

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3547141号
(P3547141)

(45) 発行日 平成16年7月28日(2004.7.28)

(24) 登録日 平成16年4月23日(2004.4.23)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 501/12

C O 7 D 501/12

C O 7 D 501/18

C O 7 D 501/18

// A 6 1 K 31/545

A 6 1 K 31/545

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/04

請求項の数 8 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平9-508938
 (86) (22) 出願日 平成8年8月13日(1996.8.13)
 (65) 公表番号 特表平11-510812
 (43) 公表日 平成11年9月21日(1999.9.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1996/003582
 (87) 国際公開番号 WO1997/007121
 (87) 国際公開日 平成9年2月27日(1997.2.27)
 審査請求日 平成11年2月24日(1999.2.24)
 (31) 優先権主張番号 A1369/95
 (32) 優先日 平成7年8月14日(1995.8.14)
 (33) 優先権主張国 オーストリア(AT)

(73) 特許権者 593045444
 バイオケミ・ゲゼルシャフト・エム・ペー
 ・ハー
 オーストリア国、アー-6250・クンド
 ル(番地なし)
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (72) 発明者 ルーデシエル, ヨハanneス
 オーストリア国、アー-6252・ブライ
 テンバツハ、クラインゾエル・101
 (72) 発明者 ファイト, ベルナー
 オーストリア国、アー-6330・クーフ
 シュタイン、カイザーイエーガーシュトラ
 ーセ・27

最終頁に続く

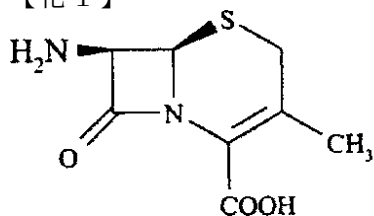
(54) 【発明の名称】 精製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)：

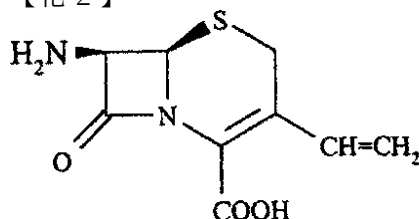
【化1】



II

の 7-ADCA及び式(I)：

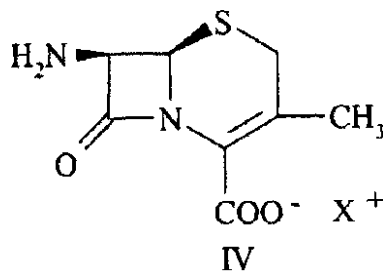
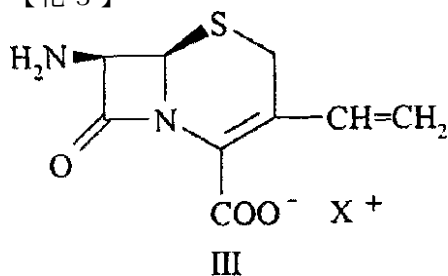
【化2】



I

のビニル-ACAの混合物中の7-ADCAを減少させるための方法であって、式(III)及び式(IV)：

【化 3】



〔ここで、 X^+ は、tert-オクチルアンモニウム、N-ベンジル-tert-ブチルアンモニウム及び2-エチル-1-ヘキシルアンモニウムよりなる群から選択されるカチオンを表す〕

10

で表される塩である式（I）の化合物及び式（II）の化合物の塩の混合物を結晶化に付し、式（I）の化合物の結晶化された塩を単離し、そして式（I）の化合物又は塩の生成に用いた式（I）及び式（II）の化合物の混合物よりも少ない式（II）の化合物を含む式（I）及び式（II）の化合物の混合物に転化することを特徴とする、前記方法。

【請求項 2】

クロマトグラフィーに付すステップを更に含むことを特徴とする、請求の範囲第1項に記載の方法。

【請求項 3】

式（I）の化合物及び式（II）の化合物の塩の混合物が、塩形成剤を溶媒中の請求の範囲第1項に定義された通りの式（I）の化合物及び請求の範囲第1項に定義された通りの式（II）の化合物の混合物に添加することにより生成される、請求の範囲第1項に記載の方法。

20

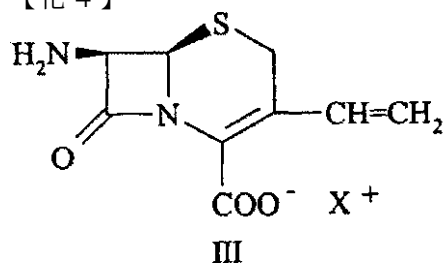
【請求項 4】

塩形成剤が、tert-オクチルアミン、N-ベンジル-tert-ブチルアミン又は2-エチル-1-ヘキシルアミンである、請求の範囲第3項に記載の方法。

【請求項 5】

結晶形態の式（III）：

【化 4】



30

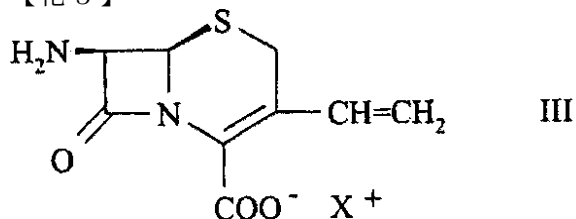
〔ここで、 X^+ は、tert-オクチルアンモニウム、N-ベンジル-tert-ブチルアンモニウム、2-エチル-1-ヘキシルアンモニウムである。〕
の化合物。

【請求項 6】

40

高活性セファロsporinの製造の際の、結晶形態の式（III）：

【化 5】



〔ここで、 X^+ は請求の範囲第1項に定義された通りである。〕
の化合物の使用。

50

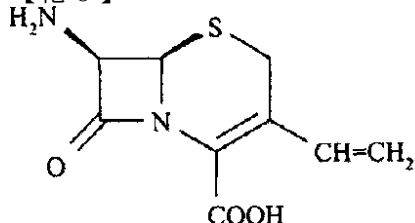
【請求項 7】

高活性セファロsporinがセフィキシム又はセフジニルである、請求の範囲第 6 項に記載の結晶形態の式 (III) の化合物の使用。

【請求項 8】

式 (I) :

