

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 9 月 12 日 (12.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/108145 A1

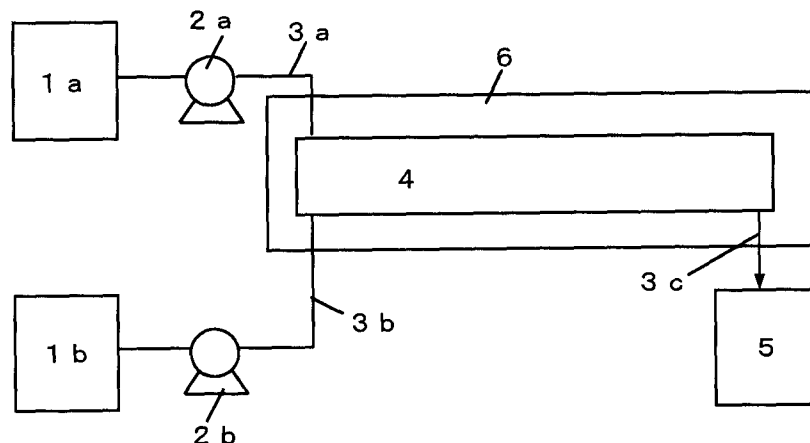
- (51) 国際特許分類:
C07F 7/18 (2006.01) C07D 205/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/052338
- (22) 国際出願日: 2008 年 2 月 13 日 (13.02.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2007-055373 2007 年 3 月 6 日 (06.03.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社力ネカ (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島三丁目 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): 河内 秀夫 (KAWACHI, Hideo) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社力ネカ内 Hyogo (JP). 松本 慎吾 (MATSUMOTO, Shingo) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社力ネカ内 Hyogo (JP).
- (74) 共通の代表者: 株式会社力ネカ (KANEKA CORPORATION); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島三丁目 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, AO, 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, ME, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING BETA-LACTAM COMPOUND

(54) 発明の名称: β -ラクタム化合物の製造方法

[図1]



(57) Abstract: The invention is directed to a method for producing a beta-lactam compound, wherein a cyclization reaction of a compound having a double bond and a sulfonyl isocyanate is continuously carried out using a tubular reactor. According to the invention, the reaction operation is easy, superheating due to reaction heat can be prevented, and a beta-lactam compound can be produced in high yield under a higher temperature condition and in a shorter reaction time compared with a conventional method.

(57) 要約: 本発明は、 β -ラクタム化合物を製造する方法であって、二重結合を有する化合物とスルホニルイソシアネート類との環化反応を管型反応器を用いて連続的に実施する方法である。本発明によれば、反応操作が容易であり、反応熱による過熱を防止でき、従来の方法と比較して高い温度条件下かつ短い反応時間で、 β -ラクタム化合物を高収率で製造することができる。

WO 2008/108145 A1

WO 2008/108145 A1



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

明 細 書

 β －ラクタム化合物の製造方法

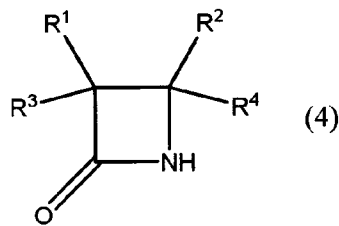
技術分野

[0001] 本発明は β －ラクタム化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 一般式(4)：

[0003] [化6]



[0004] で表される β －ラクタムは β －ラクタム系抗生物質の基本骨格として重要な化合物である。 β －ラクタム系抗生物質の中でも、チエナマイシンをはじめとするカルバペネム骨格を有する化合物は抗菌力ならびに抗菌スペクトルの広さの点で優れた抗生物質であり、その製造法に関しては数多くの研究がなされている。

[0005] チエナマイシンおよびその誘導体の製造に有用な β －ラクタム化合物の合成方法としては、 β －アミノ酸構造を持つ化合物を閉環する方法、例えば β －アミノ酸エステルをグリニヤ試薬を用いて環化する方法(非特許文献1)などが知られているほか、[2+2]環化反応を用いる方法が知られている。

[0006] 例えば、特許文献1には、1－アセトキシ－2－メチルブタジエンのようなアシルオキシブタジエンとクロロスルホニルイソシアネートを反応させることで、4－(1－メチルー2－アセトキシビニル)アゼチジノン－2－オンが合成できることが記載されている。

[0007] 特許文献2には、ブト－1－エニルアセテートとクロロスルホニルイソシアネートを反応させることで、4－アセトキシ－3－エチルアゼチジノン－2－オンが得られることが記載されている。

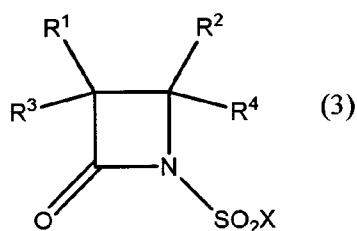
[0008] 特許文献3には、アリルダイオライドとクロロスルホニルイソシアネートを反応させることで、4－ヨードメチルー2－アゼチジノンが得られることが記載されている。

[0009] 特許文献4～6には、3-tert-ブチルメチルシリロキシブテ-1-ニルトリメチルシリルエーテルとクロロスルホニルイソシアネートを反応させることで、3-(1-tert-ブチルジメチルシリロキシエチル)-4-トリメチルシリロキシアゼチジン-2-オンが得られることが記載されている。

