

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006年3月16日 (16.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/028037 A1(51) 国際特許分類:  
C07F 7/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/016230

(22) 国際出願日: 2005年9月5日 (05.09.2005)

(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2004-258341 2004年9月6日 (06.09.2004) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI &amp; CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8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): 萩原 基之 (HAG-IHARA, Motoyuki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

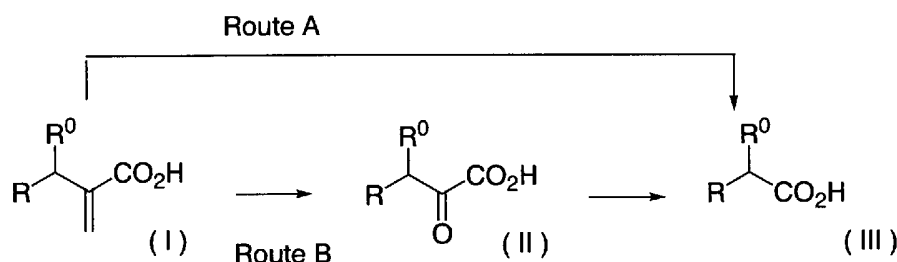
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,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

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

/ 続葉有 /

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF INTERMEDIATES FOR THE SYNTHESIS OF CARBAPENEMS

(54) 発明の名称: カルバペネムの合成中間体の製造方法



(57) Abstract: [PROBLEMS] There is a need for a process enabling industrially efficient production of 1-alkylcarboxylic acids, preferably 1- $\beta$ -alkylcarboxylic acids, which are useful as the raw material in the production of carbapenems or the like. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A process for the production of compounds (III) which comprises the step of oxidizing a compound (I) with ozone: (X) wherein R is a  $\beta$ -lactam ring group optionally substituted with a group which has no adverse effect on the oxidation with ozone; and R<sup>0</sup> is hydrogen or lower alkyl optionally substituted with a group which has no adverse effect on the oxidation with ozone.

(57) 要約: 【課題】カルバペネム類の製造原料等として有用な1-アルキルカルボン酸類、好ましくは1- $\beta$ -アルキルカルボン酸類を工業的に効率よく製造する方法が求められている。【解決手段】化合物(I)をオゾン酸化する工程を包含する化合物(III)の製造方法。(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい $\beta$ -ラクタム環基; R<sup>0</sup>は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル)



WO 2006/028037 A1



---

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。

## 明 細 書

## カルバペネムの合成中間体の製造方法

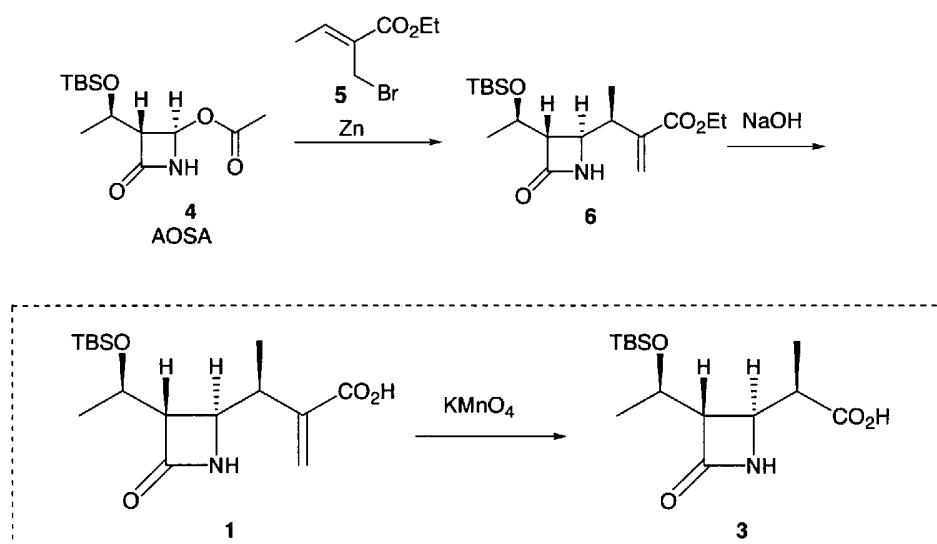
## 技術分野

[0001] 本発明は、カルバペネムの合成中間体の製造方法、該製造方法に使用するための中間体、およびそれを利用したカルバペネムの製法に関する。

## 背景技術

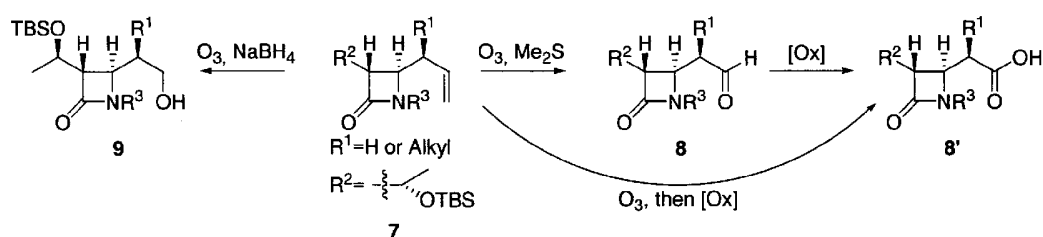
[0002] 1 $\beta$ -メチルカルボン酸、詳しくは下記の4 $\beta$ -(1 $\beta$ -メチル-1-カルボキシ)-2-アゼチジノン(3)は、カルバペネム系抗菌剤の重要な合成中間体であり、これまでに多くの合成法が知られている(参考:非特許文献1)。その中で、市販化合物4から安価かつ容易に製造できる公知の4 $\beta$ -(1 $\beta$ -メチル-2-カルボキシ-2-プロペニル)-2-アゼチジノン(1)を出発原料に用いる合成法としては、過マンガン酸塩を用いる酸化反応が知られているだけである(参考:特許文献1、非特許文献2)。当該方法は、重金属である過マンガン酸塩を多量に用いるため環境負荷が高く、また1からの単離収率も60%以下と低く、工業的製法としては満足のいく方法ではない。

[化1]



また1 $\beta$ -メチルカルボン酸のオゾン酸化を利用した合成法も知られているが、以下に示すように、いずれも上記化合物1のビニル基部分が非置換である化合物7を酸化する反応である(参照:非特許文献3~5、特許文献2)。

[化2]



化7→8: 非特許文献3

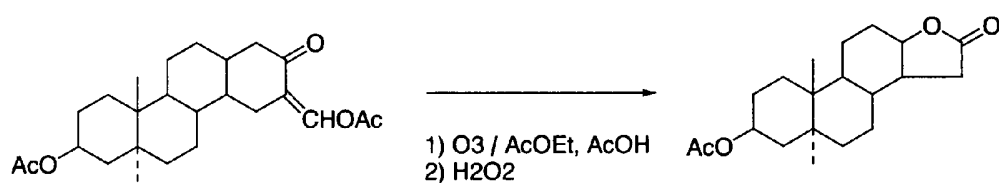
化7→8→8': 非特許文献4

化7→8': 非特許文献5

化7→9: 特許文献2、参考例13

また一般に酸存在下での脱カルボニルまたは脱炭酸を伴うオゾン酸化は、異常分解反応の一つであると認識されており、以下のような反応が公知であるがあまり例は多くない(参照: 非特許文献6等)

[化3]



特許文献1: 特開平5-105660

特許文献2: 特開昭63-112558

非特許文献1: Berks, A. H. Tetrahedron 1996, 52, 331-375

非特許文献2: Itani, H.; Uyeo, S. Synlett 1995, 213

非特許文献3: Aratani, M.; Hirai, H.; Sawada, K.; Yamada, A.; Hashimoto, M. Tetrahedron Lett. 1987, 26, 223.