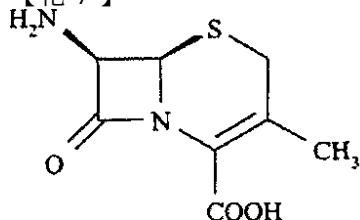
【化 6】



10

のビニル-ACAと式 (II) :

【化 7】

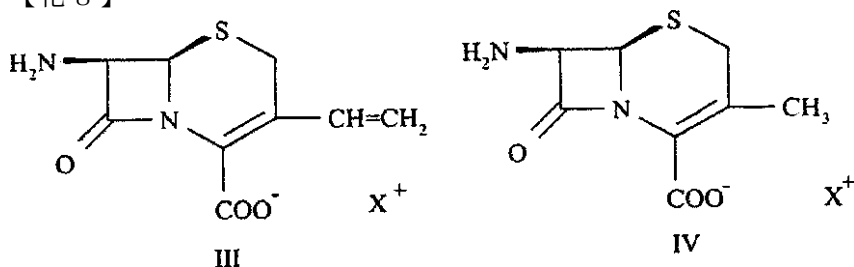


20

の 7-ADCAとの混合物中の 7-ADCAを減少させるための請求の範囲第 1 項に記載の方法において、

ビニル-ACA及び 7-ADCAの混合物を式 (III) 及び式 (IV) :

【化 8】



30

[ここで、 X^+ は、tert-オクチルアンモニウム、N-ベンジル-tert-ブチルアンモニウム及び 2-エチル-1-ヘキシルアンモニウムよりなる群から選択されるカチオンである]

の塩に、ビニル-ACA及び 7-ADCAの混合物とtert-オクチルアミン、N-ベンジル-tert-ブチルアミン及び 2-エチル-1-ヘキシルアミンよりなる群から選択されるアミンとの反応により転化し、

α) 該反応を式 (III) 及び式 (IV) の塩が異なる溶解度を有する溶媒又は溶媒混合物中で行い、又は

β) 式 (III) 及び式 (IV) の化合物の塩を溶媒又は溶媒混合物中に懸濁させそして溶解度積を調整し、

40

そして式 (III) の化合物を単離した後、これを酸を用いて式 (I) の化合物に転化して 7-ADCAを含まないか又は低減された 7-ADCA含有率を有するようにする、ことを特徴とする、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

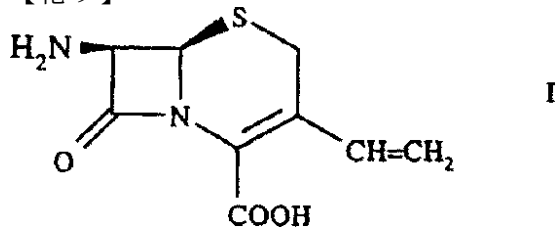
本発明は、ビニル-ACAおよび 7-ADCAの混合物中の 7-ADCAの減少による、ビニル-ACAおよび 7-ADCAの混合物中のビニル-ACAの精製方法に関する。

式

【0002】

50

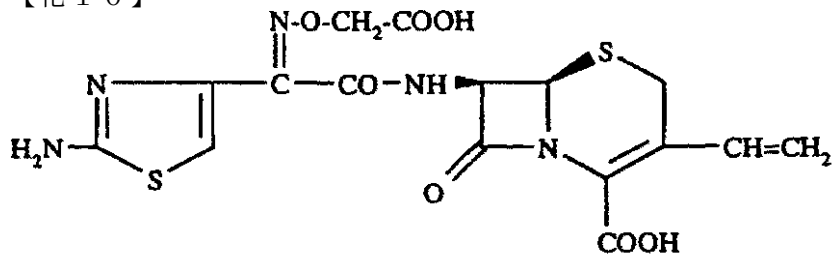
【化 9】



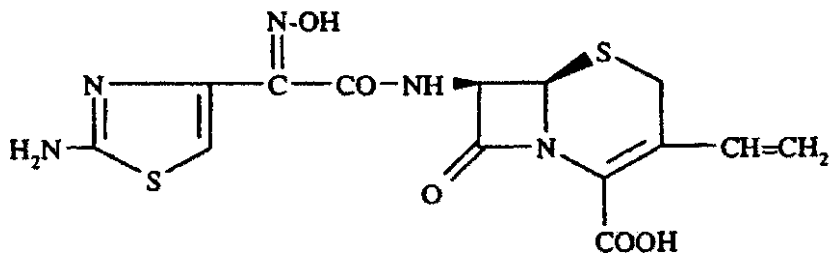
のビニル-ACAは、高活性の経口用抗生物質例えば式

【0003】

【化10】



10



20

のセフィキシムおよびセフジニルの生成の際の中間体として用いられ得る。

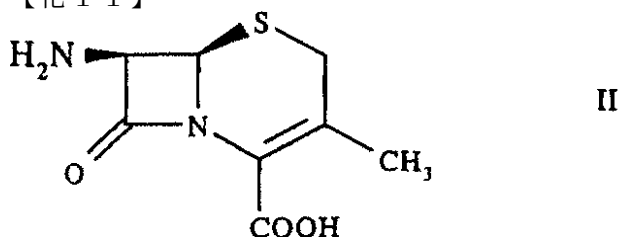
【0004】

ビニル-ACAは、例えば、対応するセファロsporin-3-イリド（環系に結合されたアミン基およびカルボン酸基は、保護されていてもよい。）とホルムアルデヒドとのウィッチヒ反応により生成され得る（例えば、「ジャーナル・オブ・アンチバイオチクス（Journal of Antibiotics）, Vol.38, No.12, 1739以下」またはEP-0,503,453またはEP-0,597,429参照。）。我々は、かかるビニル-ACAが例えば7-ADCAにより汚染され得るということを見出した。このことは、ホスフィンアルキレン（イリド）または第4級ホスホニウム化合物が加水分解して対応するアルカンおよびホスフィンオキシドを形成し得る（例えば、「ホーベン・ワイル, メトデン・デア・オルガニッシェン・ヒュミク（Methoden der organischen Chemie）, ホスホアフェアビンドゥンゲン（Phosphorverbindungen）I, 第12/1巻, 特に第108頁および第119頁」参照。）という事実と一致する。我々は従って、ウィッチヒ反応により式 I の化合物を生成させるとき、副生成物として式

