン、4－ジメチルアミノピリジン、2，6－ルチジン、1，8－ジアザビシクロ[5，4，0]ウンデス－7－エン、1，4－ジアザビシクロ[2，2，2]オクタン等の第3級アミンが挙げられ、なかでも収率、経済性の観点から、トリエチルアミン、トリ－n－ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第3級アミンが好ましい。

[0083] 用いる金属化合物の使用量は、特に制限されるものではないが、通常、カルボニル化合物(2)1モルに対して1モル以上を用いて反応を実施することができる。好ましくは2．5モル以上であり、さらに好ましくは3モル以上であり、とりわけ4モル以上である。経済性の面から一般的には10．0モル以下の使用が好ましいが、より好ましくは8．

0モル以下である。

[0084] 塩基の使用量は、特に制限されるものではないが、通常、カルボニル化合物(2)1モルに対して1モル以上を用いて反応を実施することができる。好ましくは2．5モル以上であり、さらに好ましくは3モル以上であり、とりわけ4モル以上である。経済性の面から一般的には10．0モル以下の使用が好ましいが、より好ましくは8．0モル以下である。

[0085] 4－置換オキシアゼチジノン誘導体(1)がアルキルシリルオキシ基等のルイス酸に弱い官能基を有している場合、収率の観点から、チタン化合物(4)と塩基は互いに等モル量を用いることが好ましい。

[0086] 次に本発明の方法について説明する。

[0087] カルボニル化合物(2)の使用量は、特に制限されるものではないが、通常、4－置換オキシアゼチジノン誘導体(1)1モルに対して1モル以上を用いて反応を実施することができる。経済性の面から一般的には10．0モル以下の使用が好ましいが、より好ましくは5．0モル以下、さらに好ましくは3．0モル以下である。

[0088] 本発明における前記式(1)で表される化合物とカルボニル化合物(2)のエノラートとの反応は、溶媒中混合することで進行するが、別途前記式(4)で表される化合物及び前述の塩基を存在させて反応させることが好ましい。

[0089] この場合、カルボニル化合物(2)のエノラート形成に、チタン化合物(4)と塩基を使用すると、収率の観点から、チタン化合物(4)と塩基はカルボニル化合物(2)よりも過剰モル量となっている。その過剰分のモル量(チタン化合物(4)または塩基のモル量からカルボニル化合物(2)のモル量を差し引いた値)としては、4－置換オキシアゼチジノン誘導体(1)1モルに対して、2モル以上、好ましくは3モル以上、とりわけ4モル以上の使用が好ましい。上限は20モル以下が好ましく、15モル以下がさらに好ましい。

[0090] カルボニル化合物(2)のエノラートをチタン化合物および塩基を用いて形成しない場合、別途反応に存在させる前記式(4)で表される化合物の使用量は特に制限されないが、4－置換オキシアゼチジノン誘導体(1)1モルに対して2モル以上が好ましく、3モル以上がさらに好ましく、とりわけ4モル以上の使用が好ましい。上限は20モル

以下が好ましく、15モル以下がさらに好ましい。

[0091] 本発明の反応における反応溶媒は、化合物(2)のエノラート調製時を含め、反応を阻害しない溶媒であれば特に制限はないが、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、石油エーテル等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、tert－ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N、N－ジメチルホルムアミド、N、N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒、塩化メチレン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒が挙げられ、なかでも、反応収率の観点から、塩化メチレン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましい。また、これら溶媒の2種以上を混合して用いても良い。混合溶媒を用いる場合、混合割合に特に制限はない。

[0092] 4－置換オキシアゼチジノン誘導体(1)、化合物(2)のエノラート、反応溶媒の添加順序に制限はなく、例えば、化合物(1)と化合物(2)が溶解した反応溶媒にエノラートを調製するための試薬を添加して反応を開始してもよいし、化合物(2)のエノラートを調製した溶液に、化合物(1)を添加してもよい。化合物(1)と化合物(2)のエノラートの反応に、化合物(4)と塩基を用いる場合もその添加順序に制限はなく、化合物(2)のエノラートを調製した溶液に、化合物(1)を添加して、さらに化合物(4)と塩基を追加して、逐次添加、分割添加などを実施してもよい。

[0093] 反応を行う際の4－置換オキシアゼチジノン誘導体(1)の濃度は用いる反応溶媒によって異なるが、一般的には1～50%(g／ml、以下同様)で反応を実施することができ、好ましくは3～30%である。

[0094] 反応時の反応温度は、カルボニル化合物(2)のエノラートの反応性、反応溶媒の種類により異なるが、通常は用いる反応溶剤の凝固点から沸点以下の範囲である。反応を短時間で完了させるためには温度を高めて実施する方が良く、副反応を抑え

る観点からは温度は低く設定して実施する方が良い。一般的には－40～100℃であり、更に好適には－20～40℃である。

[0095] 反応時の反応時間は、カルボニル化合物(2)のエノラートの反応性、反応溶媒の種類及び反応温度により異なるが、反応温度を－20～40℃で実施した場合、通常1～30時間程度である。

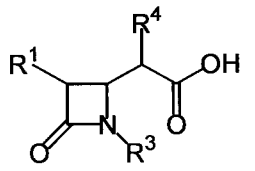
[0096] 本反応に用いる4－置換オキシアゼチジノン(1)、カルボニル化合物(2)またはそのエノラート、チタン化合物(4)、塩基、反応溶媒等の混合順序は任意であり、特に制限されず、例えば、カルボニル化合物(2)、チタン化合物(4)及び塩基の混合物に、4－置換オキシアゼチジノン(1)を添加してもよいし、4－置換オキシアゼチジノン(1)に、カルボニル化合物(2)、チタン化合物(4)及び塩基の混合物を添加してもよい。

[0097] 本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えば良い。例えば、反応終了後の反応液に水、塩酸、アルカリ水等を添加し、一般的な抽出溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から反応溶媒及び抽出溶媒を減圧留去すると、目的物が得られる。このようにして得られる生成物は、必要であれば、シリカゲルクロマトグラフィーや蒸留、再結晶等の一般的精製を行い、さらに純度を高めても良い。

また、単離せずにそのまま次の反応に使用してもよい。

[0098] さらに、前述の製造方法により得られた4－置換アゼチジノン誘導体(3)において、$R^5$が置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基の場合、4－置換アゼチジノン誘導体(3)を加水分解させ、一般式(5):

[0099] [化33]



(5)

[0100] (式中、$R^1$は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基を示し、$R^3$は水素原子またはNの保護基を示し、$R^4$は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示す。)で示されるカルボン酸誘導体を製造することができる。

[0101] 本反応では、反応速度を加速するため、塩基を添加してもよい。用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム等の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩が挙げられ、なかでも収率、経済性の観点から、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムが好ましい。

[0102] 塩基の使用量は、特に制限されるものではないが、通常、4－置換アゼチジノン誘導体(3)1モルに対して1モル以上を用いて反応を実施することができる。経済性の面から一般的には10．0モル以下の使用が好ましいが、より好ましくは4．0モル以下である。

