

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-507289

(P2006-507289A)

(43) 公表日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int. Cl.

C07D 501/18 (2006.01)

F I

C07D 501/18 C S P

テーマコード (参考)

4C075

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2004-547902 (P2004-547902)
 (86) (22) 出願日 平成15年10月23日 (2003.10.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年6月24日 (2005.6.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2003/004721
 (87) 国際公開番号 W02004/039813
 (87) 国際公開日 平成16年5月13日 (2004.5.13)
 (31) 優先権主張番号 808/MAS/2002
 (32) 優先日 平成14年11月1日 (2002.11.1)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(71) 出願人 504380943
 オーキッド ケミカルズ アンド ファー
 マシューティカルズ リミテッド
 ORCHID CHEMICALS &
 PHARMACEUTICALS LIM
 ITED
 インド国チェンナイ、ヌンガンバックム、
 バルバー、コッタム、ハイ、ロード、3 1
 3、オーキッド、タワーズ
 (74) 代理人 100105050
 弁理士 鷲田 公一

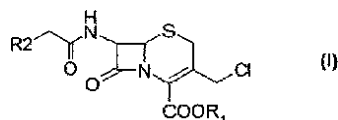
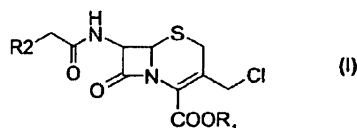
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良されたクロロメチルセフェム誘導体調製方法

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) のクロロメチルセフェム誘導体の改良された製造方法を提供する。

【化 1】



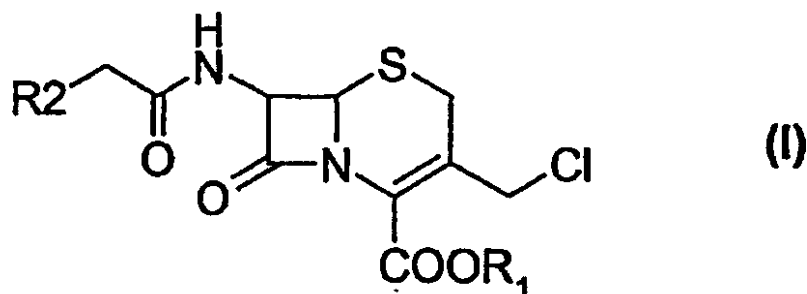
ここで、R₁ は、カルボキシ保護基、すなわち、簡単に脱保護できる置換メチル基、例えば、t-ブチル基、ジフェニルメチル基、4-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、2-クロロベンジル基、またはベンジル基を表す。R₂ は水素原子、炭素 1~4 のアルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のフェノキシ基を表す。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) のクロロメチルセフェム誘導体の改良された製造方法であって、

【化 1】



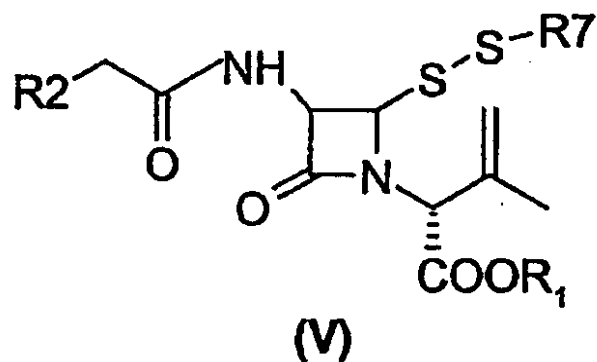
10

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

前記方法は、

(i) 式 (V) の化合物を式 (VI) の化合物へ転化する段階と、

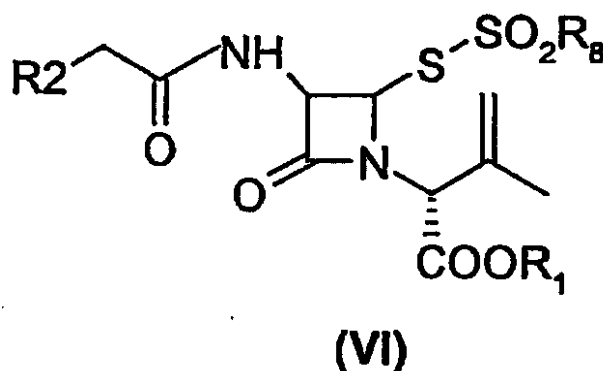
【化 2】



20

30

【化 3】

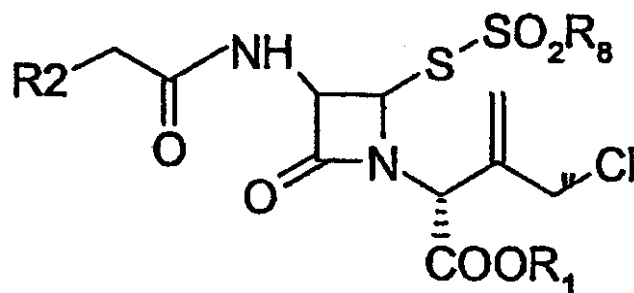


40

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

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

【化 4】



(VII)

10

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

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

【請求項 2】

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

20

【請求項 3】

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

【請求項 4】

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

30

【請求項 5】

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

【請求項 5】

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

【請求項 6】

塩素化剤は、ジオキサン、四塩化炭素、酢酸エチル、アセトニトリル、ジグリム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸ブチル、ジフェニルエーテル、トルエン、またはこれらの混合物から選ばれる、請求項 5 記載の方法。

