

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年12月21日(2006.12.21)

【公表番号】特表2006-507289(P2006-507289A)

【公表日】平成18年3月2日(2006.3.2)

【年通号数】公開・登録公報2006-009

【出願番号】特願2004-547902(P2004-547902)

【国際特許分類】

C 0 7 D 5 0 1 / 1 8 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 5 0 1 / 1 8 C S P

【手続補正書】

【提出日】平成18年10月20日(2006.10.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

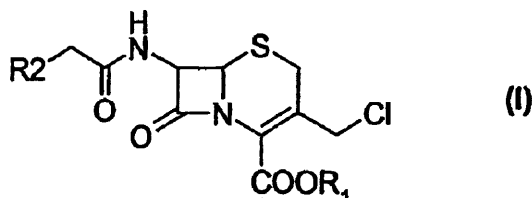
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)のクロロメチルセフェム誘導体の改良された製造方法であって、

【化1】

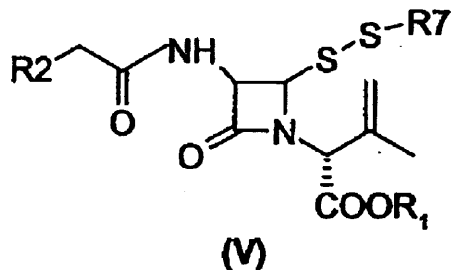


(ここで、 R_1 は、カルボキシ保護基、すなわち、簡単に脱保護できる置換メチル基、例えば、*t*-ブチル基、ジフェニルメチル基、4-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、2-クロロベンジル、またはベンジル基を表す。 R_2 は、水素、炭素1~4のアルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のフェノキシ基を表す。)

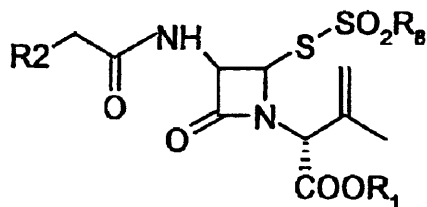
前記方法は、

(i) 式(V)の化合物を式(VI)の化合物へ転化する段階と、

【化2】



【化3】

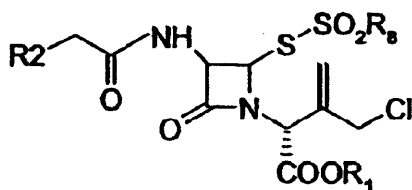


(VI)

(ここで、 R_8 は、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基またはアリール基を表す。なお、25 ~ 40 の範囲の温度で、アリールスルフィン酸または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が付加されたスルフィン酸の金属塩、塩基および溶媒が用いられる。また、4.0 ~ 8.0 の範囲の pH でアリールスルフィン酸の金属塩を加えることで改良がなされる。)

(ii) 式 (VI) の化合物を、塩素化剤を用いて、塩基および溶媒存在下で、15 ~ 40 の範囲の温度で塩素化して、式 (VII) の化合物を製造する段階と、

【化4】



(VII)

(ここで、 R_8 は、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基またはアリール基を表し、他の符号は全て上記と同様である。)

(iii) 式 (VII) の化合物を、塩基を用いて、溶媒中で、-60 ~ +50 の範囲の温度で環化することで、式 (I) のクロロメチルセフェム誘導体を製造する段階と、を有する。

【請求項2】

段階 (i) で用いられるアリールスルフィン酸の金属塩は、p-トルエンスルフィン酸銅 (II)、ベンゼンスルフィン酸銅 (II)、トルエンスルフィン酸ナトリウム、p-トルエンスルフィン酸銀 (II)、ベンゼンスルフィン酸銀 (II) から選ばれる、請求項 1 記載の方法。

【請求項3】

段階 (i) で用いられる溶媒は、水の存在下または非存在下で、アセトン、THF、ジオキサン、アセトニトリル、ならびにメタノール、エタノール、およびイソプロパノールのようなアルコール類から選ばれる、請求項 1 記載の方法。

【請求項4】

段階 (i) における、アリールスルフィン酸または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が付加されたスルフィン酸の金属塩の添加は、好ましくは、pH 5 ~ 7 の範囲で行われる、請求項 1 記載の方法。

【請求項5】

段階 (i) で用いられる塩基は、アンモニア、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンから選ばれる、請求項 1 記載の方法。

【請求項6】

段階 (ii) で用いられる塩素化剤は、溶媒の存在下または非存在下で、塩素ガス、 HOCl 、 Cl_2O 、 CH_3OCl から選ばれる、請求項 1 記載の方法。

【請求項7】

塩素化剤は、ジオキサン、四塩化炭素、酢酸エチル、アセトニトリル、ジグリム、ジメ

チルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸ブチル、ジフェニルエーテル、トルエン、またはこれらの混合物から選ばれる、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

段階 (ii) で用いられる溶媒は、ジオキサン、四塩化炭素、酢酸エチル、アセトニトリル、ジグリム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸ブチル、ジフェニルエーテル、トルエン、またはこれらの混合物から選ばれる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

段階 (iii) での環化は、アンモニア、ならびに炭酸アンモニウム、酢酸アンモニウムのようなアンモニウム塩、ならびに N, N - ジイソプロピルアミン、N, N - ジエチルアミン、メチルアミン、トリエチルアミンのような有機アミンから選ばれる塩基を用いて行われる、請求項 1 記載の方法。

