

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 501/18 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580017736.9

[43] 公开日 2007年5月16日

[11] 公开号 CN 1964981A

[22] 申请日 2005.6.3

[21] 申请号 200580017736.9

[30] 优先权

[32] 2004.6.4 [33] JP [31] 167581/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/010621 2005.6.3

[87] 国际公布 WO2005/118595 日 2005.12.15

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.30

[71] 申请人 大塚化学株式会社

地址 日本大阪府

共同申请人 明治制果株式会社

[72] 发明人 西冈洋一 伊藤昌弘 龟山丰

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 王 健

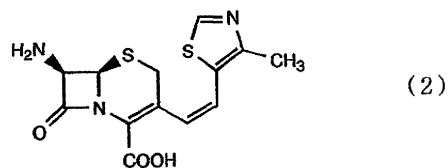
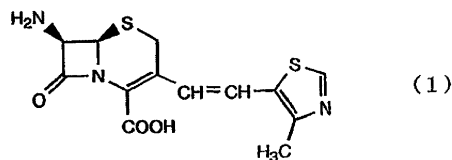
权利要求书2页 说明书15页

[54] 发明名称

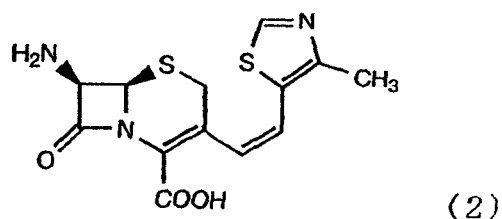
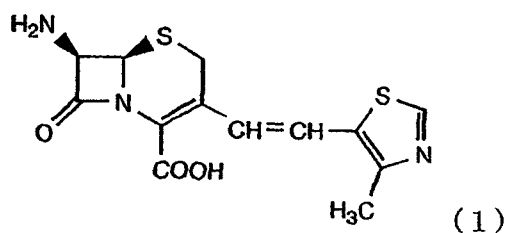
3-链烯基头孢烯化合物的制造方法

[57] 摘要

本发明提供一种提高了式(2)表示的7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的含率的、式(1)表示的7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的制造方法,其特征在于,在式(1)表示的7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐的水溶液中添加高度多孔聚合物以及/或活性炭进行处理。



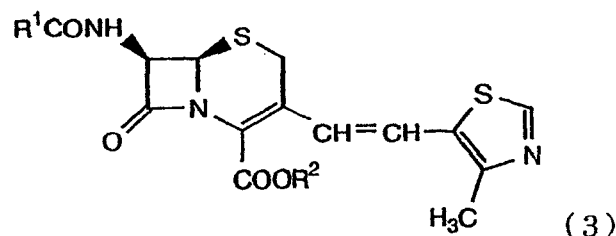
1. 提高了式(2)表示的 7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的含率的、式(1)表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的制造方法,其特征在于,在式(1)表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐的水溶液中添加高度多孔聚合物以及/或活性炭进行处理。



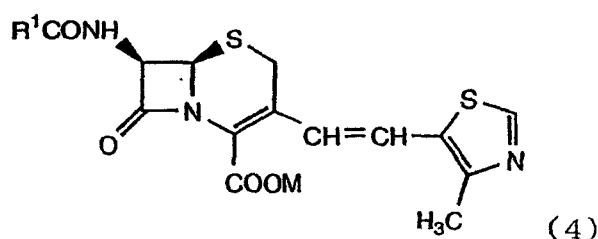
2. 权利要求1所述的制造方法,其中,在搅拌下进行采用高度多孔聚合物以及/或活性炭的处理。

3. 提高了式(2)表示的 7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的含率的、式(1)表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的制造方法,其特征在于,对式(3)表示的 7-取代酰基氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸化合物进行 4 位羧酸保护基的脱保护反应,用选自碱金属氢氧化物、碱金属碳酸氢盐、以及碱金属碳酸盐的化合物的至少 1 种的水溶液进行处理,得到式(4)的 7-取代酰基氨基-3-[(E/Z)-2-(4-

甲基噻唑-5-基) 乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐后, 在水溶液中实施酶反应得到式(1)的7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐的水溶液, 在该水溶液中添加高度多孔聚合物以及/或活性炭进行处理,



式中, R^1 表示苄基或苯氧基甲基, R^2 表示羧酸保护基,



式中, R^1 与前述同义, M 表示碱金属。

4. 权利要求 3 所述的制造方法, 其中, 在搅拌下进行采用高度多孔聚合物以及/或活性炭的处理。

5. 权利要求 1~4 的任一项所述的制造方法, 其中, 高度多孔聚合物为以丙烯酸系树脂、酚系树脂、苯乙烯系树脂为母体结构、比表面积在 $400\text{m}^2/\text{g}$ 以上的聚合物。

6. 权利要求 1 或 3 所述的制造方法, 其中, 处理后的 7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的含率在 99% 以上。

7. 权利要求 6 所述的制造方法, 其中, 处理后的 7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的含率在 99.5% 以上。