40

【請求項 7】

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

【請求項 8】

段階 (iii) での環化は、アンモニア、ならびに炭酸アンモニウム、酢酸アンモニウムのようなアンモニウム塩、ならびに *N,N*-ジイソプロピルアミン、*N,N*-ジエチルア

50

ミン、メチルアミン、トリエチルアミンのような有機アミンから選ばれる塩基を用いて行われる、請求項 1 記載の方法。

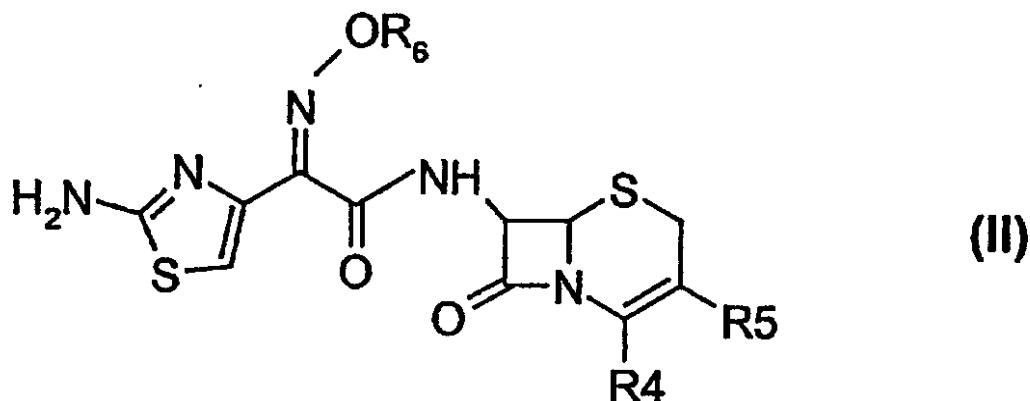
【請求項 9】

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

【請求項 10】

式 (II) の化合物の調製に有用である、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【化 5】

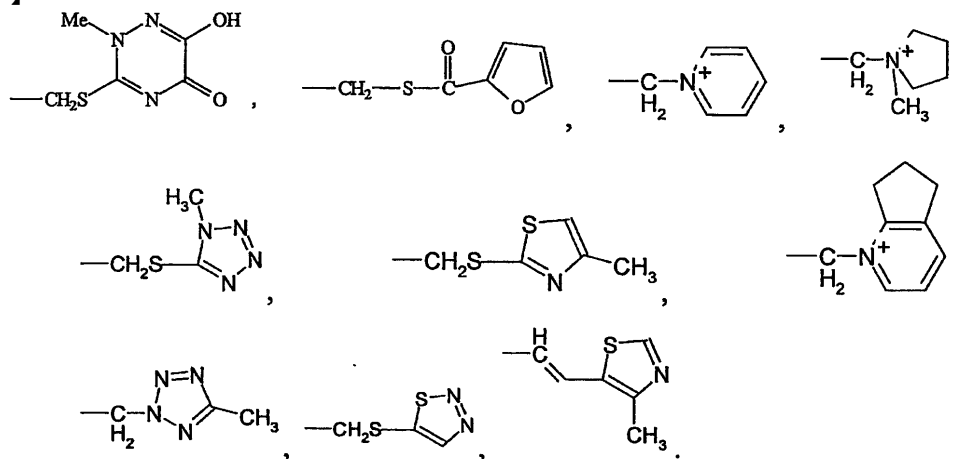


10

20

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

【化 6】



30

を表す。)

【発明の詳細な説明】

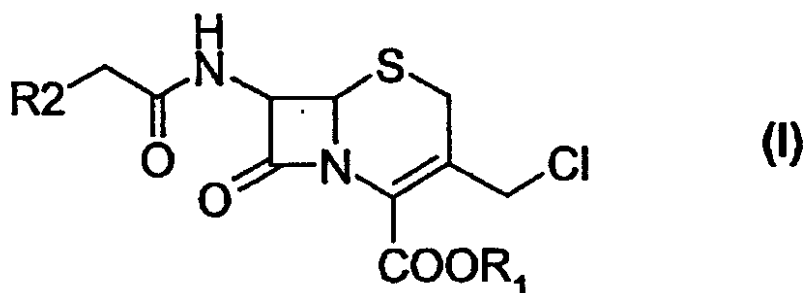
40

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) のクロロメチルセフェム誘導体の改良された製造方法を提供する。