[0103] さらに本反応では、収率を向上させるため、過酸化水素を添加してもよい。過酸化水素の使用量は、特に制限されるものではないが、通常、4－置換アゼチジノン誘導体(3)1モルに対して1モル以上を用いて反応を実施することができる。経済性の面から一般的には10．0モル以下の使用が好ましいが、より好ましくは5．0モル以下である。

[0104] 本反応における反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒であれば特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、石油エーテル等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、tert－ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N、N－ジメチルホルムアミド、N、N－ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒、塩化メチレン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、

四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒または水が挙げられ、なかでも、反応収率の観点から、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒または水が好ましい。また、これら溶媒の2種以上を混合して用いても良い。混合溶媒を用いる場合、混合割合に特に制限はない。

[0105] 反応を行う際の4－置換アゼチジノン誘導体(3)の濃度は用いる反応溶媒によって異なるが、一般的には1～50%で反応を実施することができ、好ましくは3～30%である。

[0106] 反応時の反応温度は、用いる塩基の種類と量、反応溶媒の種類により異なるが、通常は用いる反応溶剤の凝固点から沸点以下の範囲である。反応を短時間で完了させるためには温度を高めて実施する方が良く、副反応を抑える観点からは温度は低く設定して実施する方が良い。一般的には－40～100℃であり、更に好適には－20～40℃である。

[0107] 反応時の反応時間は、用いる塩基の種類や量、反応溶媒の種類及び反応温度により異なるが、反応温度を－20～40℃で実施した場合、通常1～30時間程度である。

[0108] 本反応に用いる4－置換アゼチジノン誘導体(3)、塩基、過酸化水素、反応溶媒等の混合順序は任意であり、特に制限されない。

[0109] 本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えば良い。例えば、反応終了後の反応液に水、塩酸、アルカリ水等を添加し、一般的な抽出溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から反応溶媒及び抽出溶媒を減圧留去すると、目的物が得られる。このようにして得られる生成物は、必要であれば、シリカゲルクロマトグラフィーや蒸留、再結晶等の一般的精製を行い、さらに純度を高めても良い。また、単離せずにそのまま次の反応に使用してもよい。

[0110] また、必要により本加水分解反応において生成する$R^5H$をカルボン酸誘導体(5)と分離し、回収することもできる。回収方法としては、例えば、カルボン酸誘導体(5)をナトリウムやリチウム等の金属塩とし、水に溶解させた後、本水溶液中から$R^5H$を結晶

化させて、分離させる方法や、一般的な抽出溶媒、例えば、酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行い、$R^5H$を水層から分離する方法が挙げられる。このようにして得られる$R^5H$は、必要であれば、シリカゲルクロマトグラフィーや蒸留、再結晶等の一般的精製を行い、さらに純度を高めても良い。また、単離せずにそのまま次の反応に使用してもよい。

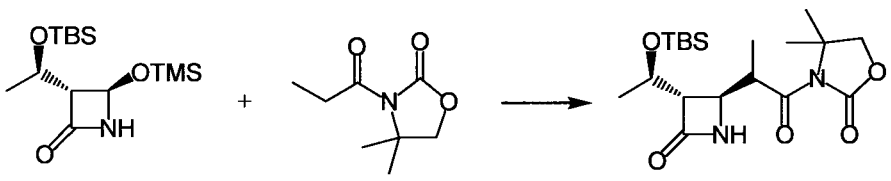
[0111] 上記方法により回収した$R^5H$とアシル化剤とを反応させることにより、カルボニル化合物(2)を製造することができる。$R^5H$を使用したカルボニル化合物(2)の製造方法としては、特に制限されないが、例えば、特開平7－97381明細書、特公平5－58630明細書に記載の方法あるいはこれに準ずる方法が挙げられる。

## 実施例

[0112] 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0113] (実施例1)3－[(S)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－4, 4－ジメチルオキサゾリジン－2－オン及び3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－4, 4－ジメチルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0114] [化34]




[0115] 4, 4－ジメチル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン(128. 4mg、0. 75mmol)の塩化メチレン(1. 30ml)溶液に四塩化チタン(569. 0mg、3. 00mmol)の塩化メチレン(0. 25ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(303. 6mg、3. 00mmol)の塩化メチレン(0. 25ml)溶液を加え、次いで(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(158. 8mg、0. 50mmol)の塩化メチレン

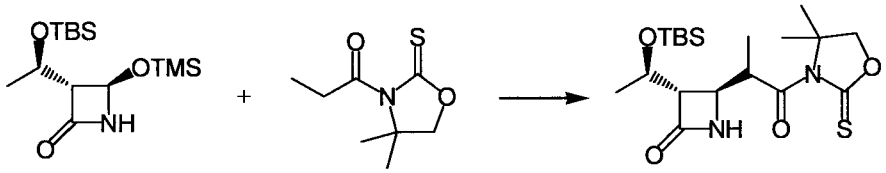
(0．50ml)溶液を加えた。次に反応混合物を0℃で2時間撹拌した後、室温に昇温し、さらに5時間撹拌した。

[0116] 得られた混合液を0℃の水(15ml)に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタン10mlで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物239．9mgを得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselgel60、ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)により精製し、標題の化合物(184．5mg、収率93%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝13．0:87．0)を得た。

[0117] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm):δ0．08, 0．09(s, 6H), 0．89(s, 9H), 1．24(d, J＝6．6Hz, 3H), 1．26(d, J＝6．6Hz, 3H), 1．56(s, 3H), 1．57(s, 3H), 2．80－2．82(m, 1H), 3．68－3．73(m, 1H), 3．83－3.86(m, 1H), 4．01－4．22(m, 3H), 5．83(bs, 1H)。

[0118] (実施例2)3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－4, 4－ジメチルオキサゾリジン－2－チオン及び3－[(S)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－4, 4－ジメチルオキサゾリジン－2－チオンの製造

[0119] [化35]



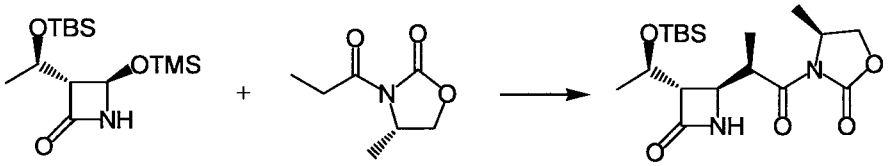

[0120] 4, 4－ジメチル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－チオン(140．4mg、0．75mmol)の塩化メチレン(1．30ml)溶液に四塩化チタン(569．0mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(303．6mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を加え、次いで(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(158．8mg、0．50mmol)の塩化メチレ

ン(0．50ml)溶液を加えた。次に反応混合物を0℃で2時間撹拌した後、室温に昇温し、さらに14時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水(15ml)に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタン10mlで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物251．0mgを得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselge l60、ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)により精製し、標題の化合物(128．6mg、収率62%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝81．3:18．7)を得た。