30

【0005】

【化11】



40

の7-ADCAまたはその保護された誘導体が形成され得るということを見出した。更に、セファロsporin C の発酵的生成および7-ACAへの引き続く転化により7-ACAが生成される場合、かくして形成された7-ACAは7-ADCAを含有し得、何故なら7-ADCA類似セファロsporinが発酵中に形成されまたはセファロsporin C に完全には代謝されないからである。かくして、例えば7-ACA用出発物質として用いられる7-ACAは、しばしば、例

50

えば1%より多い望ましくない7-ADCA含有率を有し得る。

【0006】

式Iの中間体が用いられ得る活性セファロスポリン例えばセフィキシムおよびセフジニルの生成の際に、式Iのビニル-ACA中の7-ADCA含有率はできる限り低くあるべきであり、何故なら式Iの化合物の適切な更なる置換時に7-ADCAがビニル-ACAと同じように反応し得、しかしてこのことは分離するのが困難な類似に置換された7-ADCA化合物による所望の活性ビニル-ACA化合物例えばセフィキシムまたはセフジニルの汚染をもたらすことになるからである。

【0007】

本発明によれば、ビニル-ACAおよび7-ADCAの混合物中のビニル-ACAは、例えば0.1%未満ないし0.6%のような0.1%未満ないし0.8%例えば0.3%ないし0.8%への7-ADCA含有の減少により経済的やり方で精製され得る。このことは注目すべきであり、何故なら7-ADCAおよびビニル-ACAは化学的に非常に類似した化合物であるからである。

【0008】

一つの側面において、本発明は、式IIの7-ADCAおよび式Iのビニル-ACAの混合物中の7-ADCAの減少方法を提供し、しかして該減少方法は、好ましくは、

a) 式Iの化合物および式IIの化合物の塩の混合物が結晶化に付され、結晶化された塩が単離されそして式Iの化合物に転化されて式Iおよび式IIの化合物の混合物よりも少ない式IIの化合物を含有するようにする、あるいは

b) 式Iの化合物および式IIの化合物の混合物がクロマトグラフィーに付されるからなる。

【0009】

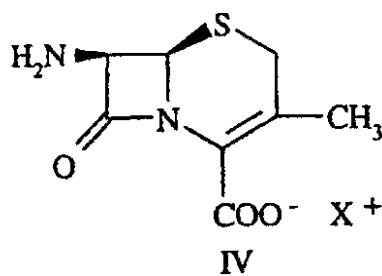
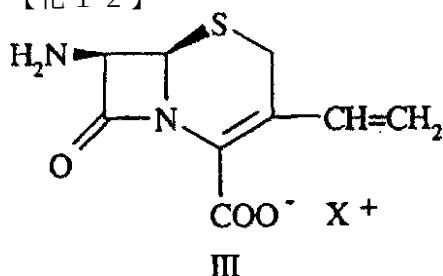
該塩は、例えば、式Iおよび式IIの化合物中のカルボン酸基のカチオン塩およびカルボン酸基のアミン塩を含む。

【0010】

更なる側面において、本発明は、上記に記載された方法であって、式Iの化合物および式IIの化合物の塩の混合物が式

【0011】

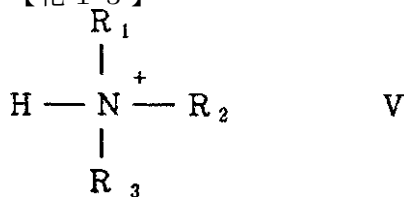
【化12】



〔ここで、 X^+ はカチオンまたは式

【0012】

【化13】



(ここで、 R_1 、 R_2 および R_3 は同じまたは異なりそして互いに独立して水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはシクロアルキルを表し、あるいは R_1 および R_2 は窒素原子と一緒になって複素環を形成し、そして R_3 上記に定義された通りである。)

の化合物を表す。]

の化合物の混合物である上記方法を提供する。

【0013】

10

20

30

40

50

該カチオンは、アルカリ系列のカチオン例えば Li^+ 、 K^+ 、 Na^+ を含む。

【0014】

好ましくは、 R_1 は水素を表し、そして R_2 および R_3 は互いに独立してアルキルまたはアラルキルを表す。 R_1 および R_2 は窒素原子と一緒にあって、例えば1～3個のヘテロ原子を有する複素環好ましくは5員または6員複素環を表し得る。

【0015】

ここにおいて別段定められていない場合、いずれの炭素含有基も、10個までの炭素原子を含有する。アルキルは、直鎖状または分枝状の、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルのような $\text{C}_1 \sim 22$ アルキル好ましくは $\text{C}_1 \sim 12$ アルキルを含む。アリールは、未置換アリールまたは置換アリール好ましくはフェニルまたは一置換もしくは多置換フェニルを含む。アラルキルは、未置換アラルキルまたは置換アラルキル例えばベンジルを含む。シクロアルキルは、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルのような $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルキルを含む。複素環は、未置換複素環または置換複素環例えば5員または6員複素環を含む。複素環は、1個または数個のヘテロ原子例えばN、S、Oを含有し得る。いずれのアリール基、いずれのアラルキル基およびいずれの複素環の置換基も、相当する反応条件下で不活性である置換基例えばアルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、ハロゲン、ニトロ、随意に保護されたアミン基、随意に保護されたヒドロキシを含む。