【化1】

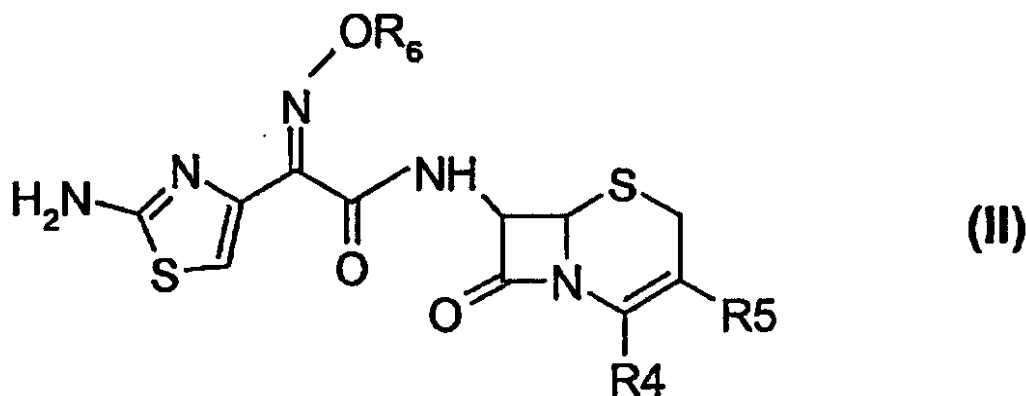


ここで、 R_1 は、カルボキシ保護基、すなわち、簡単に脱保護できる置換メチル基、例えば、*t*-ブチル基、ジフェニルメチル基、4-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、2-クロロベンジル、またはベンジル基を表す。 R_2 は、水素原子、炭素1~4のアルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のフェノキシ基を表す。

【0002】

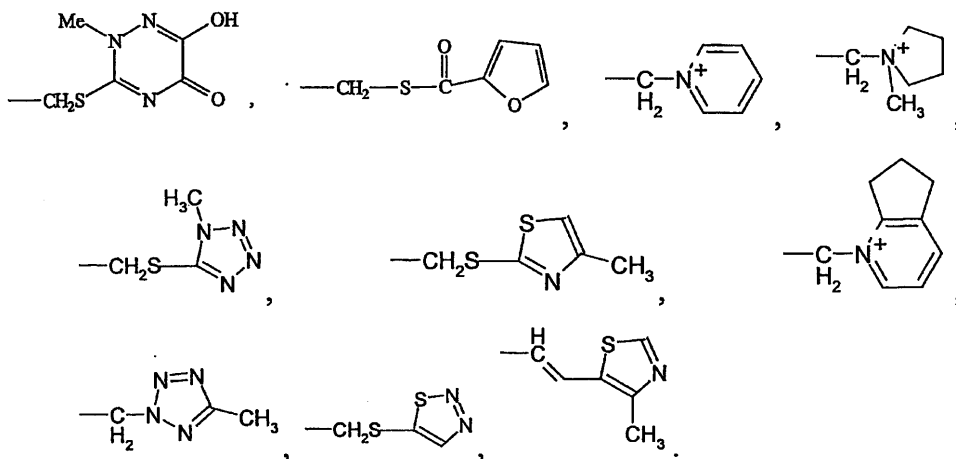
本発明の方法で調製された式(I)のクロロメチルセフェム誘導体は、式(II)のセファロsporin系抗生物質の調製に有用である。

【化2】



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

【化3】



を表す。

【0003】

式(II)のセファロsporin系抗生物質は、広範囲の生物活性を有する。特に、式(II)

) のセファロスポリン系抗生物質は、非常に良好な抗生物質活性を有する。

【背景技術】

【0004】

セファロスポリン系薬合成時の鍵となる中間体として、式(1)の3-クロロメチルセフェムが重要であるため、多くの調製方法が報告されている(米国特許第4,853,468号、米国特許第4,789,740号)。多くの場合、式(IV)のクロロアゼチジノンを得るために、式(III)のスルホニルアゼチジノン誘導体は、塩素や酸化塩素など、様々な塩素化試薬でアリール/エン型(allylic/ene-type)塩素化される。さらに、式(1)のクロロメチルセフェムを得るために、式(IV)のクロロアゼチジノン化合物は、塩基存在下かつ低温条件下で環化される。

10

【化4】



ここで、R₁ および R₂ は、上記と同様であり、R₃ は、フェニル基、炭素数1~4のアルキル基の付加されたフェニル基、炭素数1~4のアルコキシ基の付加されたフェニル基、またはヘテロアリール基を示す。

20

【0005】

報告された方法に基づく、スルホニルアゼチジノン中間体の調製は、通常多くの不純物生成を伴い、スルホニルアゼチジノンが低純度のものになってしまう。これは式(1)のクロロメチルセフェムの低収率に帰結する。

【0006】

さらに、スルホニルアゼチジノン中間体の調製中に生じる副生成物は、アセトン/水系の既存の方法では完全には取り除くことができない。そして、この副生成物をこの段階で取り除けない場合、塩素化および環化という次段階への転換中に、さらに不純物が生成してしまう。このように、スルホニルアゼチジノン中間体から副生成物を除去できる方法が必要となっている。

30

【0007】

加えて、DMF中のアンモニアによる環化の最終段階で、我々は塩基添加中に不純物生成が高くなることを発見した。このことは、より良い反応率およびその結果としてのより良い収率をもたらすような、代替方法の開発を必要とする。

【0008】

我々は、鋭意研究・検討を重ねた結果、遂に、上記の問題を全て対処することができ、かつ、式(1)のクロロメチルセフェム誘導体を製造することができる、きれいな方法を特定するに至った。

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の主たる目的は、式(VII)の3-クロロメチルアゼチジノン化合物を介して、式(1)のクロロメチルセフェム誘導体を製造するための単純かつ効果的な方法を提供することにある。

【0010】

本発明の他の目的は、工場生産クラスの規模での取り扱いが困難である危険な試薬を使うことなく、式(VII)のクロロメチルアゼチジノン化合物の製造方法を提供することにある。

【0011】

50

本発明の他の目的は、多くの不純物の生成をコントロールすることにより、きれいな方法でスルホニルアゼチジノンの調製を行うこと、また、副生成物を除去する方法論を提供することにある。

