

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5884005号
(P5884005)

(45) 発行日 平成28年3月15日(2016.3.15)

(24) 登録日 平成28年2月19日(2016.2.19)

(51) Int.Cl.	F I
CO7D 453/04 (2006.01)	CO7D 453/04 CSP
CO7D 305/08 (2006.01)	CO7D 305/08
CO7D 303/16 (2006.01)	CO7D 303/16
CO7D 309/08 (2006.01)	CO7D 309/08
CO7D 493/04 (2006.01)	CO7D 493/04 I O G A
請求項の数 25 (全 143 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2009-63260 (P2009-63260)
 (22) 出願日 平成21年3月16日(2009.3.16)
 (62) 分割の表示 特願2000-537877 (P2000-537877) の分割
 原出願日 平成11年3月17日(1999.3.17)
 (65) 公開番号 特開2009-132735 (P2009-132735A)
 (43) 公開日 平成21年6月18日(2009.6.18)
 審査請求日 平成21年3月16日(2009.3.16)
 (31) 優先権主張番号 98/03492
 (32) 優先日 平成10年3月20日(1998.3.20)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 516014074
 テバ、ファーマスーティカルズ、インターナショナル、ゲゼルシャフト、ミット、ベシュレンクテル、ハフツング
 TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL GMBH
 スイス国ヨーナ、シュリュッセルシュトラーセ、12
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100082991
 弁理士 佐藤 泰和

最終頁に続く

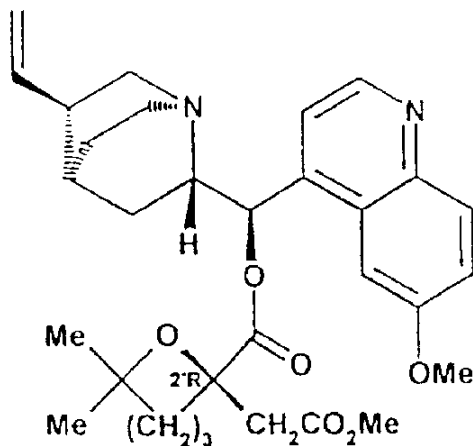
(54) 【発明の名称】 新規なセファロタキサン誘導体の製造に用いられるカルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

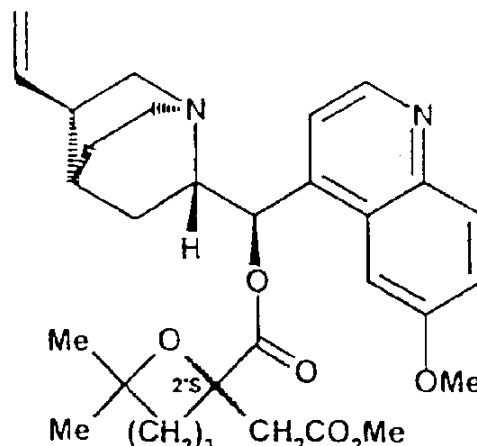
【請求項1】

下記の構造式(1)または(2)から選択される化合物、もしくはそれらの混合物。

【化1】



構造式(1)

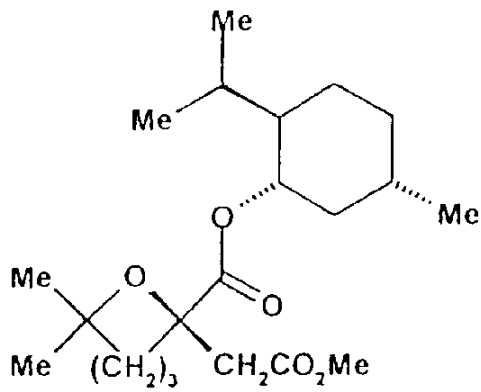


構造式(2)

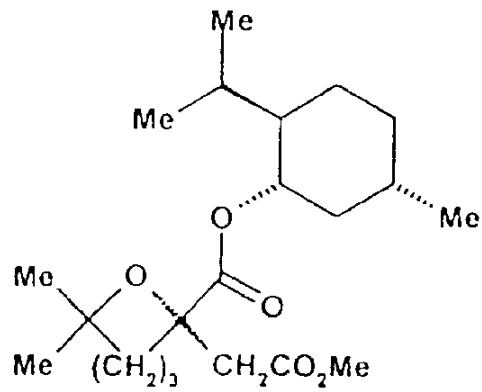
【請求項2】

下記の構造式(3)または(4)から選択される化合物、もしくはそれらの混合物。

【化2】



構造式(3)



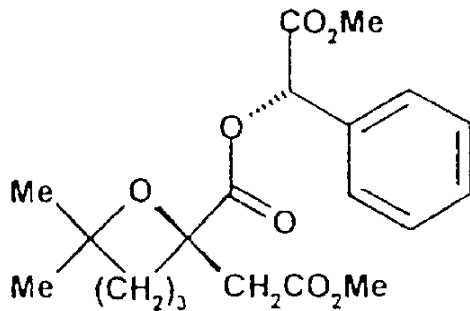
構造式(4)

10

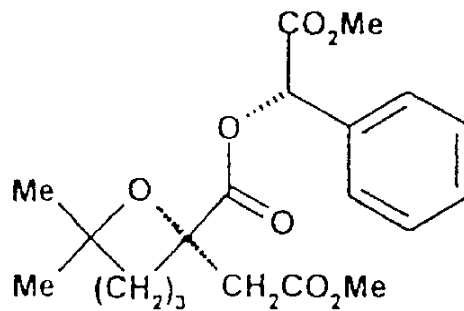
【請求項3】

下記の構造式(5)または(6)から選択される化合物、もしくはそれらの混合物。

【化3】



構造式(5)



構造式(6)

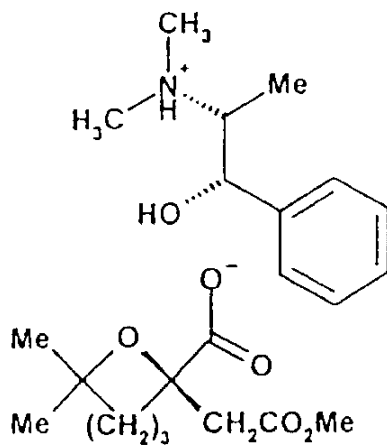
20

30

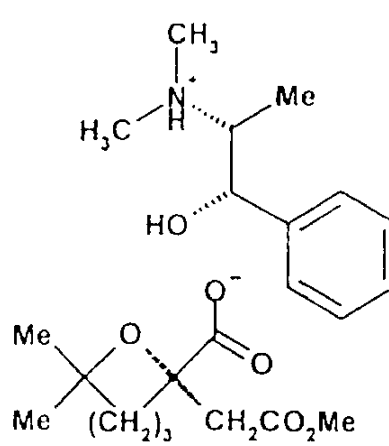
【請求項4】

下記の構造式(7)または(8)から選択される化合物、もしくはそれらの混合物。

【化4】



構造式(7)



構造式(8)

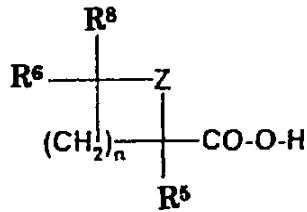
40

【請求項5】

下記の構造式の化合物

50

【化5】



(式中、 n は2または3であり、 Z は酸素であり、 R^5 は、水素原子、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、
かつ、

R^6 および R^8 は、独立して水素原子かフェニルであり(ただし、 R^6 および R^8 は同時に水素原子とはならない)、さらに R^5 が $-\text{CH}_2\text{COOH}$ または $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ の場合は、 R^6 および R^8 は独立して $-\text{CH}_3$ であってもよい)、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

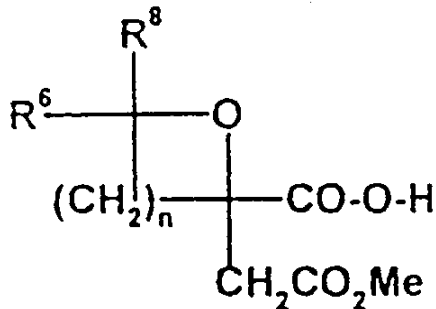
【請求項6】

R^6 および R^8 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはアリールである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

下記の構造式

【化6】

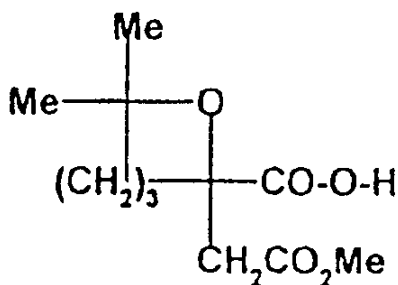


(式中、 n は0~8であり、 R^6 および R^8 は請求項5で定義した通りである)の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項8】

下記の構造式の化合物

【化7】



その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項9】

下記の構造式

10

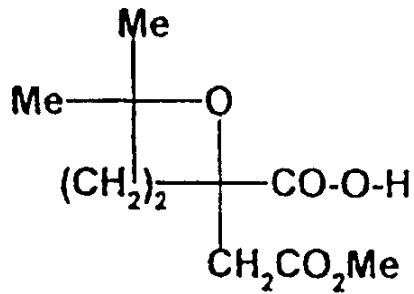
20

30

40

50

【化 8】



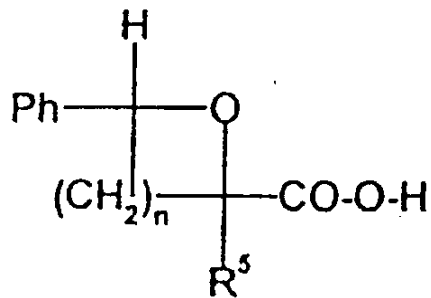
10

の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項 10】

下記の構造式

【化 9】



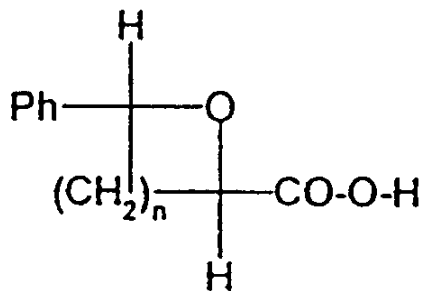
20

(式中、nは0～8であり、R⁵は請求項5で定義した通りである)の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項 11】

下記の構造式

【化 10】



30

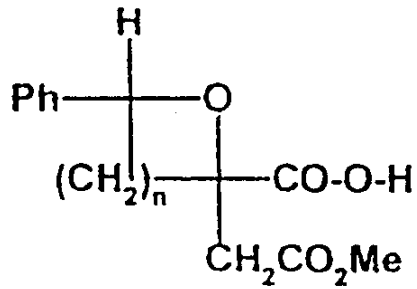
(式中、nは1～8である)の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

40

【請求項 12】

下記の構造式

【化 1 1】



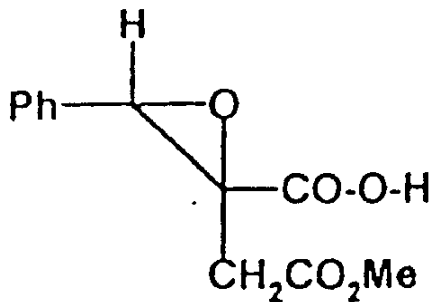
(式中、nは0～8である)の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

10

【請求項 1 3】

下記の構造式

【化 1 2】



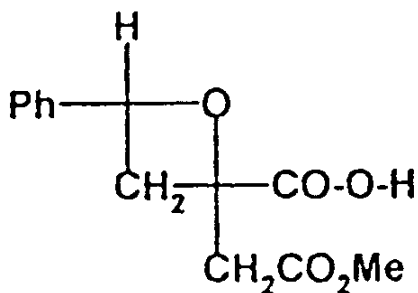
20

の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項 1 4】

下記の構造式

【化 1 3】



30

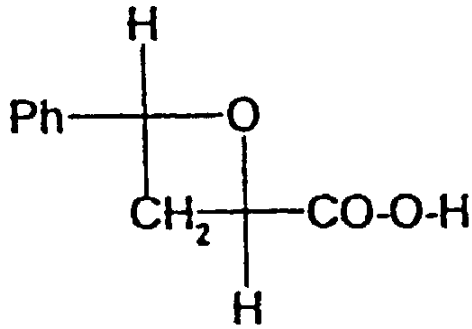
の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項 1 5】

下記の構造式

40

【化14】



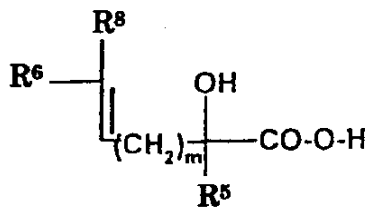
10

の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項16】

下記の構造式

【化15】



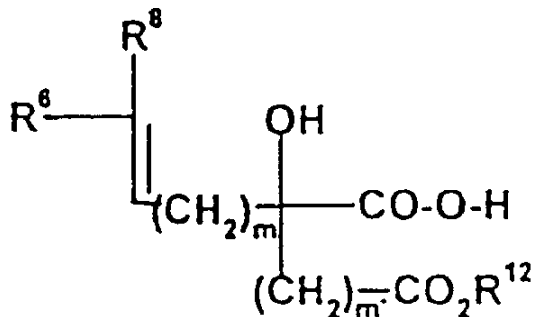
20

(式中、mは1～8であり、R⁶およびR⁸は請求項5で定義した通りであるが、同時に水素ではなく、かつR⁵は-CH₂COOHまたは-CH₂COOCH₃である)の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項17】

下記の構造式

【化16】



30

(式中、mは1～8であり、m は1～8であり、R⁶およびR⁸は請求項5で定義した通りであり、R¹²はカルボン酸の保護基である)

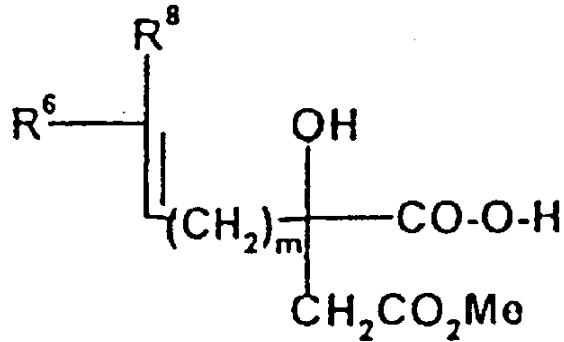
40

の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項18】

下記の構造式

【化17】



10

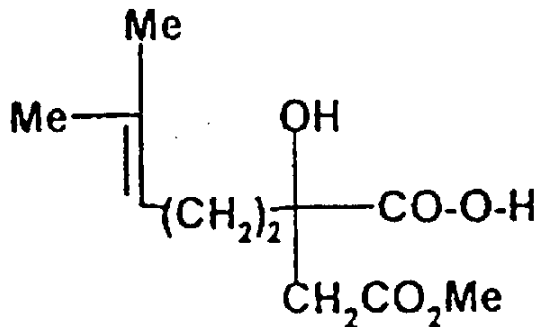
(式中、mは1～8であり、R⁶およびR⁸は請求項5で定義した通りであるが、水素ではない)

の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項19】

下記の構造式

【化18】



20

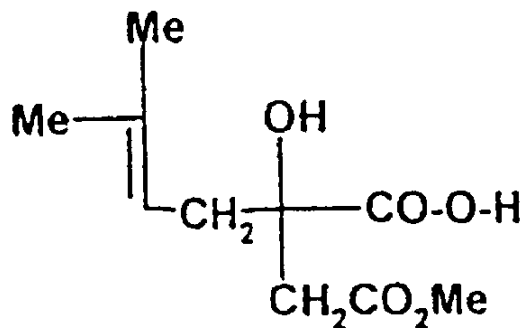
の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

30

【請求項20】

下記の構造式

【化19】



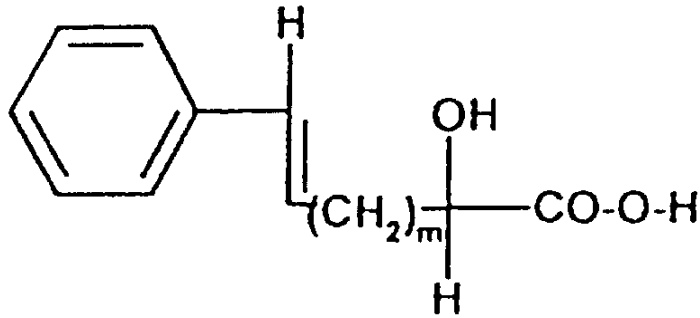
40

の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

【請求項21】

下記の構造式

【化20】



10

(式中、mは1～8である)
 の化合物、その塩、その純粋な鏡像異性体のそれぞれの化合物、それらのラセミ混合物、
または該構造式に包含される各化合物の量比が可変である組成物。

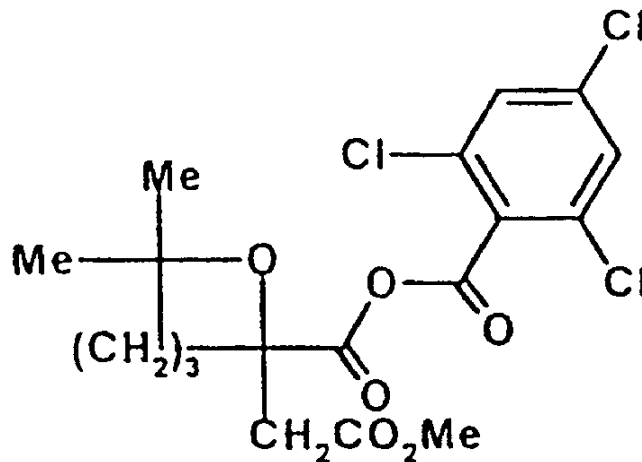
【請求項22】

m = 1である、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

下記式

【化21】



20

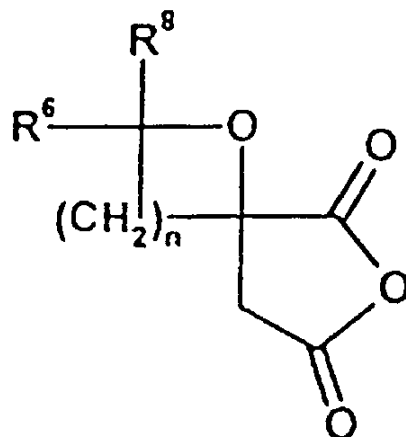
30

に相当する、混合無水物。

【請求項24】

一般式

【化22】



40

(式中、n、R⁶およびR⁸は請求項5で定義した通りである)に相当する、環状無水物

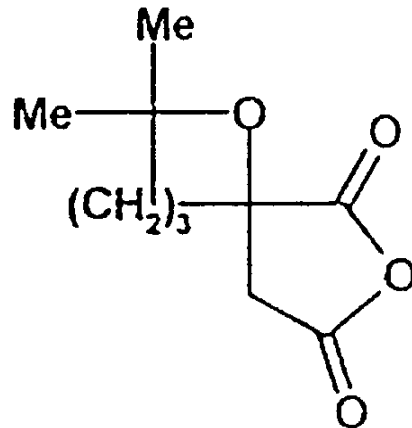
。

50

【請求項 25】

一般式

【化 23】



10

に相当する、環状無水物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

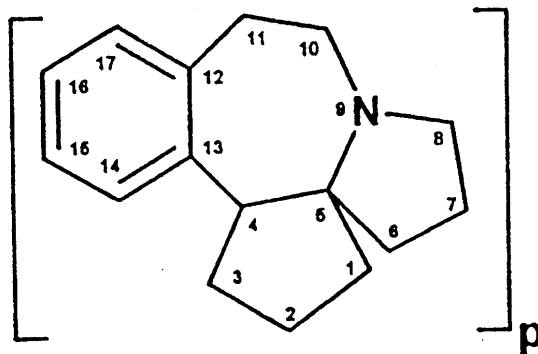
20

本発明は、側鎖を有するセファロタキサン誘導体の製造法に関する。

【0002】

「セファロタキサン」という用語は、式

【化 1】



30

[上記式中、

p は 1 ~ 2 であり (2 個の単位は同一であるかまたは異なり、単結合または酸素原子によって結合することができる)、様々な酸素置換基 (脂肪族または芳香族エーテル、遊離またはエステル化アルコール、置換または遊離エノールおよび / またはフェノール、橋かけエーテル、および更に一般的には、この種の化合物について天然状態で普通に見られる任意の置換基) を含むことができる]

40

の基本骨格を有する化合物またはその塩を表す。

【0003】

ハリングトニンは、抗癌化学療法、特に現在行われている治療法に対して多剤耐性であるある種のヘマトザルコーマ (hematosarcomas) についての化学療法において極めて重要なアルカロイドである。ハリングトニンの選択性は、タンパク質合成に関する作用の新規な機構に基づいており、このシリーズが抗癌治療における大きな将来性に有利なものである。

【0004】

数種類の文献編纂物には、セファロタキサンに関するあらゆる知識が一見したところ詳細に概説されており、これらの編纂物は、年代別には下記の通りである [C.R. Smith, Jr

50

, R.G. Powell and K.L. Mikolajczack, Cancer Treat. Rep., Vol. 60, 1157 (1976); C.R. Smith, Jr, L.Kenneth, K.L. Mikolajczack and R.G. Powell 「天然生成物モデルに基づいた抗癌剤(Anticancer Agent Based on Natural Product Model)」, 391 (1980); Liang Huang and Zhi Xue 「アルカロイド(The Alkaloids)」, Vol. XXIII (A. Brossi監修), 157 (1984); M. Suffness and G.A. Cordell 「アルカロイド: 化学および薬理学(Alkaloids, Chemistry and Pharmacology)」(A. Brossi監修), Vol. 25, 57-69, 295-298 (1987); P.J. O'Dwyer, S.A. King, D.F. Hoth, M. Suffness and B. Leyland-Jones, Journal of Clinical Oncology, 1563 (1986); T. Hudlicky, L.D. Kwart and J.W. Reed, 「アルカロイド: 化学的および生物学的展望(Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives)」(S.W. Pelletier 監修), Vol. 5, 639 (1987); M.A. Miah, T. Hudlicky and J. Reed, 「アルカロイド(The Alkaloids)」, Vol.51, 199 (1998) 。

10

【0005】

抗寄生生物活性、特にマラリアの住血性寄生虫に対する活性も、認められている [J.M. Whaun and N.D. Brown, Ann. Trop. Med. Par., Vol. 84, 229 (1990)]。

【0006】

このシリーズの最も活性なものであるホモ - ハリングトニン (HHT) は、1日投与量が24時間当たり2.5 mg/m² 体表面積以上、すなわち指針として、Taxolの1/20以下の投与量で活性である。HHTは既に14回のフェーズIおよびIIの臨床試験が行われており、インターフェロンに耐性となった慢性の骨髄性白血病に罹っている患者において、完全な血液学的寛解の70%を再誘導することができる唯一の既知生成物である [S. O'Brien, H. Kantarjian, M. Keating, M. Beran, C. Koler, L.E. Robertson, J. Hester, M. Rios, M. Andreeff and M. Talpaz, Blood, 332 (1995); Leukemia Insights, Vol. 3, No. 1 (1998)]。

20

【0007】

ハリングトニンは、ナショナル・キャンサー・インスティテュート(National Cancer Institute)によって開発された植物界における新規な抗癌剤の研究プログラムに従って、専らCephalotaxus harringtoniaとして知られているAsiatic cephalotaxaceaから35年以上以前に抽出された。実際に、Cephalotaxusアルカロイドは、ハリングトニン類の生合成前駆体であるセファロタキシンから本質的になるが(少なくとも50%)、前者のハリングトニン類は個別的には総アルカロイドの数パーセントにしか当たらない。

30

【0008】

ハリングトニン類は、植物出発材料において天然状態では濃度が低い上、極めて類似した化学構造を有する多数の同種化合物と混合されている。従って、半精製アルカロイド抽出物の高分解能高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)のクロマトグラムでは、数十ものセファロタキシンエステルが数えられる。

【0009】

一方において、ハリングトニンは、一般的に分岐状および脂肪族性であるその側鎖の柔軟性によって示唆されるように、総体的には比較的非結晶生成性であり、

【0010】

他方において、これらのエステル、特にハリングトニンおよびホモ - ハリングトニンには、それ自身生物活性を有しかつ高分解能の分析用HPLCによっても分離が極めて困難な同種化合物が混入している

40

ことを考慮すれば、

【0011】

当該技術分野の現在の状態では、医薬活性物質に必要な純度に関してこれらの化合物を工業的規模で実行可能に生成させることはできない。

【0012】

Erythrina属のアルカロイドに生合成的に類似していても、セファロタキサンは、極めて独特の構造を有し、Cephalotaxacea科の唯一の属であるCephalotaxus属でのみ見られるアルカロイドである。他方、各種のハリングトニン同種化合物の側鎖は、総てアルキルま

50

たはアラールキル基であって、それ自身未置換であるかまたは第三ヒドロキシルで置換することができるものを用いる第三メチルの置換によって(2R)シトラマル酸3a(添付の工程図1参照)の第一カルボニルのメチルヘミエステルから誘導され、次に、後者が第三アルコールと環状エーテルを形成することが可能である(アンヒドロ誘導体)。

【0013】

添付工程図1には、ハリングトニン同種化合物の主要な例を示し、これらは総て様々な程度の有意な細胞増殖抑制活性を有する。文献におけるこれまでに合成された人工的な類似セファロタキシンエステルはいずれも、少なくとも下部構造3b(工程図1参照)を持たず、有意な細胞増殖抑制活性を欠いていない。

【0014】

イチイ(Taxaceas)は、植物学的にCephalotaxaceasに極めて類似しているが、非アルカロイドトリテルペンであるタキサン(taxanes)の他に、トリテルペンアルカロイド(タキシン(taxines))を含み、これもまた構造が極めて独特である。それらは、化学構造および活性の抗癌機構についてはタキサンと全く異なっているが、ハリングトニンは

【0015】

細胞増殖抑制特性を有し、

多環骨格である完全構造の不活性な生合成前駆体からなり、それらに親水性および疎水性置換基の同様な組合せを含む側鎖がグラフトしており、

タキサン(広義のパカチン)およびハリングトニン(セファロタキシン)の多環部は植物の再生可能な部分が比較的少量に含まれているが、活性分子(ハリングトニンおよびタキサン)は1/10~100しか含まれておらず、

イヌガヤ(Cephalotaxus)は珍しい木であり、イチイ(Taxus)よりも珍しく、後者に比較して遙かに偏在しないという2個以上の点において、タキサンと類似している。

【0016】

上記の事実から、抽出供給源の10-デアセチルパカチンIIIに合成鎖を付加することによるタキサンの半合成法の後に、天然供給源のセファロタキシンのエステル化による不整半合成は、医学的および経済的価値がかなり大きいと考えられる。更に、イヌガヤの現在の個体数は、本来の生息地でも比較的減少している。従って、前世紀に装飾目的でそれが欧州に輸入された際には、Cephalotaxus harringtoniaは、既に中国東部および北日本において自生形態では存在しなくなっていた。従って、光学活性セファロタキシンの全合成は、これに関して広汎な合成研究が行われてきたにも拘わらず、これまで達成されていないので(しかしながら、10~15段階を含むラセミセファロタキシンの手間のかかる幾つかの合成は行われている:上記の参考文献を参照)、ホモ-ハリングトニンを半合成的に調製する目的でこの木の再生可能な部分(葉)に含まれる前駆体を使用することは、環境上かなり重要である。

【0017】

ホモ-ハリングトニンについての現在の市場の需要(数kg/年)を満たすには、この稀少でありかつ成長が極めて遅い木(イチイ種より成長が遅い)を年に数百トン抽出する必要があるのに対し、半合成ではこの木の再生可能な部分(葉)を数トンしか消費しないことを考慮されたい。更に、この活性物質の市場で現在利用可能な天然供給源のホモ-ハリングトニン(HHT)にはその同種化合物が混入しており、それらの構造が類似しているため、「合成用(preparative)」の高性能液体クロマトグラフィーによっても分離することは極めて困難である。

【0018】

最初に、半合成のための供給源としてのセファロタキシン自身の使用は経済的に正当化されていないので、この物質を選択的に抽出する方法は、今日まで報告されていない。更に、活性化化合物の中では、ハリングトニンおよびイソハリングトニンだけが、抽出によるそれらの調製についての米国特許出願の主題となっている(R.G. Powell et al., 米国特許第3,793,454号明細書および米国特許第3,870,727号明細書)。ハリ

10

20

30

40

50

ングトニンとは日本国特許（JP 58-032, 880号明細書）の主題となっており、デオキシハリングトニンは米国特許（米国特許第3,959,312号明細書）の主題となっている。ホモ-ハリングトニン自身の調製に関しては、極少数の半合成研究の主題となっているが [T. Hudlicky, L.D. Kwart and J.W. Reed, 「アルカロイド：化学的および生物学的展望(Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives)」(S.W. Pelletier 監修), Vol. 5, 639 (1987); M.A. Miah, T. Hudlicky and J. Reed, 「アルカロイド(The Alkaloids)」, Vol.51, 199 (1998)]、半合成法または抽出法については特許出願は全く行われていない。

【0019】

本発明に更に大きな利点を提供するもう一つの観点は、セファロタキシンを抗腫瘍（癌性および非癌性腫瘍）、抗寄生生物、抗真菌、抗ウイルスおよび抗菌性化学療法に有用なセファロタキソイドおよびハリングトイドの合成の出発物質として用いることができることである。

10

【0020】

ハリングトニンは、側鎖がエステル化されたアルカロイド多環アルコール複合体（セファロタキシン）からなり、単離状態ではセファロタキシンと同様に生物活性がないが、全体の生物活性には本質的である。過酷な条件下で側鎖をケン化すると、セファロタキシン遊離塩基とハリングトン酸を生じる。側鎖の結合は、生合成の終わりに行う。この反応に導く異化作用は、植物に加える環境的または生理的ストレスの影響下でイン・ビボで開始することができることが示されている [N.E. Delfel, *Phytochemistry*, 403 (1980)]。

20

【0021】

5個の融合環からなる多環部分であるセファロタキシンは、極めて独特な新規配置、すなわちスピロピロリジノペンテンジオール系が融合したベンゾジオキサゼピンを有している。セファロタキサンは、4個の不整中心、すなわち3個の「不整炭素」と1個の複素環式第三アミン窒素を有する。唯一の反応性官能基は、3位にある第二アルコールであり、2位にあるメチルエノールエーテルは、プロトン攻撃に対して潜在的に感受性である。全体は、テトラヒドロアゼピンによって形成されたチューブにヒドロキシルを閉じこめている疑似螺旋構造を形成する。塩基であるセファロタキシンは、極めて結晶生成性の安定な塩（例えば、塩酸塩および過塩酸塩）を容易に形成する。

30

【0022】

このアルカロイドは、塩基性媒質に比較的不感受性である。一方、数名の研究者らは、3個の不整中心および窒素の同時反転によりラセミ化を生じる酸およびヨウ化メチルを用いる窒素の四級化に対する所定の感度を報告している [D.J. Abraham, R.D. Rosensten and E.L. McGandy, *Tetrahedron Letters*, 4085 (1969)]。しかしながら、pH 1~4で20の溶液に7日間では、この構造は完全なままである（私信）。

【0023】

この化合物および3位がO-アシル化されていないその同種化合物は、生物学的に不活性である。

【0024】

有意な生物活性を有するハリングトニンの総ての側鎖は、通常は2-アルキル-2-カルボメトキシメチル-2-ヒドロキシアセチル単位を含む。

40

【0025】

長さが増えるアルキル鎖は、末端に第三アルコールを有する（ハリングトニンHTおよびホモ-ハリングトニンHHT）または持たない（デオキシ-ホモ-ハリングトニンDHT）イソプロピルを構成する分岐、またはフェニル基（例えば、最も新しく単離されたネオハリングトニンシリーズ）を有する。アンヒドロハリングトニンの場合には、鎖をその2個の第三アルコールの間で脱水することによって閉じて、置換テトラヒドロピラン環を形成することができる。この複合体ジエステルの第三カルボキシルは、セファロタキシンの単一のヒドロキシルによって生まれる。側鎖上の唯一のキラル中心は、エステル接合に対して設定される。これは、最初の第二鎖の他にヒドロキシルを含み、第三級性のため

50

に、エピマー化の可能性はない。

【0026】

添付の工程図2は、既知のハリングトニンの製造法を合成的に示している。

【0027】

天然セファロタキシンエステルおよび類似体の幾つかのシリーズであって、単純化した鎖を有するがこれらの類似体の細胞毒性が減少したものの幾つかの半合成が、特にデオキシハリングトニンおよびイソハリングトニンの半合成がこれまでに報告されている。それらのほとんどは、HTおよびHHTを構成するものより単純かつ官能化の少ないエステルであり、化学療法に最も有用なエステルに関する[例えば、デオキシハリングトニン、イソハリングトニン、T. Hudlicky, L.D. Kwart and J.W. Reed, 「アルカロイド：化学的および生物学的展望(Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives)」(S.W. Pelletier 監修), Vol. 5, 639 (1987)].

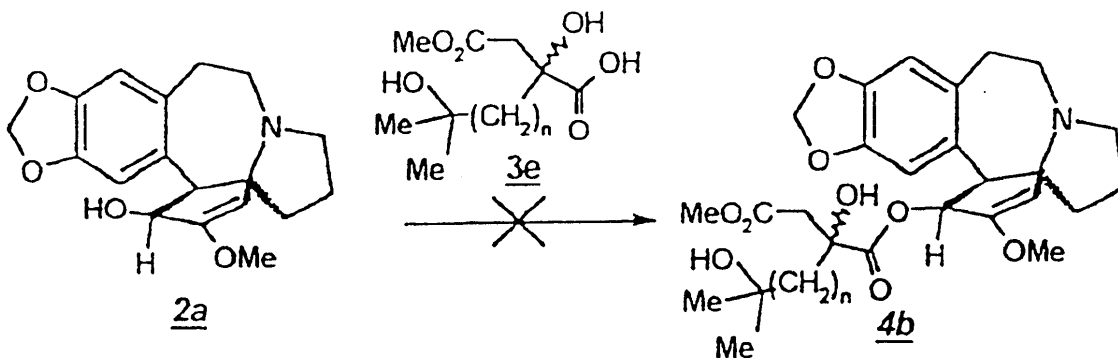
10

【0028】

1972年から現在までの総ての文献[Mikolajczack et al., Tetrahedron, 1995 (1972); T. Hudlicky, L.D. Kwart and J.W. Reed, 「アルカロイド：化学的および生物学的展望(Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives)」(S.W. Pelletier 監修), Vol. 5, 639 (1987); M.A. Miah, T. Hudlicky and J. Reed, 「アルカロイド(The Alkaloids)」, Vol.51, 199 (1998)]には、セファロタキサン2aの立体障害が非常に大きい第二ヒドロキシルを、完全に予め形成したハリングトン酸のアルカノイル鎖の第三カルボキシルでエステル化し、ハリングトニン4bを生成すること、すなわち下記の工程図における代表例に記載の転化2a + 3e (4bはこれまでのところ不可能であることが記載されている。

20

【化2】



30

【0029】

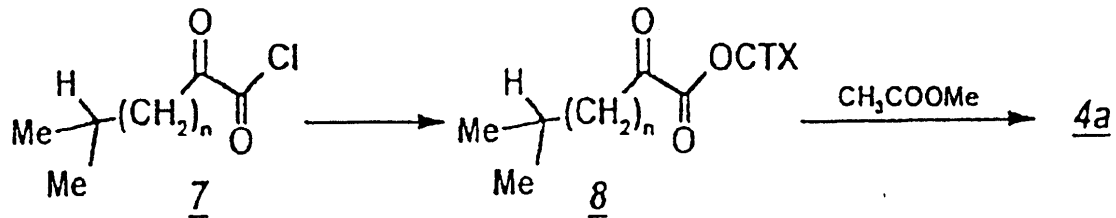
従って、これまでに報告された合成のほとんどは、最初に) 亜鉛の存在下でプロモ酢酸メチルとセファロタキシンに予め結合した側鎖の(真のまたは潜在的な)カルボニルとのリフォーマツキー反応によって、または二番目に)有機リチウム試薬を先行して形成することによる、第二の側鎖 - $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ の結合を伴う。

【0030】

このようにして記載された総ての合成は、末端ヒドロキシルを欠きかつ第三カルボニルに対して配置された第二の鎖もカルボニルに対する第三ヒドロキシルも含まないケトアルカノイルクロリド7を用いてセファロタキシンをエステル化して8を得て、これを次に下記の反応に従ってハリングトニン4aに転換することからなっている。

40

【化3】

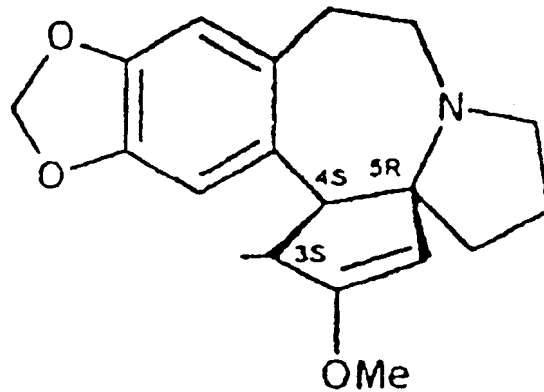


【0031】

式8において、CTX-は、式

10

【化4】



20

のセファロタキシル基を表す。

【0032】

側鎖にキラル中心を同時に作成するこの(-ヒドロキアルキル化は、不整的に行われたことはない点に留意すべきである。

【0033】

若干の合成経路は、置換ヘミスクシニルクロリドを用いるセファロタキシンのエステルと、場合によっては次の(複数の)第三ヒドロキシルの導入を伴う。

【0034】

30

従って、第三カルボニルに対する完全に予備形成し、官能化したキラル鎖前駆体を用いるセファロタキシンのO-アシル化は、これまで行われていない[T. Hudlicky, L.D. Kwart and J.W. Reed, 「アルカロイド: 化学的および生物学的展望(Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives)」(S.W. Pelletier 監修), Vol. 5, 639 (1987); M.A. Miha, T. Hudlicky and J. Reed, 「アルカロイド(The Alkaloids)」, Vol.51, 199 (1998)]。

【0035】

従って、現存する方法で今日までに報告された半合成によるハリングトニンの製造法は、

立体選択性の欠如、

40

収束性に乏しい、

平凡な収率、

稀少で高価な基剤での鎖の官能化および構築、

キラルのホモ-ハリングトニンは今日まで得られていない

という欠点を有する。

【0036】

セファロタキシンは、本来部分ラセミ化形態で存在するので[私信; Huang et al., *Scientia Sinica*, Vol. XXIII, 835 (1980)]、出発材料として天然セファロタキシンを用いる先行技術による方法では、理論的にしか部分ラセミ化ハリングトニンを生成することができない。

50

【0037】

従って、本発明は、

【0038】

第一に)側鎖の不整中心は、エステル化段階の前に作成され、すなわち側鎖前駆体は結合を行う前に鏡像異性体的に純粋な形態で得ることができ、

【0039】

第二に)ラセミセファロタキシンの場合に得られるジアステレオ異性体はクロマトグラフィーによって分離することができる

ので、ラセミセファロタキシンからでも鏡像異性体的に純粋なハリングトニンが得られるという利点を有する。

【0040】

本発明は、

セファロタキシンのヒンダード遊離アルコールあるいは相当する金属アルコキシドを、骨格および官能化のいずれについても完全に予備形成した適当に置換した第三カルボキシルオキサシクロアルカン酸の形態の鎖を用いてエステル化して、半合成によるアンヒドロ-ホモ-ハリングトン酸を調製し、

【0041】

このようにして形成した環状側鎖を開環して、相当するジオール、すなわちハリングトニン(上記定義)を得て、

【0042】

脱水した環状形態(アンヒドロハリングトン酸)または2個のヒドロキシル基が環を形成する二官能価保護基によって互いに保護されているハリングトニンのジヒドロキシル化側鎖のジアステレオ異性体の総てについての新規な調製を記載し、

【0043】

総てのハリングトン酸およびアンヒドロハリングトン酸を分割して、それらを個々にセファロタキシンとカップリングすることからなっている。

【0044】

従って、本発明の一部は、特にアンヒドロハリングトニン、ハリングトニン、アンヒドロ-ホモ-ハリングトニン、およびホモ-ハリングトニンを合成することである。

【0045】

本発明は、セファロタキシンまたはその金属アルコキシドをN-カルバモイル-2-アルキルイソセリンでエステル化することにも関する。

【0046】

タキサンシリーズで行った観察および比較研究に従って、セファロタキシンのヒドロキシルより更に大きな立体障害にも拘わらず、タキサン骨格上の13位に配置されたヒドロキシルは、比較的高高な鎖、例えば2位における保護されたN-ベンゾイルフェニルイソセリンでアシル化することができた(しかしながら、ベンゾイル基で保護したヒドロキシル基を有する鎖で保護したバッカチンをアシル化する試みは、総て失敗した)。

【0047】

極めて嵩高な鎖、例えばピバリン酸を用いるアシル化の実験的研究では、ジアルキルカルボジイミド法によって保護したバッカチンの13位におけるヒドロキシルのアシル化が不可能であることを示したが、セファロタキシンで行った同じ反応では、ピバロイル鎖が容易にカップリングすることを示した。

【0048】

タキサンシリーズでも、二官能価環状保護によるアルカノイルまたはアラールカノイル鎖の動的密集性(dynamic compactness)の向上によりカップリングが極めて容易になることも示された。従って、例えばフランス国特許出願明細書[J.P. Robin et al., FR 95/12739号明細書およびFR 95/15557号明細書]は、適当に保護された線状のN-ベンゾイルフェニルイソセリンは80で数時間で反応してエピマー化生成物を

10

20

30

40

50

形成し、オキサゾリンまたはオキサゾリジン環状前駆体は25で1時間未満で反応した。

【0049】

先行脱水環化を行った鎖を用いて上記と同じ条件を使用することによって、セファロタキシンまたはそのアルコキシドを室温にて数時間でアシル化することができた。

【0050】

多くの研究者らは、2つの部位、すなわちセファロタキシンのヒドロキシルおよび側鎖前駆体の第三カルボキシルにおける立体障害によって説明されるアシル化が不可能であるという観察に基づいて、上記の欠点を有する合成法を設計していたので、このアシル化の容易であることはなお一層予想外のものであった [Mikolajczack et al., Tetrahedron, 1995 (1972)]。

10

【0051】

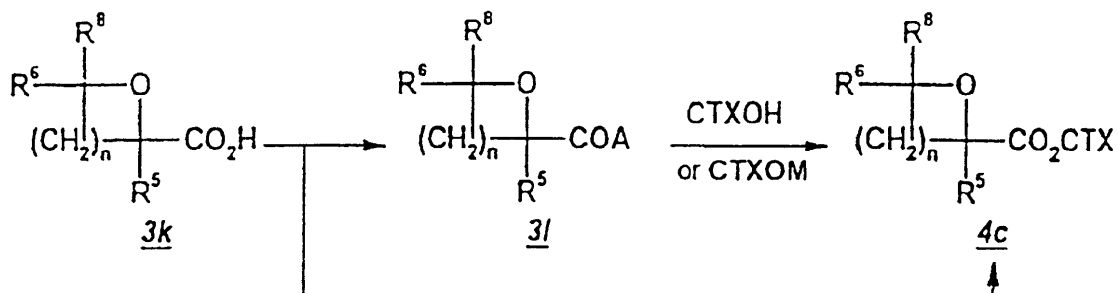
本発明の好ましい態様または方法によれば、セファロタキサン、またはその金属アルコキシドのヒドロキシル官能基は、2-カルボキシル-2-アルキル-1-オキサシクロアルカン誘導体でエステル化される。

【0052】

骨格が一般式1に相当するセファロタキサン、または更に具体的にはセファロタキシンまたはその金属アルコキシドの3位における第二アルコールであって、それぞれ一般式CTX-O-HおよびCTX-O-M(式中、Mは金属であり、CTXは上記で定義したセファロタキシル基である)に相当するものは、3k型の一般式に相当する置換シクロエーテルの第三カルボン酸官能基でエステル化され、または好ましくは3l型の一般式に相当する単離されたまたはインシチューで形成されたその活性形の1つでエステル化され、下記の反応に従って4cを得る。

20

【化5】



30

【0053】

R⁵、R⁶およびR⁸は、独立して水素、

線状または分岐状および/または環状の飽和、不飽和または芳香族の炭化水素を基剤とした基、特にアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロアルキルであって、上記の炭化水素を基剤とした基は(複数の)ヘテロ原子を含みまたは含まず、R⁵およびR⁸は互いに結合して環を形成することができ、

40

上記基の1個を有する酸素化エーテルである。

nは0~8である。

【0054】

Aは、カルボカチオンを後に残すことができる脱離基であり、従って、3lは詳細には酸ハロゲン化物、無水物、混合無水物または環状無水物(R⁵ = -CH₂CO-)であることができる。

【0055】

3k型の遊離酸または3l型の酸の任意の活性化形態を用いて、一般式1に相当するセファロタキサン、または例えばCTX-OH型のセファロタキシンをエステル化することができ

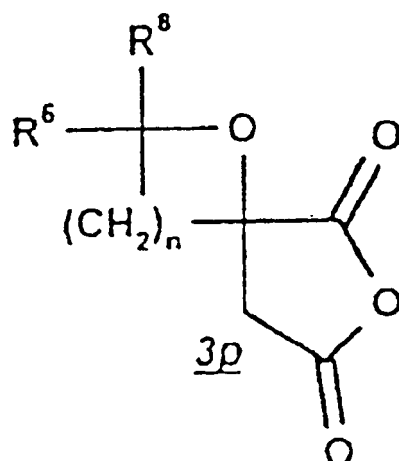
50

きる。

【0056】

あるいは、3lの無水物を個別に調製して、単離した後、アルコールと接触させることができる。これも同様に、型3p

【化6】



10

(式中、 n 、 R^6 および R^8 は上記と同じ意味を有する)

の環状無水物についての場合であり、

20

これは相当する二酸から容易に調製して、メタノールのエステル化によって再度3kを得ることができ、あるいは上記のように型2のセファロタキシンのアルコール官能基に結合させることができるが、上記よりも収率はよくなく、次に、第一酸官能基をプロトン酸またはルイス酸の存在下にてメタノールを用いて常法により、あるいは三フッ化ホウ素エーテレート/メタノール複合体またはジアゾメタンを用いてメチル化する。

【0057】

余り効果的ではなくかつ手間がかかるが、酸クロリド3kを用いる方法により、所望なエステル4cを得た。

【0058】

3k、3lおよび2の型の総ての試薬、並びに4c型の生成するエステルは、鏡像異性体的に純粋な形態で単独で、またはラセミ混合物の形態またはジアステレオ異性体混合物の形態で用いることができる。場合によっては、中間体は単離することができないか、またはインシチューで一時的に形成されるだけである。

30

【0059】

反応は、0 ~ 140 の間では有機溶媒を用いてまたは用いずに行うことができ、これらの溶媒は単独または混合物でもよい。

【0060】

セファロタキシンのヒドロキシルの2-カルボキシル-2-アルキル-1-オキサシクロアルカン誘導体によるエステル化は、アルコールへのアシル移動によりまたはカルボジイミド法によって行うことができる。

40

【0061】

アルコールへのアシル移動によるエステル化反応は、
 (a) 酸触媒での、遊離酸のアルコールによるエステル化、
 (b) 無水物またはハロゲン化物を介するアシル移動によるエステル化、
 (c) 活性化エステルを用いるアシル移動によるエステル化、
 (d) スカンジウムトリフレートを用いるエステル化、
 (e) 三フッ化ホウ素エーテレートを用いるエステル化、
 (f) チオエステル法によるエステル化
 の6種類の具体的様式に従って行うことができる。

【0062】

50

ピリジン (P P Y)、トリエチルアミンのような第三塩基、または水素化物、例えば水素化カルシウムのようなより強力な塩基である。溶媒は、好ましくはヘキサン、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフランおよび/またはピリジンのような非プロトン性溶媒であることができる。

【 0 0 6 9 】

エステル化 (c) は、エステル化 (b) と類似の方法である。これらのエステル調製法を有利に用いることもでき、例えば 1 - アシロキシ - 1, 2, 3 - トリアゾールまたはホルムアミジニウムまたはシリルエステルまたは 2 - アシルオキシピリジニウム中間体を伴う。

【 0 0 7 0 】

N - アシルイミダゾリル中間体が関与するカルボニルジイミダゾール法を用いることもできる。

【 0 0 7 1 】

カルボジイミド法は、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、1, 3 - ジイソプロピルカルボ - ジイミド (D I C) または 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチル - カルボジイミドのような脱水カップリング剤を用いる。

【 0 0 7 2 】

反応は、第三塩基例えばピリジンおよび/またはジメチルアミノピリジン (D M A P)、ピロリジノピリジン (P P Y)、トリエチルアミン、4 - モルホリノピリジン、または任意の他の置換塩基で触媒することができる。N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) または N - ヒドロキシスクシンイミド (H O - S u) などを用いることもできる。

【 0 0 7 3 】

2に対する3lのモル比は、1 / 1 ~ 4 / 1 とすることができる。

【 0 0 7 4 】

反応は、大気圧付近の圧力で、好ましくは 0 ~ 約 1 1 0 の温度で不活性ガス下にて好ましく行うことができる。

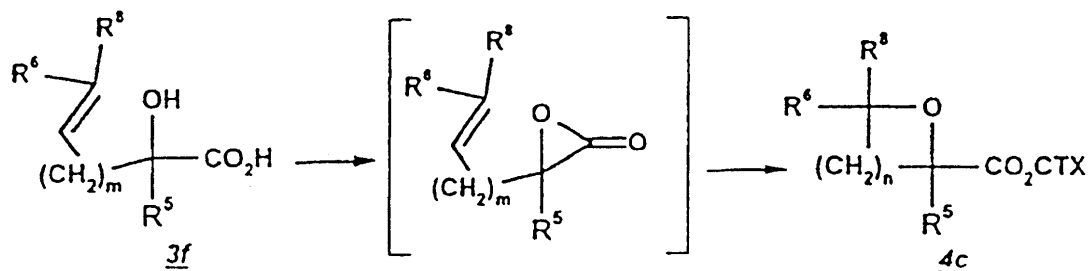
【 0 0 7 5 】

好ましく用いられる溶媒は、トルエンおよび/またはジクロロメタンおよび/またはクロロホルムおよび/またはテトラヒドロフランおよび/またはピリジンおよび/またはジメチルホルムアミドのような有機溶媒である。