8. 权利要求 3 所述的制造方法, 其中, 使用盘尼西林 G 酰基转移酶在反应温度 $10\sim 50^\circ\text{C}$ 、 $\text{pH}7.0\sim 9.5$ 的范围进行酶反应。

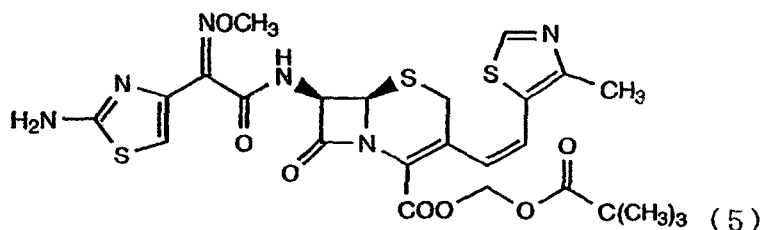
3-链烯基头孢烯化合物的制造方法

技术领域

本发明涉及 7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯 (cephem)-4-羧酸以及其盐的制造方法。

背景技术

式 (5) 表示的口服头孢烯制剂-头孢托仑匹伏 (cefditoren pivoxil) 作为广泛抗菌谱以及具有强抗菌力的优异的抗菌剂广泛使用。



如头孢托仑匹伏所示,在 3 位具有链烯基的头孢菌素类抗生素中,它的 3 位链烯基的立体结构是 Z 配置,对葛兰氏阴性菌表现有优异的抗菌作用的机理的一部分归因于这种配置。因此,尽力不使头孢托仑匹伏取得 E 配置的几何异构体存在在发挥作为医药抗菌剂的效果上是很重要的,尝试着在制造头孢托仑匹伏的工序中提高制造中间体的 Z 体含率。

例如,公开了在将制造中间体的 7-氨基-3-[2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的 Z/E 混合物调制成胺盐或盐酸盐,利用离子交换树脂或活性炭吸着色谱柱使 7-氨基-3-[(E)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的胺盐或盐酸盐除去的方法(例如参照专利文献 1)。

[专利文献 1] 特开平 7-188250 号公报

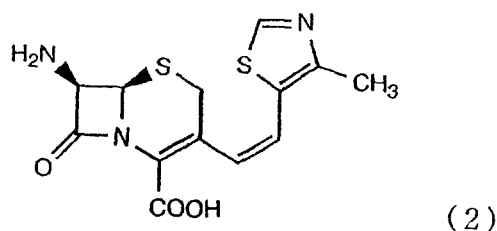
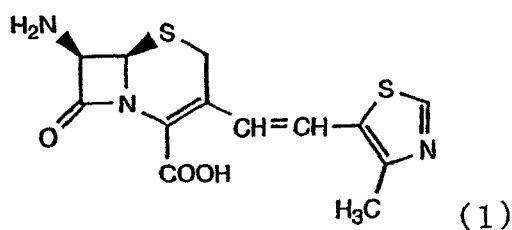
但是,根据该文献中述载的方法,在其实施例4以及实施例5中,E体含量(率)分别为14%以及2%,并不能满足需要。

最近,特别在医药品制造业界,作为工业手段,使用利用色谱柱进行分离精制,但是溶出液的回收/柱充填剂的再生等负担大,可以说并不是最合适的手段。而且,在医药品制造中提高纯度以及数%的制造量显著地反映药效以及生产,希望一种以更高纯度且高收率的制造方法。

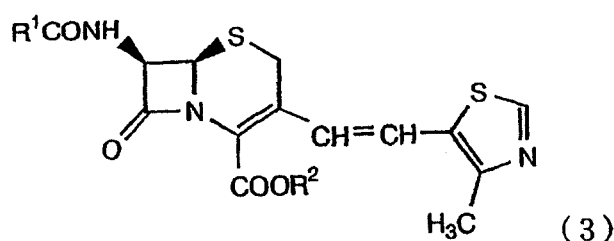
本发明的课题是提供一种E体含率极少的7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其盐的经济上有优势的制造方法。

发明内容

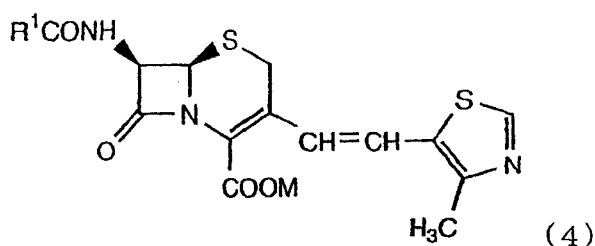
1. 提高了式(2)表示的7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的含率的、式(1)表示的7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的制造方法,其特征在于,在式(1)表示的7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐的水溶液中添加高度多孔聚合物以及/或活性炭进行处理。



2. 提高了式(2)表示的 7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的含率的、式(1)表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐的制造方法, 其特征在于, 对于式(3)表示的 7-取代酰基氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸化合物进行 4 位羧酸保护基的脱保护反应, 用选自碱金属氢氧化物、碱金属碳酸氢盐、以及碱金属碳酸盐中化合物的至少 1 种的水溶液处理, 得到式(4)的 7-取代酰基氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐后, 在水溶液中实施酶反应得到式(1)的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐的水溶液, 在该水溶液中添加高度多孔聚合物以及/或活性炭进行处理。