【0016】

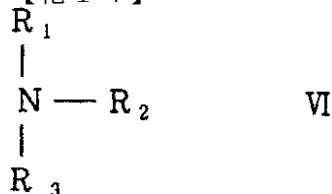
方法の変型a)は、次のように行われ得る。

【0017】

式Iおよび式IIの化合物の混合物の塩は、例えば、塩形成剤を溶媒中の7-ADCAおよびビニル-ACAの混合物に添加することにより生成され得る。塩形成剤は、例えば、塩基を含む。塩基は、例えば、無機塩基例えば水酸化物例えばアルカリ水酸化物、および炭酸塩、炭酸水素塩のような無機塩例えばアルカリ塩および有機塩例えばカルボン酸の塩例えば酢酸または2-エチルヘキサ酸の例えばアルカリ塩のような、カチオン源を有する塩、および有機塩基例えば窒素塩基例えばアンモニアまたはアミン例えば式

【0018】

【化14】



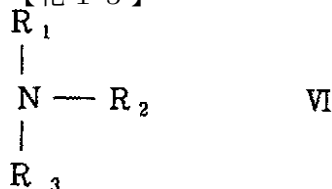
〔ここで、 R_1 、 R_2 および R_3 は上記に定義された通りである。〕
のアミンを含む。

【0019】

更なる側面において、本発明は、上記に記載された方法であって、式Iの化合物および式IIの化合物の塩の混合物が、溶媒中の請求の範囲第1項に定義された通りの式Iの化合物および請求の範囲第1項に定義された通りの式IIの化合物の混合物への塩形成剤の添加により生成される上記方法、好ましくは、該塩形成剤が無機塩基、無機塩、有機塩または窒素塩基であり、好ましくは該無機塩基が水酸化物であり、該無機塩が無機アルカリ塩であり、該有機塩がカルボン酸のアルカリ塩であり、および該窒素塩基が式

【0020】

【化15】



〔ここで、 R_1 、 R_2 および R_3 は上記に定義された通りである。〕

の化合物である方法を提供する。

【0021】

溶媒は、非プロトン性溶媒およびプロトン性溶媒例えばN,N-ジメチルホルムアミドのようなアミド、アセトンのようなケトン、メタノール、エタノールまたは異性体のプロパノールもしくはブタノールの一つ例えばイソプロパノールのようなアルコール、アセトニトリルのようなニトリル、エーテルまたは塩素化炭化水素、水、並びに溶媒の混合物を含む。

【0022】

一つの側面において、ビニル-ACAおよび7-ADCAの混合物は、塩形成剤の存在下で水中にまたは水性有機溶媒（例えば、水およびケトンの混合物、および水およびエタノールまたはイソプロパノールのようなアルコールの混合物）中に溶解され得る。そのpHは、特に窒素塩基のような有機塩基が塩形成剤として用いられる場合、例えば、酢酸塩のような、例えばLi、Na、またはK源を有する塩基の添加により適切に調整され得る。反溶媒（anti-solvent）、例えばアセトニトリルのようなニトリル、メタノール、エタノールまたは異性体のプロパノールもしくはブタノールの一つのようなアルコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル、アセトンのようなケトン、エチルアセテートまたは酢酸イソプロピルエステルのようなエステル、あるいは反溶媒の混合物が、添加され得る。ビニル-ACAの塩、または7-ADCA含有率が塩の生成のために用いられた混合物より小さいビニル-ACAおよび7-ADCAの塩の混合物が、結晶化し得る。

【0023】

別の側面において、ビニル-ACAおよび7-ADCAの混合物は、アミド、ケトン、アルコール、ニトリル、エーテル、塩素化炭化水素のような特に水を含まない有機溶媒、並びに水を含まない有機溶媒の混合物中に懸濁され得る。好ましい溶媒は、メタノールとケトンまたは高級アルコールとの混合物を含む。窒素塩基例えば式VIのもの、および上記に定められたような反溶媒が添加され得る。

【0024】

驚くべきことに、不所望な7-ADCAの塩はビニル-ACAの所望の塩よりも可溶であり得、そしてビニル-ACAの塩、または7-ADCAの含有率が塩の生成のために用いられた混合物より小さいビニル-ACAおよび7-ADCAの塩の混合物が沈殿される。この沈殿物の単離（慣用のように行われ得る。）により、式IIIの化合物および式IVの化合物の分離が遂行され得る。

【0025】

必要なら、方法の変型a)が、方法の変型a)に従って得られた生成物を用いて繰り返され、式IIの不所望な化合物の更なる減少がもたらされる。7-ADCAの更なる減少の遂行について、得られたビニル-ACAおよび7-ADCAの塩の混合物は、結晶化が行われた溶媒系中に再懸濁され得、そして溶解度積が例えば溶媒または反溶媒の適切な添加により調整され得る。

【0026】

結晶形態の式IIIの化合物は新規である。

【0027】

別の側面において、本発明は、結晶形態の式

【0028】

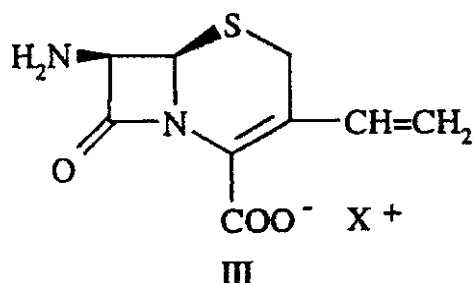
【化16】

10

20

30

40



〔ここで、 X^+ は上記に定義された通りである。〕
の化合物を提供する。

10

【0029】

別の側面において、本発明は、

- － 結晶形態の、7-アミノ-3-ビニル-セファロスポラン酸 (cephalosporanic acid) のジシクロヘキシルアンモニウム塩、
 - － 結晶形態の、7-アミノ-3-ビニル-セファロスポラン酸のtert-オクチルアンモニウム塩、
 - － 結晶形態の、7-アミノ-3-ビニル-セファロスポラン酸のN-ベンジル-tert-ブチルアンモニウム塩、
 - － 結晶形態の、7-アミノ-3-ビニル-セファロスポラン酸の2-エチル-1-ヘキシルアンモニウム塩、
 - － 結晶形態の、7-アミノ-3-ビニル-セファロスポラン酸のカリウム塩
- を提供する。