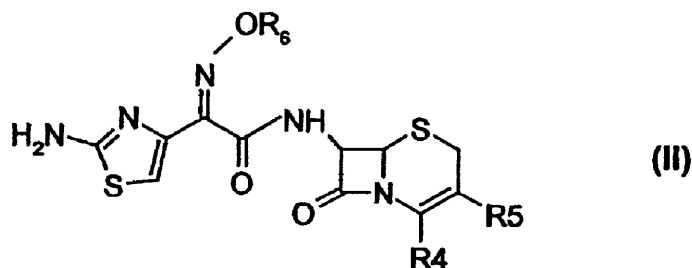
【請求項 10】

段階 (iii) で用いられる溶媒は、1 - メチルピロリドン - 2 - オン (NMP)、DMF、アセトニトリル、N, N - ジメチルアセトアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチル、ジオキサン、THF、二塩化メチレンから選ばれる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

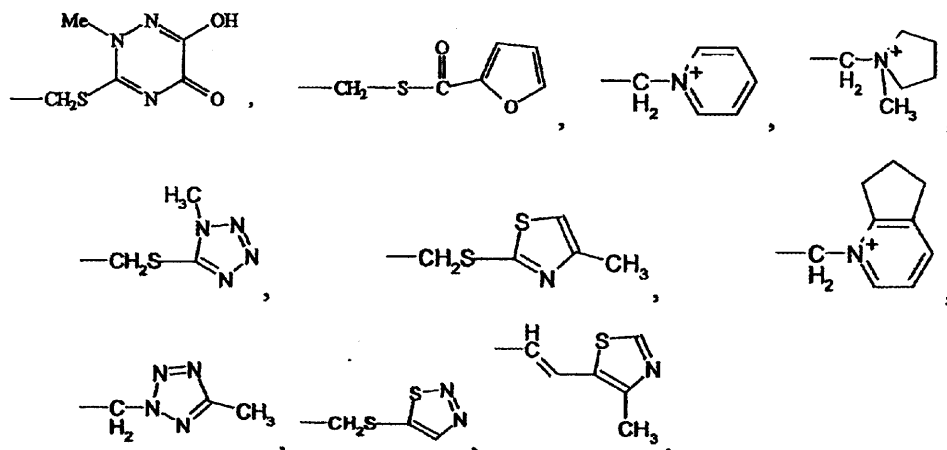
請求項 1 記載の製造方法で得られる式 (I) の化合物を中間体として用いる、式 (II) の化合物の製造方法。

【化 5】



(ここで、 R_4 は、カルボン酸イオンまたは $COOR_d$ を表す。なお、 R_d は、水素原子、エステル、または塩形成可能な対イオンを表す。 R_6 は、 H 、 CH_3 、 $CR^aR^bCOOR^c$ を表す。なお、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立に水素原子又はメチル基を示し、 R^c は、水素原子または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示し、 R_5 は、 CH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OCOCH_3 、 $CH=CH_2$ 、または、

【化 6】



を表す。)

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

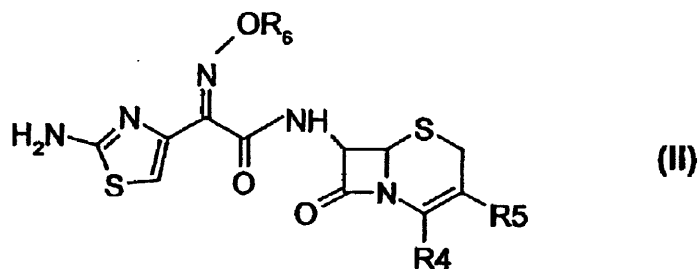
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

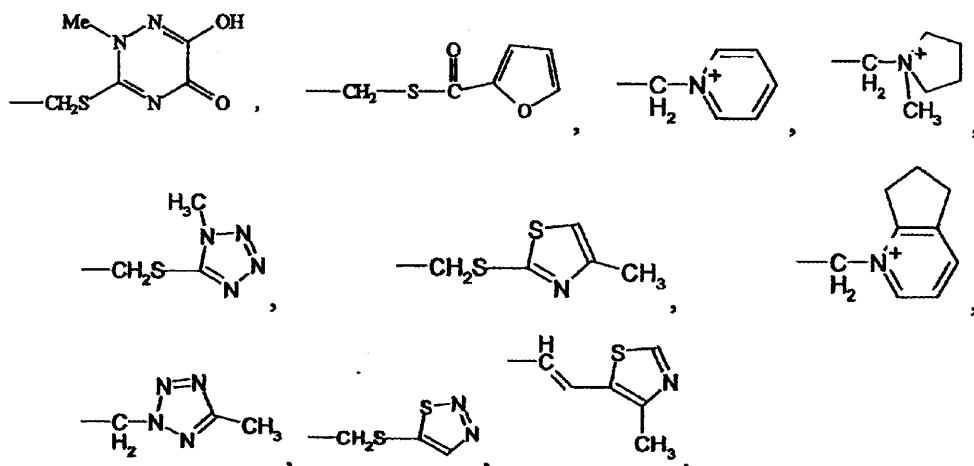
本発明の方法で調整された(1)のクロロメチルセフェム誘導体は、式(II)のセファロsporin系抗生物質の調整に有用であり、当該クロロメチルセフェム誘導体を中間体として、式(II)のセファロsporin系抗生物質を製造することができる。

【化2】



ここで、 R_4 は、カルボン酸イオンまたは $COOR_d$ を表す。なお、 R_d は、水素原子、エステル、または塩形成可能な対イオンを表す。 R_6 は、 H 、 CH_3 、 $CR^aR^bCOOR^c$ を表す。なお、 R^a および R^b は、それぞれ独立に水素原子またはメチル基を示し、 R^c は、水素原子または炭素数1~6のアルキル基を示し、 R_5 は、 CH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OCOCH_3 、 $CH=CH_2$ 、または、

【化3】



を表す。