【0012】

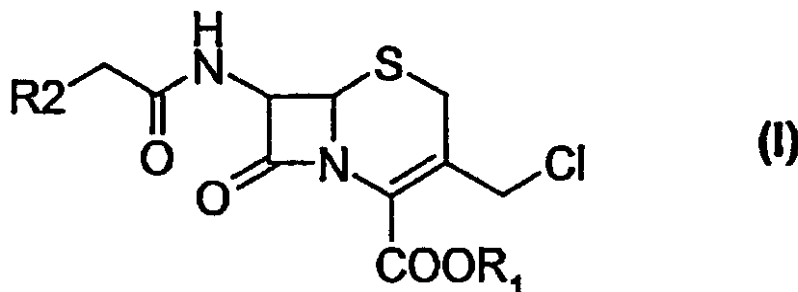
本発明の他の目的は、不純物生成を最小、かつ、反応率を最大にしながらかつ、式(VII)のクロロメチルアゼチジノン化合物の環化方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0013】

従って、本発明は、式(I)のクロロメチルセフェム誘導体の改良された製造方法を提供することにある。

【化5】



ここで、R₁は、簡単に保護解除可能なカルボキシ保護基、すなわち、置換メチル基、例えば、t-ブチル基、ジフェニルメチル基、4-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、2-クロロベンジル、またはベンジル基を表す。R₂は、水素原子、炭素1~4のアルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のフェノキシ基を表す。本方法は、

(i) 式(V)の化合物を、アリアルスルフィン酸または炭素数1~6のアルキル基が付加されたスルフィン酸の金属塩、塩基および溶媒を用いて、25~40の範囲の温度で、式(VI)の化合物(ここで、R₈は、置換もしくは無置換の炭素数1~6のアルキル基またはアリアル基を表す。)に転化する段階であって、4~8.0の範囲のpHでアリアルスルフィン酸の金属塩を加えることで改良がなされる段階と、

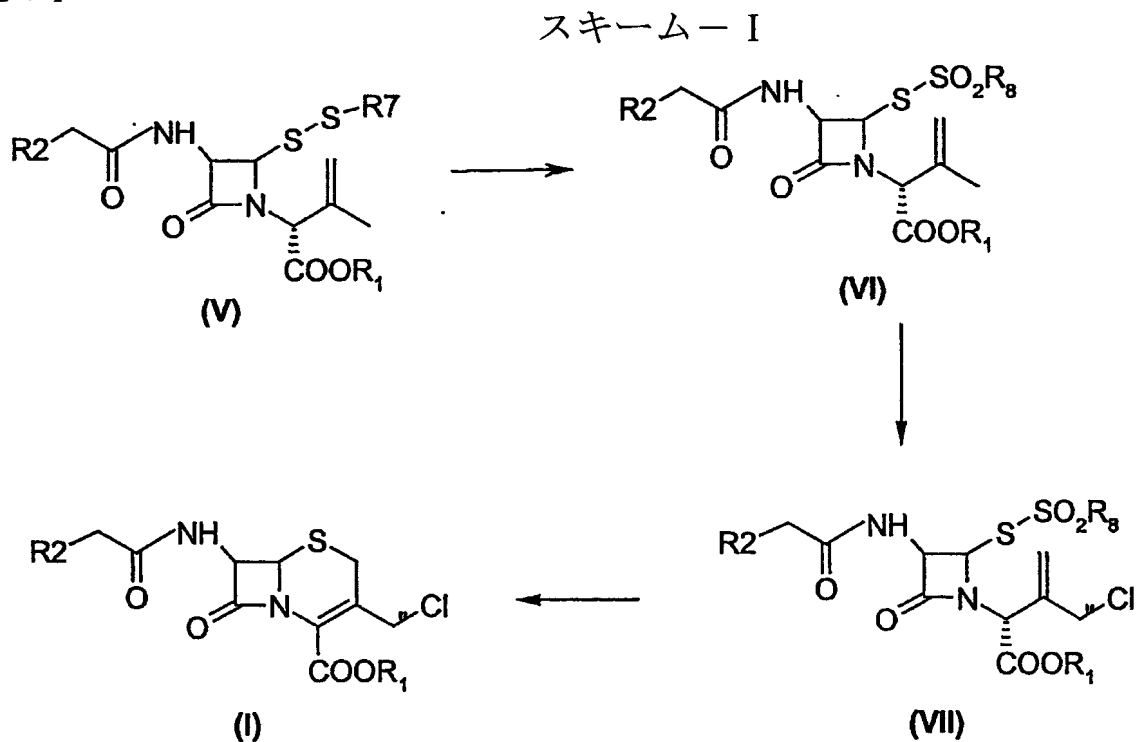
(ii) 式(VI)の化合物を、塩素化剤を用いて、塩基および溶媒存在下で、15~40の範囲の温度で塩素化することで、式(VII)の化合物を製造する段階(ここで、R₈は、置換もしくは無置換の炭素数1~6のアルキル基またはアリアル基を表し、他の符号は全て上記と同様である。)と、

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

【0014】

式(I)のクロロメチルセフェム誘導体の合成方法はスキームIに示される。

【化6】



10

20

ここで、 R_1 および R_2 は、上記と同様である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明の態様において、 R_7 で示されるヘテロアリール基は、2-メルカプトベンゾチアゾール、2-メルカプトベンゾオキサゾール、2-メルカプトベンズイミダゾール、または2-メルカプト-5-メチルテトラゾールから選ばれる。