【 0 0 7 6 】

置換カルボン酸オキサシクロアルカンについて、上記方法をそれらの合成前駆体である (線状の) 1 - ヒドロキシ - 1 - メトキシカルボニルメチルアルケンカルボン酸のカップリングに応用することにより、予想とは全く異なり、順序 3f (3k (3l (4c の代わりに 3f 型のエチレン性第三 (- ヒドロキシ酸から単一段階で 4c 型のエステルを合成することができた。

【 化 8 】



(式中、m は 0 ~ 3 であり、式 4c において、n、R⁵、R⁶、R⁸ および C T X - は上記と同じ意味を有する)

【 0 0 7 7 】

実際に、上記と同様の条件下で処理したエチレン性第三 (- ヒドロキシ酸 3f は、中間体

10

20

30

40

50

を単離することなく4c型のセファロタキシンの環状エステルを直接生成した。混合無水物3lを伴う方法の場合には、相当する(-ラクトンのインシテューでの形成は、 1840 cm^{-1} の赤外バンドの存在によるものと考えられた。

【0078】

これらの要素は、上記の活性化条件下で3fを用いて3lを形成し、単離することによって、すなわち例えば2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリドの存在下で、あるいは例えば上記のいわゆるDCC法で混合無水物を形成することによって確認された。

【0079】

3k型の置換カルボン酸シクロエーテル、3f型の置換エチレン性第三(-ヒドロキシ酸、それらの活性化中間体、および3p型の環状無水物を、ラセミシリーズ、または更に有利には、光学活性シリーズのセファロタキシンとカップリングさせることができる。

10

【0080】

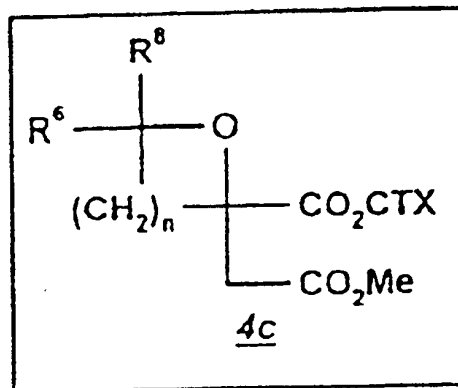
ラセミ混合物の形態での上記の型の酸の一つとセファロタキシンの単一鏡像異性体とのカップリングの場合には、2種類のジアステレオ異性体のそれぞれの比は一般的には1以外であるという意味において、反応部位のキラリティーおよび主要な立体障害により、相対的立体選択性が見出されている。

【0081】

「アンヒドロハリングトニン」

【化9】

20



30

(式中、 n 、 R^6 、 R^8 およびCTX-は、上記と同じ意味を有する)として知られている4c型($R^5 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$)の形成した2種類のジアステレオ異性体は、いわゆる正常相では、例えば固定相としての天然のままのシリカゲルおよび移動相としての有機溶媒の混合物で、または好ましくは逆相では、例えば有機シリル、シアノアルキル、フェニルアルキル、好ましくはオクタデシルアルキルシラン鎖のような無極性基をグラフトした不活性シリカ、および移動相としての水性溶媒の混合物で、合成用クロマトグラフィーによって分離することができる。

【0082】

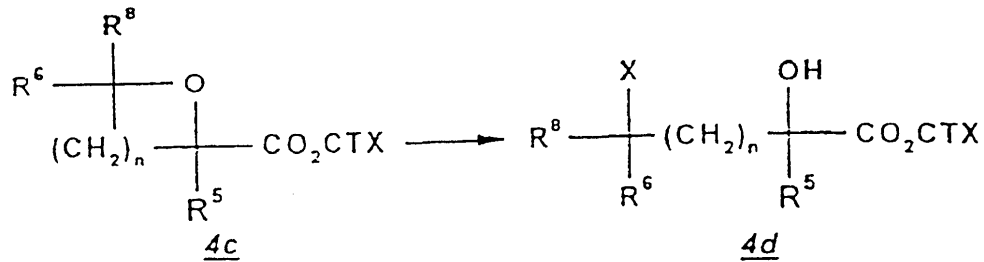
エナンチオ特異性カップリングの場合には、元の部分のいずれにもエピマー化は全く見られず、得られたジアステレオ異性体だけを結晶化することができる。ジアステレオ異性体が結晶性でないときには、フラッシュクロマトグラフィーによってクロマトグラフィー処理を行い、残留試薬を除去した後、非溶媒に添加することによって沈澱し、無定形粉末の形態で単離する。

40

【0083】

4c型のセファロタキシンカルボン酸シクロエーテルの開環による八口アルコール4dの生成を、下記の工程図に示す。

【化10】



【0084】

これらの式において、 n 、 R^5 、 R^6 、 R^8 および CTX -は、上記と同じ意味を有し、 X はハロゲンのようなヘテロ原子である。

【0085】

4c型の環状エーテルは、場合によっては、セファロタキシンの2位などにメチルエノールエーテルを同時に含むという特徴を有することができる。真の環状エーテル（すなわち、非ヘミアセタールエーテル）は通常は不活性であるが、4cを有機溶媒、好ましくはジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルムのような塩素化溶媒に溶解したものを制御条件下、すなわち酢酸中で希ハロゲン化水素酸、好ましくは臭化水素酸などの存在下で低温で、または例えば、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルムのような塩素化溶媒中低温でハロ-トリアルキルシランあるいは三八ロゲン化

【0086】

X = ハロゲンである4d型のハロアルコールは、それらが有するハロゲン置換基に対する反応性が極めて良好であるため、ヘテロ原子類似体を必然的に生じる基剤として極めて重要である。

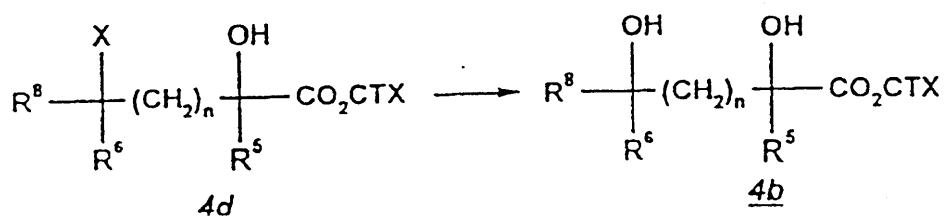
【0087】

もう一つの変法は、4c型の生成物を、場合によっては混和性または不混和性補助溶媒中で酸水溶液と接触させることからなる。この酸は、例えばプロトン性であることができ、この場合には有機または無機酸、好ましくは塩酸、四フッ化ホウ酸またはギ酸である。この場合には、4b型のジオールを、上記のハロアルコール段階を通過することなく直接に単離することができる。

【0088】

X = ハロゲンである4d型のハロアルコールは、下記の工程図

【化11】



(式中、 n 、 R^6 、 R^8 、 R^5 、 X および CTX -は、上記と同じ意味を有する)に従って加水分解される。

【0089】

10

20

30

40

50

4d型のハロアルコールは、希水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、または好ましくは炭酸バリウムのような無機塩基水溶液と0 ~ 30 の温度で攪拌しながら接触させることにより4b型のジオールを得る制御加水分解に特に適している。

【0090】

1つの変法は、反応の終了時に中間体である4d型のハロアルコールをインシテューで加水分解を行い、好ましくはジクロロメタン中で4c型の環状エーテルを酢酸中臭化水素酸の存在下にて処理することによって、または水または加水分解溶液を、反応媒質に低温で激しく攪拌しながら直接添加することによって行うことからなる。

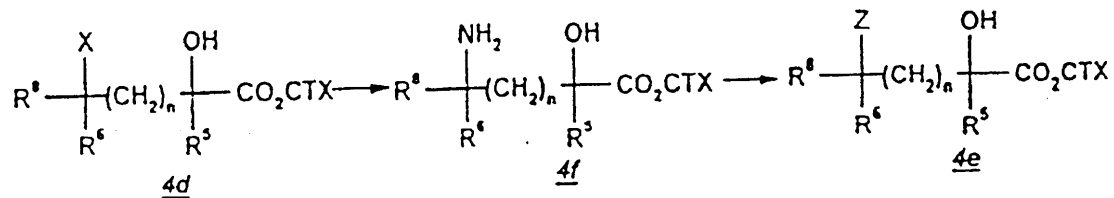
【0091】

本発明による方法は、アザハリングトニン、ハリングトニンの窒素類似物の調製に特に適当である。

【0092】

X = ハロゲンである4d型のハロアルコールの基剤としての使用の柔軟性を示すため、これらの材料を、例えばエタノール、メタノールまたはジメチルホルムアミドのような溶媒中でアルカリ性アジドなどを用いる処理によりアジド分解を行い、これを、アルカノールまたは低級エステルのような有機溶媒の溶液で水素化分解することによって、式4fに相当する相当するアミノアルコールを生成した。次に、アミンを、ショッテン - バウマン条件下、すなわち触媒としての無機塩基の存在下にて水性媒質中でアミド化を行い、4e型のアミドアルコールを得ることができる。

【化12】



(式中、Z = NHCORまたはNHCOArであり、RおよびArは上記で定義した通りであり、更に具体的にはそれぞれアルキル基またはアリール基であり、これらは置換されていることもまたは置換されていないこともある。アミン4fは、第二アルキル化して、アルキルアミノデオキシハリングトニン (Z = NHRまたはZ = NHarまたはZ = NR₂またはZ = NHar₂) であり、2個の基RおよびArは同一でもまたは独立していてもよい) を得ることも、またはアシル化して、相当するアミノデオキシハリングトニン4fから誘導されるアミド (Z = NHCORまたはZ = NHCOAr) またはカルバメート (Z = NHCOOR) を得ることもできる)。

n、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、XおよびCTX - は、上記で定義した通りである。

【0093】

また、4c型の環状エーテルは、ニトリル (溶媒として使用することができる) の存在下、-100 ~ +30 の低温で、硫酸、過塩素酸または好ましくは四フッ化ホウ酸のような酸の存在下でのリッター反応に適当であり、相当するアミノデオキシハリングトニン4fから誘導されるアシルアミノデオキシハリングトニン (Z = NHCORまたはZ = NHCOAr) を得ることができる。

【0094】

2型のセファロタキシンの抽出は以下に示す方法に従って実施する。

2型のセファロタキシンは、文献記載の方法に従って合成によりまたは抽出によって調製することができる。後者の場合には、いずれの方法も植物出発材料を酸水溶液と直接接触させる方法を用いていないので、本発明においてこれを説明することが有利であることを見出した。新鮮なまたは乾燥した植物出発材料を希無機酸または弱有機酸を用いて酸性化水性 - 有機混合物と24時間接触させ、pHを1 ~ 4、好ましくは3とした。無機酸は、例えば硫酸または塩酸であり、有機酸はクエン酸、乳酸または酒石酸などとすることができ、有機溶媒は、例えば低級アルカノール、ケトン、テトラヒドロフラン、または当業

10

20

30

40

50

者が抽出に用いる任意の他の水混和性溶媒とすることができる。水含量は、20～80%であり、好ましくは50%である。得られる溶液を直接クロマトグラフィー処理を行い、または文献記載の方法とは対照的に、葉緑素および/または植物脂肪を含まないので、塩基性にして向流抽出を行うことができる。低級エステル、または好ましくは低級ハロゲン化炭化水素、更に具体的にはジクロロメタンのような水不混和性の有機溶媒を用いる向流抽出により、白色粉末の形態で単離された総アルカロイドの混合物を得た。イヌガヤアルカロイドの精製には幾つかの方法があるが、いずれも、特に逆相では、特にセファロタキシン、および更に具体的には式2aのセファロタキシンの精製には適合しない。

【0095】

従って、ハリングトニンの半合成のための新規方法の不可欠な部分を形成する本発明のセファロタキシンの精製法では、逆相クロマトグラフィーが用いられ、これは、この目的には使用されたことがないものである。この逆相クロマトグラフィーでは、固定相として、例えば有機シリル、シアノアルキル、フェニルアルキル、または好ましくは市販品に見られるようなオクタデシルアルキルシラン鎖などの無極性基をグラフトした不活性シリカ、および移動相として、水性溶媒の混合物、好ましくは水自身（有機溶媒を含まない）が用いられ、pHは、塩酸またはリン酸または硫酸のような無機酸で2～4に調整される。アンモニア水溶液またはトリエチルアミンなどの添加剤を加えることも有利である。有機溶媒を用いる必要がなく、また実質的に数百回の操作に固定相を再使用することができるので、経済的に極めて有利なこの方法によって、セファロタキシンが定量的な回収率および95%を上回る純度で得られる。

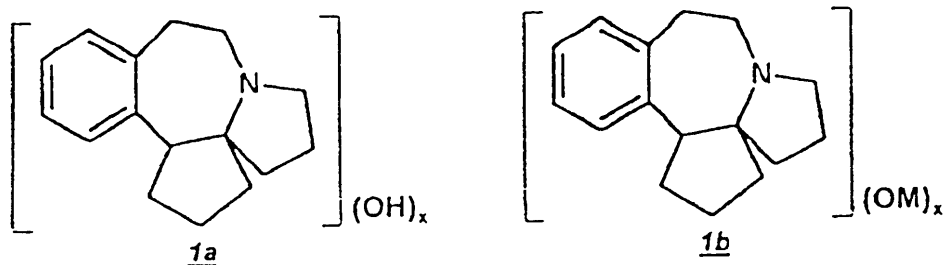
【0096】

上記の方法により、植物材料中に天然に存在する左旋性セファロタキシンだけでなく、天然の状態でも存在するラセミセファロタキシンを得ることができる。

【0097】

一般式1b ($n = 1 \sim 12$) (式中、Mは金属であり、更に詳細にはナトリウム、カリウムまたはリチウムのようなアルカリ金属、またはジルコニウム、チタンまたは亜鉛のような遷移金属である) に相当する金属アルカロイドは、一般式1a ($x = 1 \sim 12$) (式中、Mは更に詳細にはアルカリ金属またはアルカリ土類金属であるか、または通常アルコキシドの形成に用いることができる任意の他の金属である) に相当するモノ-またはポリヒドロキシセファロタキサンにおけるヒドロキシルの1個以上のメタレーション (metallation) によって得ることができる。

【化13】



【0098】

このアルコキシドの形成は、セファロタキサンのヒンダードヒドロキシルをこの形態で一層容易にアシル化し、最も具体的にはこのセファロタキサンを側鎖のアシル化前駆体とカップリングし、自動的に本発明の主題であるハリングトニンを生じるのに極めて重要である。

【0099】

幾つかの方法を用いて、セファロタキサンの(複数の)ヒドロキシルをメタレートすることができる。例えば、水素化金属、アルキル金属、アミド、または更に一般的には金属原子を交換または放棄することができる任意の薬剤を、用いることができる。

【0100】

10

20

30

40

50

ヒドロキシル化セファロタキサンを、有機溶媒中で、好ましくは不活性ガス下で、水素化カリウム、水素化リチウム、または更に詳細には水素化ナトリウムのような水素化金属と接触させるだけで、セファロタキサン金属アルコキシドを生じ、これは、適当に置換されたアルキル、アシルまたはアルキルシリル基を結合させるためのインシテューでの基剤として用いることもできる。有機溶媒は、エーテルのような適当な非プロトン性溶媒であることができ、更に具体的にはテトラヒドロフラン、液状の芳香族炭化水素、好ましくはトルエンであるか、または更に一般的には用いられる温度および圧力条件下で液体でありかつ試薬に対してほとんど反応性を示さない任意の有機溶媒であることができる。反応媒質の温度は、 $-90 \sim +30$ とすることができる。

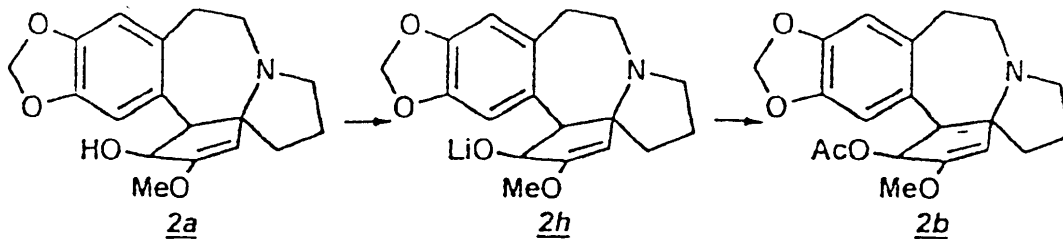
【0101】

ヒドロキシル化セファロタキサンを、有機溶媒中で、好ましくは不活性ガス下で、リチウム化炭化水素などのメタレート化炭化水素、好ましくはブチルリチウムと接触させるだけで、上記と同じ金属アルコキシドを生成する。金属炭化水素の反応性は一般に金属水素化物の反応性より大きいので、温度が $-100 \sim -20$ 、好ましくは $-60 \sim -80$ であることを除き、上記と同一の溶媒を用いることができる。

【0102】

ヒドロキシル化セファロタキサンを、有機溶媒中で、好ましくは不活性ガス下で、アミド、好ましくはアルカリ金属アミド、例えばリチウムジシクロヘキシルアミドまたはリチウムジイソプロピルアミドのようなアルカリ金属ジアルキルアミド、またはアルカリ金属（リチウム、カリウムまたはナトリウム）ビス（トリアルキルシリル）アミドと接触させるだけで、上記と同じ金属アルコキシドを生成する。上記と同じ溶媒を用いることができる。

【化14】



【0103】

一例としておよび本発明の普遍性を損なうことなく、 -70 でテトラヒドロフランに攪拌溶解し、ブチルリチウムまたはリチウムビス（トリメチルシリル）アミド1当量で処理したセファロタキシン2aは、数時間でリチウムアルコキシド2hを生成し、これを無水酢酸でインシテューでトラッピングすると、3-O-アセチルセファロタキシン2bを生成する。

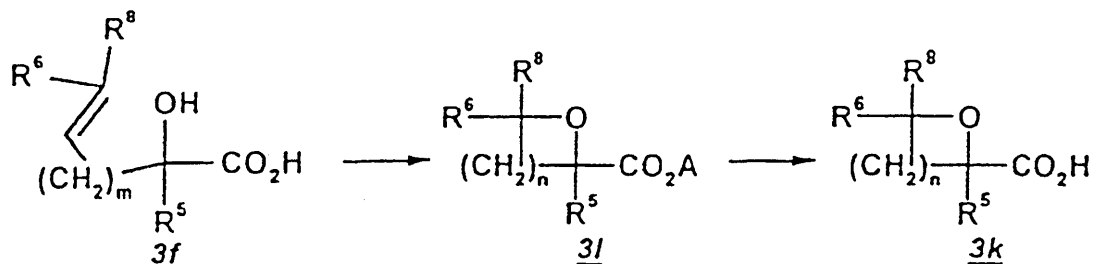
【0104】

3k型の置換ラセミカルボン酸シクロエーテルの調製を、下記で詳細に説明する。

【0105】

第一の変法によれば、これらのカルボン酸シクロエーテルの調製は、下記の工程図

【化15】



10

20

30

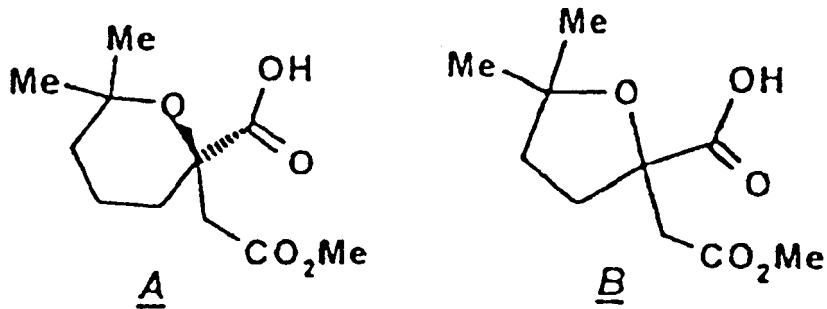
40

50

(式中、 m 、 R 、 R^5 、 R^6 、 R^8 および A は、上記で定義した通りである)
 に従って 3f 型の置換エチレン性第三(-ヒドロキシ酸の環化によって行うことができる。

【0106】

3k 型の置換カルボン酸シクロエーテル、例えば、下記式
 【化16】



10

を有する A または B は、置換エチレン性第三(-ヒドロキシ酸を酸の存在下にて有機溶媒に溶解するだけで調製することができる。

【0107】

第二の変法によれば、これらのカルボン酸シクロエーテルの調製は、アシル化化合物種の形成に付随する環化によって行うことができる。上記のように、3f のような第三アルコ 20
 ールがフリーの酸は、上記のセファロタキシンアルコールのアシル化した後、後者をエステル化して 4c を生成するための所定の手法に要する脱水剤の作用によって自発的に環化する。

【0108】

それを収容するためのアルコール性基剤がない場合には、3f 型のエチレン性第三アルコ 20
 ールは、無水操作条件下では、上記のアシル化中間体 3i を単離し、または加水分解によって 3k 型の酸を単離する。

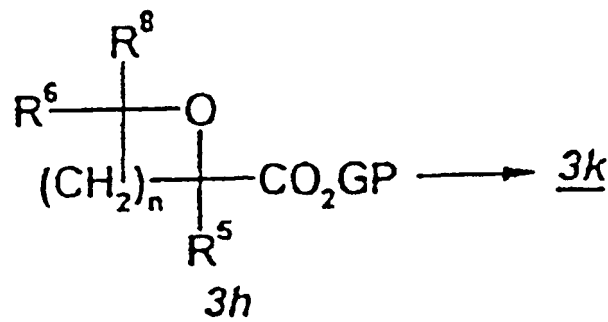
【0109】

この場合には、用いる手順は、厳密にはセファロタキシン型の基剤が含まれていない場 30
 合を除き、インシチューでのアシル化化合物種の形成を伴うカップリングについて記載されたものである。

【0110】

第三の変法によれば、3k 型のこれらの置換カルボン酸シクロエーテルは、適当な置換基 30
 を有する前駆体 3h の第三カルボキシルを脱保護することによって調製することができる。

【化17】



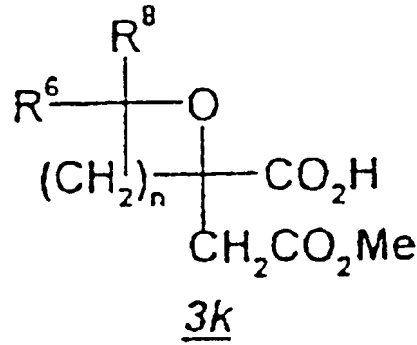
40

(式中、 R^5 、 R^8 、 R^6 および n は上記で定義した通りであり、 GP は酸の保護基であり、特別な場合としては、 $GP = R$ である。)

【0111】

第四の変法によれば、 $R^5 = CH_2CO_2R$ である特別な場合には、下記式

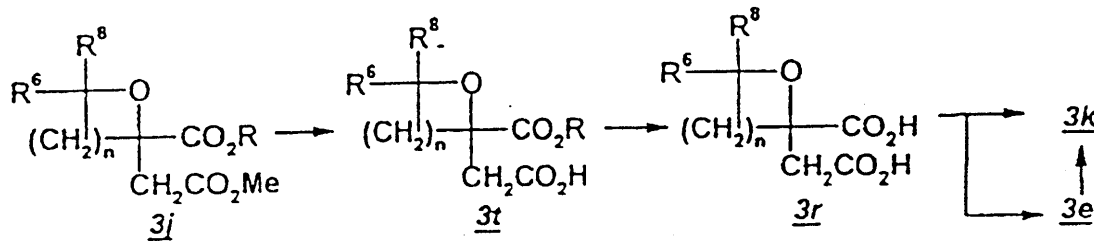
【化18】



10

(式中、 R^8 、 R^6 および n は上記で定義した通りである)
 を有する $\underline{3k}$ 型の適当に置換されたカルボン酸シクロエーテルは、相当するジエステル $\underline{3j}$ (
 但し、 $\text{R}^5 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ である)の全ケン化の後、中間体の二酸 $\underline{3r}$ (但し、 $\text{R}^5 = \text{C}$
 $\text{H}_2\text{CO}_2\text{H}$ である)の温和な選択的メチル化によって調製することができる。

【化19】

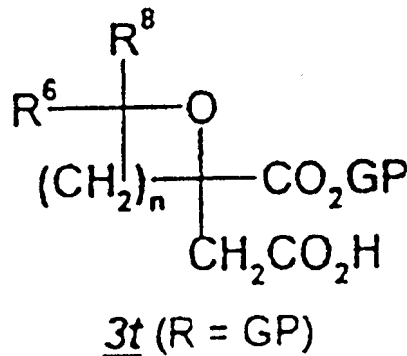


20

【0112】

また、この工程を、室温で反応動態を厳密に観察しながら行くと、上記の第一エステル
 が選択的にケン化され、下記式

【化20】



30

(式中、 R^8 、 R^6 、 GP および n は上記で定義した通りである)
 を有する $\underline{3t}$ 型の誘導体(但し、 $\text{R} = \text{GP}$)の製造法が得られ、これを上記の方法を用いて
 セファロタキシンとカップリングして、本発明の主題を形成する第三酸のカップリングの
 際にエステル交換反応が起こらないようにすることができる。

40

【0113】

第五の変法によれば、これらのカルボン酸シクロエーテルは、相当する環状無水物の位
 置選択的メタノール分解によって調製することができる。

【0114】

上記のように、二酸 $\underline{3r}$ は自己脱水によってアルコールの良好なアシル化剤である環状無
 水物 $\underline{3p}$ を生じ、メタノール分解によって $\underline{3k}$ (但し、 $\text{R}^5 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ である)も優
 先的に得られ、これはもう一つの製造法を構成する。

【0115】

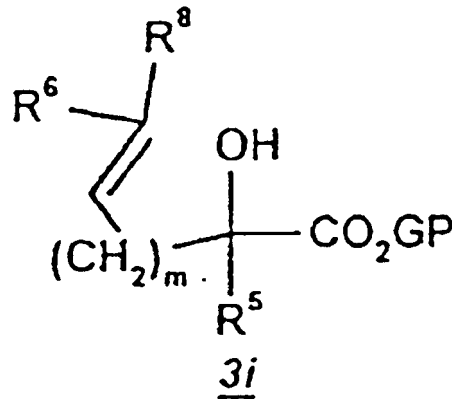
$\underline{3f}$ 型の置換エチレン性第三(-ヒドロキシ酸)の調製を、下記に詳細に説明する。

50

【0116】

3f型の一酸の前駆体である置換エチレン性第三(-ヒドロキシ二酸は、上記の3k型の環状類似体と同様に、

3i型のそれらの前駆体
【化21】

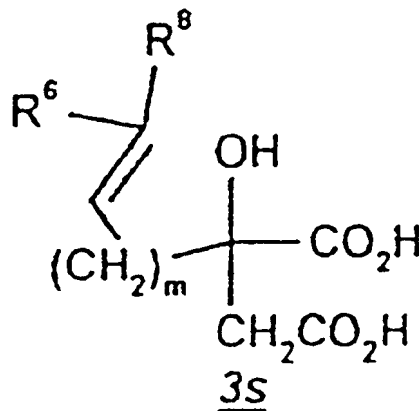


10

の選択的脱保護によって、または

3s型の二酸(但し、 $R^5 = CH_2CO_2H$ である)

【化22】



20

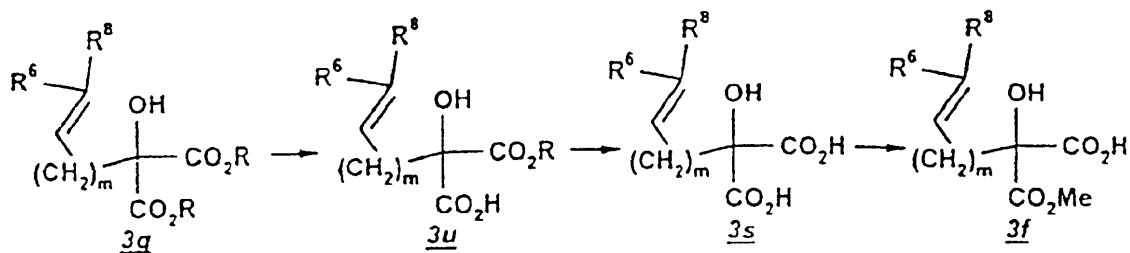
の場合には、第一カルボニルの選択的メチル化によって、特に反応物を室温にてメタノール性溶液と長時間接触させまたは三フッ化ホウ素/メタノール複合体を用いることによって

得ることができる。

【0117】

3s型の二酸(但し、 $R^5 = CH_2CO_2H$ である)は、3q型の相当するジエステル(但し、 $R^5 = CH_2CO_2Me$ である)を水性または水性-アルコール性媒質中で過剰の塩基と接触させることによるケン化によって得ることができる。

【化23】



40

(式中、 m 、 R 、 R^8 および R^6 は上記で定義した通りである)。

【0118】

50

このアルコールは、メタノール、エタノール、または好ましくはイソプロパノールのような低級アルコールであることができ、塩基は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩基、または希土類金属水酸化物またはアンモニア水溶液などであることができる。反応を 0 ~ 30 の温度で 15 分 ~ 1 時間行うときには、第一エステルの位置選択的ケン化は極めて容易に行うことができる。温度を溶媒混合物の沸点まで増加し、および/または反応時間を延長することによって、二酸は良好な収率で副生成物を形成することなく得られる。

【0119】

次に、3s型の二酸（但し、 $R^5 = CH_2CO_2H$ である）は、その結晶生成特性により、鏡像異性体濃度が高い混合物を旋光度が一定になるまで連続的に結晶化を行うことによって一般に鏡像異性体的に純粋な形態で得ることができる。

10

【0120】

上記で得た二酸を、次にプロトン酸またはルイス酸の存在下にてメタノールを用いてまたは三フッ化ホウ素エーテレート/メタノール複合体またはジアゾメタンを用いてその第一カルボニルを選択的にモノ-エステル化することによって、3f型の置換エチレン性第三（-ヒドロキシ酸（但し、 $R^5 = CH_2CO_2Me$ である））に転換することができる。

【0121】

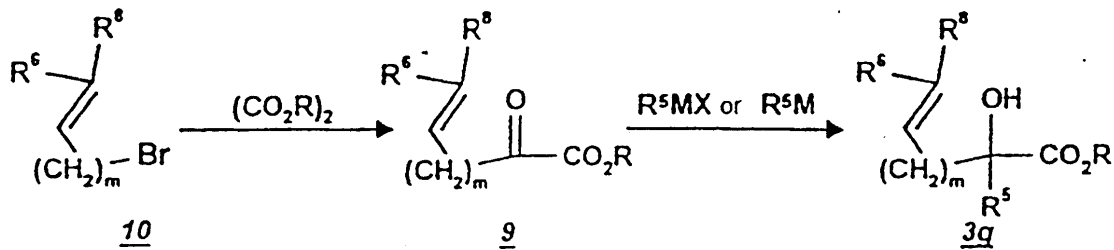
また、上記の3t型の環状類似体（但し、 $R^5 = CH_2CO_2H$ である）に関しては、室温で反応導体を厳密に観察しながら行ったこの工程により、上記の第一エステルが選択的にケン化され、3u型の誘導体（但し、 $R^5 = CH_2CO_2H$ である）の製造法が得られ、これを上記の方法を用いてセファロタキシンとカップリングして、本発明の主題を形成する第三酸のカップリングの際にエステル交換反応が起こらないようにすることができる。

20

【0122】

3q型の置換エチレン性第三（-ヒドロキシエステルは、下記に示した工程図

【化24】



30

（式中、 R^6 、 R^8 、 m および R^5 は上記と同じ意味を有する）に従って調製することができる。

【0123】

3q型のエチレン性エステルは、例えば9型の相当する1-アルキル-または1-アルケニル-1-ケトエステルの（-ヒドロキシアシル化などの同様な場合についての文献に記載されている多数の方法に従って調製することができる。

【0124】

一例としておよび本発明の普遍性を損なうことなく、9型の1-アルケニル-1-ケトエステルをリチウムメトキシカルボニルメチルエノレート（ $R^5M = MeOCCOCH_2Li$ ）または相当する有機亜鉛試薬（リフォーマツキー反応、但し、 $R^5M = MeOCCOCH_2ZnBr$ ）を用いて（-ヒドロキシアシル化することにより、ジエステル3q型（但し、 $R^5 = CH_2CO_2Me$ ））が得られる。

40

【0125】

同じ反応をキラルエステル（ $R = R^*$ ）に適用すると、分離可能なジアステレオ異性体の混合物が得られ、これは、第三酸官能基を脱保護した後、それぞれ対のジアステレオ異性体となる。

【0126】

50

更に、9型の1-アルキル-または1-アルケニル-1-ケトエステルをスパルテインまたはキニンのようなキラル誘発剤の存在下で(-ヒドロキシアルキル化反応を行うことにより、鏡像異性体濃度をかなり高くすることができ、これは分別結晶によって更に増加させることができる。

【0127】

9型のケトエステル自身は、通常は10型の相当するハロゲン化アルキルまたはアルケニルのカルバニオンをジアルキルオキザレートでC-セミ-アシル化によって得られる。

【0128】

本発明の主題を形成する合成法の先行技術と比較した場合の利点の一つは、予め完全に作成した鎖をセファロタキシンとカップリングすることができることである。従って、先行技術で報告されている第二鎖の結合の際にハリングトニンの2位のキラル中心のカップリング後作成ではエピマー混合物が得られ、これは、一方では分離が困難であり、また他方では、極めて貴重なセファロタキシンの薬50%を損失することになる(グッド・マニユファクチャリング・プラクティスを用いる医薬物質の製造法では再循環が不可能である)ので、鏡像異性体的に純粋な形態での上記アンヒドロハリングトン酸3kの調製はかなり重要である。

【0129】

この目的を達成するため、幾つかの方法が用いられてきた。これらはいずれも、3k型の環状一酸または3r型のそれらの二酸前駆体、および3f型のそれらのエチレン性の線状前駆体に適用され、キラルクロマトグラフィー法を、可逆的の化学結合をキラル化合物種と組み合わせることができる官能基を持たない前駆体にも適用することができる(この場合には、遊離酸官能基)。

【0130】

これらの酸の鏡像異性特異的調製法の第一段階によれば、エピマー混合物がキラルアルコールまたはアミンと組み合わせることによって形成される。

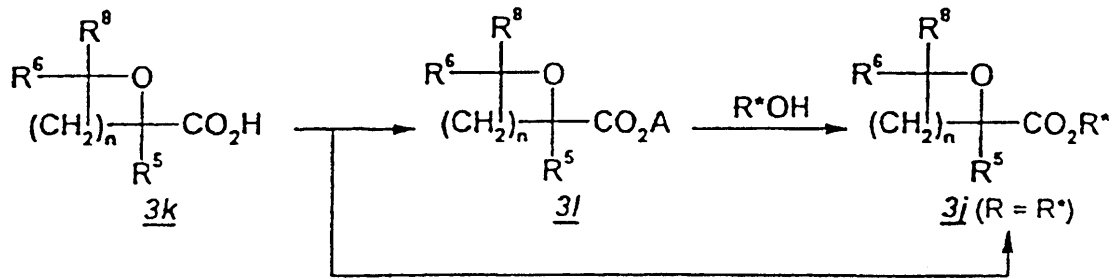
【0131】

セファロタキシンのヒンダード第二アルコール官能基を上記の3k型のオキサシクロアルカンカルボン酸(3f型のエチレン性第三(-ヒドロキシ酸からインシテューで形成されるものなど)でエステル化する反応は、別のキラルアルコールのエステル化に適用して、ラセミ混合物または3k型の酸の部分的に鏡像異性体濃度が高いものをジアステレオ異性体混合物に転換することもでき、これに非キラル分離法は総て適用可能である。上記の方法は、キラル第一または第二アミンのアミド化への改質なしに適用することもできる。

【0132】

従って、3k型のオキサシクロアルカンカルボン酸またはそれらのエチレン性の線状前駆体を R^*OH によって表されるキラルアルコールまたはアミド R^*R^*NH と反応させるときには(R^* は水素に置き換えることもできる)、物理化学的特性(例えば、NMR、融点、溶解度、クロマトグラフィー特性、酵素または微生物学的攻撃など)の異なる2種類の化学種が得られる。アルコールまたはアミドは、好ましくはヒンダードでなければならず、3k型の酸の第三カルボキシルを有する結合の部位にキラル中心を有するものでなければならぬ。アルコールは、例えばメントール、ボルネオール、パリノール、または好ましくはキニンであることができる。アミンは、例えばエフェドリンであることができ、更に一般的には任意の市販のキラルアルコールまたはアミドを用いることができる。

【化25】



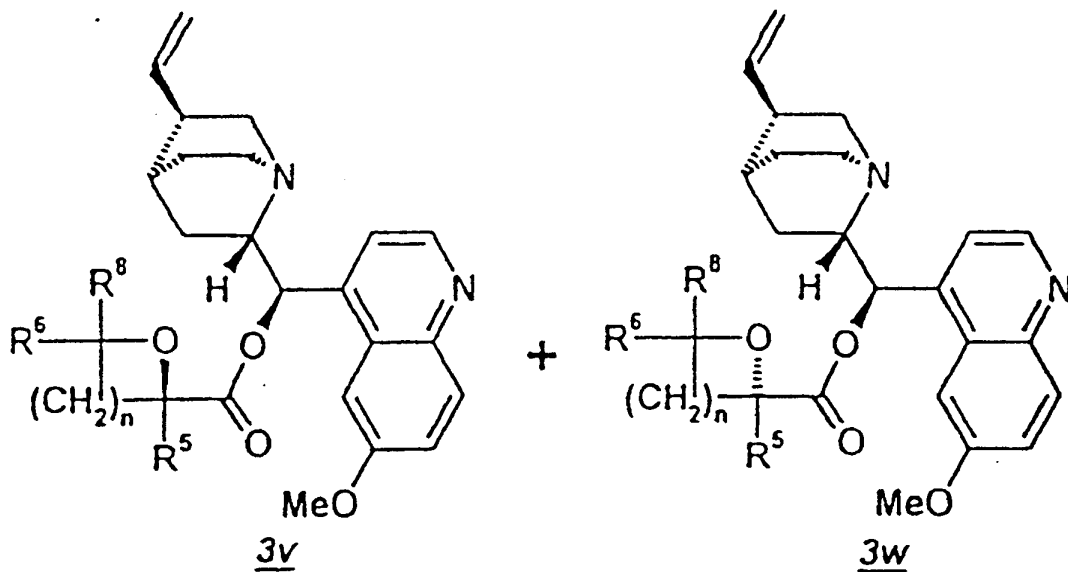
10

(式中、 n 、 R^5 、 R^6 、 R^8 および A は上記と同じ意味を有し、 R^* はキラルであることを除き R と同じ意味を有する。)

【0133】

一例としておよび本発明の普遍性を少しも損なうことなく、セファロタキシンと同様に立体障害を有する第二アルコール官能基を有するアルカロイドである()-キニンは、3k型のオキサシクロアルカンカルボン酸のラセミ混合物と反応して、2個の相当するエピマー-3v(但し、 $R^5 = CH_2CO_2Me$)および3w(但し、 $R^5 = CH_2CO_2Me$)の混合物を生成する。

【化26】



20

30

【0134】

キラル化合物との組合せによって得られたエピマーの二成分混合物は、例えば分別結晶、蒸留、向流液-液分配およびこれらの中間に高付加価値があるとすれば、任意のよく用いられる合成用クロマトグラフィー法、例えば正常相クロマトグラフィー、排除クロマトグラフィー、好ましくは逆相または正常グラフト相でのものによって分離することができる。これらの方法は相乗的であるため、有利に組み合わせるとジアステレオ異性体純度を向上させることができる。

40

【0135】

一例としておよび本発明の普遍性を少しも損なうことなく、上記例に引用した2個のエピマー-3v(但し、 $n = 3$; $R^6 = R^8 = Me$; $R^5 = CH_2CO_2Me$)および3w(但し、 $n = 3$; $R^6 = R^8 = Me$; $R^5 = CH_2CO_2Me$)の混合物は、オクタデシルシラン型のグラフト相およびメタノール/水の移動相を用いて容易かつ定量的収率で分離することができる。

【0136】

鏡像異性体的に純粋な形態の3k型のオキサシクロアルカン-カルボン酸の再生は、全加水分解に続いて適当に選択されたジアステレオ異性体(上記順序3j(3k)参照)の第一カ

50

ルボニルの選択的再メチル化、またはベンジル位に酸素を有するエステル化結合であるときには（例えば、上記キニンを参照）単純な水素化分解によって行うことができる。後者の種類の場合には、水素化分解の欠点は、高価な生成物に比較して段階が経済的であることによって大幅に相殺される。

【0137】

一例としておよび本発明の普遍性を少しも損なうことなく、(-) - キニン = (2 R) - アンヒドロハリングトネート 3v (但し、 $n = 3$; $R^6 = R^8 = Me$; $R^5 = CH_2CO_2Me$) は 3k 型の (2 R) - アンヒドロハリングトン酸および再循環することができないジヒドロデオキシキニンを生じたが、このアルカロイドのコストが低い点を考慮すれば、この欠点は小さなものである。また、3v の二重ケン化に続いて選択的再メチル化を行って、上記の 3k 型の (2 R) - アンヒドロハリングトン酸と全く同一の生成物を得た。

10

【0138】

非天然配置 (2 S) の鏡像異性体は、その (2 R) 鏡像異性体と同じ転換を行った後、例えば構造 - 活性の関連性研究の目的に利用することができる。

【0139】

これらの酸のエナンチオ特異的調製法の第一段階によれば、ラセミ混合物をキラル塩基性種を用いる塩の形成によって分割する。

【0140】

3k 型のオキサシクロアルカンカルボン酸のラセミ混合物 (3f 型のエチレン性第三 (- ヒドロキシ酸からインシテューで形成したものなど) は、キラルアミンを用いて有機溶媒と一緒に溶解することによって塩を形成することができる。 3k で形成したエステルおよびアミドを分離するための上記の方法のほとんど (例えば、クロマトグラフィー) は、形成した塩が一般に極めて結晶生成性であるので適用可能であるが、3k 型の酸を分割するため好ましく行われるのは分別結晶である。単独または混合物として用いられる溶媒は、好ましくは水と組み合わせてもよいまたは組み合わせてはならない極性有機溶媒とすることができ、例えばケトン、アルコールおよび低級エステルである。塩を形成するための反応は、好ましくは $0 \sim 100$ の温度で行われる。再結晶は、上記の溶媒の組合せを使用することによって溶媒力を精確に調製することができる混合物に塩を再溶解することによって、および当業者が実施する標準的手法に従って温度を変化させることによって行うことができる。ジアステレオ異性体の濃度増加が十分であると判断したならば、塩を例えば塩酸または硫酸のような希酸水溶液の存在下で分解する。再生した酸の鏡像異性体は、例えば低級エステルのような水不混和性の有機溶媒を用いて抽出することができる。

20

30

【0141】

一例としておよび本発明の普遍性を少しも損なうことなく、3k 型の (2 R または 2 S) - アンヒドロハリングトン酸のラセミ混合物は、例えば (-) - エフェドリンと接触させた後、酢酸エチル / メタノール混合物中で分別再結晶することによって分割することができる。

【0142】

次に、3k 型の 2 R - アンヒドロハリングトン酸は、精製した塩を 2 N 塩酸と接触させ、酸性水相を酢酸エチルで連続抽出することによって再生される。

40

【0143】

上記の 3k 型のオキサシクロアルカンカルボン酸に、合成用キラルクロマトグラフィーを施すことができる。

【0144】

最終生成物を HPLC によって精製し、医薬用の最終生成物を得る。

【0145】

天然物質の合成、半合成および単離の最新の方法の作業レベルにも拘わらず、先進国の医療当局によって発行された規定では、医薬物質中の不純物濃度が $1 / 10000$ (0 . 1 % m / m) より大きくなると患者にとって有害となる可能性があることが立証されている。

50

【0146】

医薬生成物を販売するための認可を目的とした薬学的記録を得るには、この閾値を超える総ての毒物学的に未知物質について、同定に続いて毒物学的研究が、更に組織的に求められる。

【0147】

更に、ジアステレオ異性体的に純粋であること（例えば、特殊な場合として、鏡像異性体的に純粋であること）は、治療において予想外の結果を生じることがあり、例えばキニン（上式を参照）は抗マラリア剤であるが、そのジアステレオ異性体の1つは心臓の抗細菌薬であることは周知のことである。

【0148】

本発明の主題を形成する物質の治療分野において、分子構造の僅かな変化（ここでは、意図的にではない）によって活性作用または副作用が10～100倍になることはよく見られる。

【0149】

この純度の水準を達成する方法の中では、工業用の高分解能クロマトグラフィーが好んで用いられ、その価格が高いことが問題になっているが、洗練された活性作用の付加価値が極めて高く、工程に与える健全さ、および使用者に提供する安全性と比較すると、ほとんど採るに足らないことである。

【0150】

一例としておよび本発明の普遍性を少しも損なうことなく、ホモ-ハリングトニン $4b$ （但し、 $n = 3$ ； $R^6 = R^8 = Me$ ； $R^5 = CH_2CO_2Me$ ；CTX- =セファロタキシル）

【化27】



(2'R) - ホモハリングトニン $4b$

(2'S) - エピホモハリングトニン

（式中、 R^6 、 R^8 、 R^5 、 n およびCTX-は上記で定義した通りである）

は、オクタデシルシラン型のグラフト逆相を固定相として、また適当に調整したメタノール/水混合物を移動相として用いる合成用逆相クロマトグラフィーによって、他の関連不純物と同時にそのエピマーから分離することができる。

【0151】

この方法により、関連不純物の和が0.5%未満であり、個々に採取されたこれらの不純物のいずれも0.1%を上回らない生成物が得られる。

【0152】

本発明は、下記式



[上記式中、

（「オメガ」）は鎖の末端残基の代表的基であり、-CO-はセファロタキサンに結合したエステル基のカルボニルであり、

基 -CO-は、

下記式

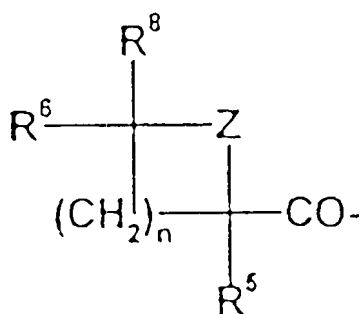
10

20

30

40

【化 2 8】



10

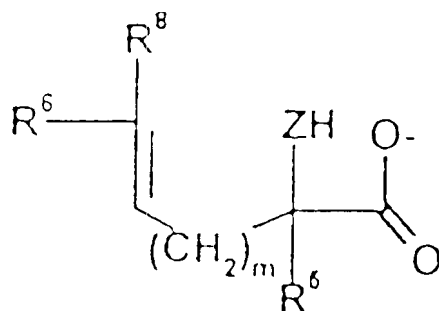
(上記式中、
 n は 0 ~ 8 であり、
 Z は酸素、窒素または硫黄ヘテロ原子であり、
 R⁵、R⁶ および R⁸ は、独立して
 水素、

飽和、不飽和または芳香族の線状または分岐状および/または環状の炭化水素基、特に
 アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘ
 テロシクロアルキルであって、上記基は(複数の)ヘテロ原子を含みまたは含まず、R⁶
 および R⁸ は 1 つの環に含まれていてもよく、

20

上記基の 1 個を有する酸素エーテルである)の置換ヘテロシクロアルカン、または
 下記式

【化 2 9】

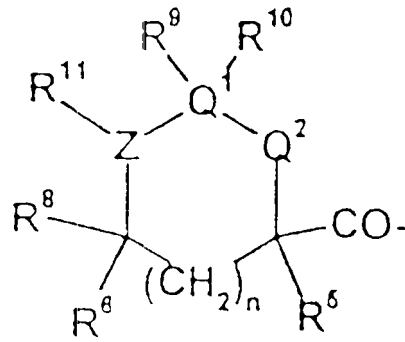


30

(上記式中、
 m は 1 ~ 8 であり、
 R⁵、R⁶ および R⁸ は上記で定義した通りである)の線状アルケン、または
 下記式

40

【化30】



10

(上記式中、

n、R⁵、R⁶およびR⁸は上記で定義した通りであり、
ZおよびQ²は、独立して酸素、窒素または硫黄ヘテロ原子であり、

Q¹は炭素、ケイ素またはリン原子であり、

R⁹およびR¹⁰は、独立して水素、アルコキシ、(複数の)ヘテロ原子を含むまたは含まない、飽和、不飽和または芳香族性の線状または分岐状および/または環状の炭化水素基、特にアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロアルキルであり、

20

R⁹および/またはR¹⁰は、ゼロであるかまたは一緒になってヘテロ原子を作成しおよび/または多重結合を作成することができ、但し、Q¹、R⁹およびR¹¹はゼロであって、それらを有する炭素の2個の原子の間に多重結合を作成することができ、

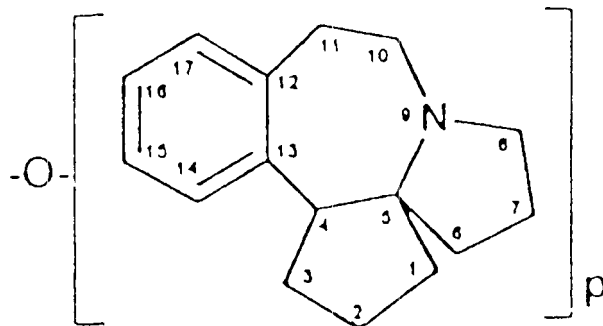
R¹¹は水素、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアルキルカルボニルである)

に相当し、

- O - C T Xは、下記式

【化31】

30



40

(上記式中、

pは1または2である)、

のセファロタキシン残基 その塩であり、

上記の2種類の基 - および - C T Xは、エステル結合 - C O - O - によって結合されている]