[0121] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm):δ0．07, 0．08(s, 6H), 0．88(s, 9H), 1．22(d, J＝6．1Hz, 3H), 1．24(d, J＝6．6Hz, 3H), 1．56(s, 3H), 1．57(s, 3H), 3．10－3．11(m, 1H), 3．96－3．97(m, 1H), 4．17－4．20(m, 3H), 4．96－5．00(m, 1H), 5．95(bs, 1H)。

[0122] (実施例3)3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－メチルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0123] [化36]



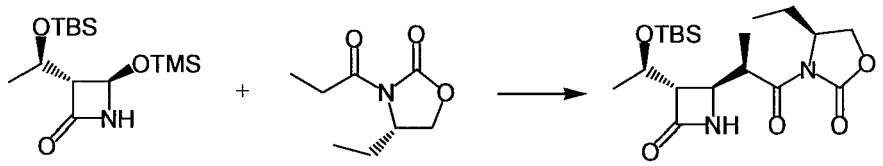

[0124] (4S)－4－メチル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン(117．9mg、0．75mmol)の塩化メチレン(1．30ml)溶液に四塩化チタン(569．0mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(303．6mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を加え、次いで(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(158．8mg、0．50mmol)の塩化メチレン(0．50ml)溶液を加えた。次に反応混合物を室温に昇温し、さらに6時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水(15ml)に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタン10mlで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸

ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物239．5mgを得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselgel60、ヘキサン:酢酸エチル＝3:2)により精製し、標題の化合物(174．0mg、収率90%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝95．6:4．4)を得た。

[0125] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm):δ0．06, 0．07(s, 6H), 0．87(s, 9H), 1．20(d, J＝6．8Hz, 3H), 1．21(d, J＝6．3Hz, 3H), 1．40(d, J＝6．3Hz, 3H), 3．01－3．02(m, 1H), 3．91－3．92(m, 1H), 4．00－4．02(m, 1H), 4．18－4．21(m, 2H), 4．41－4．45(m, 1H), 4．55－4．59(m, 1H), 5．98(bs, 1H)。

[0126] (実施例4)3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－エチルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0127] [化37]



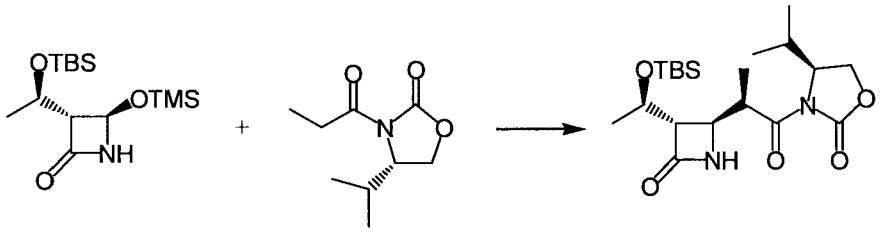

[0128] (4S)－4－エチル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン(128．4mg、0．75mmol)の塩化メチレン(1．30ml)溶液に四塩化チタン(569．0mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(303．6mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を加え、次いで(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(158．8mg、0．50mmol)の塩化メチレン(0．50ml)溶液を加えた。次に反応混合物を室温に昇温し、さらに6時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水(15ml)に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタン10mlで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物247．8mgを得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselgel60、ヘキサン:酢酸エチル＝3:2)により精製し、標題の化合物(186．4mg、収率94%、β－メチル誘導体:

α－メチル誘導体＝97．9:2．1)を得た。

[0129] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm)：δ0．06, 0．07(s, 6H), 0．87(s, 9H), 0．93(t, J＝7．3Hz, 3H), 1．19(d, J＝7．1Hz, 3H), 1．22(d, J＝6．3Hz, 3H), 1．72(q, J＝7．3Hz, 2H), 3．01－3．03(m, 1H), 3．91－3．93(m, 1H), 4．13－4．24(m, 3H), 4．36－4．47(m, 2H), 5．98(bs, 1H)。

[0130] (実施例5)3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－イソプロピルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0131] [化38]



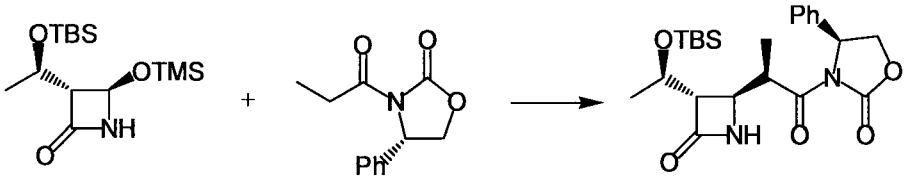

[0132] (4S)－4－イソプロピル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン(138．9mg、0．75mmol)の塩化メチレン(1．30ml)溶液に四塩化チタン(569．0mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(303．6mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を加え、次いで(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(158．8mg、0．50mmol)の塩化メチレン(0．50ml)溶液を加えた。次に反応混合物を室温に昇温し、さらに6時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水(15ml)に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタン10mlで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物285．9mgを得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselgel60、ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)により精製し、標題の化合物(192．9mg、収率93%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝98．4:1．6)を得た。

[0133] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm)：δ0．06, 0．07(s, 6H), 0．87－0．93(m, 15H), 1．18(d, J＝6．8Hz, 3H), 1．23(d, J＝6．3Hz, 3H), 2．31－2．3

8(m, 1H), 3. 02－3. 04(m, 1H), 3. 93－3. 94(m, 1H), 4. 20－4. 29(m, 4H), 4. 41－4. 45(m, 1H), 5. 95(bs, 1H)。

[0134] (実施例6)3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－フェニルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0135] [化39]

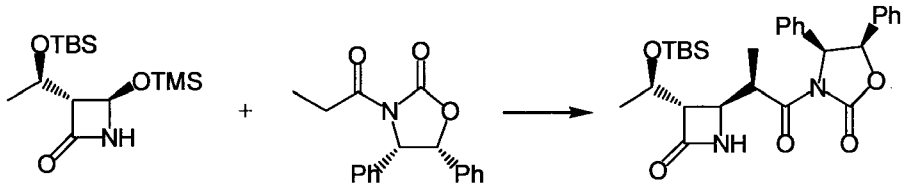



[0136] (4S)－4－フェニル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン(164. 4mg、0. 75mmol)の塩化メチレン(1. 30ml)溶液に四塩化チタン(569. 0mg、3. 00mmol)の塩化メチレン(0. 25ml)溶液を－20℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(303. 6mg、3. 00mmol)の塩化メチレン(0. 25ml)溶液を加え、次いで(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(158. 8mg、0. 50mmol)の塩化メチレン(0. 50ml)溶液を加えた。次に反応混合物を室温に昇温し、さらに9. 5時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水(15ml)に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタン10mlで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物280. 1mgを得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselgel60、ヘキサン:酢酸エチル＝2:1)により精製し、標題の化合物(186. 8mg、収率84%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝91. 0:9. 0)を得た。

[0137] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm):δ0. 03, 0. 04(s, 6H), 0. 86(s, 9H), 1. 06(d, J＝6. 3Hz, 3H), 1. 19(d, J＝6. 8Hz, 3H), 2. 78－2. 80(m, 1H), 3. 88－3. 90(m, 1H), 4. 09－4. 13(m, 1H), 4. 19－4. 22(m, 1H), 4. 27－4. 30(m, 1H), 4. 71(t, J＝8. 8Hz, 1H), 5. 39－5. 43(m, 1H), 5. 80(bs, 1H), 7. 24－7. 40(m, 5H).