【0016】

また、本発明の他の態様において、段階(i)での転化は、p-トルエンスルフィン酸銅(II)、ベンゼンスルフィン酸銅(II)、p-トルエンスルフィン酸銀(II)、ベンゼンスルフィン酸銀(II)、などから選ばれるアリールスルフィン酸の金属塩を用いて、アセトン、THF、ジオキサン、ジグリム、2-ブタノン、アセトニトリル、ならびにメタノールやエタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、から選ばれる溶媒存在下で、かつ水の存在下または非存在下で、行われる。

30

【0017】

また、本発明の他の態様において、段階(i)は、pHを4~8、好ましくは5~7、の範囲で制御しながら、アンモニア、ならびに炭酸カルシウムや炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ/アルカリ土類金属の炭酸塩/重炭酸塩から選ばれる塩基、または、ジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミンなどの有機塩基を用いることにより、行われる。

40

【0018】

また、本発明の他の態様において、段階(ii)で用いられる塩素化剤は、塩基存在下で、塩素ガスやHOC1、Cl₂O、CH₃OClなどから選ばれる。

【0019】

また、本発明の他の態様は、段階(ii)で用いられる塩素化剤は、ジオキサン、四塩化炭素、酢酸エチル、アセトニトリル、ジグリム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸ブチル、ジフェニルエーテル、トルエン、またはこれらの混合物から選ばれるものが、気体として、または溶媒中における溶液として、用いられる。

【0020】

50

また、本発明の他の態様においては、段階 (ii) で用いられる塩基は、炭酸カルシウムや炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ / アルカリ土類金属の炭酸塩 / 重炭酸塩から選ばれる。

【0021】

また、本発明の他の態様において、段階 (iii) の環化は、アンモニア、炭酸アンモニウムや酢酸アンモニウムのようなアンモニウム塩、ジイソプロピルアミン、エチレンジアミン、ジエチルアミン、メチルアミンやトリエチルアミンのような有機アミンなどから選ばれる塩基を用いて、行われる。

【0022】

また、本発明の他の態様において、環化段階 (iii) は、DMF やアセトニトリル、ジメチルアセトアミド、酢酸エチル、4 - ホルミルモルホリン、4 - アセチルモルホリン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、THF、1 - メチルピロリドン - 2 - オン (NMP)、二塩化メチレンなどから選ばれる溶媒中、またはこれらの混合物中で行われる。

10

【0023】

本発明の他の態様において、出発物質は先行技術での公知文献より調製され得る。

【0024】

上述の技術は、商業的、技術的、および経済的観点から魅力的であり、式 (VII) のクロロメチルアゼチジノン誘導体の提供に適している。

【0025】

本発明を異なる態様で適用することによって、または、本発明を開示の範囲内で変更することによって、他の多くの有益な結果を得ることができる。

20

【0026】

本発明は、下記実施例とともに表されるが、この範囲に発明を限定すべきではない。

【実施例】

【0027】

[実施例 1]

段階 1

p - メトキシベンジル - 2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) - - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (V) の調整

ディーン - スターク水分離器に固定された RB フラスコ中の乾燥トルエン (500 ml) に、p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドベンシラネート - 1 - オキシド (25 g) および 2 - メルカプトベンゾチアゾール (8.9 g) を窒素雰囲気下 27 で加えた。反応混合物を、還流条件下で 30 分間加熱し、5 時間還流温度を維持した。反応終了後、次の段階に必要な、p - メトキシベンジル - 2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) - - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテートを得るために、溶媒を脱気条件の下で除去した。

30

【0028】

段階 2

p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンスルホンニルチオ) - - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (VI) の調整

p - メトキシベンジル - 2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) - - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (25 g の p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドベンシラネート - 1 - オキシドから得られたもの) に、アセトン (220 ml) を攪拌しながら加え、得られた 28 ~ 30 で透明な溶液を 20 ~ 25 に冷却した。この温度で、攪拌しながら水 (32 ml) を加えた。溶液の pH を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて 6.0 ~ 7.0 に調整した。20 ~ 25 で、p - トルエンスルホン酸銅 (II) (13.0 g) を、90 ~ 120 分の間に数度に分けて攪拌された溶液に加えた。この間、pH は、5.5 ~ 6.5 に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて維持した。反応終了後、反応混合物をハイフロ床 (hylflo bed) を通じて濾過し、当該ハイフロ床をアセトンで洗浄した。濾液は、ロータリーエバポレータ内で、

40

50

溶媒を除去するために脱気し、濃縮した。そして、残渣に酢酸エチル(125 ml)と水(125 ml)を加え、5~10分間攪拌した後、塩化ナトリウムを加えた。そして、有機層を分離し、水で2回洗浄した。この有機層を、25 未満の条件で脱気し、ペースト状物質が得られるまで濃縮した。そして、スラリーを得るために、メタノールを加え、28~30 で攪拌し、その後2~5 に冷却した。得られたスラリーを、この温度で1時間攪拌、濾過し、冷メタノールで洗浄した。濾液は、脱気条件の下で25 未満で濃縮し、p-メトキシベンジル-2-(p-トルエンシルホニルチオ)--(1-メチルエテニル)-4-オキソ-3-フェナセトアミド-1-アゼチジンアセテートを得た。これは次段階に用いられるが、これ以上の純化は何もなされない(HPLC純度89~90%)。