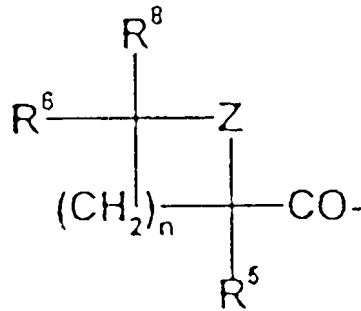
の側鎖を有するセファロタキサンおよび/またはその塩の製造法であって、

【0153】

一般式 - C O - O Hを有するカルボン酸またはその塩、または

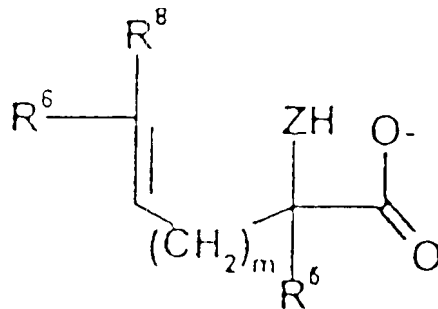
50

一般式 -CO-A を有する酸の活性化形態またはその塩であって、
 -CO が下記式【化32】



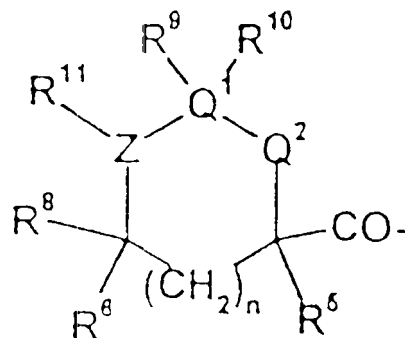
10

(式中、n、Z、R⁵、R⁶およびR⁸は上記で定義した通りである)、
 -CO が下記式【化33】



20

(式中、mは1～8であり、Z、R⁵、R⁶およびR⁸は、上記で定義した通りである)
 、
 -CO が下記式【化34】

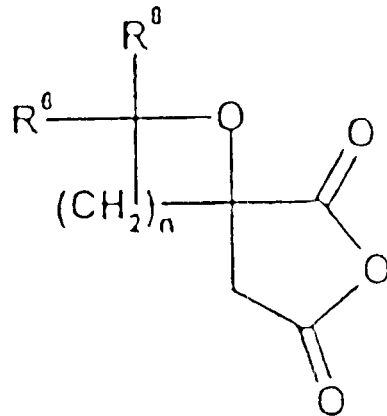


40

(式中、n、Z、Q¹、Q²、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、上記で定義した通りである)
 を有し、
 Aが、

50

下記式
【化 3 5】



10

(式中、 n 、 R^6 および R^8 は、上記で定義した通りである)
の環状無水物であり、

この反応はこのようにして形成された第一カルボキシルのメチル化によって完成されて
いるものを、

20

式 $H-O-CTX$ (式中、 CTX は上記で定義した通りである) のヒドロキシル基を有
するセファロタキサンまたはその塩、または

式 $M-O-CTX$ (式中、 CTX は上記で定義した通りであり、 M は金属である) の金
属アルコキシド、または

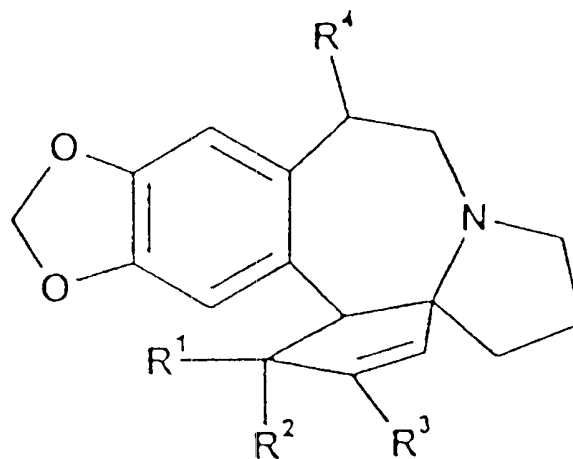
式 $Y-O-CTX$ (式中、 $-O-CTX$ は上記で定義した通りであり、 Y は、 Y と
 $O-CTX$ との間で開裂することによって酸素原子に陰電荷を与え、または $Y-O$ と
 CTX との間で開裂することによってカルボカチオンを与える脱離基である) のそのヒド
ロキシル基の活性化形態

と結合させ、1 または数個の反応添加剤が存在することができ、上記側鎖を有するセファ
ロタキサンおよび/またはその塩を形成する、方法に関する。

30

【0154】

最も好ましくは、 Z は酸素原子であり、セファロタキサン $H-O-CTX$ は下記式
【化 3 6】



40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、ヒドロキシル基またはアルコキ
シドである)

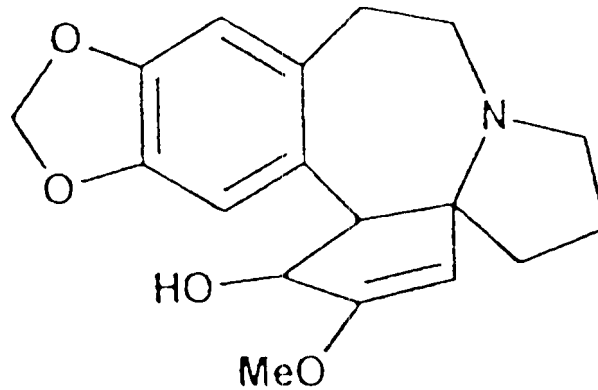
50

のセファロタキシン、またはその塩である。

【0155】

上記で定義したセファロタキサンはセファロタキシンまたはその塩であり、但し、 R^1 はヒドロキシルであり、 R^2 はメトキシであり、 R^3 および R^4 は水素である。

【化37】



10

【0156】

R^5 は、好ましくは水素または $-CH_2-CO-O-Me$ である。

20

【0157】

基 $-CO$ は、好ましくは $n = 1 \sim 4$ であり、 R^6 および R^8 がメチルであるものである。

【0158】

基 $-CO$ は、 $n = 1$ または 2 であり、 R^6 がフェニルであり、 R^8 が水素であるものである。

【0159】

R^5 が $-CH_2-CO-O-Me$ であり、 $R^1 = OH$ 、 $R^2 = OMe$ 、 $R^3 = R^4 = H$ であるとき、セファロタキサンは好ましくは $n = 0$ であり、 Z が窒素原子であり、 R^8 が水素であるものである。

30

【0160】

A は、基 $-CO-O-$ (式中、 \quad は上記で定義した通りである) またはハロゲン化物であることができる。

【0161】

A は、 $-CO-A$ のカルボニル基と置換基 A との間の結合を開裂させ、 $-CO^+$ および A^- を提供する能力を有する化合物 $-CO-A$ の基であることもできる。

【0162】

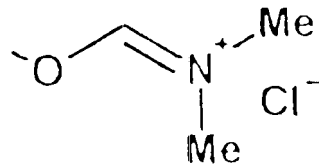
更に、A は、置換基

式 $MeO-CO-O-$ のメトキシホルミルオキシ、
 式 $CF_3-CO-O-$ のトリフルオロアセチルオキシ、
 式 RSO_3- のアルキルスルホンオキシ、
 式 $(RO)_2PO-$ のホスホキシ、
 式 $ROP(Cl)O-$ のハロホスホキシ、
 式 R_3SiO- のトリアルキルシリルオキシ、
 (式中、R はアルキルである)

式

40

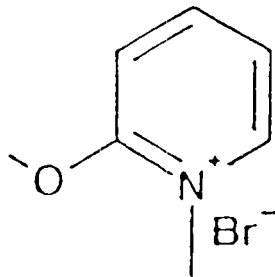
【化 3 8】



10

のジメチル - ホルムアミジニウムクロリド、または式

【化 3 9】



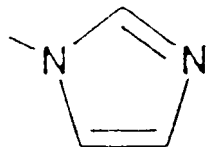
20

のアシルオキシ - ピリジニウムブロミドから選択される基である。

【0 1 6 3】

基 A は、2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルオキシ、または下記式

【化 4 0】



30

に相当する基であってもよい。

40

【0 1 6 4】

A がカルボニル - ジイミダゾールであり、A が 2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルオキシである場合には、式 $-CO-A$ の試薬は、アルコキシドのような強塩基の存在下にて上記で定義した酸 $-CO-OH$ を 2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルオキシカルボニル - ジイミダゾールと接触させることによって得られる。

【0 1 6 5】

カルボジイミド法によれば、カップリング添加剤は、置換カルボジイミドおよび/または例えば第三アミンのような塩基性添加剤である。

【0 1 6 6】

例えば、置換カルボジイミドは、シクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1, 3 -

50

ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチル - カルボジイミドの塩酸塩から選択される。

【0167】

式 M - O - CTX (式中、M および CTX は、請求項 1 で定義した通りである) に相当するセファロタキシンアルコキシドは、式 H - O - CTX のセファロタキシンを、金属自身、アミド、金属水素化物、またはアルキル - 金属と接触させることによって得ることができる。

【0168】

M は、リチウム、カリウムまたはナトリウムのようなアルカリ金属であることができる。

10

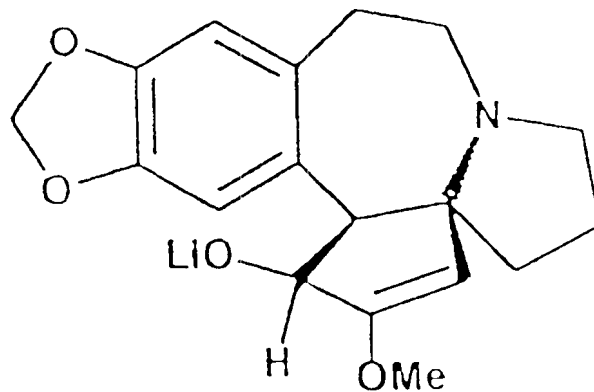
【0169】

本発明の目的は、

【0170】

下記式

【化41】



20

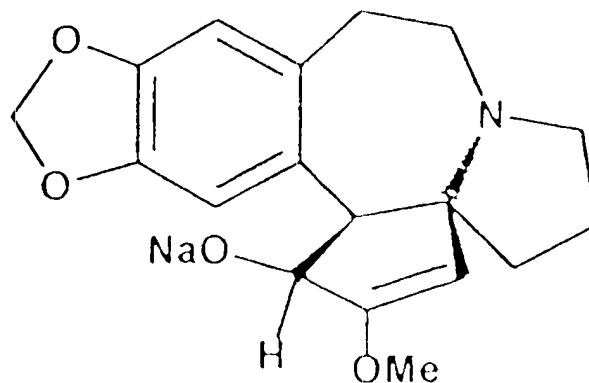
30

に相当するセファロタキシンのリチウムアルコキシド、

【0171】

下記式

【化42】



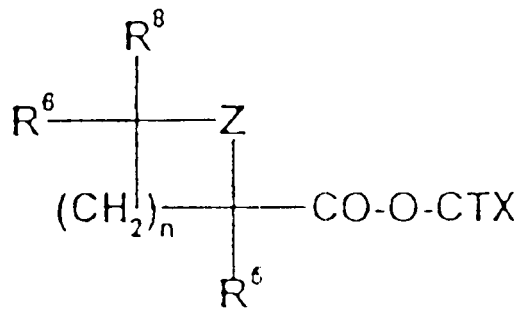
40

に相当するセファロタキシンのナトリウムアルコキシド、

【0172】

下記式

【化43】



10

(上記式中、

n は 0 ~ 8 であり、

Z は酸素、窒素または硫黄ヘテロ原子であり、

R^5 、 R^6 および R^8 は、独立して

水素、

飽和、不飽和または芳香族の線状または分岐状および/または環状の炭化水素基、特にアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロアルキルであって、上記基は(複数の)ヘテロ原子を含みまたは含まず、

20

上記基の1個を有する酸素エーテルであり、

CTX は、上記で定義した通りである)に相当する側鎖を有するセファロタキサンであって、

【0173】

Z が酸素原子であり、かつ

1°) $n = 2$ または 3、同時に $R^6 = R^8 =$ メチルおよび $R^5 = OMe$ または ヒドロキシル、

2°) $n = 2$ 、同時に $R^6 = R^8 =$ メチルおよび $R^5 = OMe$ または ヒドロキシル、

3°) R^8 がメチルでありかつ R^5 が基 $-CH_2CO_2CH_3$ であるとき、 $n = 3$ 、

30

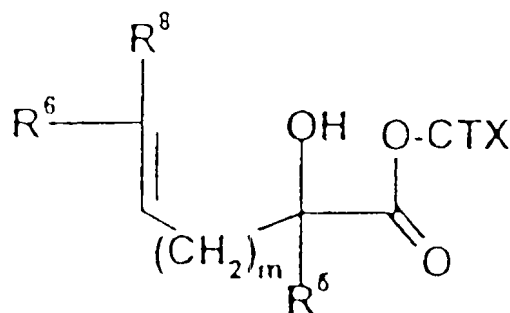
同時に R^6 がヒドロキシル

である化合物を除く、セファロタキシン、および/またはその塩、

【0174】

下記式

【化44】



40

(上記式中、

m 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および CTX は上記で定義した通りである)に相当し、

50

$m = 2$ 、 $R^5 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $R^6 = R^8 = \text{メチル}$ であり、かつCTXが上記で定義した通りである化合物を除く、側鎖を有するセファロタキサン、および/またはその塩、

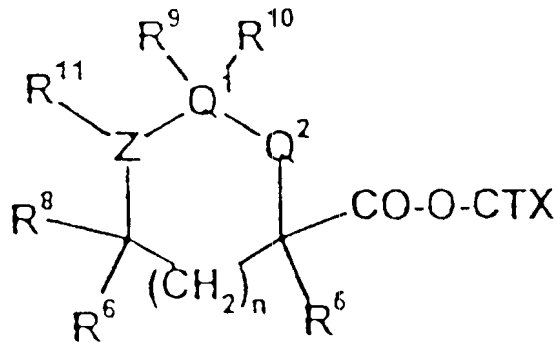
【0175】

R^5 は、好ましくは基 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ であり、

【0176】

下記式

【化45】



10

20

(上記式中、

n 、 Z 、 Q^1 、 Q^2 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、およびCTXは上記で定義した通りである)

に相当する、側鎖を有するセファロタキサン、および/またはその塩、

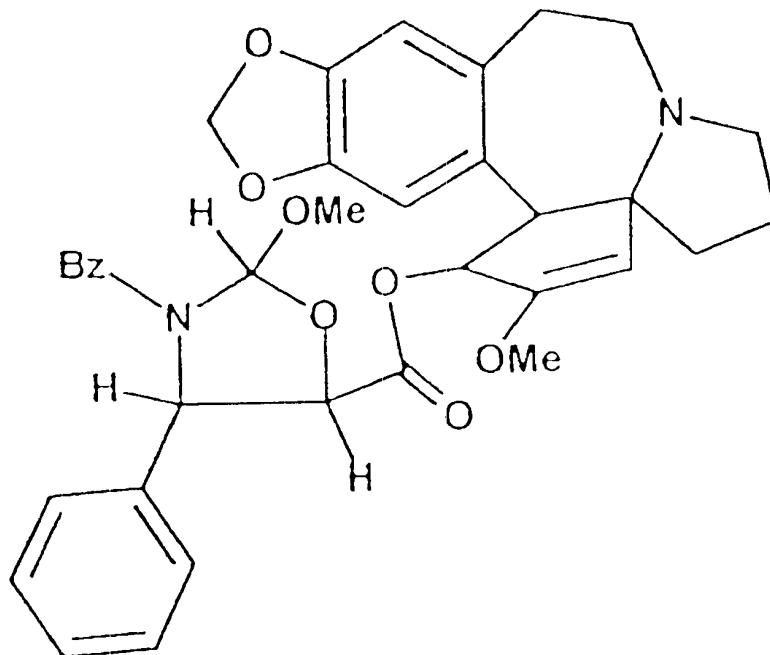
【0177】

好ましくは、 Q^2 は酸素原子であり、および/またはZは窒素原子であり、および $n = 0$ である、セファロタキサン、

【0178】

下記式

【化46】



30

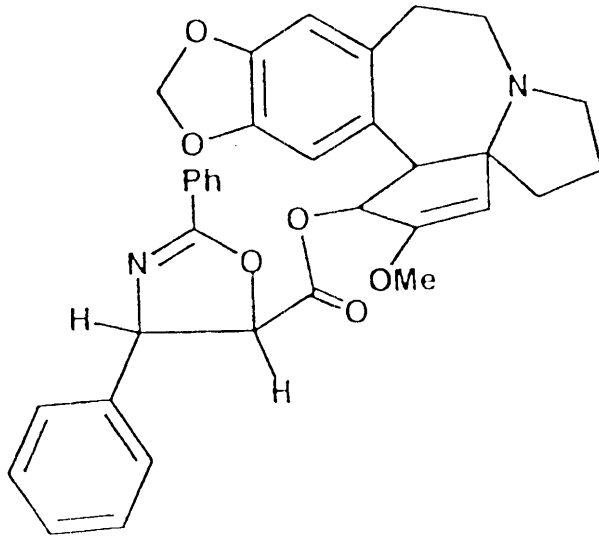
40

に相当する、側鎖を有するセファロタキサン、

【0179】

50

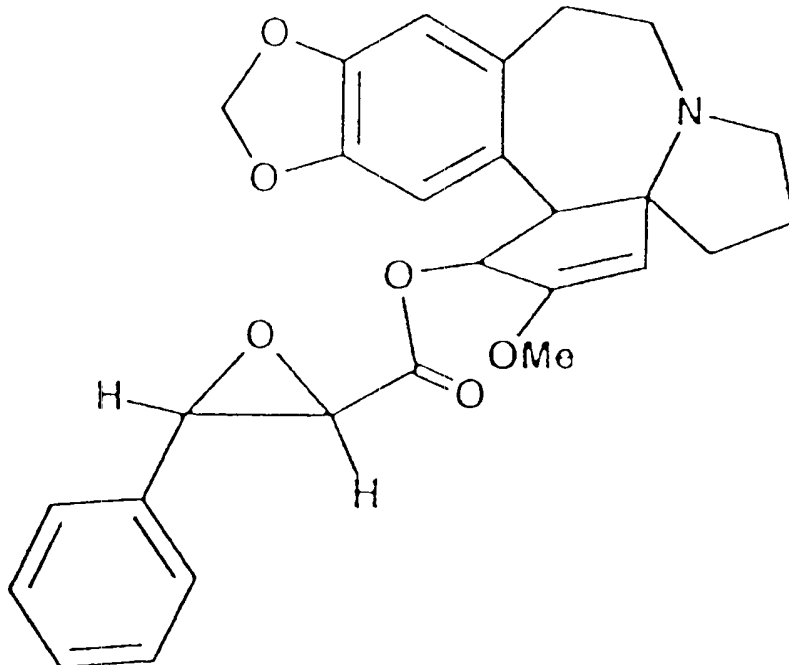
下記式
【化47】



10

に相当する、側鎖を有するセファロタキサン、
【0180】
下記式
【化48】

20



30

40

に相当する、側鎖を有するセファロタキサン
のような新規化合物の調製でもある。

【0181】

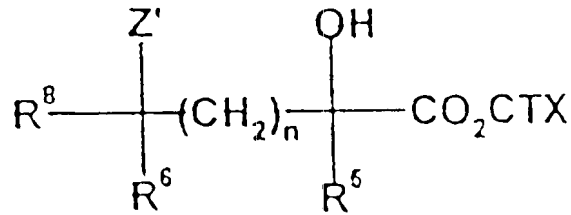
側鎖を有するセファロタキサンおよび/またはその塩の環状側鎖が下記式

は慎重な加溶媒分解によって開環し、

【 0 1 8 4 】

更に、下記式

【 化 5 2 】



10

(式中、 n 、 CTX 、 R^5 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りであり、

Z は、

ハロゲンであるか、または水素または請求項1で定義したような基 R^{11} を有するヘテロ原子であるか、または

水素、炭化水素基であって、(複数の)ヘテロ原子を有しまたは有さない、飽和、不飽和または芳香族性の線状、分岐状および/または環状の上記基、特にアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロシクロアルキル

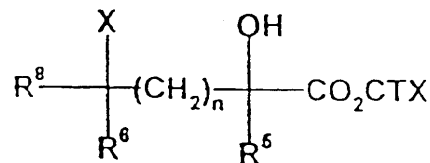
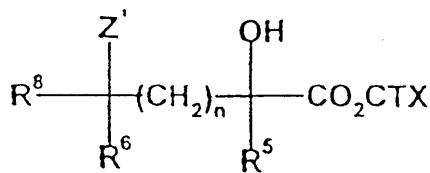
20

である)の開環した側鎖を有するセファロタキサンを提供する。

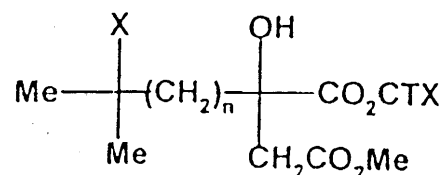
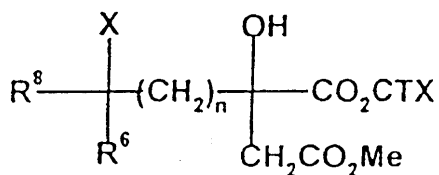
【 0 1 8 5 】

例えば、下記式

【 化 5 3 】



30



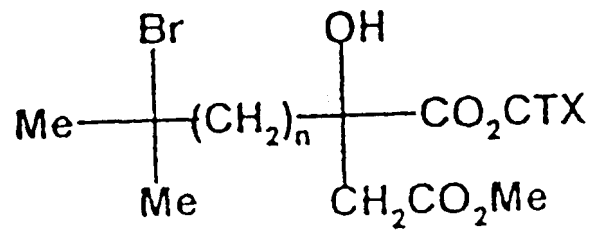
(式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 Z 、 X および CTX は上記で定義した通りである)のセファロタキシンエステル；

40

【 0 1 8 6 】

プロモデオキシハリングトニン($n = 2$)、およびプロモデオキシハリングトニン($n = 3$)

【化54】



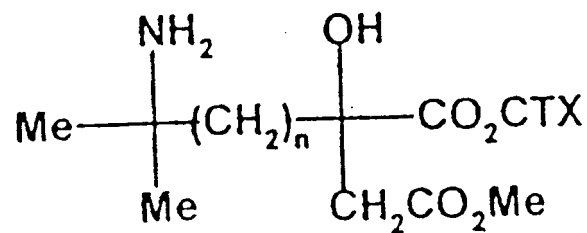
(式中、CTXは上記で定義した通りである。)

10

【0187】

アミノデオキシハリングトニン ($n = 2$)、およびアミノデオキシホモハリングトニン ($n = 3$)

【化55】



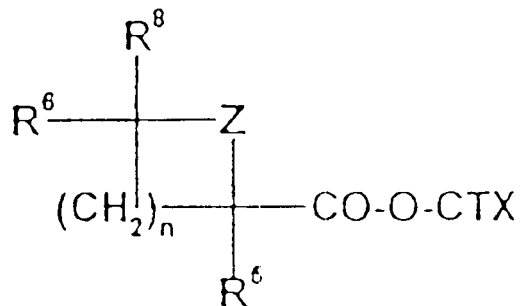
20

(式中、CTXは上記で定義した通りである。)

【0188】

更に、セファロタキサンおよび/またはその塩の環状側鎖が、下記式

【化56】



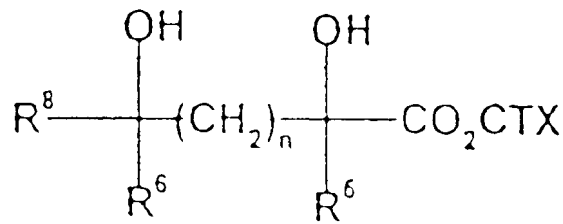
30

(式中、 n 、 R^8 、 R^6 、 R^5 、CTXおよびZは上記で定義した通りである)の側鎖を有するとき、

40

上記鎖をハロゲン化溶媒、好ましくはジクロロメタン中で臭化水素酸を酢酸に溶解したもので処理した後、インシチューでの加水分解によって開環し、中間体を単離することなく、下記式

【化57】

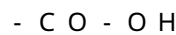


10

(式中、 n 、 CTX 、 R^5 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りである)の側鎖を有するセファロタキサンを提供する。

【0189】

酸が下記式



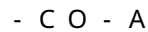
(式中、基は上記で定義した通りである)

に相当し、

式(+) $- \text{CO} - \text{OH}$ および(-) $- \text{CO} - \text{OH}$ の化合物であって、例えば(+) $- \text{CO} - \text{OH}$ が右旋性鏡像異性体を表し、(-) $- \text{CO} - \text{OH}$ が左旋性鏡像異性体を表すものを含むラセミ混合物と同等な上式を、

20

a) 上記ラセミ混合物、または上記で定義した通りである式



の活性化形態の1つであって、

上記のラセミ混合物または上記の活性化形態は、それぞれ

式($- \text{CO} - \text{O}$)⁻に相当するアニオン、または

式($- \text{CO}$)⁺に相当するカチオン

を生成するものを、キラル体(chiral entity)の純粋な鏡像異性形態と接触させ、* (星印付きデルタ)の記号で表される上記の「分割剤」は、

共有結合による安定な組合せ、または

30

水素結合によるまたは疎水性相互作用による容易に逆転可能な不安定な組合せ、または

静電的相互作用による中間的不安定性の組合せ

を形成する能力を有し、

$- \text{CO} - \text{O} -$ * および $- \text{CO} -$ * のジアステレオマー混合物を提供し、

【0190】

b) 2個のジアステレオマーまたは2個の複合体化合物の混合物、または更に一般的には次いで得られた物理的および/または化学的に異なる2種類の新規なものを物理的に分離し、

【0191】

40

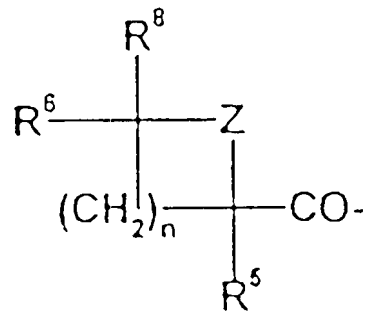
c) 一般式 * $- \text{CO} - \text{OH}$ (式中、* (「星付きオメガ」)は下記式(+) $- \text{CO} - \text{OH}$ および(-) $- \text{CO} - \text{OH}$ (上記で定義した通りである)に相当する一方または他方の純粋な鏡像異性形態における同一キラル基の包括的記号を表す)の鏡像異性体の1個ずつを再生し、最終的に分離することによって得た。

【0192】

好ましくは、 $- \text{CO} -$ は、

下記式

【化58】



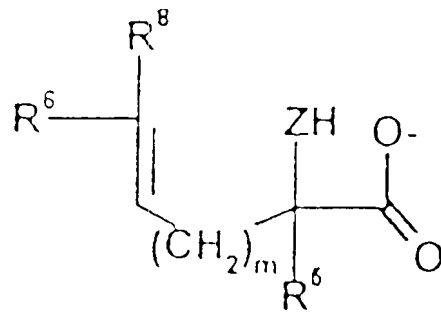
10

(式中、 n 、 Z 、 R^6 、 R^8 および R^5 は上記で定義した通りである)
に相当する基であるか、または

【0193】

下記式

【化59】



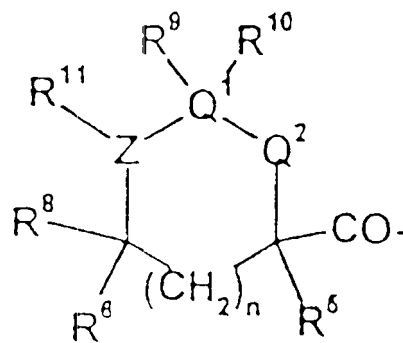
20

(式中、 m 、 Z 、 R^6 、 R^8 および R^5 は上記で定義した通りである)
に相当する基であるか、または

【0194】

下記式

【化60】



40

(式中、 n 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 Z 、 Q^2 、 Q^1 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は上記で定義した通りである)

50

に相当する基である。

【0195】

安定な組合せは、 および * のような下記式 $-CO-O-*$ (但し、 および * は上記で定義した通りである) のエステルによって表され、この安定な組合せは、本発明の方法によって、酸を * のような式 $HO-*$ (但し、 * は上記で定義した通りである) に相当するキラルアルコールと接触させることによって得られる。

【0196】

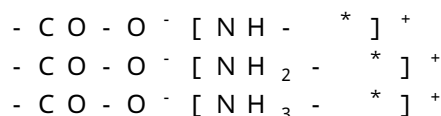
安定な組合せは、 および * のような式 $-CO-NH-*$ または $-CO-N-*$ (但し、 および * は上記で定義した通りである) のいずれかに相当するアミドによって表され、この安定な組合せは、酸を本発明の方法によって * のような式 H_2N-* または $NN=*$ (但し、 * は上記で定義した通りである) に相当する第一または第二キラルアミンと接触させることによって得られる。

【0197】

安定な組合せが、 および * のような下記式 $-CO-S-*$ (但し、 および * は上記で定義した通りである) のチオエステルによって表され、この安定な組合せが、酸を本発明の方法によって、 * のような式 $HS-*$ (但し、 * は上記で定義した通りである) に相当するキラルチオールと接触させることによって得られる。

【0198】

最後に、イオン性の組合せは、酸を、下記の3種類の式



(式中、 および * は上記で定義した通りである) のいずれかに相当するキラルアミンと接触させることによって調製された塩によって表すことができる。

【0199】

不安定な結合に基づいた組合せを、キラル固定相を用いるクロマトグラフィーの形態で利用する。

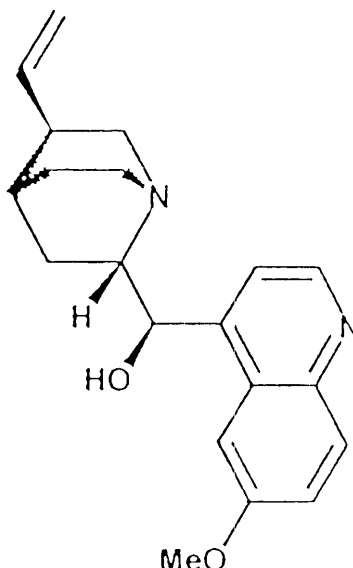
【0200】

結晶格子内の原子間または分子間の不安定な結合に基づいた組合せを、キラル前駆体によって開始される分別結晶の形態で利用する。

【0201】

キラルアルコール $HO-*$ は、下記式

【化61】



10

20

30

40

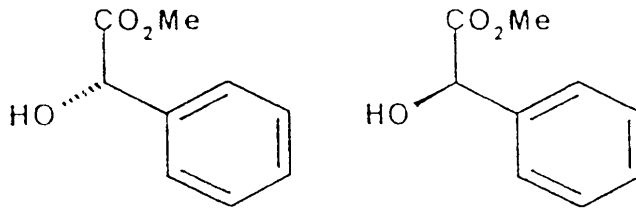
50

に相当する (-) - キニンであるか、または

【 0 2 0 2 】

下記式

【 化 6 2 】



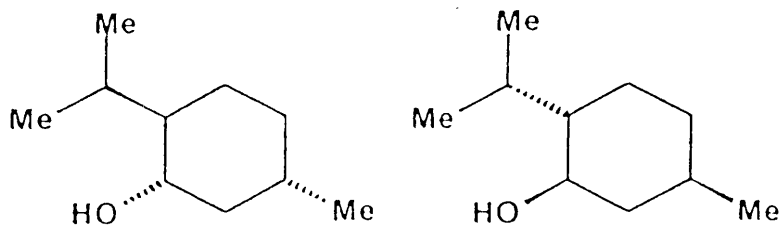
10

に相当する (-) - または (+) - マンデル酸メチルであるか、または

【 0 2 0 3 】

下記式

【 化 6 3 】



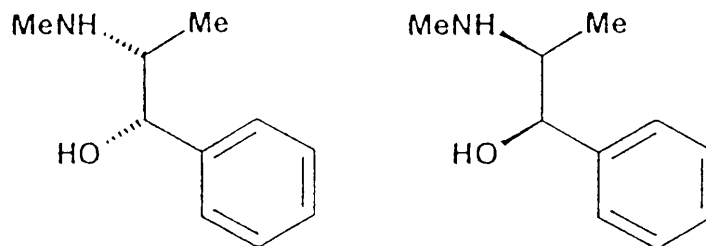
20

に相当する (-) - または (+) - メントールである。

【 0 2 0 4 】

キラルアミン $H_2N - *$ は、下記式

【 化 6 4 】



30

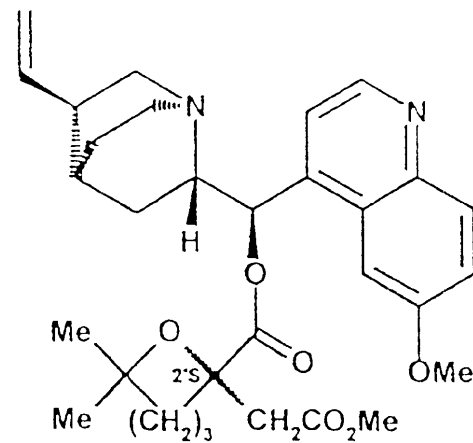
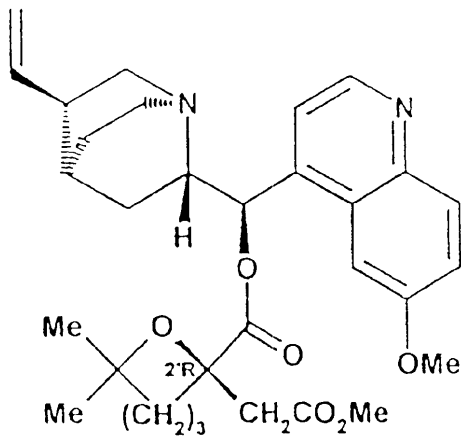
に相当する (-) - または (+) - エフェドリンである。

【 0 2 0 5 】

本発明は、2種類の下記式

40

【化65】



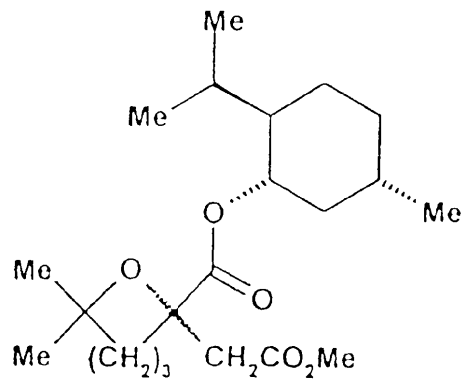
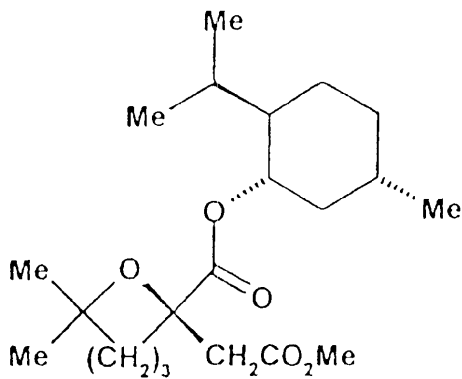
10

にそれぞれ相当する (-) - キニジル = (2 R) - (-) - アンヒドロ - ホモハリングトネートおよび (-) - キニジル = (2 S) - (-) - アンヒドロ - ホモハリングトネート、

【0206】

2種類の下記式

【化66】



10

20

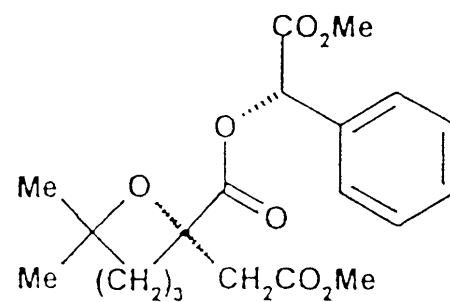
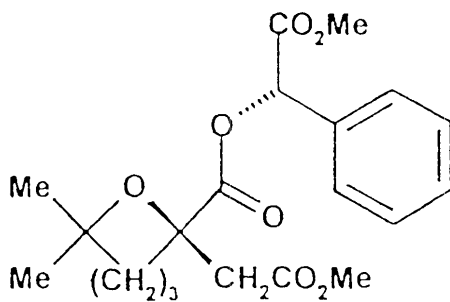
30

にそれぞれ相当する (-) - メンチル = (2 R) - (-) - アンヒドロ - ホモハリングトネートおよび (-) - メンチル = (2 S) - (-) - アンヒドロ - ホモハリングトネート、

【0207】

2種類の下記式

【化67】



40

にそれぞれ相当する (-) - メチルマンデルル = (2 R) - (-) - アンヒドロ - ホモハリングトネートおよび (-) - メチルマンデルル = (2 S) - (-) - アンヒドロ -

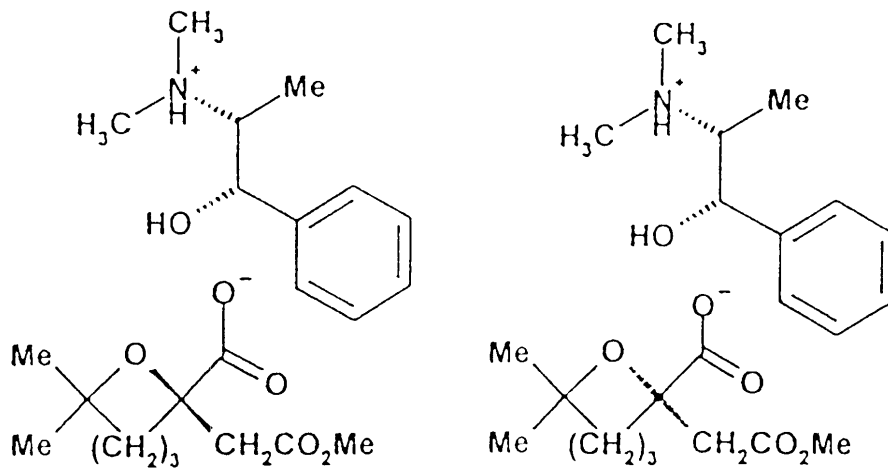
50

ホモハリングトネート、

【0208】

2種類の下記式

【化68】



10

にそれぞれ相当する(-) - エフェドリニウム = (2 R) - (-) - アンヒドロ - ホモ
ハリングトネートおよび(-) - エフェドリニウム = (2 S) - (-) - アンヒドロ -
ホモハリングトネート

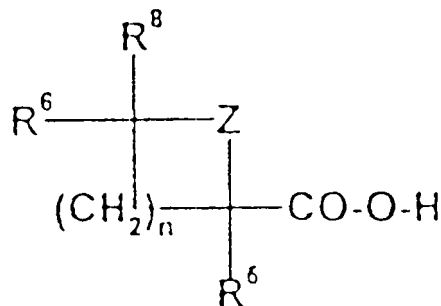
20

に関する。

【0209】

本発明の方法によれば、カルボン酸が、下記式

【化69】



30

(式中、n、Z、R⁵、R⁶およびR⁸は上記で定義した通りである)

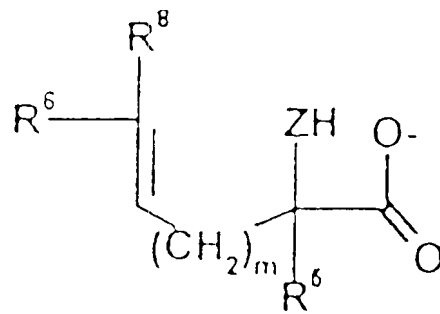
に相当する第三ヘテロシクロアルカンカルボン酸であり、上記酸は、究極的には環化添加
剤および/または脱水剤の存在下で非プロトン性またはプロトン性溶媒中で処理すること
によって得られ、上記処理は、究極的には形成された水を物理的に担持することによって
支持されるとき、または

40

【0210】

下記式

【化70】



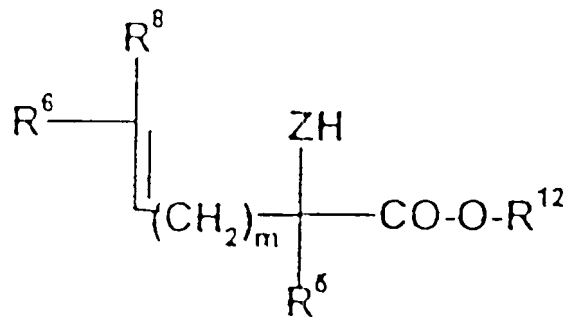
10

(式中、 m 、 Z 、 R^5 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りである)
に相当する開環した第三エチレン酸であるとき、または

【0211】

下記式

【化71】



20

(式中、 m は1～8であり、 Z 、 R^5 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りであり、 R^{12} は上記で定義した通りの基CTXではなく、 R^5 および/または酸の保護基および/またはキラル基である)

30

に相当する開環した第三エチレン酸であるとき、

R^{12} を後で、ケン化により、または水素化分解により、または更に一般的には酸の保護基を除去するための当該技術分野で通常の方法によって除去する。

【0212】

環化添加剤の非存在下では、環化反応は加熱によって行う。

【0213】

好ましくは、環化添加剤は、固定形態で含まれているスルホン酸またはギ酸のようなプロトン酸または非プロトン酸である。

40

【0214】

上記酸の調製段階において、 Z は酸素原子である。

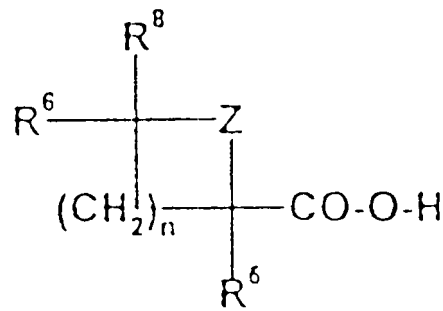
【0215】

本発明の目的は、下記の新規化合物

【0216】

下記式

【化72】



10

(式中、 n 、 Z 、 R^5 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りであり、 R^5 は水素ではない)に相当し、

【0217】

Z が酸素原子であり、かつ

- 1°) $n = 0$ 、および R^5 は基 $-CH_2CO_2H$ または $-CH_2CO_2CH_3$ ではない、
- 2°) $n = 0$ 、および R^5 は基 $-CH_2CO_2H$ または $-CH_2CO_2CH_3$ であり、 $R^6 = R^8 =$ メチルまたは基 $-CH_2CO_2H$ または $-CH_2CO_2CH_3$ 、
- 3°) $n = 2$ 、同時に $R^6 = R^8 =$ メチルおよび $R^5 = OMe$ またはヒドロキシル、
- 4°) $n = 2$ 、同時に $R^6 = R^8 =$ メチルおよび $R^5 =$ 基 $-CH_2CO_2H$ または $-CH_2CO_2CH_3$ 、またはメチル、
- 5°) $n = 3$ 、同時に R^6 がヒドロキシル、および $R^8 =$ メチルおよび $R^5 =$ 基 $-CH_2CO_2CH_3$ 、
- 6°) $n = 3$ 、同時に $R^6 = R^8 =$ メチルおよび $R^5 = OH$ またはメチルまたはエチルである化合物を除く、

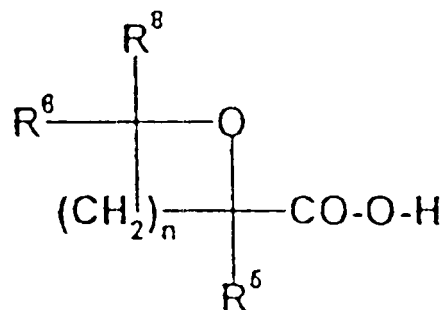
20

第三ヘテロシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0218】

下記式

【化73】



40

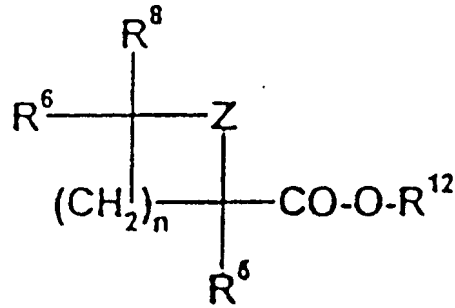
(式中、 n は0~8であり、 R^5 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りであるが、同時に水素とはならない)に相当する、

第三オキサシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのものであり、上記で定義した例外項目1~6に相当する化合物を除くもの、

【0219】

下記式

【化74】



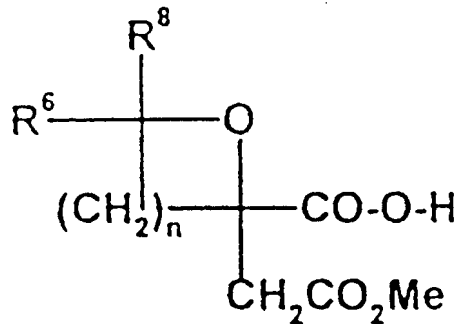
10

(式中、nは0～8であり、Z、R⁵、R⁶およびR⁸は上記で定義した通りであるが、R⁵は水素ではなく、R¹²は上記で定義した基CTXではない)に相当する、第三ヘテロシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのものであり、Zが酸素原子でありかつ上記で定義した例外項目1～6に相当する化合物を除くもの、

【0220】

下記式

【化75】



20

(式中、nは0～8であり、R⁶およびR⁸は上記で定義した通りである)に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルであって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのものであり、

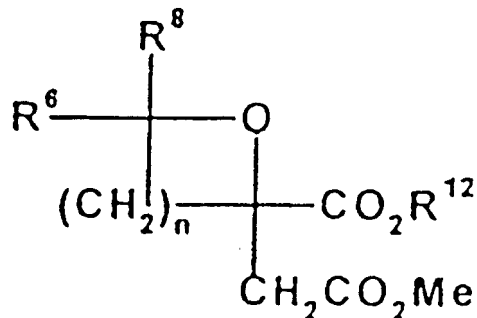
30

上記で定義した例外項目1～6に相当する化合物を除くもの、

【0221】

下記式

【化76】



40

(式中、nは0～8であり、R⁶およびR⁸は上記で定義した通りであり、R¹²は上記で定義したCTXとは異なる炭化水素基である)に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルであって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのものであり、

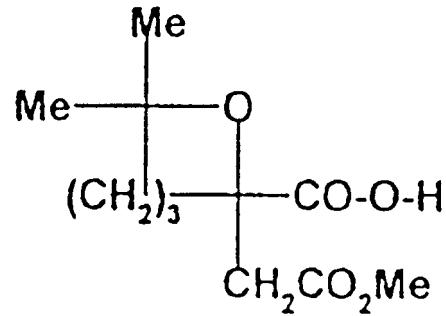
上記で定義した例外項目1～6に相当する化合物を除くもの、

50

【 0 2 2 2 】

下記式

【 化 7 7 】



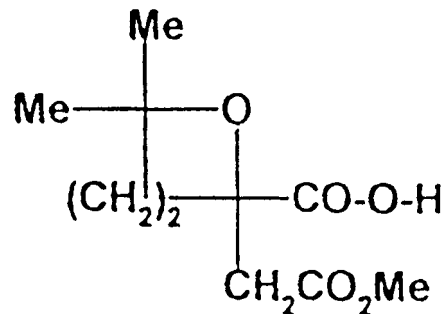
10

に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルまたはアンヒドロハリ
ングトン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセ
ミ混合物または可変組成物でのもの、

【 0 2 2 3 】

下記式

【 化 7 8 】



20

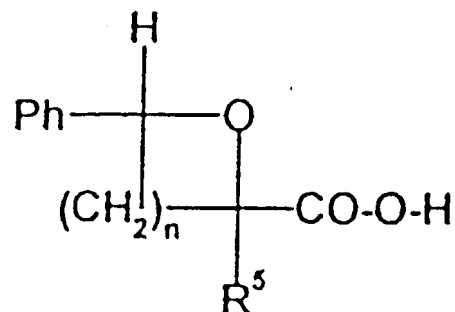
に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルまたはアンヒドロ - ハリ
ングトン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラ
セミ混合物または可変組成物でのもの、

30

【 0 2 2 4 】

下記式

【 化 7 9 】



40

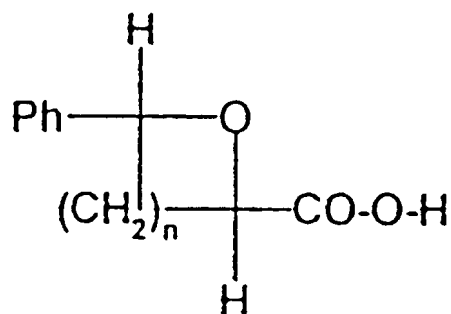
(式中、 n および R^5 は上記で定義した通りである)に相当する、第三オキサシクロアル
カンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、また
はラセミ混合物または可変組成物でのものであり、

上記で定義した例外項目 1 ~ 6 に相当する化合物を除くもの、

【 0 2 2 5 】

下記式

【化 8 0】



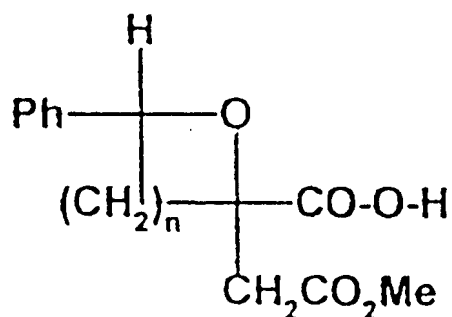
10

(式中、nは1～8である)に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0226】

下記式

【化 8 1】



20

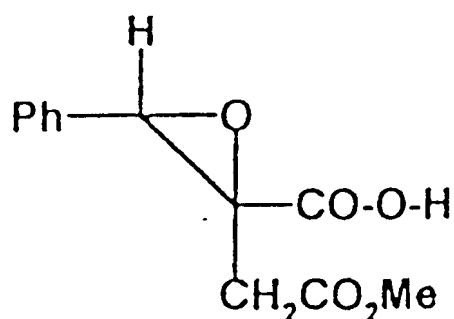
(式中、nは0～8である)に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0227】

下記式

30

【化 8 2】



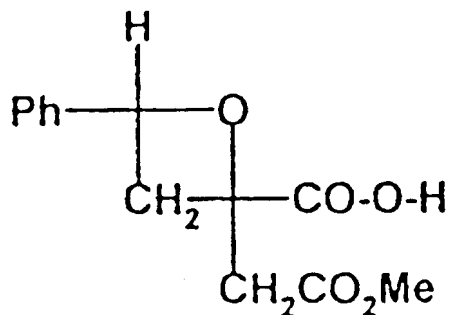
40

に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸またはオキサンヒドロネオハリントン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0228】