非特許文献4: Ona, H.; Uyeo, S.; Motokawa, K.; Yoshida, T. Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 4346.

非特許文献5: Ponsford, R. J.; Roberts, P. M.; Southgate, R. J. C. S. Chem. Comm., 1979, 847. または Bateson, J. H.; Quinn, A. M.; Southgate, R. Tetrahedron Lett. 19

87, 28, 1561.

非特許文献6:Rakhit, S.; Gut, M. J. Org. Chem., 1964, 29, 229.

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

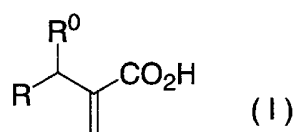
- [0003] カルバペネム類の製造原料等として有用な前記化合物3に例示される1-アルキルカルボン酸、好ましくは1-β-アルキルカルボン酸を工業的に効率よく製造する方法が求められている。

### 課題を解決するための手段

- [0004] 本発明者らは鋭意検討した結果、前記化合物1に例示されるアクリル酸誘導体をオゾン酸化することにより、1-アルキルカルボン酸を効率よく製造できることを見出し、以下に示す本発明を完成した。

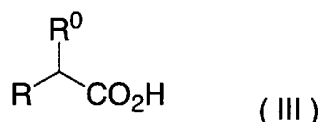
(1)式:

[化4]



(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよいβ-ラクタム環基;R<sup>0</sup>は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル)で示される化合物(I)またはその塩をオゾン酸化する工程を包含する、式:

[化5]



(式中、RおよびR<sup>0</sup>は前記と同意義)で示される化合物(III)またはその塩の製造方法。

(2)化合物(I)またはその塩をオゾンで酸化することにより得られた化合物を、酸化処理または塩基処理する工程を包含する、上記1記載の製造方法。

(3) 化合物(I) またはその塩をオゾンで酸化することにより得られた化合物を、過酸化水素で酸化処理する工程を包含する、上記1記載の製造方法。

(4) オゾンによる酸化を酸存在下で行う、上記1～3のいずれかに記載の製造方法。

(5) オゾンによる酸化を酢酸存在下で行う、上記1～3のいずれかに記載の製造方法。

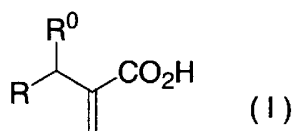
。

[0005] (6) 以下の工程:

(第1工程)

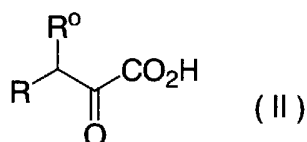
式:

[化6]



(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよいβ-ラクタム環基; R<sup>0</sup>は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル)で示される化合物(I) またはその塩をオゾンで酸化した後、還元処理することにより、式:

[化7]



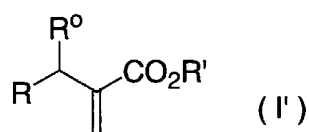
(式中、RおよびR<sup>0</sup>は前記と同意義)で示される化合物(II) またはその塩を得る工程、および

(第2工程)

化合物(II) またはその塩を酸化する工程を包含する、上記1記載の化合物(III) またはその塩の製造方法。

(7) 式:

[化8]

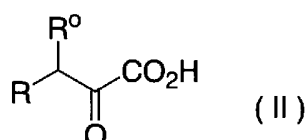


(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよいβ-ラクタム環基;R<sup>0</sup>は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル;R'はカルボキシ保護基)で示される化合物(I')またはその塩のR'部分を脱保護して化合物(I)またはその塩を得る工程を包含する、上記1～6のいずれかに記載の製造方法。

(8)化合物(I)またはその塩を単離せずに行う、上記7記載の製造方法。

[0006] (9)式:

[化9]



(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよいβ-ラクタム環基;R<sup>0</sup>は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル)で示される化合物(II)またはその塩を酸化する工程を包含する、上記1記載の化合物(III)の製造方法。

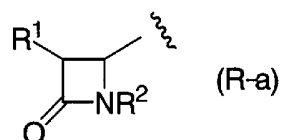
(10)R<sup>0</sup>は低級アルキルである、上記1～9のいずれかに記載の製造方法。

(11)R<sup>0</sup>はメチルである、上記1～9のいずれかに記載の製造方法。

(12)R<sup>0</sup>は1β-メチルである、上記1～9のいずれかに記載の製造方法。

(13)Rが式:

[化10]

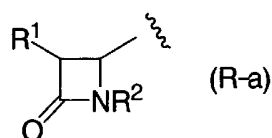


(式中、R<sup>1</sup>は水素またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基;R<sup>2</sup>は水素またはイミノ保護基)で示されるβ-ラクタム環基である、上記1～9のいずれかに記載の製造

方法。

(14)Rが式:

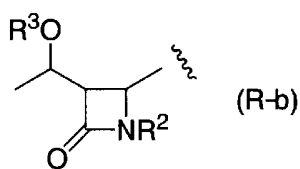
[化11]



(式中、 $R^1$ は水素または保護されていてもよいヒドロキシで置換されていてもよいアルキル; $R^2$ は水素またはイミノ保護基)で示される $\beta$ -ラクタム環基である、上記1～9のいずれかに記載の製造方法。

(15)Rが式:

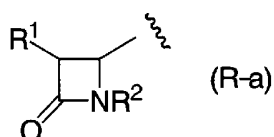
[化12]



(式中、 $R^2$ は水素またはイミノ保護基; $R^3$ はヒドロキシ保護基)で示される $\beta$ -ラクタム環基である、上記1～9のいずれかに記載の製造方法。

[0007] (16) $R^0$ は低級アルキルであり、Rが式:

[化13]

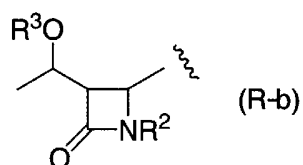


(式中、 $R^1$ は水素または保護されていてもよいヒドロキシで置換されていてもよいアルキル; $R^2$ は水素またはイミノ保護基)で示される $\beta$ -ラクタム環基である、上記1～9のいずれかに記載の製造方法。

(17) $R^0$ は低級アルキルであり、Rが式:

[化14]

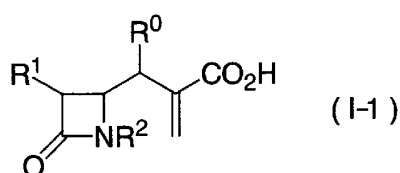




(式中、 $R^2$ は水素またはイミノ保護基; $R^3$ はヒドロキシ保護基)で示される $\beta$ -ラクタム環基である、上記1～9のいずれかに記載の製造方法。

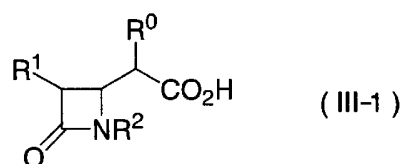
(18)式:

[化15]