[式中, R^1 表示苄基或苯氧基甲基, R^2 表示羧酸保护基。]



[式中, R^1 与前述同义, M 表示碱金属。]

本发明人为了解决上述课题, 进行了反复研究, 结果使人惊讶地发现, 通过用高度多孔聚合物以及/或活性炭处理, 使 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸成为碱金属盐, 简单且高收率地得到了高纯度的 Z 体。

本发明中，作为用 M 表示的碱金属原子，优选锂原子、钠原子、钾原子。其中，从经济的观点看特别优选钠原子、钾原子。

本发明通过在式 (1) 表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐的水溶液中直接加入高度多孔聚合物以及/或活性炭，仅在短时间进行处理，就能以极高的选择性除去 E 体。特别优选的是如果添加上述高度多孔聚合物以及/或活性炭，搅拌，能进一步促进 E 体的除去。

本发明中使用的式 (1) 表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸是公知化合物，对于 E 体含率没有特别限制，但是为了获得进一步提高 Z 体含率的式 (1) 表示的化合物，可以为 1~30% 程度、优选 1~20% 程度、更优选 1~18% 程度，通过反复进行本方法，可以期待进一步提高 Z 体含率，因此小于 1% 也可以。

式 (1) 的化合物的碱金属盐的水溶液，通过用氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等的碱金属氢氧化物，碳酸氢钠等的碱金属碳酸氢盐，碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂等的碱金属碳酸盐的水溶液处理与其相当的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸可以容易地获得，也可以直接使用通过后述的反应式 1 的制造工序得到的含有式 (1') 的化合物的水溶液。

本发明中，式 (1) 的化合物的碱金属盐的水溶液中的浓度不一定是重要的，只要是式 (1) 的化合物的碱金属盐充分溶解的程度的浓度，可以适宜设定。

本发明中使用的高度多孔聚合物没有特别限制，可举出母体结构为甲基丙烯酸酯共重合型树脂等的丙烯酸系树脂、苯酚-酚醛清漆型树脂等的酚系树脂、苯乙烯-二乙烯基苯共重合型树脂等的苯乙烯系树脂的高度多孔聚合物，其中，优选母体结构是苯乙烯系树脂的高度多孔聚合物，进一步优选比表面积为 $400\text{m}^2/\text{g}$ 以上、特别是 $400\sim 1000\text{m}^2/\text{g}$ 的高度多孔聚合物。作为这样的高度多孔聚合物，可举出例如三菱化学 (株) 制 HP-20、SP-207、Rohm-Haas 社制 XAD-1180、XAD-1600、

Toso-Haas 社制 AmberchromCG-161 等。他们可单独或者 2 种以上混合使用。

这些高度多孔聚合物的使用量相对于式(1)表示的化合物 1 重量份可为 0.1~5 重量份、优选 0.3~4 重量份、更优选 0.5~3 重量份程度。处理温度可以保持在-20~50℃、优选-10~30℃、更优选 0~10℃的范围。处理时间在数分~2 小时程度就足以。处理结束后,高度多孔聚合物可以通过过滤或离心分离这样的通常的分离手段进行分离。

作为本发明中使用的活性炭,不管氯化锌炭或是水蒸气炭这样的活性炭的种类,可以没有限制地使用一般的活性炭。另外,也可以它们混合起来使用。

这些活性炭的使用量,相对于式(1)表示的化合物的碱金属盐 1 重量份,可以为 0.1~5 重量份、优选 0.3~4 重量份、更优选 0.5~3 重量份程度。活性炭的含水率也没有特别的限制,50%含水活性炭或者含水率 10%程度的所谓 Dry 活性炭均可以。处理温度可以保持在-20~50℃、优选-10~30℃、更优选 0~10℃的范围。处理时间在数分~2 小时程度就足以。处理结束后,活性炭可以通过过滤或者离心分离这样的通常的分离手段除去。

获得的式(2)表示的 7-氨基-3-[(Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的含率提高了的式(1)表示的化合物的碱金属盐的水溶液中加入盐酸等酸,将其 pH 调整到 3.0~4.3,由此可以成为式(2)表示的 Z 体化合物的含率提高了的式(1)表示的化合物。该式(1)表示的化合物作为结晶在水中析出,将该结晶通过过滤或者离心分离这样的通常的分离手段进行分离,用水以及为了促进干燥,用丙酮洗涤后干燥获得。