下記式

【化 8 3】



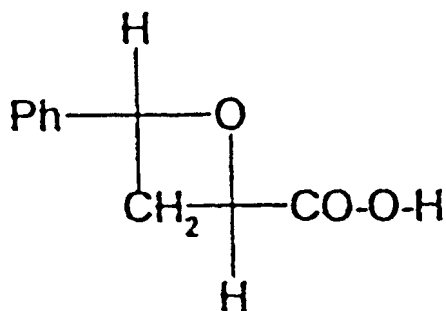
10

に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸またはオキサンヒドロネオハリングトン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0229】

下記式

【化 8 4】



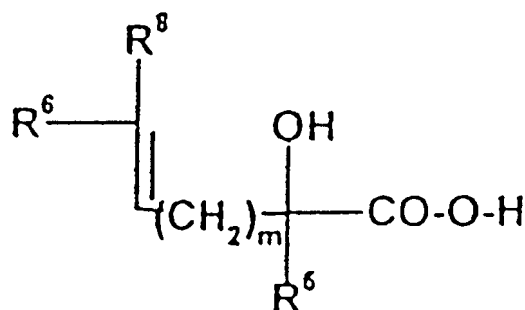
20

に相当する第三オキサシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0230】

下記式

【化 8 5】



40

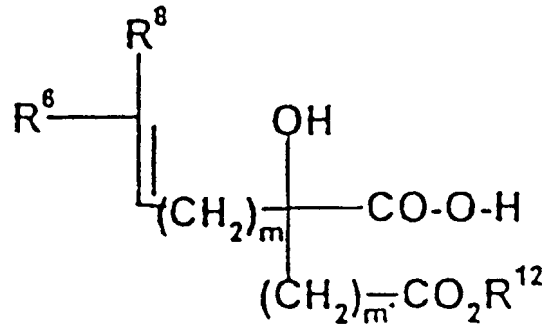
(式中、 m は1～8であり、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りであるが、同時に水素ではなく、かつ R^5 は水素またはヘテロ原子ではない)

に相当する、第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0231】

下記式

【化86】



10

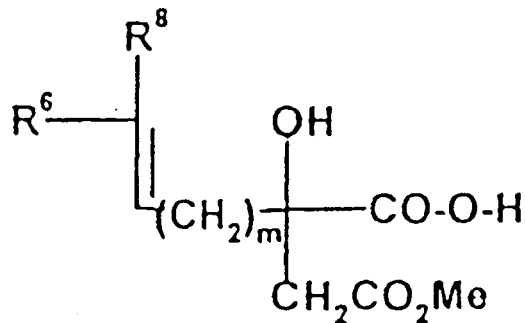
(式中、 m 、 R^6 、 R^8 および R^{12} は上記で定義した通りであり、 m は1~8である)

に相当する、第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを含み、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0232】

下記式

【化87】



20

(式中、 m は1~8であり、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りであるが、水素ではない)

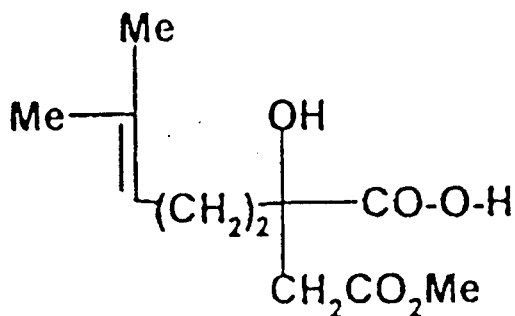
30

に相当する、第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを含み、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0233】

下記式

【化88】



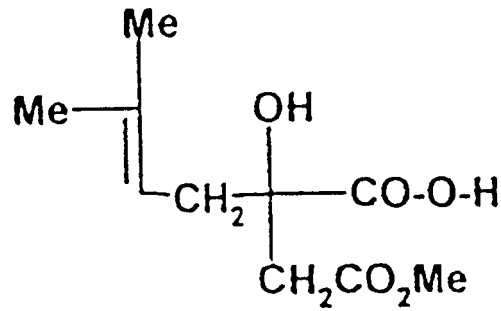
40

に相当する第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0234】

下記式

【化89】



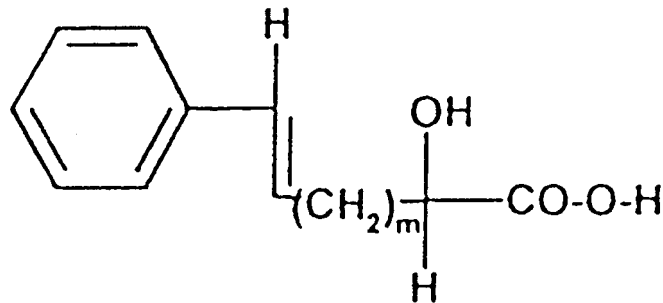
10

に相当する第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0235】

下記式

【化90】



20

(式中、mは1～8であり、好ましくはm=1である)

に相当する第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物でのもの、

【0236】

一般式 $-CO-O-CO-$ (式中、 --- は上記で定義した通りである) を有する、酸の無水物、

30

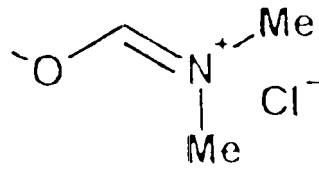
【0237】

一般式 $-CO-A$ (式中、Aは下記の置換基
 式 $MeOCOO-$ のメトキシホルミルオキシ、
 式 CF_3COO- のトリフルオロアセチルオキシ、
 式 RSO_3- のアルキルスルホンオキシ、
 式 $(RO)_2PO-$ のホスホキシ、
 式 $ROP(Cl)O-$ のハロホスホキシ、
 式 R_3SiO- のトリアルキルシリルオキシ、
 (式中、Rはアルキルである)

式

40

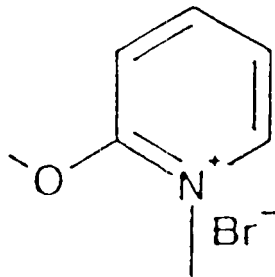
【化 9 1】



10

のジメチル - ホルムアミジニウムクロリド、
式

【化 9 2】



20

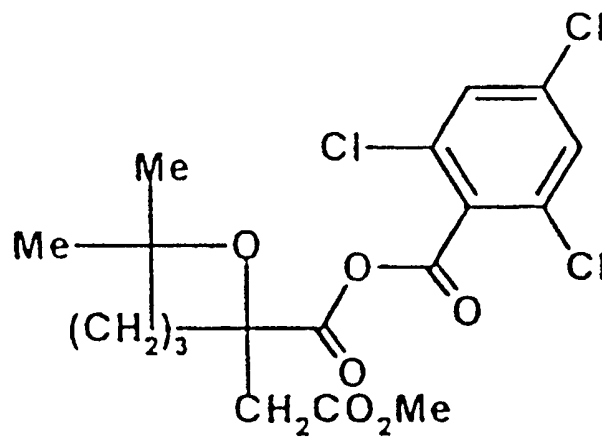
のアシルオキシ - ピリジニウムブロミド、および
2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルオキシ
から選択される基である) の酸の混合無水物、

【0 2 3 8】

下記式

【化 9 3】

30



40

に相当する、混合無水物、

【0 2 3 9】

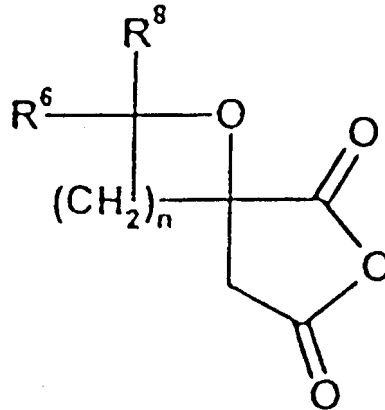
一般式 $-CO-X$ (式中、 X はハロゲンである) に相当する、上記で定義した酸塩化物、

【0 2 4 0】

一般式

50

【化94】



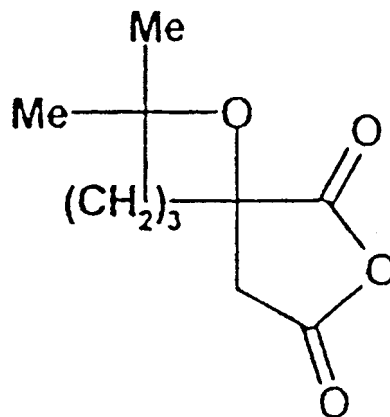
10

(式中、 n 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りである)
に相当する、環状無水物、

【0241】

一般式

【化95】



20

に相当する、環状無水物
の製造でもある。

【0242】

本発明による方法において、側鎖を有するセファロタキサンを、疎水性逆相様固定相、および酸およびアルカリまたはアンモニウム塩、および1～数個の添加剤様のシラノール効果の減衰剤で調製したpH 2～4.5に調整した溶液のような有機溶媒を含まない移動相を用いるクロマトグラフィーによって塩のように精製し、このセファロタキシン塩を、鉍酸から塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩の形態で、または有機酸から酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩または乳酸塩の形態で生成させた。

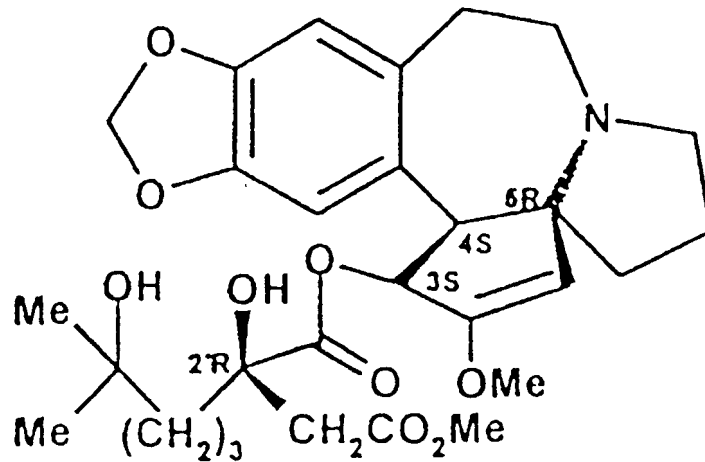
30

40

【0243】

本発明による方法において、側鎖を有するセファロタキサンを、下記式

【化96】



10

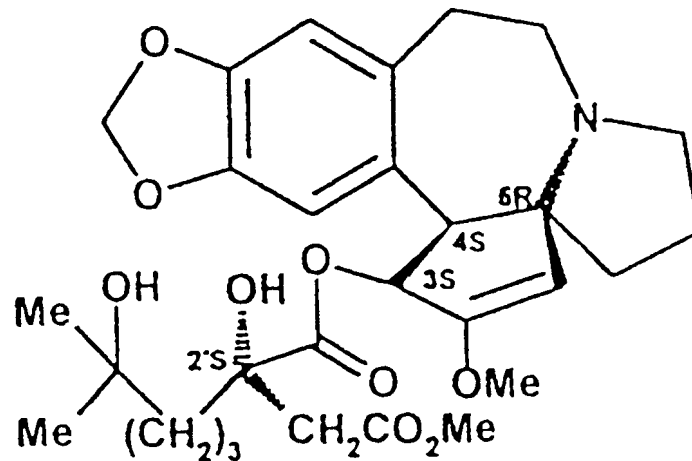
に相当する医薬に使用される天然または半合成または合成ホモハリングトニンのクロマトグラフィー精製の段階により精製し、

【0244】

a) 不適切な鏡像異性体純度の合成ホモハリングトン酸を導入する半合成法であって、生成した不純物が、下記式

【化97】

20



30

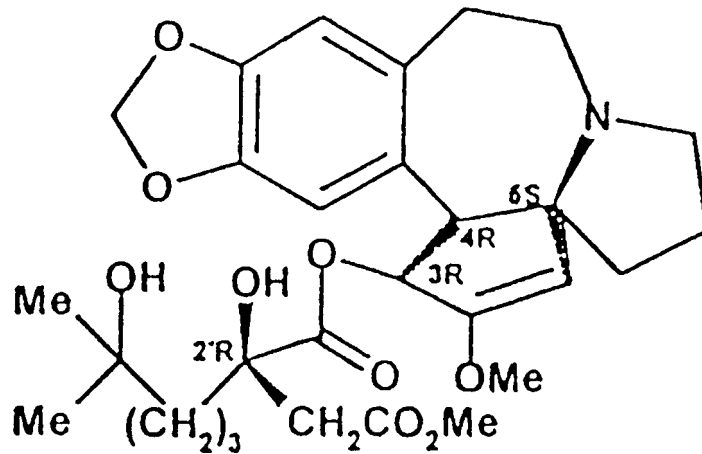
に相当する絶対配置を示すもの、または

【0245】

b) 植物での生合成法であって、不適切な鏡像異性体純度を有するセファロタキシンを導入し、またはセファロタキシン残基の部分ラセミ化による人工生成物の形態であって、生成した不純物が、非キラル系と厳密に同一のクロマトグラフィー特性を示し、絶対は位置が上記のもの（鏡像異性体）と反対であり、下記式

40

【化 9 8】



10

に相当する方法から生成する 2 - エピ - ホモハリングトニンと命名された望ましくない関連不純物を除去し、

【 0 2 4 6 】

具体的には、下記のクロマトグラフィー系：

A) 固定相：

アルキル - またはフェニル - またはアルキルフェニル - またはフェニルアルキル - シラン、好ましくは n - オクタデシルシラン、

20

B) 移動相：

水 - テトラヒドロフラン、水 - メタノール、水 - アセトニトリル、または水の代わりに pH 2 ~ 6 . 5 の緩衝液、または同等な選択性を有する総ての他の移動相の一つを用いて精製した。

【 0 2 4 7 】

この天然または半合成または合成ホモハリングトニンの精製およびクロマトグラフィー制御の方法により、側鎖前駆体（上記ホモハリングトン酸）およびセファロタキシンに関する半前駆体の鏡像異性体純度の二重の欠点を相殺し、2 種類の上記前駆体が、それぞれ独立して全合成または半合成法、または植物内での天然の方法（生合成）によって生成され、実際には、反対の絶対配置を示すホモハリングトニンの非天然の鏡像異性体を、調製規模でのキラル固定相を用いて回収する。

30

【 0 2 4 8 】

下記の定義を、本明細書全体に用いる。

【 0 2 4 9 】

アルカロイド：少なくとも 1 個の環状または非環状の塩基性窒素を含む植物界に存在する天然物質（拡張許可：動物界、第一アミン；拡張拒絶：アミド性窒素、非塩基性であるため。例：タキサン）、および顕著な薬理特性を示すことが多い。

【 0 2 5 0 】

塩基性または遊離アルカロイド：一般にアルカリ性 pH で存在し、非プロトン性有機溶媒に可溶性の非イオン化形態で第三アミンを示すアルカロイド。

40

【 0 2 5 1 】

アルカロイドの塩または適正な「塩」：正の形式電荷と負の対イオンを示し、実際に水およびプロトン性溶媒により可溶性であり、非プロトン性溶媒には余り可溶性でないアミン機能を有するアルカロイドのイオン化形態。

【 0 2 5 2 】

セファロタキサン類 1（工程図 1 参照）：この包括的用語は、塩基性構造を表し、多様な酸素置換体（脂肪族または芳香族エーテル、遊離またはエステル化アルコール、エノールおよびノールまたは遊離または置換フェノール、橋かけエーテル、更に一般的には、この種の化合物について天然状態で普通に見られる総ての置換体）を示す。

50

【0253】

セファロタキシン類 2：この包括的用語は、側鎖を除く上記置換体の少なくとも 1 個を示すことのあるセファロタキサンを表す。

【0254】

セファロタキシン 2：イヌガヤ属に多量に含まれるセファロタキシン。

【0255】

セファロタキソイド：この包括的用語は、非天然のセファロタキシンを表す。

【0256】

ハリングトニン類：この包括的用語は、側鎖および場合によっては上記の置換体の 1 つによってエステル化された少なくとも 1 個のアルコール基、フェノールまたはエノールを示すセファロタキサンを表す。

10

【0257】

ハリングトニン：3 位に側鎖を有する主要なアルカロイドの 1 つ。

ハリングトイド：この包括的用語は、非天然のハリングトニンであって、側鎖が少なくとも 3 個の炭素原子を有するエステル基であるものを表す。

ハリングトイドの側鎖：この包括的用語は、ヒドロキシル基の 1 個と、少なくとも 3 個の炭素原子を有するカルボン酸との間に形成したエステルであって、通常はカルボニル基に対して第三アルコールは 位にあり、疎水性置換体は 位にあるものを表す。

【0258】

セファロタキサンに適する付加的および差引経験命名法の適合。

20

【0259】

普通名称の接頭辞は、ハリングトニンの側鎖の構造変化を表す目的で文献に通常に用いられている（工程図 1 の表の例参照）。表示された側鎖は、式 3b、 $n = 2$ 、 $R = H$ 、 $R 7 = H$ 、 $R 6 = 2$ - ヒドロキシイソプロピルに示されたハリングトニンのものである。

【0260】

ホモ：1 個の余分な炭素。

ビスホモ：2 個の余分な炭素。

ノル：1 個の炭素が少ない側鎖。

イソ：末端付近の炭素の位置にヒドロキシル基を有するメチレンを有する側鎖。

デオキシ：末端付近の炭素のヒドロキシル基が水素に置換されている。

30

アンヒドロ：2 個の第三ヒドロキシル基が水の分子を失って、相当する飽和の酸素化ヘテロ環を生じる。

ネオ： R^6 が 2 - ヒドロキシイソプロピルの位置におけるフェニル基。

【0261】

HPLC：高性能液体クロマトグラフィー。

NMR：核磁気共鳴。

【0262】

下記の例により、本発明を説明するが、制限を目的として示すものではない。

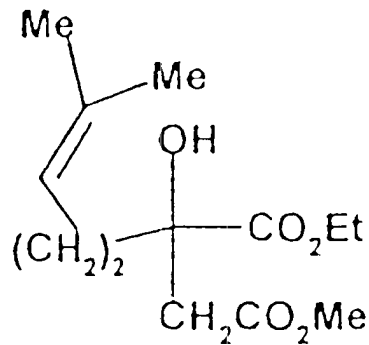
【0263】

例 1

40

エチル = 2 - メトキシカルボニルメチル - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエートまたはエチル = 6 - デスオキシ - 5 , 6 - デヒドロホモハリングトネートの調製

【化 9 9】



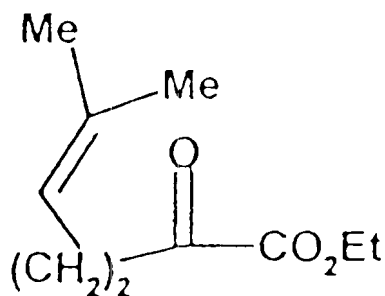
10

1°) 中間体オキザレートの調製

5 - プロモ - 2 - メチル - ペント - 2 - エン (15 . 6 g , 95 . 6 ミリモル) を、無水テトラヒドロフラン (75 ml) にマグネシウム (2 . 32 g , 95 . 5 ミリモル) (追加のヨウ素結晶で活性化) を混合攪拌したものに滴加した。反応の開始と同時に、反応混合物が激しく過熱し、還流した。マグネシウムのほとんどが反応してしまうまで還流を維持し、反応混合物を無水テトラヒドロフラン (150 ml) で希釈した。シュウ酸ジメチル (10 . 8 ml , 80 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (75 ml) 中で混合攪拌したものに、 -78°C で生成するグリニャール試薬を 20 分間かけて加えた。攪拌を $-78 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で 30 分間持続した後、温度を -10°C まで 1 . 5 時間かけて上げた。混合物を 15 % 塩化アンモニウム溶液 (300 ml) で反応停止し、蒸発乾固した。水層をエーテル ($2 \times 300 \text{ ml}$) で抽出した。有機層を濃縮物と合わせて、塩水 (300 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物を球入り蒸留装置 (bulb-to-bulb distillation apparatus) で精製した後、無色油状生成物 (10 . 3 g , 70 %) を得た。中間体である α -ケトエステルは、下記の特性を示した。

20

【化 100】



30

IR (ATR) (cm^{-1}) : 2790 ; 2916 ; 1725 ; 1068。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm , J Hz) :

5 . 08 (1 H , t , J = 7 . 2 , HC =) , 4 . 32 (2 H , q , J = 7 . 1 , OCH₂) ; 2 . 86 (2 H , t , J = 7 . 2 , CH₂CO) ; 2 . 32 (2 H , q , J = 7 . 2 , CH₂-C =) ; 1 . 68 (3 H , s , CH₃) ; 1 . 62 (3 H , s , CH₃) ; 1 . 37 (3 H , t , J = 7 . 1 , OCH₂CH₃) 。

【0264】

2°) 標記生成物の調製

無水酢酸メチル (0 . 6 ml , 7 . 5 ミリモル) を、1 M リチウム = ビス - (トリメチルシリルアミド) / テトラヒドロフランの攪拌市販溶液 (7 . 5 ml , 7 . 5 ミリモル) に -

40

50

78 で1分間かけて加え、これを - 78 ± 5 で20分間反応させた。上記で調製したエチル = 2 - オキシ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノート (480 mg, 2.6ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (10 ml) に - 78 で混合攪拌したものに、リチウムエノートを5分間かけて加え、生成する混合物を - 78 ± 5 で30分間攪拌した。CCMで観察した後、冷凍浴を外し、混合物を15%塩化アンモニウム溶液 (10 ml) で反応停止した。分離した有機層を15%塩化アンモニウム溶液 (10 ml) で洗浄し、蒸発乾固した。水層をエーテル (2 × 10 ml) で抽出した。有機層を濃縮物と合わせ、塩水 (10 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥して、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (1.13 g) をカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル (95 : 5), シリカ (15 ~ 40 μm) 38 g) によって精製し、無色油状生成物 (482 mg, 72%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

10

IR (ATR) (cm⁻¹) : 2790 ; 2916 ; 1725 ; 1068。

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :

5.05 (1H, t, J = 7.1, HC =), 4.27 (2H, q, J = 7.1, OCH₂) ; 3.70 (1H, s, OH) ; 3.68 (3H, s, OCH₃) ; 2.92および2.70 (2H, 2d, J_{AB} = 16.1, CH₂CO₂) ; 2.12 (1H, m) ; 1.88 (1H, m) ; 1.72 (2H, m) ; 1.67 (3H, s, CH₃) ; 1.58 (3H, s, CH₃) ; 1.31 (3H, t, J = 7.1, OCH₂CH₃)。

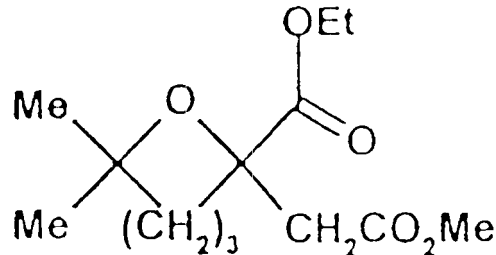
【0265】

例2

20

エチル = 2 - メトキシカルボニルメチル - 2 - ヒドロキシ - 6 - ジメチル - 2 - テトラヒドロフランカルボキシレートまたはまたはエチル = アンヒドロホモハリングトネートの調製

【化101】



30

1°) 方法A

p - トルエンスルホン酸 (2.06 g, 10.8ミリモル) を、例1で得たエチレン性エステル (2.8 g, 10.8ミリモル) をトルエン (30 ml) に溶解攪拌したものに加え、生成混合物を65 で5時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で加水分解した。水層をエーテル (3 × 50 ml) で抽出し、有機層を合わせて、塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (2.8 g) をカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / エーテル (95 : 5), シリカ (15 ~ 40 μm) 110 g) によって精製し、無色油状生成物 (1.94 g, 69%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

40

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :

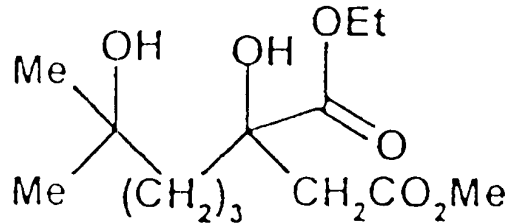
4.21 (2H, m, OCH₂CH₃) ; 3.64 (3H, s, OCH₃) ; 2.85および2.60 (2H, 2d, J_{AB} = 14.0, CH₂CO₂) ; 2.30 (1H, dt, J = 13.3および3.7) ; 1.87 (1H, qt, J = 13.8および3.6) ; 1.62 (1H, m) ; 1.51 (2H, m) ; 1.43 (1H, m) ; 1.31 (3H, t, J = 7.1, OCH₂CH₃) ; 1.22 (3H, s, CH₃) ; 1.13 (3H, s, CH₃)。

50

2°) 方法 B

例 1 で得たエチレン性エステル (50 mg, 0.19 ミリモル) をメタノール (30 ml) に溶解攪拌したものに、1 N えんさん (0.5 ml) を加え、生成混合物を 65 で 15 時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈した後、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (32 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノール (9:1), シリカ (15~40 μm) 2.2 g) によって精製し、予想した中間体ジオール (20 mg, 37%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

【化 102】



10

IR (ATR) (cm^{-1}): 3490; 1731; 1193; 1177; 1152.

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm, J Hz):

4.28 (2H, q, $J = 7.2$, OCH_2); 3.75 (1H, s, OH), 3.68 (3H, s, OCH_3); 2.93 および 2.69 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.2$, $\underline{\text{H}_2\text{CO}_2}$); 1.70 (2H, m); 1.53 (1H, m); 1.44 (1H, m); 1.30 (3H, t, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.20 (3H, s, CH_3); 1.19 (3H, s, CH_3).

【0266】

上記で調製したジオール (19 mg, 0.069 ミリモル) を 1,2-ジクロロエタン (1.4 ml) に溶解攪拌したものに、無水塩化亜鉛 (10 mg, 0.069 ミリモル) を加え、生成する混合物を 80 で 1.5 時間攪拌した。周囲温度で冷却した後、混合物を水、次いで塩水で洗浄し、水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、環状ジエステル (7 mg, 40%) を得た。このようにして得た生成物は、方法 A で得たものと同じ特性を示した。

【0267】

3°) 方法 C

例 1 で得たエチレン性エステル (400 mg, 1.55 ミリモル) をギ酸 (4 ml) と水 (4 ml) との混合物に溶解したものを、50 で 15 時間攪拌した。ギ酸を真空留去した後、残渣を 5% 炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。水層をジクロロメタン 3 回抽出した後、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (375 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノール (98:2), シリカ (15~40 μm) 16 g) によって精製し、無色油状生成物 (235 mg, 55%) を得た。このようにして得た生成物は、方法 A で得たものと同じ特性を示した。このようにして得たジオールを上記の例 2 の方法 B と同様にして塩化亜鉛で環化し、方法 A で得たものと同じ特性を示す環状ジエステルを得た。

【0268】

例 3

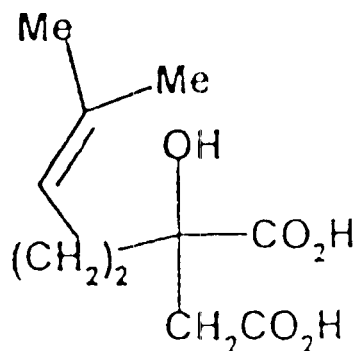
2-カルボキシメチル-2-ヒドロキシ-6-メチルヘプト-5-エン酸または O-デメチル-6-デソキシホモハリングトン酸の調製

20

30

40

【化103】



10

水酸化カリウム (14.2 g, 252 ミリモル) を水 (170 ml) と混合したものを、例 1 から得たエチレン性エステル (10.95 g, 42 ミリモル) をメタノール (300 ml) に溶解攪拌したものに、生成混合物を還流温度で 1.5 時間攪拌した。室温で冷却し、メタノールを真空留去した後、残渣を水 (10 ml) で処理し、生成する水層をエーテル (250 ml) で抽出した。10% 塩酸で酸性 (pH 1) とした後、水層をエーテル (3 × 250 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥して、蒸発乾固し、白色固形生成物 (8.66 g, 95%) を得た。このようにして得た粗生成物は、下記の特性を示した。

20

IR (ATR) (cm^{-1}): 3500; 3019; 2966; 2931; 1716; 1691; 1656; 1219; 1199; 1111。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm, J Hz):

5.06 (1H, t, J = 6.9, HC=), 3.04 および 2.78 (2H, 2d, $J_{AB} = 17.1$, CH_2CO_2); 2.25 - 1.20 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$); 1.67 (3H, s, CH_3); 1.60 (3H, s, CH_3)。

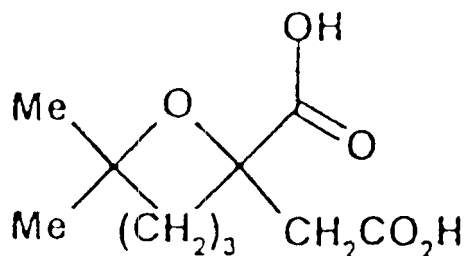
【0269】

例 4

2 - カルボキシメチル - 6,6 - ジメチル - 2 - テトラヒドロピランカルボン酸または オ - デメチルアンヒドロホモハリングトン酸の調製

30

【化104】



40

1.) 方法 A

水酸化カリウム (4.2 g, 75 ミリモル) を水 (45 ml) と混合したものを、例 2 で得た環状ジエステル (1.94 g, 7.5 ミリモル) をエタノール (75 ml) に溶解攪拌したものに、生成混合物を還流温度 5 時間攪拌した。室温で冷却し、エタノールを真空留去した後、残渣を水 (10 ml) で処理し、生成する水層をエーテル (2 × 50 ml) で抽出した。2N えんさん (35 ml) で酸性にした後、水層を塩化ナトリウムで飽和した後、エーテル (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (2 × 100 ml) で洗浄し

50

、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、淡黄色油状生成物 (1 . 6 6 g , 9 8 %) を得た。このようにして得た粗生成物は、下記の特性を示した。

IR (ATR) (cm^{-1}) : 2 9 7 4 ; 2 9 4 1 ; 1 7 0 9 ; 1 2 1 5 。

$^1\text{H NMR}$ 4 0 0 MHz (CDCl_3) (ppm , J Hz) :

3 . 0 1 および 2 . 9 5 (2 H , 2 d , $J_{AB} = 16 . 1$, CH_2CO_2) ; 1 . 8 9 (1 H , m) ; 1 . 7 5 (2 H , m , CH_2) ; 1 . 5 8 (3 H , m) ; 1 . 3 1 (6 H , s , $2 \times \text{CH}_3$) 。

【 0 2 7 0 】

2 °) 方法 B

例 3 で得たエチレン性二酸 (5 0 mg , 2 3 ミリモル) を無水トルエン (5 0 0 μl) に溶解攪拌したものに、塩化亜鉛 (6 mg , 0 . 0 4 ミリモル) を加え、生成混合物を 8 0 で 1 5 時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を 1 0 % 塩酸で加水分解し、生成する水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥して、蒸発乾固し、淡黄色固形生成物 (3 8 mg , 7 6 %) を得た。このようにして得た粗生成物は、方法 A で得たものと同じ特性を示した。

【 0 2 7 1 】

3 °) 方法 C

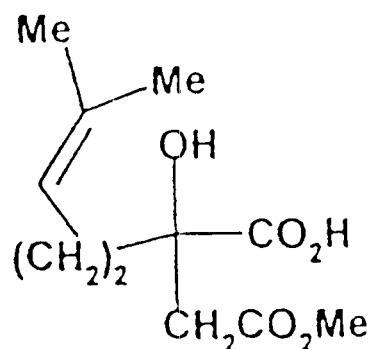
例 3 で得たエチレン性二酸 (5 0 mg , 0 . 2 3 ミリモル) をギ酸 (5 0 0 μl) と水 (5 0 0 μl) との混合物に溶解したものを、6 0 で 3 時間攪拌した。室温で冷却し、ギ酸を真空留去した後、残渣を酢酸エチルで処理した。生成する有機層を 1 0 % 塩酸で洗浄し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、淡黄色固形生成物 (5 0 mg , 1 0 0 %) を得た。このようにして得た粗生成物は、方法 A で得たものと同じ特性を示した。

【 0 2 7 2 】

例 5

2 - メトキシカルボニルメチル - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプト - 5 - エン酸または 6 - デソキシ - 5 , 6 - デヒドロホモハリントン酸の調製

【 化 1 0 5 】



例 3 で得たエチレン性二酸 (5 0 0 mg , 2 . 3 ミリモル) と、三フッ化ホウ素 - メタノール複合体をメタノールに溶解した市販溶液 (4 . 5 ml , BF_3 1 2 % w/w) との混合物を、 18 ± 5 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 0 ml) に注意しながら加えた後、生成する水層をエーテル (5 0 ml) で洗浄し、2 N 塩酸 (0 . 5 ml) で酸性にし (pH 1) 、エーテル ($3 \times 5 0 \text{ml}$) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、粘稠な黄色油状生成物 (3 1 0 mg , 5 8 %) を得た。このようにして得た粗生成物は、下記の特性を示した。

IR (ATR) (cm^{-1}) : 3 4 8 3 ; 2 9 5 4 ; 1 7 3 1 ; 1 1 9 7 ; 1 1 7 3 。

$^1\text{H NMR}$ 4 0 0 MHz (CDCl_3) (ppm , J Hz) :

5 . 0 6 (1 H , m , $\text{HC} =$) , 4 . 1 2 (2 H , b r s , $\text{CO}_2\text{H} + \text{OH}$) ; 3 . 7 3 (3 H , s , OCH_3) ; 2 . 9 9 および 2 . 7 4 (2 H , 2 d , $J_{AB} = 16 . 7$, C

10

20

30

40

50

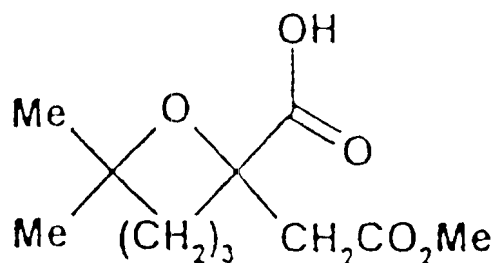
H_2CO_2) ; 2.16 (1H, m) ; 1.98 (1H, m) ; 1.85 ~ 1.60 (4H, m) ; 1.67 (3H, s, CH_3) ; 1.60 (3H, s, CH_3) 。

【0273】

例6

2-メトキシカルボニルメチル-6,6-ジメチル-2-テトラヒドロピランカルボン酸
またはアンヒドロホモハリングトン酸の調製

【化106】



10

1°) 環状二酸からの調製

例4で得た環状二酸(1.6mg, 7.4ミリモル)と、三フッ化ホウ素-メタノール複合体をメタノールに溶解した市販溶液(15.5ml, BF_3 12%w/w)との混合物を、
18±5 で15時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50ml)に
注意しながら加えた後、生成する水層をエーテル(2×50ml)で洗浄し(下記の添付調
製を参照)、2N塩酸(15ml)で酸性にし(pH1)、エーテル(3×75ml)で抽出
した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、黄色油状生成物(1.17g, 69%)を得た。このようにして得た粗生成物は、下記の特性を示した。

20

IR(ATR)(cm^{-1}): 2974; 2951; 1740; 1718; 1437。

$^1\text{H NMR}$ 400MHz(CDCl_3)(ppm, JHz):

3.70(3H, s, OCH_3); 3.03および2.98(2H, 2d, $J_{AB} = 16.1$, CH_2CO_2); 1.82(1H, m); 1.74(3H, m); 1.62(1H, m); 1.48(1H, m); 1.31(3H, s, CH_3); 1.26(3H, s, CH_3) 。

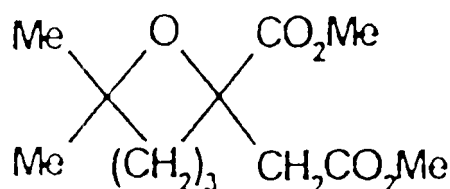
30

【0274】

添付調製:

a) ジエステルの調製

【化107】



40

上記で合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、ジエステルとモノエステルとの混合物(396mg)を得た。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理した後、水層をエーテルで抽出して、生成する有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、油状生成物(292mg, 17%)を得た。このようにして得た粗生成物は、下記の特性を示した。

$^1\text{H NMR}$ 400MHz(CDCl_3)(ppm, JHz):

3.75(3H, s, OCH_3); 3.65(3H, s, OCH_3); 2.85および2

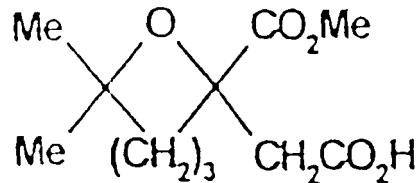
50

. 61 (2H, 2d, $J_{AB} = 14.1$, \underline{CH}_2CO_2); 1.85 (1H, m); 1.62 (1H, m); 1.50 (2H, m); 1.43 (1H, m); 1.21 (3H, s, CH_3); 1.11 (3H, s, CH_3).

【0275】

b) 上記のジエステルのモノケン化によるレジオ - ヘミエステルの調製

【化108】



10

上記の環状ジエステル (285mg, 1.17ミリモル) をメタノール (11ml) に溶解攪拌したものに、水酸化カリウム (654mg, 11.7ミリモル) を水 (7ml) に混合したものを加え、生成混合物を室温で30分間攪拌した。メタノールを真空留去した後、残渣を水 (7ml) で処理し、生成する水層をエーテルで3回抽出した。10%塩酸溶液で酸性 (pH 1) にした後、水層をエーテルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (236mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (95:5)、シリカ (15~40 μ m) 6.5g) によって精製し、淡黄色固形生成物 (220mg, 82%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

20

IR (ATR) (cm^{-1}): 3421; 2960; 2929; 1744; 1705; 1209

1H NMR 400MHz (CDCl₃) (ppm, JHz):

3.76 (3H, s, OCH_3); 2.76 および 2.67 (2H, 2d, $J_{AB} = 15.3$, \underline{CH}_2CO_2); 2.36 (1H, m, $J_{AB} = 13.7$, $J_{3-4} = 3.5$, $J_{3-5} = 1.2$, H-3_{eq}); 1.85 (1H, m, $J_{AB} \sim J_{ax-ax} = 14.0$, $J_{ax-eq} = 3.7$, H-4_{ax}); 1.67 (1H, m, $J_{AB} = 14.1$, $J_{4-3,5} = 3.9$, H-4_{eq}); 1.59 (1H, m, $J_{AB} = 13.4$, $J_{5-4} = 3.6$, $J_{5-3} = 1.0$, H-5_{eq}); 1.49 (1H, m, $J_{AB} \sim J_{ax-ax} = 13.2$, $J_{ax-eq} = 4.0$, H-3_{ax}); 1.42 (1H, m, $J_{AB} \sim J_{ax-ax} = 13.2$, $J_{ax-eq} = 4.5$, H-5_{ax}); 1.33 (3H, s, CH_3); 1.16 (3H, s, CH_3).

30

【0276】

2°) エチレン性ヘミエステルからの調製

例5で得たエチレン性ヘミエステル (4.6g, 20ミリモル) をトルエン (125ml) に溶解攪拌したものに、p-トルエンスルホン酸 (3.8g, 20ミリモル) を加え、生成する混合物を65 $^{\circ}C$ で5時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100ml) で加水分解した。水層をエーテル (2 \times 100ml) で洗浄し、有機層を廃棄した (反応の生成するジエステルを除去するため)。1N塩酸 (35ml) で酸性 (pH 1) にした後、水層を塩化ナトリウムで飽和した後、エーテル (3 \times 100ml) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (100ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥して、蒸発乾固した。

40

【0277】

生成する粗生成物 (3.9g) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (99:1)、シリカ (15~40 μ m) 160g) によって精製し、黄色油状生成

50

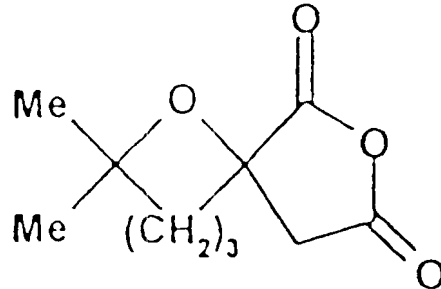
物 (3 . 1 g , 6 7 %) を得た。このようにして得た粗生成物は、上記で得たものと同じ特性を示した。

【 0 2 7 8 】

例 7

2 - カルボキシメチル - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプト - 5 - エン酸の環状無水物の調製

【 化 1 0 9 】



10

20

例 4 で得た環状二酸 (2 4 5 mg , 1 . 1 ミリモル) と無水酢酸 (4 ml) との混合物を、還流温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を真空蒸留した後、残渣をトルエンで処理し、高真空で再度蒸留し、粘稠な黄色油状生成物 (1 8 9 mg , 8 4 %) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

IR (ATR) (cm^{-1}) : 2 9 7 6 ; 1 7 3 2 ; 1 1 8 8 ; 1 1 7 0 .

$^1\text{H NMR}$ 4 0 0 MHz (CDCl_3) (ppm , J Hz) :

3 . 0 2 (2 H , s , CH_2CO_2) ; 1 . 9 8 (2 H , m , CH_2) ; 1 . 8 - 1 . 5 (4 H , m , CH_2) ; 1 . 3 1 (3 H , s , CH_3) ; 1 . 2 2 (3 H , s , CH_3)

。

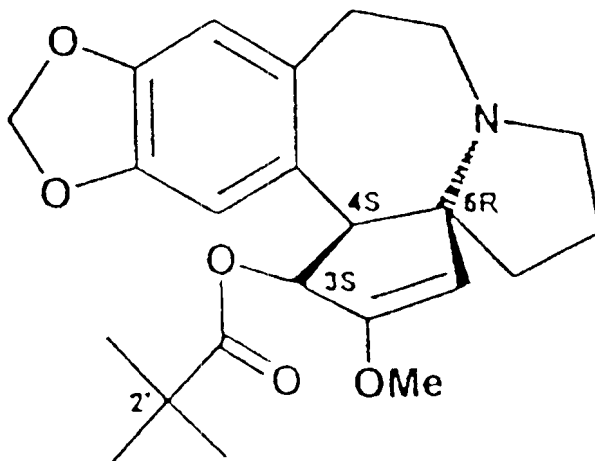
【 0 2 7 9 】

30

例 8

(-) - セファロタキシルピバレートの調製

【 化 1 1 0 】



40

ピバリン酸 (100 mg, 0.98 ミリモル) を無水トルエン (2 ml) と混合攪拌したものに、室温でトリエチルアミン (水酸化カリウム上で乾燥) (138 μ l, 0.98 ミリモル) および 2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルクロリド (153 μ l, 0.98 ミリモル) を加えた。(赤外で出発酸の消失を制御しながら) 18 \pm 5 で 1.5 時間攪拌した後、4 - ジメチルアミノピリジン (139 mg, 1.14 ミリモル) を加え、反応混合物を 5 分間反応させ、セファロタキシン (103 mg, 0.33 ミリモル) を加えた。18 \pm 5 で 1.5 時間攪拌した後、反応混合物を濾紙で濾過し、エーテル (5 ml) で希釈した。生成する有機層を、水 (5 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml) および再度水 (5 ml) で連続的に洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (98 : 2), シリカ (15 ~ 40 μ m)) によって精製し、固形生成物 (130 mg, 93%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :
 6.60 (1H, s, H-17^{*}) ; 6.58 (1H, s, H-14^{*}) ; 5.84 および 5.83 (2H, 2d, J_{AB} = 1.5, OCH₂O) ; 5.83 (1H, d, H-3) ; 5.02 (1H, s, H-1) ; 3.77 (1H, d, J₄₋₃ = 9.6, H-4) ; 3.69 (3H, s, OCH₃) ; 3.21 (1H, m, J_{AB} = 14.0, J = 12.5, 7.8, H-11b) ; 3.09 (1H, m, H-8a) ; 2.94 (1H, td, J = 11.5, 7.1, H-10a) ; 2.57 (2H, m, H-8b + H-10b) ; 2.35 (1H, dd, J_{AB} = 14.5, J = 6.9, H-11a) ; 2.03 (1H, td, J_{AB} = 12.1, J = 9.7, H-6_A) ; 1.89 (1H, m, J_{AB} = 12.1, J = 7.9, 4.0, H-6_B) ; 1.75 (2H, m, CH₂-7) ; 0.83 (9H, s, C(CH₃)₃) 。

【0280】

2.) DCC を用いる方法

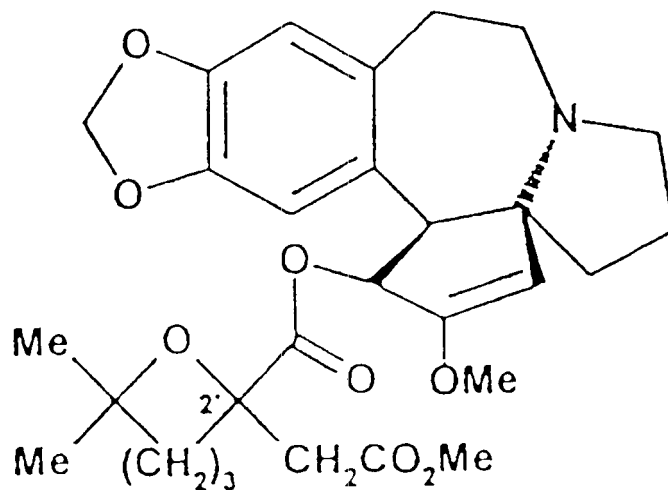
不活性雰囲気中に保持されたピバリン酸 (50 mg, 0.49 ミリモル) と無水トルエン (2 ml) とを混合攪拌したものに、1, 3 - ジクロロヘキシルカルボジイミド (130 mg, 0.63 ミリモル) を加えた。室温で 10 分間攪拌した後、セファロタキシン (50 mg, 0.16 ミリモル) およびピロリジノピリジン (24 mg, 0.16 ミリモル) を加えた。(CCM、溶離液ジクロロメタン/メタノール; 9 : 1 で反応を制御しながら) 18 \pm 5 で 2 時間攪拌し、50 で 1.5 時間攪拌した後、反応混合物を磨りガラスフィルターで濾過し、ケーキをトルエン (5 ml) で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物 (130 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (9 : 1), シリカ (15 ~ 40 μ m) 3 g) によって精製し、白色固形生成物 (36 mg, 57%) を得た。このようにして得た粗生成物は、混合無水物により上記で得たものと同じ特性を示した。

【0281】

例 9

例 7 で得た環状アンハイドライドから (-) - セファロタキシル = 2 - メトキシカルボニルメチル - 6, 6 - ジメチル - 2 - テトラヒドロピランカルボキシレートまたはアンヒドロホモハリングトニンおよびメチル = 2 - セファロタキシル - カルボニルメチル - 6, 6 - ジメチル - 2 - テトラヒドロピランカルボキシレートの調製

【化 1 1 1】



10

例 7 で得たアンハイドライドを無水ジクロロメタン (0.5 ml) と室温で混合攪拌したものに、ピリジン (250 μ l, 3.1 ミリモル)、ピロリジノピリジン (10 mg, 0.07 ミリモル) およびセファロタキシン (76.4 mg, 0.24 ミリモル) を連続して加えた。18 \pm 5 で 48 時間攪拌した後、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (100 mg, 0.48 ミリモル)、メタノール (60 μ l, 1.5 ミリモル)、ピロリジノピリジン (10 mg, 0.07 ミリモル) およびトルエン (1 ml) を連続して加えた。(CCM で反応を制御しながら) 18 \pm 5 で 24 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (99:1), シリカ (15 ~ 40 μ m)) によって精製し、無水物の開環により生成する位置異性体* (2 種類のジアステレオ異性体) が混入した予想生成物 (12 mg, 2 種類のジアステレオ異性体) を得た。このようにして得た予想生成物は、下記の特性を示した。

20

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :
 6.61 (1H, s, H-17*); 6.57 (1H, s, H-14*); 5.91 (J₃₋₄ = 9.8) および 5.84 (2H, 2d, H-3); 5.84 および 5.79 (2d, J_{A B} = 1.4, OCH₂O); 5.84 および 5.82 (2d, J_{A B} = 1.4, OCH₂O); 5.04 および 5.01 (1H, 2s, H-1); 3.79 および 3.78 (1H, 2d, J₄₋₃ = 9.6, H-4); 3.70 および 3.65 (3H, 2s, OCH₃); 3.59 (3H, s, OCH₃); 3.15 (1H, m, H-11); 3.09 (1H, m, H-8); 2.94 (1H, m, H-10); 2.58 (2H, m, H-8 + H-10); 2.37 (1H, m, H-11); 2.16 および 1.81 (2d, J_{A B} = 14.4, CH₂CO₂); 2.13 および 1.66 (2d, J_{A B} = 14.3, CH₂CO₂); 2.02 (1H, m, H-6_A); 1.88 (1H, m, H-6_B); 1.75 (2H, m, CH₂-7); 1.8 ~ 1.2 (6H, m, 3 \times CH₂); 1.11 および 1.02 (2s, 2 \times CH₃); 1.10 および 1.04 (2s, 2 \times CH₃)。

30

【0282】

* 上記の位置異性体は、下記の条件からも得た。

例 6 の方法 C で得たヘミエステル (100 mg, 0.43 ミリモル) を室温で不活性雰囲気中に保持した無水トルエン (1 ml) と混合攪拌したものに、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (120 mg, 0.58 ミリモル) を加えた。5 分間攪拌した後、セファロタキシン (45 mg, 0.15 ミリモル) およびピロリジノピリジン (21 mg, 0.14 ミリモル) を加えた。(CCM、溶離液ジクロロメタン/メタノール; 9:1 で反応を制御

40

しながら) 35 で45分間、次いで8 で15時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、ケーキをトルエン(5ml)で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(98:2), シリカ(15~40 μ m) 4g)によって精製し、予想生成物(23mg, 30%, 2種類のジアステレオ異性体)を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz):