20

【0030】

ビニル-ACAの塩、またはビニル-ACAおよび7-ADCAの混合物の塩は、慣用のように単離されそして例えば、塩酸、硫酸のような無機酸好ましくは硫酸または有機カルボン酸のような有機酸のような酸での処理により式Iおよび式IIの遊離化合物に転化され得る。

【0031】

本発明による方法の変型b)は、次のように行われ得る。

【0032】

クロマトグラフィーは、好ましくは、吸着クロマトグラフィーであり得る。

30

【0033】

ビニル-ACAおよび7-ADCAの混合物が、例えば塩基例えばアンモニアの存在下で、例えば水中に溶解され得る。この溶液が吸着剤を用いるクロマトグラフィーに付される。吸着剤は、例えばノリット (Norit) CG-1またはセカーボン (Cecarbon) GAC40、のような活性炭、あるいはスチレン-ジビニルベンゼン共重合物のような吸着剤樹脂例えばミツビシ・カセイ・コーポレーション社のダイアニオン (Dianion) HP (CAS No.55353-13-4)、ダイアニオン (Dianion) HP21 (CAS No.92529-04-9) もしくはダイアニオン (Dianion) SP207 (CAS No.98225-81-1)、ローム・アンド・ハース社のアンバーライト (Amberlite) XAD1180 (CAS No.97396-56-0)、アンバーライト (Amberlite) XAD1600 (CAS No.153796-66-8) もしくはアンバーライト (Amberlite) XAD16 (CAS No.102419-63-8) またはトーソーハース社のアンバークロム (Amberchrom) CG161 (CAS No.131688-63-6) を含み、好ましくはCG161およびXAD-1600である。溶離は、水でもって行われ得る。最も早く溶離する化合物は、一般に、7-ADCAであり得る。かくして、式IIの化合物、式Iおよび式IIの化合物の混合物および式Iの純粋な化合物の画分が得られ得る。式Iの化合物の単離は、本発明により得られた式Iの化合物を含有する画分のpHを、例えば慣用のように例えば無機酸のような酸例えば塩酸の添加により、式Iの化合物のおおよその等電点に調整することにより行われ得る。式Iの化合物は、結晶化し得る。

40

【0034】

方法の変型b)は、行うのが非常に簡単である。溶離は、純粋に水性の媒質 (有機溶媒が全く用いられない) でもって遂行され得る。必要とされる装置は単純である。我々は、ク

50

ロマトグラフィー精製中クラジエントによる溶離も段階的溶離もおよびpH変化も必要でないということを見出した。

【0035】

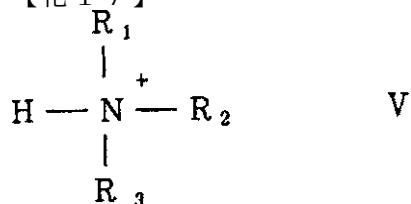
方法の変型a)は、ビニル-ACAおよび7-ADCAの混合物中の7-ADCAの更に一層有効な減少のために方法の変型b)と組み合わせられ得る。

【0036】

別の側面において、本発明は、高活性セファロスポリン例えばセフィキシムおよびセフジニルの生成の際の、式

【0037】

【化17】



10

〔ここで、X⁺は上記に定義された通りである。〕

の化合物の使用または式IIの7-ADCAおよび式Iのビニル-ACAの混合物中の7-ADCAの減少方法の使用を提供する。

【0038】

20

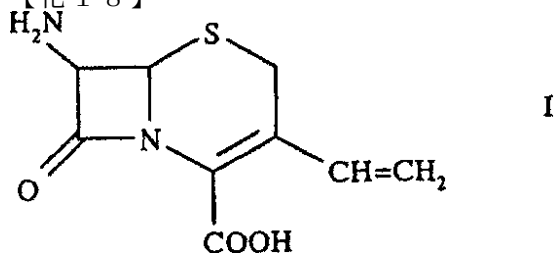
本発明の方法a)およびb)は、行うのが非常に簡単でかつ工業的規模での使用に適合する非常に経済的な、ビニル-ACAと7-ADCAとの混合物から7-ADCAを分離する方法を成す。

【0039】

別の側面において、本発明は、式(I)：

【0040】

【化18】

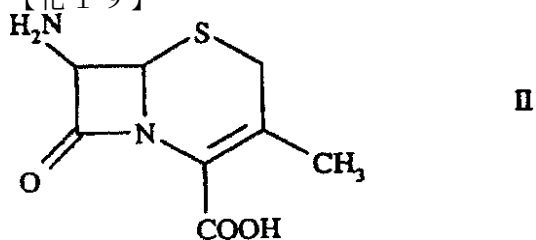


30

のビニル-ACAと式(II)：

【0041】

【化19】



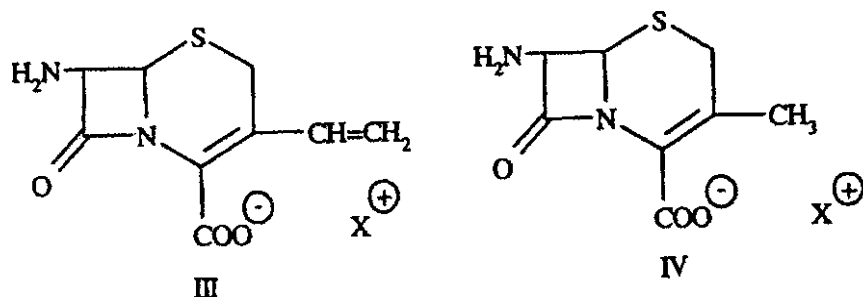
40

の7-ADCAとの混合物中の7-ADCAの減少方法において、

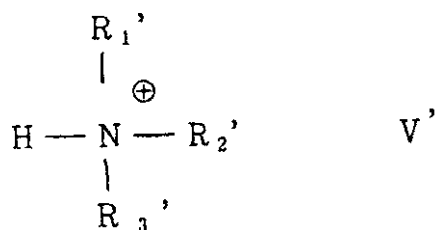
a) ビニル-ACAおよび7-ADCAの混合物を式

【0042】

【化20】



[ここで、 $X^{\oplus}$ は $Li^{\oplus}$ 、 $Na^{\oplus}$ 、 $K^{\oplus}$ または式



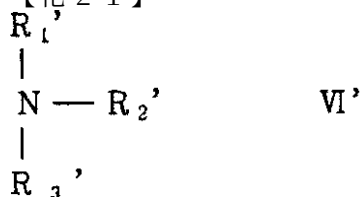
(ここで、 R_1' 、 R_2' および R_3' は同じまたは異なりそして互いに独立して水素、($C_1 \sim 8$) アルキル、任意に置換されたベンジルもしくはフェニルまたは($C_4 \sim 8$) シクロアルキルを表し、あるいは R_1' および R_2' は窒素と一緒になって5員または6員複素環を形成ししかも該複素環は任意に更なる1個または2個のヘテロ原子を含有し、そして R_3' 上記