(式中、 $R^0$ は水素または低級アルキル; $R^1$ は保護されていてもよいヒドロキシで置換されていてもよいアルキル; $R^2$ は水素またはイミノ保護基)で示される化合物(I-1)またはその塩を、所望により酸存在下、オゾンで酸化することにより得られた化合物を、酸化処理または還元処理する工程を包含する、式:

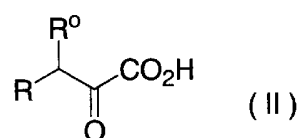
[化16]



(式中、 $R^0$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義)で示される化合物(III-1)またはその塩の製造方法である、上記1記載の製造方法。

[0008] (19)式:

[化17]

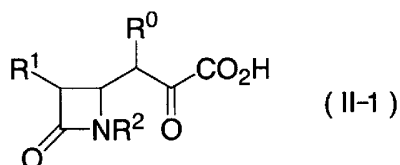


(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい $\beta$ -ラクタム環基; $R^0$ は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されて

いてもよい低級アルキル)で示される化合物(II)またはその塩。

(20)式:

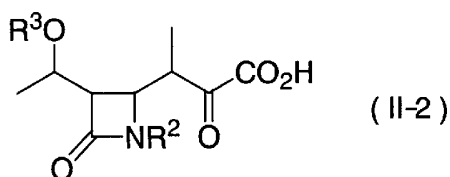
[化18]



(式中、R<sup>0</sup>は低級アルキル;R<sup>1</sup>は保護されたヒドロキシで置換されていてもよいアルキル;R<sup>2</sup>は水素またはイミノ保護基)で示される化合物(II-1)またはその塩である、上記19記載の化合物。

(21)式:

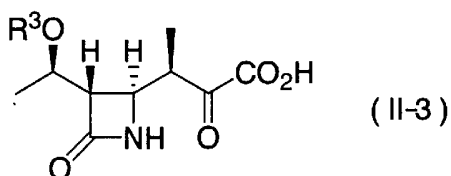
[化19]



(式中、R<sup>2</sup>は水素;R<sup>3</sup>はヒドロキシ保護基)で示される化合物(II-2)またはその塩である、上記19記載の化合物。

(22)式:

[化20]



(式中、R<sup>3</sup>はヒドロキシ保護基)で示される化合物(II-3)またはその塩である、上記19記載の化合物。

(23)R<sup>3</sup>はアルキルシリルである、上記22記載の化合物またはその塩。

## 発明の効果

[0009] 本発明は、オゾン酸化を利用してアクリル酸誘導体から1-アルキルカルボン酸類

を効率よく製造する方法を提供する。特に酸存在下でオゾン酸化することにより高収率で目的物が得られる。また、酸化反応後の後処理手段を選択することにより、1  $\beta$ -アルキルの  $\alpha$  体への異性化を制御することも可能である。また本発明は新規中間体も提供する。

### 発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明中、各用語は特に断らない限り、単独または併用で、以下の意味を示す。

R<sup>0</sup>は、水素またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキルであり、好ましくは水素または低級アルキル(例:C1~C6アルキル)である。より好ましくは、低級アルキル、特にメチルであり、さらに好ましくは、 $\beta$ -ラクタム環に対する立体配置が  $\beta$  配位である。よって特に好ましくは1  $\beta$ -メチルである。

Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい  $\beta$ -ラクタム環基である。該置換基は同一または異なり、 $\beta$ -ラクタム環上の置換可能な位置に1~3個、好ましくは1~2個置換し得る。該置換基は、より好ましくは  $\beta$ -ラクタム環の3位の炭素原子に1個置換し、特に好ましくは、前記の置換されていてもよいアルキル(好ましくはC1~C10アルキル、より好ましくはC1~C6アルキル)であり、さらに好ましくは、保護されたヒドロキシで置換されていてもよいアルキルである。

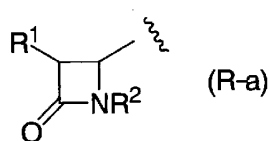
「オゾン酸化に悪影響を与えない置換基」とは、化合物(I)のオゾン酸化を行う上で、立体環境的または電子環境的にオゾン酸化に悪影響を与えない基を意味する。好ましくは、自身もオゾン酸化によって酸化されにくい基であり、より好ましくは、オゾンに対して反応性の高い構造や官能基(例:炭素間不飽和結合、アルデヒド、アセタール化アルデヒド、アミノ、1級アミン、スルフィド、ホスフィン)をその構造中に含まない基である。但し、保護基で保護された官能基(例:保護アミノ、保護ヒドロキシ)は存在していてもよい。「オゾン酸化に悪影響を与えない置換基」は、より好ましくは、1)置換されていてもよいアルキル、好ましくは低級アルキル(例:炭素数1~6)、より好ましくは炭素数1~4の低級アルキル(例:メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル等)、2)置換されていてもよいシクロアルキル、好ましくは炭素数3~6のシクロアルキル(例:シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、3)置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル等である。「置換されていてもよ

い」の置換基としては、保護されていてもよいヒドロキシ、保護されたアミノ、保護されていてもよいカルボキシ、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシなどが例示され、より好ましくは、保護されていてもよいヒドロキシである。

Rは、より具体的には、

式:

[化21]



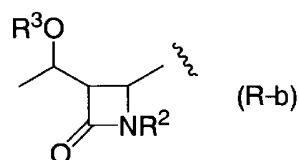
(式中、 $R^1$ は水素またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基; $R^2$ は水素またはイミノ保護基)で示される $\beta$ -ラクタム環基である。

$R^1$ は好ましくは、水素または前記の置換されていてもよいアルキルであり、さらに好ましくは、保護されていてもよいヒドロキシで置換されていてもよいアルキルである。

$R^2$ は水素またはイミノ保護基であるが、好ましくは水素である。

Rは特に好ましくは式:

[化22]



(式中、 $R^2$ は水素またはイミノ保護基; $R^3$ はヒドロキシ保護基)で示される $\beta$ -ラクタム環基である。

ヒドロキシの保護基としては、アルキルシリル(例:トリメチルシリル、t-ブシルジメチルシリル)、アシル(例:アセチル、ピバロイル)、低級アルキル(例:メチル、エチル)、アルコキシアルキル(例:メキシメチル、メキシエチル)、低級アルキルスルホニル(例:メタンスルホニル)、アルコキシカルボニル(例:メキシカルボニル)、が例示されるが、好ましくは、アルキルシリルである。

イミノの保護基としては、前記アルキルシリル、置換されていてもよい低級アルキル(

置換基の例:保護されていてもよいカルボキシ)等が含まれる。好ましくは、低級アルケニルオキシカルボニル(例:アリルオキシカルボニル)、置換されていてもよいアラキルオキシカルボニル(例:p-ニトロベンジルオキシカルボニル)が例示される。R<sup>2</sup>のイミノ保護基は、好ましくは $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^4$ (R<sup>4</sup>は、カルバペネムの4位カルボキシの保護基(例:アリル、p-ニトロベンジル)である。

[0011] 本発明は、化合物(I)またはその塩をオゾン酸化する工程を包含する、化合物(III)またはその塩の製法を提供する。

本発明の「オゾン酸化」とは、化合物(I)のビニル部分をオゾンで酸化して開裂することにより目的物に導く反応を意味する。より詳しくは、該酸化反応により生ずる各種中間体(例:モルオゾニド、オゾニド)を安定な生成物に変換するために通常、所望により行われる後処理(例:酸化、還元、塩基処理、加水分解等)も含めた工程を意味する。