10

【0029】

段階3

p-メトキシベンジル-2-(p-トルエンシルホニルチオ)--(1-クロロメチルエテニル)-4-オキソ-3-フェナセトアミド-1-アゼチジンアセテート(VII)の調製

上記p-メトキシベンジル-2-(p-トルエンシルホニルチオ)--(1-メチルエテニル)-4-オキソ-3-フェナセトアミド-1-アゼチジンアセテート(段階2で示されたp-メトキシベンジル-6-フェナセトアミドペンシラネート-1-オキシド25.0gから得られたもの)に1,4-ジオキサン(150 ml)を加え、次に炭酸水素ナトリウム(90g)を26~28 の条件下で加えた。最後に、Cl₂/CCl₄(12.5%(w/v))(60 ml)をゆっくり加えた。反応終了後、反応混合物を濾過し、ジクロロメタン(150 ml)で洗浄した。濾液に、冷水(450 ml)を加えて有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウム溶液と水で順にそれぞれ洗浄した。そして、有機層を、従来通り、チャコールで処理し、濃縮し、仕上げて、p-メトキシベンジル-2-(p-トルエンシルホニルチオ)--(1-クロロメチルエテニル)-4-オキソ-3-フェナセトアミド-1-アゼチジンアセテートを得た。これは、精製せずに次の段階で使用される。

20

【0030】

段階4

p-メトキシベンジル-7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(I)の調製

p-メトキシベンジル-2-(p-トルエンシルホニルチオ)--(1-クロロエチルエテニル)-4-オキソ-3-フェナセトアミド-1-アゼチジンアセテート(25.0gのp-メトキシベンジル-6-フェナセトアミドペンシラネート-1-オキシドから得られたもの)に、1-メチルピロリジン-2-オン(125 ml)を28~30 で加え、透明な溶液を得るために攪拌した。この溶液に、ジクロロメタン(50 ml)を加え、-50~-40 に冷却した。反応混合物に、1-メチルピロリジン-2-オン(25 ml、2~5)中のアンモニア水溶液(25%、8.8 ml)を、-50 で2~5分かけて加え、-40 まで温度を上昇させた。反応混合物は-45~-40 で15~20分間攪拌した。この反応混合物に、冷希釈HCl(1:1、27 ml、2~5)を-50~-40 で5分間かけて滴下で加えた。この反応混合物を2~5 の冷水(900 ml)に注ぎ入れた。そして、ジクロロメタンを加え、5~10分間攪拌し、有機層を分離した。水層は、ジクロロエタンでさらに抽出した。これら有機層は一緒にし、5~10 の冷水で4回洗浄した。20 未満の脱気条件下で、溶媒を完全に除去した。残渣に、メタノール(175 ml)を28~30 の条件下で加え、スラリーを得るべく、10~15分間攪拌し、3~5 に冷却した。スラリーを、この温度で1時間かけて攪拌し、濾過し、冷メタノールで洗浄した。このように得られた物質を脱気条件下で4~5時間ほど乾燥させ、p-メトキシベンジル-7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボキシレートを無色の固体として得た(15.1g)。

40

【0031】

50

[実施例 2]

段階 1p - メトキシベンジル - 2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (V) の調製

ディーン - スターク水分離器に固定された R B フラスコ中の乾燥トルエン (5 0 0 m l) に、p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドペンシラネート - 1 - オキシド (2 5 g) および 2 - メルカプトベンゾチアゾール (8 . 9 g) を窒素雰囲気下 2 7 で加えた。反応混合物を、還流条件下で 3 0 分加熱し、5 時間還流温度を維持した (反応は、溶媒としてジオキサン中でなされてもよい) 。反応終了後、次の段階に必要な、p - メトキシベンジル - 2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテートを得るために、溶媒を脱気条件の下で除去した。

10

【 0 0 3 2 】

段階 2p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンスルホニルチオ) - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテートの調製

p - メトキシベンジル - 2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (2 5 g の p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドペンシラネート - 1 - オキシドから得られたもの) に、アセトン (2 2 0 m l) を攪拌しながら加え、得られた 2 8 ~ 3 0 で透明な溶液を 2 0 ~ 2 5 に冷却した。この温度で、攪拌しながら水 (3 2 m l) を加えた。溶液の p H を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて 6 . 0 ~ 7 . 0 に調製した。2 0 ~ 2 5 で、p - トルエンスルホン酸銅 (II) (1 3 . 0 g) を 9 0 ~ 1 2 0 分の間に数度に分けて攪拌された溶液に加えた。この間、p H は、5 . 5 ~ 6 . 5 に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて維持した。反応終了後、反応混合物をハイフロ床 (hyflo bed) を通じて濾過し、当該ハイフロ床をアセトンで洗浄した。濾液は、ロータリーエバポレータ内で、溶媒を除去するために脱気し、濃縮した。そして、残渣に酢酸エチル (1 2 5 m l) と水 (1 2 5 m l) を加え、5 ~ 1 0 分間攪拌した後、塩化ナトリウムを加えた。そして、有機層を分離し、水で 2 回洗浄した。この有機層を、2 5 未満の条件で脱気し、ペースト状物質が得られるまで濃縮した。そして、スラリーを得るために、メタノールを加え、2 8 ~ 3 0 で攪拌し、その後 2 ~ 5 に冷却した。得られたスラリーを、この温度で 1 時間攪拌、濾過し、冷メタノールで洗浄した。濾液は、脱気条件の下で 2 5 未満で濃縮し、p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンスルホニルチオ) - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテートを得た。これは次段階に用いられるが、これ以上の純化は何もなされない (H P L C 純度 8 9 ~ 9 0 %) 。