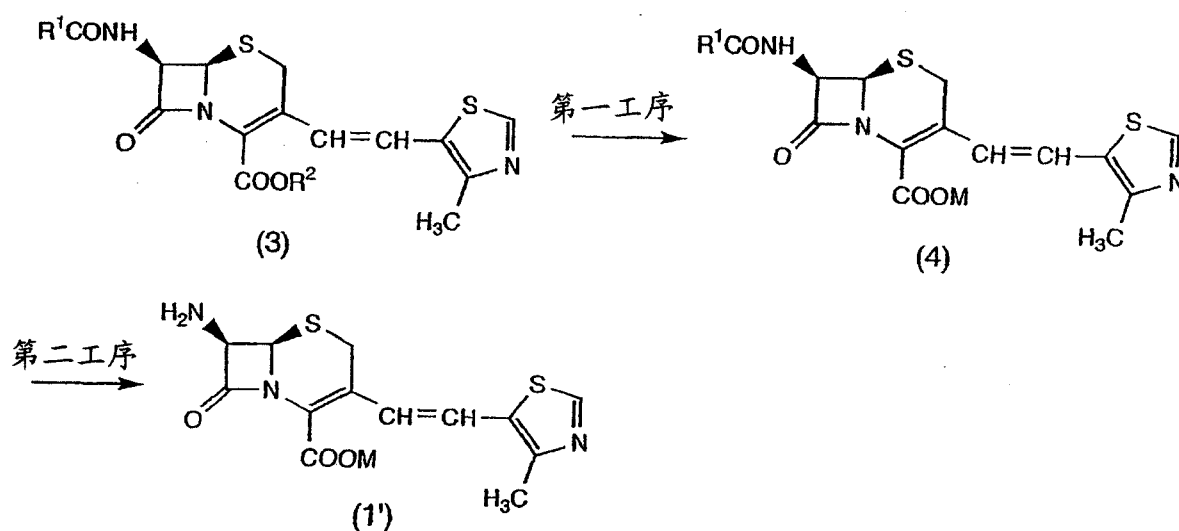
根据本发明的方法,例如可以经过 1 次反应,得到 E 体含率比 0.1% (重量%, 以下同样) 还要少, Z 体含率非常高,具体地说, Z 体含率 99% 以上、优选 99~100%、更优选 99.5~99.99%、99.75~99.96%、99.9~99.95% 的 7-氨基-3-[2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢

烯-4-羧酸。进一步，根据本发明，可以以高收率得到 Z 体。通过反复进行反应，可以提高 Z 体的含率。另外，本说明书中，所谓的 E 体含率意味着 E 体以及 Z 体中的 E 体存在比例，可按照下式求出。

E 体含率 (%) = $100 \times (\text{E 体存在量}) / \{ (\text{E 体存在量}) + (\text{Z 体存在量}) \}$

本发明中使用的式 (1) 表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐[式 (1') 表示的化合物]可以按照例如下述的反应式 1 进行制造。

反应式 1



[式中， R^1 表示苄基或苯氧基甲基。 R^2 表示羧酸保护基。M表示碱金属。]

根据上述反应式 1，进行式 (3) 表示的 7-取代酰基氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸化合物的 4 位的羧酸保护基的脱保护反应 (第一工序)，形成式 (4) 表示的 7-取代酰基氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐，然后进行 7 位的取代酰基的脱离反应 (第二工序)，可以制造本发明中使用的式 (1') 表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸碱金属盐。

R^2 表示的羧酸保护基没有特别的限制，可以使用公知基团。例如，可以举出 Theodora W. Greene 著 1981 年 John Wiley & Sons, Inc. 出

版的“Protective Groups in Organic Synthesis”的第5章（152~192页）中记载的基团。其中，优选苯环上具有电子供给性基团作为取代基的苄基以及/或苯环上具有电子供给性基团作为取代基的二苄基甲基。作为电子供给性基团的具体例，可举出甲基、乙基、叔丁基等碳数1~6的烷基、羟基、甲氧基、乙氧基等碳数1~6的烷氧基。二苄基甲基の場合，也可以包括取代或非取代的苯基通过亚甲基链或者杂原子在分子内结合的形式。作为在苯环上具有作为取代基的电子供给性基团的苄基以及/或在苯环上具有作为取代基的电子供给性基团的二苄基甲基的具体例，可举出苄基、对甲氧基苄基、邻甲氧基苄基、二苄基甲基、3,4,5-三甲氧基苄基、3,5-二甲氧基-4-羟基苄基、2,4,6-三甲基苄基、胡椒基、二甲苄基甲基、萘甲基、9-蒽基等。其中，从经济的观点特别优选可以容易买到的对甲氧基苄基、二苄基甲基。

第一工序的反应中作为 β -内酰胺化合物的该羧酸保护基的脱保护反应可以利用一般已知的各种手段。例如，已知使用贵金属催化剂的接触还原的方法、用酸处理的方法等。此外，后者的方法中，还已知使用三氟乙酸的方法〔J. Am. Chem. Soc. 91, 5674 (1969)〕、使用甲酸的方法〔Chem. Pharm. Bull. 30, 4545 (1982)〕、在苯甲醚存在下与氯化铝作用的方法〔Tetrahedron Lett. 2793 (1979)〕等，从经济上和从操作简便的观点看，在酚类中进行该脱保护反应的方法（特公平6-4638号公报）有特别的优势。