[0010] 特許文献7には、1-ブテニルスルフィド誘導体とクロロスルホニルイソシアネートを反応させることで、2-アゼチジノン誘導体を得られることが記載されている。

[0011] これらの反応はいずれも[2+2]環化反応により一般式(3)：

[0012] [化7]



[0013] で表されるN-スルホニル-β-ラクタム化合物を生成させ、その後還元することにより目的物を得るものである。

特許文献1:特開昭55-69586号公報

特許文献2:特開昭55-153789号公報

特許文献3:特開昭56-135464号公報

特許文献4:特開昭61-18791号公報

特許文献5:特開平2-290888号公報

特許文献6:特開平4-112867号公報

特許文献7:特開昭61-207373号公報

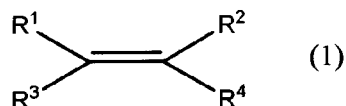
非特許文献1:T. Kametani et.al., Tetrahedron, 37, 715-719, (1981)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0014] 一般式(1)：

[0015] [化8]



[0016] で示される化合物をスルホニルイソシアネート類と反応させて、[2+2]環化反応によりN-スルホニル-β-ラクタムを合成する反応は、多大な反応熱を発生することが知られている。β-ラクタムは立体歪が大きく、不安定な4員環であり、反応熱による反応温度の上昇は、それが瞬時的、局所的なものであっても反応に多大な影響を与え、収率の低下を引き起こす。そのため従来は、非常に低い反応温度と強い攪拌条件のもと、前記式(1)で示される化合物の溶液中にスルホニルイソシアネート類を長時間かけて滴下するといった方法がとられていた。

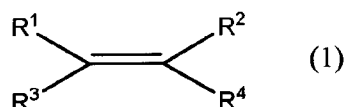
[0017] 本発明は上記問題点に鑑み、反応操作が容易であり、反応熱による過熱を防止でき、従来の方法と比較して高い温度かつ短い反応時間で、β-ラクタム化合物を高収率で製造する方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0018] 本願発明者らは、β-ラクタム化合物の製造方法について鋭意検討した結果、従来のバッチ方式(上述のように原料を滴下するセミバッチ方式も含む。以下同じ)で反応を完結させて生成物を得る方法に対し、前記式(1)で表される化合物とスルホニルイソシアネート類を管型の反応器で連続的に反応させることにより、反応熱による過熱を防止できるだけでなく、反応時間の短縮も可能とし、高い反応収率でβ-ラクタム化合物を製造できることを見出し、本願発明を完成させるに至った。

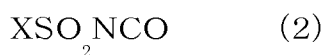
[0019] 即ち、本願発明は、一般式(1)：

[0020] [化9]



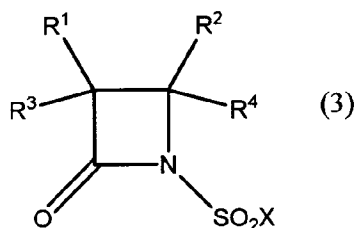
[0021] (式中、R¹、R²、R³及びR⁴はそれぞれ同一または相異なる、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、

炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルオキシ基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルオキシ基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールオキシ基、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルチオ基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルチオ基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールチオ基、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルオキシカルボニル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルオキシカルボニル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールオキシカルボニル基、置換シリルオキシ基、ハロゲン原子、又は、水素原子を表す。)で表される化合物と、一般式(2)



(式中、Xは塩素原子、炭素数6～12の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～19の置換若しくは無置換のアラルキル基または炭素数1～6のアルキル基を示す)で表されるスルホニルイソシアネート類を管型の反応器にそれぞれ連続的に供給し、これらを連続的に反応させることを特徴とする一般式(3)：

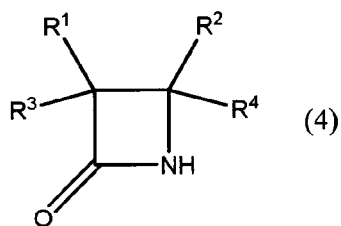
[0022] [化10]



[0023] (式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 およびXは前記と同じ)で表されるN-スルホニル-β-ラクタム化合物の製造方法に関する。

[0024] また、本願発明は、上記のようにして得られた前記式(3)で表される化合物を還元することを特徴とする一般式(4)：

[0025] [化11]



[0026] (式中、 R^1 , R^2 , R^3 および R^4 は前記と同じ)で表される β -ラクタム化合物の製造方法に関する。

発明の効果

[0027] 本発明によれば、簡便な反応操作で、反応熱による過熱を防止でき、従来の方法と比較して工業的に有用な高い温度、短い反応時間、かつ高い反応収率で β -ラクタム化合物を製造することができる。