(実施例7)3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S, 5R)－4, 5－ジフェニルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0138] [化40]

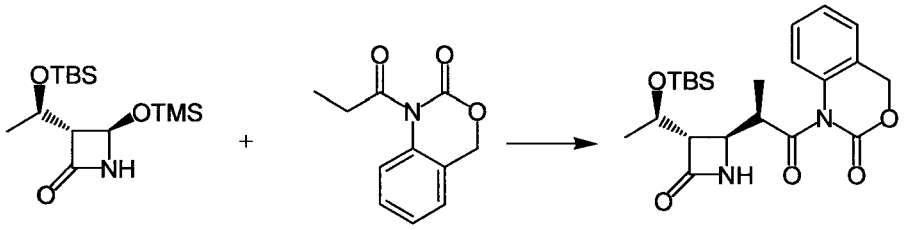



[0139] (4S, 5R)－4, 5－ジフェニル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン(118.3mg、0.40mmol)の塩化メチレン(1.00ml)溶液に四塩化チタン(311.2mg、1.60mmol)の塩化メチレン(0.25ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(161.8mg、1.60mmol)の塩化メチレン(0.25ml)溶液を加え、次いで(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(89.1mg、0.27mmol)の塩化メチレン(0.50ml)溶液を加えた。次に反応混合物を室温に昇温し、さらに24時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタンで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselgel60、ヘキサン:酢酸エチル＝1:1)により精製し、標題の化合物(82.3mg、収率59%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝91.2:8.8)を得た。

[0140] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm):δ0.05, 0.06(s, 6H), 0.88(s, 9H), 1.12(d, 3H), 1.26(d, 3H), 2.89(m, 1H), 3.96(m, 1H), 4.13(m, 1H), 4.30(m, 1H), 5.64(d, 1H), 5.92(m, 2H), 6.83(m, 2H), 6.95(m, 2H), 7.10(m, 6H)。

[0141] (実施例8)1－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－1, 4－ジヒドロ－2H－3, 1－ベンゾキサジン－2－オンの製造

[0142] [化41]

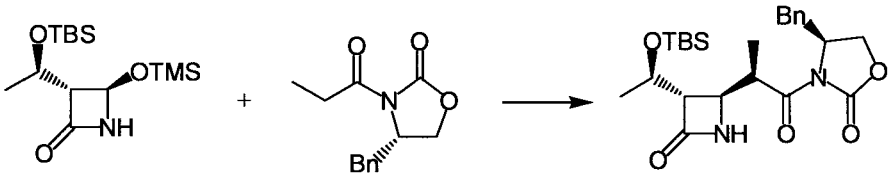



[0143] 1－プロピオニル－1，4－ジヒドロ－2H－3，1－ベンゾキサジン－2－オン(153．7mg、0．75mmol)の塩化メチレン(1．30ml)溶液に四塩化チタン(574．9mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(304．3mg、3．00mmol)の塩化メチレン(0．25ml)溶液を加え、次いで(3R，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(166．7mg、0．50mmol)の塩化メチレン(0．50ml)溶液を加えた。次に反応混合物を室温に昇温し、さらに22時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタンで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselgel60、ヘキサン:酢酸エチル＝3:2)により精製し、標題の化合物(137．1mg、収率63%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝83．8:16．2)を得た。

[0144] $^1$H NMR(400MHz，$CDCl_3$／ppm)：δ0．07，0．08(s，6H)，0．86(s，9H)，1．21(d，3H)，1．33(d，3H)，3．09(m，1H)，4．01(m，1H)，4．05(m，1H)，4．21(m，1H)，5．18(d，2H)，6．04(bs，1H)，7．26(m，2H)，7．42(m，1H)，7．74(d，1H)。

(実施例9)3－[(R)－2－[(3S，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0145] [化42]



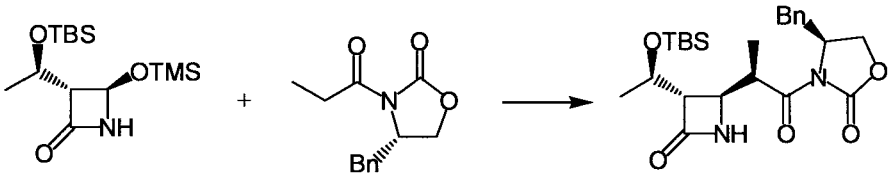

[0146] (4S)－4－ベンジル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン(524．8mg、2．25mmol)の塩化メチレン(3．90ml)溶液に四塩化チタン(1707．1mg、9．00mmol)の塩化メチレン(0．75ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(910．7mg、9．00mmol)の塩化メチレン(0．75ml)溶液を加え、次いで(3R，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(476．4mg、1．50mmol)の塩化メチレン(1．50ml)溶液を加えた。次に反応混合物を室温に昇温し、19時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水(30ml)に撹拌しながら添加した。有機層を分液後、この有機層をHPLC分析した結果、標題の化合物(628．4mg、収率91％、β－メチル誘導体：α－メチル誘導体＝99．0：1．0)を含有していた。

[0147] [HPLC分析条件]カラム：COSMOSIL5C18AR、カラム温度：25℃、移動相：水／アセトニトリル＝4／6、流速：1ml／min、検出波長：210nm、保持時間：β－メチル誘導体＝23．0分、α－メチル誘導体＝31．4分。

[0148] $^{1}$H NMR(400MHz，$CDCl_3$／ppm)：δ0．08，0．09(s，6H)，0．89(s，9H)，1．22(d，J＝7．3Hz，3H)，1．24(d，J＝6．6Hz，3H)，2．69(dd，J＝10．0Hz，J＝13．2Hz，1H)，3．07(dd，J＝3．9Hz，J＝2．0Hz，1H)，3．32(dd，J＝13．2Hz，J＝3．4Hz，1H)，3．96(dd，J＝4．1Hz，J＝2．2Hz，1H)，4．17－4．25(m，4H)，4．63－4．69(m，1H)，5．95(bs，1H)，7．20－7．35(m，5H)。

[0149] (実施例10)3－「(R)－2－「(3S，4R)－3－「(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オンの製造

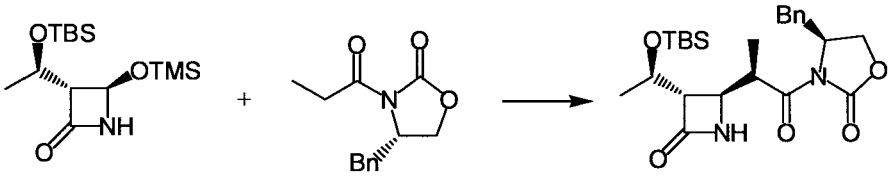
[0150] [化43]