6.61および6.58(1H, 2s, H-17^{*}); 6.57および6.53(1H, 2s, H-14^{*}); 5.89および5.86(2d, J_{AB} = 1.5, OCH₂O); 5.76(1H, d, J₃₋₄ = 9.4, H-3); 5.02(1H, 2s, H-1); 3.73および3.72(1H, 2d, J₄₋₃ = 9.4, H-4); 3.70および3.68(3H, 2s, OCH₃); 3.69および3.65(3H, 2s, OCH₃); 3.15(1H, m, H-11); 3.07(1H, m, H-8); 2.90(1H, m, H-10); 2.74および1.95(2d, J_{AB} = 15.3, CH₂CO₂); 2.56(2H, m, H-8 + H-10); 2.33(1H, m, H-11); 2.28および2.23(2d, J_{AB} = 15.4, CH₂CO₂); 2.16(m, H-3_{eq}); 1.97(1H, m, H-6_A); 1.9~1.1(5H, m, CH₂); 1.86(1H, m, H-6_B); 1.73(2H, m, CH₂-7); 1.14(3H, s, CH₃); 1.03(3H, s, CH₃)。

【0283】

例10

例6で得たテトラヒドロピランカルボン酸から(-)-セファロタキシル=2-メトキシカルボニルメチル-6, 6-ジメチル-2-テトラヒドロピランカルボキシレートまたはアンヒドロホモハリングトニンの調製

例9の式

1°) 混合無水物による方法

例6で得たヘミエステル(50mg, 0.22ミリモル)を無水トルエン(1ml)と室温で混合攪拌したものに、トリエチルアミン(水酸化カリウム上で乾燥)(29.4 μ l, 0.22ミリモル)および2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド(32.7 μ l, 0.22ミリモル)を加えた。(赤外で出発酸の消失を制御しながら)25 で20時間攪拌した後、4-ジメチルアミノピリジン(29mg, 0.24ミリモル)を加え、反応混合物を5分間反応させ、セファロタキシン(16.5mg, 0.05ミリモル)を加えた。24 で24時間攪拌した後、反応混合物を濾紙で濾過し、エーテル(5ml)で希釈した。生成する有機層を、水(5ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5ml)および再度水(5ml)で連続的に洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(98:2), シリカ(15~40 μ m))によって精製し、予想生成物(16mg, 56%, 2種類のジアステレオ異性体)を得た。このようにして得た生成物は、例9で得たものと同じ特性を示した。

【0284】

2°) DCCを用いる方法

例6で得たヘミエステル(100mg, 0.43ミリモル)を室温で不活性雰囲気中に保持した無水トルエン(1ml)と混合攪拌したものに、1, 3-ジクロロヘキシルカルボジイミド(180mg, 0.87ミリモル)を加えた。10分間攪拌した後、セファロタキシン(165mg, 0.52ミリモル)およびピロリジノピリジン(77mg, 0.52ミリモル)を加えた。18 \pm 5 で18時間攪拌した後、エーテルを加え、反応混合物を磨りガラスフィルターで濾過し、ケーキをエーテルで洗浄した。生成する有機層を10%炭酸水素ナトリウム溶液、水で連続して洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(98:2), シリカ(15~40 μ m) 9g)によって精製し、固形生成物(110mg, 48%)を得た。このようにして得た粗生成物は、例9で得たものと同じ特性を示した。

【 0 2 8 5 】

例 1 1

例 6 で得たエチレン酸から (-) - セファロタキシル = (2 R S) - 2 - メトキシカルボニルメチル - 6 , 6 - ジメチル - 2 - テトラヒドロピランカルボキシレートまたはアンヒドロホモハリングトニンの調製

例 9 の式

1 °) 方法 A : 混合無水物による環化カップリング

例 5 で得たエチレン性エステル (5 0 mg , 0 . 2 2 ミリモル) を無水トルエン (1 ml) と室温で混合攪拌したものに、トリエチルアミン (水酸化カリウム上で乾燥) (2 9 . 4 μ l , 0 . 2 2 ミリモル) および 2 , 4 , 6 - トリクロロベンゾイルクロリド (3 4 μ l , 0 . 2 2 ミリモル) を加えた。 (赤外で出発酸の消失を制御しながら) 3 0 分間攪拌した後、4 - ジメチルアミノピリジン (3 0 mg , 0 . 2 5 ミリモル) を加え、反応混合物を 5 分間反応させ、セファロタキシン (3 1 mg , 0 . 1 ミリモル) を加えた。1 8 \pm 5 で 6 5 時間攪拌した後、反応混合物を濾紙で濾過し、エーテル (5 ml) で希釈した。生成する有機層を、水 (5 ml) 、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 ml) および再度水 (5 ml) で連続的に洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (9 8 : 2) , シリカ (1 5 ~ 4 0 μ m)) によって精製し、予想生成物 (4 6 mg , 9 6 % , 2 種類のジアステレオ異性体 4 0 / 6 0) を得た。このようにして得た生成物は、例 9 で得たものと同じ特性を示した。

【 0 2 8 6 】

2 °) 方法 B : D C C を用いる、環化カップリング

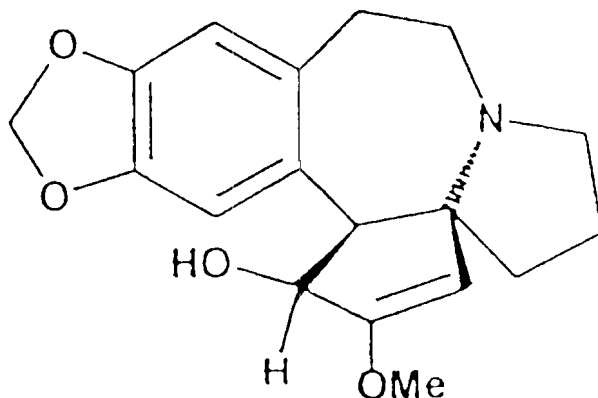
例 5 で得たエチレン酸 (5 0 mg , 0 . 2 2 ミリモル) を室温で不活性雰囲気中に保持した無水トルエン (2 ml) と混合攪拌したものに、1 , 3 - ジクロロヘキシルカルボジイミド (2 7 0 mg , 1 . 3 1 ミリモル) を加えた。5 分間攪拌した後、セファロタキシン (7 0 mg , 0 . 2 2 ミリモル) およびピロリジノピリジン (3 2 mg , 0 . 2 2 ミリモル) を加えた。 (C C M 、溶離液ジクロロメタン / メタノール ; 9 : 1 で反応を制御しながら) 1 8 \pm 5 で 6 5 時間攪拌した後、反応混合物を磨りガラスフィルターで濾過し、ケーキをトルエン (5 ml) で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (9 8 : 2) , シリカ (1 5 ~ 4 0 μ m) 9 g) によって精製し、固形生成物 (4 0 mg , 3 5 %) を得た。このようにして得た粗生成物は、例 9 で得たものと同じ特性を示した。

【 0 2 8 7 】

例 1 2

イヌガヤ種の全アルカロイド抽出物からの精製 (-) - セファロタキシンの調製

【 化 1 1 2 】



1 °) 全アルカロイド抽出物の調製 :

3 0 リットルタンクで、イヌガヤ種 (1 0 kg) の圧潰した葉 (新鮮なものまたは乾燥物

)をメタノール(20リットル)と混合し、65時間スチーム処理した後、浸出した(50リットル)。溶液を濾過し、容積が5リットルになるまで真空濃縮した。濃縮溶液を、6%酒石酸水溶液で酸性にした。次いで、水-アルコール溶液をジクロロメタン(5×5リットル)で洗浄し、脂肪性物質と色素を除去した。水溶液をアンモニア水溶液(2.5%)でpH9まで塩基性にした後、ジクロロメタン(5×5リットル)で抽出した。減圧濃縮した後、粗製のアルカロイド抽出物が白色結晶性固形生成物(24.5g)として回収された。セファロタキシン含量は、71%であった(HPLC)。

【0288】

2°)粗製アルカロイド抽出物からの(-)-セファロタキシンの単離およびクロマトグラフィー精製

上記の粗製アルカロイドを、移動相(トリエチルアミン(1.55/1000)/脱イオン水およびオルトリン酸に溶解し、pH3に調整した。次に、溶液を、アキシャル・コンプレッションおよび高圧ポンプを備えた合成用高性能液体クロマトグラフィー装置(固定相:n-オクタデシルシラン、15μm、多孔度100、1kg)に注入した。溶出は、0.2リットル/分の流速で行った。画分の含量は、UV検出器およびTLCによって観察した。保持画分を最後にHPLCでチェックした後、合わせて、2.5%アンモニア水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン(4×400ml)で抽出した。減圧濃縮の後、樹脂状生成物が得られ、これをメタノールで粉砕したところ、(-)-セファロタキシン(18g)を白色結晶性固形生成物(HPLC純度=99.8%)として得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

[D_2^0]: -174.1(c=0.20;CHCl₃)。

¹H NMR 400MHz(CDCl₃)(ppm, JHz):

6.68(1H, s, H-17*); 6.65(1H, s, H-14*); 5.91および5.90(2H, 2d, J_{AB}=1.5, OCH₂O); 4.93(1H, s, H-1); 4.77(1H, dd, J₃₋₄=9.4, J_{3-OH}=3.4, H-3); 3.73(3H, s, OCH₃); 3.68(1H, d, J₄₋₃=9.4, H-4); 3.35(1H, m, J_{AB}=14.3, J=12.2および7.9, H-11); 3.08(1H, m, J=9.1および4.9, H-8); 2.92(1H, td, J=11.6および7.1, H-10); 2.59(2H, H-8+H-10); 2.35(1H, dd, J_{AB}=14.4, J=6.9, H-11); 2.02(1H, td, J_{AB}=12.1, J=9.7, H-6_A); 1.87(1H, m, J_{AB}=12.1, J=7.9および4.4, H-6_B); 1.74(2H, m, CH₂-7); 1.62(1H, d, J_{3-OH}=3.5, 3-OH)。

【0289】

例13

(-)-セファロタキシンのリチウムアルコレートの調製(3-O-アセチル誘導体のようにトラッピング)

1°)ブチルリチウム法

ブチルリチウムをヘキサンに溶解した市販溶液(0.44ml, 1.6Mヘキサン溶液, 0.70ミリモル)を、(-)-セファロタキシン(200mg, 0.63ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(6.8ml)に混合攪拌したものに加えた。反応混合物を-60で20分間、次いで-48で30分間保持し、無水酢酸(90μl, .095ミリモル)を8分間かけて加え、攪拌を-48で20分間、次いで0で1時間保持した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(5ml)で反応停止した後、酢酸エチル(3×8ml)で抽出した。合わせた有機層を塩水(15ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(98:2)、シリカ(15~40μm)6g)によって精製し、白色固形生成物(60mg, 26%)を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

¹H NMR 400MHz(CDCl₃)(ppm, JHz):

6.60(1H, s, H-17*); 6.57(1H, s, H-14*); 5.89およ

10

20

30

40

50

び 5.86 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.4$, OCH₂O); 5.80 (1H, d, $J_{3-4} = 9.3$, H-3); 5.05 (1H, s, H-1); 3.77 (1H, d, $J_{4-3} = 9.4$, H-4); 3.72 (3H, s, OCH₃); 3.23 (1H, m, $J_{AB} = 14.3$, $J = 12.3$ および 7.9, H-11); 3.08 (1H, m, H-8); 2.92 (1H, td, $J = 11.5$ および 7.1, H-10); 2.57 (2H, m, H-8 + H-10); 2.36 (1H, dd, $J_{AB} = 14.4$, $J = 7.0$, H-11); 2.02 (1H, td, $J_{AB} = 12.1$, $J = 9.7$, H-6_A); 1.88 (1H, m, $J_{AB} = 12.1$, $J = 8.0$ および 4.0, H-6_B); 1.74 (2H, m, CH₂-7); 1.57 (3H, s, OAc)。

【0290】

2°) リチウムビス-(トリメチルシリル)アミド(LHDS)法

1 M リチウムビス-(トリメチルシリル)アミドをテトラヒドロフラン(0.95 ml, 0.95 ミリモル)に溶解した市販溶液を、(-)-セファロタキシン(200 mg, 0.63 ミリモル)を無水テトラヒドロフランに-40 で溶解攪拌したものに加えた。5 分間攪拌した後、無水酢酸(90 μl, 0.95 ミリモル)を加え、反応混合物を1°)に記載した方法と同様に処理した。このようにして得た生成物は、上記のブチルリチウム法で得たのと同じ特性を示した。

【0291】

3°) リチウムジイソプロピルアミド(LDA)法

2 M リチウムジイソプロピルアミドをテトラヒドロフラン(0.35 ml, 0.70 ミリモル)に溶解した市販溶液を、(-)-セファロタキシン(200 mg, 0.63 ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(6.8 ml)に-60 で溶解攪拌したものに20分間かけて加えた。-60 で20分間、-48 で30分間攪拌した後、無水酢酸(90 μl, 0.95 ミリモル)を加えた。溶液を-48 20分間、次いで0 で1時間攪拌し、反応混合物を上記の1°)の方法と同様にこのようにして得た生成物は、上記のブチルリチウム法で得たのと同じ特性を示した。

【0292】

4°) 水素化ナトリウム法

水素化ナトリウム(1.5 g)を新たに蒸留したジメチルホルムアミド(3 ml)と混合攪拌したものに、-60 でセファロタキシン(200 mg, 0.63 ミリモル)をジメチルホルムアミド(3 ml)および無水酢酸(90 μl, 0.95 ミリモル)に溶解したものに加えた。周囲温度で24時間攪拌した後、反応混合物を0 で水(3 ml)で処理し、エーテル(3 × 5 ml)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空留去した。このようにして得た生成物は、上記のブチルリチウム法で得たのと同じ特性を示した。

【0293】

例 1 4

セファロタキシンのリチウムアルコレートを用いる(-)-セファロタキシル=2-メトキシカルボニルメチル-6,6-ジメチル-2-テトラヒドロピランカルボキシレートまたはアンヒドロホモハリングトニンの調製

例 9 の式

例 1 3 に従って調製した(-)-セファロタキシンのリチウムアルコレート(158 mg, 0.5 ミリモル)を無水テトラヒドロフランに溶解攪拌したものに、例 1 0 で得た混合無水物(0.75 ミリモル)を-50 で10分間かけて加えた。-50 で30分間、次いで0 で2時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(5 ml)で反応停止し、酢酸エチル(3 × 10 ml)で抽出した。合わせた有機層を塩水(15 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(98:2), シリカ(15~40 μm) 7 g)によって精製し、白色固形生成物(48 mg)を得た。このようにして得た生成物は、例 9 で得たものと同じ特性を示した。

10

20

30

40

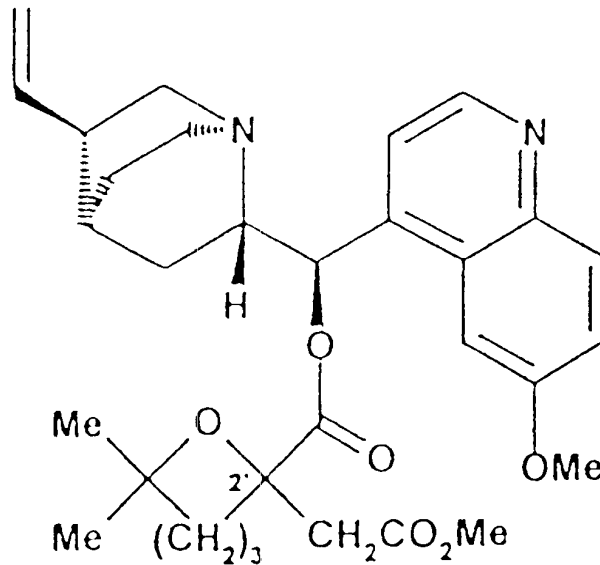
50

【0294】

例15

例6で得たテトラヒドロピランカルボン酸から(-)-キニジル=2-メトキシカルボニルメチル-6,6-ジメチル-2-テトラヒドロピランカルボキシレートのジアステレオ異性体混合物の調製

【化113】



10

20

1°) 方法A: 混合無水物による

例6で得た酸(458mg, 1.99ミリモル)を無水トルエン(8ml)と室温で混合攪拌したものに、トリエチルアミン(水酸化カリウム上で乾燥)(270μl, 1.92ミリモル)および2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド(300μl, 1.91ミリモル)を加えた。(赤外で出発酸の消失を制御しながら)3時間攪拌した後、4-ジメチルアミノピリジン(352mg, 2.88ミリモル)を加え、反応混合物を5分間反応させ、キニン(936mg, 2.88ミリモル)を加えた。18±5で65時間攪拌した後、反応混合物を濾紙上で濾過し、エーテル(15ml)で希釈した。生成する有機層を、水(5ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(15ml)、再度水(15ml)で連続して洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(99:1), シリカ(15~40μm)32g)によって精製し、予想生成物(930mg, 84%, 2種類のジアステレオ異性体50/50)を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

30

¹H NMR 400MHz (CDCl₃) (ppm, JHz):

8.73 (1H, m, H-2_{qn}); 8.0および7.98 (1H, 2d, J=9.2, H-8_{qn}); 7.63および7.50 (1H, 2brs); 7.45 (brs)および7.39 (d, J=4.5) (1H, H-3_{qn}); 7.36 (1H, dd, J=9.1および3.97 (3H, 2s, OCH₃); 3.54および3.33 (3H, 2brs, OCH₃); 3.2~1.0 (m, 7×CH₂+3CH); 2.92および2.67 (2d, J_{AB}=14.9, CH₂CO₂); 2.87 (d, J_{AB}=14.8, CH₂CO₂); 1.17および0.99 (2s, 2×CH₃); 1.03および0.42 (2brs, 2×CH₃)。

40

【0295】

2°) 方法B: DCC

例6で得たテトラヒドロカルボン酸(200mg, 0.87ミリモル)を無水トルエン(4ml)と混合攪拌して室温で不活性雰囲気中に保持したものに、1,3-ジクロロヘキシルカルボジイミド(239mg, 1.16ミリモル)を加えた。5分間攪拌した後、キニン(

50

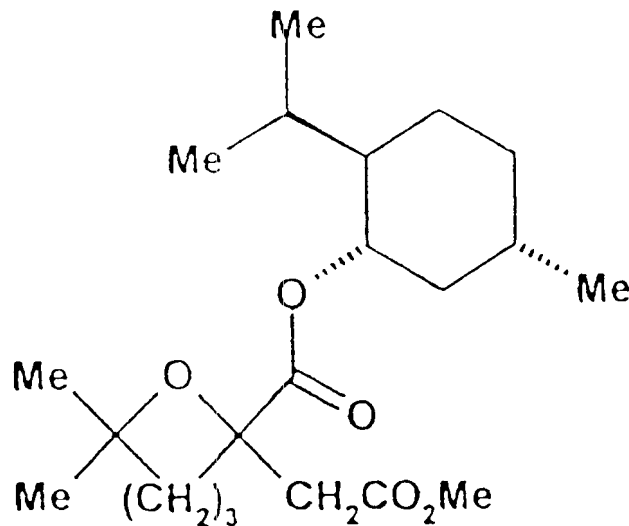
9.4 mg, 0.29 mmol) およびピロリジノピリジン (4.3 mg, 0.29 mmol) を加えた。(CCM、溶離液ジクロロメタン/メタノール; 9:1 で反応を制御しながら) 18 ± 5 で65時間攪拌した後、反応混合物を磨りガラスフィルター上で濾過し、ケーキをトルエン (5 ml) で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (9:1), シリカ (15 ~ 40 μm)) によって精製し、予想生成物 (9.6 mg, 60%, 2種類のジアステレオ異性体 50/50) を得た。このようにして得た生成物は、上記で得たのと同じ特性を示した。

【0296】

例16

例6で得たテトラヒドロピラン-カルボン酸から (-)-メンチル = 2-メトキシカルボニルメチル-6,6-ジメチル-2-テトラヒドロピランカルボキシレートの調製【化114】

10



20

例6で得た酸 (5.0 mg, 0.22 mmol) を無水トルエン (1 ml) と混合攪拌して室温で不活性雰囲気中に保持したものに、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (9.0 mg, 0.44 mmol) を加えた。5分間攪拌した後、(-)-メントール (6.8 mg, 0.44 mmol) およびピロリジノピリジン (6.4 mg, 0.44 mmol) を加えた。(CCM、溶離液ジクロロメタン/メタノール; 9:1 で反応を制御しながら) 30 で1時間、次いで8 で15時間攪拌した後、反応混合物を磨りガラスフィルター上で濾過し、ケーキをトルエン (5 ml) で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル (95:5、次いで90:10), シリカ (15 ~ 40 μm) 4 g) によって精製し、予想生成物 (4.0 mg, 50%, 2種類のジアステレオ異性体 60/40) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

30

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz):

40

4.68 (1H, m, H-1_{ment}); 3.64 (3H, s, OCH₃); 2.84 および 2.64 (2d, J_{AB} = 14.6, CH₂CO₂); 2.83 および 2.63 (2d, J_{AB} = 14.3, CH₂CO₂); 2.29 (1H, m, H-3_{eq}); 2.1 ~ 0.8 (m, CH および CH₂); 1.21 (3H, 2s, CH₃); 1.17 および 1.16 (3H, 2s, CH₃); 0.9 および 0.88 (6H, 2d, J = 6.4, 2 × CH₃_{ment}); 0.74 および 0.72 (3H, 2d, J = 6.8, CH₃_{ment})。【0297】

例17

例6で得たテトラヒドロピランカルボン酸から (-)-メチルマンデレート = 2-メトキシカルボニルメチル-6,6-ジメチル-2-テトラヒドロピランカルボキシレートの調

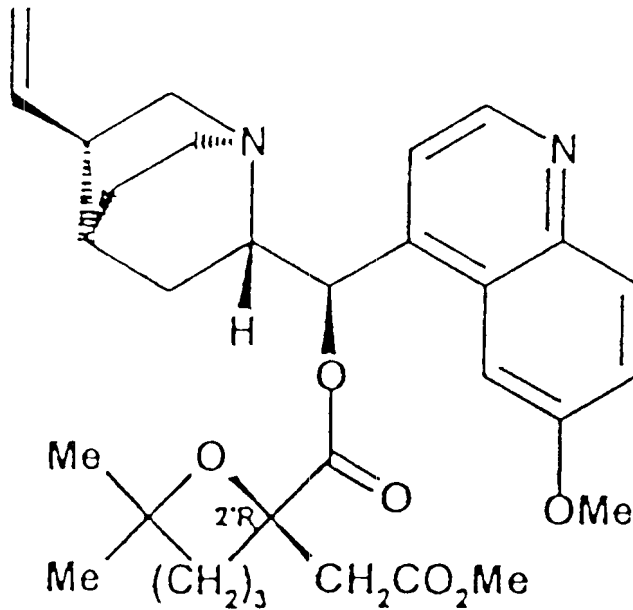
50

生成物として得られた。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

【0299】

1°) ジアステレオ異性体 2 R

【化116】



10

20

IR (NaClフィルム) (cm^{-1}): 2947; 2871; 1743; 1626; 1509。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm, J Hz):

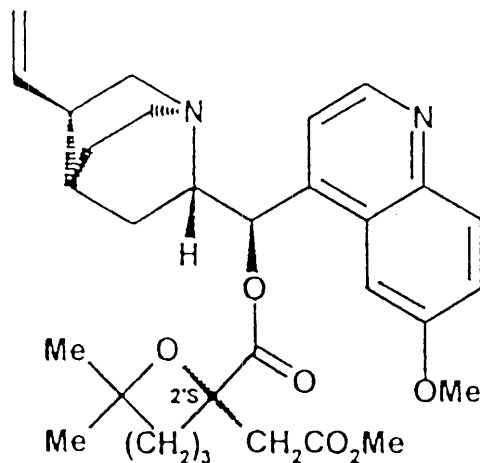
8.73 (1H, d, $J = 4.4$, H-2 $_{\text{qn}}$); 8.0 (1H, d, $J = 9.2$, H-8 $_{\text{qn}}$); 7.50 (1H, br s); 7.39 (1H, d, $J = 4.5$, H-3 $_{\text{qn}}$); 7.36 (1H, dd, H-7 $_{\text{qn}}$); 6.39 (1H, br s); 5.88 (1H, m, =CH $_{\text{qn}}$); 5.03 (2H, m, =CH $_2$ $_{\text{qn}}$); 3.97 (3H, s, OCH $_3$); 3.31 (3H, br s, OCH $_3$); 3.5 ~ 1.2 (m, 7 \times CH $_2$ + 3 CH); 2.86 および 2.64 (2H, 2d, $J_{\text{AB}} = 15.0$, CH $_2$ CO $_2$); 1.17 (3H, s, CH $_3$); 0.99 (3H, s, CH $_3$)。 30

30

【0300】

2°) ジアステレオ異性体 2 S

【化117】



40

IR (NaClフィルム) (cm^{-1}): 2947; 2871; 1743; 1626; 1509

50

09。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :

8.74 (1H, d, J = 4.4, H - 2_{q_n}) ; 7.99 (1H, d, J = 9.2, H - 8_{q_n}) ; 7.65 (1H, br s, H - 3_{q_n}) ; 7.44 (1H, br s, H - 5_{q_n}) ; 7.36 (1H, dd, J = 9.2 および 2.7, H - 7_{q_n}) ; 6.55 (1H, br s) ; 5.89 (1H, m, =CH_{q_n}) ; 5.05 (2H, m, =CH₂_{q_n}) ; 3.99 (3H, s, OCH₃) ; 3.54 (3H, s, OCH₃) ; 3.1 ~ 1.0 (m, 7 × CH₂ + 3 CH) ; 2.91 および 2.67 (2H, 2d, J_{AB} = 15.0, CH₂CO₂) ; 1.03 (3H, br s, CH₃) ; 0.44 (3H, br s, CH₃)。

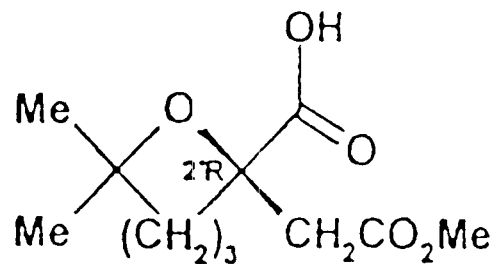
10

【0301】

例19

例18で得た(-)-キニル = (2R)-アンヒドロホモハリングトネートから(2R)-アンヒドロホモハリングトン酸の調製

【化118】



20

1°) 水素化分解による入手

(-)-キニル = (2R)-アンヒドロホモハリングトネート (100 mg, 0.19 ミリモル) を酢酸エチル (11 ml) に溶解攪拌したものに、10%パラジウム/炭 (40 mg) を加えた。生成する混合物を室温で水素圧下 (50 psi) 20時間攪拌し、CCM 30 制御の後、反応混合物を濾過して、生成する有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。水層を酢酸エチルで洗浄し、1N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、黄色固形生成物 (20 mg, 50%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

[]_D²⁰ : -23 (c = 0.38 ; CHCl₃)。

IR (NaClフィルム) (cm⁻¹) : 2974 ; 2951 ; 1740 ; 1718 ; 1437。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) : このようにして得た生成物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルは、例6-1に記載したものと同一であった。

【0302】

40

2°) 全ケン化の次に選択的メチル化により入手

水酸化カリウム (396 mg, 7.1 ミリモル) を水 (8 ml) と混合したものを、キニル = (2R)-アンヒドロホモハリングトネート (396 g, 0.72 ミリモル) をエタノール (15 ml) に溶解攪拌したものに加え、生成する混合物を還流温度で24時間攪拌した。室温で冷却して、エタノールを真空留去した後、残渣を水 (10 ml) で処理し、生成する水層をエーテル (4 × 15 ml) で抽出した。2N塩酸で酸性 (pH 1) にし、塩化ナトリウムで飽和した後、水層を酢酸エチル (3 × 15 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、黄色固形生成物 (110 mg, 72%) を得た。このようにして得た中間体二酸は、下記の特性を示した。

[]_D²⁰ : -14 (c = 0.54 ; CHCl₃)。

50

IR (NaClフィルム) (cm^{-1}): 2975; 2941; 1716; 1217。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm, J Hz): このようにして得た生成物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルは、例 4 で記載したものと同一であった。

【0303】

上記の (2R) - 環状二酸 (110 mg, 0.5 ミリモル) と、三フッ化ホウ素 - メタノール複合体をメタノールに溶解した市販溶液 (1.1 ml, BF_3 12% w/w) を 18 ± 5 で 15 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) に注意しながら加えた後、生成する水層をエーテル (3 x 15 ml) で洗浄し、2 N 塩酸で酸性にし (pH 1)、エーテル (3 x 15 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、粘稠な黄色油状生成物 (69 mg, 59%) を得た。このようにして得た生成物は、上記 1° の方法で得たものと同じ特性を示した。

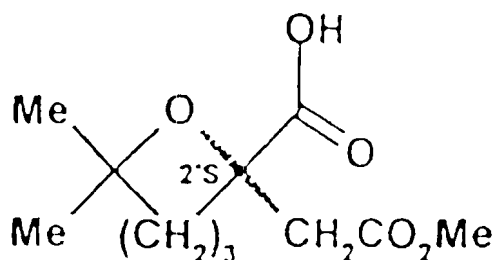
10

【0304】

例 20

例 18 から得た (-) - キニル = (2R) - アンヒドロホモハリングトネートから (2S) - アンヒドロホモハリングトン酸の調製

【化 119】



20

1°) 水素化分解による入手

キニル = (2S) - アンヒドロホモハリングトネート (100 mg, 0.19 ミリモル) を酢酸エチル (11 ml) に溶解攪拌したものに、10% パラジウム / 炭 (40 mg) を加えた。生成する混合物を室温で水素圧下 (50 psi) で攪拌し、CCM 制御の後、反応混合物を濾過して、生成する有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理した。水層を酢酸エチルで洗浄し、1 N 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、黄色固形生成物 (23 mg, 53%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

30

$[\alpha]_D^{20}$: +3.0 ($c = 0.36$; CHCl_3)。

IR (NaClフィルム) (cm^{-1}): 2975; 2951; 1740; 1718; 1439。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm, J Hz): このようにして得た生成物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルは、例 6 - 1 で記載したものと同一であった。

【0305】

2°) 全ケン化の次に選択的メチル化により入手

40

水酸化カリウム (430 mg, 7.7 ミリモル) を水 (9 ml) と混合したものを、キニル = (2S) - アンヒドロホモハリングトネート (447 mg, 0.81 ミリモル) をエタノール (16 ml) に溶解攪拌したものに加え、生成する混合物を還流温度で 24 時間攪拌した。室温で冷却して、エタノールを真空留去した後、残渣を水 (10 ml) で処理し、生成する水層をエーテル (4 x 15 ml) で抽出した。2 N 塩酸で酸性 (pH 1) にし、塩化ナトリウムで飽和した後、水層を酢酸エチル (3 x 15 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、黄色固形生成物 (140 mg, 80%) を得た。このようにして得た環状二酸は、下記の特性を示した。

$[\alpha]_D^{20}$: +8 ($c = 0.19$; CHCl_3)。

IR (NaClフィルム) (cm^{-1}): 2975; 2945; 1717。

50

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) : このようにして得た生成物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルは、例4で記載したものと同一であった。

【0306】

上記の(2S)-環状二酸(136mg, 0.62ミリモル)と、三フッ化ホウ素-メタノール複合体をメタノールに溶解した市販溶液(1.3ml, BF₃ 12% w/w)を18 ± 5 で15時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20ml)に注意しながら加えた後、生成する水層をエーテル(3 × 15ml)で洗浄し、2N塩酸で酸性にし(pH 1)、エーテル(3 × 15ml)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、粘稠な黄色油状生成物(81mg, 63%)を得た。このようにして得た生成物は、上記1°の方法で得たものと同じ特性を示した。

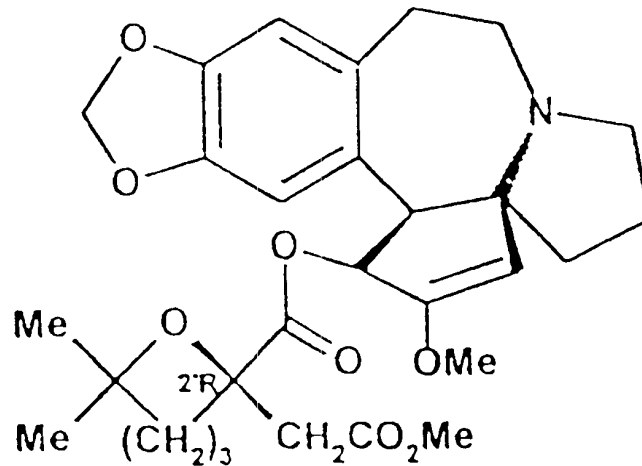
10

【0307】

例21

(2R)-(+)-アンヒドロホモハリングトン酸を用いるセファロタキシンのエステル化によるアンヒドロホモハリングトニンの調製

【化120】



20

30

例19で得たヘミエステル(R)(65mg, 0.28ミリモル)を無水トルエン(1ml)と混合攪拌したものに、室温でトリエチルアミン(水酸化カリウム上で乾燥)(38 μl, 0.28ミリモル)および2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド(43 μl, 0.28ミリモル)を加えた。(赤外で出発酸の消失を制御しながら)30 で1.5時間攪拌した後、4-ジメチルアミノピリジン(50mg, 0.41ミリモル)を加え、反応混合物を5分間反応させ、セファロタキシンの(129mg, 0.41ミリモル)を加えた。30 で18時間攪拌した後、反応混合物を濾紙で濾過し、エーテル(5ml)で希釈した。生成する有機層を、水(5ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(5ml)および再度水(5ml)で連続的に洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(99:1), シリカ(15~40 μm))によって精製し、予想生成物(65mg, 43%)を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

40

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :

6.61 (1H, s, H-17^{*}) ; 6.58 (1H, s, H-14^{*}) ; 5.92 (1H, d, J₃₋₄ = 9.6, H-3) ; 5.87および5.79 (2H, 2s, OCH₂O) ; 5.04 (1H, br s, H-1) ; 3.80 (1H, d, J₄₋₃ = 9.6, H-4) ; 3.70 (3H, s, OCH₃) ; 3.59 (3H, s, OCH₃) ; 3.12 (2H, m, H-11 + H-8) ; 2.95 (1H, m, H-10) ; 2.60 (2H, m, H-8 + H-10) ; 2.38 (1H, m, H-11) ; 2.13および1.66 (2H, 2d, J_{A B} = 14.3, CH₂CO₂) ; 2.02 (1H, m, H

50

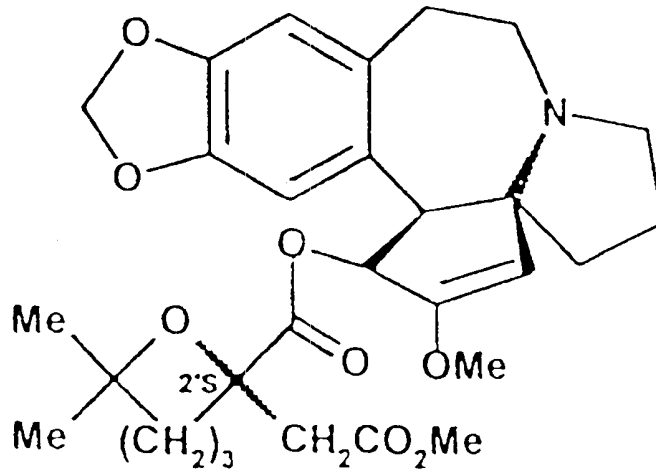
- 6_A) ; 1.90 (1H, m, H-6_B) ; 1.76 (2H, m, CH₂-7) ; 1.8 ~ 1.2 (6H, m, 3 × CH₂) ; 1.10 (3H, s, CH₃) ; 1.04 (3H, s, CH₃)。

【0308】

例 2 2

(2S) - (+) - アンヒドロホモハリングトン酸を用いるセファロタキシンのエステル化によるアンヒドロエピホモハリングトニンの調製

【化121】



10

20

例 2 0 で得たヘミエステル (S) (87mg, 0.38ミリモル) を無水トルエン (1.7ml) と混合攪拌したものに、室温でトリエチルアミン (水酸化カリウム上で乾燥) (52μl, 0.38ミリモル) および 2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルクロリド (57μl, 0.38ミリモル) を加えた。(赤外で出発酸の消失を制御しながら) 30 °C で 1.5 時間攪拌した後、4 - ジメチルアミノピリジン (70mg, 0.57ミリモル) を加え、反応混合物を 5 分間反応させ、セファロタキシンの (180mg, 0.57ミリモル) を加えた。30 °C で 18 時間攪拌した後、反応混合物を濾紙で濾過し、エーテル (5ml) で希釈した。生成する有機層を、水 (5ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5ml) および再度水 (5ml) で連続的に洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (99 : 1), シリカ (15 ~ 40 μm)) によって精製し、予想生成物 (101mg, 50%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

30

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :

6.61 (1H, s, H-17^{*}) ; 6.57 (1H, s, H-14^{*}) ; 5.84 (3H, m, H-3) + OCH₂O) ; 5.04 (1H, s, H-1) ; 3.78 (1H, d, J₄₋₃ = 9.7, H-4) ; 3.65 (3H, s, OCH₃) ; 3.59 (3H, s, OCH₃) ; 3.23 (1H, m, H-11) ; 3.09 (1H, m, H-8) ; 2.93 (1H, m, H-10) ; 2.58 (2H, m, H-8 + H-10) ; 2.39 (1H, dd, J_{A B} = 14.4, J = 7.0, H-11) ; 2.16 および 1.83 (2H, 2d, J_{A B} = 14.5, CH₂CO₂) ; 2.06 (1H, m, H-6_A) ; 1.88 (1H, m, H-6_B) ; 1.74 (2H, m, CH₂-7) ; 1.5 ~ 1.2 (6H, m, 3 × CH₂) ; 1.11 (3H, s, CH₃) ; 1.02 (3H, s, CH₃)。

40

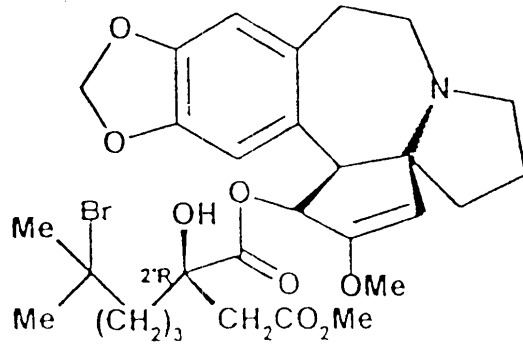
【0309】

例 2 3

例 2 1 で得たアンヒドロホモハリングトンから 6 - ブロモ - 6 - デソキシ - ホモハリングトニンの調製

50

【化 1 2 2】



10

例 2 1 で得た生成物 (60 mg, 0.114 ミリモル) を無水ジクロロメタン (300 μ l) に溶解攪拌したものに、臭化水素酸を酢酸に溶解した市販溶液 (205 μ l, 1.02 ミリモル, 30% (w/w) HBr) を -10 で加えた。-10 で3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、pH 8 とした。生成する水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、黄色油状生成物 (60 mg, 87%) を得た。このようにして得た粗生成物は、下記の特性を示した。

20

IR (ATR) (cm^{-1}): 2957; 1744; 1653; 1487; 1223。

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-17*); 6.54 (1H, s, H-14*); 5.99 (1H, d, J₃₋₄ = 9.8, H-3); 5.87 (2H, m, OCH₂O); 5.05 (1H, s, H-1); 3.78 (1H, d, J₄₋₃ = 9.8, H-4); 3.69 (3H, s, OCH₃); 3.58 (3H, s, OCH₃); 3.54 (1H, s, 2-OH); 3.10 (2H, m, H-11 + H-8); 2.94 (1H, m, H-10); 2.60 (2H, m, H-8 + H-10); 2.39 (1H, dd, J_{AB} = 14.0, J = 6.8, H-11); 2.26 および 1.89 (2H, 2d, J_{AB} = 16.5, CH₂CO₂); 2.03 (1H, m, H-6_A); 1.91 (1H, m, H-6_B); 1.75 (2H, m, CH₂-7); 1.74 (3H, s, CH₃); 1.72 (3H, s, CH₃); 1.6 ~ 1.2 (6H, m, 3 x CH₂)。

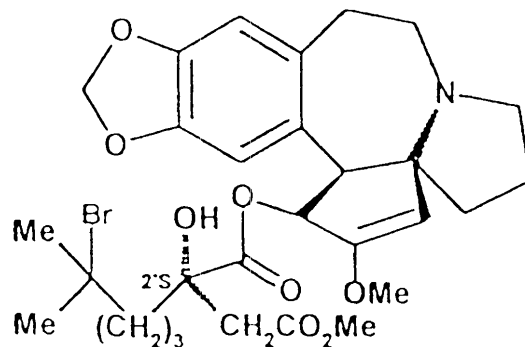
30

【0310】

例 2 4

例 2 2 で得たアンヒドロエピホモハリングトニンから 6 - プロモ - 6 - デソキシ - エピホモハリングトニンの調製

【化 1 2 3】



40

臭化水素酸を酢酸に溶解した市販溶液 (205 μ l, 1.02 ミリモル, 30% (w/w) HBr) を、例 2 2 で得た生成物 (60 mg, 0.114 ミリモル) を無水ジクロロメ

50

タン (300 μ l) に溶解攪拌したものに -10 で加えた。 -10 で3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、pH 8とし、生成する水層をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、黄色油状生成物 (63 mg, 91%) を得た。このようにして得た粗生成物は、下記の特性を示した。

IR (ATR) (cm^{-1}): 2957; 1744; 1653; 1487; 1223。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm, J Hz):

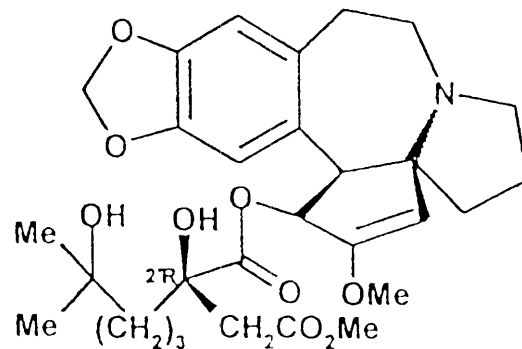
6.64 (1H, s, H-17^{*}); 6.59 (1H, s, H-14^{*}); 5.97 および 5.87 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.1$, OCH_2O); 5.95 (1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3); 5.04 (1H, s, H-1); 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4); 3.67 (3H, s, OCH_3); 3.66 (3H, s, OCH_3); 3.49 (1H, s, 2-OH); 3.10 (2H, m, H-11 + H-8); 2.93 (1H, m, H-10); 2.62 および 2.54 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.5$, CH_2CO_2); 2.60 (2H, m, H-8 + H-10); 2.40 (1H, m, H-11); 2.03 (1H, m, H-6_A); 1.89 (1H, m, H-6_B); 1.74 (2H, m, CH_2-7); 1.72 (3H, s, CH_3); 1.70 (3H, s, CH_3); 1.6 ~ 0.7 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$)。 10

【0311】

例 2 5

例 2 3 で得た 6 - プロモ - 6 - デソキシ - ホモハリングトニンからホモハリングトニンの調製 20

【化 1 2 4】



30

1) 方法 A:

5%炭酸水素ナトリウム溶液 (3ml) を、例 2 3 で得た生成物 (60 mg, 0.099 ミリモル) をアセトン (1.5 ml) に溶解攪拌したものに加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を真空留去し、残渣水層をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (55 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノール (99:1、次に95:5), シリカ (15 ~ 40 μ m) 2.75 g) によって精製し、ホモハリングトニン (29 mg, 47%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。 40

[]_D²⁰: -110 ($c = 0.24$; CHCl_3)。

IR (NaCl フィルム) (cm^{-1}): 3468; 2961; 1745; 1656; 1487; 1224; 1033。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm, J Hz):

6.63 (1H, s, H-17^{*}); 6.55 (1H, s, H-14^{*}); 6.01 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3); 5.87 (2H, m, OCH_2O); 5.05 (1H, s, H-1); 3.78 (1H, d, $J_{4-3} = 9.8$, H-4); 3.68 (3H, s, OCH_3); 3.58 (3H, s, OCH_3); 3.54 (1H, s, 2-O 50

H) ; 3.10 (2H, m, H-11 + H-8) ; 2.95 (1H, m, H-10) ; 2.59 (2H, m, H-8 + H-10) ; 2.38 (1H, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J = 6.7$, H-11) ; 2.27 および 1.90 (2H, 2d, $J_{AB} = 16.5$, $\underline{CH_2CO_2}$) ; 2.02 (1H, m, H-6_A) ; 1.90 (1H, m, H-6_B) ; 1.76 (2H, m, CH_2-7) ; 1.5 ~ 1.15 (6H, m, $3 \times CH_2$) ; 1.30 (1H, s, 6-OH) ; 1.19 (6H, 2s, $2 \times CH_3$).

【0312】

2) 方法 B :

飽和炭酸カルシウム溶液 (3ml) を、例 23 で得た生成物 (60mg, 0.099 ミリモル) をアセトン (3ml) に溶解攪拌したものに加えた。室温で 2 時間攪拌した後、方法 A で得た生成物の入手を CCM によって記載した。

10

【0313】

3) 方法 C :

飽和炭酸バリウム溶液 (9ml) を、例 23 で得た生成物 (60mg, 0.099 ミリモル) をアセトン (3ml) に溶解攪拌したものに加えた。室温で 2 時間攪拌した後、方法 A で得た生成物の入手を CCM によって記載した。

【0314】

4) 方法 D :

例 23 で得た生成物 (60mg, 0.099 ミリモル) をアセトン/水混合物 (3/2, 2.15ml) に溶解攪拌したものに、硝酸銀 (25mg, 0.149 ミリモル) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、方法 A で得た生成物の入手を CCM によって記載した。

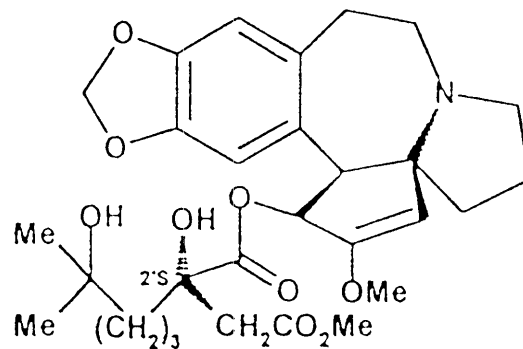
20

【0315】

例 26

エピホモハリングトニンの調製

【化125】



30

1°) 例 24 で得た 6-ブロモ-6-デソキシ-エピホモハリングトニンから

a) 方法 A :

5% 炭酸水素ナトリウム溶液 (3ml) を、例 23 で得た生成物 (60mg, 0.099 ミリモル) をアセトン (1.75ml) に溶解攪拌したものに加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を真空留去し、残渣水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (60mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノール (99:1、次に 97:3)、シリカ (15 ~ 40 μm) 3g) によって精製し、エピホモハリングトニン (29mg, 47%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

40

[α]_D²⁰ : -9.2 (c = 0.29; $CHCl_3$).

IR (NaCl フィルム) (cm^{-1}) : 3514 ; 2961 ; 1744 ; 1655 ; 1488 ; 1223 ; 1035.

¹H NMR 400 MHz ($CDCl_3$) (ppm, J Hz) :

6.65 (1H, s, H-17*) ; 6.60 (1H, s, H-14*) ; 5.95 (1

50

H, d, H - 3); 5.95 および 5.86 (2H, 2d, OCH₂O); 5.05 (1H, s, H - 1); 3.78 (1H, d, J₄₋₃ = 9.7, H - 4); 3.68 (3H, s, OCH₃); 3.66 (3H, s, OCH₃); 3.52 (1H, br s, 2-OH); 3.13 (2H, m, H - 11 + H - 8); 2.97 (1H, m, H - 10); 2.63 (2H, m, H - 8 + H - 10); 2.61 および 2.52 (2H, 2d, J_{A B} = 16.5, CH₂CO₂, 2.40 (1H, dd, J_{A B} = 13.8, J = 6.3, H - 11); 2.04 (1H, m, H - 6_A); 1.94 (1H, m, H - 6_B); 1.78 (2H, m, CH₂ - 7); 1.45 ~ 0.7 (6H, m, 3 × CH₂); 1.16 (1H, s, CH₃); 1.15 (3H, s, CH₃).