図面の簡単な説明

[0028] [図1]本発明で用いる装置の一例を示す図である。

[図2]予め原料を混合する混合器(またはマイクロミキサー)を有する反応装置の例である。

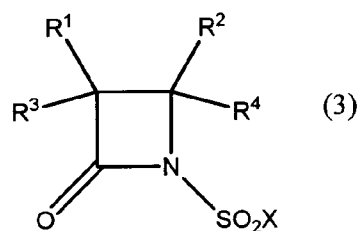
符号の説明

- [0029] 1a…化合物(1)の原料タンク
 1b…化合物(2)の原料タンク
 2…定量ポンプ
 3…流路
 4…管型反応器
 5…還元反応器
 6…冷却装置
 7…混合器

発明を実施するための最良の形態

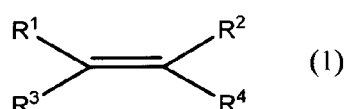
[0030] 本発明の一般式(3)：

[0031] [化12]



[0032] で表されるN-スルホニル-β-ラクタム化合物の製造方法は、一般式(1)：

[0033] [化13]



[0034] で示される化合物と一般式(2)：



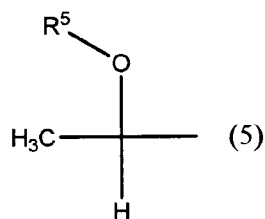
で示されるスルホニルイソシアネート類を管型の反応器中で連続的に反応させることを特徴とする。

[0035] 前記式(1)、(3)中の R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 で示される基はそれぞれ同一、または相異なっているもよい炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルオキシ基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルオキシ基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールオキシ基、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルチオ基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルチオ基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールチオ基、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルオキシカルボニル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルオキシカルボニル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールオキシカルボニル基、置換シリルオキシ基、ハロゲン原子、又は、水素原子を表す。ここで、置換基としては、アルキル基、アリール基、アラルキル基、水酸基、ニトロ基、アルコキシ基、シリルオキシ基などがあげられる。

[0036] 炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基としては、具体的には、メチル基

、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ドデシル基、若しくは一般式(5)：

[0037] [化14]



[0038] (R^5 は水酸基の保護基を表す。)で表される基などがあげられる。ここで、 R^5 は、水酸基の保護基を表し、水酸基の保護基としてはプロテクティブ・グループス・イン・オーガニックシンセシス第2版に記載の保護基があげられる。保護基として好ましくはトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、ジ-tert-ブチルメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、フェニルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、ジメチル-1, 1, 2-トリメチルプロピルシリル基などがあげられる。

[0039] 炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基としてはベンジル基、フェニルエチル基、トリフェニルメチル基、キシリル基などがあげられる。

[0040] 炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基としてはフェニル基、メチルフェニル基、ナフチル基などがあげられる。

[0041] 炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルオキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、ブトキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基などがあげられる。

[0042] 炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルオキシ基としてはベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、トリフェニルメトキシ基、キシリルオキシ基などがあげられる。

[0043] 炭素数6～30の置換もしくは無置換のアリールオキシ基としてはフェニルオキシ基、メチルフェニル基、ナフチルオキシ基などがあげられる。

[0044] 炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルチオ基としてはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、オクチルチオ基などがあげられる。

[0045] 炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルチオ基としてはベンジルチオ基、

フェニルエチルチオ基、トリフェニルメチルチオ基、キシリルチオ基などがあげられる。

[0046] 炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールチオ基としてはフェニルチオ基、メチルフェニルチオ基、ナフチルチオ基などがあげられる。

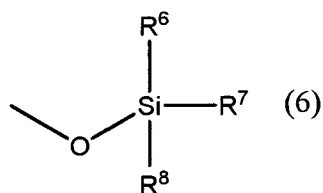
[0047] 炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルオキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などがあげられる。

[0048] 炭素数7～30のアラルキルオキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエチルオキシカルボニル基、トリフェニルメチルカルボニル基などがあげられる。

[0049] 炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールオキシカルボニル基としては、フェニルオキシカルボニル基、メチルフェニルオキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基などがあげられる。

[0050] 置換シリルオキシ基としては、一般式(6)：

[0051] [化15]



[0052] で表される化合物があげられる。

[0053] ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素があげられる。

[0054] 前記式(6)中の R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ同一または相異なる炭素数1～6の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数6～12の置換若しくは無置換のアリール基、炭素数7～19の置換若しくは無置換のアラルキル基を示す。

[0055] 炭素数1～6の置換若しくは無置換のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基などがあげられる。

[0056] 炭素数6～12の置換若しくは無置換のアリール基としては、フェニル基、メチルフェニル基、ナフチル基などがあげられる。

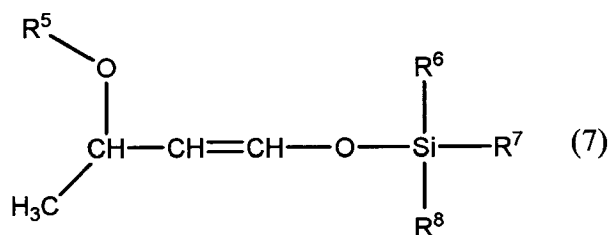
[0057] 炭素数7～19の置換若しくは無置換のアラルキル基としてはベンジル基、フェニル

エチル基、トリフェニルメチル基、キシリル基などがあげられる。

[0058] R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の組み合わせとして好ましくは R^3 及び R^4 が水素である化合物である。