[0151] (4S)－4－ベンジル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン(699．8mg、3．00mmol)の塩化メチレン(5．20ml)溶液に四塩化チタン(2280．0mg、12．00mmol)の塩化メチレン(1．00ml)溶液を室温で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(1210．0mg、12．00mmol)の塩化メチレン(1．00ml)溶液を加え、次いで(3R，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(635．1mg、2．00mmol)の塩化メチレン(2．00ml)溶液を加え、24時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水(60ml)に撹拌しながら添加した。有機層を分液後、この有機層をHPLC分析した結果、標題の化合物(846．3mg、収率92%、β－メチル誘導体：α－メチル誘導体＝98．9:1．1)を含有していた。

[0152] (実施例11)3－[(R)－2－[(3S，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0153] [化44]

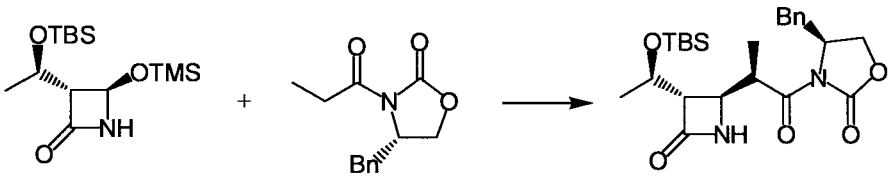



[0154] (4S)－4－ベンジル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オン(11．07g、0．047mol)の塩化メチレン(110ml)溶液に四塩化チタン(35．30g、0．186mol)を－20℃で加えた後、トリエチルアミン(18．82g、0．186mol)を加え、0℃で30分撹拌を続けた。次いで(3R，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(10．00g、0．031mol)の塩化メチレン(20ml)溶液を加えた。次に反応混合物を35℃に昇温し、20時間撹拌

した。得られた混合液に0℃の水(100ml)を撹拌しながら添加した。有機層を分液後、この有機層をHPLC分析した結果、標題の化合物(12．09g、収率85%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝98．5:1．5)を含有していた。

[0155] (実施例12～14)3－[(R)－2－[(3S，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0156] [化45]



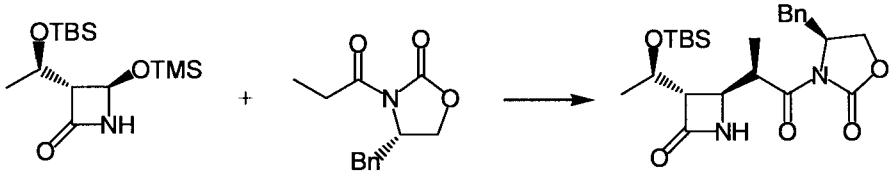

[0157] 下記表1に示した溶媒を用いて、(4S)－4－ベンジル－3－プロピオニルオキサゾリジン－2－オンと(3R，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オンとを実施例9と同様に処理して標題の化合物を得た。

[0158] [表1]

| 実施例 | 溶媒 | 収率 (%) | β－メチル誘導体：α－メチル誘導体 |
|---|---|---|---|
| 12 | 1，2－ジクロロエタン | 92 | 98．6：1．4 |
| 13 | クロロベンゼン | 76 | 98．0：2．0 |
| 14 | トルエン | 22 | 95．9：4．1 |

[0159] (実施例15～24)3－[(R)－2－[(3S，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オンの製造

[0160] [化46]




[0161] 下記表2に示した使用量の(4S)－4－ベンジル－3－プロピオニルオキサゾリジン

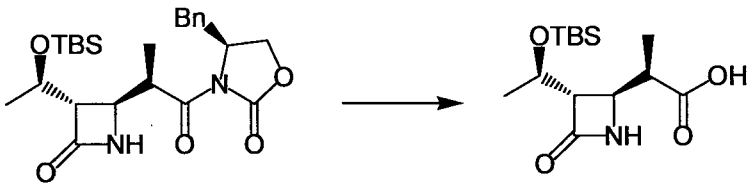
－2－オン(A)、四塩化チタン、トリエチルアミンと(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オンとを実施例9と同様に処理して標題の化合物を得た(表2中において、倍モル量は(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン1モルに対するモル量を表す。)。

[0162] [表2]

| 実施例 | A (倍モル量) | 四塩化チタン (倍モル量) | トリエチルアミン (倍モル量) | 収率 (%) | β－メチル誘導体：α－メチル誘導体 |
|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 1．5 | 12 | 12 | 83 | 98．0：2．0 |
| 16 | 2．0 | 6 | 6 | 77 | 99．0：1．0 |
| 17 | 2．0 | 7 | 7 | 84 | 98．9：1．1 |
| 18 | 2．0 | 8 | 7 | 82 | 99．0：1．0 |
| 19 | 2．0 | 7 | 8 | 74 | 98．4：1．6 |
| 20 | 2．0 | 12 | 12 | 85 | 98．9：1．1 |
| 21 | 3．0 | 6 | 6 | 41 | 98．6：1．4 |
| 22 | 3．0 | 8 | 8 | 84 | 98．8：1．2 |
| 23 | 3．0 | 10 | 10 | 86 | 98．9：1．1 |
| 24 | 3．0 | 12 | 12 | 88 | 99．0：1．0 |

[0163] (実施例25)(3S, 4S)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－[(R)－1－カルボキシエチル]－2－アゼチジノンの製造

[0164] [化47]




[0165] 実施例9と同様の方法で得られた3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オン(6．67g、14．5mmol)のメタノール(33．94ml)溶液に35%過酸化水素水(2．11g、21．7mmol)を－7℃で加えた。そこへ30%水酸化ナトリウム水溶液(3．08g、1．81mol)を－6℃で加えた。同温度で3時間攪拌を続けた後、得られた混合液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液(21．47g、16．98mmol)を－6℃で加えた。2N硫酸でpHを9．2に調整した後、トルエン(49．45g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出し、回収した。再

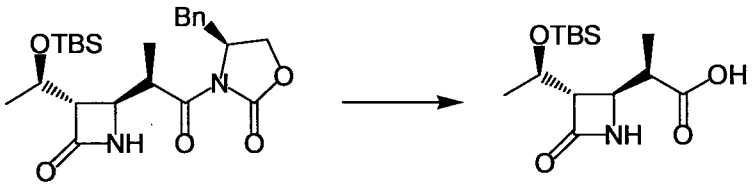
度トルエン(49. 12g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出回収して、標題の化合物(3. 78g、12. 5mmol、収率86. 7%)を含む水溶液(54. 74g)を取得した。

[0166] [HPLC分析条件]カラム:YMCODS－A303、カラム温度25℃、移動相:水／アセトニトリル／リン酸＝500／500／1、流速1ml／min、検出波長210nm、保持時間:標題の化合物＝20min。

[0167] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm):δ0. 08, 0. 09(s, 6H), 0. 87(s, 9H), 1. 20(d, 3H), 1. 27(d, 3H), 2. 75(m, 1H), 3. 03(m, 1H), 3. 94(m, 1H), 4. 20(m, 1H), 6. 20(bs, 1H)。