オゾン酸化は、基本的には、当業者に周知のオゾン酸化の反応条件に従って行えばよい。当該酸化は、酸化源としてはオゾンを発生させるための電力と酸素のみを必要とし、重金属などの廃棄物を発生することがないので、環境面で非常に優れた酸化方法である。具体的には、通常、オゾン発生機から約1~10%のオゾンを含んだ酸素を反応液中に通じて行う。

使用される溶媒としては、炭化水素(例:ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、石油エーテル)、ハロゲン化炭化水素(例:ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、アルコール(例:メタノール、エタノール)、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酢酸エチル、アセトン、ホルムアミド、ニトロメタン、アセトニトリル、エーテル(例:テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル)、水それらの混合溶媒等が例示されるが、好ましくは、酢酸、酢酸エチルまたはメタノールである。

反応温度は、通常、-78℃~室温、好ましくは-78℃~0℃である。

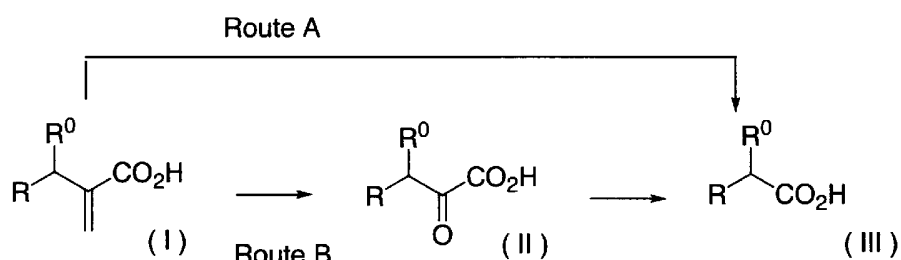
酸化反応自体の時間は、通常、数分~数時間であり、より好ましくは数分~30分である。

酸化反応の進行は溶液の色の変化により判断でき、通常、青に着色すればオゾンの導入を停止し、好ましくは窒素置換を行う。

次に、生成した中間生成物を含む溶液を後処理することにより、目的の酸化物へ変換できる。該酸化物は、化合物(III)であるか、またはその中間体である化合物(II)である。

[0012] 本発明は詳しくは、オゾン酸化時の酸の併用や後処理の方法等によってその態様が異なる、少なくとも2ルートの製法を包含する。以下、各ルートについて説明する。

[化23]



(ルートA)

本ルートは、化合物(I)またはその塩をオゾン酸化することにより直接、化合物(III)またはその塩を得る方法である。

具体的には、化合物(I)またはその塩をオゾンで酸化することにより得られた中間生成物を後処理することにより、化合物(III)またはその塩が得られる。反応温度はより好ましくは $-50\sim 0^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは $-45\sim -35^{\circ}\text{C}$ である。酸化は、反応促進剤の存在下または非存在下に行われる。反応促進剤としては酸が例示され、好ましくは酸存在下で酸化が行われる。本反応は酸の添加なしでも進行するが、これは原料化合物(I)および生成物(III)ともにカルボン酸の構造を持っているためと考えられる。

併用する酸としては、有機酸または無機酸が例示される。

有機酸としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸、蔞酸、コハク酸などが例示される。

無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが例示される。

好ましくは酢酸またはそれと同程度の酸性度を有する酸(例:プロピオン酸、コハク酸)である。特に好ましくは酢酸であり、溶媒の役目も兼ねる。

酸の使用量は、化合物(I)に対して、通常0.1~50当量、好ましくは1~30当量、

より好ましくは3～20当量、特に好ましくは5～15当量である。

[0013] 上記酸化により得られた中間生成物(オゾン化物)の構造は定かではなく、また一般に生成するオゾニド以外の中間体が複数が混在している可能性がある。

後処理方法は、中間生成物(オゾン化物)を化合物(III)に変換できる種々の方法を包含するが、好ましくは酸化処理または塩基処理である。

酸化処理の酸化剤としては、過酢酸、過ギ酸、過酸化水素、アルカリ性酸化銀、クロム酸、ペルオキシトリフルオロ酢酸、m-クロロ過安息香酸、さらし粉、ペルオキシホウ酸ナトリウムなどが例示されるが、好ましくは過酸化水素、より好ましくは約10～30%の過酸化水素水である。

塩基処理する場合の塩基としては、無機塩基または有機塩基が例示される。

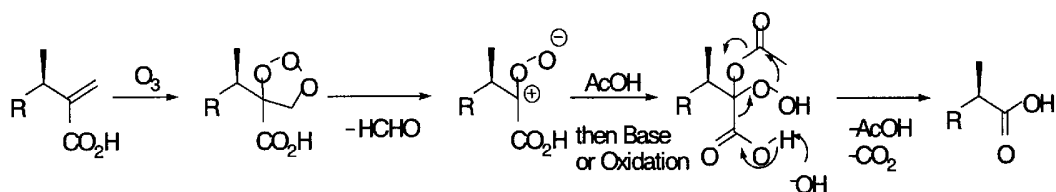
無機塩基としては、水酸化アルカリ金属(例:LiOH、NaOH、KOH)、炭酸アルカリ金属(例: $\text{Li}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ )、炭酸水素アルカリ金属(例: $\text{LiHCO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$ )、水酸化アルカリ土類金属( $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ )、炭酸アルカリ土類金属( $\text{MgCO}_3$ 、 $\text{CaCO}_3$ )が例示される。

有機塩基としては、脂肪族アミン(例:トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、プロカイン)、芳香族アミン(例:ピリジン、ピコリン、キノリン、アニリン)が例示される。

後処理方法によっては、化合物(I)の1β-メチルのα体への異性化が起きる場合もあるが、化合物(III)の単離時の精製(例:結晶化)によって分離可能である。該異性化をできるだけ防ぐためには、後処理は好ましくは酸化処理によって行われる。また後処理が長すぎると中間生成物または最終物が分解する恐れもある。後処理に要する時間は通常、数時間～数十時間、好ましくは1～10時間、より好ましくは2～8時間、特に好ましくは3～6時間である。

本ルートの実験機構は現時点で明らかではなく、また複数の反応経路をたどっている可能性も考えられるが、参考までにその1例を以下に示す。但し、これはあくまで推測であり本発明を何ら制限するものではない。

[化24]



(注:AcOH:酢酸(酸の1例)、Base:塩基、Oxidation:酸化)

(ルートB)

本ルートは、化合物(I)から化合物(II)を得て、化合物(III)を得る方法であり、詳しくは以下の工程を包含する。

(第1工程)

化合物(I)またはその塩をオゾンで酸化後、発生した中間生成物を還元処理することにより化合物(II)またはその塩を得る工程、および

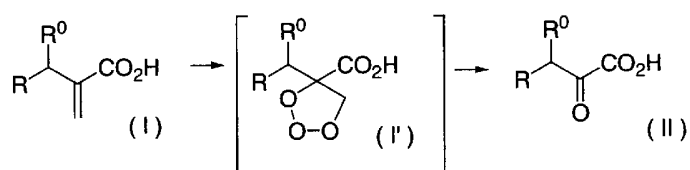
(第2工程)