[0059] さらに、 R^3 及び R^4 が水素である化合物において R^1 及び R^2 の好ましい組み合わせとしては、 R^1 が前記式(5)で表される基であり、 R^2 が前記式(6)で表される基である化合物であり、この場合の化合物(1)としては一般式(7)：

[0060] [化16]



[0061] (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は前記と同じ)で表される化合物である。

[0062] また、前記式(2)、(3)中のXは、塩素原子、炭素数6～12の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～19の置換若しくは無置換のアラルキル基または炭素数1～6の置換もしくは無置換のアルキル基である。置換もしくは無置換のフェニル基、アラルキル基、炭素数1～6のアルキル基として、具体的には前述の R^6 、 R^7 、 R^8 と同じ基があげられる。Xとして好ましいのは塩素原子である。

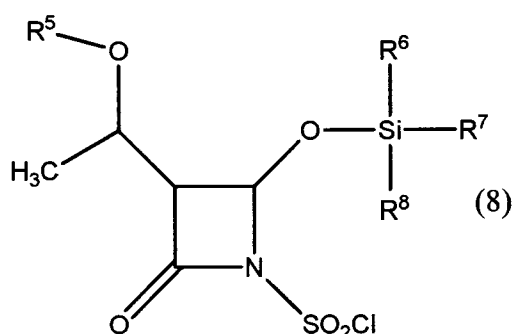
[0063] 前記式(1)で表される化合物および前記式(2)で表されるスルホニルイソシアネート類は、無溶媒または、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、n-ヘキサン、トルエン、クメン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、シクロペンタン、メチルシクロペンタン、エチルエーテル等、あるいはこれらの混合物といった、前記式(1)及び(2)で示される化合物に対して不活性である有機溶媒の溶液とすることができる。2種以上の溶媒を用いる場合、その混合比に特に制限はない。

[0064] また、前記式(1)及び(2)で表される化合物をそれぞれ異なる溶媒に溶解して反応させても良い。このうち特に、トルエン、クメンといった芳香族炭化水素溶媒、あるいはメチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、シクロペンタン、メチルシクロペンタンといったシクロアルカン溶媒の存在する溶液とした場合に、良好な収率で、前記式(3)

)で表されるN-スルホニル-β-ラクタム化合物を得ることができ、その中でも特に芳香族炭化水素溶媒とシクロアルカン溶媒の混合溶媒の溶液とした場合に、高い収率でβ-ラクタム化合物を得ることができる。

[0065] この反応の反応温度は、従来のバッチ方式において良好な収率でN-スルホニル-β-ラクタム化合物を得るためには、できるだけ低くして行うことが必要であった。例えば前記式(3)で表されるN-スルホニル-β-ラクタム化合物のうち、一般式(8)：

[0066] [化17]



[0067] (式中、 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 は前記と同じ)で表される化合物の合成反応において、連続方式ではなくバッチ方式を用いて良好な収率でN-スルホニル-β-ラクタム化合物を得るためには -70°C 以下という極めて低い温度が必要であった。しかし、本発明によれば、従来の方法に比べて瞬間的、局所的な反応温度の上昇が抑えられるため、 -70°C より高い温度に設定しても良好な収率を達成できる。この、反応温度を高く設定できるということは、冷却にかかる負荷を大幅に軽減することにつながり、工業的に極めて有用である。

[0068] 反応温度は -100°C から 0°C の範囲で選択することができるが、後述するような好ましい立体配置のβ-ラクタム化合物が得られる反応温度として、 -65°C から -20°C の範囲が好ましく、 -65°C から -30°C の範囲がさらに好ましい。

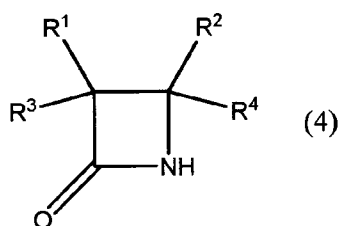
[0069] 反応時間は設定した反応条件における反応速度に応じて適宜設定すればよい。なお、反応時間は反応器の容積を原料の流量(原料の送液速度)で除した、平均滞留時間として設定することができる。好ましい平均滞留時間は120分以下であり、より好ましくは90分以下であり、さらに好ましくは60分以下である。下限は10分以上であり

、さらに好ましくは20分以上である。平均滞留時間が長すぎると、副反応が進行して収率が低下するので好ましくない。また、平均滞留時間が短すぎると、反応が十分に進行せず、やはり収率が低下するので好ましくない。

[0070] 単位時間あたりに供給される、前記式(1)で示される化合物1モルに対する前記式(2)で示される化合物のモル数(原料の供給モル比)は、好ましくは0.75～1.25倍であり、より好ましくは0.8～1.2倍であり、とりわけ好ましくは0.9～1.1倍である。

[0071] 前記式(1)及び(2)で示される化合物を混合して得られる前記式(3)で表されるN-スルホニル-β-ラクタム化合物は、還元反応により、より安定な一般式(4)：

[0072] [化18]