【0316】

10

b) 方法 B:

飽和炭酸カルシウム溶液 (3 ml) を、例 2 4 で得た生成物 (60 mg, 0.099 ミリモル) をアセトン (3 ml) に溶解攪拌したものに加えた。室温で 2 時間攪拌した後、方法 A で得た生成物の入手を CCM によって記載した。

【0317】

c) 方法 C:

飽和炭酸バリウム溶液 (9 ml) を、例 2 4 で得た生成物 (60 mg, 0.099 ミリモル) をアセトン (3 ml) に溶解攪拌したものに加えた。室温で 2 時間攪拌した後、方法 A で得た生成物の入手を CCM によって記載した。

【0318】

20

d) 方法 D:

例 2 4 で得た生成物 (60 mg, 0.099 ミリモル) をアセトン/水混合物 (3/2, 2.15 ml) に溶解攪拌したものに、硝酸銀 (25 mg, 0.149 ミリモル) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、方法 A で得た生成物の入手を CCM によって記載した。

【0319】

2°) 例 2 2 で得たアンヒドロエピホモハリングトニンから

例 2 2 で得たアンヒドロエピホモハリングトニン (58 mg, 0.109 ミリモル) を無水ジクロロメタン (0.3 ml) に溶解攪拌したものに、臭化水素酸を酢酸に溶解した市販溶液 (0.195 ml, 0.98 ミリモル, 30% (w/w) HBr) を -10 で加えた。-10 で 3 時間攪拌した後、水 (2.8 ml) を加えた後、温度を 20 に上昇させた。20 で 3 時間攪拌した後、炭酸ナトリウム溶液 (0.76 M; 6 ml) を加えて、pH 8 とした。生成する水層を塩化ナトリウムで飽和した後、ジクロロメタン (3 × 10 ml) で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、エピホモハリングトニン (45 mg 粗生成物, 75%) を得た。このようにして得た粗生成物は、方法 A で得たのと同じ特性を示した。

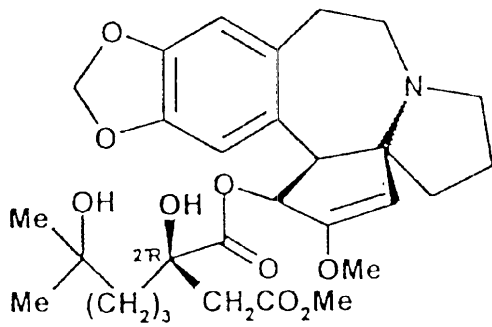
30

【0320】

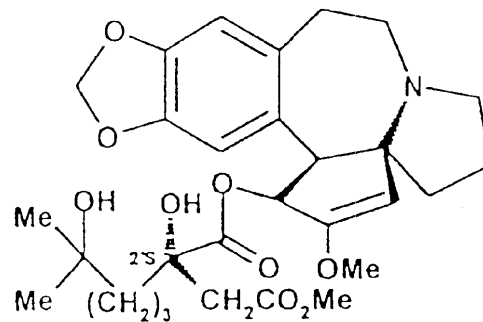
例 2 7

合成用高性能液体クロマトグラフィーによる例 2 5 で得た粗製の半合成ホモハリングトニンから医薬用としてのホモハリングトニンの調製

【化 1 2 6】



ホモハリングトニン



エピホモハリングトニン

10

1°) 方法 A

粗製のホモハリングトニン (35 g) を、緩衝液 (トリエチルアミン (1.55 / 100) / 脱イオン水およびオルトリン酸に溶解し、pH 3 に調整した。次に、溶液を、アキシャル・コンプレッションおよび高圧ポンプを備えた合成用高性能液体クロマトグラフィー装置 (固定相: n-オクタデシルシラン、15 μm、多孔度 100、1 kg; 移動相: 緩衝液 / テトラヒドロフラン 85 / 15) に注入した。溶出は、0.2 リットル / 分の流速で行った。画分の含量は、UV 検出器および TLC によって観察した。保持画分を最後に HPLC でチェックした後、合わせて、2.5% アンモニア水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン (4 × 400 ml) で抽出した。減圧濃縮の後、ホモハリングトニンが淡黄色樹脂状生成物として得られ、これを 8 / 2 水 - メタノール混合物で粉碎すると、純粋なホモハリングトニンが白色結晶性固形生成物 (融点 = 127) として得られ、HPLC 純度は 99.8% を上回った。

20

【0321】

2°) 方法 B

緩衝液 / テトラヒドロフランの代わりに、移動相として緩衝液 / メタノール (68 / 32) を用いることを除き、方法 A と同じ精製手続きを行った。

【0322】

3°) 方法 C

緩衝液 / テトラヒドロフランの代わりに、移動相として緩衝液 / アセトニトリル (85 / 15) を用いることを除き、方法 A と同じ精製手続きを行った。

【0323】

例 28

半精製天然セファロタキシンから医薬用としてのホモハリングトニンの調製

部分的にラセミ化した天然セファロタキシンから例 25 に従って調製し、例 27 の方法 A に従ってクロマトグラフィーおよび結晶化によって精製した粗製のホモハリングトニンは、非天然の鏡像異性体であるエピ - ホモハリングトニン含量が 0.05% 未満であるホモハリングトニンを生成した。

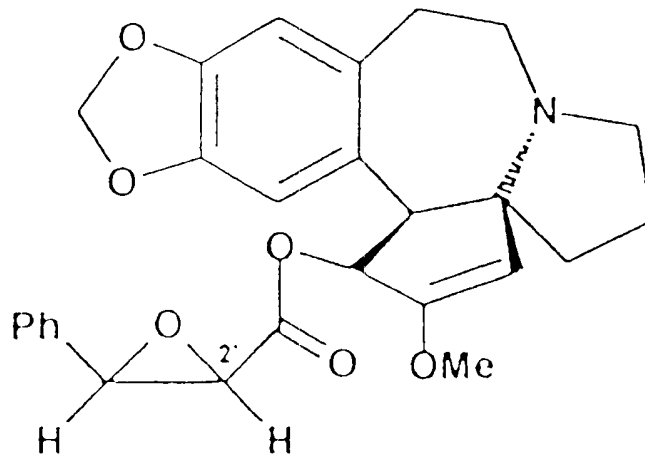
40

【0324】

例 29

セファロタキシンとフェニルグリシド酸とのエステル化による 2 - デ - (メトキシカルボニルメチル) - (2 - O - 3) - デヒドロネオハリングトニンまたはセファロタキシルフェニルグリシドートの調製

【化 1 2 7】



10

(2R, 3R) - シス - フェニルグリシド酸 (78 mg, 0.48 ミリモル) を無水トルエン (2 ml) と混合攪拌したものに、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (130 mg, 0.63 ミリモル) を加えた。室温で 10 分間攪拌した後、セファロタキシン (50 mg, 0.16 ミリモル) およびピロリジノピリジン (24 mg, 0.16 ミリモル) を加えた。(CCM, 溶離剤ジクロロメタン/メタノール; 8 : 2 で反応を制御しながら) 18 ± 5 で 15 時間攪拌した後、反応混合物を磨りガラスフィルターで濾過し、ケーキをトルエン (5 ml) で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (98 : 2), シリカ (15 ~ 40 μm) 4 g) によって精製し、予想生成物 (19 mg, 27%) を得た。このようにして得た予想生成物は、下記の特性を示した。

20

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :

7.27 (3H, m, Ph); 7.18 (2H, m, Ph); 6.63 (1H, s, H-17^{*}); 6.40 (1H, s, H-14^{*}); 5.96 および 5.85 (2H, 2d, J_{AB} = 1.5, OCH₂O); 5.73 (1H, d, J₃₋₄ = 9.4, H-3); 5.01 (1H, 2s, H-1); 4.01 (1H, d, J₃₋₂ = 4.6, H-3); 3.65 (3H, s, OCH₃); 3.62 (1H, d, J₄₋₃ = 9.3, H-4); 3.40 (1H, d, J₂₋₃ = 4.5, H-2); 3.27 (1H, m, J_{AB} = 14.3, J = 12.1 および 7.8, H-11); 3.05 (1H, m, H-8); 2.91 (1H, td, J = 11.7 および 7.4, H-10); 2.57 (2H, m, H-8 + H-10); 2.43 (1H, dd, J_{AB} = 14.5, J = 7.0, H-11); 1.93 (1H, m, H-6_A); 1.84 (1H, m, H-6_B); 1.68 (2H, m, CH₂-7)。

30

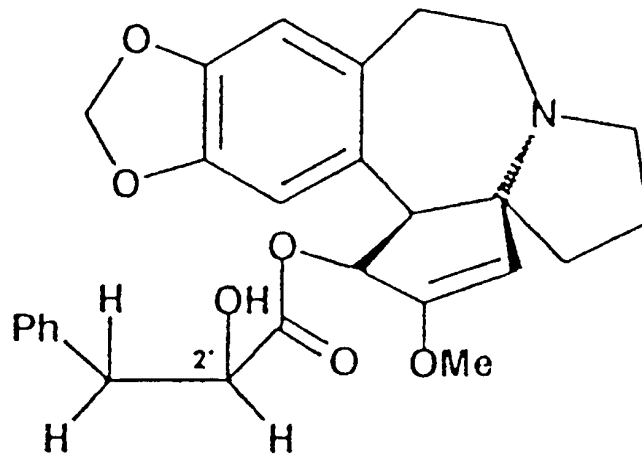
【0325】

例 30

40

例 29 で得たセファロタキシルフェニルグリシデートの水素化分解による 2 - デ - (メトキシカルボニルメチル) - ネオハリングトニンの調製

【化 1 2 8】



10

例 29 で得たセファロタキシルフェニルグリシデート (200 mg, 0.433 ミリモル) をメタノール (10 ml) に溶解攪拌したものに、10% パラジウム / 炭 (100 mg) を加えた。生成する混合物を水素圧下 (50 psi) 室温で 4 時間攪拌し、反応混合物を濾過して、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (175 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (99 : 1、次いで 98 : 2)、シリカ (15 ~ 40 μm) 5.5 g) によって精製し、琥珀色固形生成物 (86 mg, 43%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

20

IR (KBr 錠剤) (cm^{-1}): 3436; 2937; 1747; 1655; 1487; 1224 および 1035。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm, J Hz):

7.25 (3H, m, m, p-Ph); 7.0 (2H, m, o-Ph); 6.65 (1H, s, H-17^{*}); 6.63 (1H, s, H-14^{*}); 5.98 (1H, d, $J_{3-4} = 9.3$, H-3); 5.85 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.2$, OCH_2O); 5.09 (1H, s, H-1); 4.17 (1H, m, H-2); 3.85 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4); 3.71 (3H, s, OCH_3); 3.20 (1H, m, H-11); 3.10 (1H, m, H-8); 2.95 (1H, m, H-10); 2.60 (2H, m, H-8 + H-10); 2.39 (2H, m, H-11 + H-3_A); 2.04 (1H, m, H-6_A); 2.0 (1H, dd, $J_{AB} = 14.3$, $J_{3B-2} = 9.5$, H-3_B); 1.91 (1H, m, H-6_B); 1.77 (2H, m, CH_2-7)。

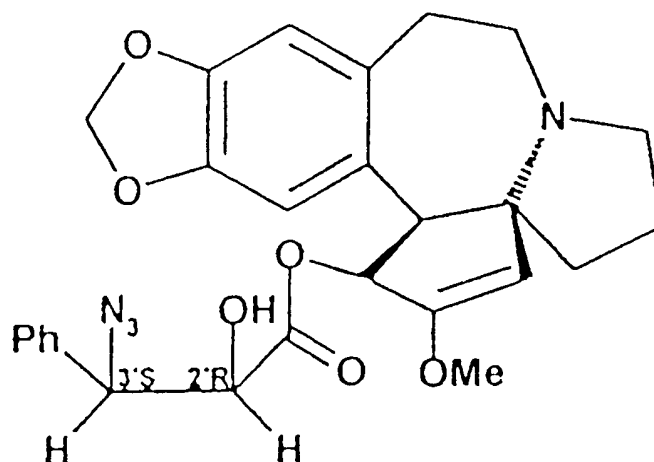
30

【0326】

例 31

例 29 で得たセファロタキシルフェニルグリシデートから 2 R - デ - (メトキシカルボニルメチル) - 3 S - アジド - ネオハリントン の調製

【化 1 2 9】



10

例 29 で得たセファロタキシルフェニルグリシデート (100 mg, 0.217 ミリモル) をメタノール/水混合物 (8/1, 1.27 ml) に溶解攪拌したものに、アジ化ナトリウム (70 mg, 1.08 ミリモル) およびギ酸メチル (174 μ l, 2.82 ミリモル) を加えた。50 で 68 時間攪拌し、周囲温度で冷却した後、5% 炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、pH 8 とした。生成する水層をジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (120 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (99:1), シリカ (15~40 μ m) 3.5 g) によって精製し、粘稠な黄色油状生成物 (84 mg, 76%) を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

20

IR (ATR) (cm^{-1}): 3488; 2935; 2105; 1748; 1654; 1486; 1223; 1034。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm, J Hz):

7.38 (3H, m, m, p-Ph); 7.29 (2H, m, o-Ph); 6.74 (1H, s, H-17*); 6.67 (1H, s, H-14*); 6.08 (1H, d, $J_{3-4} = 9.8$, H-3); 5.90 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.4$, OCH_2O); 5.08 (1H, s, H-1); 4.07 (1H, 大きな d, H-2); 3.85 (1H, d, $J_{4-3} = 9.7$, H-4); 3.78 (1H, br s, H-3); 3.69 (3H, s, OCH_3); 3.23 (1H, m, H-11); 3.11 (1H, m, H-8); 2.98 (1H, m, H-10); 2.90 (1H, d, $J_{2-\text{OH}} = 8.2$, 2-OH); 2.63 (2H, m, H-8 + H-10); 2.47 (1H, dd, $J_{AB} = 14.2$, $J = 6.9$, H-11); 2.05 (1H, m, H-6A); 1.92 (1H, m, H-6B); 1.78 (2H, m, CH_2-7)。

30

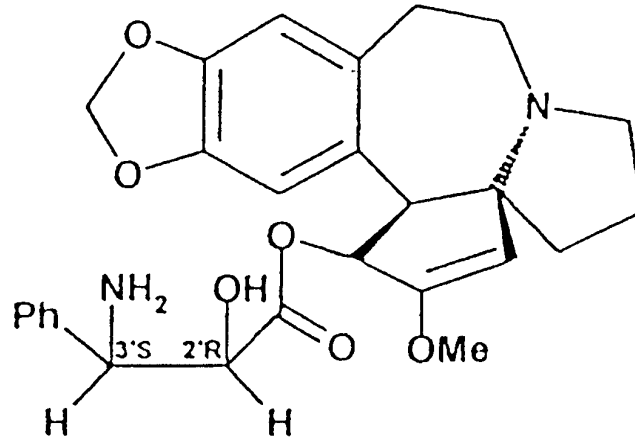
【0327】

例 32

例 31 で得たアジドの水素化分解による 2 R - デ - (メトキシカルボニルメチル) - 3 S - アミノ - ネオハリングトニンの調製

40

【化130】



10

例29で得た生成物(80mg, 0.158ミリモル)を酢酸エチル-メタノール混合物(9/1, 10ml)に溶解攪拌したものに、10%パラジウム/炭(40mg)を加えた。生成する混合物を水素圧下(50psi)室温で15時間攪拌し、CCM制御の後、反応混合物を濾過して蒸発乾固し、白色固形生成物(67mg, 88%)を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

IR(ATR)(cm^{-1}): 3299; 2935; 1740; 1654; 1486; 1222; および1034。

20

$^1\text{H NMR}$ 400MHz(CDCl_3)(ppm, JHz):

7.27(5H, m, Ph); 6.69(1H, s, H-17*); 6.67(1H, s, H-14*); 6.0(1H, d, $J_{3-4} = 9.7$, H-3); 5.85(2H, m, OCH_2O); 5.09(1H, brs, H-1); 4.06(1H, d, $J = 1.2$, H-2); 3.86(1H, d, $J_{4-3} = 9.5$, H-4); 3.72(3H, s, OCH_3); 3.38(1H, brs); 3.25(1H, m, H-11); 3.14(1H, m, H-8); 2.99(1H, m, H-10); 2.64(2H, m, H-8 + H-10); 2.49(1H, m, H-11); 2.05(1H, m, H-6A); 1.94(1H, m, H-6B); 1.79(2H, m, CH_2-7)。

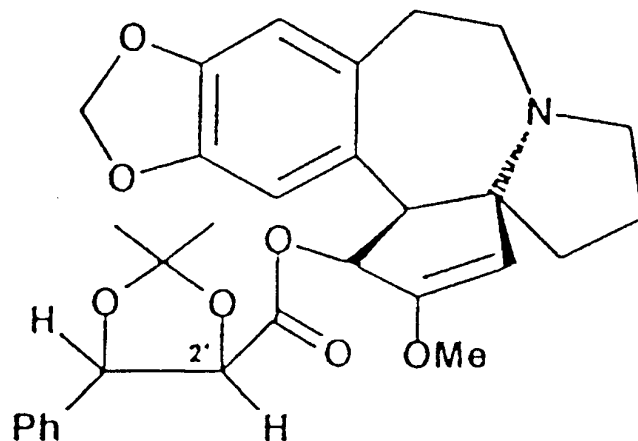
30

【0328】

例33

セファロタキシンのエステル化による2-デ-(メトキシカルボニルメチル)-3-ヒドロキシ-ネオハリグトニンのアセトニドの調製

【化131】



40

イソプロピリデン-2,3-ジヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸(17.5mg, 0.078ミリモル)を無水トルエン(1ml)と混合攪拌したものに、1,3-ジシクロ

50

ヘキシルカルボジイミド (25 mg, 0.12 ミリモル) を加えた。室温で10分間攪拌した後、セファロタキシン (75 mg, 0.24 ミリモル) およびピロリジノピリジン (12 mg, 0.08 ミリモル) を加えた。(CCM, 溶離剤ジクロロメタン/メタノール; 8:2で反応を制御しながら) 18 ± 5 で15時間攪拌した後、反応混合物を磨りガラスフィルターで濾過し、ケーキをトルエン (5 ml) で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノール (98:2), シリカ (15 ~ 40 μm)) によって精製し、予想生成物 (22 mg, 53%) を得た。このようにして得た予想生成物は、下記の特徴を示した。

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz):

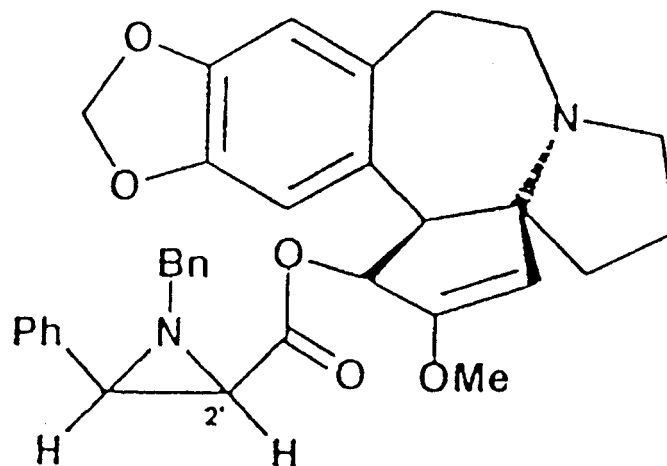
7.27 (5H, Ph); 6.63, 6.62, 6.60 および 6.57 (1H, 4s, H-14*); 6.51, 6.49, 6.42 および 6.41 (1H, s, H-17*); 5.93 (J₃₋₄ = 9.6), 5.89, 5.43 (J₃₋₄ = 9.5) および 5.31 (J₃₋₄ = 9.3) (1H, 4d, H-3); 5.89 (s), 5.87 + 5.84 (2d, J_{AB} = 1.5), 5.85 + 5.80 (2d) および 5.84 + 5.77 (2d, J_{AB} = 1.5) (2H, OCH₂O); 5.23 (J₅₋₄ = 7.3), 5.20 (J₅₋₄ = 7.4), 4.58 (J₅₋₄ = 8.0) および 4.49 (J₅₋₄ = 6.2) (1H, 4d, H-5); 5.07, 5.03 および 4.83 (1H, 3s, H-1); 4.32 (J₄₋₅ = 7.4), 4.21 (J₄₋₅ = 6.2) 4.18 (J₄₋₅ = 7.4) および 3.75 (1H, 4d, H-4); 3.86 (J₄₋₃ = 9.6), 3.76 および 3.60 (J₄₋₃ = 9.5) (1H, 4d, H-4); 3.76, 3.75, 3.70 および 3.43 (3H, 4s, OCH₂); 3.3 ~ 1.6 (10H, m); 1.66 + 1.41, 1.65 + 1.37, 1.51 + 1.44 および 1.47 + 1.22 (6H, 8s, 2 × CH₃)。 10

【0329】

例34

セファロタキシンのエステル化によるセファロタキシル = N - ベンジル - 3 - フェニル - アジリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【化132】



(2S, 3S) - シス - N - ベンジル - 3 - フェニル - アジリジン - 1 - カルボン酸 (360 mg, 1.42 ミリモル) を無水トルエン (5 ml) と混合攪拌したものに、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (390 mg, 1.9 ミリモル) を加えた。室温で5分間攪拌した後、セファロタキシン (150 mg, 0.47 ミリモル) およびピロリジノピリジン (70 mg, 0.47 ミリモル) を加えた。(CCM, 溶離剤ジクロロメタン/メタノール; 8:2で反応を制御しながら) 18 ± 5 で2時間攪拌した後、反応混合物を磨りガラスフィルターで濾過し、ケーキをトルエン (15 ml) で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物 (785 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノール (98:2), シリカ (15 ~ 40 μm) 23 g) によって 40

30

40

50

精製し、固形生成物 (240 mg , 92%) を得た。このようにして得た予想生成物は、下記の特性を示した。

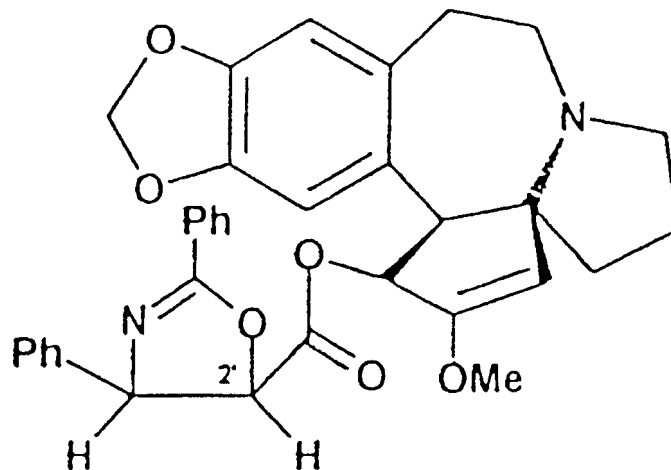
$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm , J Hz) :
 7.24 (10 H , m , $2 \times \text{Ph}$) ; 6.63 (1 H , s , H - 17 *) ; 6.60 (1 H , s , H - 14 *) ; 5.85 および 5.80 (2 H , 2 d , $J_{AB} = 1.4$, OCH_2O) ; 5.64 (1 H , d , $J_{3-4} = 9.3$, H - 3) ; 4.97 (1 H , s , H - 1) ; 3.92 および 3.20 (2 H , 2 d , $J_{AB} = 13.7$, CH_2Ph) ; 3.71 (1 H , d , $J_{4-3} = 9.4$, H - 4) ; 3.56 (3 H , s , OCH_3) ; 3.25 (1 H , m , H - 11) ; 3.07 (1 H , m , H - 8) ; 2.93 (1 H , m , H - 10) ; 2.86 (1 H , d , $J_{3-2} = 6.8$, H - 3) ; 2.57 (2 H , m , H - 8 + H - 10) ; 2.38 (1 H , dd , $J_{AB} = 14.4$, $J = 7.0$, H - 11) ; 2.07 (1 H , d , $J_{2-3} = 6.8$, H - 2) ; 1.96 (1 H , m , H - 6_A) ; 1.82 (1 H , m , H - 6_B) ; 1.70 (2 H , m , CH_2-7) 。

【 0330 】

例 35

セファロタキシンのエステル化による N, O - アンヒドロ - 2 - デ - (メトキシカルボニルメチル) - 3 - ベンズアミドネオ - ハリングトニンまたはセファロタキシル = N, O - アンヒドロ - N - ベンゾイル - フェニルイソセリネートの調製

【 化 133 】



(4 S , 5 R) - 2 , 4 - ジフェニル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 5 - カルボン酸 (510 mg , 1.91 ミリモル) を無水トルエン (7 ml) と混合攪拌したものに、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (525 mg , 2.54 ミリモル) を加えた。室温で 15 分間攪拌した後、セファロタキシン (200 mg , 0.63 ミリモル) およびピロリジノピリジン (95 mg , 0.64 ミリモル) を加えた。(CCM , 溶離剤ジクロロメタン / メタノール ; 9 : 1 で反応を制御しながら) 18 ± 5 で 3.5 時間攪拌した後、反応混合物を磨りガラスフィルターで濾過し、ケーキをトルエン (15 ml) で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物 (1 g) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン、次いでジクロロメタン / メタノール (98 : 2) , シリカ (15 ~ 40 μm)) によって精製し、黄色固形生成物 (330 mg , 91%) を得た。このようにして得た予想生成物は、下記の特性を示した。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm , J Hz) :
 8.0 (2 H , d , $J = 7.3$, o - $\text{PhC} = \text{N}$) ; 7.52 (1 H , t , $J = 7.4$, p - $\text{PhC} = \text{N}$) ; 7.44 (2 H , t , $J = 7.5$, m - $\text{PhC} = \text{N}$) ; 7.32 (2 H , t , $J = 7.2$, m - Ph) ; 7.26 (1 H , m , p - Ph) ; 7.15 (2 H , d , $J = 7.1$, o - Ph) ; 6.58 (1 H , s , H - 17 *) ; 6.51 (1 H , s , H - 14 *) ; 5.98 (1 H , d , $J_{3-4} = 9.5$, H - 3) ; 5.85 および 5

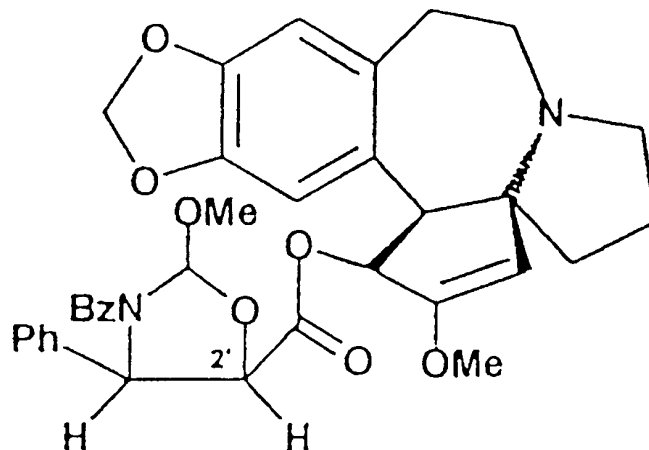
. 76 (2H, 2d, $J_{AB} = 1.3$, OCH₂O); 5.08 (1H, s, H-1); 4.67 (1H, d, $J_{4-5} = 5.6$, H-4); 4.52 (1H, d, $J_{5-4} = 5.6$, H-5); 3.85 (1H, d, $J_{4-3} = 9.6$, H-4); 3.70 (3H, s, OCH₃); 3.17 (1H, m, H-11); 3.08 (1H, m, H-8); 2.93 (1H, m, H-10); 2.59 (2H, m, H-8 + H-10); 2.31 (1H, dd, $J_{AB} = 14.2$, $J = 6.8$, H-11); 2.04 (1H, m, H-6_A); 1.91 (1H, m, H-6_B); 1.75 (2H, m, CH₂-7)。

【0331】

例36

セファロタキシンのエステル化によるN, O-メトキシメチレン-2-デ-(メトキシカルボニルメチル)-3-ベンズ-アミドネオハリングトニンまたはセファロタキシル = N, O-メトキシメチレン-N-ベンゾイル-フェニルイソセリネートの調製

【化134】



(4S, 5R)-3-N-ベンゾイル-2-p-メトキシフェニル-4-フェニルオキサゾリジン-5-カルボン酸(165mg, 0.5ミリモル)を無水トルエン(2ml)と混合攪拌したものに、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(140mg, 0.68ミリモル)を加えた。室温で5分間攪拌した後、セファロタキシリン(53mg, 0.17ミリモル)およびピロリジノピリジン(25mg, 0.17ミリモル)を加えた。(CCM, 溶離剤ジクロロメタン/メタノール; 9:1で反応を制御しながら)18±5で15時間攪拌した後、反応混合物を磨りガラスフィルターで濾過し、ケーキをトルエン(5ml)で洗浄し、濾液を真空留去した。生成する粗生成物(230mg)をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノール(98:2), シリカ(15~40μm)7g)によって精製し、予想生成物(90mg, 86%)を得た。このようにして得た予想生成物は、下記の特性を示した。

¹H NMR 400MHz (CDCl₃) (ppm, JHz):

7.66 (2H, brs, o-BzN); 7.41 (4H, m, BzN+Ph); 7.32 (2H, m, Ph); 7.26 (2H, m, Ph); 6.56 (1H, s, H-17*); 6.54 (1H, s, H-14*); 5.89 (1H, d, $J_{3-4} = 9.5$, H-3); 5.83および5.80 (2H, 2m, OCH₂O); 5.76 (1H, brs, H-2); 5.10 (1H, s, H-1); 4.85 (1H, brs, H-4); 4.42 (1H, brs, H-5); 3.84 (1H, d, $J_{4-3} = 9.5$, H-4); 3.72 (3H, s, OCH₃); 3.28 (3H, brs, 2-OCH₃); 3.19 (1H, m, H-11); 3.09 (1H, m, H-8); 2.93 (1H, m, H-10); 2.60 (2H, m, H-8 + H-10); 2.37 (1H, dd, $J_{AB} = 14.4$, $J = 6.6$, H-11); 2.03 (1H, m, H-6_A); 1.90 (1H, m, $J_{AB} = 12.2$, $J = 7.8$ および4.4, H-6_B); 1.76

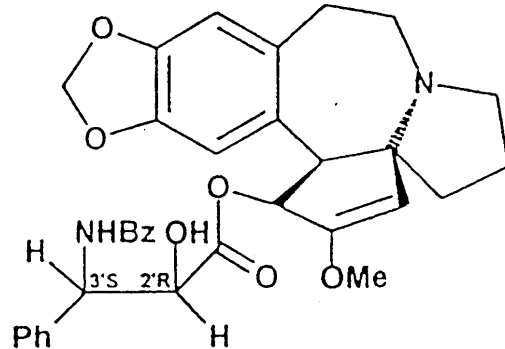
(2 H , m , C H ₂ - 7)。

【 0 3 3 2 】

例 3 7

2 - デ - (メトキシカルボニルメチル) - 3 - ベンズアミド - ネオハリングトニンまたはセファロタキシル = N - ベンゾイル - フェニルイソセリネートの調製

【 化 1 3 5 】



10

1 °) 例 3 5 で得た生成物の酸加水分解による

例 3 5 で得たセファロタキシル = (4 S , 5 R) - 2 , 4 - ジフェニル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 5 - カルボキシレート (3 0 0 mg , 0 . 5 3 ミリモル) をメタノール / テトラヒドロフランの混合物 5 0 / 5 0 (1 0 ml) に溶解攪拌したものに、1 N 塩酸を室温で加えた。(C C M で反応を制御しながら) 1 8 ± 5 で 3 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (1 9 ml) とメタノール / テトラヒドロフランの混合物 5 0 / 5 0 (5 0 ml) を加えた。(C C M で反応を制御しながら) 1 8 ± 5 で 2 0 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルと水とで処理した。生成する水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (1 7 0 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (9 8 : 2) , シリカ (1 5 ~ 4 0 μ m) 8 g) によって精製し、白色固形生成物 (1 8 0 mg , 5 8 % ; H P L C 純度 9 2 . 3 %) を得た。このようにして得た予想生成物は、下記の特性を示した。

20

[]_D²⁰ : - 1 1 9 . 2 (c = 0 . 1 4 1 ; C H C l ₃) 。

¹ H N M R 4 0 0 M H z (C D C l ₃) (p p m , J H z) :

7 . 7 5 (2 H , d , J = 7 . 3 , o - B z N) ; 7 . 5 1 (1 H , t , J = 7 . 3 , p - B z N) ; 7 . 1 3 (2 H , t , J = 7 . 3 , m - B z N ; P h) ; 7 . 2 7 (5 H , m , P h) ; 6 . 8 8 (1 H , d , J _{3 - N H} = 7 . 9 , 3 - N H) ; 6 . 5 9 (1 H , s , H - 1 7 *) ; 6 . 5 7 (1 H , s , H - 1 4 *) ; 5 . 9 3 (1 H , d , J _{3 - 4} = 9 . 7 , H - 3) ; 5 . 7 8 および 5 . 6 9 (2 H , 2 d , J _{A B} = 1 . 5 , O C H ₂ O) ; 5 . 0 6 (1 H , s , H - 1) ; 4 . 9 8 (1 H , d d , J _{3 - N H} = 7 . 9 , H - 3) ; 4 . 2 2 (1 H , b r s , H - 2) ; 3 . 8 1 (1 H , d , J _{4 - 3} = 9 . 6 , H - 4) ; 3 . 5 8 (3 H , s , O C H ₃) ; 3 . 1 9 (1 H , m , J = 1 2 . 8 , 7 . 9 , H - 1 1 b) ; 3 . 0 7 (1 H , m , H - 8 a) ; 2 . 9 3 (1 H , m , H - 1 0 a) ; 2 . 7 2 (1 H , b r s , 2 - O H) ; 2 . 5 8 (2 H , m , H - 8 b + H - 1 0 b) ; 2 . 4 3 (1 H , d d , J _{A B} = 1 4 . 2 , J = 7 . 0 , H - 1 1 a) ; 2 . 0 1 (1 H , m , H - 6 _A) ; 1 . 8 8 (1 H , m , J _{A B} = 1 2 . 0 , J = 7 . 8 , 3 . 8 , H - 6 _B) ; 1 . 7 5 (2 H , m , C H ₂ - 7) 。

30

【 0 3 3 3 】

2 °) 例 3 2 で得た生成物のアミド化による

例 3 2 で得た生成物 (6 0 mg , 0 . 1 2 5 ミリモル) を酢酸エチル (8 5 0 μ l) に溶解攪拌したものに、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (8 5 0 μ l) および塩化ベンゾイル (1 9 μ l , 0 . 1 6 3 ミリモル) を加えた。反応の経過中に、白色沈澱が生成した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。生成する水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグ

40

50

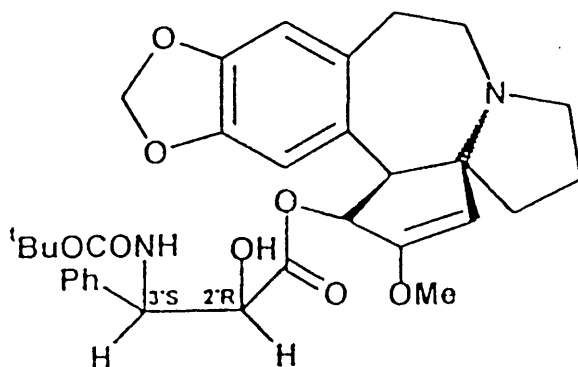
ネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (65 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (98 : 2), シリカ (15 ~ 40 μm) 2.5 g) によって精製し、白色固形生成物 (41 mg, 56%) を得た。このようにして得た予想生成物は、上記の方法で得たのと同じ特性を示した。

【0334】

例38

例32で得た生成物のアミド化による N-第三ブトキシカルバモイル-2-デ-(メトキシカルボニルメチル)-3-アミノ-ネオハリングトニンまたはセファロタキシル-N-第三ブトキシカルバモイル-フェニルイソセリネートの調製

【化136】



例32で得た生成物 (60 mg, 0.125 ミリモル) をジクロロメタン (850 μl) に溶解攪拌したものに、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (850 μl) およびジ第三ブチルジカーボネート (27 mg, 0.125 ミリモル) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層を塩水で洗浄した。生成する水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (70 mg) をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (98 : 2), シリカ (15 ~ 40 μm) 3 g) によって精製し、白色固形生成物 (40 mg, 55%) を得た。このようにして得た予想生成物は、かきのとくせいをしめした。

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :

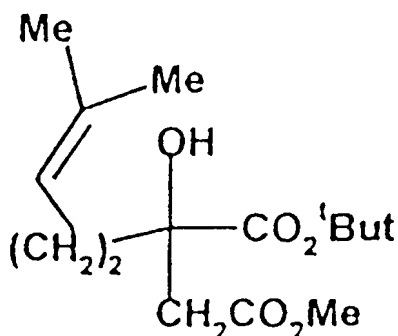
7.27 (3H, m, m, p-Ph) ; 6.94 (2H, d, J = 6.6, o-Ph) ;
6.71 (1H, s, H-17*) ; 6.66 (1H, s, H-14*) ; 6.01 (1H, d, J₃₋₄ = 9.7, H-3) ; 5.90 (2H, s, OCH₂O) ; 5.06 (1H, s, H-1) ; 5.05 (1H, m, NH) ; 4.56 (1H, m, H-3) ;
4.15 (1H, m, H-2) ; 3.81 (1H, d, J₄₋₃ = 9.7, H-4) ;
3.69 (3H, s, OCH₃) ; 3.19 (1H, m, H-11) ; 3.10 (1H, m, H-8) ; 2.93 (1H, m, H-10) ; 2.61 (2H, m, H-8 + H-10) ; 2.51 (1H, m, H-11) ; 2.05 (1H, m, H-6_A) ;
1.89 (1H, m, H-6_B) ; 1.77 (2H, m, CH₂-7) ; 1.44 (9H, s, OC(CH₃)₃) 。

【0335】

例39

第三ブチル=2-メトキシカルバモイルメチル-2-ヒドロキシ-6-メチルヘプト-5-エノートの調製

【化 1 3 7】



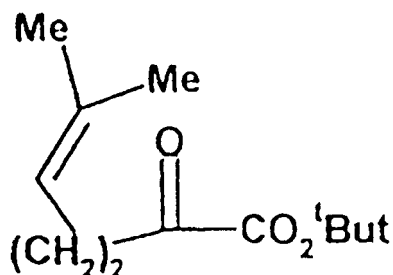
10

1°) 中間体オキザレートの調製

5 - ブロモ - 2 - メチル - ペント - 2 - エン (1 . 3 4 g , 8 . 2 ミリモル) を、無水テトラヒドロフラン (8 ml) にマグネシウム (2 4 0 g , 1 0 ミリモル) (追加のヨウ素結晶で活性化) を混合攪拌したものに滴加した。反応の開始と同時に、反応混合物が激しく過熱し、還流した。マグネシウムのほとんどが反応してしまうまで還流を維持し、反応混合物を無水テトラヒドロフラン (1 6 ml) で希釈した。第三ブチルエチルオキザレート (1 . 4 g , 8 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (8 ml) 中で混合攪拌したものに、生成するグリニヤール試薬を - 7 8 で 2 0 分間かけて加えた。温度を - 1 5 まで 2 時間かけて上げ、混合物を 1 N 塩酸で反応停止した。分離した有機層を塩水で 3 回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (2 g) をカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル (9 8 : 2) , シリカ (1 5 ~ 4 0 μ m) 8 0 g) によって精製し、油状生成物 (6 6 0 m g , 3 9 %) を得た。中間体である - ケトエステルは、下記の特性を示した。

20

【化 1 3 8】



30

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) (ppm , J Hz) :

5 . 0 8 (1 H , m , H - 5) , 2 . 8 0 (2 H , t , J = 7 . 3 , CH_2 - 3) ; 2 . 2 8 (2 H , m , CH_2 - 4) ; 1 . 6 8 (3 H , s , CH_3) ; 1 . 6 2 (3 H , s , CH_3) ; 1 . 5 4 (9 H , s , O - 第三ブチル) 。

【 0 3 3 6】

2°) 標記化合物の調製

無水酢酸メチル (0 . 7 ml , 8 . 7 5 ミリモル) を、1 M リチウム = ビス - (トリメチルシリルアミド) / テトラヒドロフランの攪拌溶液 (9 ml , 9 ミリモル) に - 7 8 で 1 分間かけて加え、これを - 7 8 ± 5 で 2 0 分間反応させた。上記で調製した第三ブチル = 2 - オキソ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエート (6 4 0 mg , 3 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (1 0 ml) に混合攪拌したものに、リチウムエノレートを - 7 8 で 5 分間かけて加え、生成する混合物を - 7 8 ± 5 で 3 0 分間攪拌した。CCMで観察した後、冷凍浴を外し、混合物を 1 5 % 塩化アンモニウム溶液 (1 0 ml) で反応停止した。分離した有機層を 1 5 % 塩化アンモニウム溶液 (1 0 ml) で洗浄し、蒸発乾固した。水層をエーテル (2 × 1 0 ml) で抽出した。有機層を濃縮物と合わせ、塩水 (1 0 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥して、蒸発乾固した。生成する粗生成物 (1 . 3 g) をカラム

40

50

クロマトグラフィー（シクロヘキサン／酢酸エチル（95：5），シリカ（15～40 μm）60 g）によって精製し、油状生成物（222 mg，26%）を得た。このようにして得た生成物は、下記の特性を示した。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :

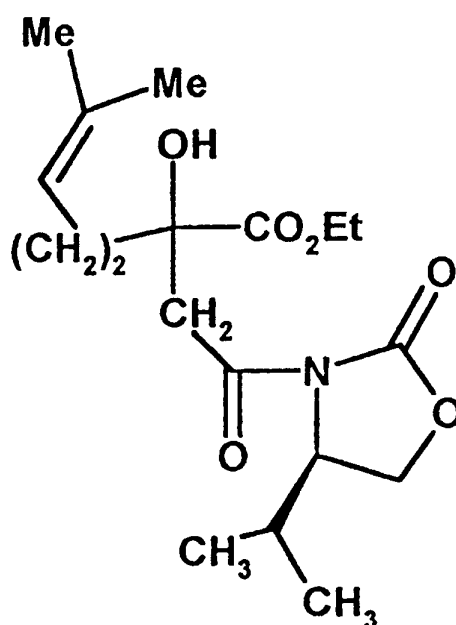
5.07 (1H, m, HC=), 3.67 (3H, s, OCH₃); 3.66 (1H, s, OH); 2.86 および 2.67 (2H, 2d, J_{AB} = 15.8, CH₂CO₂); 2.13 (1H, m, CH₂); 1.85 (1H, m, CH₂); 1.67 (3H, s, CH₃) および (2H, m, CH₂); 1.59 (3H, s, CH₃); 1.51 (9H, s, 第三-BuO)。

【0337】

例 40

エチル = 2 - N - [(4 S) - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノ] カルボニルメチル - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエートの調製

【化139】



1 M リチウム = ビス - (トリメチルシリルアミド) をテトラヒドロフランに溶解した市販溶液 (1.28 ml, 1.28 ミリモル) を、(4 S) - 3 - アセチル - 4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノン (200 mg, 1.17 ミリモル) を - 78 の無水テトラヒドロフランに溶解攪拌したものに加え、反応を - 78 で 30 分間行った。次に、エチル = 2 - オキソ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエート (323 mg, 1.75 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解したものを加え、生成する混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。CCM で観察した後、混合物を 15% 塩化アンモニウム溶液 (5 ml) で反応停止した。分離した有機層を 15% 塩化アンモニウム溶液 (10 ml)、次に塩水 (10 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルは、ジアステレオ異性体混合物が ~ 2.5 / 1 であることを示した。生成する粗生成物 (516 mg) をカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル (90 : 10 ~ 80 : 20) , シリカ (15 ~ 40 μm) 25 g) によって精製し、下記の特性を示す少量成分の黄色油状のジアステレオ異性体 (55 mg, 13.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :

5.06 (1H, m, H-3), 4.41 (1H, m, H-4); 4.25 (4H, m, CH₂-5 および OCH₂CH₃); 3.72 (1H, s, OH); 3.52 および 3.41 (2H, 2d, J_{AB} = 17.9, CH₂-3); 2.36 (1H, m, H-6); 2.16 (1H, m, CH₂); 1.92 (1H, m, CH₂); 1.75 (2H, m, CH₂); 1.67 (3H, s, CH₃); 1.59 (3H, s, CH

δ 3.00 (3H, t, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 0.89 (3H, d, $J = 7.0$, CH_3); 0.87 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3).

【0338】

次に、下記の特性を示す淡黄色油状の多量成分のジアステレオ異性体 (93mg, 23.2%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ 400MHz (CDCl_3) (ppm, JHz):

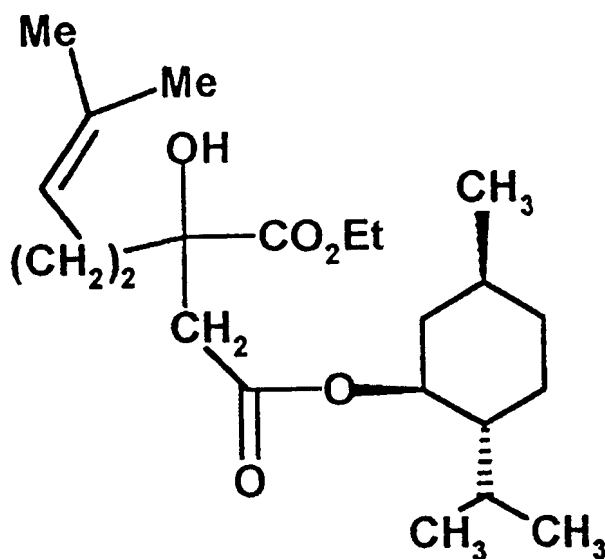
5.06 (1H, m, H-3), 4.40 (1H, m, H-4); 4.23 (4H, m, CH_2 -5 および OCH_2CH_3); 3.68 (1H, s, OH); 3.46 (2H, s, CH_2 -3); 2.33 (1H, m, H-6); 2.16 (1H, m, CH_2); 1.91 (1H, m, CH_2); 1.75 (2H, m, CH_2); 1.67 (3H, s, CH_3); 1.59 (3H, s, CH_3); 1.28 (3H, t, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 0.90 (3H, d, $J = 7.0$, CH_3); 0.87 (3H, d, $J = 6.9$, CH_3).