20

30

【 0 0 3 3 】

段階 3p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンスルホニルチオ) - (1 - クロロメチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテートの調製

上記 p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンスルホニルチオ) - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (段階 2 で示された p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドペンシラネート - 1 - オキシド 2 5 . 0 g から得られたもの) に、1 , 4 - ジオキサン (1 5 0 m l) を加え、次に炭酸水素ナトリウム (9 0 g) を 2 6 ~ 2 8 の条件下で加えた。最後に、C l ₂ / C C l ₄ (1 2 . 5 % (w / v)) (6 0 m l) をゆっくり加えた。反応終了後、反応混合物を濾過し、ジクロロメタン (1 5 0 m l) で洗浄した。濾液に、冷水 (4 5 0 m l) を加えて有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウム溶液と水で順にそれぞれ洗浄した。そして、有機層を、従来通り、チャコールで処理し、濃縮し、仕上げて、p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンスルホニルチオ) - (1 - クロロメチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナ

40

50

セトアミド - 1 - アゼチジンアセテートを得た。これは、精製せずに次の段階で使用される。

【 0 0 3 4 】

段階 4

p - メトキシベンジル - 7 - フェニルアセトアミド - 3 - クロロメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレートの調製

p - メトキシベンジル - 2 - (2 - トルエンシルホニルチオ) - - (1 - クロロメチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (25 . 0 g の p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドベンシラネート - 1 - オキシドから得られたもの) は、実施例 1 の段階 3 に従い得られたものであり、DMF (125 ml) に加え、 - 40 に冷却した。DMF 中のアンモニア液 (11.5 ml) を加え、反応が終了するまで同温度で維持した。反応混合物は、希釈 HCl で酸性化し、濾過した。得られた固体を、チャコール (charcoal) を用いて DMF : メタノール (2 : 9) で抽出、濃縮し、冷メタノールで処理し、p - メトキシベンジル - 7 - フェナセトアミド - 3 - クロロメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート (13.6 g) を得た。

10

【 0 0 3 5 】

[参考実施例 3]

段階 1

p - メトキシベンジル - 2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) - - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (V) の調製

ディーン - スターク水分離器に固定された RB フラスコ中の乾燥トルエン (500 ml) に、p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドベンシラネート - 1 - オキシド (25 g) および 2 - メルカプトベンゾチアゾール (8.9 g) を窒素雰囲気下 27 で加えた。反応混合物を、還流条件下で 30 分加熱し、5 時間還流温度を維持した (反応は、溶媒としてジオキサン中でなされてもよい) 。反応終了後、次の段階に必要な、p - メトキシベンジル - 2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) - - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテートを得るために、溶媒を脱気条件の下で除去した。

20

【 0 0 3 6 】

段階 2

p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンシルホニルチオ) - - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (VI) の調製

p - メトキシベンジル - 2 - (2 - ベンゾチアゾリルジチオ) - - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (25 g の p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドベンシラネート - 1 - オキシドから得られたもの) に、アセトン (220 ml) を攪拌しながら加え、得られた 28 ~ 30 で透明な溶液を 20 ~ 25 に冷却した。この温度で、攪拌しながら水 (32 ml) を加えた。20 ~ 25 で、p - トルエンシルフィン酸塩銅 (II) (12.8 g) を、90 ~ 120 分の間に数度に分けて攪拌された溶液に加えた。反応終了後、反応混合物をハイフロ床 (hyflo bed) を通じて濾過し、当該ハイフロ床をアセトンで洗浄した。濾液は、ロータリーエバポレータ内で、溶媒を除去するために脱気し、濃縮した。そして、残渣に酢酸エチル (125 ml) と水 (125 ml) を加え、5 ~ 10 分間攪拌した後、塩化ナトリウムを加えた。そして、有機層を分離し、水で 2 回洗浄した。この有機層を、25 未満の条件で脱気し、ペースト状物質が得られるまで濃縮した。そして、スラリーを得るために、メタノールを加え、28 ~ 30 で攪拌し、その後 2 ~ 5 に冷却した。得られたスラリーを、この温度で 1 時間攪拌、濾過し、冷メタノールで洗浄した。濾液は、脱気条件の下で 25 未満で濃縮し、p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンシルホニルチオ) - - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテートを得た。これは次段階に用いられるが、これ以上の純化は何もなされない (HPLC 純度 75 ~ 80 %) 。

30

40

50

【 0 0 3 7 】

段階 3

p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンシルホニルチオ) - (1 - クロロメチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (VII) の調製

上記 p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンシルホニルチオ) - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (段階 2 で示された p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドペンシラネート - 1 - オキシド 25.0 g から得られたもの) に 1, 4 - ジオキサン (150 ml) を加え、次に炭酸水素ナトリウム (90 g) を 26 ~ 28 の条件下で加えた。最後に、Cl₂ / CCl₄ (12.5 % (w / v)) (60 ml) をゆっくり加えた。反応終了後、反応混合物を濾過し、ジクロロメタン (150 ml) で洗浄した。濾液に、冷水 (450 ml) を加えて有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウム溶液と水で順にそれぞれ洗浄した。そして、有機層を、従来通り、チャコールで処理し、濃縮し、仕上げて、p - メトキシベンジル - 2 - (p - トルエンシルホニルチオ) - (1 - クロロメチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテートを得た。これは、精製せずに次の段階で使用される。