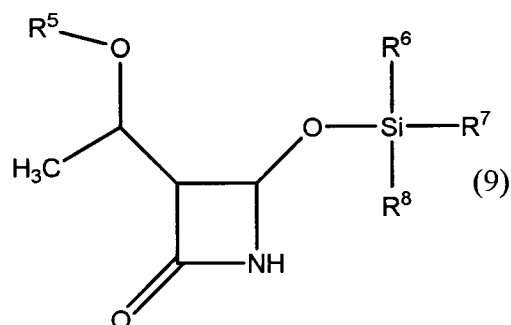


[0073] で表されるβ-ラクタム化合物とすることができる。式中、R¹、R²、R³、R⁴及びXは前記と同じである。

[0074] 還元反応は、特開平4-112867記載の方法など従来公知の方法により実施できる。具体的には、例えば、無機塩を用いる方法によりおこなうことができるほか、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属化合物や、チオフェノールやアルキルメルカプタン等のチオール化合物、アルカリ金属と電子受容体とから生成させた金属-陰イオンラジカル、あるいは硫化水素と塩基による方法によりおこなうことができる。この還元反応も多大な反応熱を発生する。反応熱による反応温度の上昇は収率低下を招くため、従来の回分あるいは半回分による反応では、反応温度の上昇を防止するため、N-スルホニル-β-ラクタム化合物を含む反応液を前記のような還元剤中に長時間かけて滴下する方法がとられていた。しかし、本発明によれば、反応液は管型の反応器から一定の流量で流出してくるため、引き続き管型の反応器を用いて還元剤と連続的に接触させるか、あるいは適切な除熱能力を持つ還元反応槽を用いることによって特別な操作を要することなく、反応熱による過熱を回避しながら還元反応を実施することができる。

[0075] 前記式(4)で表されるβ-ラクタム化合物のうち、一般式(9):

[0076] [化19]



[0077] (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記に同じ)で表される化合物は、4-位のシリルエーテル基(前記式(6)で表される基)が反応性に富み、簡単な置換反応によって容易にチエナマイシン製造に有用な3-(1-ヒドロキシエチル)-4-アセトキシアゼチジン-2-オンや3-(1-ヒドロキシエチル)-4-ハロアゼチジン-2-オンが取得できることから、特に有用な化合物である。この化合物は、それぞれ対応する置換基を有する前記式(1)及び(2)で表される化合物を本発明の方法により反応させることで、何ら問題なく合成できる。

[0078] 前記式(9)で表される化合物の立体構造については、3種の不斉炭素が存在し、8種の立体異性体の生成が可能であるが、好適には3-(R)、4-(R)の立体配置と、前記式(5)で表される基における不斉炭素の配置が(R)の化合物が望ましい。前記式(1)として前記式(7)で表される化合物を用いる場合、 R^6 、 R^7 、 R^8 がすべてメチル基、 R^6 、 R^7 が各々メチル基で R^8 がtert-ブチル基、 R^6 、 R^7 が各々フェニル基で R^8 がtert-ブチル基で表される基である場合、N-スルホニル-β-ラクタム化合物(8)の3-位と4-位の立体配置が望ましいトランス体になり、β-ラクタム環の3-位における立体配置が望ましい(R)体になりやすい。この場合、N-スルホニル-β-ラクタム化合物(8)を還元して得られるβ-ラクタム化合物(9)も同様な立体配置を有する。

[0079] 本発明にかかる方法においては、前記式(1)で表される化合物と前記式(2)で表されるスルホニルイソシアネート類を連続的に反応させる。これにより、反応熱による過熱を防止できるだけでなく、反応時間の短縮も可能であり、さらには、高い反応収率

でβ-ラクタム化合物を製造することが可能になる。ここで、「連続的に反応させる」とは「原料を連続的に供給し、生成物を含有する反応液を連続して得ること」を指し、本反応においては、前記式(1)及び(2)で表される化合物をそれぞれ連続的に反応器に供給し、これらを混合して、前記式(3)で表される化合物を連続的に得ることを指し、原料を供給し、反応が全て終了してから初めて生成物を取得する従来のバッチ方式とは異なる方式である。

[0080] 連続反応を実現するための管型反応器としては、原料である前記式(1)及び(2)で表される化合物を供給するための2つの供給流路、原料を混合・反応する反応部、生成物の払い出し流路を有している限り、その形状や構成は特に制限されない。

[0081] 管型反応器の形状は円管状、角管状、多角形管状、楕円管状あるいは二重管の外周部を利用するなど、その断面形状については特に制限されないが、円管状あるいは楕円管状が好ましく、円管状がさらに好ましい。

[0082] 管型反応器のサイズは、反応器内の流動、混合状態を良好に維持し、偏流を防止可能な限りにおいては特に問うものではないが、相当直径として50mm以下が好ましく、30mm以下がより好ましく20mm以下がさらに好ましい。下限はスルホニルイソシアネート類と原料中の水分によって生成する微量の析出物による閉塞を防止するため、0.01mm以上がより好ましく、0.1mm以上がさらに好ましい。ここで、相当直径とは、断面形状を円管に置き換えた場合の直径を指し、次式であらわされる。

[0083]
$$\text{相当直径 (m)} = 4 \times \text{流れの断面積 (m}^2\text{)} / \text{浸辺長 (m)}。$$