在本工序中的4位羧酸保护基的脱保护反应中，作为适合使用的酚类的例子，可举出例如苯酚、氯苯酚、甲酚、甲氧基苯酚、萘酚等，这些酚类可以单独或二种以上混合使用均可以。本方法中使用的酚类不仅仅作为试剂，也有作为溶剂的功能，所以特别优选熔点低的苯酚、甲酚。使用酚类的場合，作为辅助溶剂，可以将例如水、二氯甲烷、氯仿等卤化烃溶剂，丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁酮等酮类溶剂，乙酸乙酯、乙酸丁酯等酯类溶剂等单独或者二种以上混合以相对酚类50%以下的范围添加。酚类的使用量相对于式(3)表示的化合物1重

量份，可以是 0.5~500 重量份、优选 1~200 重量份、更优选 1~50 重量份左右。上述反应的温度，根据使用的酚类的种类而不同，所以不能一概而论，从反应物以及生成物的稳定性的观点考虑，如果在 -20~100℃、优选 -10~70℃、更优选 0~60℃ 的范围进行是有利的。反应时间没有特别的限定，进行到式 (3) 表示的化合物几乎消失为止就可以。还根据反应温度而不同，一般进行到 0.5~12 小时左右，反应结束。另外，本工序中，在反应系内添加催化剂量的酸，可以以更短时间结束反应。本工序中，作为适合使用的酸性催化剂的例子，可举出例如盐酸、硫酸、高氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等。这些可以单独或者二种以上混合使用。催化剂的使用量根据其种类稍有不同，一般地，相对于式 (3) 表示的化合物为 0.01~100mol%、优选 0.01~50mol%、更优选 0.01~10mol%。反应结束后，可以用通常的提取操作容易得到式 (4) 表示的化合物。例如，在反应结束后的溶液中加入作为有机溶剂的甲基乙基酮、甲基异丁酮等的酮系溶剂，乙酸乙酯、乙酸丁酯等的酯系溶剂，二氯甲烷、氯仿等的卤化烃溶剂，苯、甲苯等的芳香族烃溶剂，二乙基醚、二异丙基醚等的醚系溶剂，作为水层，加入氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液、氢氧化锂水溶液等的碱金属氢氧化物水溶液，碳酸氢钠水溶液、碳酸钠水溶液、碳酸钾水溶液、碳酸锂水溶液等的碱金属盐的水溶液，由此，将酚类去除到有机溶剂层中，可以容易获得式 (4) 表示的碱金属盐的水溶液。

在第二工序的反应中，可适合采用酶反应。7 位的取代酰基的脱离可以通过酶反应，容易地且以大致定量的收率进行实施。为了长时间地保持酶活性，通常反应溶剂在水系中进行。第一工序中，为了使式 (4) 表示的化合物能够以碱金属盐的形态作为水溶液得到，直接在该水溶液中分别加入盘尼西林 G 酰基转移酶（也称作盘尼西林 G 酰胺酶），将反应温度以及 pH 保持在规定的范围，同时进行反应直到式 (4) 的化合物基本上消失为止即可。作为盘尼西林-G 酰基转移酶，可举出例如 BOEHRINGER MANNHEIM 社制：盘尼西林-G 酰胺酶 PGA-150，

PGA-300, PGA-450、DALAS BIOTECH LIMITED 社制: 盘尼西林-G 酰基转移酶(酶)、Roche Molecular Biochemicals 社制: 盘尼西林-G 酰胺酶、Altus Biologics Inc. 社制: SynthaCLEC-PA 等。反应基本上定量地进行, 得到式(1')表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸碱金属盐。

这里所用的酶的使用量相对于式(4)表示的化合物 1 重量份可以为 0.1~5 重量份、优选 0.3~1 重量份、更优选 0.4~0.7 重量份左右。作为上述反应的温度, 根据使用的酶的种类而不同, 因此不能一概而论, 可以在 10~50℃、优选 15~40℃、更优选 20~35℃的范围内进行。作为上述反应的 pH 根据使用的酶的种类而不同, 因此不能一概而论, 在 7.0~9.5、优选 7.3~9.0、更优选 7.5~8.8 的范围。反应时间没有特别的限定, 可以进行到式(4)表示的化合物基本消失为止就可以。还根据反应温度以及 pH 而不同, 一般为 0.5~12 小时左右, 反应结束。上述反应中伴随着反应进行产生苯基乙酸衍生物, 因此反应体系内的 pH 降低。为了使反应体系的 pH 保持在规定的范围内, 将氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液、氢氧化锂水溶液等的碱金属氢氧化物水溶液, 碳酸氢钠水溶液、碳酸钠水溶液、碳酸钾水溶液、碳酸锂水溶液等的碱金属碳酸盐水溶液等单独或者二种以上混合加入。反应结束后, 通过过滤或者离心分离这样的通常的分离手段分离酶, 可以以水系分离母液的形式得到式(1)表示的 7-氨基-3-[2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸的碱金属盐。

根据本反应式 1 表示的制造工序, 可得到以水溶液形态的式(1')表示的 7-氨基-3-[(E/Z)-2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸碱金属盐。因此, 不需要通过晶析、分离进行分离, 式(1')表示的化合物可以适用本发明的方法。

另外, 从本反应式 1 表示的式(3)的化合物经过式(4)的化合物, 制造式(1')的化合物, 进一步制造式(1)的化合物的方法是新的方法, 因为可以直接使用获得的水溶液, 所以优选。