のカチオンである。]

の塩に、ビニル-ACAおよび7-ADCAの混合物とリチウム、ナトリウムもしくはカリウム塩基とのまたは式

【0043】

【化21】



[ここで、 R_1' 、 R_2' および R_3' は上記に定義された通りである。]

のアミンとの反応により転化し、しかも

α) 該反応を式IIIおよび式IVの塩が異なる溶解度を有する溶媒または溶媒混合物中で行い、または

β) 式IIIおよび式IVの化合物の塩を溶媒または溶媒混合物中に懸濁させそして溶解度積を調整し、

そして式IIIの化合物を単離した後、これを酸を用いて式Iの化合物に転化して7-ADCAを含まないようにまたは低減された7-ADCA含有率を有するようにする、あるいは

b) ビニル-ACAと7-ADCAとの混合物の溶液をクロマトグラフィーにかける

【0044】

次の例において、温度はすべて摂氏度にて与えられている。

【0045】

次の略語が用いられる。

ビニル-ACA: 式Iの化合物

7-ADCA : 式IIの化合物

GC : ガスクロマトグラフィー

KF : カールフィッシャー

HPLC : 高性能液体クロマトグラフィー

10

20

30

40

50

【0046】

参考例1:ジシクロヘキシルアンモニウム塩を経るビニル-ACAの精製

1a) ビニル-ACAのジシクロヘキシルアンモニウム塩

1.1%の7-ADCA (HPLC) を含有する12.7gのビニル-ACAを、56.5mlのアセトンおよび3.75mlの水の混合物中に懸濁させる。12mlのジシクロヘキシルアミンを、一度に添加する。この混合物を、約5分間攪拌する。溶液が得られ、攪拌を停止し、そしてこの溶液を約15分間放置する。結晶化が始まる。結晶物をかきまぜる。115mlのアセトンを、約30分以内に滴下添加する。この反応混合物を -10° にて2時間攪拌し、結晶沈殿物を単離し、アセトンで洗浄しそして乾燥する。

【0047】

10

19.3gの、ビニル-ACAのジシクロヘキシルアンモニウム塩が、結晶形態にて得られる。

分析:

ビニル-ACA	48.4% (HPLC)
7-ADCA	0.3% (HPLC)
ジシクロヘキシルアミン	37.7% (GC)
アセトン	10.2% (GC)
H ₂ O	3.7% (KF)

【0048】

¹H-NMR (D₂O, トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム塩-d₄): 6.71 (dd, J=11および18, C=CH)、5.40 (d, J=18, C=CH₂)、5.22 (d, J=11, C=CH₂)、5.07 (d, J=5, H₇)、4.75 (d, J=5, H₆)、3.70 (d, J=17, H₂)、3.56 (d, J=17, H₂)、3.12~3.70 (m)、2.00 (br)、1.79 (br)、1.65 (m)、1.00~1.34 (m)。

20

【0049】

1b) ビニル-ACAのジシクロヘキシルアンモニウム塩

0.5%の7-ADCAを含有する2.26gのビニル-ACAを、11.3mlのアセトンおよび1mlの水の混合物中に懸濁させる。2.4mlのジシクロヘキシルアミンを攪拌下で添加し、しかして溶液が得られる。結晶化が始まり、攪拌を停止し、そして生じた懸濁液を10分間放置する。結晶物をかきまぜ、そして22.6mlのアセトンを、約10分以内に滴下添加する。この懸濁液を室温にて30分間攪拌し、沈殿物を濾別し、アセトンで洗浄しそして乾燥する。

【0050】

30

3.0gの、ビニル-ACAのジシクロヘキシルアンモニウム塩が、結晶形態にて得られる。

分析:

ビニル-ACA	52.4% (HPLC)
7-ADCA	0.2% (HPLC)
ジシクロヘキシルアミン	39.6% (GC)
アセトン	3.6% (GC)
H ₂ O	0.7% (KF)

【0051】

1c) ビニル-ACAのジシクロヘキシルアンモニウム塩を経てのビニル-ACA

参考例1a)に記載されたようにして得られた8.15gの、ビニル-ACAのジシクロヘキシルアンモニウム塩を、室温にて160mlの水中に溶解する。この溶液を、0.8gの活性炭と共に10分間攪拌する。活性炭を濾別し、そして濾過器を25mlの水で洗浄する。濾液を、室温にて約15分以内に10N-H₂SO₄でもってpH3.4に調整する。沈殿が起こる。この懸濁液を氷で冷却しながら1時間攪拌し、沈殿物を吸引濾過器を通じて単離し、3×10mlの水および3×10mlのアセトンで洗浄しそして乾燥する。

40

【0052】

0.5%の7-ADCAを含有する3.9gのビニル-ACAが得られる。

【0053】

実施例1:ビニル-ACAのtert-オクチルアンモニウム塩を経るビニル-ACAの精製

1a) ビニル-ACAのtert-オクチルアンモニウム塩

50

1.1%の7-ADCAを含有する12.7gのビニル-ACAを、56.5mlのアセトンおよび56.5mlの水の混合物中に懸濁させる。10mlのtert-オクチルアミンを、一度に添加する。溶液が約5分以内に得られる。226mlのアセトンを添加する。攪拌を停止する。結晶化が起こる。約15分後、結晶物をかきまぜ、そして400mlのアセトンを約30分以内に滴下添加する。この懸濁液を氷で冷却しながら2時間攪拌し、沈殿物を単離し、50mlのアセトンで洗浄しそして乾燥する。