[0168] (実施例26)(3S, 4S)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－[(R)－1－カルボキシエチル]－2－アゼチジノンの製造

[0169] [化48]

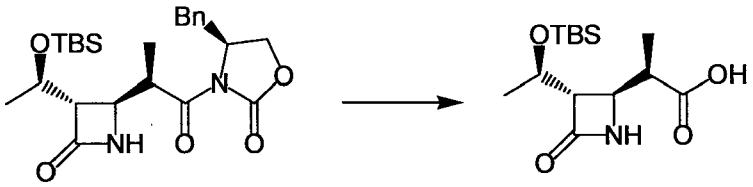



[0170] 実施例11と同様の方法で得られた3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オン(3. 00g、6. 51mmol)のメタノール(17. 43g)溶液に35%過酸化水素水(0. 95g、9. 70mmol)を－9℃で加えた。そこへ2. 5%水酸化リチウム水溶液(7. 89g、8. 35mmol)を－9℃で加えた。－5℃付近で3時間攪拌を続けた後、得られた混合液に5%亜硫酸ナトリウム水溶液(15. 04g、5. 95mmol)を－5℃で加えた。その後、60%硫酸(0. 24g)でpHを9. 1に調整した後、塩化メチレン(24. 61g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出し、回収した。再度塩化メチレン(25. 41g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出回収して、標題の化合物(1. 64g、5. 44mmol、収率83. 6%)を含む水溶液(35. 54g)を得た。

[0171] (実施例27) (3S, 4S)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエ

チル]－4－[(R)－1－カルボキシエチル]－2－アゼチジノンの製造

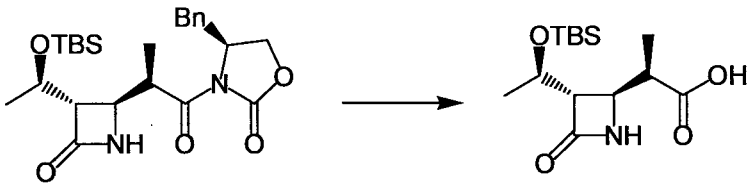
[0172] [化49]




[0173] 実施例17と同様の方法で得られた3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オン(3．51g、7．62mmol)のテトラヒドロフラン(33．74g)／水(7．89g)混合溶液に35%過酸化水素水(1．05g、30．86mmol)を1℃で加えた。そこへ2．5%水酸化リチウム水溶液(11．83g、1．25mmol)を1℃で加えた。同温度で2時間攪拌を続けた後、5%亜硫酸ナトリウム水溶液(76．61g、30．38mmol)を2℃で加えた。2N硫酸でpHを9．0に調整した後、塩化メチレン(27．20g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出し、回収した。再度塩化メチレン(31．34g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出回収して、標題の化合物(2．21g、7．33mmol、96．2%)を含む水溶液(117．76g)を得た。

[0174] (実施例28)(3S, 4S)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－[(R)－1－カルボキシエチル]－2－アゼチジノンの製造

[0175] [化50]

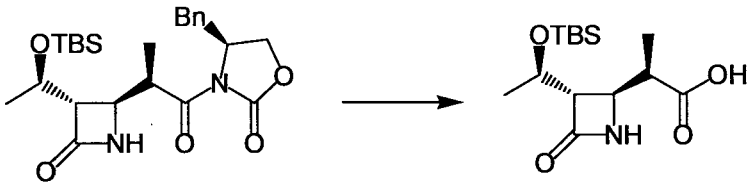



[0176] 実施例9と同様の方法で得られた3－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オン(4．09g、8．88mol)のメタノール(45．77g)／水(8．91g)混合溶液に35%過酸化水素水(3．43g、35．29m

mol)を1℃で加えた。そこへ2．5%水酸化リチウム水溶液(13．70g、14．20mmol)を1℃で加えた。同温度で2時間攪拌を続けた後、5%亜硫酸ナトリウム水溶液(89．49g、35．50mmol)を1℃で加えた。続いて、2N硫酸でpH9．2に調整した後、塩化メチレン(30．01g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出し、回収した。再度塩化メチレン(28．58g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出回収して、標題の化合物(2．57g、8．52mmol、収率95．6%)を含む水溶液(159．78g)を得た。

[0177] (実施例29)(3S，4S)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－[(R)－1－カルボキシエチル]－2－アゼチジノンの製造

[0178] [化51]

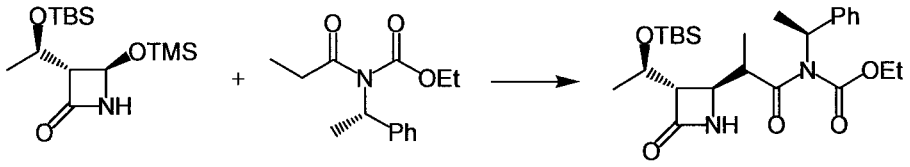



[0179] 実施例17と同様の方法で得られた3－[(R)－2－[(3S，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－(4S)－4－ベンジルオキサゾリジン－2－オン(5．71g、12．40mmol)のメタノール(45．22g)溶液に35%過酸化水素水(4．88g、50．26mmol)を1℃で加えた。そこへ30%水酸化ナトリウム水溶液(2．65g、19．88mmol)を3℃で加えた。1℃で2時間攪拌を続けた後、5%亜硫酸ナトリウム水溶液(99．33g、39．40mmol)を1℃で加えた。続いて、2N硫酸でpH9．1に調整した後、塩化メチレン(45．80g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出し、回収した。再度塩化メチレン(44．90g)で(S)－4－ベンジル－2－オキサゾリジノンを抽出回収して、標題の化合物(3．58g、11．88mmol、収率95．9%)を含む水溶液を得た。

[0180] (実施例30)N－[(R)－2－[(3S，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－N－((S)－1－フェネチル)カルバミン酸エチル及びN－[(S)－2－[(3S，4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル

]プロピオニル]－N－((S)－1－フェネチル)カルバミン酸エチルの製造

[0181] [化52]

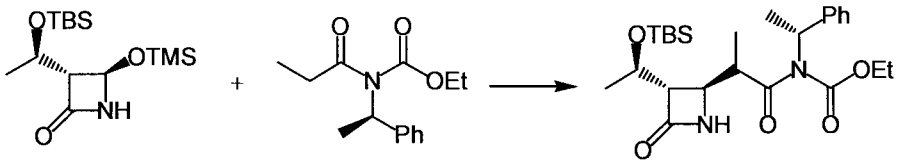



[0182] N－((S)－1－フェネチル)－N－プロピオニルカルバミン酸エチル(112.5mg、0.45mmol)の塩化メチレン(1.5ml)溶液に四塩化チタン(351.9mg、1.80mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(182.2mg、1.80mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を加え、次いで(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(95.8mg、0.30mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を加えた。次に反応混合物を室温に昇温し、20時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタンで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselgel60、ヘキサン:酢酸エチル＝3:1)により精製し、標題の化合物(120.1mg、収率84%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝20.3:79.7)を取得した。