化合物(II)またはその塩を酸化または加水分解する工程を経て、化合物(III)またはその塩を得る工程。

以下、ルートBの各工程について説明する。

(第1工程)

[化25]



化合物(I)またはその塩をオゾンで酸化することにより、中間生成物を得る。酸化条件は前記の通りであるが、本工程は、特に酸などの反応促進剤を添加しなくてもスムーズに進行する。また反応温度はAルートに比べて低温が好ましく、より好ましくは $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $-50^{\circ}\text{C}$ である。次に得られた中間生成物を還元反応で後処理することにより化合物(II)が得られる。該中間生成物は単離していないが、一般のオゾン酸化の反応機構に照らして、上記(I')で示されるオゾニドを経由していると推測される。

還元処理の方法としては、一般にオゾニドの還元分解反応に使用されるものであれば種々のものが使用可能である。例えば、亜鉛末、接触水素化法(水素/金属触媒



(例:白金、パラジウム、ニッケル、ロジウム))、リン化合物(例:亜リン酸エステル、トリフェニルホスフィン)、ジメチルスルフィド、ヨウ化ナトリウム、重硫酸水素ナトリウム、塩化スズ、硫酸鉄等による還元が例示されるが、好ましくはジメチルスルフィドによる還元である。

還元反応の温度は、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。

反応時間は、数十分～数時間である。

還元処理は、オゾン化に引き続いて、中間生成物を単離することなく速やかに行うのが望ましい。

[0014] (第2工程)

化合物(II)またはその塩を酸化または加水分解して、化合物(III)またはその塩を得る。

酸化法としては、一般にケトカルボン酸を酸化してカルボン酸に変換できる方法であれば、種々の方法が使用できる。酸化剤としては、例えば、過酸化水素、過塩素酸、次亜塩素酸、さらし粉、*m*-クロロ過安息香酸、ペルオキシホウ酸ナトリウム、過ヨウ素酸またはその塩、ヨードソベンゼン、オゾン、過酸化カリウムなどが例示される。また臭化水素酸や光を用いた加水分解などによりカルボン酸に変換してもよい。

溶媒としては、炭化水素(例:ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、石油エーテル)、ハロゲン化炭化水素(例:ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素)、アルコール(例:メタノール、エタノール)、エーテル(例:テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル)、酢酸エチル、アセトン、ホルムアミド、ニトロメタン、アセトニトリル、水、またはそれらの混合溶媒等が使用される。

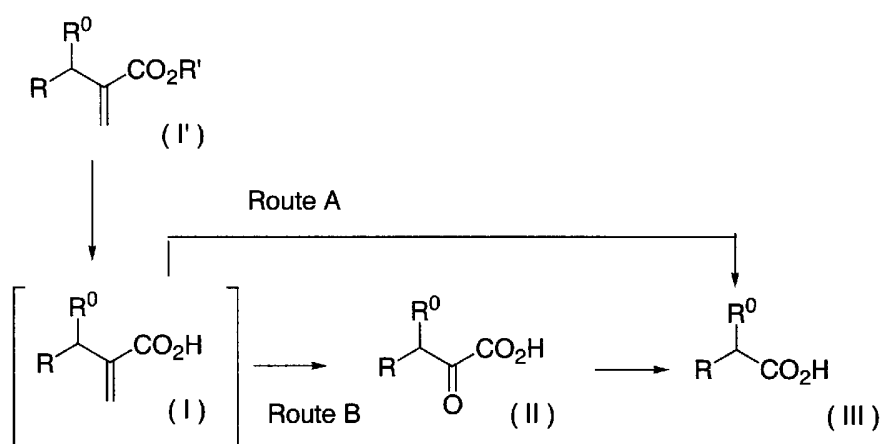
反応温度は、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、数十分～数時間である。

また、酸化剤に $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ 等を使用すると、 $\beta$ ラクタム環のNHがクロル化(N-Cl)された化合物が生成する場合もあるが、このものを引き続き $\text{NaHSO}_3$ 等で還元することにより、容易に化合物(III)に誘導できる。このような態様も本発明に包含される。

本製法は、さらに以下の態様を包含する。

[化26]



化合物(I')またはその塩のR'部分を脱保護して化合物(I)またはその塩を生成させた後、前記の通りルートAまたはBの方法により化合物(III)を得る。化合物(I)またはその塩は、一旦、単離してもよいが、完全に単離せずに反応を行うこともできる。好ましくは、化合物(I')を脱保護した後の反応液を後処理(例:水洗、抽出、乾燥)し、濃縮して得られる残渣に、溶媒を添加し、オゾンを導入すればよい。より好ましくは、化合物(I')から化合物(I)を経由してルートAに進む反応である。

R'としては、種々のカルボキシ保護基が使用可能であり、例えば低級アルキル(例:エチル)、アラルキル(例:ベンジル)、置換シリル(例:トリメチルシリル)が例示される。脱保護は、通常のカルボキシの脱保護反応の条件に従って行えばよい。例えば、アルカリ(例:NaOH)で加水分解すればよい。反応温度は、通常-20℃~50℃、好ましくは氷冷下~室温である。

化合物(II)は、好ましくは前記化合物(II-1)、より好ましくは化合物(II-2)、特に好ましくは化合物(II-3)であり、いずれも化合物(III)の合成中間体として有用である。

[0015] 本明細書における塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩;トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩;N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩;ピリジン塩、ピコリン塩、キノリ

ン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

化合物(I)、(II)はそのまま、または塩として、前記反応に使用される。また化合物(II)や(III)はフリー体としてまたは塩として得られる。またフリー体は、公知の塩形成反応に付すことにより容易に各種塩に変換できる。

[0016] 以下に実施例を示す。実施例1～4はBルート、実施例5～8はAルートの例である。 $\alpha/\beta$  は、1 $\beta$ -メチルの異性体比を示す。

(略号)

TBS:t-ブチルジメチルシリル

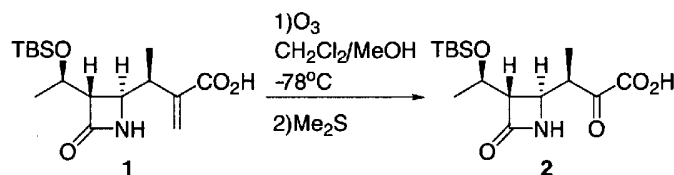
#### 実施例1

アクリル酸1(10.0g)のジクロロメタン-メタノール溶液(60mL-15mL)を-78°Cに冷却した後、オゾンを15分間導入し、溶液が青く着色したのを確認した後に窒素置換した。ジメチルスルフィド(8.1mL)を加えて昇温し、室温下3時間攪拌した。反応液を水、NaHSO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した後濃縮した。ヘキサレンジイソプロピルエーテル、次にトルエンジイソプロピルエーテルより結晶化することでケトカルボン酸2が得られた(2.7g, 27%)。

Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>Si: C, 54.68; H, 8.26; N 4.25. Found: C, 54.50; H, 8.23; N4.51.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.07-1.24 (6H, m), 2.96-2.98 (1H, m), 3.91-4.01 (2H, m), 4.17-4.23 (1H, m), 7.00 (1H, s) ppm

[化27]