【0054】

18.9gの、ビニル-ACAのtert-オクチルアンモニウム塩が、結晶形態にて得られる。

分析：

ビニル-ACA	56.8% (HPLC)	10
7-ADCA	0.5% (HPLC)	
tert-オクチルアミン	30.6% (GC)	
アセトン	8.4% (GC)	
H ₂ O	3.3% (GC)	

【0055】

¹H-NMR (メタノール-d₄, D₂O) : 6.91 (dd, J=11および18, C=CH)、5.31 (d, J=18, C=C H₂)、5.11 (d, J=11, C=CH₂)、5.01 (d, J=5, br, H₇)、4.67 (d, J=5, br, H₆)、3.65 (d, J=17, H₂)、3.52 (d, J=17, H₂)、1.66 (s, CH₂)、1.43 (s, CH₃)、1.05 (s, CH₃)。

【0056】

1b) ビニル-ACAのtert-オクチルアンモニウム塩 20

0.8%の7-ADCAを含有する2.26gのビニル-ACAを、11.3mlのアセトンおよび11.3mlの水の混合物中に懸濁させる。2mlのtert-オクチルアミンを添加し、しかして溶液が得られる。22.6mlのアセトンを一度に添加し、そしてこの混合物を10分間放置する。結晶化が起こる。結晶物をかきまぜ、そして更に22.6mlのアセトンと混合する。この懸濁液を室温にて更に約30分間攪拌し、沈殿物を単離しそして各回10mlのアセトンで2回洗浄する。この生成物を乾燥する。

【0057】

3.0gの、ビニル-ACAのtert-オクチルアンモニウム塩が、結晶形態にて得られる。

分析：

ビニル-ACA	57.1% (HPLC)	30
7-ADCA	0.3% (HPLC)	
tert-オクチルアミン	31.0% (GC)	
アセトン	5.8% (GC)	
H ₂ O	2.1% (KF)	

【0058】

1c) ビニル-ACAのtert-オクチルアンモニウム塩を経てのビニル-ACA

実施例1a)に記載されたようにして得られた7.11gの、ビニル-ACAのtert-オクチルアンモニウム塩を35°にて280mlの水中に溶解し、そして0.7gの活性炭と共に10分間攪拌する。活性炭を濾別し、そして濾過器を25mlの水で洗浄する。濾液を氷水でもって5°に冷却し、そして15分以内に10N-H₂SO₄でもって3.4のpHに調整する。生じた懸濁液を氷で冷却しながら約30分間攪拌し、沈殿物を単離し、3×10mlの水および3×10mlのアセトンで洗浄しそして乾燥する。

【0059】

0.8%の7-ADCAを含有する4.0gのビニル-ACAが得られる。

【0060】

参考例2:ビニル-ACAのカリウム塩を経るビニル-ACAの精製

2a) ビニル-ACAのカリウム塩

1.0%の7-ADCA (HPLC) を含有する10gのビニル-ACAを40mlの95%エタノールおよび5mlの水の混合物中に懸濁させ、そしてこの懸濁液を氷水で冷却する。8.0mlのトリエチルアミンを攪拌しながら滴下添加し、生じた溶液を濾過し、そして濾液を15mlのエタノール中

の10gの酢酸カリウムの溶液と混合する。結晶化が起こる。結晶物をかきまぜ、そして氷で冷却しながら15分間攪拌する。沈殿物を濾過により単離し、エタノールで洗浄し、そして乾燥する。

【0061】

6.7gの、ビニル-ACAのカリウム塩が、結晶形態にて得られる。

分析：

ビニル-ACA	78.7% (HPLC)
7-ADCA	0.4% (HPLC)
EtOH	0.7% (GC)
H ₂ O	1.8% (KF)

10

【0062】

2b) ビニル-ACAのカリウム塩

参考例2a)に従って得られた0.4%の7-ADCAのカリウム塩を含有する3gの、ビニル-ACAのカリウム塩を、50mlの水中に溶解する。0.3gの活性炭を添加し、そしてこの混合物を室温にて約10分間攪拌する。活性炭を濾別し、そして濾過器を10mlの水で洗浄する。濾液を5°に冷却する。そのpHを、約15分以内に10N-H₂SO₄でもって3.4に調整する。氷で冷却しながら1時間攪拌した後、沈殿物を単離し、3×10mlの水および3×10mlのアセトンで洗浄しそして乾燥する。

【0063】

0.3%の7-ADCAのカリウム塩を含有する2.38gの、ビニル-ACAのカリウム塩が結晶形態にて得られる。

20

【0064】

実施例2:ビニル-ACAのN-ベンジル-tert-ブチルアンモニウム塩を経るビニル-ACAの精製

2a) ビニル-ACAのN-ベンジル-tert-ブチルアンモニウム塩

1.0%の7-ADCAを含有する5.13gのビニル-ACAを、22.6mlのアセトンおよび6mlの水に混合物中に懸濁させる。5mlのN-ベンジル-tert-ブチルアミンを、一度に添加する。溶液が短時間得られ、そして結晶化が起こる。この結晶懸濁液を15分間放置し、結晶物をかきまぜ、そして200mlのアセトンを約30分以内に滴下添加する。この懸濁液を氷で冷却しながら更に約105分間攪拌し、沈殿物を単離し、アセトンで洗浄しそして乾燥する。3.2gの、ビニル-ACAのN-ベンジル-tert-ブチルアンモニウム塩が、結晶形態にて得られる。

30

分析：

ビニル-ACA	51.3% (HPLC)
7-ADCA	0.2% (HPLC)
N-ベンジル-tert-ブチルアミン	40.4% (GC)
アセトン	7.0% (GC)
H ₂ O	2.0% (KF)