具体实施方式

以下，举出参考例、实施例、试验例，对本发明进行具体的说明，但是本发明并不受到这些的任何限制。

以下，举出实施例、比较例以及参考例对本发明进行更清楚地说明。

另外，以式(1)表示的化合物表示为化合物(1)，以式(1')表示的化合物表示为化合物(1')，以式(2)表示的化合物表示为化合物(2)，以式(3)表示的化合物表示为化合物(3)，以式(4)表示的化合物表示为化合物(4)。

还有，各实施例中的E体含率以及Z体含率用HPLC得到的各面积值作为各自的存在量，用上述式决定。测定条件如下所示。

a) 适用于化合物(3)

柱[YMC-AM312(ODS) 6.0φ × 150mm]、柱温度(25℃附近圆点的一定温度)、流动相(将乙腈/缓冲液 = 50/50、缓冲液: NaH₂PO₄ · 2H₂O 7.29g、Na₂HPO₄ 0.464g 溶解在蒸馏水 1L 中。)、流量(1.0mL/min.)、检测波长(274nm)、注入量(10μL)、扫描时间: 45分、Z体保留时间(16~17分)、E体保留时间(21~22分)

b) 适用于化合物(1)以及(2)

柱[Waters Symmetry Shield RP8 5μm (4.6φ × 250mm)]、柱温度(30℃附近的一定温度)、流动相(将乙腈/缓冲液 = 3/97、缓冲液: NH₄H₂PO₄ 2.9g 溶解在蒸馏水约 900mL 中。用磷酸调整 pH 至 2.0 后，加入蒸馏水准确调整为 1L。)、流量(1.0mL/min.)、检测波长(254nm)、注入量(10μL)、扫描时间: 30分、Z体保留时间(6.5~7.5分)、E体保留时间(9.5~10.5分)

实施例 1

[操作 1] 称量 E 体含率 10% 的化合物(3) (R¹ = 苄基、R² = 二苯基甲基) 10g，放入 500mL 四口烧瓶中，加入苯酚 55mL，在 50~55℃ 搅拌 5 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 100mL 以及 5% 碳酸氢钠水溶液 200mL 后，冷却到 10℃ 以下。除去有机层，收集水层，用乙酸乙酯 150mL

洗涤 3 回，得到化合物 (4) ($R^1 =$ 苄基、 $M =$ 钠) 的水溶液。向该水溶液中添加 PGA-450 5g，在 20~30℃、用 5% 碳酸钠水溶液，一边控制在 $pH = 7.5 \sim 8.5$ 的范围内，一边进行 3 小时反应。反应结束后，过滤除去酶，在烧瓶中得到化合物 (1') ($M =$ 钠) 的水溶液。在该水溶液中相当于存在 E 体含率 10% 的化合物 (1') 4.77g (收率 84.0%)。

[操作 2] 将该水溶液冷却到 10℃ 以下后、添加活性炭 5g，搅拌 1 小时。过滤除去活性炭，在滤液中加入 4N-盐酸调节 pH 为 4.0，在 10℃ 以下的温度熟化 1 小时。过滤收集析出的结晶，用水以及丙酮洗涤结晶并干燥后，得到提高了化合物 (2) 的含率的化合物 (1)。

收量: 3.82g

Z 体收率: 95.0% (操作 2)、79.8% (操作 1 + 2)

E 体含率: 0.09% (Z 体含率: 99.91%)

1H -NMR (0.2mol/L- DCI/D_2O ppm from TSP): 2.53 (3H, s, CH_3), 3.56~3.61 (1H, d, S-CH(H), 18.4Hz), 3.75~3.80 (1H, d, S-CH(H), 18.4Hz), 5.26~5.27 (1H, d, S-CH, 5.2Hz), 5.45~5.46 (1H, d, N-CH, 5.2Hz), 6.79 (2H, s, HC=CH), 9.79 (1H, s, S-CH=N)

实施例 2

[操作 1] 称量 E 体含率 9% 的化合物 (3) ($R^1 =$ 苄基、 $R^2 =$ 对甲氧基苄基) 10g，放入 500mL 四口烧瓶中，加入甲酚 60mL，在 45~50℃ 搅拌 10 小时。向反应液中加入乙酸丁酯 100mL 以及 5% 碳酸氢钠水溶液 200mL 后，冷却到 10℃ 以下。除去有机层，收集水层，用乙酸丁酯 150mL 洗涤 3 回，得到化合物 (4) ($R^1 =$ 苄基、 $M =$ 钠) 的水溶液。向该水溶液中添加 PGA-450 (5g)，在 20~30℃、用 5% 碳酸钠水溶液，一边控制在 $pH = 7.5 \sim 8.5$ 的范围内，一边进行 3 小时反应。反应结束后，过滤除去酶，在烧瓶中得到化合物 (1') ($M =$ 钠) 的水溶液。在该水溶液中相当于存在 E 体含率 9% 的化合物 (1') 5.29g (收率 86.0%)。