[0183] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm):δ0.08, 0.09(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.05(t, 3H), 1.20－1.22(d, 3H), 1.25－1.30(d, 3H), 1.69(d, 3H), 2.76－2.94(m, 1H), 3.63－3.80(m, 1H), 3.83－4.19(m, 4H), 5.83－5.91(s, 1H), 5.93－5.99(m, 1H), 7.20－7.35(m, 5H)。

[0184] (実施例31)N－[(R)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－N－((R)－1－フェネチル)カルバミン酸エチル及びN－[(S)－2－[(3S, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－2－オキソアゼチジン－4－イル]プロピオニル]－N－((R)－1－フェネチル)カルバミン酸エチルの製造

[0185] [化53]



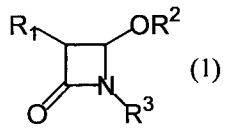

[0186] N－((R)－1－フェネチル)－N－プロピオニルカルバミン酸エチル(112.8mg、0.45mmol)の塩化メチレン(1.5ml)溶液に四塩化チタン(345.5mg、1.80mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を0℃で加えた。同温度で30分撹拌を続けた後、トリエチルアミン(182.1mg、1.80mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を加え、次いで(3R, 4R)－3－[(R)－1－tert－ブチルジメチルシリルオキシエチル]－4－トリメチルシリルオキシアゼチジン－2－オン(94.8mg、0.30mmol)の塩化メチレン(0.5ml)溶液を加えた。次に反応混合物を室温に昇温し、28時間撹拌した。得られた混合液を0℃の水に撹拌しながら添加した。有機層を分液した後、水層をさらにジクロロメタンで3回抽出し、有機層を合わせた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(Merck社Kieselgel60、ヘキサン:酢酸エチル＝3:1)により精製し、標題の化合物(97.2mg、収率68%、β－メチル誘導体:α－メチル誘導体＝53.0:47.0)を取得した。

[0187] $^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$／ppm):δ0.08, 0.09(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.00－1.08(t, 3H), 1.20－1.33(m, 6H), 1.69－1.72(m, 3H), 2.72－3.10(m, 1H), 3.40－4.25(m, 5H), 5.52－6.01(m, 2H), 7.20－7.35(m, 5H)。

# 請求の範囲

[1] 一般式(1):

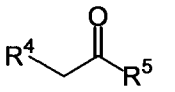
[化1]



(1)

(式中、$R^1$は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基を示し、$R^2$は置換されていてもよいシリル基、水素原子、置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基を示し、$R^3$は水素原子またはNの保護基を示す。)で示される4－置換オキシアゼチジノン誘導体と一般式(2):

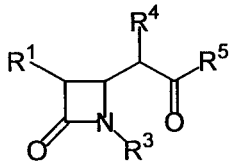
[化2]



(2)

(式中、$R^4$は水素原子または炭素数1～4の低級アルキル基を示し、$R^5$は置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数7～20のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数6～20のアリール基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数2～10のアルキニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基を示す。)で示されるカルボニル化合物のエノラートを反応させることを特徴とする、一般式(3):

[化3]



(3)

(式中、$R^1$、$R^3$、$R^4$及び$R^5$は前記と同じ。)で示される4－置換アゼチジノン誘導体の製造方法。

[2] 前記式(2)で表される化合物のエノラートがチタンエノラートである請求項1記載の製造方法。

[3] チタンエノラートを一般式(4):

$$TiX_n R^6_m \quad (4)$$

(式中、Xはハロゲン原子を示し、$R^6$は炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルキルオキシ基、置換基されていてもよいフェノキシ基、置換基されていてもよいアルキルスルホニルオキシ基、置換基されていてもよいアリールスルホニルオキシ基またはシクロペンタジエニル基を示し、n及びmはそれぞれ0～4の整数で、かつ、n＋m＝4を示す。)で示されるチタン化合物及び塩基の存在下で調製することを特徴とする請求項2記載の製造方法。

[4] 前記式(4)で示されるチタン化合物がテトラクロロチタンまたはテトラブロモチタンである請求項3記載の製造方法。

[5] $R^2$がトリメチルシリル基またはメチル基である請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

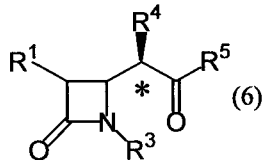
[6] 塩基が第3級アミンである請求項3～5のいずれかに記載の製造方法。

[7] $R^4$がメチル基である請求項1～6のいずれかに記載の製造方法。

[8] $R^1$が、水酸基が保護された1－ヒドロキシエチル基である請求項1～7のいずれかに記載の製造方法。

[9] 前記式(3)で示される4－置換アゼチジノン誘導体が、一般式(6):

[化4]

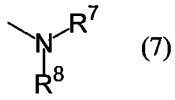


(6)

(式中、＊は不斉炭素原子を示し、$R^1$、$R^3$、$R^4$及び$R^5$は前記と同じ。ただし、$R^4$が水素である場合を除く)で示される立体配置を有する光学活性4－置換アゼチジノン誘導体である請求項1～8のいずれかに記載の製造方法。

[10] $R^5$が一般式(7):

[化5]

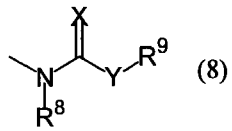


(7)

(式中、$R^7$は電子求引性基を示し、$R^8$は炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよいシリル基、置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基を示す。また、$R^7$と$R^8$は隣接する窒素原子と一緒になって複素環を形成してもよい。)で示される置換基である請求項1～9のいずれかに記載の製造方法。

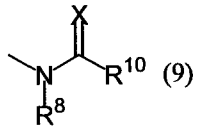
[11] 前記式(7)で表される化合物が一般式(8)、(9)、(10):

[化6]



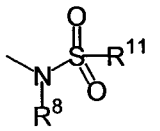
(8)

[化7]



(9)

[化8]

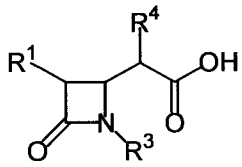

(10)

(式中、Xは酸素原子、硫黄原子または$NR^{12}$基[$R^{12}$は水素原子、炭素数1～4のアルキル基またはフェニル基を示す。]を示し、Yは酸素原子、硫黄原子、$NR^{13}$基[$R^{13}$は水素原子、炭素数1～4のアルキル基またはフェニル基を示す。]または置換されていてもよいメチレン基を示し、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$はそれぞれ炭素数1～12のアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基、置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基を示し、$R^8$は前記と同じ。また、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$はそれぞれ$R^8$と一緒になって複素環を形成してもよい。)で示される置換基から選択される一つである請求項10に記載の製造方法。

[12] X及びYが酸素原子である請求項11記載の製造方法。

[13] 請求項1～12のいずれかに記載の製造方法で得られた前記式(3)で示される4－置換アゼチジノン誘導体を加水分解することを特徴とする、一般式(5):

[化9]


(5)