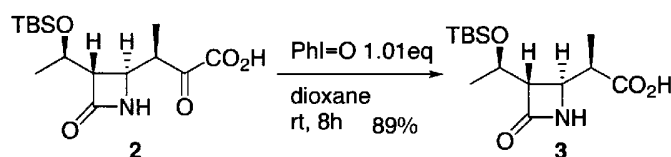
## [0017] 実施例2

ケトカルボン酸2(200mg)とヨードソベンゼン(135mg)のジオキサン溶液(2.0mL)を室温下8時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルと $\text{NaHCO}_3$ — $\text{NaHSO}_3$ 水溶液の混液中に注加した。分取した水層に酢酸エチルを加え、塩酸で酸性にした後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した。 $\text{MgSO}_4$ で乾燥した後濃縮することで1 $\beta$ —メチルカルボン酸3が白色結晶として得られた(162mg, 89%[ $\alpha/\beta = 12/88$ ])。

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Si}$ : C, 55.78; H, 9.03; N 4.65. Found: C, 55.52; H, 8.86; N4.73.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ); 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.20 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.27 (3H, d,  $J=7.2$  Hz), 2.75 (1H, qd,  $J=5.1$ Hz, 7.0Hz), 3.04 (1H, dd,  $J=2.1$  Hz, 4.5Hz), 3.95 (1H, dd,  $J=5.1$ Hz, 2.3Hz), 4.21 (1H, qd,  $J=4.8$ Hz, 6.3Hz), 6.35 (1H, s) ppm

[化28]

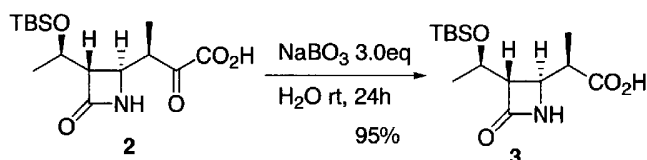


## [0018] 実施例3

$\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (280mg)を水(6mL)に加えた懸濁液中に、ケトカルボン酸2(200mg)を加えて室温で24時間攪拌した。均一になった反応溶液を酢酸エチルと水の混液中に注加し、塩酸を加えてpH2に調節した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した。 $\text{MgSO}_4$ で乾燥した後、濾過、濃縮することで1 $\beta$ —メチルカルボン酸3が白色結晶として得られた(174mg, 95%[ $\alpha$ 体検出せず])。

Anal. Calcd for  $C_{14}H_{27}NO_4Si$  : C, 55.12; H, 9.05; N 4.59. Found: C, 55.10; H, 8.74; N 4.79.

[化29]



[0019] 実施例4

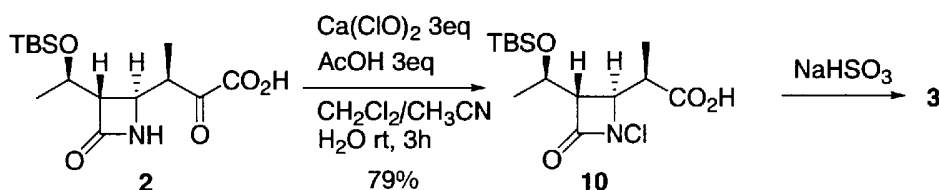
ケトカルボン酸2(200mg)のジクロロメタン-アセトニトリル溶液(1.0mL-2.0mL)を室温下攪拌し、さらし粉(289mg)と酢酸(0.3mL)を水3mLに溶解させたものを滴下した。2.5時間攪拌した後、反応溶液をジクロロメタンと $Na_2SO_3$ 水溶液の混液中に注加した。溶液のpHを2に調整してから有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した。 $MgSO_4$ で乾燥した後濃縮することでN-クロロ1β-メチルカルボン酸10が無色油状液体として得られた(167mg, 79%)。

HRMS(FAB+): Calcd for  $C_{14}H_{26}NO_4ClSi$ : 335.1398; Found: 336.1393

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.19 (3H, d, J=6.3Hz), 1.36 (3H, d, J=6.9Hz), 2.95 (1H, qd, J=5.4Hz, 7.2Hz), 3.25 (1H, dd, J=2.7Hz, 5.7Hz), 4.16 (1H, dd, J=5.1Hz, 2.1Hz), 4.25 (1H, qd, J=4.8Hz, 6.3Hz) ppm

この10を $NaHSO_3$ により還元することで1β-メチルカルボン酸3を得た。

[化30]

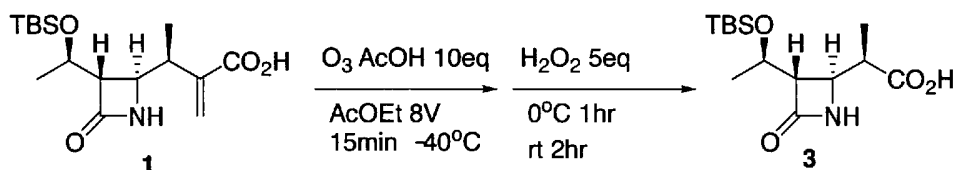


[0020] 実施例5

アクリル酸1(1.00g)の酢酸エチル溶液(8.0mL)に酢酸(1.74mL)を加えて-40℃で攪拌した。オゾンを経過し、溶液が薄青く着色したのを確認した後に窒素置換した。30%過酸化水素水(1.56mL)を加えて氷冷下1時間攪拌し、室温下でさらに2時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルと $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10当量)の混液に注加した。分取

した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥した後濃縮した。残渣をトルエンーヘキサンより結晶化することで1 $\beta$ -メチルカルボン酸3が白色結晶として得られた(710mg, 71%[ $\alpha$ 体検出せず])。Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Si}(\text{H}_2\text{O})_{0.1}$ : C, 55.45; H, 9.04; N 4.62. Found: C, 55.34; H, 8.90; N 4.69.

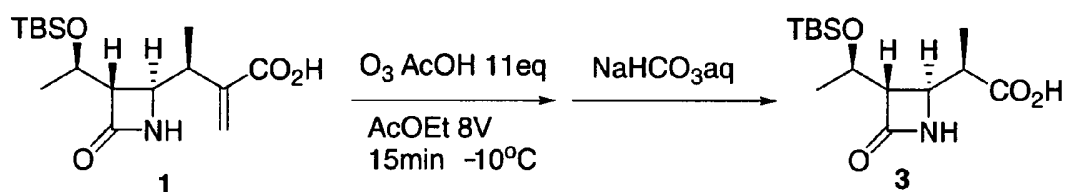
[化31]



[0021] 実施例6

アクリル酸1(500mg)の酢酸エチル溶液(4.0mL)に酢酸(1.0mL)を加えて $-10^\circ\text{C}$ で攪拌した。オゾンを経過15分間導入し、溶液が薄青く着色したのを確認した後に窒素置換した。飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(40mL)に反応溶液を氷冷下滴下し、室温で攪拌した。反応液に1N塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルにより抽出した。飽和食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥した後濃縮した。残渣をヘキサンより結晶化することで1 $\beta$ -メチルカルボン酸3が白色結晶として得られた(356mg, 76.9%[ $\alpha/\beta = 7/93$ ])。

[化32]



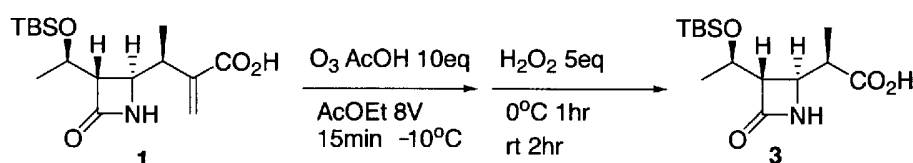
[0022] 実施例7

アクリル酸1(1.00g)の酢酸エチル溶液(7.0mL)に酢酸(2.60mL)を加えて $-10^\circ\text{C}$ で攪拌し、オゾンを経過15分間導入し、溶液が薄青く着色したのを確認した後に窒素置換した。30%過酸化水素水(1.56mL)を加えて室温で2.5時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルと $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10当量)の混液に注加した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥した後濃縮した。残渣をトルエンーヘキサンより結晶化することで

1 β-メチルカルボン酸3が白色結晶として得られた(677mg, 76%[α体検出せず])。

Anal. Calcd for  $C_{14}H_{27}NO_4Si$ : C, 55.78; H, 9.03; N 4.65. Found: C, 55.49; H, 8.90; N4.63.