[操作 2] 将该水溶液冷却到 10℃ 以下后、添加活性炭 4.5g，搅拌 1 小时。过滤除去活性炭，在滤液中加入 4N-盐酸调节 pH 为 4.0，

在 10℃ 以下的温度熟化 1 小时。过滤收集析出的结晶，用水以及丙酮洗涤结晶并干燥后，得到提高了化合物 (2) 的含率的化合物 (1)。化合物 (1) 的结构用 $^1\text{H-NMR}$ 确认。

收量：4.30g

Z 体收率：95.5% (操作 2)、82.1% (操作 1 + 2)

E 体含率：0.08% (Z 体含率：99.92%)

实施例 3

[操作 1] 称量 E 体含率 15% 的化合物 (3) ($R^1 =$ 苯氧基甲基、 $R^2 =$ 对甲氧基苄基) 10g, 放入 500mL 四口烧瓶中, 加入苯酚/甲酚 (1/1) 混合溶剂 50mL, 在 50~60℃ 搅拌 4 小时。向反应液中加入甲基异丁基酮 100mL 以及 5% 碳酸氢钠水溶液 200mL 后, 冷却到 10℃ 以下。除去有机层, 收集水层, 用甲基异丁基酮 150mL 洗涤 3 回, 得到化合物 (4) ($R^1 =$ 苯氧基甲基、 $M =$ 钠) 的水溶液。向该水溶液中添加 PGA-450 (5g), 在 25~30℃、用 5% 碳酸钠水溶液, 一边控制在 $\text{pH} = 7.7 \sim 8.7$ 的范围内, 一边进行 4 小时反应。反应结束后, 过滤除去酶, 得到化合物 (1') ($M =$ 钠) 的水溶液。在该水溶液中相当于存在 E 体含率 15% 的化合物 (1') 4.84g (收率 80.9%)。

[操作 2] 将该水溶液冷却到 10℃ 以下后、添加活性炭 6g, 搅拌 1 小时。过滤除去活性炭, 在滤液中加入 4N-盐酸调节 pH 为 4.0, 在 10℃ 以下的温度熟化 1 小时。过滤收集析出的结晶, 用水以及丙酮洗涤结晶并干燥后, 得到提高了化合物 (2) 的含率的化合物 (1)。化合物 (1) 的结构用 $^1\text{H-NMR}$ 确认。

收量：3.56g

Z 体收率：92.5% (操作 2)、74.8% (操作 1 + 2)

E 体含率：0.10% (Z 体含率：99.90%)

实施例 4

[操作 1] 称量 E 体含率 12% 的化合物 (3) ($R^1 =$ 苯氧基甲基、 $R^2 =$ 二苯基甲基) 10g, 放入 500mL 四口烧瓶中, 加入苯酚 45mL, 在 55~60℃ 搅拌 4 小时。向反应液中加入甲基乙基酮 100mL 以及 3% 碳酸

钾水溶液 200mL 后，冷却到 10℃ 以下。除去有机层，收集水层，用甲基乙基酮 150mL 洗涤 3 回，得到化合物 (4) ($R^1 =$ 苯氧基甲基、 $M =$ 钾) 的水溶液。向该水溶液中添加 PGA-450 (5g)，在 25~30℃、用 5% 碳酸钾水溶液，一边控制在 $pH = 7.7 \sim 8.7$ 的范围内，一边进行 4 小时反应。反应结束后，过滤除去酶，得到化合物 (1') ($M =$ 钾) 的水溶液。在该水溶液中相当于存在 E 体含率 12% 的化合物 (1') 4.93g (收率 85.1%)。

[操作 2] 将该水溶液冷却到 10℃ 以下后、添加活性炭 6g，搅拌 1 小时。过滤除去活性炭，在滤液中加入 4N-盐酸调节 pH 为 4.0，在 10℃ 以下的温度熟化 1 小时。过滤收集析出的结晶，用水以及丙酮洗涤结晶并干燥后，得到提高了化合物 (2) 的含率的化合物 (1)。化合物 (1) 的结构用 ^1H-NMR 确认。

收量: 3.65g

Z 体收率: 94.1% (操作 2)、80.0% (操作 1 + 2)

E 体含率: 0.10% (Z 体含率: 99.90%)

实施例 5

[操作 1] 称量 E 体含率 10% 的化合物 (3) ($R^1 =$ 苄基、 $R^2 = 2, 4, 6$ -三甲基苄基) 10g，放入 500mL 四口烧瓶中，加入苯酚 50mL 以及浓盐酸 0.1mL，在 45~50℃ 搅拌 4 小时。向反应液中加入二氯甲烷 200mL 以及 5% 碳酸氢钠水溶液 200mL 后，冷却到 10℃ 以下。除去有机层，收集水层，用二氯甲烷 150mL 洗涤 5 回，得到化合物 (4) ($R^1 =$ 苄基、 $M =$ 钠) 的水溶液。向该水溶液中添加 PGA-450 (5g)，在 20~30℃、用 5% 碳酸钠水溶液，一边控制在 $pH = 7.5 \sim 8.5$ 的范围内，一边进行 3 小时反应。反应结束后，过滤除去酶，得到化合物 (1') ($M =$ 钠) 的水溶液。在该水溶液中相当于存在 E 体含率 10% 的化合物 (1') 5.00g (收率 83.0%)。