[0084] なお、反応器は必ずしも直線である必要はなく、U字やコイル状、またはそれらを組み合わせたものなどでもよい。

[0085] 前記式(1)及び(2)で示される化合物の混合を良好に実施するため、前記式(1)及び(2)で示される化合物を供給するための2つの供給流路と反応部の間に可動型あるいは静止型の混合器などが単独あるいは組み合わせて設けられていてもよい。静止型の混合器には、微小空間で短時間に混合をおこなう、いわゆるマイクロミキサーも含まれる。マイクロミキサーとしては、例えばInstitut für Mikrotechnik Mainz (略称: IMM) 社で開発されたマイクロミキサーなどがあげられるが、本発明においてはT字、Y字状の単純なものもその中に含まれる。マイクロミキサーを用いることで、短時

間の混合と除熱が達成され、反応をより好ましく行うことが可能になる。

[0086] 前記式(1)と前記式(2)で示される化合物の反応を低温で実施する場合は、反応器に適宜冷却装置を設置してやればよい。冷却装置の形態としては特に制限されず、例えば反応器にジャケットを設置し、冷却用の媒体を流す等、従来公知の冷却方法をとることができる。

[0087] 前記式(1)と前記式(2)で示される化合物を連続的に供給する方法としては、定量ポンプなどを供給流路に設置する方法のほか、供給流路の上流側より不活性ガス等を用いて圧力をかけ、流速制御用のバルブで調整する等、従来公知の方法を用いることができる。

[0088] 管型反応器を含めた反応装置の例を図1、図2に示すが、本発明にかかる方法に用いられる反応装置はこれらに限定されるものではない。

[0089] 図1に示された反応装置は、原料タンク1a、1b、定量ポンプ2a、2b、流路3a、3b、3c、管型反応器4、還元反応器5を有する。原料タンク1aおよび1bは、それぞれ供給流路3a、3bを介して管型反応器4に接続され、管型反応器4は、払い出し流路3cを介して還元反応器5に接続されている。供給流路3a、3bにはそれぞれ定量ポンプ2a、2bが設置され、これにより、原料が管型反応器4に連続的に供給される。管型反応器4は冷却装置6を備えており、反応の際、必要に応じて冷却されて、反応液の温度が調節される。

[0090] 図1に示された反応器においては、原料タンク1a、1bから供給された前記式(1)及び(2)で表される化合物は、管型反応器4に導入されて混合され、これらの反応が行われることとなる。このようにして得られた前記式(3)で表される化合物を含む反応液は、還元反応器5に導入され、前記式(3)で表される化合物の還元反応が行われることとなる。

[0091] 図1の反応器には、上述の流路形態や可動型あるいは静止型の混合器を設置することができる。図1の反応装置の2つの供給流路3a、3bを結合するように混合器7が設置された装置の概略構成図を図2に示す。図2のように混合器を設けることにより、前記式(1)で表される化合物と(2)で表される化合物の混合が速やかに行われるようになり、反応をより好ましく行うことが可能になる。

実施例

[0092] 以下、実施例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例及び比較例における反応収率は、ガスクロマトグラフィー分析にて反応生成物を定量し、そのモル数を供給した前記式(1)で示される化合物のモル数との比率(百分率)として求めた。ガスクロマトグラフィー分析条件は下記の通りである。

[0093] カラム : 化学品検査協会 G-100カラム 1.2mm×40m

カラム温度 : 160°C

注入口温度 : 230°C

検出器温度 : 230°C

キャリアガス: 窒素、42cc/min

水素圧 : 0.6kg/cm²

空気圧 : 0.6kg/cm²

検出器 : FID。

[0094] (実施例1)

3-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)ブト-1-エニルトリメチルシリルエーテルのトルエン溶液(濃度0.70mol/L)と、クロロスルホニルイソシアネートのトルエン溶液(濃度0.72mol/L)をそれぞれ3.0mL/min、3.0mL/min(供給モル比=1.03)の速度で定量ポンプ(株式会社フロム製パルスコントロールポンプ)を用いて連続的に送液し、-50°Cに冷却した、内径0.5mmのポリテトラフルオロエチレン(以下、「PTFE」)製T字形状のマイクロミキサーを備える内径2mm、長さ40mのPTFE製管型反応器で反応をおこなった(平均滞留時間は約20分)。このようにして得られた反応液は、還元反応器に導入した。還元反応器には、硫化水素と塩基を含む溶液を予め仕込んでおくことにより、管型反応器から出てきた液をただちに還元反応に供した。その後、還元反応器内の液を水洗、分液して、3-(1-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)エチル)-4-(トリメチルシリロキシ)アゼチジン-2-オンのトルエン溶液を得た。反応収率は67.3%であった。

[0095] (実施例2)

3-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)ブト-1-エニルトリメチルシリルエーテルのトルエン溶液(濃度0.67mol/L)と、クロロスルホニルイソシアネートのトルエン溶液(濃度0.75mol/L)をそれぞれ4.6mL/min、4.2mL/min(供給モル比=1.02)の速度で送液し、PTFE製管型反応器の長さを60m(平均滞留時間約20分)としたほかは実施例1と同様の操作をすることにより、実施例1と同じβ-ラクタム化合物を得た。反応収率は69.6%であった。

[0096] (実施例3)