【0065】

¹H-NMR (D₂O, トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム塩-d₄): 6.70 (dd, J=11および18, C=CH)、5.37 (d, J=18, C=CH₂)、5.20 (d, J=11, C=CH₂)、5.02 (d, J=5, H₇)、4.69 (d, J=5, H₆)、3.67 (d, J=17, H₂)、3.53 (d, J=17, H₂)、7.6 (m, ArH)、4.19 (s, CH₂)、1.42 (s, CH₃)。

40

【0066】

2b) ビニル-ACAのN-ベンジル-tert-ブチルアンモニウム塩を経てのビニル-ACA
実施例2a)に記載されたようにして得られた2gの、ビニル-ACAのN-ベンジル-tert-ブチルアンモニウム塩を30mlの水中に溶解し、そしてこの溶液を0.2gの活性炭と共に室温にて10分間攪拌する。活性炭を濾別し、そして濾過器を10mlの水で洗浄する。濾液を5°に冷却する。そのpHを、約15分以内に10N-H₂SO₄でもって3.4に調整する。この懸濁液を氷で冷却しながら更に2時間攪拌し、沈殿物を単離し、水およびアセトンで洗浄しそして

50

乾燥する。0.3% (HPLC) の 7-ADCA を含有する 1.03g の ビニル-ACA が得られる。

【0067】

実施例3: ビニル-ACA の 2-エチル-1-ヘキシルアンモニウム塩を経る ビニル-ACA の精製

3a) ビニル-ACA の 2-エチル-1-ヘキシルアンモニウム塩

1.0% の 7-ADCA を含有する 5.13g の ビニル-ACA を 22.6ml の アセトンおよび 4ml の 水の混合物中に懸濁させ、そして 4.7ml の 2-エチル-1-ヘキシルアミンを一度に添加する。溶液が約 5 分以内に得られる。200ml の アセトンを、攪拌しながら滴下添加する。生じた懸濁液を、 -10° にて 17 時間ゆっくり攪拌する。沈殿物を単離し、 -10° に冷却されたアセトンで洗浄し、そして乾燥する。

10

【0068】

4.4g の、 ビニル-ACA の 2-エチル-1-ヘキシルアンモニウム塩が、結晶形態にて得られる。

分析:

ビニル-ACA	55.9% (HPLC)
7-ADCA	0.3% (HPLC)
2-エチル-1-ヘキシルアミン	31.8% (GC)
アセトン	11.1% (GC)
H ₂ O	0.6% (KF)

【0069】

¹H-NMR (D₂O, トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム塩-d₄): 6.72 (dd, J=11 および 18, C=CH)、5.39 (d, J=18, C=CH₂)、5.22 (d, J=11, C=CH₂)、5.05 (d, J=5, H₇)、4.72 (d, J=5, H₆)、3.70 (d, J=17, H₂)、3.56 (d, J=17, H₂)、2.91 (d, J=6, CH₂N)、1.60~1.70 (m, CH)、1.20~1.40 (m, CH₂)、0.85 (2 × t, J=7, CH₃)。

20

【0070】

3b) ビニル-ACA の 2-エチル-1-ヘキシルアンモニウム塩を経ての ビニル-ACA

実施例3a) に記載されたようにして得られた 2.5g の、 ビニル-ACA の 2-エチル-1-ヘキシルアンモニウム塩を 40ml の 水中に溶解し、そして 0.25g の 活性炭と共に室温にて 10 分間攪拌する。活性炭を濾別し、そして濾過器を 10ml の 水で洗浄する。濾液を 5° に冷却する。その pH を、約 10 分以内に 10N-H₂SO₄ でもって 3.4 に調整する。生じた懸濁液を氷で冷却しながら 2 時間攪拌する。沈殿物を単離し、水およびアセトンで洗浄し、そして乾燥する。

30

【0071】

0.4% の 7-ADCA を含有する 1.41g の ビニル-ACA が得られる。

【0072】

実施例4: クロマトグラフィーによる ビニル-ACA の精製

1.0% の 7-ADCA を含有する 10g の ビニル-ACA を 40ml の 水中に、水性アンモニアを添加して 8.5 の pH にすることにより溶解させる。この溶液を、300ml の HP-20 樹脂で充填されたカラム中に入れる。水での溶離を行い、そして溶出液を 25ml の 画分にて集める。<1.0 の HPLC 面積% の 7-ADCA を有する画分を一緒にし、そして濃塩酸を添加して pH 3.5 にすることにより ビニル-ACA を沈殿させる。この沈殿物を濾別し、水およびアセトンで洗浄し、そして乾燥する。該樹脂は、80% メタノールで洗浄することにより精製されそして水でもって再び状態調整される。

40

【0073】

0.1% (HPLC) の 7-ADCA を含有する 6.2g の ビニル-ACA が得られる。

【0074】

実施例5: クロマトグラフィーによる ビニル-ACA の精製

実施例4 に従って画分にて得られた 1.0% の 7-ADCA を含有する 10g の ビニル-ACA を、水性アンモニアを添加して 8.5 の pH にすることにより溶解させる。この溶液を 350ml の XAD-1600 樹脂で充填されたカラム中に入れ、そして水で溶離させる。1:1 の ビニル-ACA/7-ADC

50

AのHPLC分配比にて、1番目の画分を取り出しそして捨てる。約1.0のHPLC面積%の溶出液中の7-ADCA含有率にて、2番目を画分を分離し、そしてビニル-ACA/7-ADCA出発混合物を溶解するための後続の試行において用いる。最後の画分を、濃塩酸でもって3.5のpHまで酸性にする。得られた結晶を濾別し、水およびアセトンで洗浄し、そして乾燥する。該樹脂は、80%メタノールで洗浄することにより精製されそして水でもって再び状態調整される。

【0075】

0.2% (HPLC) の7-ADCAを含有する7.6gのビニル-ACAが得られる。

フロントページの続き

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特開平06-247973 (JP, A)
特開平04-327590 (JP, A)
特表平07-503474 (JP, A)
特開昭56-086187 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07D501/00-18