【0339】

例41

エチル = 2 - (1 R, 2 S, 5 R) - メントキシカルボニルメチル - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエートの調製

【化140】



1 M リチウム = ビス - (トリメチルシリルアミド) をテトラヒドロフランに溶解攪拌した市販溶液 (14ml, 14ミリモル) に、メンチル = (1 R, 2 S, 5 R) - (-) - アセテート (2.8g, 14.1ミリモル) を -78 で加え、反応を -78 で30分間行った。上記で調製したエチル = 2 - オキソ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエート (867mg, 4.7ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (12ml) と混合攪拌したものに、リチウムエノエートを -78 で15分間かけて加え、生成する混合物を -78 で3分間攪拌した (CCMで観察)。混合物を1N塩酸 (30ml) で反応停止した。分離した水層を第三ブチルメチルエーテル (2 x 15ml) で抽出し、合わせた有機層を塩水 (3 x 15ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルは、ジアステレオ異性体混合物が ~ 6 / 4 であることを示した。生成する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル (98 : 2), シリカ (15 ~ 40 μm) 70g) によって精製し、予想生成物 (1g, 57%) を得た。このようにして得た分離されたジアステレオ異性体は、下記の特性を示した。

【0340】

多量成分のジアステレオ異性体

$^1\text{H NMR}$ 400MHz (CDCl_3) (ppm, JHz):

5.03 (1H, t, J = 7.0, H-3), 4.69 (1H, td, J = 10.9 および 4.3, H-1_{Me}); 4.24 (2H, q, J = 7.0, OCH₂CH₃); 3.77 (1H, s, 2-OH); 2.91 および 2.67 (2H, 2d, J_{AB} = 16.4, CH₂CO₂); 2.13 (1H, m, H-6_{eq}Me); 1.85 (2H, m, CH および H-7_{Me}); 1.75 ~ 1.6 (4H, m, CH₂ および H-3_{eq}, 4_{eq}Me); 1.67 (3H, s, CH₃); 1.58 (3H, s, CH₃); 1.45 (1H, m, H-5_{Me}); 1.35 (1H, m, H-2_{ax}Me); 1.30 (3H, t, J = 6.9, OCH₂CH₃); 1.03 (1H, m, H-3_{ax}Me); 0.93 (1H, m, H-6_{ax}Me); 0.89 (6H, d, J = 6.8, 2 × CH₃(Me)); 0.87 (1H, m, H-4_{ax}Me); 0.73 (3H, d, J = 6.9, CH₃(Me))。

10

【0341】

少量成分のジアステレオ異性体

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz):

5.05 (1H, t, J = 7.0, H-3), 4.67 (1H, td, J = 10.7 および 4.7, H-1_{Me}); 4.25 (2H, m, OCH₂CH₃); 3.74 (1H, s, 2-OH); 2.92 および 2.65 (2H, 2d, J_{AB} = 15.9, CH₂CO₂); 2.12 (1H, m, CH); 1.97 (1H, m, H-6_{eq}Me); 1.86 (2H, m, CH および H-7_{Me}); 1.75 ~ 1.6 (4H, m, CH₂ および H-3_{eq}, 4_{eq}Me); 1.67 (3H, s, CH₃); 1.58 (3H, s, CH₃); 1.48 (1H, m, H-5_{Me}); 1.36 (1H, m, H-2_{ax}Me); 1.31 (3H, t, J = 7.0, OCH₂CH₃); 1.15 ~ 0.8 (3H, m, H-3_{ax}, 6_{ax}, 4_{ax}Me); 0.89 (6H, d, J = 6.9, 2 × CH₃(Me)); 0.76 (3H, d, J = 7.0, CH₃(Me))。

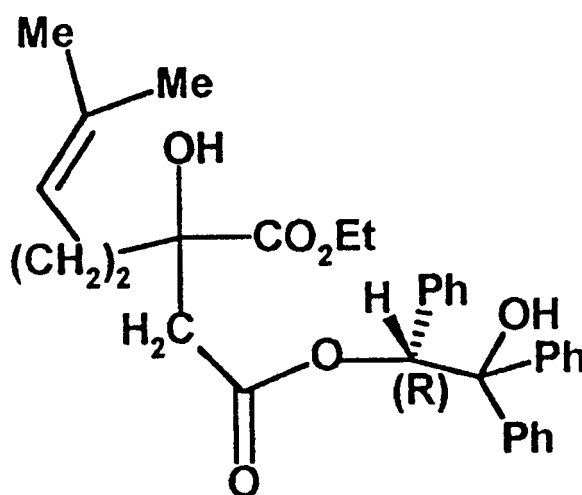
20

【0342】

例 4 2

2 - [(R) - 1 , 2 , 2 - トリフェニル - エタン - 2 - オール] エトキシカルボニルメチル - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエートの調製

【化 1 4 1】



30

40

1 M リチウム = ビス - (トリメチルシリルアミド) をテトラヒドロフランに溶解した市販溶液 (6 ml , 6 ミリモル) を、 R - (+) - 1 , 1 , 2 - トリフェニル - 1 , 2 - エタンジオール = 2 - アセテート (665 mg , 2 ミリモル) を - 78 の無水テトラヒドロフラン (6 ml) に溶解攪拌したものに加えた。温度を 3 時間かけて 0 に上昇させた後、無水ヘプタン (10 ml) を加えた。 - 78 のこの攪拌反応混合物に、エチル = 2 - オキシ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエート (368 mg , 2 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解したものを加え、温度を 1 時間かけて - 40 に上昇させた。CCMで

50

観察した後、冷凍浴を外し、混合物を15%塩化アンモニウム溶液(10ml)で反応停止した。分離した有機層を15%塩化アンモニウム溶液(10ml)で洗浄し、蒸発乾固した。水層をジクロロメタン(2×10ml)で抽出した。有機層を濃縮物と合わせ、塩水(10ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物の¹H NMRスペクトルは、ジアステレオ異性体混合物が~60/40であることを示した。生成する粗生成物(820mg)をカラムクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル(97:3~95:5)、シリカ(15~40μm)80g)によって精製し、予想生成物(361mg, 35%)を得た。このようにして得た白色結晶性化合物状分離したジアステレオ異性体は、下記の特性を示した。

【0343】

¹H NMR 400MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :
7.66 (2H, d, J = 7.5, o-Ph); 7.43 (2H, t, J = 7.7, m-Ph); 7.35~7.0 (11H, m, Ph); 6.72 (1H, s, H-1); 4.95 (1H, m, H-3); 4.41 (2H, m, OCH₂CH₃); 3.42 (1H, s, 2-OH); 2.90および2.67 (2H, 2d, J_{AB} = 16.5, CH₂-3); 2.53 (1H, s, 2'-OH); 1.98 (1H, m, CH₂); 1.8~1.5 (3H, m, CH₂); 1.63 (3H, s, CH₃); 1.52 (3H, s, CH₃); 1.38 (3H, t, J = 7.1, OCH₂CH₃)。

【0344】

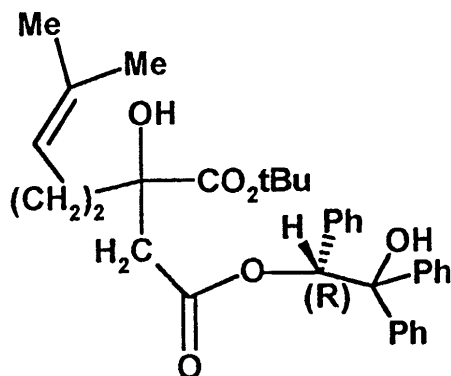
多量成分のジアステレオ異性体

¹H NMR 400MHz (CDCl₃) (ppm, J Hz) :
7.52 (2H, d, J = 7.5, o-Ph); 7.36 (2H, t, J = 7.6, m-Ph); 7.27 (1H, t, J = 7.3, p-Ph); 7.2~7.0 (10H, m, Ph); 6.59 (1H, s, H-1); 4.98 (1H, m, H-3); 3.90および3.34 (2H, 2m, OCH₂CH₃); 3.56 (1H, s, 2-OH); 3.22 (1H, s, 2'-OH); 2.88および2.69 (2H, 2d, J_{AB} = 16.7, CH₂-3); 2.06および1.79 (2H, 2m, CH₂); 1.7~1.5 (2H, m, CH₂); 1.64 (3H, s, CH₃); 1.54 (3H, s, CH₃); 0.99 (3H, t, J = 7.1, OCH₂CH₃)。

【0345】

例43

第三ブチル = 2 - [(R) - 1 , 2 , 2 - トリフェニル - エタン - 2 - オール]
エトキシカルボニルメチル - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエートの調製
【化142】



1Mリチウム = ビス - (トリメチルシリルアミド) をテトラヒドロフランに溶解した市販溶液(3ml, 3ミリモル)を、R - (+) - 1, 1, 2 - トリフェニル - 1, 2 - エタンジオール = 2 - アセテート(330mg, 1ミリモル)を - 78 の無水テトラヒドロフラン(3.5ml)に溶解攪拌したものに加えた。温度を3時間かけて - 10 に上昇させた後、無水ヘプタン(5ml)を加えた。 - 78 のこの攪拌反応混合物に、第三ブチル =

10

20

30

40

50

2 - オキソ - 6 - メチルヘプト - 5 - エノエート (276 mg , 1.5 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (2 ml) に溶解したものを加え、温度を 1 時間かけて - 40 に上昇させた。CCM で観察した後、冷凍浴を外し、混合物を 15% 塩化アンモニウム溶液 (5 ml) で反応停止した。分離した有機層を 15% 塩化アンモニウム溶液 (5 ml) で洗浄し、蒸発乾固した。水層をジクロロメタン (2 × 10 ml) で抽出した。有機層を濃縮物と合わせ、塩水 (5 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物の ¹H NMR スペクトルは、ジアステレオ異性体混合物が約 75 / 25 であることを示した。生成する粗生成物 (550 mg) をカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル (96 : 4 , 95 : 5 次いで 90 : 10) , シリカ (15 ~ 40 μm) 60 g) によって精製し、予想生成物 (217 mg , 40%) を得た。このようにして得た白色結晶性化合物状の多量成分のジアステレオ異性体は、下記の特性を示した。

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm , J Hz) :

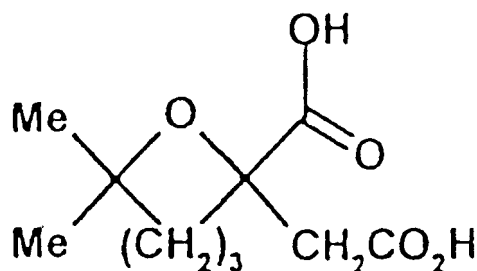
7.53 (2H , d , J = 7.4 , o - Ph) ; 7.36 (2H , t , J = 7.6 , m - Ph) ; 7.28 (1H , t , J = 7.3 , p - Ph) ; 7.2 ~ 7.0 (10H , m , Ph) ; 6.66 (1H , s , H - 1) ; 5.00 (1H , m , H - 3) ; 3.50 (1H , s , 2 - OH) ; 2.94 (1H , s , 2 - OH) ; 2.76 および 2.61 (2H , 2d , J_{AB} = 16.3 , CH₂ - CO₂) ; 2.06 および 1.78 (2H , 2m , CH₂) ; 1.65 (3H , s , CH₃) ; 1.55 (3H , s , CH₃) および 2H , m , CH₂) ; 1.23 (9H , s , 第三 - BuO) 。

【 0346 】

例 4 4

2 - カルボキシメチル - 6 , 6 - ジメチル - 2 - テトラヒドロピランカルボン酸または O - デメチルアンヒドロホモハリントン酸の調製

【 化 143 】



(方法 D)

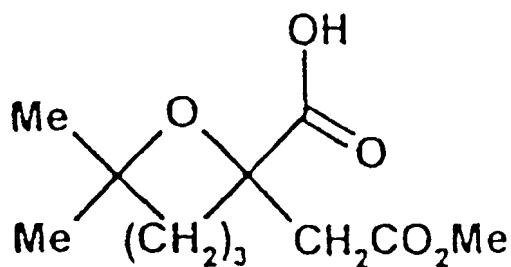
例 3 で得たエチレン性二酸 (1.5 g , 6.94 ミリモル) をギ酸 (2.6 ml) に溶解したものを、60 で 16 時間攪拌した。周囲温度に戻した後、ギ酸を真空留去し、生成する粗生成物を 40 で 20 時間真空乾燥した (1.5 g , 100%) 。

【 0347 】

例 4 5

例 3 9 で得た生成物から 2 - メトキシカルボニルメチル - 6 , 6 - ジメチル - 2 - テトラヒドロピランカルボン酸またはアンヒドロホモハリントン酸の調製

【化144】



10

例39で得た第三ブチル = 2 - メトキシカルボニルメチル - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルヘプテノエート (50 mg, 0.175 ミリモル) をギ酸 (0.5 ml) に溶解したものを、室温で9日間攪拌した。ギ酸を真空留去した後、残渣を5%炭酸水素ナトリウム溶液で処理してpH8とした。水層を酢酸エチルで洗浄し、1N塩酸で酸性 (pH1) にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、アンヒドロホモハリングトン酸 (20 mg, 50%) を得た。

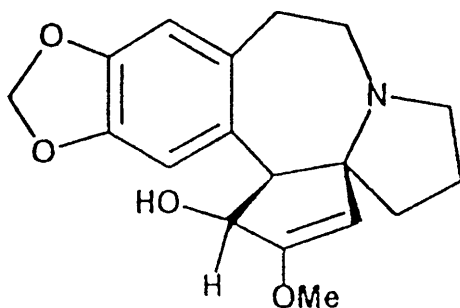
【0348】

例46

イヌガヤ種の全アルカロイド抽出物から精製した(-)-セファロタキシンの調製

【化145】

20



部分ラセミ化セファロタキシシン [H. Wenkui; L. Yulin; P. Xinfu, Scientia Sinica.; 23; 7; 835 (1980)]

30

(上記と同じ条件で抽出した)セファロタキシシンの2バッチの¹H NMRは、光学活性なNMRシフト試薬であるユーロピウム(III) = トリス [3 - (ヘプタフルオロプロピルヒドロキシメチレン) - (+) - カンファレート (1当量)] を用いると、下記の結果を示した。

【0349】

バッチA: ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) (ppm): 6.06 (1H, OCH₂O (+)-セファロタキシシン) および 5.82 (1H, OCH₂O (+)-セファロタキシシン); 5.99 (1H, (-)-セファロタキシシン) および 5.76 (1H, (-)-セファロタキシシン)。

40

(+) - セファロタキシシン 11 ± 5% の存在。

[]²² = -134.0° (c = 0.214; CHCl₃); 計算比 25 ± 5%。

バッチB: 僅かにラセミ化 (1%)

[]²² = -173.3° (c = 0.208; CHCl₃)。

【0350】

天然セファロタキシシンの鏡像異性体の濃度増加

粗製のクロマトグラフィー処理を行ったセファロタキシシン (20 g) を、55 で乾燥メタノール (100 ml) に溶解した。ロータリーエバポレーターで冷却することにより、結晶化が起こり、濾過の後にこのようにして得た生成物のHPLC純度は99.9%であった。

50

$[\alpha]_D^{20} = -130^\circ$ (C1, CHD₃) 10%のラセミ化に相当。このようにして得られた結晶化生成物(20g)を、再度熱メタノール(100ml)に溶解した。

【0351】

溶液を徐冷すると、純粋な鏡像異性体(-)-セファロタキシンからなる半透明柱状結晶となる $[\alpha]_D^{20} = -185^\circ$ (C1, CHCl₃)。

濾過の後、母液を室温で徐々に蒸発させ、ラセミセファロタキシンからのみナル双晶状針状結晶の形態の結晶 $[\alpha]_D^{20} = 0.5^\circ$ (C1, CHCl₃)を得た。

濾過の後、第二の母液から、最初の結晶化で得たのと同じの(-)-セファロタキシンからなる柱状結晶を得た。

濾過の後、第三の母液から(±)-セファロタキシンからなる双晶状針状結晶(アーチン)も得た。

サイクルは3回繰返した。合わせた柱状結晶を1回再結晶し、鏡像異性体的に純粋な(-)-セファロタキシンを得て、一方、合わせた双晶状針状結晶を同様の方法で処理すると、100%ラセミ性のセファロタキシンを得る。

【0352】

天然セファロタキシンの鏡像異性体的純度の化学的評価

部分的にラセミ化した天然セファロタキシンの試料を、例19で得た純粋な(2R)-ホモハリングトン酸を用いて、順序が例1、2、3、4、5、6、15、19および21に記載されている工程に挿入した。

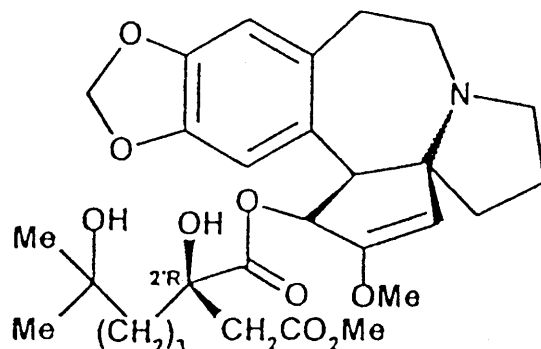
このようにして得たアンヒドロ-ホモハリングトニンのジアステレオマー混合物のHPLC分析では、供給源のラセミ混合物での(+)-セファロタキシン含量に相当する有意なエナンシオ-エピ-ホモハリングトニン比(11%±3%)を示した(ホモハリングトン酸の2種類の鏡像異性体は、純粋な鏡像異性セファロタキシンに相当し、化学量論的に反応することが示されている)。

【0353】

例47

アンヒドロ-ホモハリングトンからのホモハリングトニンの調製

【化146】



1°) 方法A

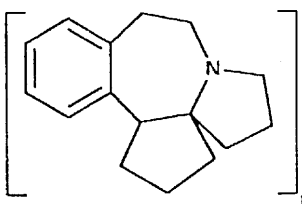
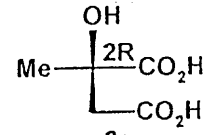
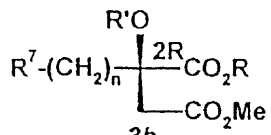
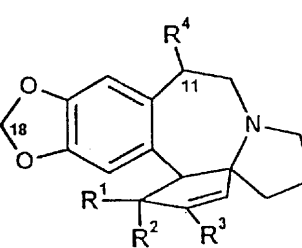
臭化水素酸を酢酸に溶解した市販溶液(17.4ml, 86.6ミリモル, 30%(w/w)HBr)を、例21で得たアンヒドロホモハリングトン(50.8g, 9.63ミリモル)を-10で無水ジクロロメタン(25.6ml)に溶解攪拌したものに加えた。-10で3時間攪拌した後、水(240ml)を加えると、反応混合物は粘稠になった。温度を室温まで上昇させ、2.5時間攪拌した後、0.76M炭酸ナトリウム(406ml)を加えてpH8とした。生成する水層を塩化ナトリウムで飽和した後、ジクロロメタン(3×230ml)で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固して、フォーム状生成物を得た。下記の逆相クロマトグラフィーの後、ホモハリングトン4.03g(77%)を得た。このようにして得た生成物は、例25で得たのと同じ特性を示した。

【0354】

2°) 方法 B

例 2 1 で得たアンヒドロホモハリングトニン (2 1 4 mg , 0 . 4 0 6 ミリモル) を無水ジクロロメタン (1 . 1 ml) に溶解攪拌したものに、 - 1 0 ° で臭化水素酸を酢酸に溶解した市販溶液 (0 . 7 2 8 ml , 3 . 6 ミリモル , 3 0 % (w / w) H B r) を加えた。 - 1 0 ° で 3 時間攪拌した後、水 (1 3 ml) を加え、温度を 2 0 ° に上昇させた。 2 0 ° で 3 時間攪拌した後、炭酸ナトリウム溶液 (0 . 7 6 M ; 3 1 . 5 ml) を加えて p H 8 とした。生成する水層を塩化ナトリウムで飽和した後、ジクロロメタン (3 × 2 0 ml) で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。生成する粗生成物を下記の逆相クロマトグラフィーによって精製し、ホモハリングトニン (1 6 6 mg , 7 5 %) を得た。このようにして得た生成物は、例 2 5 で得たものと同じ特性を示した。

【 0 3 5 5 】
【 表 1 】

ハリングトニンの説明および定義																																																																																											
<p>セファロタキサン</p>  <p>1</p>	<p>ハリングトン酸 (R = H) , 3 の例 ハリングトニン (R = C T X) , 4 の例</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>3a シトラマル酸</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>3b ハリングトン酸 R = H</p> </div> </div>																																																																																										
<p>セファロタキシン</p>  <p>2</p> <p>セファロタキシンの例: セファロタキシン = CTXOH</p> <p>2 a R¹ = OH, R² = R⁴ = H, R³ = OMe ; アセチルセファロタキシン, 2 b R¹ = Ac, R² = R⁴ = H, R³ = OMe ; セファロタキシノン, 2 c R¹, R² = O, R³ = OMe, R⁴ = H ; デメチルセファロタキシン, 2 d R¹ = OH, R² = R⁴ = H, R³ = OH ; デメチルセファロタキシノン, 2 e R¹, R² = O, R³ = OH, R⁴ = H ; 11-ヒドロキシセファロタキシン, 2 f = 2 b + R⁴ = OH ;</p>	<p>ハリングトン酸の例 (天然形態自体では、単離されない)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>R'</th> <th>R⁷</th> <th>n</th> <th>R</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂C(OH)-</td> <td>2</td> <td>H</td> <td>ハリングトン酸</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂C(OH)-</td> <td>3</td> <td>H</td> <td>ホモハリングトン酸</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂C(OH)-</td> <td>1</td> <td>H</td> <td>ノルハリングトン酸</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂CH-</td> <td>2</td> <td>H</td> <td>デソキシハリングトン酸</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>-C(CH₃)₂-O-</td> <td>3</td> <td>H</td> <td>アンヒドロホモハリングトン酸</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>Ph-</td> <td>1</td> <td>H</td> <td>ネオハリングトン酸</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハリングトニンの例 (天然)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>R'</th> <th>R⁷</th> <th>n</th> <th>R</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂C(OH)-</td> <td>2</td> <td>CTX</td> <td>ハリングトニン : HT</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂C(OH)-</td> <td>3</td> <td>CTX</td> <td>ホモハリングトニン : HHT</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂C(OH)-</td> <td>1</td> <td>CTX</td> <td>ノルハリングトニン</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂CH-</td> <td>2</td> <td>CTX</td> <td>デソキシハリングトニン</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂CH-</td> <td>1</td> <td>CTX</td> <td>ノルデソキシハリングトニン</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂CH-</td> <td>3</td> <td>CTX</td> <td>ホモデソキシハリングトニン</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>(CH₃)₂CH-</td> <td>4</td> <td>CTX</td> <td>ビスホモデソキシハリングトニン</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>-C(CH₃)₂-O-</td> <td>2</td> <td>CTX</td> <td>アンヒドロハリングトニン</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>Ph-</td> <td>1</td> <td>CTX</td> <td>ネオハリングトニン</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>Ph-</td> <td>2</td> <td>CTX</td> <td>ホモネオハリングトニン</td> </tr> </tbody> </table>	R'	R ⁷	n	R		H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	2	H	ハリングトン酸	H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	3	H	ホモハリングトン酸	H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	1	H	ノルハリングトン酸	H	(CH ₃) ₂ CH-	2	H	デソキシハリングトン酸	H	-C(CH ₃) ₂ -O-	3	H	アンヒドロホモハリングトン酸	H	Ph-	1	H	ネオハリングトン酸	R'	R ⁷	n	R		H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	2	CTX	ハリングトニン : HT	H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	3	CTX	ホモハリングトニン : HHT	H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	1	CTX	ノルハリングトニン	H	(CH ₃) ₂ CH-	2	CTX	デソキシハリングトニン	H	(CH ₃) ₂ CH-	1	CTX	ノルデソキシハリングトニン	H	(CH ₃) ₂ CH-	3	CTX	ホモデソキシハリングトニン	H	(CH ₃) ₂ CH-	4	CTX	ビスホモデソキシハリングトニン	H	-C(CH ₃) ₂ -O-	2	CTX	アンヒドロハリングトニン	H	Ph-	1	CTX	ネオハリングトニン	H	Ph-	2	CTX	ホモネオハリングトニン
R'	R ⁷	n	R																																																																																								
H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	2	H	ハリングトン酸																																																																																							
H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	3	H	ホモハリングトン酸																																																																																							
H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	1	H	ノルハリングトン酸																																																																																							
H	(CH ₃) ₂ CH-	2	H	デソキシハリングトン酸																																																																																							
H	-C(CH ₃) ₂ -O-	3	H	アンヒドロホモハリングトン酸																																																																																							
H	Ph-	1	H	ネオハリングトン酸																																																																																							
R'	R ⁷	n	R																																																																																								
H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	2	CTX	ハリングトニン : HT																																																																																							
H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	3	CTX	ホモハリングトニン : HHT																																																																																							
H	(CH ₃) ₂ C(OH)-	1	CTX	ノルハリングトニン																																																																																							
H	(CH ₃) ₂ CH-	2	CTX	デソキシハリングトニン																																																																																							
H	(CH ₃) ₂ CH-	1	CTX	ノルデソキシハリングトニン																																																																																							
H	(CH ₃) ₂ CH-	3	CTX	ホモデソキシハリングトニン																																																																																							
H	(CH ₃) ₂ CH-	4	CTX	ビスホモデソキシハリングトニン																																																																																							
H	-C(CH ₃) ₂ -O-	2	CTX	アンヒドロハリングトニン																																																																																							
H	Ph-	1	CTX	ネオハリングトニン																																																																																							
H	Ph-	2	CTX	ホモネオハリングトニン																																																																																							

【 0 3 5 6 】

10

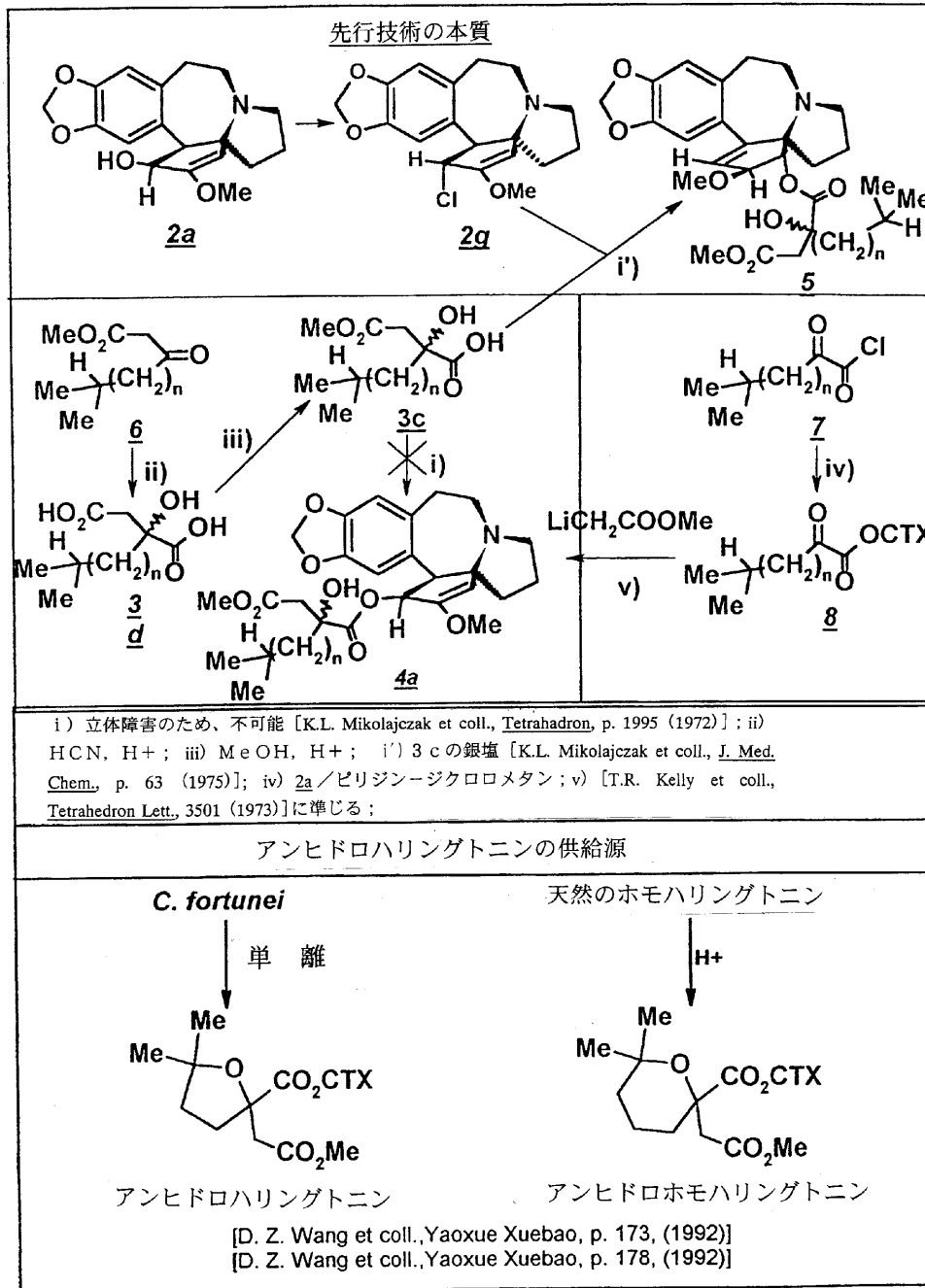
20

30

40

50

【表 2】



【 0 3 5 7 】

本発明は以下の通りである。

(1) 下記式



[上記式中、

(「オメガ」)は鎖の末端残基の代表的基であり、-CO-はセファロタキサンに結合したエステル基のカルボニルであり、

基 -CO-は、

下記式

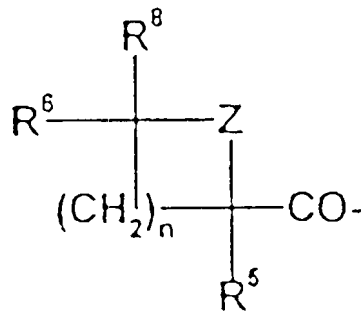
10

20

30

40

【化 1 4 7】



10

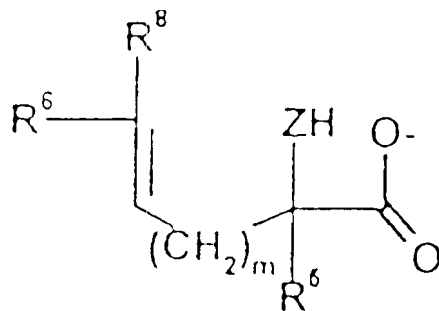
(上記式中、
 nは0～8であり、
 Zは酸素、窒素または硫黄ヘテロ原子であり、
 R⁵、R⁶およびR⁸は、独立して
 水素、

飽和、不飽和または芳香族の線状または分岐状および/または環状の炭化水素基、特に
 アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘ
 テロシクロアルキルであって、上記基は(複数の)ヘテロ原子を含みまたは含まず、R⁶
 およびR⁸は1つの環に含まれていてもよく、

20

上記基の1個を有する酸素エーテルである)の置換ヘテロシクロアルカン、または
 下記式

【化 1 4 8】

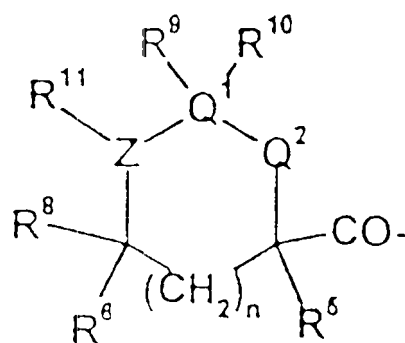


30

(上記式中、
 mは1～8であり、
 R⁵、R⁶およびR⁸は上記で定義した通りである)の線状アルケン、または
 下記式

40

【化149】



10

(上記式中、

n 、 R^5 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りであり、

Z および Q^2 は、独立して酸素、窒素または硫黄ヘテロ原子であり、

Q^1 は炭素、ケイ素またはリン原子であり、

R^9 および R^{10} は、独立して水素、アルコキシ、(複数の)ヘテロ原子を含むまたは含まない、飽和、不飽和または芳香族性の線状または分岐状および/または環状の炭化水素基、特にアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロアルキルであり、

20

R^9 および/または R^{10} は、ゼロであるかまたは一緒になってヘテロ原子を作成しおよび/または多重結合を作成することができ、但し、 Q^1 、 R^9 および R^{11} はゼロであって、それらを有する炭素の2個の原子の間に多重結合を作成することができ、

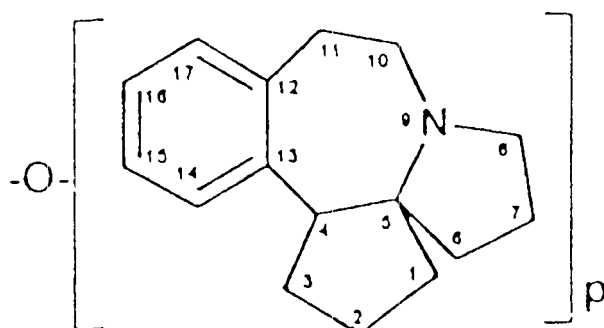
R^{11} は水素、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアルキルカルボニルである)

に相当し、

- O - C T X は、下記式

【化150】

30



40

(上記式中、

p は1または2である)、

のセファロタキシン残基およびその塩であり、

上記の2種類の基 - および - C T X は、エステル結合 - C O - O - によって結合されている]

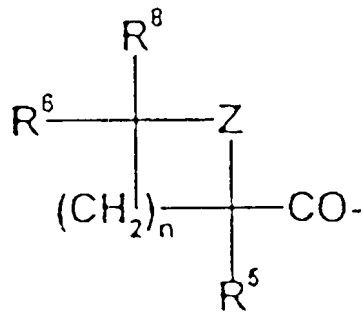
の側鎖を有するセファロタキサンおよび/またはその塩の製造法であって、

一般式 - C O - O H を有するカルボン酸またはその塩、または

一般式 - C O - A を有する酸の活性化形態またはその塩であって、 - C O が下記式

50

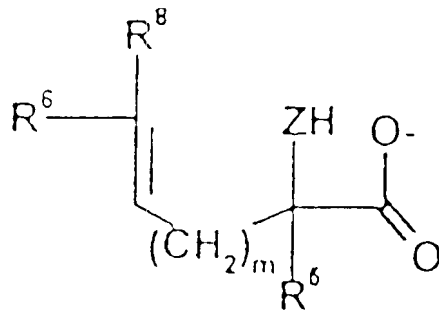
【化 1 5 1】



10

(式中、 n 、 Z 、 R^5 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りである)、
 - COが下記式

【化 1 5 2】



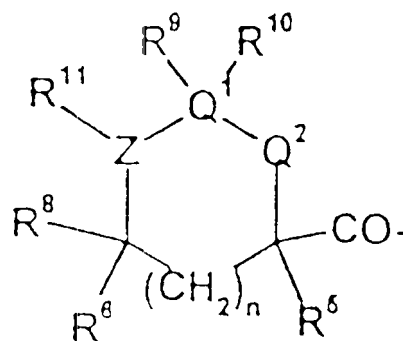
20

(式中、 m は1～8であり、 Z 、 R^5 、 R^6 および R^8 は、上記で定義した通りである)

30

- COが下記式

【化 1 5 3】



40

(式中、 n 、 Z 、 Q^1 、 Q^2 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、上記で定義した通りである)

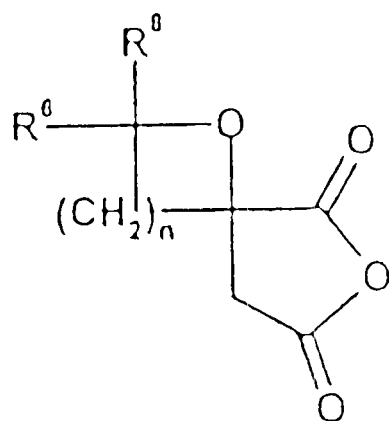
を有し、

Aが、

下記式

50

【化154】



10

(式中、 n 、 R^6 および R^8 は、上記で定義した通りである)

の環状無水物であるものを、

式 $H-O-CTX$ (式中、 CTX は上記で定義した通りである) のヒドロキシル基を有するセファロタキサンまたはその塩、または

20

式 $M-O-CTX$ (式中、 CTX は上記で定義した通りであり、 M は金属である) の金属アルコキシド、または

式 $Y-O-CTX$ (式中、 $-O-CTX$ は上記で定義した通りであり、 Y は、 Y と $-O-CTX$ との間で開裂することによって酸素原子に陰電荷を与え、または $Y-O$ と $-CTX$ との間で開裂することによってカルボカチオンを与える脱離基である) のそのヒドロキシル基の活性化形態

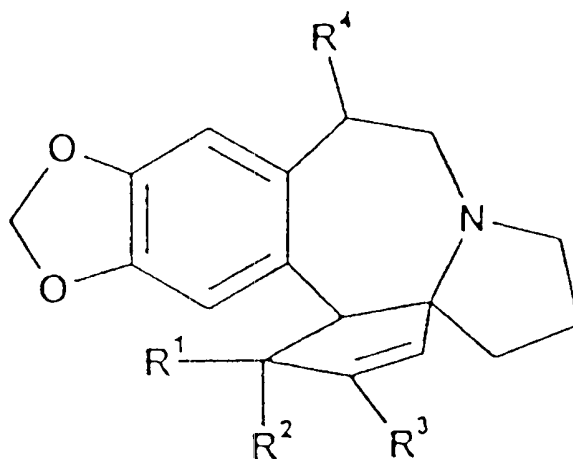
と反応させ、1または数個の反応添加剤が存在し、上記側鎖を有するセファロタキサンおよび/またはその塩を形成することができる方法であって、この反応はこのようにして形成された第一カルボキシルのメチル化によって完成される方法。

【0358】

30

(2) Z が酸素原子であり、セファロタキサン $H-O-CTX$ が下記式

【化155】



40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、ヒドロキシル基またはアルコキシドである)

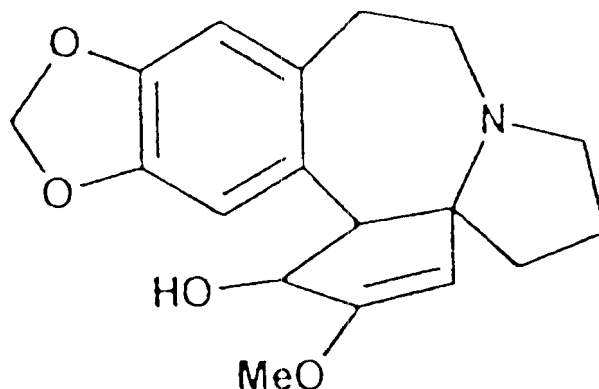
のセファロタキシン、またはその塩である、(1)に記載の方法。

【0359】

50

(3) 上記セファロタキサンH-O-CTXがセファロタキシンまたはその塩であり、但し、R¹がヒドロキシルであり、R²がメトキシであり、R³およびR⁴が水素である、(2)に記載の方法。

【化156】



10

【0360】

(4) R⁵が水素である、(1)~(3)のいずれか1項に記載の方法。

20

【0361】

(5) R⁵が -CH₂-CO-O-Meである、(1)~(3)のいずれか1項に記載の方法。

【0362】

(6) nが1~4であり、R⁶およびR⁸がメチルである、(1)~(5)のいずれか1項に記載の方法。

【0363】

(7) nが1または2であり、R⁶がフェニルであり、R⁸が水素である、(1)~(5)のいずれか1項に記載の方法。

【0364】

(8) R⁵が -CH₂-CO-O-Meであり、上記セファロタキサンが(3)に記載の前者であり、Zが窒素原子であり、R⁸が水素である、(1)に記載の方法。

30

【0365】

(9) Aが基 -CO-O-(式中、は(1)で定義した通りである)である、(1)~(8)のいずれか1項に記載の方法。

【0366】

(10) Aがハロゲン化物である、(1)~(8)のいずれか1項に記載の方法。

【0367】

(11) Aが -CO-Aのカルボニル基と置換基Aとの間の結合を開裂させ、⁻CO⁺およびA⁻を提供する能力を有する化合物 -CO-Aの基である、(1)~(8)のいずれか1項に記載の方法。

40

【0368】

(12) Aが、置換基

式MeOCCO-のメトキシホルミルオキシ、

式CF₃COO-のトリフルオロアセチルオキシ、

式RSO₃-のアルキルスルホンオキシ、

式(RO)₂PO-のホスホキシ、

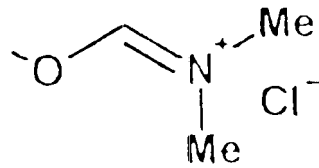
式ROP(Cl)O-のハロホスホキシ、

式R₃SiO-のトリアルキルシリルオキシ、

式

50

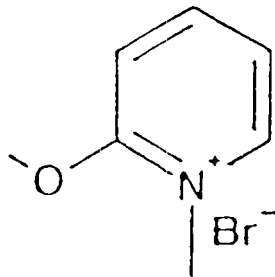
【化 1 5 7】



10

のジメチル - ホルムアミジニウムクロリド、または式

【化 1 5 8】



20

のアシルオキシ - ピリジニウムブロミドであり、式中、R がアルキルであるものから選択される基である、(1) ~ (8) のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 3 6 9 】

(1 3) A が 2 , 4 , 6 - トリクロロベンゾイルオキシ基である、(1) ~ (8) のいずれか 1 項に記載の方法。

30

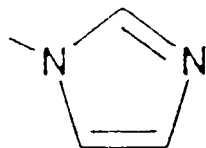
【 0 3 7 0 】

(1 4) A が 2 , 4 , 6 - トリクロロベンゾイルオキシ基である式 $-CO-A$ の試薬が、1 種類以上の O - アシル化添加剤の存在下にて (1) で定義した酸 $-CO-OH$ を塩化 2 , 4 , 6 - トリクロロベンゾイルと接触させることによって得られる、(1 3) に記載の方法。

【 0 3 7 1 】

(1 5) 基 A が、下記式

【化 1 5 9】



40

に相当する、(1) ~ (8) のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 3 7 2 】

(1 6) 式 $-CO-A$ の試薬が、強塩基の存在下にて (1) で定義した酸 $-CO-O$

50

Hをカルボニル - ジイミダゾールと接触させることによって得られる、(15)に記載の方法。

【0373】

(17) 強塩基がアルコキシドである、(16)に記載の方法。

【0374】

(18) カップリング添加剤が置換カルボジイミドおよび/または例えば第三アミンのような塩基性添加剤である、(1)~(16)のいずれか1項に記載の方法。

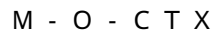
【0375】

(19) 置換カルボジイミドが、シクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミドの塩酸塩から選択される、(18)に記載の方法。

10

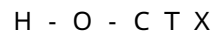
【0376】

(20) セファロタキシンアルコキシドが、下記式



(式中、MおよびCTXは、(1)で定義した通りである)に相当し、

下記式



(式中、CTXは、(1)で定義した通りである)

のセファロタキシンを、金属自身、アミド、金属水素化物、またはアルキル-金属と接触させることによって得られる、(1)~(19)のいずれか1項に記載の方法。

20

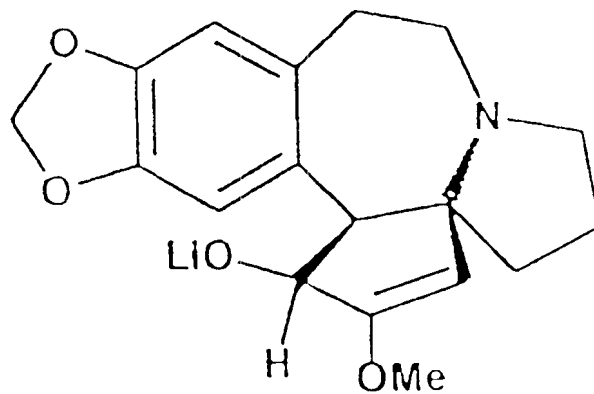
【0377】

(21) Mが、リチウム、カリウムまたはナトリウムのようなアルカリ金属である、(1)~(20)のいずれか1項に記載の方法。

【0378】

(22) 下記式

【化160】



30

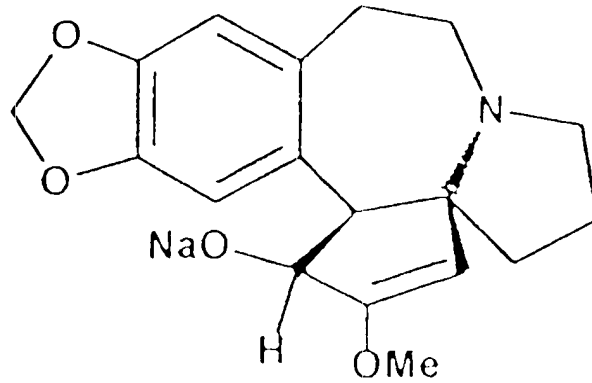
に相当する、セファロタキシンのリチウムアルコキシド。

【0379】

(23) 下記式

40

【化 1 6 1】

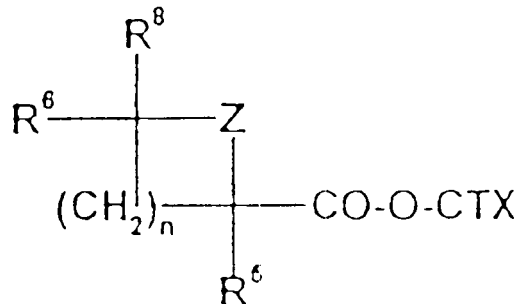


に相当する、セファロタキシンのナトリウムアルコキシド。

【0 3 8 0】

(2 4) 下記式

【化 1 6 2】



(上記式中、

n は 0 ~ 8 であり、

Z は酸素、窒素または硫黄ヘテロ原子であり、

R⁵、R⁶ および R⁸ は、独立して

水素、

飽和、不飽和または芳香族の線状または分岐状および/または環状の炭化水素基、特にアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクロアルキルであって、上記基は(複数の)ヘテロ原子を含みまたは含まず、

上記基の 1 個を有する酸素エーテルであり、

CTX は、(1) ~ (3) のいずれか 1 項で定義した通りである) に相当する側鎖を有するセファロタキサンであって、

Z が酸素原子であり、かつ

1 °) n = 2 または 3、同時に R⁶ = R⁸ = メチルおよび R⁵ = OMe または ヒドロキシル、

2 °) n = 2、同時に R⁶ = R⁸ = メチルおよび R⁵ = OMe または ヒドロキシル、

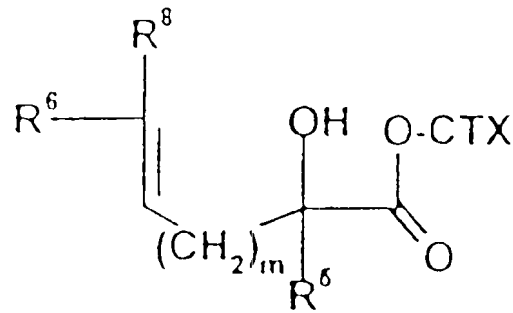
3 °) n = 3、同時に R⁸ がメチルでありかつ R⁵ が基 - CH₂CO₂CH₃ であるとき、R⁶ がヒドロキシル

である化合物を除く、セファロタキシン、および/またはその塩。

【0 3 8 1】

(2 5) 下記式

【化163】



10

(上記式中、

m 、 R^5 、 R^6 および R^8 は (1) で定義した通りであり、CTX は (1) ~ (3) のいずれか 1 項で定義した通りである)

に相当し、

$m = 2$ 、 $R^5 = CH_2CO_2CH_3$ 、 $R^6 = R^8 =$ メチルであり、かつ CTX が (3) で定義した通りである化合物を除く、側鎖を有するセファロタキサン、および/またはその塩。

20

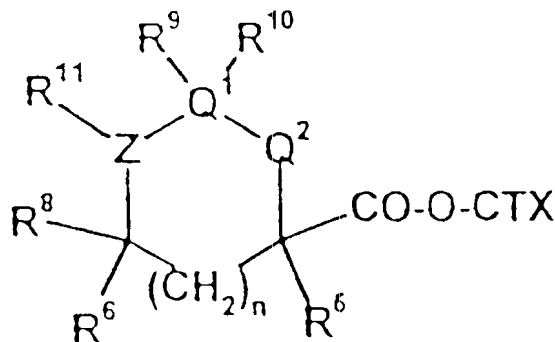
【0382】

(26) R^5 が基 $-CH_2-CO-O-CH_3$ である、(25) に記載のセファロタキサン。

【0383】

(27) 下記式

【化164】



30

(上記式中、

n 、 Z 、 Q^1 、 Q^2 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は (1) で定義した通りであり、CTX は (1) ~ (3) のいずれか 1 項で定義した通りである)

40

に相当する、側鎖を有するセファロタキサン、および/またはその塩。

【0384】

(28) Q^2 が酸素原子である、(27) に記載のセファロタキサン。

【0385】

(29) Z が窒素原子である、(28) に記載のセファロタキサン。

【0386】

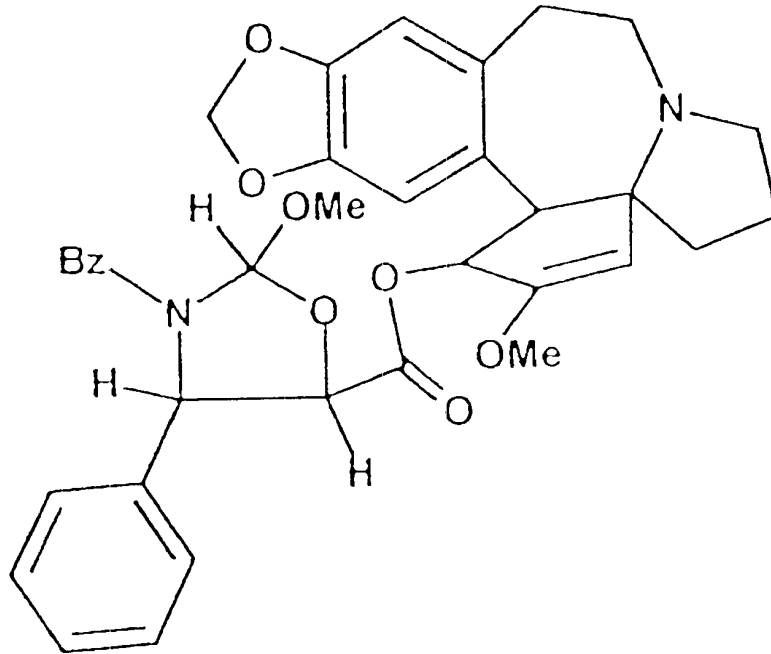
(30) $n = 0$ である、(29) に記載のセファロタキサン。

【0387】

(31) 下記式

50

【化 1 6 5】



10

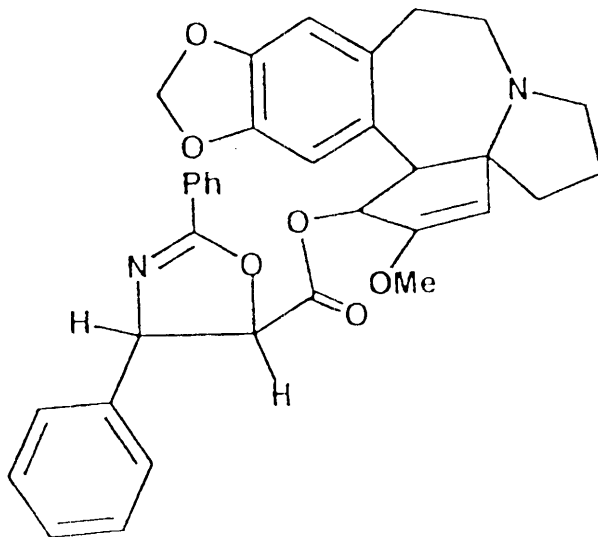
に相当する、側鎖を有するセファロタキサン。

20

【 0 3 8 8】

(3 2) 下記式

【化 1 6 6】



30

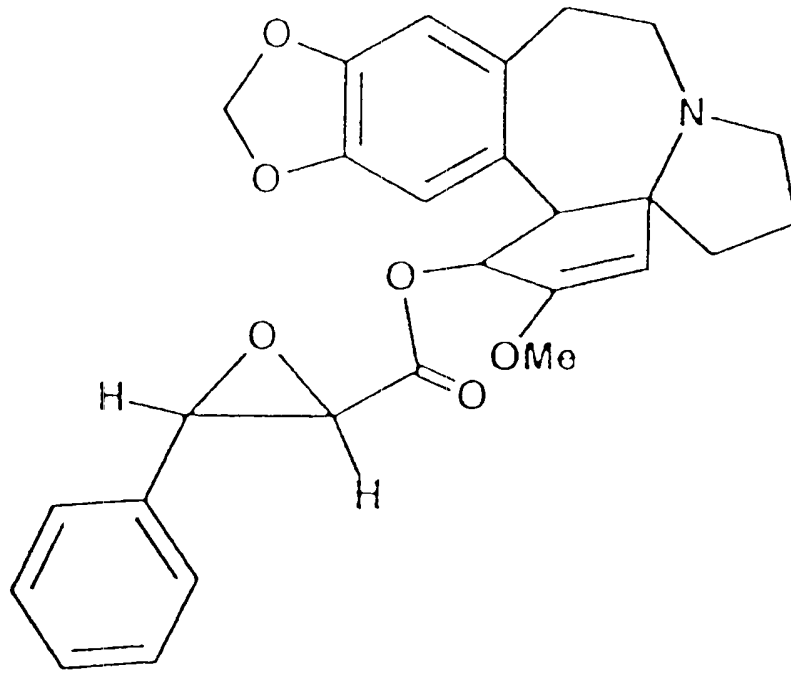
に相当する、側鎖を有するセファロタキサン。

40

【 0 3 8 9】

(3 3) 下記式

【化 1 6 7】



10

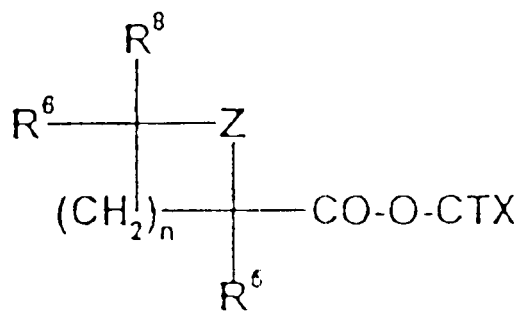
20

に相当する、側鎖を有するセファロタキサン。

【 0 3 9 0】

(3 4) 側鎖を有するセファロタキサンおよび / またはその塩の環状側鎖が下記式

【化 1 6 8】



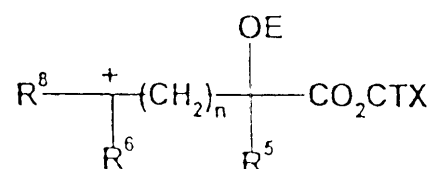
30

(式中、 n 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 CTX および Z は(1)で定義した通りである) の通り
 であるとき、

上記鎖を、水性または非水性媒質中で薬剤および / またはプロトン性または非プロトン
 性の親電子性基 E で開環し、下記式

40

【化 1 6 9】



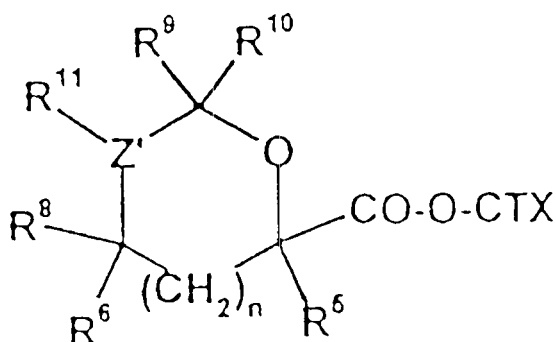
50

(式中、 n 、 CTX 、 R^5 、 R^6 および R^8 は上記で定義した通りであり、 E は水素であるかまたは暫定的または確定的に決定された親電子性基である)