(式中、$R^1$、$R^3$及び$R^4$は前記と同じ。)で示されるカルボン酸誘導体の製造方法。

[14] 加水分解反応において生成する$R^5H$($R^5$は前記に同じ)を回収する工程を含む請求項13記載の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/061320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
*C07D413/06*(2006.01)i, *C07D205/08*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D413/06, C07D205/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAOLD(STN), CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>Y | JP 07-070116 A (TANABE SEIYAKU CO.),<br>14 March, 1995 (14.03.95),<br>Column 18, line 39 to column 52, line 21,<br>examples 1 to 23; column 5, line 44 to column 7,<br>line 4; column 16, line 41 to column 17, line 9;<br>column 52, line 23 to column 54, line 28,<br>referential examples 1 to 2<br>& EP 632037 A1 & EP 632037 B1<br>& DE 69405922 E & US 5792861 A | 1-4,6-13<br>1-14 |
| X<br>Y | JP 07-082248 A (NIPPON SODA CO.),<br>28 March, 1995 (28.03.95),<br>Column 19, line 20 to column 24, line 42,<br>examples 1 to 4; column 4, line 43 to column 4,<br>line 5; column 20, line 9 to column 19, line 27<br>(Family: none) | 1-4,6-13<br>1-14 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent 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 when the document is taken alone
"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

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 26 July, 2007 (26.07.07) | 21 August, 2007 (21.08.07) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office<br><br>Facsimile No. | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2007/061320

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>Y | WO 93/13064 A1 (NIPPON SODA CO.),<br>08 July, 1993 (08.07.93),<br>Pages 10 to 33, examples 1 to 21; page 3, line 21 to page 4, line 7; page 9, line 20 to page 10, line 3<br>& EP 573667 A1 & JP 05-511552 A<br>& US 5731431 A & EP 573667 B1<br>& DE 69231874 E & ES 2157214 T3<br>& JP 3220985 B2 | 1-4,6-13<br>1-14 |
| X<br>Y | JP 61-275267 A (MERCK & CO., INC.),<br>05 December, 1986 (05.12.86),<br>Page 10, upper left column, line 8 to page 12, upper right column, line 8; page 47, upper right column, line 10 to page 50, lower right column, line 9, examples 1 to 3; page 52, upper right column, line 5 to lower left column, line 11, example 7; page 15, lower right column, lines 4 to 10<br>& EP 197432 A & DK 8601417 A<br>& ES 8800215 A & CA 1276156 C<br>& CA 1279649 C & CA 1319697 C<br>& JP 93058630 B & JP 05-320159 A<br>& JP 05-320171 A & EP 197432 B1<br>& DE 3689911 G | 1,5-14<br>1-14 |
| A | JP 62-258353 A (KANEGAFUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA),<br>10 November, 1987 (10.11.87),<br>& EP 247378 A & AU 8772140 A<br>& JP 63-239266 A & CA 1256444 A<br>& US 4914200 A & EP 247378 B<br>& DE 3765009 G & ES 2017956 B<br>& JP 94055717 B2 & JP 96030057 B2 | 1-14 |
| A | KALUZA, Z. et al, 4-substituted 2-azetidinones, new building blocks for the synthesis of β-lactams, Synlett, 1996, No.9, p.895-896 | 1-14 |

<Concerning the showing of documents>

The process of claim 1 wherein a compound of the general formula (I) having an oxo-substituted partial structure as the $R^2$ moiety is used includes many publicly known processes. As a result of search, it has been elucidated that there are considerably many documents other than those cited in Box C.

Therefore, documents on the compounds specifically disclosed in the description are mainly shown.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６１３２０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D413/06(2006.01)i, C07D205/08(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D413/06, C07D205/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|---|---|
| 日本国実用新案公報 | １９２２－１９９６年 |
| 日本国公開実用新案公報 | １９７１－２００７年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２００７年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２００７年 |

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAOLD(STN), CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| X<br>Y | JP 07-070116 A (TANABE SEIYAKU CO) 1995.03.14<br>第１８欄第３９行－第５２欄第２１行実施例１－２３、<br>第５欄第４４行－第７欄第４行、<br>第１６欄第４１行－第１７欄第９行、<br>第５２欄第２３行－第５４欄第２８行参考例１－２等参照。<br>& EP 632037 A1 & EP 632037 B1 & DE 69405922 E<br>& US 5792861 A | 1-4,6-13<br>1-14 |

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、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後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 |
|---|---|
| ２６．０７．２００７ | ２１．０８．２００７ |


国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９８３７
安藤　倫世
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| X<br>Y | JP 07-082248 A (NIPPON SODA CO) 1995.03.28<br>第１９欄第２０行－第２４欄第４２行実施例１－４、<br>第４欄第４３行－第４欄第５行、<br>第２０欄第９行－第１９欄第２７行等参照。<br>(ファミリーなし) | 1-4,6-13<br>1-14 |
| X<br>Y | WO 93/13064 A1 (NIPPON SODA CO) 1993.07.08<br>第１０－３３頁実施例１－２１、<br>第３頁第２１行－第４頁第７行、<br>第９頁第２０行－第１０頁第３行等参照。<br>& EP 573667 A1 & JP 05-511552 A & US 5731431 A<br>& EP 573667 B1 & DE 69231874 E & ES 2157214 T3<br>& JP 3220985 B2 | 1-4,6-13<br>1-14 |
| X<br>Y | JP 61-275267 A (MERCK & CO INC) 1986.12.05<br>第１０頁左上欄８行－第１２頁右上欄第８行、<br>第４７頁右上欄第１０行－第５０頁右下欄第９行実施例１－３、<br>第５２頁右上欄第５行－左下欄第１１行実施例７、<br>第１５頁右下欄第４－１０行等参照。<br>& EP 197432 A & DK 8601417 A & ES 8800215 A<br>& CA 1276156 C & CA 1279649 C & CA 1319697 C<br>& JP 93058630 B & JP 05-320159 A & JP 05-320171 A<br>& EP 197432 B1 & DE 3689911 G | 1,5-14<br>1-14 |
| A | JP 62-258353 A (KANEGAFUCHI KAGAKU KOGYO KK) 1987.11.10,<br>& EP 247378 A & AU 8772140 A & JP 63-239266 A<br>& CA 1256444 A & US 4914200 A & EP 247378 B<br>& DE 3765009 G & ES 2017956 B & JP 94055717 B2<br>& JP 96030057 B2 | 1-14 |
| A | KALUZA, Z. et al, 4-substituted 2-azetidinones, new building blocks for the synthesis of ß-lactams, Synlett, 1996, No.9, p.895-896 | 1-14 |

＜文献の提示について＞

請求の範囲１における一般式（I）のＲ$^{2}$部分として、オキソ基で置換された部分構造を有する方法については、多数の公知方法を包含するものであり、調査の結果、Ｃ欄に記載した文献の他にも相当多数の文献が存在することが明らかとなった。

したがって、文献の提示にあたっては、本発明で具体的に記載される化合物を記載しているものを中心に提示した。