3-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)ブト-1-エニルトリメチルシリルエーテルのトルエン溶液(濃度0.69mol/L)と、クロロスルホニルイソシアネートのトルエン溶液(濃度0.73mol/L)をそれぞれ1.5mL/min、1.5mL/min(供給モル比=1.06)の速度で送液し、-30°Cに冷却した、内径0.5mmのPTFE製T字形状のマイクロミキサーを備える内径2mm、長さ30mのPTFE製管型反応器で反応をおこなった(平均滞留時間は約30分)。このようにして得られた反応液は、還元反応器に導入した。還元反応器には、硫化水素と塩基を含む溶液を予め仕込んでおくことにより、管型反応器から出てきた液をただちに還元反応に供した。その後、還元反応器内の液を水洗、分液して3-(1-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)エチル)-4-(トリメチルシリロキシ)アゼチジン-2-オンのトルエン溶液を得た。反応収率は64.0%であった。

[0097] (実施例4)

3-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)ブト-1-エニルトリメチルシリルエーテルをトルエン/メチルシクロヘキサン=1/1(体積比)混合溶媒に溶解した溶液(濃度0.66mol/L)とクロロスルホニルイソシアネートを同じ混合溶媒に溶解した溶液(濃度0.80mol/L)をそれぞれ4.6mL/min、4.2mL/min(送液モル比=1.10)の速度で送液し、-50°Cに冷却した、内径0.5mmのPTFE製T字形状のマイクロミキサーを備える内径2mm、長さ60mのPTFE製管型反応器で反応をおこなった(平均滞留時間は約20分)。このようにして得られた反応液は、還元反応器に導入した。還元反応器には、硫化水素と塩基を含む溶液を予め仕込んでおくことにより、管型反応器から出てきた液をただちに還元反応に供した。その後、還元反応器内の液を水

洗、分液して3-(1-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)エチル)-4-(トリメチルシリロキシ)アゼチジン-2-オンのトルエン溶液を得た。反応収率は73.7%であった。

。

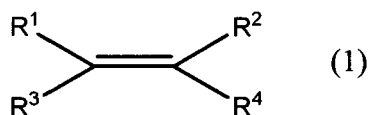
[0098] (比較例1)

内容積50mLの3ツロフラスコ中に、クロロスルホニルイソシアネート1.0g(7.0mmol)とトルエン9mLを仕込み、そこへ3-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)ブト-1-エニルトリメチルシリルエーテル1.8g(6.6mmol)を、反応温度を-70°C以下に保ちながら約1時間で滴下し、その後6時間攪拌をおこなって反応させた。反応後の液を、硫化水素と塩基を含む溶液中に移送して、還元反応をおこなった。その後、この液を水洗、分液して3-(1-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)エチル)-4-(トリメチルシリロキシ)アゼチジン-2-オンのトルエン溶液を得た。反応収率は65%であった。

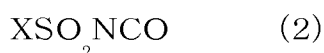
請求の範囲

[1] 一般式(1):

[化1]

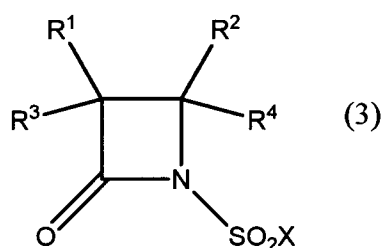


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ同一または相異なる、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルオキシ基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルオキシ基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールオキシ基、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルチオ基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルチオ基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールチオ基、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキルオキシカルボニル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキルオキシカルボニル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリールオキシカルボニル基、置換シリルオキシ基、ハロゲン原子、又は、水素原子を表す。)で表される化合物と、一般式(2)



(式中、Xは塩素原子、炭素数6～12の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～19の置換若しくは無置換のアラルキル基または炭素数1～6のアルキル基を示す)で表されるスルホニルイソシアネート類を管型の反応器にそれぞれ連続的に供給し、これらを連続的に反応させることを特徴とする一般式(3):

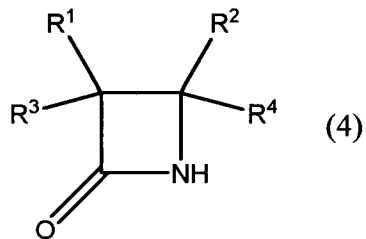
[化2]



(式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 およびXは前記と同じ)で表されるN-スルホニル- β -ラクタム化合物の製造方法。

- [2] 請求項1の方法により得られた前記式(3)で表される化合物を還元することを特徴とする一般式(4):

[化3]

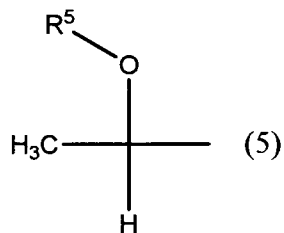


(式中、 R^1 , R^2 , R^3 および R^4 は前記と同じ)で表される β -ラクタム化合物の製造方法。

- [3] R^3 及び R^4 が水素である請求項1または2に記載の製造方法。

- [4] R^1 が、一般式(5):

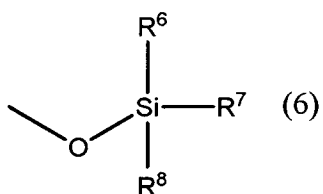
[化4]