の中間体化合物を提供し、

上記中間体化合物を、媒質に計画的に添加されまたは含まれている可能性がある薬剤または親核性基 Z で攻撃することができ、および

側鎖を有するセファロタキサンおよび/またはその塩の環状側鎖が、下記式【化170】



10

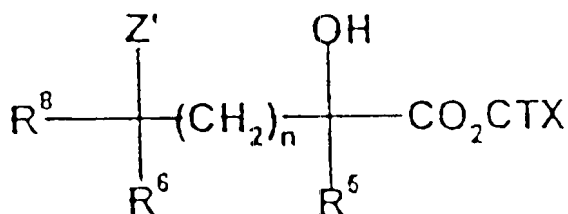
(式中、 n 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は(1)で定義した通りであり、 Z はヘテロ原子である)の通りであるとき、

20

上記鎖を、場合によっては活性化および/または開環添加剤の存在下で、加水分解または慎重な加溶媒分解によって開環し、

下記式

【化171】



30

(式中、 n 、 CTX 、 R^5 、 R^6 および R^8 は(1)で定義した通りであり、

Z は、

ハロゲンであるか、または水素または(1)で定義したような基 R^{11} を有するヘテロ原子であるか、または

水素、炭化水素基であって、(複数の)ヘテロ原子を有しまたは有さない、飽和、不飽和または芳香族性の線状、分岐状および/または環状の上記基、特にアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロシクロアルキル

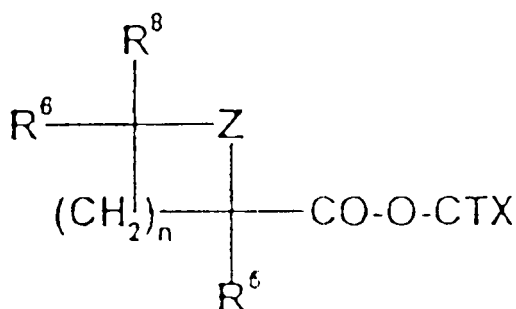
40

である)の開環した側鎖を有するセファロタキサンを提供する、(1)~(21)のいずれか1項に記載の方法。

【0391】

(35)下記式

【化172】

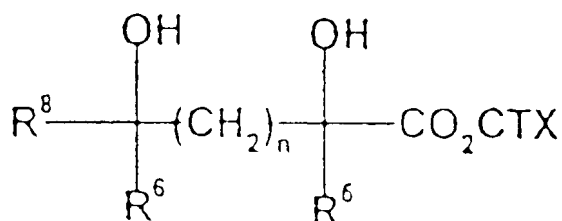


10

(式中、 n 、 R^8 、 R^6 、 R^5 、 CTX および Z は(1)で定義した通りである)の側鎖を有するセファロタキサンおよび/またはその塩の環状側鎖であって、上記鎖をハロゲン化溶媒、好ましくはジクロロメタン中で臭化水素酸を酢酸に溶解したもので処理した後、インシチューでの加水分解によって開環し、中間体を単離することなく、下記式

【化173】

20

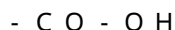


(式中、 n 、 CTX 、 R^5 、 R^6 および R^8 は(1)で定義した通りである)の側鎖を有するセファロタキサンを提供する、(34)に記載の方法。

30

【0392】

(36)酸が下記式



(式中、基は(1)で定義した通りである)

に相当し、

式(+)-CO-OHおよび(-)-CO-OHの化合物であって、例えば(+)-CO-OHが右旋性鏡像異性体を表し、(-)-CO-OHが左旋性鏡像異性体を表すものを含むラセミ混合物と同等な上式を、

a)上記ラセミ混合物、または(1)で定義した通りである式



40

の活性化形態の1つであって、

上記のラセミ混合物または上記の活性化形態は、それぞれ

式(-CO-O)⁻に相当するアニオン、または

式(-CO)⁺に相当するカチオン

を生成するものを、キラル体(chiral entity)の純粋な鏡像異性形態と接触させ、* (星印付きデルタ)の記号で表される上記の「分割剤」は、

共有結合による安定な組合せ、または

水素結合によるまたは疎水性相互作用による容易に逆転可能な不安定な組合せ、または

は

静電的相互作用による中程度の不安定性の組合せ

50

を形成する能力を有し、

-CO-O-* および -CO-* のジアステレオマー混合物を提供し、
b) 2個のジアステレオマーまたは2個の複合体化合物の混合物、または更に一般的には次いで得られた物理的および/または化学的に異なる2種類の新規なものを物理的に分離し、

c) 一般式 * -CO-OH

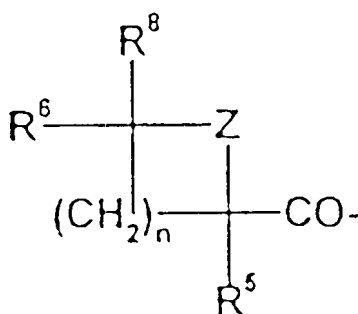
(式中、* (「星付きオメガ」) は下記式 (+) -CO-OH および (-) -CO-OH (上記で定義した通りである) に相当する一方または他方の純粋な鏡像異性形態における同一キラル基の包括的記号を表す)

の鏡像異性体の1個ずつを再生し、最終的に分離することによって得る、(1)~(21) および(34)のいずれか1項に記載の方法。 10

【0393】

(37) -CO- が、下記式

【化174】



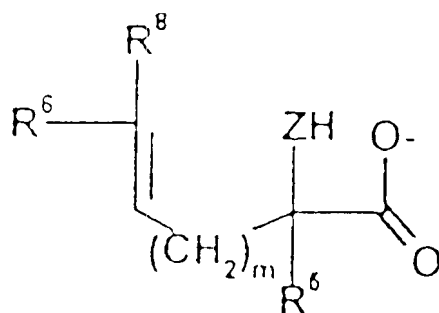
20

(式中、n、Z、R⁶、R⁸ および R⁵ は(1)で定義した通りである) に相当する基である、(36)に記載の方法。

【0394】

(38) -CO- が、下記式

【化175】



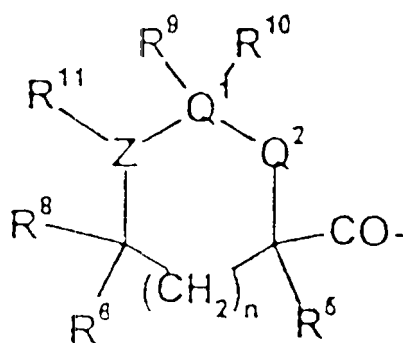
40

(式中、m、Z、R⁶、R⁸ および R⁵ は(1)で定義した通りである) に相当する基である、(36)に記載の方法。

【0395】

(39) -CO- が、下記式

【化 1 7 6】



10

(式中、 n 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 Z 、 Q^2 、 Q^1 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は(1)で定義した通りである)

に相当する基である、(36)に記載の方法。

【0396】

(40) 安定な組合せが、および * のような下記式 $-CO-O-*$ (但し、および * は(36)で定義した通りである)のエステルによって表され、この安定な組合せは、(1)の方法によって酸を * のような式 $HO-*$ (但し、* は(36)で定義した通りである)に相当するキラルアルコールと接触させることによって得られる、(36)~(39)のいずれか1項に記載の方法。

20

【0397】

(41) 安定な組合せが、および * のような式 $-CO-NH-*$ または $-CO-N-*$ (但し、および * は(36)で定義した通りである)のいずれかに相当するアミドによって表され、この安定な組合せは、酸を(1)の方法によって、* のような式 H_2N-* または $NN=*$ (但し、* は(36)で定義した通りである)に相当する第一または第二キラルアミンと接触させることによって得られる、(36)~(39)のいずれか1項に記載の方法。

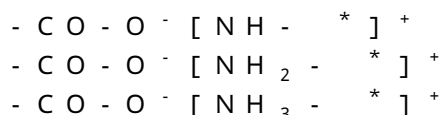
30

【0398】

(42) 安定な組合せが、および * のような下記式 $-CO-S-*$ (但し、および * は(36)で定義した通りである)のチオエステルによって表され、この安定な組合せが、酸を(1)の方法によって、* のような式 $HS-*$ (但し、* は(36)で定義した通りである)に相当するキラルチオールと接触させることによって得られる、(36)~(39)のいずれか1項に記載の方法。

【0399】

(43) イオン性の組合せが、酸を、下記の3種類の式



40

(式中、および * は(36)で定義した通りである)のいずれかに相当するキラルアミンと接触させることによって調製された塩によって表される、(36)~(39)のいずれか1項に記載の方法。

【0400】

(44) 不安定な結合に基づいた組合せを、キラル固定相を用いるクロマトグラフィーの形態で利用する、(36)~(39)のいずれか1項に記載の方法。

【0401】

(45) 結晶格子内の原子間または分子間の不安定な結合に基づいた組合せを、キラル前駆体によって開始される分別結晶の形態で利用する、(36)~(39)のいずれか1項

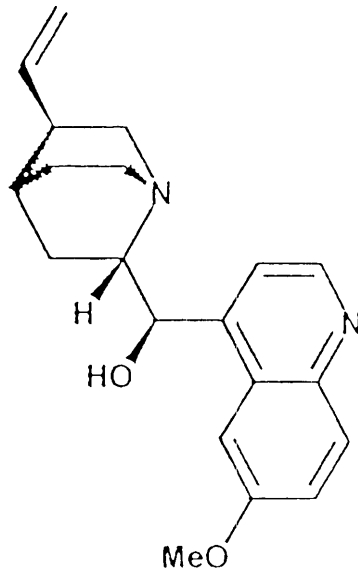
50

に記載の方法。

【0402】

(46) キラルアルコールHO - * が、下記式

【化177】



10

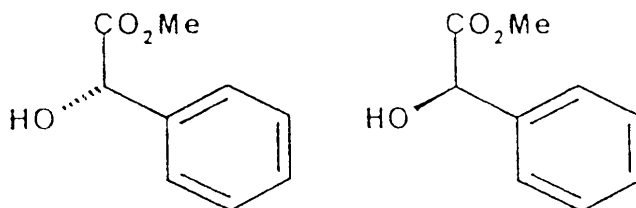
20

に相当する(-) - キニンである、(40)に記載の方法。

【0403】

(47) キラルアルコールHO - * が、下記式

【化178】



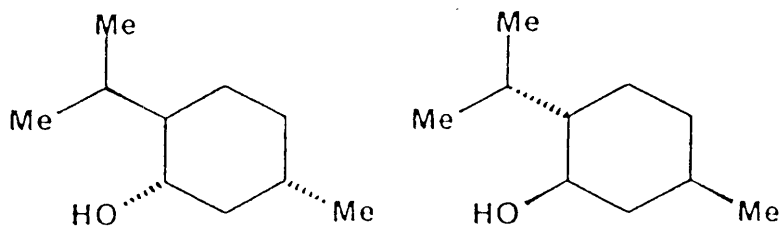
30

に相当する(-) - または(+) - マンデル酸メチルである、(40)に記載の方法。

【0404】

(48) キラルアルコールHO - * が、下記式

【化179】



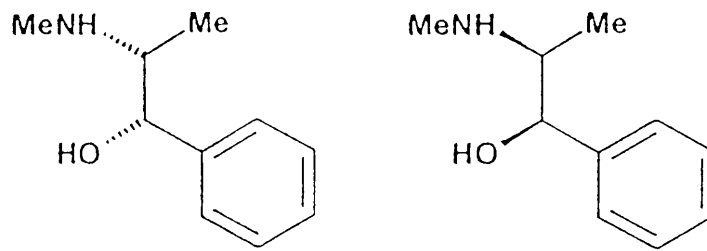
40

に相当する(-) - または(+) - メントールである、(40)に記載の方法。

【0405】

(49) キラルアミンH₂N - * が、下記式

【化180】



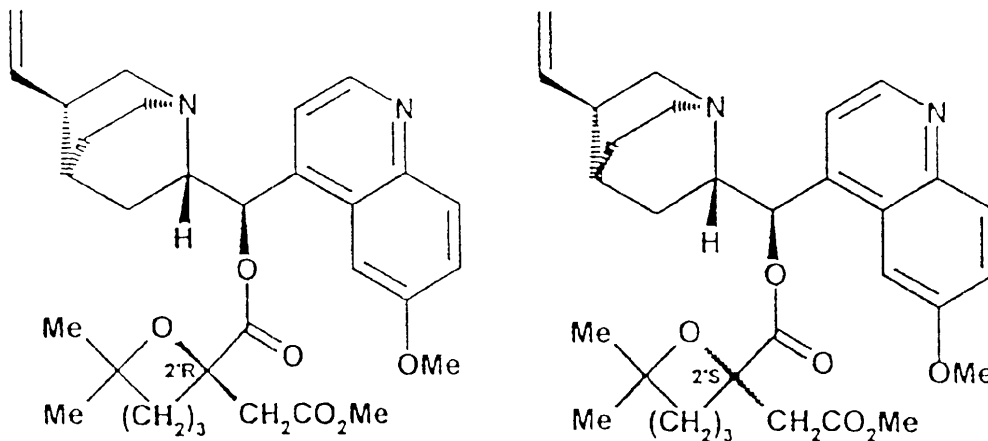
10

に相当する(-) - または(+)-エフェドリンである、(43)に記載の方法。

【0406】

(50) 2種類の下記式

【化181】



20

10

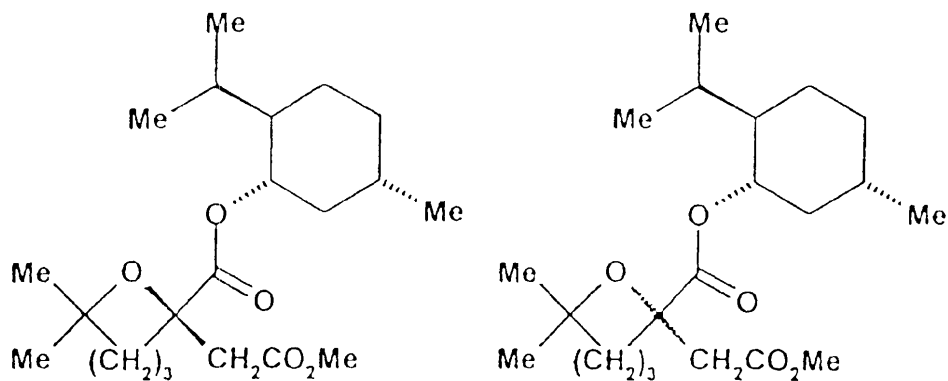
にそれぞれ相当する(-) - キニジル(2 R) - (-) - アンヒドロ - ホモハリングトネートおよび(-) - キニジル(2 S) - (-) - アンヒドロ - ホモハリングトネート。

30

【0407】

(51) 2種類の下記式

【化182】



40

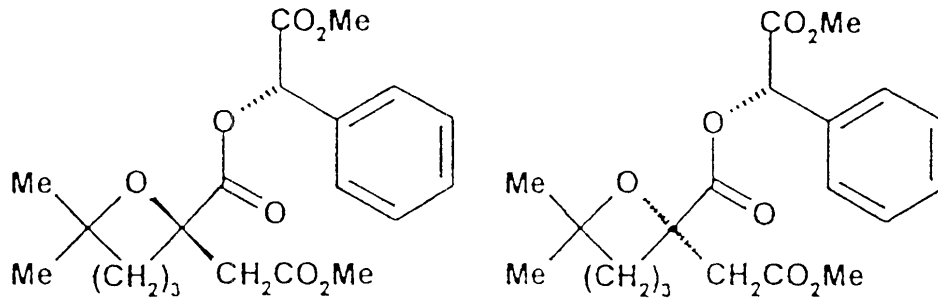
にそれぞれ相当する(-) - メンチル(2 R) - (-) - アンヒドロ - ホモハリングトネートおよび(-) - メンチル(2 S) - (-) - アンヒドロ - ホモハリングトネート。

【0408】

50

(5 2) 2 種類の下記式

【化 1 8 3】



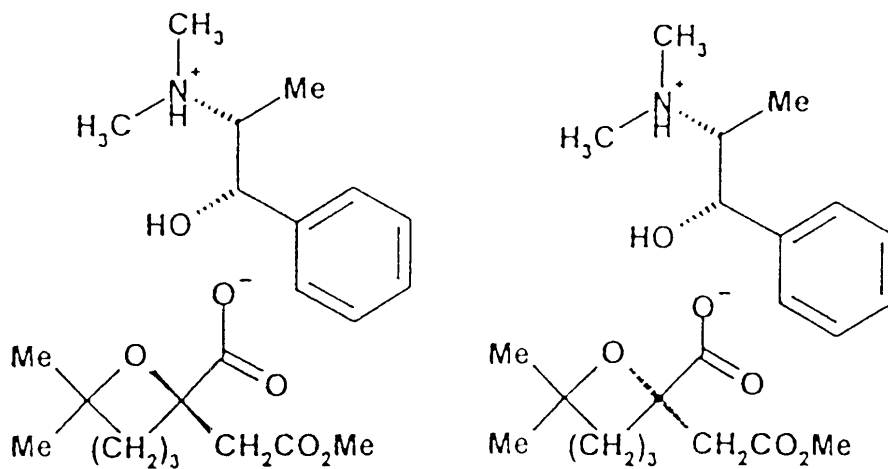
10

にそれぞれ相当する (-) - メチルマンデルリル (2 R) - (-) - アンヒドロ - ホモハ
 リングトネートおよび (-) - メチルマンデルリル (2 S) - (-) - アンヒドロ - ホモ
 ハリングトネート。

【 0 4 0 9 】

(5 3) 2 種類の下記式

【化 1 8 4】



20

30

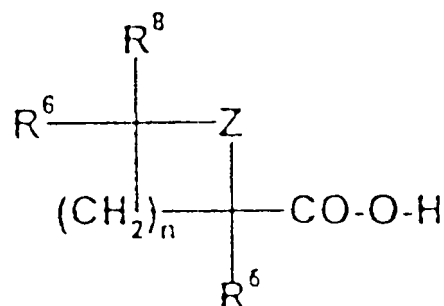
にそれぞれ相当する (-) - エフェドリニウム (2 R) - (-) - アンヒドロ - ホモハ
 リングトネートおよび (-) - エフェドリニウム (2 S) - (-) - アンヒドロ - ホモ
 ハリングトネート。

【 0 4 1 0 】

(5 4) カルボン酸が、

下記式

【化 1 8 5】



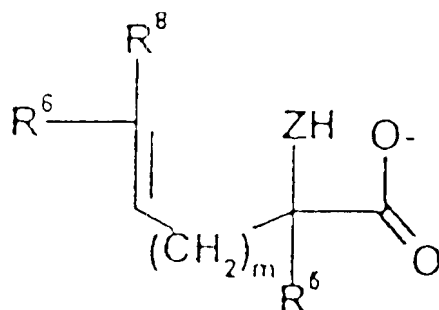
40

50

(式中、 n 、 Z 、 R^5 、 R^6 および R^8 は(1)で定義した通りである)
に相当する第三ヘテロシクロアルカンカルボン酸であり、上記酸は、究極的には環化添加剤および/または脱水剤の存在下で非プロトン性またはプロトン性溶媒中で処理することによって得られ、上記処理は、究極的には形成された水を物理的に担持することによって支持され、または

下記式

【化186】

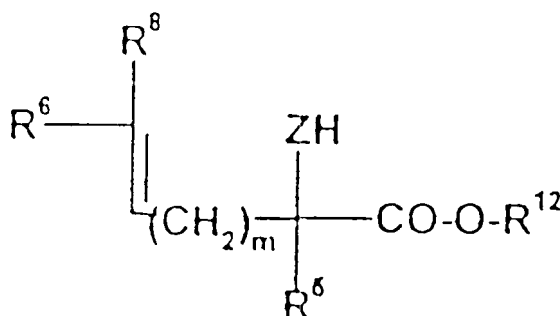


10

(式中、 m 、 Z 、 R^5 、 R^6 および R^8 は(1)で定義した通りである)
に相当する開環した第三エチレン酸、または

下記式

【化187】



30

(式中、 m は1~8であり、 Z 、 R^5 、 R^6 および R^8 は(1)で定義した通りであり、 R^{12} は(1)に記載の基CTXではなく、 R^5 および/または酸の保護基および/またはキラル基である)

に相当する開環した第三エチレン酸であり、

次いで、 R^{12} を後で、ケン化により、または水素化分解により、または更に一般的には酸の保護基を除去するための当該技術分野で通常の方法によって除去する、(1)~(21)および(34)~(49)のいずれか1項に記載の方法。

40

【0411】

(55)環化添加剤の非存在下において、環化反応を加熱によって行う、(54)に記載の方法。

【0412】

(56)環化添加剤が、固定形態で含まれているプロトン酸または非プロトン酸である、(54)に記載の方法。

【0413】

(57)酸が、硫酸またはギ酸である、(54)に記載の方法。

【0414】

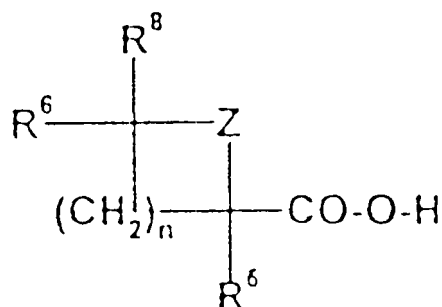
50

(58) Zが酸素原子である、(54) ~ (57)のいずれか1項に記載の方法。

【0415】

(59) 下記式

【化188】



10

(式中、nは1~8であり、Z、R⁵、R⁶およびR⁸は(1)で定義した通りであり、かつR⁵は水素ではない)に相当し、

Zが酸素原子であり、かつ

1°) n=0、およびR⁵は基-CH₂CO₂Hまたは-CH₂CO₂CH₃基であり、R⁶およびR⁸は同時に水素原子とはならない、

2°) n=2、同時にR⁶=R⁸=メチルであり、R⁵=OMeまたはヒドロキシル基

20

3°) n=2、同時にR⁶=R⁸=メチル、およびR⁵=基-CH₂CO₂Hまたは-CH₂CO₂CH₃、

4°) n=3、同時にR⁶はヒドロキシル基、R⁸はメチル基およびR⁵は基-CH₂CO₂CH₃、

5°) n=2または3でありかつR⁵=基CH₃であるときには、R⁶およびR⁸は互いに独立してHまたはMe、

6°) n=3およびR⁶=R⁸=Hであるとき、R⁵はフェニル、エチル、またはプロピル基、

7°) n=3およびR⁶=R⁸=Hであるとき、R⁵は-CH(CH₃)=CHCH₃、-CH₂CH(CH₃)=CH₂、-CH₂CH=CH₂、または3-シクロヘキセニル基、

30

8°) n=3、R⁶=R⁸=HおよびR⁵=エチル

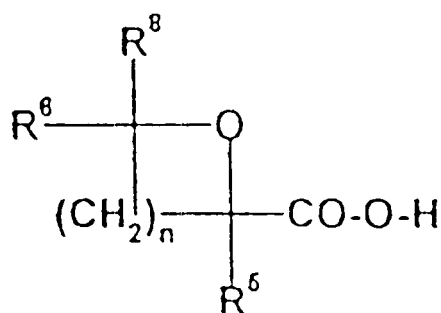
である化合物を除く、

第三ヘテロシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三ヘテロシクロアルカンカルボン酸。

【0416】

(60) 下記式

【化189】



40

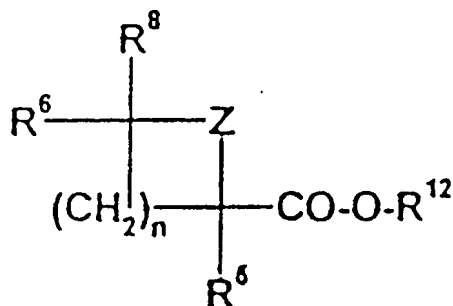
50

(式中、 n は0～8であり、 R^5 、 R^6 および R^8 は(59)で定義した通りであるが、同時に水素とはならない)に相当する、
第三オキサシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸。

【0417】

(61)下記式

【化190】



10

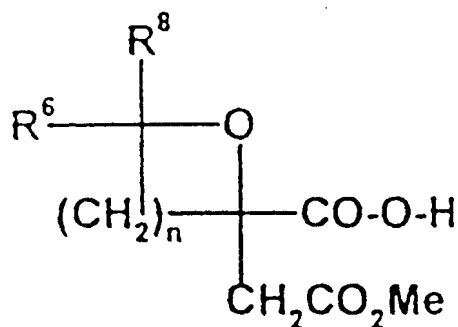
(式中、 n は0～8であり、 Z 、 R^5 、 R^6 および R^8 は(59)で定義した通りであるが、 R^5 は水素ではなく、 R^{12} は(54)で定義した通りである)に相当する、
第三ヘテロシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸。

20

【0418】

(62)下記式

【化191】



30

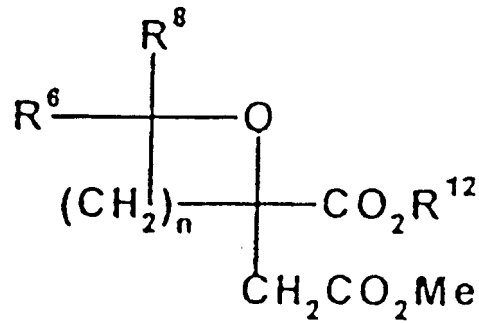
(式中、 n は0～8であり、 R^6 および R^8 は(59)で定義した通りである)に相当する、
第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルであって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステル。

40

【0419】

(63)下記式

【化192】



10

(式中、 n は0～8であり、 R^6 および R^8 は(59)で定義した通りであり、 R^{12} は(54)で定義した通りである)に相当する、

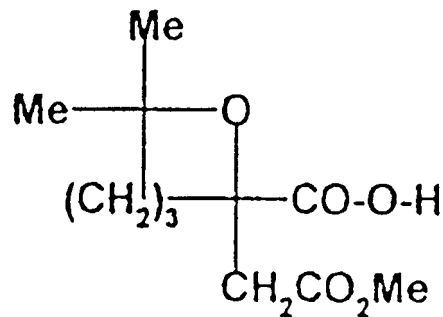
第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルであって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステル。

【0420】

(64)下記式

【化193】

20



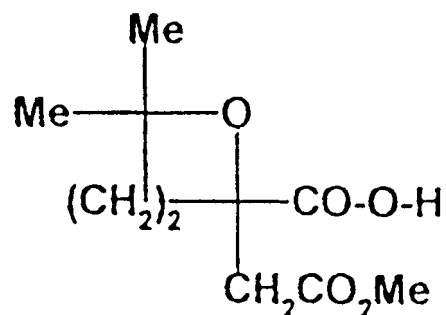
に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルまたはアンヒドロハリソグトン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルまたはアンヒドロハリソグトン酸。

30

【0421】

(65)下記式

【化194】



40

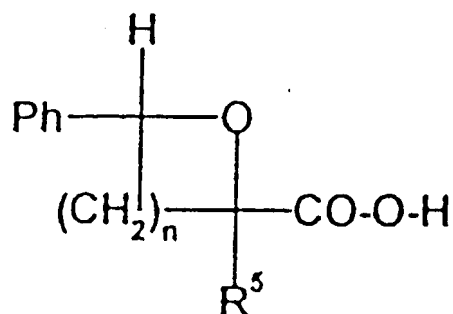
に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルまたはアンヒドロハリソグトン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸ヘミエステルまたはアンヒドロハリソグトン酸。

【0422】

50

(66) 下記式

【化195】



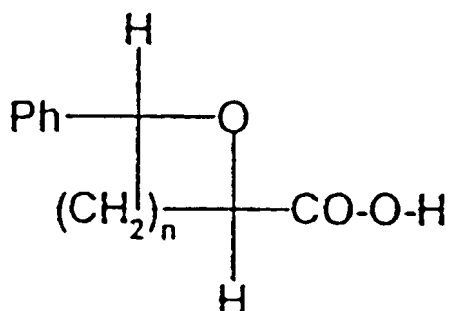
10

(式中、nは0～8であり、R⁵は(59)で定義した通りである)に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸。

【0423】

(67) 下記式

【化196】



20

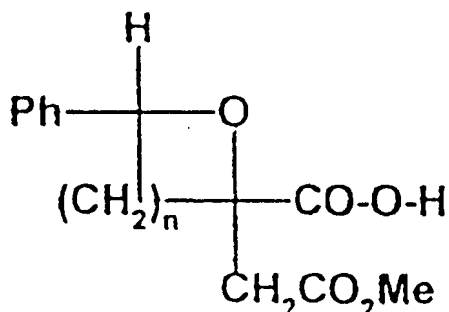
(式中、nは1～8である)に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸。

30

【0424】

(68) 下記式

【化197】



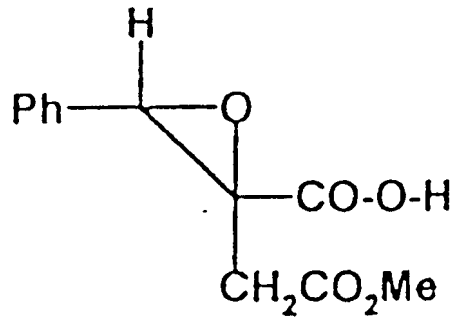
40

(式中、nは0～8である)に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸。

【0425】

(69) 下記式

【化198】



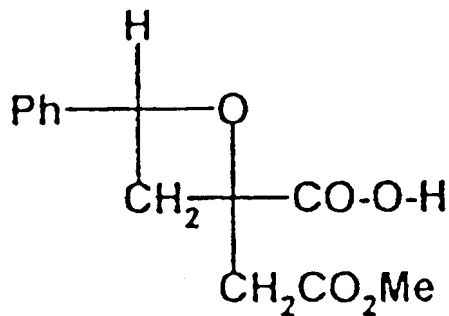
10

に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸またはオキサンヒドロネオハリングトン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸またはオキサンヒドロネオハリングトン酸。

【0426】

(70) 下記式

【化199】



20

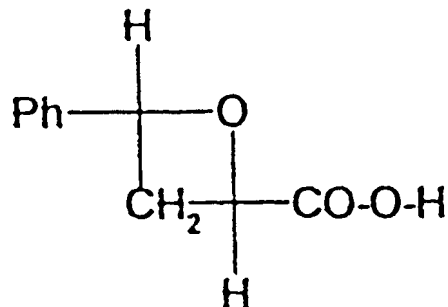
に相当する、第三オキサシクロアルカンカルボン酸またはオキサンヒドロネオハリングトン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸またはオキサンヒドロネオハリングトン酸。

30

【0427】

(71) 下記式

【化200】



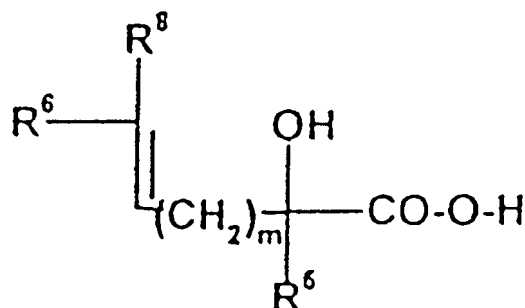
40

に相当する第三オキサシクロアルカンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三オキサシクロアルカンカルボン酸。

【0428】

(72) 下記式

【化201】



10

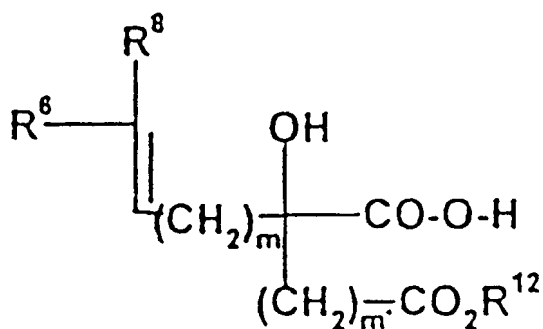
(式中、 m は1～8であり、 R^6 および R^8 は(1)で定義した通りであるが、同時に水素ではなく、かつ R^5 は水素またはヘテロ原子ではない)

に相当する、第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三アルケンカルボン酸。

【0429】

(73) 下記式

【化202】



20

(式中、 m は1～8であり、 m は1～8であり、 R^6 および R^8 は(1)で定義した通りであり、 R^{12} は(54)で定義した通りである)

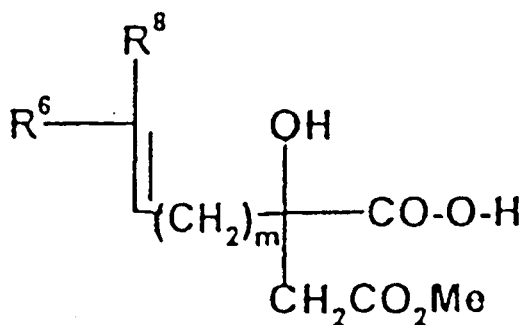
に相当する、第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを含み、またはラセミ混合物または可変組成物での、第三アルケンカルボン酸。

30

【0430】

(74) 下記式

【化203】



40

(式中、 m は1～8であり、 R^6 および R^8 は(1)で定義した通りであるが、水素ではない)

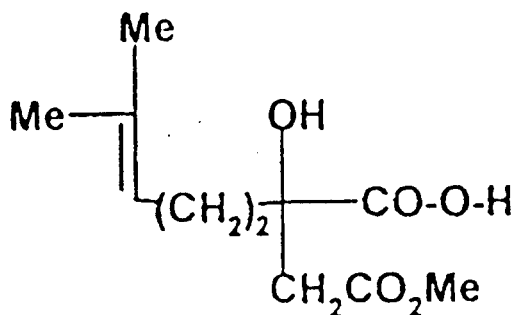
に相当する、第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを含み、またはラセミ混合物または可変組成物での、第三アルケンカルボン酸。

【0431】

(75) 下記式

50

【化204】



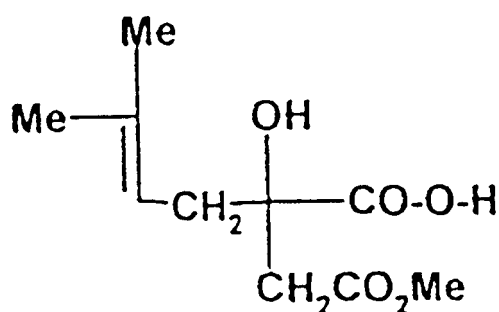
10

に相当する第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三アルケンカルボン酸。

【0432】

(76) 下記式

【化205】



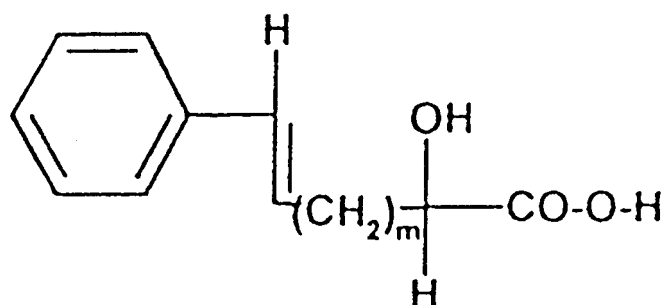
20

に相当する第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三アルケンカルボン酸。

【0433】

(77) 下記式

【化206】



40

(式中、mは1～8である)

に相当する第三アルケンカルボン酸であって、その塩およびその純粋な鏡像異性体のそれぞれを包含し、またはラセミ混合物または可変組成物での第三アルケンカルボン酸。

【0434】

(78) m = 1である、(77)に記載の化合物。

【0435】

(79) 一般式 $-CO-O-CO-$ (式中、 R は(1)で定義した通りである)を有する、(58)～(70)のいずれか1項に記載の酸の無水物。

【0436】

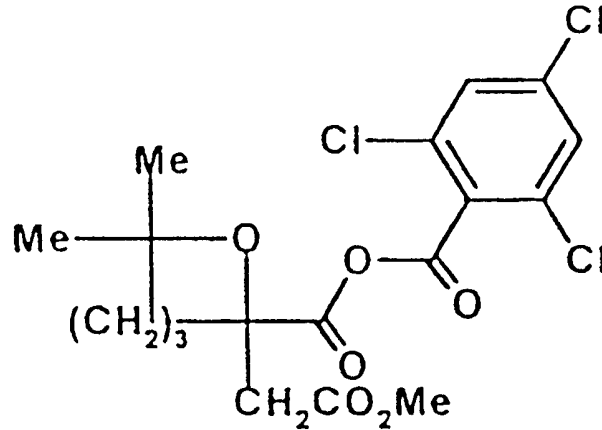
50

(80) 一般式 $-CO-A$ (式中、 A は(12)、(13)または(15)のいずれか1項で定義した通りである)を有する、(58)~(70)のいずれか1項に記載の酸の無水物。

【0437】

(81) 下記式

【化207】



10

に相当する、混合無水物。

20

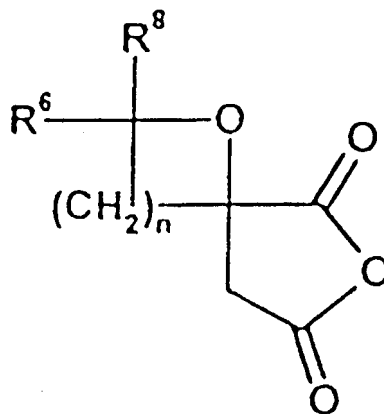
【0438】

(82) 一般式 $-CO-X$ (式中、 X はハロゲンである)に相当する、(58)~(70)のいずれか1項に記載の酸塩化物。

【0439】

(83) 一般式

【化208】



30

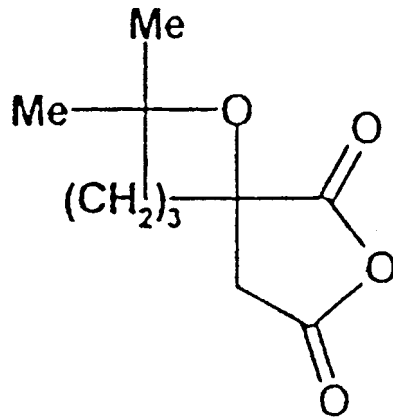
(式中、 n 、 R^6 および R^8 は(1)で定義した通りである)に相当する、環状無水物。

40

【0440】

(84) 一般式

【化209】



10

に相当する、環状無水物。

【0441】

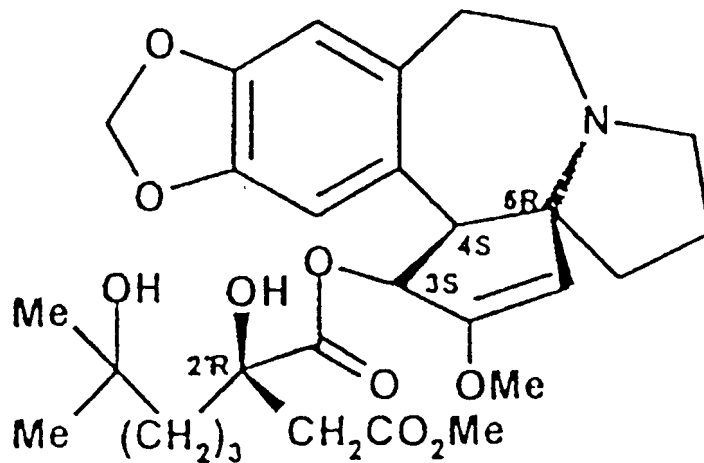
(85) 側鎖を有するセファロタキサンを、逆相様固定相、および酸およびアルカリまたはアンモニウム塩、および1～数個の添加剤様のシラノール効果の減衰剤で調製したpH 2～4.5に調整した溶液のような有機溶媒を含まない移動相を用いるクロマトグラフィーによって塩のように精製し、このセファロタキシン塩を、鉍酸から塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩の形態で、または有機酸から酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩または乳酸塩の形態で生成した、(1)～(21)および(34)～(49)のいずれか1項に記載の方法。

20

【0442】

(86) 下記式

【化210】



30

に相当する医薬に使用される天然または半合成または合成ホモハリングトニンをクロマトグラフィーにより精製し、

40

a) 不適切な鏡像異性体純度の合成ホモハリングトン酸を導入する半合成法であって、生成した不純物が、下記式

記前駆体が、それぞれ独立して全合成または半合成法、または植物内での天然の方法（生合成）によって生成され、実際に反対の絶対配置を示すホモハリングトニンの非天然の鏡像異性体を、調製規模でのキラル固定相を用いて回収する、方法。

【図面の簡単な説明】

【0444】

【図1】主要なハリングトニンの定義と式。

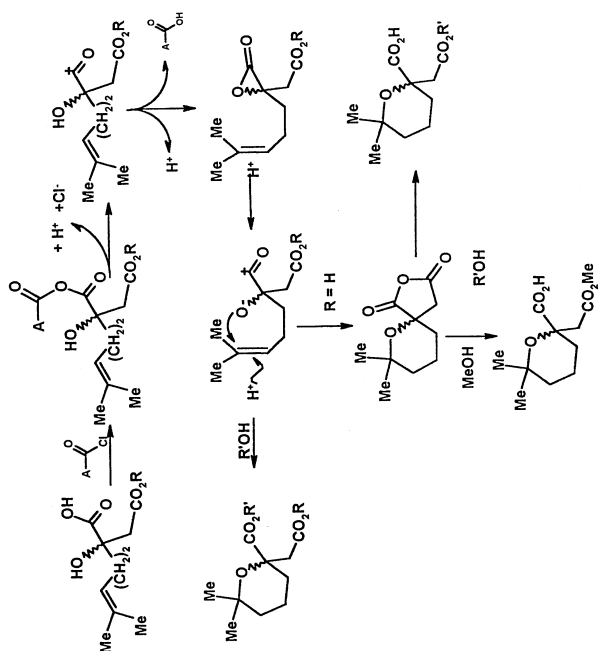
【図2】先行技術のハリングトニンの製造法の要約。

【図3】例25に相当するホモハリングトニンの合成順序（但し、Aは2,4,6-トリクロロ-フェニル基であり、Rはメチルであり、R'はセファロタキシル残基である）。

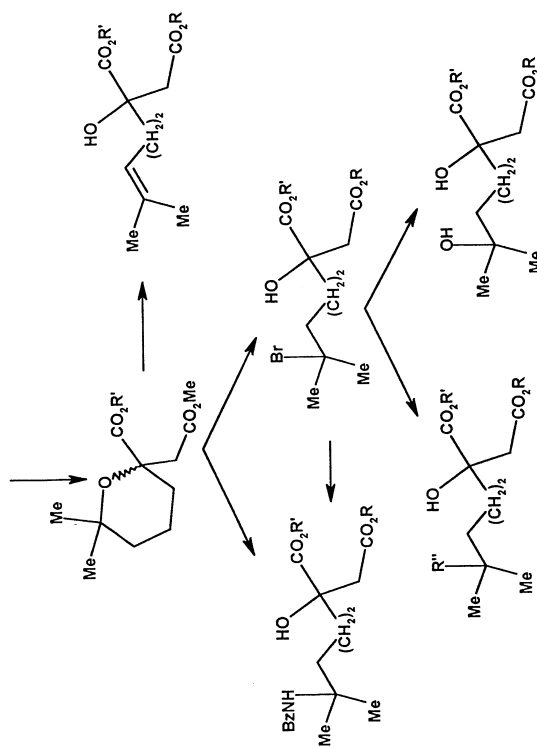
【図4】本発明による方法の変法。更に正確には、オキサシクロアルカンカルボン酸を介するハリングトニンの半合成。この図に引用されている置換基R₆、R₇、R₈、R、A、CTX、X、およびnおよびmは、詳細な説明に定義されている。

10

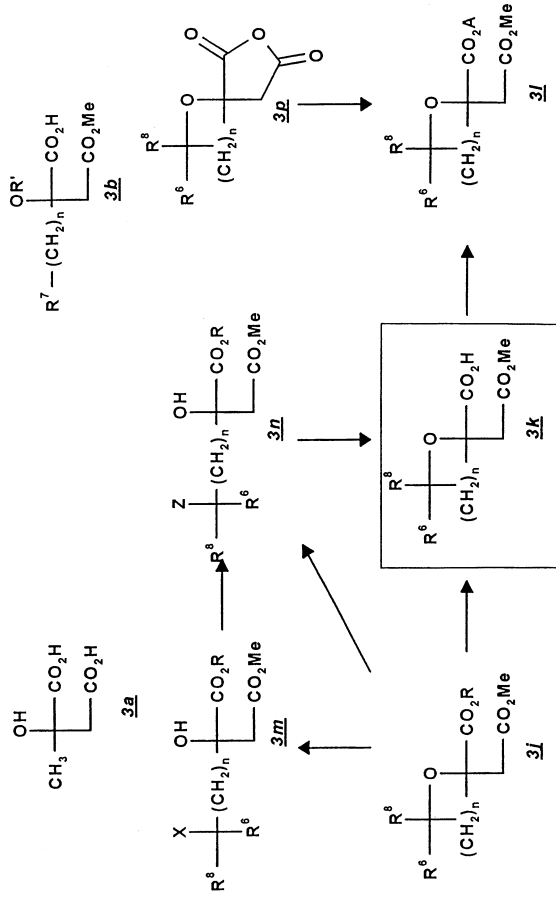
【図1】



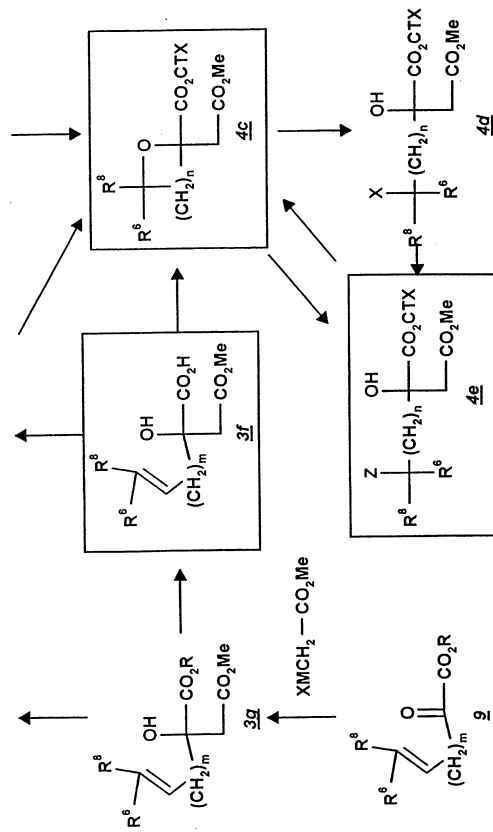
【図2】



【 3 】



【 4 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 C 0 7 D 263/26 (2006.01) C 0 7 D 263/26
 C 0 7 C 69/732 (2006.01) C 0 7 C 69/732 Z

- (74)代理人 100126099
 弁理士 反町 洋
- (72)発明者 ジャン ピエール、ロバン
 フランス国ル、マン、リュ、サン、クロワ、2 8
- (72)発明者 ジュリー、ロバン
 フランス国ル、マン、リュ、ド、ラルマ、1 7
- (72)発明者 シルビー、カボロ
 フランス国アンジェ、リュ、シェーブル、5 2
- (72)発明者 リュドビク、ショビア
 フランス国ル、マン、リュ、ボシュエ、4
- (72)発明者 サンドラ、シャルボネル
 フランス国アンジェ、アブニュ、ボバン、2 3
- (72)発明者 ロベール、ダール
 フランス国ブリュイル、ル、シェティフ、ル、シャン、デュ、ドラゴン、リュ、デ、ボワ、1 2
- (72)発明者 ジル、デュジャルダン
 フランス国ルイロン、リュ、ド、ロルモー、5
- (72)発明者 フロランス、フルニエ
 フランス国ル、マン、リュ、ポール、クールブレ、4、アパルトマン、ア5 0 4
- (72)発明者 クリステル、ジレ
 フランス国ル、マン、アブニュ、ポーレ、9 7
- (72)発明者 ローラン、ジロディエ
 フランス国ル、マン、アブニュ、リュビラル、2 1 5
- (72)発明者 ローランス、ムブル
 フランス国ルーピエ、リュ、デ、ランパール、1 7
- (72)発明者 サンドリーヌ、ブート
 フランス国ル、マン、リュ、ド、フュネ、1 2 6
- (72)発明者 シルビー、ルオー
 フランス国ル、マン、アブニュ、リュビラル、2 1 3

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 特公昭3 5 - 0 0 0 3 2 7 (J P , B 1)
 米国特許第0 3 2 2 5 0 6 9 (U S , A)
 D. Z. Wang, G. E. Ma, R. S. Xu, Alkaloids of Cephalotaxus. VII. Structure and semi-synthesis of two anticancer cephalotaxine esters, Yaoxue Xuebao(薬学学報 Acta Pharmaceutica Sinica), 中国, 1 9 9 2 年, Vol.27, No.3, p.173-177
 D. Z. Wang, G. E. Ma, R. S. Xu, Alkaloids of Cephalotaxus. IX. Semi-synthesis of cephalotaxine esters and their antileukemic activity, Yaoxue Xuebao(薬学学報 Acta Pharmaceutica Sinica), 中国, 1 9 9 2 年, Vol.27, No.3, p.178-184
 Horton H. Morris et al., Journal of the American Chemical Society, 1 9 5 5 年, Vol.77, p.6678-6680
 Horton H. Morris et al., Journal of the American Chemical Society, 1 9 5 5 年, Vol.77, p.1692-1693
 Robin, Jean-Pierre; Dhal, Robert; Dujardin, Gilles; Girodier, Laurent; Mevellec, L

aurence; Poutot, Sandrine, The first semi-synthesis of enantiopure homoharringtonine via anhydrohomoharringtonine from a preformed chiral acyl moiety, Tetrahedron Letters, NL, Elsevier B. V., 1999年 4月 9日, vol.40, No.15, p.2931-2934

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 453/04

C07D 263/26

C07D 303/16

C07D 305/08

C07D 309/08

C07D 493/04

C07C 69/732

CAplus/REGISTRY(STN)