[化33]

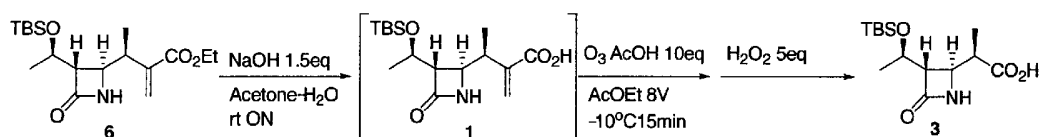


#### [0023] 実施例8

アクリル酸エステル6(2.00g)のアセトン溶液に氷冷下で1N水酸化ナトリウム水溶液(8.4mL)を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液中のアセトンを濃縮した後塩酸を加えてpH10に調整し、酢酸エチルにより2度洗浄した。さらに塩酸を加えてpH4とし、酢酸エチルにより抽出した。分離した有機層は水洗し、 $MgSO_4$ で乾燥した後濃縮した。化合物1を含む濃縮残渣に、酢酸エチル(14.4mL)と酢酸(3.22mL)を加えて-10°Cで攪拌し、オゾンを経過導入し、溶液が薄青く着色したのを確認した後に窒素置換した。30%過酸化水素水(3.0mL)を加えて室温で3.5時間攪拌した後、5°Cで終夜放置した。反応液を $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10当量)の混液に注加した。分取した有機層を飽和食塩水で2度洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した後濃縮した。残渣をトルエン-ヘキサンより結晶化することで1 β-メチルカルボン酸3が白色結晶として得られた(1.33g, 78%[α体検出せず])。

Anal. Calcd for  $C_{14}H_{27}NO_4Si(H_2O)_{2.0.2}$ : C, 55.12; H, 9.05; N 4.59. Found: C, 55.21; H, 8.78; N4.67.

[化34]



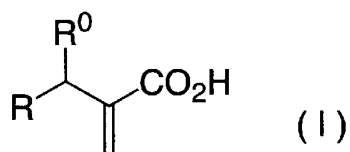
#### 産業上の利用可能性

[0024] 本発明は、カルバペネム系抗菌剤の工業的製造方法として有用である。

## 請求の範囲

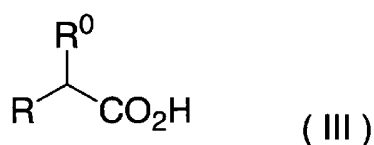
[1] 式:

[化1]



(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよいβ-ラクタム環基;R<sup>0</sup>は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル)で示される化合物(I)またはその塩をオゾン酸化する工程を包含する、式:

[化2]



(式中、RおよびR<sup>0</sup>は前記と同意義)で示される化合物(III)またはその塩の製造方法。

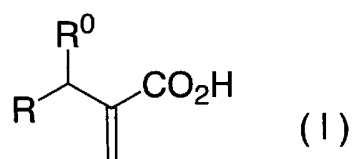
- [2] 化合物(I)またはその塩をオゾンで酸化することにより得られた化合物を、酸化処理または塩基処理する工程を包含する、請求項1記載の製造方法。
- [3] 化合物(I)またはその塩をオゾンで酸化することにより得られた化合物を、過酸化水素で酸化処理する工程を包含する、請求項1記載の製造方法。
- [4] オゾンによる酸化を酸存在下で行う、請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。
- [5] オゾンによる酸化を酢酸存在下で行う、請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。
- [6] 以下の工程:

(第1工程)

式:

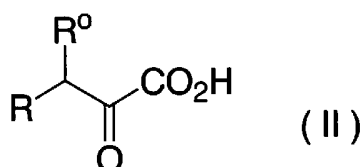
[化3]





(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよいβ-ラクタム環基;R<sup>0</sup>は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル)で示される化合物(I)またはその塩をオゾンで酸化した後、還元処理することにより、式:

[化4]



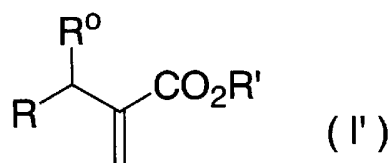
(式中、RおよびR<sup>0</sup>は前記と同意義)で示される化合物(II)またはその塩を得る工程、および

(第2工程)

化合物(II)またはその塩を酸化する工程を包含する、請求項1記載の化合物(III)またはその塩の製造方法。

[7] 式:

[化5]

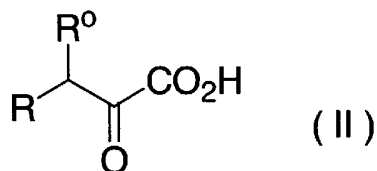


(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよいβ-ラクタム環基;R<sup>0</sup>は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル;R'はカルボキシ保護基)で示される化合物(I')またはその塩のR'部分を脱保護して化合物(I)またはその塩を得る工程を包含する、請求項1~6のいずれかに記載の製造方法。

[8] 化合物(I)またはその塩を単離せずに行う、請求項7記載の製造方法。

[9] 式:

[化6]



(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよいβ-ラクタム環基;R<sup>0</sup>は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル)で示される化合物(II)またはその塩を酸化する工程を包含する、請求項1記載の化合物(III)の製造方法。

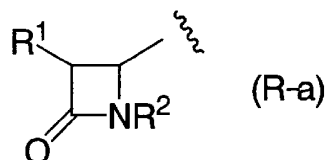
[10] R<sup>0</sup>は低級アルキルである、請求項1～9のいずれかに記載の製造方法。

[11] R<sup>0</sup>はメチルである、請求項1～9のいずれかに記載の製造方法。

[12] R<sup>0</sup>は1β-メチルである、請求項1～9のいずれかに記載の製造方法。

[13] Rが式:

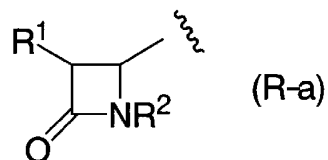
[化7]



(式中、R<sup>1</sup>は水素またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基;R<sup>2</sup>は水素またはイミノ保護基)で示されるβ-ラクタム環基である、請求項1～9のいずれかに記載の製造方法。

[14] Rが式:

[化8]