[操作 2] 将该水溶液冷却到 10℃ 以下后、添加活性炭 5g，搅拌 1 小时。过滤除去活性炭，在滤液中加入 4N-盐酸调节 pH 为 4.0，在 10℃ 以下的温度熟化 1 小时。过滤收集析出的结晶，用水以及丙酮洗

涂结晶并干燥后，得到提高了化合物（2）的含率的化合物（1）。化合物（1）的结构用 $^1\text{H-NMR}$ 确认。

收量：4.00g

Z 体收率：95.0%（操作 2）、78.9%（操作 1 + 2）

E 体含率：0.09%（Z 体含率：99.91%）

实施例 6

〔操作 1〕称量 E 体含率 10% 的化合物（3）（ $\text{R}^1 = \text{苄基}$ 、 $\text{R}^2 = \text{二苯基甲基}$ ）10g，放入 500mL 四口烧瓶中，加入苯酚 50mL 以及浓硫酸 0.1mL，在 50~55℃ 搅拌 3 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 100mL 以及 5% 碳酸氢钠水溶液 300mL 后，冷却到 10℃ 以下。除去有机层，收集水层，用乙酸乙酯 150mL 洗涤 3 回，得到化合物（4）（ $\text{R}^1 = \text{苄基}$ 、 $\text{M} = \text{钠}$ ）的水溶液。向该水溶液中添加 PGA-450（5g），在 20~30℃、用 5% 碳酸钠水溶液，一边控制在 $\text{pH} = 7.5 \sim 8.3$ 的范围内，一边进行 4 小时反应。反应结束后，过滤除去酶，得到化合物（1'）（ $\text{M} = \text{钠}$ ）的水溶液。在该水溶液中相当于存在 E 体含率 10% 的化合物（1'）4.89g（收率 86.1%）。

〔操作 2〕将该水溶液冷却到 10℃ 以下后、添加高度多孔聚合物（HP-20）15g，搅拌 1 小时。过滤除去该高度多孔聚合物，在滤液中加入 4N-盐酸调节 pH 为 4.0，在 10℃ 以下的温度熟化 1 小时。过滤收集析出的结晶，用水以及丙酮洗涤结晶并干燥后，得到提高了化合物（2）的含率的化合物（1）。化合物（1）用 $^1\text{H-NMR}$ 确认。

收量：3.91g

Z 体收率：94.9%（操作 2）、81.6%（操作 1 + 2）

E 体含率：0.09%（Z 体含率：99.91%）

实施例 7

〔操作 1〕称量 E 体含率 9% 的化合物（3）（ $\text{R}^1 = \text{苄基}$ 、 $\text{R}^2 = \text{对甲氧基苄基}$ ）10g，放入 500mL 四口烧瓶中，加入苯甲醚 30mL 以及冰冷下的三氟乙酸 100mL，在同温度下搅拌 1 小时。在减压下浓缩反应液后，加入乙酸丁酯 100mL 以及 5% 碳酸氢钠水溶液 200mL，冷却到 10℃

以下。除去有机层，收集水层，用乙酸丁酯 150mL 洗涤 3 回，得到化合物 (4) ($R^1 =$ 苄基、 $M =$ 钠) 的水溶液。向该水溶液中添加 PGA-450 (5g)，在 20~30℃、用 5% 碳酸钠水溶液，一边控制在 $pH = 7.5 \sim 8.5$ 的范围内，一边进行 3 小时反应。反应结束后，过滤除去酶，得到化合物 (1') ($M' =$ 钠) 的水溶液。在该水溶液中相当于存在 E 体含率 9% 的化合物 (1') 5.22g (收率 84.9%)。

[操作 2] 将该水溶液冷却到 10℃ 以下后、添加活性炭 5g，搅拌 1 小时。过滤除去活性炭，在滤液中加入 4N-盐酸调节 pH 为 4.0，在 10℃ 以下的温度熟化 1 小时。过滤收集析出的结晶，用水以及丙酮洗涤结晶并干燥后，得到提高了化合物 (2) 的含率的化合物 (1)。化合物 (1) 用 ^1H-NMR 确认。

收量: 4.25g

收率: 95.5% (操作 2)、81.1% (操作 1 + 2)

E 体含率: 0.09% (Z 体含率: 99.91%)

参考例 1

实施例 1~7 中得到的 E 异构体含率少的化合物 (1) 都可高效变换为头孢托仑匹伏。例如由实施例 1 得到的化合物 (1) 通过专利 2846186 号公报和有机化学合成协会志第 60 卷，第 2 期，155-161 页 (2002 年) 中记载的方法可以制造头孢托仑匹伏。

产业上利用的可能性

根据本发明的制造方法，通过使 E 体和 Z 体的几何异构体混合存在的 7-氨基-3-[2-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸成为碱金属盐，能以高收率极其简便地得到具有极高 Z 体含率的 7-氨基-3-[2-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基]-3-头孢烯-4-羧酸以及其碱金属盐。