(式中、 R^5 は水酸基の保護基を示す)で表される基である、請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。

- [5] R^2 が、一般式(6):

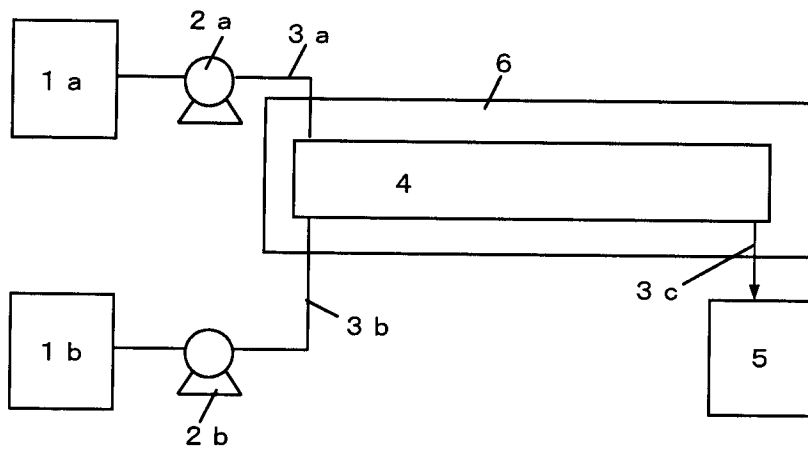
[化5]



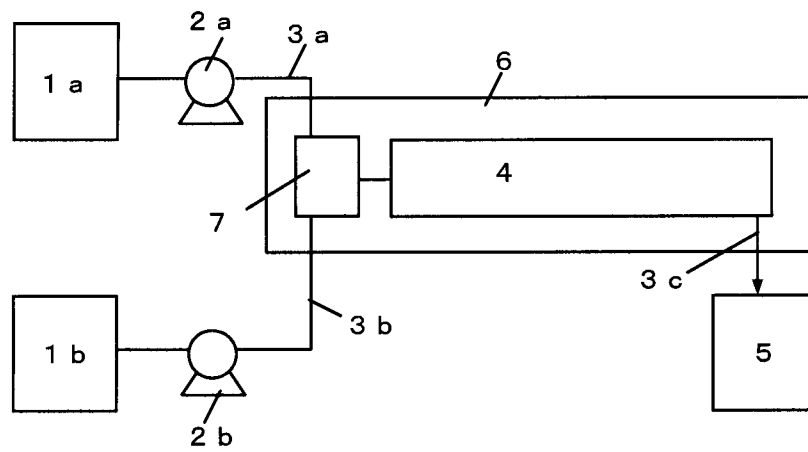
(式中、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ同一または相異なる炭素数1～6の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数6～12の置換若しくは無置換のアリール基、炭素数7～19の置換若しくは無置換のアラルキル基を示す)で表される基である、請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

- [6] 管型の反応器内における、前記式(1)で表される化合物および前記式(2)で表される化合物の平均滞留時間が120分以下であることを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。
- [7] 管型の反応器の流路の相当直径が50mm以下であることを特徴とする、請求項1～6のいずれかに記載の製造方法。
- [8] 前記式(1)で表される化合物と、前記式(2)で表される化合物の合流部に、可動型あるいは静止型の混合器を備えることを特徴とする、請求項1～7のいずれかに記載の製造方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F7/18(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)

C07F7/18, 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 1996-2008

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (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.
A	JP 11-310571 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 09 November, 1999 (09.11.99), (Family: none)	1-8
A	JP 11-310572 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 09 November, 1999 (09.11.99), (Family: none)	1-8
A	JP 1-172393 A (Kaneka Corp.), 07 July, 1989 (07.07.89), (Family: none)	1-8
A	JP 4-112867 A (Kaneka Corp.), 14 April, 1992 (14.04.92), (Family: none)	1-8

☒ 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
28 February, 2008 (28.02.08)Date of mailing of the international search report
11 March, 2008 (11.03.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/052338

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-20287 A (Kaneka Corp.), 29 January, 1991 (29.01.91), (Family: none)	1-8
A	JP 2-290888 A (Kaneka Corp.), 30 November, 1990 (30.11.90), (Family: none)	1-8

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
Int.Cl. C07F7/18(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（I P C））

Int.Cl. C07F7/18, 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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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）

CAplus(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
A	JP 11-310571 A（住友化学工業株式会社）1999.11.09,（ファミリーなし）	1-8
A	JP 11-310572 A（住友化学工業株式会社）1999.11.09,（ファミリーなし）	1-8
A	JP 1-172393 A（鐘淵化学工業株式会社）1989.07.07,（ファミリーなし）	1-8
A	JP 4-112867 A（鐘淵化学工業株式会社）1992.04.14,（ファミリーなし）	1-8

☒ 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

2 8 . 0 2 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

1 1 . 0 3 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

本堂 裕司

4 H

9 0 4 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

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
A	JP 3-20287 A (鐘淵化学工業株式会社) 1991.01.29, (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2-290888 A (鐘淵化学工業株式会社) 1990.11.30, (ファミリーなし)	1-8