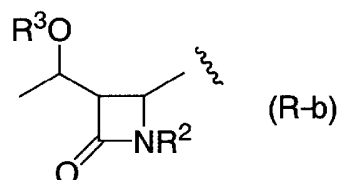


(式中、R<sup>1</sup>は水素または保護されていてもよいヒドロキシで置換されていてもよいアルキル;R<sup>2</sup>は水素またはイミノ保護基)で示されるβ-ラクタム環基である、請求項1～9

のいずれかに記載の製造方法。

[15] Rが式:

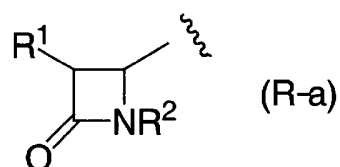
[化9]



(式中、 $R^2$ は水素またはイミノ保護基; $R^3$ はヒドロキシ保護基)で示される $\beta$ -ラクタム環基である、請求項1～9のいずれかに記載の製造方法。

[16]  $R^0$ は低級アルキルであり、Rが式:

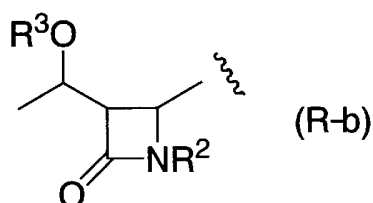
[化10]



(式中、 $R^1$ は水素または保護されていてもよいヒドロキシで置換されていてもよいアルキル; $R^2$ は水素またはイミノ保護基)で示される $\beta$ -ラクタム環基である、請求項1～9のいずれかに記載の製造方法。

[17]  $R^0$ は低級アルキルであり、Rが式:

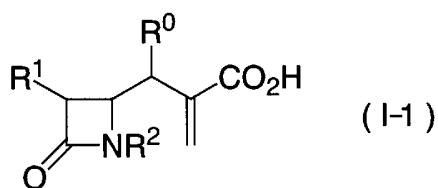
[化11]



(式中、 $R^2$ は水素またはイミノ保護基; $R^3$ はヒドロキシ保護基)で示される $\beta$ -ラクタム環基である、請求項1～9のいずれかに記載の製造方法。

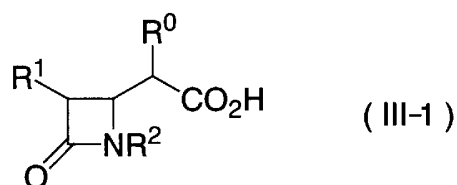
[18] 式:

[化12]



(式中、 $R^0$ は水素または低級アルキル; $R^1$ は保護されていてもよいヒドロキシで置換されていてもよいアルキル; $R^2$ は水素またはイミノ保護基)で示される化合物(I-1)またはその塩を、所望により酸存在下、オゾンで酸化することにより得られた化合物を、酸化処理または還元処理する工程を包含する、式:

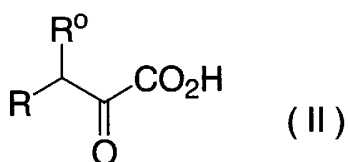
[化13]



(式中、 $R^0$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同意義)で示される化合物(III-1)またはその塩の製造方法である、請求項1記載の製造方法。

[19] 式:

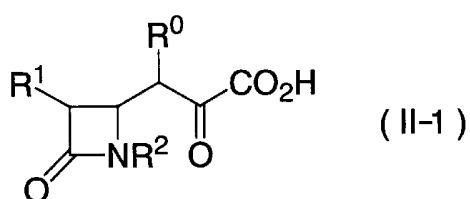
[化14]



(式中、Rは、オゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよいβ-ラクタム環基; $R^0$ は、水素、またはオゾン酸化に悪影響を与えない置換基で置換されていてもよい低級アルキル)で示される化合物(II)またはその塩。

[20] 式:

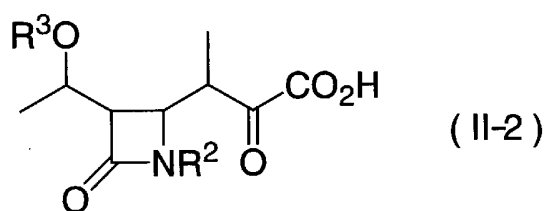
[化15]



(式中、 $R^0$ は低級アルキル; $R^1$ は保護されていてもよいヒドロキシで置換されていてもよいアルキル; $R^2$ は水素またはイミノ保護基)で示される化合物(II-1)またはその塩である、請求項19記載の化合物。

[21] 式:

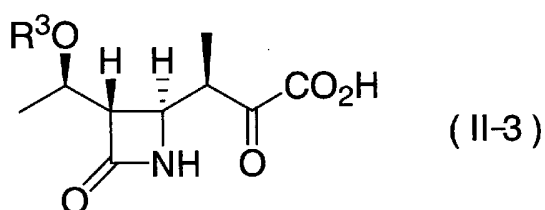
[化16]



(式中、 $R^2$ は水素; $R^3$ はヒドロキシ保護基)で示される化合物(II-2)またはその塩である、請求項19記載の化合物。

[22] 式:

[化17]



(式中、 $R^3$ はヒドロキシ保護基)で示される化合物(II-3)またはその塩である、請求項19記載の化合物。

[23]  $R^3$ はアルキルシリルである、請求項22記載の化合物またはその塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016230

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**C07F7/18** (2006.01)

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** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>A    | JP 57-26658 A (Toyama Chemical Co., Ltd.),<br>12 February, 1982 (12.02.82),<br>Example 3<br>(Family: none)                                                                                                                         | 19<br>1-18, 20-23     |
| A         | MORI, Makoto et al., A simple and highly<br>stereoselective route to a key intermediate<br>carboxylic acid for the synthesis of<br>1 $\beta$ -methylcarbapenems, Bioorganic & Medicinal<br>Chemistry Letters, 1993, 3(11), 2389-92 | 1-23                  |
| A         | ITANI, Hikaru et al., Two practical syntheses<br>of a key intermediate of 1 $\beta$ -methylcarbapenem<br>antibiotics, Synlett, 1995, (2), 213                                                                                      | 1-18                  |

☒ 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 December, 2005 (12.12.05)Date of mailing of the international search report  
27 December, 2005 (27.12.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/016230

| 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 5-105660 A (KANEKA Corp.),<br>27 April, 1993 (27.04.93),<br>(Family: none)      | 1-18                  |

## 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)

## 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** (2006.01)

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

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<br>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<br>請求の範囲の番号  |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| X<br>A          | JP 57-26658 A (富山化学工業株式会社) 1982.02.12, 実施例3 (ファミリーなし)                                                                                                                                                                  | 19<br>1-18, 20-23 |
| A               | MORI, Makoto et al., A simple and highly stereoselective route to a key intermediate carboxylic acid for the synthesis of 1 $\beta$ -methylcarbapenems, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1993, 3(11), 2389-92 | 1-23              |

☒ 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

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 2 . 1 2 . 2 0 0 5

国際調査報告の発送日

2 7 . 1 2 . 2 0 0 5

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)

4 H

9 0 4 9

本堂 裕司

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<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| A                     | ITANI, Hikaru et al., Two practical syntheses of a key intermediate of 1 $\beta$ -methylcarbapenem antibiotics, Synlett, 1995, (2), 213 | 1-18             |
| A                     | JP 5-105660 A (鐘淵化学工業株式会社) 1993.04.27 (ファミリーなし)                                                                                         | 1-18             |