10

【 0 0 3 8 】

段階 4

p - メトキシベンジル - 7 - フェナセトアミド - 3 - クロロメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレートの調製

p - メトキシベンジル - 2 - (2 - トルエンシルホニルチオ) - (1 - クロロメチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテート (25.0 g の p - メトキシベンジル - 6 - フェナセトアミドペンシラネート - 1 - オキシドから得られたもの) を、上記実施例 1 の段階 3 に従い得られたものであり、DMF (125 ml) に加え、- 40 に冷却した。DMF 中のアンモニア液 (11.5 ml) を加え、反応が終了するまで同温度で維持した。反応混合物を希釈 HCl で酸性化し、濾過した。得られた固体を、チャコールを用いて DMF : メタノール (2 : 9) で抽出、濃縮し、冷メタノールで処理することで、p - メトキシベンジル - 7 - フェナセトアミド - 3 - クロロメチル - 3 - セフェム - 4 - カルボキシレート (11.4 g) を得た。

20

30

【 0 0 3 9 】

[効果]

実施例の比較

【 表 1 】

	実施例 1	実施例 2	参考 実施例 3
段階 2 での H p l c 純度	89-90%	89-90%	75-80%
収率 (25gの6-フェナセトアミドペンシラネート-1-オキシドから)	15.1g	13.6g	11.4g
段階 3 で用いた溶媒	NMP	DMF	DMF

40

【 0 0 4 0 】

表 1 から次の結論を得ることができる。

・段階 (ii) における pH 調節は、2 - (p - トルエンシルホニルチオ) - (1 - メチルエテニル) - 4 - オキソ - 3 - フェナセトアミド - 1 - アゼチジンアセテートの純度

50

を上げる。

- ・環化段階でNMPを使用すると、DMFを使用した場合に比べて収量が多い。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/04721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D501/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 623 622 A (OTSUKA KAGAKU KK) 9 November 1994 (1994-11-09) the whole document ---	1,10
A	BERTZ ET AL: "Copper(I) benzenesulfinate and copper(I) p-toluenesulfinate" INORGANIC CHEMISTRY, vol. 24, no. 21, 1985, pages 3488-3490, XPO02269731 the whole document, especially first paragraph ---	1,2
A	US 4 789 740 A (SAITO NORIO ET AL) 6 December 1988 (1988-12-06) cited in the application the whole document ---	1-10
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*G* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 10 February 2004		Date of mailing of the international search report 23/02/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/04721

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 853 468 A (UNYAMA KENJI ET AL) 1 August 1989 (1989-08-01) cited in the application claims -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/04721

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0623622	A	09-11-1994	JP 3224279 B2 29-10-2001
			JP 6065252 A 08-03-1994
			DE 69326682 D1 11-11-1999
			DE 69326682 T2 10-02-2000
			EP 0623622 A1 09-11-1994
			US 5656754 A 12-08-1997
			WO 9402490 A1 03-02-1994
US 4789740	A	06-12-1988	JP 1810973 C 27-12-1993
			JP 5009425 B 04-02-1993
			JP 59164771 A 17-09-1984
			DE 3463140 D1 21-05-1987
			EP 0122002 A1 17-10-1984
US 4853468	A	01-08-1989	JP 1320061 C 29-05-1986
			JP 57169457 A 19-10-1982
			JP 60043340 B 27-09-1985
			JP 1400104 C 28-09-1987
			JP 57169499 A 19-10-1982
			JP 61052159 B 12-11-1986
			JP 1320063 C 29-05-1986
			JP 57185259 A 15-11-1982
			JP 60043437 B 27-09-1985
			JP 1041153 B 04-09-1989
			JP 1561786 C 31-05-1990
			JP 58074689 A 06-05-1983
			DE 3213264 A1 21-10-1982
			FR 2509300 A1 14-01-1983
			GB 2099817 A ,B 15-12-1982
			US 4784734 A 15-11-1988
			US 4689411 A 25-08-1987

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(72)発明者 ウダヤンパラヤン パラニサミ センシルクマー
インド国 638 476 エロード ディスト - タミルナデュー ティーキュー . ゴビケティパ
ラヤン ポスト . クランパラヤン エヌ . ウダヤンパラヤン

(72)発明者 デシュパнде パンドラング パルワント
インド国 600 020 タミルナデュー チェンナイ インディラ ナガル プロット ナンバ
ー . 32 (ニュー) ファースト アベニュー シー - 1 "シーブロス"

(72)発明者 カラレ サンジャイ ニブルッティ
インド国 414 001 マハーラシュトラ アハメドナガル ヴィル サバルカル マーグ
コロニー アーバン バンク ケアオブ ラクシュミー ニヴァス

(72)発明者 ラマー パドマナバーン
インド国 627 757 タミルナデュー シルネリベリ シバジリ ビー . エス . アール . スト
リート 9 / 26 - ビー

Fターム(参考) 4C075 AA08 BB02 CC02 CC46 CD27 DD02 DD52 EE02 EE07 FF01
GG01 HH01 LL08 MM02